

Reaktionen von Dienolaten des (*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-ons mit Aldehyden und Ketonen – ein chirales Acetessigester-*d*⁴-Reagens¹⁾

Dieter Seebach*, Ulf Mißblitz^{2a)} und Peter Uhlmann^{2b)}

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich

Eingegangen am 30. März 1991

Key Words: (*R*)-3-Hydroxybutyric acid / Aldol addition, regioselective, steric course of / 1,3-Dioxin-4-ones, lithium dienolates of / EPC synthesis

Reactions of Dienolates from (*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one with Aldehydes and Ketones – a Chiral Acetoacetic Ester *d*⁴-Reagent¹⁾

Dienolate derivatives **2** of the readily available (*R*)-2-*tert*-butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**1**) were generated with Li, Na, or K hexamethyldisilazamide or from the corresponding silyldienol ethers [2, M = SiMe₃, Si(*t*Bu)Me₂]. The lithium dienolate reacts with acetaldehyde at C-5 to give **3** (diastereoselectivity 20:1). In contrast, products **6a–g** of hydroxybenzylation at the exocyclic C-1' position are formed highly regioselectively with aromatic aldehydes and ketones (diastereoselectivity ≤ 3:1). Surprisingly, a 1,2-adduct at the exocyclic position (such as **8**) was obtained only in the reaction

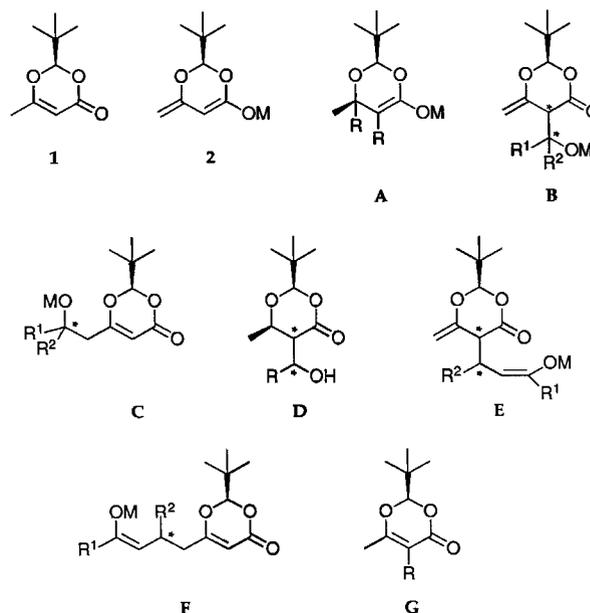
of α,β -unsaturated aldehydes with silylenol ethers 2-SiMe₃ or -Si(*t*Bu)Me₂ in the presence of Lewis acids. The same aldehydes combine with the Li dienolate in a Michael addition at the exocyclic carbon (*a*³/*d*⁴ coupling, diastereoselectivity 20:1, products **10**), with the new stereogenic center being formed in a 1,5-position remote from the stereogenic center of the dienolate reagent. The configurational assignments rest upon chemical correlation and upon NOE measurements. The stereochemical course of the dienolate reactions is discussed.

1. Zielsetzung. Dienolat + Enon – vielfältige Reaktionsmöglichkeiten!

Das aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure zugängliche Dioxinon **1** erwies sich als wertvoller Baustein für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen (EPC-Synthese^{3,4)}. Die 1,4-Addition von Cupraten, mit Kupfer(I)-iodid dotierten Grignard-Reagenzien, Thiolaten und katalytisch aktiviertem Wasserstoff führt ausschließlich mit der relativen Topizität *ul*⁵⁾ zu den entsprechenden Dioxanonon, aus denen die enantiomerenreinen 3-Hydroxycarbonsäuren freigesetzt werden können⁴⁾.

Um das Potential dieses Bausteins in der EPC-Synthese weiter auszuschöpfen, erschien es uns vielversprechend, die Reaktivität des durch Deprotonierung von **1** zugänglichen Dienolates **2** – eines chiralen Syntheseäquivalents^{6a)} des Acetessigester-Dianions^{6b)} – anhand von Aldolreaktionen zu untersuchen. Obwohl dies für die bei tiefer Temperatur schnell ablaufenden Aldoladditionen nicht so wichtig ist wie bei Alkylierungen, sei hier darauf hingewiesen, daß die verschiedenen Dienolate **2** (M = Li, Na, K) viel stabiler sind als die vom Dioxanonon abgeleiteten einfachen Enolate, Typ A, welche je nach Substitutionsmuster schon oberhalb –50 °C zerfallen.

Die Aldolreaktion von **2** mit Aldehyden und Ketonen könnte prinzipiell zu zwei regioisomeren Primäraddukten des Typs B oder C (*a*¹/*d*²- bzw. *a*¹/*d*⁴-Kombination der Reaktanden) führen. Die früher beobachteten Diastereoselektivitäten bis über 90% bei der Addition des einfachen Dioxanonolates an Aldehyde^{3d)} (→ D) gaben dabei zu der Hoffnung Anlaß, daß sich auch Produkte B mit brauchbarer



Selektivität bilden würden. Für α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone sind neben Produkten des Typs B und C die 1,4-Addukte des Typs E und F (*a*³/*d*²- bzw. *a*³/*d*⁴-Kombination der Reaktanden) zu erwarten. Schließlich mußte damit gerechnet werden, daß die exocyclischen, nicht konjugierten Doppelbindungen in den an C-5 des Dioxanringes entstandenen Addukten (B, E) unter den basischen oder Lewis-sauren Reaktionsbedingungen oder bei der wäßrigen Aufarbeitung zu Dioxinonen des Typs G isomerisieren würden.

Unser besonderes Interesse galt nun der Frage, inwieweit Aldolreaktionen mit dem Dienolat **2** unter geeigneten Reaktionsbedingungen nicht nur regioselektiv, sondern – unter 1,5-Induktion – auch diastereoselektiv durchgeführt werden können.

2. Aldol- und Michael-Addukte des Dioxinons **1**

Wie berichtet, läßt sich das Dioxinon **1** aus Poly-(*R*)-3-Hydroxybuttersäure³⁾ gewinnen. Die nach Depolymerisierung erhaltene monomere (*R*)-3-Hydroxybuttersäure^{3b)} wird anschließend mit Pivalaldehyd in 50–70% Ausbeute acetalisiert; nachfolgende NBS-Bromierung und katalytische Hydrodebromierung ergibt mit 60% Ausbeute⁷⁾ den enantiomerenreinen Acetessigester-Baustein **1**. Die hier beschriebenen Versuche wurden ausschließlich mit dem (*R*)-Enantiomeren durchgeführt, aus der (*S*)-Hydroxybuttersäure^{3h)} ist natürlich *ent*-**1** zugänglich, so daß alle in dieser Arbeit gezeigten Produkte in der enantiomeren Form ebenso leicht zugänglich sind.

Für die Erzeugung der Dienolate **2**, M = Li, Na, K, erwiesen sich die entsprechenden Alkali-bis(trimethylsilyl)amide als besonders geeignet, während gängige Basen wie Lithium-diisopropylamid oder Lithium-tetramethylpiperidid ohne Cosolventien wie Hexamethylphosphorsäuretriimid (HMPA) oder Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) versagten. Die entsprechenden Dienolsilylether **2**, M = SiMe₃, Si(*t*Bu)Me₂, ließen sich schließlich quantitativ durch Silylierung von **2**, M = Na, mit Trimethyl- bzw. *tert*-Butyldimethylchlorosilan herstellen.

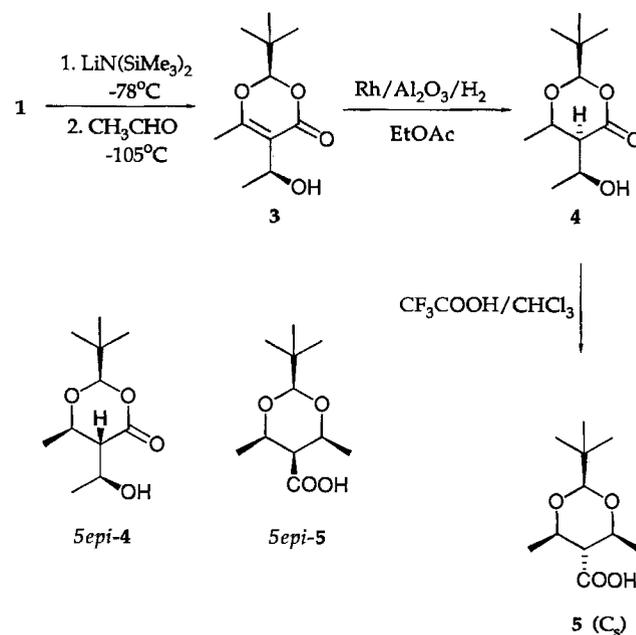
Die Reaktionen der so erzeugten Dienolate **2**, M = Li, Na, K und der entsprechenden Dienolsilylether **2**, M = SiMe₃, Si(*t*Bu)Me₂ mit Aldehyden und Ketonen, führten im folgenden überraschend unter *regio*selektiver Kombination der Reaktanden je nach Metall, Bedingungen und Typ von Carbonylverbindung zu unterschiedlichen Typen von C–C-Verknüpfungsprodukten.

*a*¹/*d*²-Kombination der Reaktanden (Typ **B**, **G**): Das bei –78°C aus **1** durch Deprotonierung mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid erzeugte Dienolat **2**, M = Li, reagiert mit Acetaldehyd bei –105°C innerhalb 1 h bevorzugt⁸⁾ am ringständigen C-5 mit hoher Diastereoselektivität (20:1) zum Addukt **3** in 42% Ausbeute.

Die Konfiguration des neu entstandenen stereogenen Zentrums in **3** wurde durch folgende Reaktionssequenz festgelegt: diastereoselektive katalytische Hydrierung von **3** mit Rhodium auf Aluminiumoxid ergab in 71% Ausbeute das Dioxanon **4**, das mit Trifluoressigsäure in Chloroform quantitativ zur C_s-symmetrischen (optisch inaktiven) Dioxancarbonsäure **5** umgelagert wurde (Schema 1). Die relative Stellung der Substituenten am Sechsring von **4** und **5** ist durch NOE-Messungen gestützt. Außerdem sind die hier erhaltenen Verbindungen **4** und **5** jeweils an C-5 epimer zu dem mit dem Dioxanon-Enolat resultierenden^{3d)} Produkt *epi*-**4** bzw. dem (wie **5**) achiralen *epi*-**5**!

*a*¹/*d*⁴-Kombination der Reaktanden (Typ **C**): Wie der *aliphatische* Aldehyd vereinigen sich *aromatische* Aldehyde bei –105°C, *aromatische* Ketone dagegen erst bei –78°C in befriedigenden Ausbeuten innerhalb 1 h mit dem Lithium-Dienolat **2** zu den C-1'-Hydroxybenzylierungsprodukten **6a–g**. Die Stereoselektivität (≤3:1) hängt hierbei – im

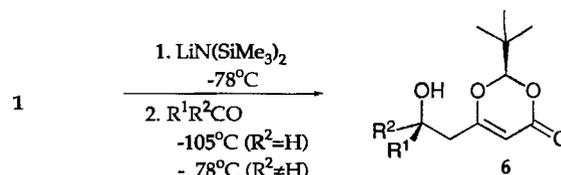
Schema 1



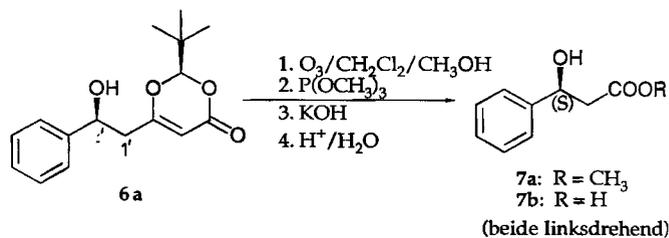
Gegensatz zur Ausbeute (14–95%) – nicht von der Substitution des Arens ab.

Exemplarisch wurde die Konfiguration des neuen stereogenen Zentrums an C-1' für **6a** belegt. Durch Umkristallisieren enantiomerenrein gewonnenes **6a** wurde bei –78°C in Methanol ozonolysiert. Aufarbeitung mit Trimethylphosphit und anschließende Verseifung des Methylrestes **7a** führte in 24% Ausbeute zur (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpro-

Schema 2



R ¹	R ²	Ausb. [%]	Diastereoisomerenverhältnis
6a Phenyl	H	61	3:1
6b	CF ₃	95	2:1
6c <i>p</i> -Nitrophenyl	H	72	3:2
6d	CH ₃	50	3:2
6e <i>p</i> -Methoxyphenyl	H	14	3:1
6f Mesityl	H	27	3:1
6g 1-Naphthyl	H	60	3:1

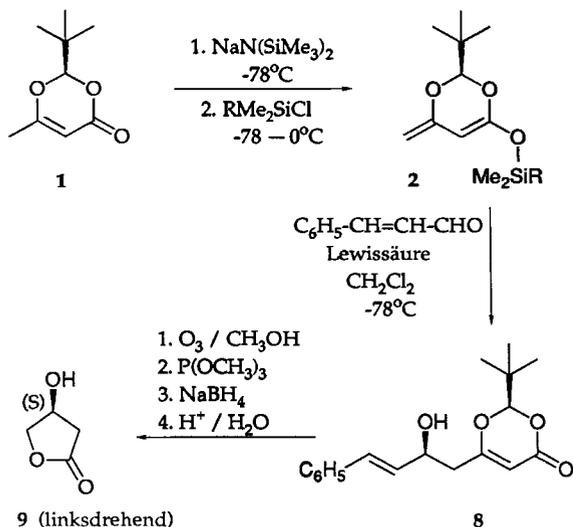


pionsäure (**7b**) [99% ee, laut Drehwertvergleich: $[\alpha]_D = -18.42$ ($c = 1.00$, EtOH)]⁹ (siehe Schema 2).

*a*¹/*d*⁴-Kombination mit Zimtaldehyd (Typ C): Für α,β -ungesättigte, β -arylstudierte Aldehyde, z. B. Zimtaldehyd, werden 1,2-Additionsprodukte am exocyclischen C-Atom nur bei der durch Lewis-Säuren katalysierten Aldolreaktion der Dienolsilylether **2**, $M = \text{SiMe}_3$, $\text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$, erhalten (Mukaiyama-Aldol-Variante). Setzt man den durch Deprotonierung von **1** mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid und anschließende Silylierung mit *tert*-Butyldimethylchlorosilan gewonnenen Dienolsilylether **2**, $M = \text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$, mit Zimtaldehyd in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid bei -78°C um, so erhält man das 1,2-Additionsprodukt **8** mit nur mäßiger Stereoselektivität (3:2) in 47% Ausbeute; ganz ohne erkennbare Diastereoselektivität verläuft schließlich die C–C-Verknüpfung zwischen **2**, $M = \text{SiMe}_3$, und Zimtaldehyd in Gegenwart von Zinn(IV)-chlorid oder Bortrifluorid–Diethylether-Komplex.

Die Konfiguration des stereogenen Zentrums an C-1' wurde für **8** (60% ds) durch Ozonspaltung bei -78°C , Aufarbeitung mit Trimethylphosphit, Reduktion mit Natriumborhydrid und nachfolgende Lactonisierung zum (*S*)-3-Hydroxybutyrolacton (**9**) {9% ee, laut Drehwertvergleich: $[\alpha]_D = -6.2$ ($c = 0.95$, EtOH)}¹⁰ festgelegt (siehe Schema 3).

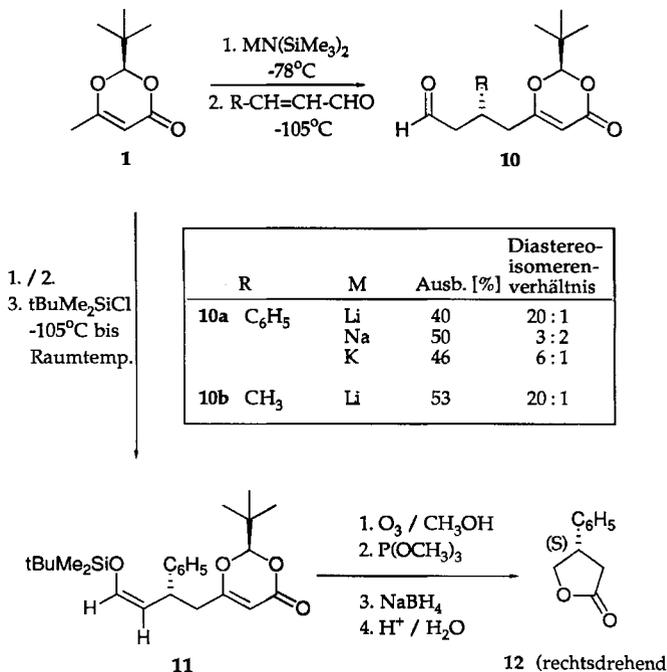
Schema 3



Lewisäure	R	Ausb. (%)	Diastereo- isomeren- verhältnis
TiCl_4	tBu	47	3 : 2
SnCl_4	Me	43	1 : 1
BF_3OEt_2	Me	40	1 : 1

*a*³/*d*⁴-Kombination mit Croton- und Zimtaldehyd (Typ F): Überraschend verlief schließlich die Reaktion des Dienolates **2**, $M = \text{Li}$, mit den α,β -ungesättigten Aldehyden bei -105°C innerhalb 1 h: diastereoselektiv (20:1) wurden in erster Linie⁹ die 1,4-Additionsprodukte **10a** bzw. **10b** iso-

Schema 4



1. / 2.
3. $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$
 -105°C bis
Raumtemp.

R	M	Ausb. [%]	Diastereo- isomeren- verhältnis
10a C_6H_5	Li	40	20 : 1
	Na	50	3 : 2
	K	46	6 : 1
10b CH_3	Li	53	20 : 1

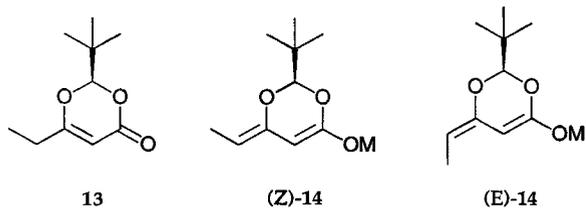
liert. Die entsprechend aus **1** durch Deprotonierung mit Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid hergestellten Dienolate **2**, $M = \text{Na}$ bzw. K , ergaben in vergleichbaren Experimenten mit Zimtaldehyd bei -105°C innerhalb 1 h weniger befriedigende Diastereoselektivitäten ($M = \text{Na}$: 3:2; $M = \text{K}$: 6:1) für die Bildung des Adduktes **10a**.

Die Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums wurde für **11**, das (*Z*)-Silylenolether-Derivat ($^3J = 11.7$ Hz) von **10a**, bestimmt. Hierzu wurde das aus dem Dienolat **2**, $M = \text{Li}$, und Zimtaldehyd intermediär gebildete Enolat mit *tert*-Butylchloridimethylsilan abgefangen, mit Ozon bei -78°C gespalten, mit Trimethylphosphit und Natriumborhydrid reaktiv aufgearbeitet und anschließend zum (*S*)-3-Phenylbutyrolacton (**12**) {28% ee, laut Drehwertvergleich: $[\alpha]_D = +13.9$ ($c = 1.24$, MeOH)}¹¹ lactonisiert (siehe Schema 4).

3. Mechanistische Erwägungen und Spekulationen

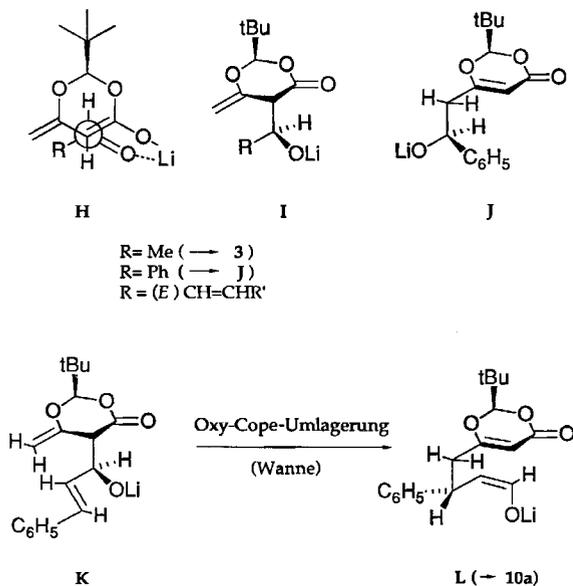
Eine Deutung des stereochemischen Verlaufs der Aldolreaktion muß vorerst spekulativ bleiben, vor allem, weil wir bisher keine mechanistischen Untersuchungen durchgeführt haben. So können wir, obgleich die Reaktionen alle ohne vorheriges Aufwärmen durch Zugabe von wäßriger Essigsäure oder Hydrogencarbonatlösung bei tiefer Temperatur gestoppt wurden, nicht ganz sicher sein, daß die isolierten Produkte aus kinetischer und nicht aus thermodynamischer Reaktionssteuerung resultieren. Auch haben Umsetzungen des Dienolats aus dem Ethyl-Analogen^{3c} **13** von **1** mit Aldehyden nicht die gewünschten Informationen über den stereochemischen Verlauf der Reaktionen an der exocyclischen CH_2 -Gruppe von **2** erbracht: einige orientierende Experimente mit den entsprechenden (wahrscheinlich *E/Z*-isome-

ren) Dienolaten **14**, $M = \text{Li, Na, K, SiMe}_3, \text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$ führten zum Teil zu komplexen, nicht auftrennbaren Diastereomergemischen¹²⁾.



Dennoch soll an dieser Stelle ein Versuch unternommen werden, die überraschenden Befunde, vor allem die hohen Selektivitäten der zu **3** und **10** führenden Reaktionen, zu interpretieren. Unter der Annahme, daß sich bei den Aldoladditionen des Dienolates **2**, $M = \text{Li}$, an Aldehyde primär stets das α -Additionsprodukt mit der relativen Topizität *lk* bildet (siehe **H** und **I** in Schema 5 und vgl. mit **D**^{3d)}), so ergibt sich das einfache Bild von Schema 5.

Schema 5



a) Das aus Acetaldehyd und dem Lithium-Dienolat **2** gebildete Primäraddukt **I**, $\text{R} = \text{CH}_3$, ist unter den Reaktionsbedingungen stabil; es erfolgt im basischen Medium oder spätestens bei der Aufarbeitung Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren konjugierten Doppelbindungssystem ($\rightarrow \mathbf{3}$).

b) Das Benzaldehyd-Addukt **I**, $\text{R} = \text{Ph}$, lagert sich (vor der Aufarbeitung) in das thermodynamisch stabilere Lithium-Alkoholat **J** um; diese Reaktion könnte dissoziativ (bei Benzaldehyd und besonders bei den aromatischen Ketonen sehr gut möglich!) oder im Sinne einer [1,3]-sigmatropen Verschiebung ablaufen; es ist auffällig, aber vielleicht zufällig so, daß dabei das isolierte Hauptprodukt einer *Si*, das hypothetische Primäraddukt aber einer *Re*-Verknüpfung am Carbonyl-C-Atom des Aldehyds entspringen würde¹³⁾.

c) Das primär aus dem Lithium-Dienolat und Zimtaldehyd gebildete Alkoholat **K** schließlich würde sich durch anionisch beschleunigte Oxy-Cope-Umlagerung aus der *Wannen-Konformation*¹⁴⁾ zum Lithium-Enolat **L** mit Konjugation von C,C- und C,O-Doppelbindung stabilisieren.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Gewährung eines Postdoktoranden-Stipendiums für U. M. (1987/88), der *Sandoz AG* (Basel), die auch diese Arbeit durch finanzielle Unterstützung gefördert hat, sowie der *BASF Aktiengesellschaft* (Ludwigshafen) und der *Marlborough Biopolymers Ltd.* (Billingham, GB) für die großzügige Lieferung von Pivalaldehyd und PHB, dem Ausgangsmaterial zur Herstellung von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und daraus des hier eingesetzten Eduktes **1**.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian EM 390, Bruker WM 300, Varian XL 300 ($\delta = 0$ für Tetramethylsilan). — ¹³C-NMR: Bruker WM 300, Varian XL 300 ($\delta = 0$ für Tetramethylsilan); die Interpretation wurde in der Regel anhand von DEPT-Spektren¹⁵⁾ vorgenommen. — IR: Perkin-Elmer 283. — MS: Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6M. — FC: Kieselgel 60 Merck (Korngröße 40–60 μm). — DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck. — Optischer Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}$: Perkin-Elmer 241. — Schmp.: Büchi 510, unkorrigierte Werte.

Herstellung von 2-M [$M = \text{Li, Na, K; SiMe}_3, \text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$]. — **2-Li**, -Na, -K: Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 10,0 mmol Metall-bis(trimethylsilyl)amid in THF [$M = \text{Li}$: 0,3 M in THF¹⁶⁾, $M = \text{Na}$: 1,0 M in THF¹⁶⁾ (Aldrich), $M = \text{K}$: 0,5 M in Toluol¹⁶⁾ (Aldrich)] tropfte man eine Lösung aus 1,70 g **1** (10,0 mmol) in 20 ml THF. Anschließend rührte man noch 1 h bei -78°C . — **2-SiMe₃**, - $\text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$: Zu einer Lösung aus 10,0 mmol **2-Na** ließ man bei -78°C 15,0 mmol pures oder in THF gelöstes Chlorsilan [$M = \text{SiMe}_3$: 1,90 ml Chlortrimethylsilan; $M = \text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$: 2,26 g *tert*-Butylchlordimethylsilan in 20 ml THF] tropfen. Man ließ innerhalb 14–16 h auf 0°C erwärmen und kondensierte alle im Ölpumpenvak. flüchtigen Bestandteile ab. — **2-SiMe₃**: ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]Benzol): $\delta = 0,15$ [s, 9H, Si(CH₃)₃], 1,05 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 3,98 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,85 (s, 1H). — **2-Si(tBu)Me₂**: ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]Benzol): $\delta = 0,08$ (s, 3H, SiCH₃), 0,12 (s, 3H, SiCH₃), 0,92 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 0,98 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 3,92 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,78 (s, 1H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) für die Aldolreaktion von 2-M ($M = \text{Li, Na, K}$) mit Aldehyden und Ketonen: Zu 2,0–10,0 mmol **2-M** ließ man 2,0–10,0 mmol Aldehyd bei -105°C bzw. 2,0–10,0 mmol Keton bei -78°C tropfen. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 h gerührt und anschließend mit 4–20 ml Essigsäure/THF (1:10) abgefangen und auf 0°C erwärmt. Man nahm in 20–100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Methylenchlorid (1:1) auf und trennte die organische Phase ab. Man extrahierte danach noch dreimal mit je 20–100 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Ölpumpenvak. bei Raumtemp. eingengt.

(*1'S,2R*)-*2-tert-Butyl-5-(1'-hydroxyethyl)-6-methyl-4H-1,3-dioxin-4-on* (**3**): Nach der AAV wurden 2,0 mmol **2-Li** mit 312 mg (7,1 mmol) auf -78°C vorgekühltem Acetaldehyd bei -105°C umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (99% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20×2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 170 mg (42%) **3** (99% ds), farblose Kristalle, Schmp. $59-60^\circ\text{C}$. — $[\alpha]_{\text{D}} = -215$ ($c = 1,0$ in Ethanol). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3450$ cm^{-1} ; 2980, 2970, 2930, 2900, 2870 (CH), 1705 (C=O), 1625 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,05$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1,50 (d, 3H, CH₃-C1'), 2,04 (s, 3H,

CH₃—C6), 3.28 (s, 1 H, OH), 4.55 (q, 1 H, 1'-H), 5.05 (s, 1 H, 2-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung): δ = 16.54, 22.79, 23.89, 34.18, 64.90, 105.80, 110.28, 163.58, 166.60. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 214 [M⁺] (0.8), 199 (23), 157 (14), 129 (25), 128 (20), 113 (100), 111 (85), 110 (12), 100 (98), 87 (18), 85 (26), 84 (13), 82 (20), 71 (35), 69 (38), 67 (15), 57 (22).

C₁₁H₁₈O₄ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.77 H 8.42

(2*R*,2'*S*)-2-*tert*-Butyl-6-(2'-hydroxy-2'-phenylethyl)-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6a**): Nach der AAV wurden 3.0 mmol 2-Li mit 318 mg Benzaldehyd (3.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (74% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 502 mg (61%) **6a** (77% ds). Umkristallisieren aus *n*-Pentan/Methylenchlorid ergab 266 mg (32%) **6a** (99% ds), farblose Nadeln, Schmp. 103 °C. — [α]_D = -114 (c = 1.0 in Ethanol). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 cm⁻¹ (OH), 3110, 3020, 2980, 2960, 2870 (CH), 1710 (C=O), 1620 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.10 (d, 1 H, OH), 2.68 (dd, 1 H, 1'-H), 2.85 (ddd, 1 H, 1'-H), 4.91 (s, 1 H, 2-H), 5.00 (ddd, 1 H, 2'-H), 5.34 (s, 1 H, 5-H), 7.29–7.40 (m, 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung): δ = 24.00, 34.35, 42.73, 71.57, 97.15, 106.14, 125.74, 128.36, 128.77, 142.51, 162.71, 171.45. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 277 [M⁺ + 1] (1), 261 (0.5), 190 (9), 173 (15), 170 (40), 131 (38), 107 (63), 106 (18), 105 (100), 104 (49), 103 (23), 86 (11), 85 (19), 79 (82), 78 (31), 77 (90), 69 (64), 57 (47).

C₁₆H₂₀O₄ (276.3) Ber. C 69.55 H 7.30 Gef. C 69.11 H 7.34

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-(3',3',3'-trifluor-2'-hydroxy-2'-phenylpropyl)-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6b**): Nach der AAV wurden 2.0 mmol 2-Li mit 348 mg α,α,α-Trifluoracetophenon (2.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet. 620 mg (95%) **6b** (68% ds) farblose Kristalle. Umkristallisieren aus *n*-Pentan/Diethylether ergab 85 mg (13%) **6b** (99% ds), farblose Nadeln, Schmp. 143–144 °C. — [α]_D = -144 (c = 1.0 in Ethanol). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 cm⁻¹ (OH), 3070, 2990, 2980, 2920, 2880 (CH), 1735 (C=O), 1625 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 3.07 (d, 1 H, 1'-H), 3.14 (d, 1 H, 1'-H), 3.22 (s, 1 H, OH), 4.80 (s, 1 H, 2-H), 5.39 (s, 1 H, 5-H), 7.38–7.45 (m, 3H, Aromaten-H), 7.54–7.57 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung): δ = 23.78, 34.12, 39.67, 76.57 (q, *J* = 14), 99.48, 106.43, 124.86 (q, *J* = 286), 126.75, 128.65, 129.07, 135.45, 162.11, 168.35. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 344 [M⁺] (0.3), 287 (0.2), 259 (28), 258 (18), 189 (64), 175 (10), 172 (27), 105 (100), 84 (17), 77 (27), 69 (86), 57 (47).

C₁₇H₁₉F₃O₄ (344.3) Ber. C 59.30 H 5.56 Gef. C 59.13 H 5.59

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-[2'-hydroxy-2'-(4''-nitrophenyl)ethyl]-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6c**): Nach der AAV wurden 3.0 mmol 2-Li mit 453 mg 4-Nitrobenzaldehyd (3.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (58% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 682 mg (71%) **6c** (58% ds), schwach gelbes Öl. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — [α]_D = -85.4 (c = 1.4 in Ethanol). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ (OH), 3110, 3080, 2960, 2940, 2910, 2880 (CH), 1720 (C=O), 1630 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Hauptdiastereomer): δ = 1.05 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.36 (d, 1 H, OH), 2.73 (s, 1 H, 1'-H), 2.75 (s, 1 H, 1'-H), 5.04 (s, 1 H, 2-H), 5.14 (m, 1 H, 2'-H), 5.36 (s, 1 H, 5-H), 7.54–7.58 (m, 2H, Aromaten-H), 8.22–8.26 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Nebendiastereomer): δ = 1.02 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.45 (d, 1 H, OH), 2.70 (dd, 1 H, 1'-H), 2.81 (dd, 1 H, 1'-H), 4.98 (s, 1 H, 2-H), 5.14 (m, 1 H, 2'-H), 5.40 (s, 1 H, 5-H), 7.54–7.58 (m, 2H, Aromaten-H), 8.22–8.26 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR [75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung; Haupt-

(Neben-)diastereomer]: δ = 23.95, 34.38, 42.90 (42.77), 70.42, 97.79 (97.54), 106.59 (106.29), 123.93, 126.49 (126.58), 147.77, 149.81 (149.75), 162.58, 170.62. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 321 [M⁺] (<0.5), 236 (16), 218 (8), 207 (5), 191 (6), 176 (34), 174 (12), 152 (14), 151 (21), 150 (91), 149 (32), 130 (15), 119 (18), 115 (11), 107 (17), 106 (11), 105 (18), 104 (13), 103 (18), 102 (30), 57 (90), 41 (100).

C₁₆H₁₉NO₆ (321.3) Ber. C 59.81 H 5.96 N 4.36
Gef. C 59.57 H 6.05 N 4.28

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-[2'-hydroxy-2'-(4''-nitrophenyl)propyl]-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6d**): Nach der AAV wurden 2.0 mmol 2-Li mit 330 mg 4-Nitroacetophenon (2.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (62% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 338 mg (50%) **6d** (62% ds) schwach gelbe Kristalle, Schmp. 95–96 °C. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — [α]_D = -116 (c = 1.0 in Ethanol). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3410 cm⁻¹ (OH), 3105, 3070, 2970, 2930, 2910, 2870 (CH), 1715 (C=O), 1625 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Hauptdiastereomer): δ = 0.89 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.68 (s, 3H, CH₃), 2.82–2.89 (m, 3H, 2-, 1'-H, OH), 4.82 (s, 1 H, 2-H), 5.36 (s, 1 H, 5-H), 7.61–7.66 (m, 2H, Aromaten-H), 8.18–8.23 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Nebendiastereomer): δ = 0.93 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.66 (s, 3H, CH₃), 2.82–2.89 (m, 3H, 2-, 1'-H, OH), 4.80 (s, 1 H, 2-H), 5.27 (s, 1 H, 5-H), 7.61–7.66 (m, 2H, Aromaten-H), 8.18–8.23 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR [75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung; Haupt-(Neben-)diastereomer]: δ = 23.79, 30.53 (30.73), 34.17, 47.42 (47.19), 73.51 (73.80), 98.77, 106.21, 123.63, 125.89, 147.10, 153.49, 162.60 (162.44), 170.49. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 336 [M⁺ + 1] (0.1), 234 (25), 232 (16), 190 (10), 170 (22), 166 (48), 164 (34), 163 (47), 150 (71), 133 (15), 120 (14), 116 (17), 115 (37), 105 (17), 104 (25), 92 (14), 91 (26), 89 (11), 86 (17), 85 (26), 84 (86), 77 (23), 76 (25), 75 (14), 69 (42), 65 (13), 63 (15), 57 (71), 56 (26), 55 (11), 51 (19), 50 (22), 43 (100).

C₁₇H₂₁NO₆ (335.4) Ber. C 60.89 H 6.31 N 4.18
Gef. C 60.67 H 6.33 N 4.05

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-[2'-hydroxy-2'-(4''-methoxyphenyl)ethyl]-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6e**): Nach der AAV wurden 3.0 mmol 2-Li mit 408 mg 4-Methoxybenzaldehyd (3.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (76% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 128 mg (14%) **6e** (80% ds), farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — [α]_D = -93.4 (c = 0.6 in Ethanol). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm⁻¹ (OH), 2960, 2940, 2910, 2840 (CH), 1730 (C=O), 1620 (C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Hauptdiastereomer): δ = 1.02 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.00 (d, 1 H, OH), 2.65 (dd, 1 H, 1'-H), 2.85 (ddd, 1 H, 1'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (s, 1 H, 2-H), 4.95 (m, 1 H, 2'-H), 5.31 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (m, 2H, Aromaten-H), 7.26 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; Nebendiastereomer): δ = 1.04 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.95 (d, 1 H, OH), 2.66 (dd, 1 H, 1'-H), 2.77 (dd, 1 H, 1'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.95 (m, 1 H, 2'-H), 5.00 (s, 1 H, 2-H), 5.33 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (m, 2H, Aromaten-H), 7.26 (m, 2H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR [75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung; Haupt-(Neben-)diastereomer]: δ = 24.00, 34.36, 42.67 (42.93), 55.35, 71.23, 97.08 (97.34), 106.12 (106.37), 114.20, 126.91 (127.07), 134.61, 159.69, 162.75, 171.55. — MS (70 eV): *m/z* (%) = 306 [M⁺] (1), 220 (5), 203 (2), 176 (3), 170 (7), 161 (12), 137 (100), 135 (37), 134 (19), 109 (13), 94 (10), 85 (10), 84 (17), 77 (25), 69 (16), 65 (12), 57 (24).

C₁₇H₂₂O₅ (306.4) Ber. C 66.65 H 7.24 Gef. C 66.45 H 7.35

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-[2'-hydroxy-2'-(2'',4'',6''-trimethylphenyl)ethyl]-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6f**): Nach der AAV wurden 3.0 mmol

2-Li mit 444 mg 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd (3.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (76% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 261 mg (31%) **6f** (76% ds), farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — $[\alpha]_D = -87.0$ ($c = 1.5$ in Ethanol). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3450 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2960, 2920, 2870 (CH), 1740 (C=O), 1620 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Hauptdiastereomer): $\delta = 1.03$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.98 (s, 1H, OH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 6H, 2 CH₃), 2.63 (dd, 1H, 1'-H), 2.97 (dd, 1H, 1'-H), 5.05 (s, 1H, 2-H), 5.42 (s, 1H, 5-H), 5.45 (dd, 1H, 2'-H), 6.83 (s, 2H, Aromaten-H). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Nebendiastereomer): $\delta = 1.05$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.98 (s, 1H, OH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 6H, 2 CH₃), 2.63 (ddd, 1H, 1'-H), 2.96 (dd, 1H, 1'-H), 5.01 (s, 1H, 2-H), 5.39 (s, 1H, 5-H), 5.43 (dd, 1H, 2'-H), 6.83 (s, 2H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ [75 MHz, CDCl_3 ; Breitband-Entkopplung; Haupt-(Neben-)diastereomer]: $\delta = 20.54, 20.72, 24.00, 34.41, 39.82, 68.49, 96.60$ (97.24), 106.08 (106.48), 130.40, 134.96 (134.77), 135.81, 137.36, 162.76, 172.17 (172.00). — MS (70 eV): m/z (%) = 318 [M^+] (1), 232 (3), 173 (8), 170 (8), 150 (11), 149 (100), 147 (23), 121 (22), 119 (14), 105 (22), 91 (18), 84 (15), 77 (11), 57 (20).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (318.4) Ber. C 71.67 H 8.23 Gef. C 71.50 H 8.34

(2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-[2'-hydroxy-2'-(1''-naphthyl)ethyl]-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6g**): Nach der AAV wurden 3.0 mmol 2-Li mit 468 mg α -Naphthaldehyd (3.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (75% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 599 mg (61%) **6g** (75% ds). Umkristallisieren aus *n*-Pentan/Diethylether ergab 438 mg (45%) **6g** (77% ds), farblose Nadeln, Schmp. 137°C. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — $[\alpha]_D = -117$ ($c = 1.3$ in Ethanol). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3100, 3060, 3040, 2970, 2930, 2900, 2870 (CH), 1700 (C=O), 1630 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Hauptdiastereomer): $\delta = 0.99$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.27 (d, 1H, OH), 2.84–2.93 (m, 2H, 1'-H), 4.92 (s, 1H, 2-H), 5.42 (s, 1H, 5-H), 5.76–5.83 (m, 1H, 2'-H), 7.46–8.06 (m, 7H, Aromaten-H). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Nebendiastereomer): $\delta = 1.06$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.20 (d, 1H, OH), 2.84–2.93 (m, 2H, 1'-H), 5.05 (s, 1H, 2-H), 5.40 (s, 1H, 5-H), 5.76–5.83 (m, 1H, 2'-H), 7.46–8.06 (m, 7H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ [75 MHz, CDCl_3 ; Breitband-Entkopplung; Haupt-(Neben-)diastereomer]: $\delta = 23.94, 34.32$ (34.38), 68.35 (68.49), 97.08 (97.40), 106.10 (106.46), 122.41, 122.87, 122.99, 125.36, 125.80, 126.46, 128.75, 129.17, 129.49, 133.92, 138.10 (138.29), 162.70, 171.62 (171.72). — MS (70 eV): m/z (%) = 326 [M^+] (2), 240 (14), 222 (2), 212 (2), 196 (5), 181 (13), 170 (16), 157 (61), 156 (28), 155 (47), 154 (49), 153 (66), 152 (48), 151 (15), 129 (84), 128 (100), 127 (73), 126 (21), 115 (12), 102 (11), 84 (27), 77 (15), 75 (13), 74 (11), 69 (19), 63 (12), 57 (42).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (326.4) Ber. C 73.60 H 6.79 Gef. C 73.33 H 6.85

(2'*R*,3*R*)-4-(2'-*tert*-Butyl-4'-oxo-4'*H*-1',3'-dioxin-6'-yl)-3-phenylbutyraldehyd (**10a**): Nach der AAV wurden 5.0 mmol 2-Li mit 661 mg Zimtaldehyd (5.0 mmol) gelöst in 5 ml THF umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (99% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml *n*-Pentan/Diethylether, 1:2) gereinigt; 646 mg (43%) **10a** (99% ds), schwach gelbes, zur Verharzung neigendes Öl. — 2-Na: 300 mg (50%) **10a** (60% ds); 2-K: 278 mg (46%) **10a** (86% ds); jeweils für 2.0-mmol-Ansätze. — $[\alpha]_D = -65.0$ ($c = 1.5$ in Methylenchlorid). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3090 \text{ cm}^{-1}$, 3060, 3030, 2960, 2940, 2910, 2880, 2830, 2730 (CH), 1735 (C=O), 1625 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.55 (dd, 1H), 2.70–2.90 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.68 (s, 1H, 2'-H), 5.09 (s, 1H, 5'-H), 7.12–7.34 (m,

5H, Aromaten-H), 9.68 (t, 1H, CHO). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 ; Breitband-Entkopplung): $\delta = 23.97, 34.33, 37.24, 39.72, 49.79, 97.15, 106.11, 127.20, 127.43, 128.88, 141.16, 162.63, 172.07, 199.92$. — MS (70 eV): m/z (%) = [M^+] (<0.5), 131 (6), 104 (5), 103 (5), 88 (10), 86 (66), 84 (100), 77 (6), 75 (7), 57 (13), 49 (19), 47 (27).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302.4) Ber. C 71.50 H 7.33 Gef. C 70.70 H 7.74

(2'*R*,3*R*)-4-(2'-*tert*-Butyl-4'-oxo-4'*H*-1',3'-dioxin-6'-yl)-3-methylbutyraldehyd (**10b**): Nach AAV wurden 5.0 mmol 2-Li mit 350 mg Crotonaldehyd (5.0 mmol) umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt (99% ds) durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml *n*-Pentan/Diethylether, 1:2) gereinigt; 492 mg (41%) **10b** (99% ds), schwach gelbes, zur Verharzung neigendes Öl. — $[\alpha]_D = -132$ ($c = 2.4$ in Methylenchlorid). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2930, 2910, 2880, 2830, 2720 (CH), 1735 (C=O), 1625 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, 3H, CH₃), 1.06 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.21 (m, 1H), 2.37–2.53 (m, 4H), 5.03 (s, 1H, 2'-H), 5.30 (s, 1H, 5'-H), 9.76 (t, 1H, CHO). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 ; Breitband-Entkopplung): $\delta = 19.68, 23.96, 25.87, 34.38, 39.82, 50.05, 96.80, 106.24, 162.87, 173.16, 200.89$. — MS (70 eV): m/z (%) = 240 [M^+] (<0.5), 155 (44), 154 (6), 127 (5), 126 (9), 125 (10), 113 (57), 112 (6), 111 (20), 109 (5), 98 (5), 87 (8), 86 (9), 85 (40), 84 (91), 71 (42), 69 (82), 57 (71), 56 (9), 55 (11), 53 (6), 45 (5), 44 (8), 43 (31), 42 (12), 41 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240.3) Ber. C 64.98 H 8.39 Gef. C 64.48 H 8.42

Reaktion von 2-M [$\text{M} = \text{SiMe}_3, \text{Si}(\text{tBu})\text{Me}_2$] mit Zimtaldehyd in Gegenwart von Lewis-Säuren

(3'*E*,2*R*,2'*RS*)-2-*tert*-Butyl-6-(2'-hydroxy-4'-phenyl-3'-butenyl)-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**8**): Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung aus 10.0 mmol 2-Si(*t*Bu)Me₂ in 40 ml Methylenchlorid und 1.32 g Zimtaldehyd (10.0 mmol) wurde 1.90 g Titan(IV)-chlorid (10.0 mmol) getropft. Nach 6 h bei -78°C hydrolysierte man mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Dann extrahierte man dreimal mit je 50 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat und engte bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. ein. Das Rohprodukt (60% ds) wurde durch FC an 50 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml *n*-Pentan/Diethylether, 1:2) gereinigt; 1.42 g (47%) **8** (60% ds), schwach gelbes Öl. — 2-SiMe₃/BF₃·Et₂O: 785 mg (52%) **8** (50% ds) für 5-mmol-Ansätze. — 2-SiMe₃/SnCl₄: 390 mg (43%) **8** (50% ds) für 3-mmol-Ansätze. — Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf die Diastereomerenmischung. — $[\alpha]_D = -91.0$ ($c = 1.9$ in Ethanol). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3420 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3100, 3080, 3060, 3030, 2970, 2940, 2910 (CH), 1725 (C=O), 1625 (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Hauptdiastereomer): $\delta = 1.04$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.14 (s, 1H, OH), 2.55–2.75 (m, 2H, 2 1'-H), 4.60 (m, 1H, 2'-H), 5.05 (s, 1H, 2-H), 5.40 (s, 1H, 5-H), 6.22 (dd, 1H, 3'-H), 6.64 (d, 1H, 4'-H), 7.24–7.38 (m, 5H, Aromaten-H). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; Nebendiastereomer): $\delta = 1.03$ (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.20 (s, 1H, OH), 2.55–2.75 (m, 2H, 2 1'-H), 4.60 (m, 1H, 2'-H), 5.00 (s, 1H, 2-H), 5.42 (s, 1H, 5-H), 6.19 (dd, 1H, 3'-H), 6.60 (d, 1H, 4'-H), 7.24–7.38 (m, 5H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ [75 MHz, CDCl_3 ; Breitband-Entkopplung; Haupt-(Neben-)diastereomer]: $\delta = 23.97, 34.35, 41.19$ (41.08), 69.95, 97.40 (97.19), 106.34 (106.17), 126.54, 128.11, 128.65, 130.07 (129.98), 131.51 (131.63), 135.95, 162.82, 171.54. — MS (70 eV): m/z (%) = 302 [M^+] (<0.5), 173 (12), 172 (88), 171 (28), 158 (9), 157 (67), 131 (8), 130 (12), 129 (100), 128 (88), 127 (40), 115 (16), 103 (11), 102 (15), 95 (25), 91 (9), 86 (17), 78 (9), 77 (29), 76 (7), 75 (9), 74 (7), 63 (14), 57 (89).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302.4) Ber. C 71.50 H 7.33 Gef. C 70.62 H 7.57

Versuche zur Konfigurationszuordnung der neu entstandenen stereogenen Zentren

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-*tert*-Butyl-5-(1'-hydroxyethyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**4**): 270 mg **3** (1.26 mmol), 100 mg Hydrierkatalysator (5% Rh, Al₂O₃) und 40 ml Essigester wurden in einem Stahlauto-klaven bei 50 bar Wasserstoff 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde über Celite filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch FC an 30 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt; 192 mg (71%) **4** (99% ds), farblose Kristalle, Schmp. 71–72°C. – [α]_D = +25.5 (*c* = 1.1 in Ethanol). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500 cm⁻¹ (OH), 2970, 2960, 2930, 2910, 2870 (CH), 1720 (C=O). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.27 (d, 3H, CH₃), 1.33 (d, 3H, CH₃), 4.15–4.27 (m, 2H, 6-H, 1'-H), 4.97 (s, 1H, 2-H). – Einstrahlung auf 2-H führt zu einem NOE für 6-H und 5-H. – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung): δ = 17.21, 21.61, 24.01, 35.10, 50.60, 65.11, 72.08, 107.97, 170.97. – MS (70 eV): *m/z* (%) = 217 [M⁺ + 1] (0.2), 215 (0.2), 159 (18), 113 (71), 95 (12), 87 (41), 86 (34), 71 (83), 69 (100), 57 (44).

C₁₁H₂₀O₄ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. 60.92 H 9.15

(2*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-*tert*-Butyl-4,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure (**5**): 49 mg (0.23 mmol) **4** in 20 ml Chloroform wurden mit 90 µl Trifluoressigsäure (1.16 mmol) versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. eingeengt; 45 mg (92%) **5** (99% ds), farblose Kristalle, Schmp. 128–129°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–2500 cm⁻¹ (OH), 2990, 2930, 2910, 2870, 2840 (CH), 1700 (C=O). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.25 (d, 6H, 4-CH₃, 6-CH₃), 2.11 (t, 1H, 5-H), 3.80 (m, 2H, 4-H, 6-H), 4.16 (s, 1H, 2-H). – Einstrahlung auf 2-H ergibt einen NOE bei 4-H und 6-H. – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃; Breitband-Entkopplung): δ = 19.87, 24.65, 34.72, 55.52, 73.62, 106.82, 177.75. – MS (70 eV): *m/z* (%) = 215 [M⁺ – 1] (4), 159 (100), 113 (21), 87 (62), 71 (11), 69 (34), 57 (26).

C₁₁H₂₀O₄ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 61.30 H 9.39

(*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (**7a**) und (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (**7b**): Eine Lösung aus 888 mg **6a** (3.21 mmol) (99% ds) in 20 ml Methylenchlorid/Methanol (1:1) wurde bei –78°C bis zur schwachen Blaufärbung ozonisiert. Es wurde mit 1.0 ml Trimethylphosphit (8.48 mmol) versetzt und innerhalb 12 h auf Raumtemp. aufgewärmt. Man engte bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. ein und nahm den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid auf. Danach extrahierte man jeweils mit je 20 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung. Man trocknete mit Magnesiumsulfat und entfernte anschließend Trimethylphosphit und Trimethylphosphat durch Kugelrohrdestillation (<100°C, 0.5 Torr). Der Rückstand wurde durch FC an 60 g Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel 2000 ml Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) gereinigt. Fraktion I (*R*_f = 0.39, Diethylether/*n*-Pentan, 3:1): 46 mg (8%) **7a**, farbloses Öl. – [α]_D = –15.9 (*c* = 2.0, Ethanol) (87% ee), identisch in allen spektroskopischen Eigenschaften mit (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (**7a**)⁹. Fraktion II (*R*_f = 0.26, Diethylether/*n*-Pentan, 3:1): 396 mg. Fraktion III (*R*_f = 0.19, Diethylether/*n*-Pentan, 3:1) 110 mg. Fraktion II und III wurden jeweils mit 10 ml 1 N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Nachdem die Mischungen homogen geworden waren, extrahierte man dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid. Es wurde vorsichtig mit 1 N Salzsäure angesäuert und 20mal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Man trocknete mit Magnesiumsulfat und engte ein. Die vereinigten Rückstände wurden aus *n*-Pentan/Chloroform umkristallisiert: 128 mg (24%) **7b**, farblose Nadeln, Schmp. 115–116°C. – [α]_D = –18.42 (*c* = 1.0 in Ethanol) (entspricht 99% ee), identisch in allen spektroskopischen Eigenschaften mit (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (**7b**)⁹.

(*S*)-3-Hydroxybutyrolacton (**9**): Zu einer auf –78°C gekühlten Lösung aus 10.0 mmol 2-Si(*t*Bu)Me₂ in 40 ml Methylenchlorid und 1.32 g Zimtaldehyd (10.0 mmol) ließ man 1.90 g Titan(IV)-chlorid (10.0 mmol) tropfen. Nach 6 h bei –78°C hydrolysierte man mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Es wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat und engte bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. ein. Das Rohprodukt wurde in 60 ml Methylenchlorid/Methanol (1:1) gelöst und bei –78°C bis zur schwachen Blaufärbung ozonisiert. Man versetzte mit 2.2 ml (18.7 mmol) Trimethylphosphit und nach 1 h mit 1.1 g Natriumborhydrid (29.0 mmol). Man ließ auf Raumtemp. aufwärmen, hydrolysierte mit 20 ml Wasser und neutralisierte mit 1 N Salzsäure. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige mit festem Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Danach wurde der Rückstand mit 250 ml Methanol versetzt, filtriert und eingeengt. Man nahm in 100 ml 3 N Salzsäure auf und erhitze 3 h auf 60°C. Es wurde eingeengt, in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und nochmals eingeengt. Kugelrohrdestillation ergab 206 mg (20%) **9**, Sdp. 130–140°C/0.05 Torr, farbloses Öl. – [α]_D = –6.2 (*c* = in Ethanol) (entspricht 9% ee), identisch in allen spektroskopischen Eigenschaften mit (*S*)-3-Hydroxybutyrolacton (**9**)¹⁰.

(*S*)-3-Phenylbutyrolacton (**12**): Zu einer Lösung aus 5.0 mmol 2-Li ließ man bei –105°C 661 mg Zimtaldehyd (5.0 mmol), gelöst in 5 ml THF, tropfen. Nach 1 h ergänzte man mit 1.5 g *tert*-Butylchloridimethylsilan (10.0 mmol), gelöst in 5 ml THF. Es wurde auf Raumtemp. aufgewärmt und noch 3 h gerührt. Nach dem Einengen im Ölpumpenvak. digerierte man den Rückstand mit 50 ml Methylenchlorid, filtrierte und engte wiederum ein. – 11: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, 2SiCH₃), 0.88 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 1.03 (s, 9H, *t*-C₄H₉), 2.65 (d, 2H, 2'–H), 3.56 (q, 1H, 2'–H), 4.78 (s, 1H, 2–H), 5.15 (dd, 1H, 2'–H), 5.18 (s, 1H, 5–H), 6.28 (d, 1H, 4'–H), 7.13–7.33 (m, 5H, Aromaten-H). – Der rohe Silylenolether **11** wurde in 20 ml Methanol aufgenommen und bei –78°C bis zur schwachen Blaufärbung ozonisiert. Man versetzte mit 2 ml (17.0 mmol) Trimethylphosphit und ließ auf Raumtemp. erwärmen. Es wurde bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. eingeengt und der Rückstand in 20 ml THF/Diethylether (1:1) aufgenommen. Bei 0°C versetzte man vorsichtig mit 605 mg (16.0 mmol) Natriumborhydrid. Nach 2 h bei 0°C und 48 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung auf 50 g Eis/50 ml 1 N Salzsäure gegossen. Man extrahierte das Hydrolysat dreimal mit je 100 ml Diethylether. Man sättigte die wäßrige Phase mit Kochsalz und extrahierte nochmals fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und danach eingeengt. Kugelrohrdestillation ergab 170 mg (21%) **12**, Sdp. 150°C/0.1 Torr, farbloses Öl. – [α]_D = +13.9 (*c* = 1.2 in Methanol) (entspricht 28% ee), identisch in allen spektroskopischen Eigenschaften mit (*S*)-3-Phenylbutyrolacton (**12**)¹¹.

¹⁾ Vorläufige Mitteilung: D. Seebach, U. Mißblitz, P. Uhlmann, *Angew. Chem.* **101** (1989) 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 472.

²⁾ ^{2a)} Derzeitige Adresse: BASF Aktiengesellschaft, ZHP-A 30, D-6700 Ludwigshafen. – ^{2b)} Teil der Diplomarbeit von P. Uhlmann, ETH Zürich, 1988.

³⁾ ^{3a)} D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1147. – ^{3b)} D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann in *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Proceedings of the Seventeenth Workshop Conference Hoechst* (W. Bartmann, K. B. Sharpless, Hrsg.), S. 85–126, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987. – ^{3c)} J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv.*

- Chim. Acta* **70** (1987) 1104. — ^{3d)} W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **123** (1990) 2413. — ^{3e)} W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **123** (1990) 2429. — ^{3f)} W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **123** (1990) 2439. — ^{3g)} Für die direkte Depolymerisation von PHB zur Säure steht eine *Organic-Syntheses-Vorschrift* auf Anforderung zur Verfügung (sie steht z. Z. im Prüfverfahren von *Organic Syntheses*). — ^{3h)} (S)-3-Hydroxybuttersäure ist durch Hefereduktion oder durch enantioselektive Hydrierung nach Noyori-Sayota Takaya zugänglich: D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* **63** (1984) 1; J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **40** (1986) 172; T. Haag, T. Arslan, D. Seebach, *Chimia* **43** (1989) 351; R. Noyori, M. Kitamura in *Mod. Synth. Methods* (R. Scheffold, Hrsg.), Bd. **5**, S. 115–198, Springer Verlag, Berlin 1989.
- ⁴⁾ D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4763.
- ⁵⁾ D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **94** (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 654.
- ⁶⁾ ^{6a)} R. H. Schlessinger, E. J. Iwanowicz, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3070. — ^{6b)} Dienolat des achiralen Acetonids von Acetessigsäureenol: A. B. Smith, III, R. Scarborough, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4193. — N. A. Petasis, M. A. Patane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 836.
- ⁷⁾ Siehe Fußnote ⁸⁾ in Lit. ^{3e)}. — Eine detaillierte Vorschrift für die Durchführung der Reaktion ist zur Publikation eingereicht worden: D. Seebach, V. Gysel, K. Job, A. K. Beck, *Synthesis*, im Druck.
- ⁸⁾ Nicht identifizierte Nebenprodukte <10%.
- ⁹⁾ C. Schöpf, W. Wüst, *Liebigs Ann. Chem.* **626** (1959) 150.
- ¹⁰⁾ R. E. Moore, A. J. Blackman, C. E. Cheuk, J. S. Mynderse, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2484. — Eigentlich wären aufgrund des Diastereomerenverhältnisses ca. 20% cc zu erwarten gewesen. Wir wissen nicht, wie diese Diskrepanz zustande kam.
- ¹¹⁾ I. W. Lawston, T. D. Inch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 2629. — Wiederum (vgl. Lit. ¹⁰⁾) entspricht die durch Drehwertvergleich vorgenommene Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht mit der Diastereoselektivität (NMR-spektroskopisch abgeleitet) überein. In diesem Fall könnte auf der Stufe des α -phenylsubstituierten Aldehyds eine teilweise Racemisierung eingetreten sein.
- ¹²⁾ Acetaldehyd + (E/Z)-**14**, M = Li: ringständiges C-5-Additionsprodukt (20:1), 20% Ausb. — Benzaldehyd + (E/Z)-**14**, M = Li: C-1'-Hydroxybenzylierungsprodukt (15:5:3:1), 48% Ausb. — Zimtaldehyd + (E/Z)-**14**, M = SiMe₃, BF₃·Et₂O: 1,2-Additionsprodukt (17:7:5:3), 43% Ausb. — Zimtaldehyd + (E/Z)-**14**, M = Li: 1,4-Additionsprodukt (2:1), 40% Ausb.
- ¹³⁾ Die Woodward-Hoffmann-erlaubte 1,3-sigmatrope Verschiebung sollte suprafacial unter Inversion am wandernden C-Atom erfolgen, siehe die Übersichten und dort zit. Lit.: J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.* **1** (1968) 152. — J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.* **5** (1972) 406.
- ¹⁴⁾ Vgl. Übersicht und dort zit. Lit.: L. A. Paquette, *Synlett* **1990**, 67.
- ¹⁵⁾ Vgl. E. Breitmaier, W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3. Aufl., S. 80ff., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987.
- ¹⁶⁾ E. H. Amonoo-Neizer, R. A. Shaw, D. O. Skovlin, B. C. Smith, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997. — U. Wannagat, H. Niederprüm, *Chem. Ber.* **94** (1961) 1540. — C. A. Brown, *Synthesis* **1974**, 427.

[149/91]