

Stereoselektive Protonierung von Carbanionen, 1

Diastereoselektive Protonierung von C–H-aktivierten Cyclohexan-Derivaten

Uwe Gerlach^[1], Thomas Haubenreich^[2], Siegfried Hünig* und Yango Keita^[3]Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, W-8700 Würzburg

Eingegangen am 7. Dezember 1992

Key Words: Carbanions / Protonation, diastereoselective**Stereoselective Protonation of Carbanions, 1. – Diastereoselective Protonation of C–H-Activated Cyclohexane Derivatives**

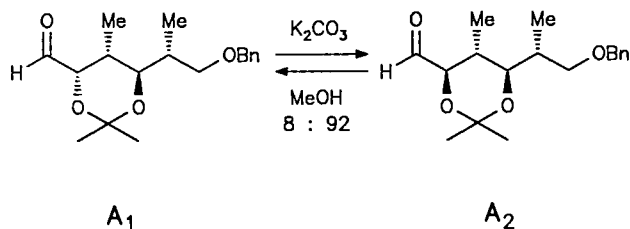
The diastereoselectivity of the kinetically controlled protonation of carbanions derived from 4-*tert*-butyl-1-X-cyclohexanes (**1**: X = CN, **2**: X = CO₂Me, **2-Si**: X = C(OMe)OSiMe₃, **3**: X = COPh, **4**: X = SO₂Ph) is systematically investigated. By variation of (a) the base for deprotonation of **1–4**, (b) OH⁻, NH⁻, and CH-proton sources, (c) added salts, Lewis bases, and acids, (d) solvents (cf. Tables 2–5) the *cis/trans* ratios of diastereomers could be influenced as follows: **1**: 41/59 → 85/15; **2**: 26/

74 → 73/27; **3**: 26/74 → >93/<3; **4**: 1/99 → 37/63. The results are discussed with regard to structure and aggregation of **1**_{L1} to **4**_{L1} and compared with relevant data from the literature. It is concluded that so far an empirical approach to high diastereoselectivities cannot be avoided and that the results cannot be predicted from the ratios obtained by the much slower alkylation reactions.

Zielsetzung dieser Serie

Unzählige Synthesen verlaufen über Stufen, in denen formal Carbanionen (z.B. Enolat-Ionen) auftreten, die schließlich in einem Folgeschritt protoniert werden. Besetzt dabei das Carbanion eine prostereogene Position, so führt die Protonierung zu folgenden Konsequenzen:

1. Verfügt das Molekül bereits über ein stereogenes Zentrum, so entstehen Diastereomere, deren Verhältnis in weiten Grenzen variieren kann. Obwohl dabei in Einzelfällen unter kinetischer Kontrolle hohe d.r.-Werte erzielt werden können, liegen kaum systematische Untersuchungen vor (s.u.). Dagegen wird häufig durch nachträgliche Epimerisierung zum thermodynamischen Gleichgewicht das Diastereomerenverhältnis verbessert, oder auch umgekehrt, wie das folgende Beispiel **A**^[4] verdeutlichen soll. Naturgemäß sind damit nur die energieärmsten Diastereomere zugänglich, während bei kinetisch kontrollierter Protonierung durchaus energiereichere Diastereomere als Hauptprodukt erzeugt werden können, wie z.B. diese Untersuchung zeigt.



2. Verfügt das Molekül nur über das prostereogene Carbanion, so kann Protonierung mit chiralen Säuren und/oder in einem chiralen Medium unter kinetischer Kontrolle enan-

tioselektiv verlaufen, wenn eine konkurrierende Äquilibrierung unterdrückt wird.

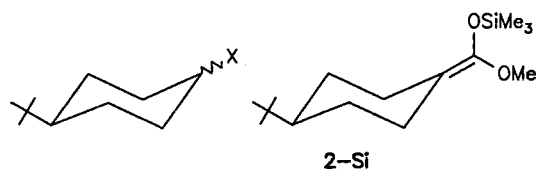
Bisher sind nur wenige Beispiele enantioselektiver Protonierungen bekannt. Systematische Untersuchungen sind bislang nur an bestimmten Enamin-Anionen durchgeführt worden^[5] (Diskussion jeweils bei den entsprechenden Studien).

Die vorliegende Serie nimmt sich zum Ziel, an ausgewählten Modell-Carbanionen den Einfluß der Protonenquellen und/oder des Reaktionsmediums auf die Dia- bzw. Enantioselektivität der Protonierung unter strikter kinetischer Kontrolle zu studieren. Es soll geprüft werden, ob sich nach diesem empirischen Verfahren Regeln finden lassen, um hohe Selektivitäten zu erzielen. Erst dann wäre es möglich, die breit ausgebaute stereoselektive Alkylierung von Carbanionen^[6] durch eine entsprechende Protonierungsmethode zu ergänzen.

Wahl der Modellsysteme und ihre Äquilibrierung

Zur Aciditätserhöhung einer C–H-Bindung sollten am gleichen Molekülgerüst die für präparative Zwecke wichtigen Gruppen –CN, –CO₂R, –COPh und –SO₂Ph eingesetzt werden. Die Raumerfüllung der beiden Seiten des Molekülgerüsts in der Nähe des formalen Carbanions soll deutlich, aber nicht zu stark unterschieden sein. Dadurch sind nicht zu extreme Diastereomerenverhältnisse zu erwarten, so daß auch die Effekte geringer Variationen an Protonenquelle und Reaktionsmedium am Diastereomerenverhältnis ablesbar sind. Außerdem sollten sich die Diastereomeren ohne Aufarbeitung der Reaktionslösung gaschromatographisch trennen lassen.

Es wurden daher die Cyclohexan-Derivate 1–4 eingesetzt, in denen die äquatoriale *tert*-Butyl-Gruppe in 4-Position die Sessel-Konformation fixiert, da ihre axiale Stellung um 29 kJ/mol^[6] energiereicher ist. Diese Modelle vermeiden zusätzliche Komplikationen, wie sie z.B. bei offenkettigen Ketonen im Hinblick auf Regioselektivität der Deprotonierung und der *E/Z*-Isomerie der entstehenden Enolate auftreten^[7].



	X
1	CN
2	CO ₂ Me
3	COPh
4	-SO ₂ Ph

1 (-CN)

Lithium-diisopropylamid (LDA) in Dimethoxyethan deprotoniert 4-*tert*-Butylcyclohexanarbonitril (1) zum Lithiumcarbanion-Salz, das vorwiegend zum *cis*-1-Derivat alkyliert wird, also unter bevorzugtem quasi-äquatorialem Angriff^[8]. Protonierung mit Methanol bei 0–5 °C führt dagegen zu *cis*-1/*trans*-1 = 58:42^[9]. In *t*BuOH (+ *t*BuOK) liegt das *cis/trans*-Gleichgewicht von 1 zwischen 25 und 80 °C bei 43:57^[10], in THF (+ *t*BuOK) bei 41:59^[11]. Der Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-1 ist also, wie von der kleinen, starren CN-Gruppe zu erwarten, nur sehr gering.

2 (-CO₂Me)

Mit LDA deprotonierter 4-*tert*-Butylcyclohexan-carbonsäure-methylester (2) wird ebenfalls vorwiegend zum *cis*-Produkt alkyliert^[12], während die Protonierung mit Wasser vollkommen unselektiv zu *cis*-2/*trans*-2 = 50:50 verläuft^[13]. Die Äquilibration in Methanol (+ MeONa) bei 78 °C verschiebt dieses Verhältnis auf 14:86.

3 (-COPh)

Die Tendenz zum thermodynamisch stabileren *trans*-Isomer steigert sich noch bei (4-*tert*-Butylcyclohexyl)phenylketon (3): In Methanol (+ MeONa) findet sich *cis*-3/*trans*-3 = 5:95^[14]. Dieses Verhältnis bleibt, wie wir fanden, in THF mit 3:97 praktisch unverändert.

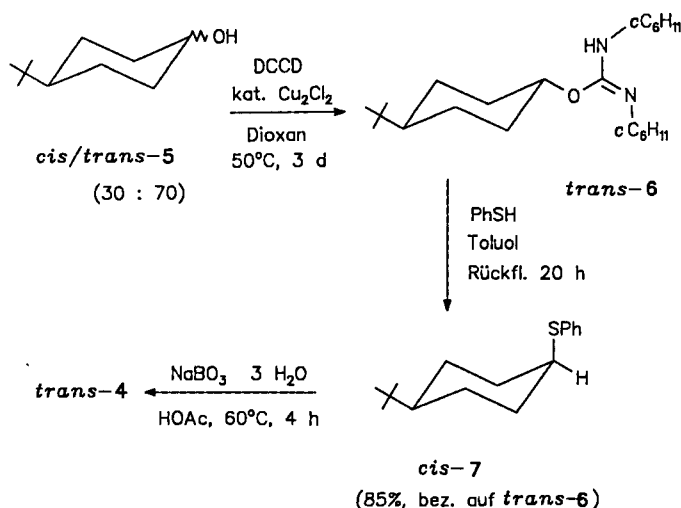
Die für 3 beschriebenen Synthesewege^[14–16] erwiesen sich in unseren Händen als unbefriedigend. Dagegen ließ sich 3 (*cis/trans* = 75:25 bis 25:75) in Anlehnung an bekannte Methoden^[17] glatt aus 4-*tert*-Butylcyclohexan-carbonsäure und zwei Äquivalenten Phenyllithium gewinnen.

4 (-SO₂Ph)

Für (4-*tert*-Butylcyclohexyl)phenylsulfon (4) ist das Gleichgewicht nach Erhitzen in Ethanol (+ EtONa) ganz auf Seiten von *trans*-4 angegeben^[18]. Jedoch wurde das epimerisierte Produkt mit Wasser ausgefällt und mit Ether extra-

hiert (keine Ausbeuten). Wir fanden nun, daß sich *cis*-4 erheblich schlechter in Ether löst als *trans*-4. Die völlige Epimerisierung zu *trans*-4 könnte daher vorgetäuscht sein. In siedendem Methanol (+ LiOMe) erhielten wir *cis*-4/*trans*-4 = 17:83.

trans-4 läßt sich, wenn auch etwas mühsam, nach der Literatur^[18] aus *cis*-4-*tert*-Butylcyclohexyltosylat und Natriumthiophenolat und Oxidation des zunächst isolierten Thioethers gewinnen. *cis*-4 ist jedoch wesentlich bequemer aus dem technischen *cis/trans*-Gemisch von 4-*tert*-Butylcyclohexanol (5) zugänglich. Nur *trans*-5 addiert sich an Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD)^[19] zum Isoharnstoff *trans*-6. Isoharnstoffe mit primären Alkyl-Resten alkylieren Thiofenole zu Thioethern^[20]. Wie vermutet, reagiert auch der sekundäre Alkyl-Rest in *trans*-7 (nicht isoliert) mit Thiofenol, und zwar unter glatter Inversion. Diese der Mitsunobu-Reaktion^[21] häufig ebenbürtige Konfigurationsumkehr hatte sich bereits bei der Reaktion von Isoharnstoffen mit Carbonsäuren bewährt^[18]. Die Oxidation von *cis*- und *trans*-7 gelingt vorzüglich mit Natriumperborat in Eisessig^[22].



Damit ist nicht nur *cis*-4 wesentlich leichter zugänglich als bisher^[18], sondern durch Epimerisierung von *cis*-4 auch *trans*-4 (s.u.).

Deprotonierungsbedingungen für die Substrate 1–4

Um die angestrebten Protonierungsergebnisse interpretieren zu können, ist außer Kenntnis der *cis/trans*-Gleichgewichte von 1–4 auch die quantitative Deprotonierung zu den entsprechenden Anionen sicherzustellen.

Als günstigste Basen sind die extrem stark basischen Alkylolithium-Verbindungen anzusehen, da die entstehenden Kohlenwasserstoffe die Lithium-Anionen-Aggregate nicht beeinflussen. So läßt sich das Sulfon 4 mit *n*-Butyllithium glatt deprotonieren (Tab. 1). Beim Keton 3 und dem Ester 2 überwiegt aber selbst bei Einsatz von sperrigem *tert*-Butyllithium dessen Addition. Beim Nitril 1 überschreitet diese jedoch nicht 25%, so daß diese Deprotonierungsmethode bevorzugt wird^[23]. Aber auch vom Carbonsäureester 2 läßt

sich eine Amin-freie Lösung des Anions gewinnen, wenn nach bekannter Methode^[24] das entsprechende Silylketen-acetal **2-Si** mit Alkylolithium desilyliert wird (Tab. 1)^[23].

Tab. 1. Acidität (pK_s) der Substrate **1**, **2**, **4** und **5** sowie Bedingungen zur quantitativen Deprotonierung bei -78°C in THF, geprüft am Deuterierungs-Grad ($+D_2O$) von $>95\%$ ($^1\text{H-NMR}$, MS)

		pK_s [a]	Base
1	(-CN)	ca. 33	<i>t</i> BuLi [b]
2	(-CO ₂ Me)	ca. 27	1) LiHMDS 2) <i>n</i> BuLi [c]
2-Si	($\begin{matrix} \text{OSiMe}_3 \\ \text{=C} \\ \text{OMe} \end{matrix}$)	-	MeLi/ <i>n</i> BuLi
3	(-COPh)	ca. 27	1) LiHMDS 2) <i>n</i> BuLi
4	(-SO ₂ Ph)	ca. 32	<i>n</i> BuLi

[a] In DMSO, Schätzung nach verwandten Verbindungen in Lit.^[28]
 – [b] Ca. 25% Additionsprodukt. – [c] Ohne Zusatz von *n*BuLi ca. 50% Deuterierung.

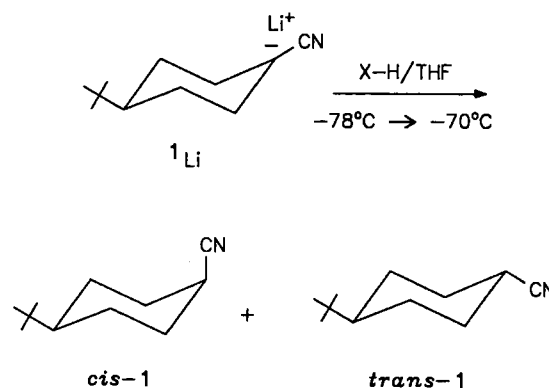
Die mittels verwandter Modelle abgeschätzten pK_s -Werte von **1–4** (Tab. 1) lassen auch eine glatte Deprotonierung mit Lithiumamiden in THF erwarten. Allerdings wird das aus LDA freigesetzte Diisopropylamin ($pK_s = 35.7$ ^[25]) leicht in die Lithium-Anion-Aggregate eingebaut, so daß z.B. dadurch eine quantitative Deuterierung verhindert wird^[26]. Erst durch nochmalige Lithiierung des entstandenenamins läßt sich dieser Effekt ausschalten^[27]. Mit dem wesentlich schwächer aggregierten Hexamethyldisilazan ist diese Störung häufig vermeidbar^[28], allerdings muß man dessen höhere Acidität ($pK_s = 25.8$ ^[29]) in Kauf nehmen. Dennoch ist auch im Falle von **2** und **3** nur vollständige Deprotonierung zu erzielen, wenn man das aus LiHMDS freigesetzte Amin durch *n*-Butyllithium deprotoniert (Tab. 1). Allerdings könnte hier diese Maßnahme auch notwendig werden, weil äquivalente Mengen an LiHMDS infolge zu geringer Basizität zur völligen Deprotonierung nicht ausreichen.

Wahl der Protonenquellen

Um die völlige Protonierung der Lithiumcarbanion-Salze **1_A–4_A** zu gewährleisten, sollte der pK_s -Wert der eingesetzten Protonenquellen mindestens um 3 pK_s -Einheiten niedriger liegen. Leider läßt sich diese selbstverständliche Voraussetzung in vielen Fällen nur empirisch dadurch überprüfen, daß die gelblich bis bräunlich gelbe Lösung der Anionen auf Zusatz der Protonenquelle sofort entfärbt wird. Die pK_s -Werte von **1–4** lassen sich nur an Modellen abschätzen, die in einem, aprotisch-dipolaren Solvens, wie z.B. DMSO, gewonnen wurden. In diesem steigt aber z.B. der pK_s -Wert von Methanol (in Wasser $pK_s = 15.5$) auf 29.0 und der von Acetamid (in Wasser $pK_s = 15.1$) auf 25^[30]. Methanol ist also in DMSO schwächer sauer als **2** und **3**. Da aber im schwach

polaren THF gearbeitet wird, liegen zweifellos andere Relationen vor, die zusätzlich durch Bildung von Ionen-Aggregaten bestimmt werden. Tatsächlich lassen sich auch **2** und **3** in THF mit Methanol vollständig protonieren.

Als acide Verbindungen bieten sich sowohl OH- und NH- als auch CH-Protonenquellen an, die in variabler Acidität und unterschiedlicher sterischer Abschirmung des aciden Protons zur Verfügung stehen. Bei OH- und NH-Säuren ist dabei mit nahezu diffusionskontrollierter Protonenübertragung zu rechnen, während diese bei CH-aciden Verbindun-



Tab. 2. Protonierung des Cyan-Carbanions **1_{Li}**, erzeugt aus **1** mit *tert*-Butyllithium, mit verschiedenen Protonenquellen X-H in THF bei -78 bis -70°C

Pos.	X-H	d.r. [a,b] (cis-1 / trans-1)
1/2	H ₂ O/ D ₂ O	45 : 55
3/4	MeOH/ MeOH-D	45 : 55
5	MeOCH ₂ CH ₂ OH	43 : 57
6	<i>t</i> BuOH	69 : 31
7	HCO ₂ H	69 : 31
8	MeCO ₂ H	66 : 34
9	(Me) ₃ CCO ₂ H	66 : 34
10	PhOH	78 : 25
11	2,4,6-Me₃C₆H₂OH	85 : 15
12	2,4,6-(<i>t</i>Bu)₃C₆H₂OH	81 : 19
13	2-MeOC ₆ H ₄ OH	69 : 31
14	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ OH	72 : 28
15	Me₂CH-NO₂	41 : 59
16	CH ₂ (COMe) ₂	68 : 32
17	CH ₂ (COCMe ₃) ₂	71 : 29
18	MeCOCH ₂ CO ₂ Et	69 : 31
19	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	60 : 40
20	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	57 : 43
21	MeCH(CO ₂ Et) ₂	56 : 44

[a] Mittelwert, Reproduzierbarkeit $\pm 1.5\%$; Gesamtausbeute 73–78% neben 4-*tert*-Butyl-1-cyclohexen (GC). – [b] Gleichgewicht 41:59; THF (+ *t*BuOK), Raumtemp.

gen wegen Umhybridisierung am C-Atom um mehrere Größenordnungen langsamer verlaufen kann^[31].

Da zweifellos nicht freie Enolat-Ionen, sondern Ionen-Aggregate protoniert werden, könnten chelatisierte Protonenquellen besondere Wirkungen entfalten.

Diastereoselektive Protonierungen von 1_A–4_A

Zunächst seien die an den Substraten 1_A–4_A erzielten Ergebnisse getrennt diskutiert. Die Gesamtausbeuten sowie die Diastereomerenverhältnisse wurden unmittelbar in der Reaktionslösung gaschromatographisch bestimmt. Sowohl der mittlere Fehler mehrerer Messungen an einer Reaktionslösung als auch die Reproduzierbarkeit einzelner Ansätze war meist besser als $\pm 1.5\%$.

Diastereoselektive Protonierung von 1_A (–CN)^[23]

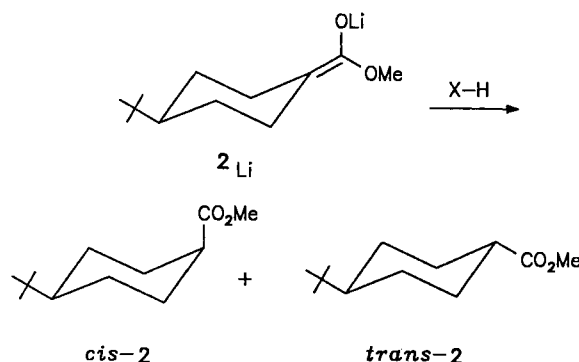
Mit den nach Tab. 2 eingesetzten 21 Protonenquellen lassen sich nur bescheidene Selektivitäten erzielen: Mit einem Verhältnis von *cis*-1/*trans*-1 = 41:59 (Pos. 15, entspricht Gleichgewicht) bis 85:15 (Pos. 11) mit $\Delta\Delta G^\ddagger = 3.54$ kJ/mol (bei -72°C) vermag die kinetisch kontrollierte Protonierung durch quasi-äquatorialen Angriff von X–H lediglich den Anteil an *cis*-1 zu erhöhen. Dieser Effekt ist für Wasser und einfache Alkohole sehr gering (Pos. 1–5).

Erst der Übergang zu *t*BuOH, merkwürdigerweise aber auch zu einfachen Carbonsäuren, erhöht *cis*-1 auf 66–69% (Pos. 9). Eine weitere Steigerung an *cis*-1 wird durch Phenole erzielt. 2,4,6-Trimethylphenol, das den bisher höchsten *cis*-1-Anteil von 85% erzeugt (Pos. 10–14), übertrifft damit die Diastereoselektivität der Methylierung von 1_A^[9]. Mit Ausnahme von Nitromethan (Pos. 15) bevorzugen alle eingesetzten C–H-aciden Verbindungen die Protonierung von 1_A zu *cis*-1 (56–71%, Pos. 16–21).

Diastereoselektive Protonierung von 2_A (–CO₂Me)^[23]

Die in Tab. 3 zusammengefaßten Protonierungen des aus 2-Si mit Methyl- oder *n*-Butyllithium erzeugten Amin-freien Ester-enolates 2_{Li} in THF überraschen durch ihre Gleichförmigkeit: Alle eingesetzten, sehr unterschiedlichen OH- und CH-Protonenquellen erzeugen *cis*-2/*trans*-2 im Verhältnis 62:38 bis 71:29 (Pos. 1–19). Unabhängig von Acidität und Molekülgröße herrscht also vorwiegend axialer Angriff vor, so daß das unter kinetischer Kontrolle erzeugte Diastereomerenmisch weitab vom Gleichgewicht *cis*-2/*trans*-2 = 8:92 liegt. Erzeugt man 2_{Li} aus 2-Si und Methyl-lithium in Diethylether, so differenzieren die Protonenquellen stärker, mit Verhältnissen von *cis*-2/*trans*-2 = 34:66 bis 73:27 (Pos. 20–27).

Deprotoniert man direkt den Ester 2 in THF, so beobachtet man einen starken Effekt der eingesetzten Base. Im Gegensatz zur Erwartung drückt nicht das entstehende Diisopropylamin, sondern das normalerweise schwächer aggregierende Hexamethyldisilazan den *cis*-2-Anteil (Pos. 28–31), der aber noch oberhalb des Gleichgewichtanteils bleibt. Immerhin gelingt es so, das kinetisch kontrollierte Diastereomerenverhältnis von 26:74 auf 73:27 ($\Delta\Delta G^\ddagger = 3.15$ kJ/mol) zu verschieben. Der Befund, daß zugesetztes



Tab. 3. Protonierung des Ester-enolats 2_{Li} mit verschiedenen Protonenquellen X–H bei -78 bis -70°C

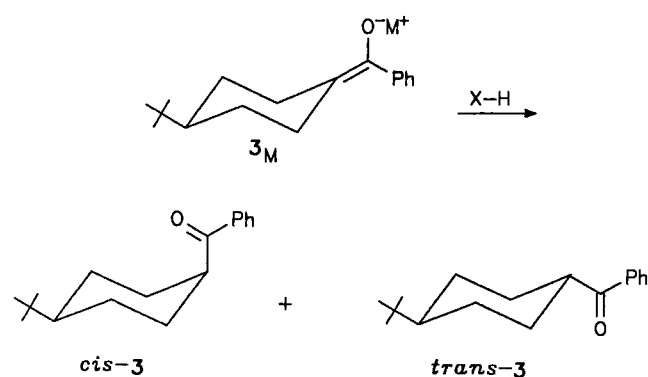
Pos.	X–H	d.r. [a,b] <i>cis</i> -2 / <i>trans</i> -2	
A) 2 _{Li} aus 2–Si mit <i>n</i> BuLi in THF			
1/2	H ₂ O / D ₂ O	68 : 32	
3	MeOH	62 : 38	
4	<i>n</i> BuOH	71 : 29	
5	<i>t</i> BuOH	66 : 34	
6	HCO ₂ H	70 : 30	
7	MeCO ₂ H	66 : 34	
8	Me ₃ CCO ₂ H	66 : 34	
9	PhOH	67 : 33	
10	2,4,6–Me ₃ C ₆ H ₂ OH	65 : 35	
11	2,4,6– <i>t</i> Bu ₃ C ₆ H ₂ OH	71 : 29	
12	2,6–MeO ₂ C ₆ H ₃ OH	69 : 31	
13	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	67 : 33	
14	EtCH(CO ₂ Me) ₂	69 : 31	
B) 2 _{Li} aus 2–Si in Et ₂ O mit <i>n</i> BuLi			
15	H ₂ O	43 : 57	
16	MeOH	46 : 54	
17	<i>t</i> BuOH	55 : 45	
18	2,4,6–Me ₃ C ₆ H ₂ OH	32 : 68	
19	2,4,6–(<i>t</i> Bu) ₃ C ₆ H ₂ OH	58 : 42	
20	CH ₂ (COCMe ₃) ₂	57 : 43	
21	MeCOCH ₂ CO ₂ Et	64 : 36	
22	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	73 : 27	
C) 2 _{Li} aus 2 in THF mit LiNR ₂ (+ <i>n</i> BuLi)			
	X–H	Base	
23	H ₂ O, D ₂ O	LiHMDS	26 : 74
24	D ₂ O	LiHMDS + <i>n</i> BuLi	44 : 56
25	H ₂ O	LDA	52 : 48
26	EtCH(CO ₂ Me) ₂	LiHMDS	48 : 52
27	EtCH(CO ₂ Me) ₂	LDA	72 : 28
28	EtCH(CO ₂ Me) ₂	LDA + <i>n</i> BuLi	73 : 27

[a] Mittelwert, Reproduzierbarkeit ± 1 –2%, Gesamtausbeute 80–95% (GC). – [b] In THF bei -78°C .

n-Butyllithium sowohl eine deutliche (Pos. 24) als auch keine Wirkung (Pos. 28) entfaltet, verlangt nach zusätzlichen Versuchen.

Diastereoselektive Protonierung von **3_A** [–C(O)Ph]

Da das *cis/trans*-Gleichgewicht in **3** mit 3:97 die diäquatoriale Form energetisch stark bevorzugt, lohnte eine ausführliche Studie verschiedener Einflüsse auf die Diastereoselektivität der Protonierung von **3_A**. Wie Tab. 4 zeigt, gelingt mit Wasser (und D₂O) ein vorwiegend axialer Angriff auf **3_A**, so daß 74% *trans*-**3** entstehen (Pos. 1, 2). Diese Tendenz, allerdings abgeschwächt, findet sich auch bei den wesentlich sperrigeren Malonestern mit ca. 62% *trans*-**3** (Pos. 5, 6). Demgegenüber erzeugen sowohl Essigsäure als auch Triphenylcarbinol als sehr unterschiedliche OH-Protonenquellen und die C–H-Säure 9-Phenylfluoren durch überwiegend axialen Angriff ca 60% *cis*-**3**. Dieser Trend setzt sich in allen



Tab. 4. Protonierung der Lithium- und Kalium-Ketoenolat-Ionen **3_{Li}** und **3_K** mit verschiedenen Protonenquellen sowie zugesetzten Lithium-Salzen oder Lewis-Säuren unter Standardbedingungen in THF sowie bei unterschiedlicher Temperatur

Pos.	X–H	d.r. [a,b] (<i>cis</i> - 3 / <i>trans</i> - 3)
A) 3 deprotoniert mit LiHMDS, –78°C → –70°C		
1/ 2	H ₂ O, D ₂ O	26 : 74
3	Ph ₃ COH	58 : 42
4	MeCO ₂ H	60 : 40
5	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	38 : 62
6	EtCH(CO ₂ Me) ₂	37 : 63
7	9-Ph-Fluoren	62 : 38
Zusatz: 1 Äquiv. Li-Salze		
8	D ₂ O <i>n</i> BuLi	59 : 41
9	MeOD <i>n</i> BuLi	57 : 43
10	MeCO ₂ D <i>n</i> BuLi	60 : 40
11	Ph ₃ COH <i>n</i> BuLi	80 : 20
12	EtCH(CO ₂ Me) ₂ <i>n</i> BuLi	88 : 12
13	EtCH(CO ₂ Me) ₂ LiOMe	62 : 38
14	EtCH(CO ₂ Me) ₂ LiOMe/ <i>n</i> BuLi	70 : 30
15	EtCH(CO ₂ Me) ₂ LiBr	58 : 42
16	9-Ph-Fluoren <i>n</i> BuLi	> 97 : 3

Tab. 4 (Fortsetzung)

Pos.	X–H		d.r. [a,b] (<i>cis</i> - 3 / <i>trans</i> - 3)
Zusatz: 2 Äquiv. Lewis-Säure (bzw. –Base)			
17	H ₂ O	AlMe ₃	69 : 31
18	H ₂ O	B ₃ Bu ₃	77 : 23
19	H ₂ O	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	> 97 : 3
20	H ₂ O	TMEDA	78 : 22
21	EtCH(CO ₂ Me) ₂	AlCl ₃	77 : 23
22	EtCH(CO ₂ Me) ₂	B ₃ Bu ₃	74 : 26
23	EtCH(CO ₂ Me) ₂	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	60 : 40
24	EtCH(CO ₂ Me) ₂	TMEDA	73 : 27
Zusatz: 1 Äquiv. <i>n</i> BuLi, Variation der Temperatur			
25	EtCH(CO ₂ Me) ₂	20°C	62 : 38
26	EtCH(CO ₂ Me) ₂	0°C	75 : 25
27	EtCH(CO ₂ Me) ₂	–78°C	88 : 12
28	EtCH(CO ₂ Me) ₂	–100°C	92 : 8
B) 3 deprotoniert mit KHMDS, –78°C → –70°C			
29	H ₂ O		57 : 43
30	MeCO ₂ H		60 : 40
31	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂		75 : 25

[a] Mittelwerte, Reproduzierbarkeit ±1–2%; Gesamtausbeute 90–100% (GC). – [b] Gleichgewicht 3:97; in THF bei 20°C.

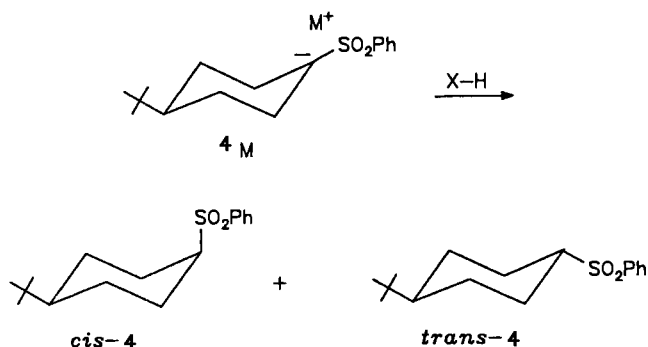
Variationen der Pos. 8–31 deutlich fort, allerdings mit bemerkenswerten Unterschieden.

Die „Vernichtung“ des NH-Protons im bei der Deprotonierung freigesetzten Hexamethyldisilazan scheint von grundsätzlicher Bedeutung zu sein. Mit Ausnahme der Essigsäure, die merkwürdigerweise trotz verschiedener Bedingungen stets gleichartig reagiert (Pos. 4, 10, 30), steigt der Anteil an *cis*-**3** durchweg an, mit 9-Phenylfluoren sogar auf >97% (Pos. 8–12, 16). Es handelt sich dabei nicht nur um einen Effekt des Lithium-Salzes^[32], da Lithiumbromid und Lithiummethanolat deutlich schwächer wirken (Pos. 12–15). Auch der Zusatz unterschiedlicher Lewis-Säuren erhöht durchweg den Anteil an *cis*-**3**. Aber auch hier bleibt das Ergebnis empirisch: Die Aktivitätsreihenfolge ist für die Protonenquellen Wasser und Ethylmalonsäureester keineswegs identisch (Pos. 17–19, 21–23). Besonders bemerkenswert ist die Kombination Ti(O*i*Pr)₄ + H₂O, die >97% *cis*-**3** produziert (Pos. 19). Damit können sowohl *cis*-**3** als auch *trans*-**3** (Äquibrierung) präparativ leicht rein gewonnen werden.

Aber auch TMEDA, das als Chelatligand Lithiumenolate desaggregiert^[32], erhöht den Anteil an *cis*-**3** auf ca 75% (Pos. 20, 24). Kinetisch kontrollierte Protonierung von **3_A** erlaubt danach Diastereomerenverhältnisse von 26:74 bis >93: <3 (ΔΔ*G*[‡] = 7.64 kJ/mol) an *cis/trans*-**3**.

Die bekannte Verbesserung der Stereoselektivität durch Abkühlen der Reaktionsmischung wird eindrucksvoll von Pos. 25–28 demonstriert mit 92% *cis*-**3** bei –100°C.

Der Wechsel des Kations von Lithium zu Kalium (Pos. 29–31) erhöht für die beiden Protonenquellen H_2O und $\text{EtCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ den Anteil an *cis*-3 stark (vgl. Pos. 1, 6), während, wie schon genannt, Essigsäure auf diesen Austausch nicht anspricht (Pos. 30, 4).



Tab. 5. Protonierung des Sulfonyl-Carbanions 4_M , erzeugt mit $n\text{BuLi}$ (A) oder $n\text{BuLi}/\text{KO}t\text{Bu}$ (B), mit verschiedenen Protonenquellen in THF bei -78 bis -70°C , teilweise unter Zusatz von Lewis-Säuren oder -Basen

Pos.	X-H	Base	d.r. [a,b] (cis-4 / trans-4)
1/2	$\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$	A	16 : 84
3	MeCO_2H	A	17 : 83
4	MeOH	A	11 : 89
5	$t\text{BuOH}$	A	9 : 91
6	PhOH	A	13 : 87
7	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$	A	10 : 90
8	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	A	4 : 96
9	$\text{EtCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$	A	9 : 91
10	9-Ph-Fluoren	A	5 : 95
12/13	$\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$	B	6 : 94
14	MeCO_2H	B	4 : 96
15	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	B	1 : 99
Base $n\text{BuLi}$, Zusatz von 1 Äquiv. Lewis-Säure bzw. -Base			
16	H_2O	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	7 : 93
17	MeCO_2H	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	13 : 87
18	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	8 : 92
19	MeCO_2H	AlClEt_2	23 : 77
20	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$	AlClEt_2	22 : 78
21	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	AlClEt_2	17 : 83
24	MeCO_2H	$\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$	37 : 63
25	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$	$\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$	29 : 71
26	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$	35 : 65
27	MeCO_2H	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	8 : 92
28	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	12 : 88
29	MeCO_2H	HMPT [c]	3 : 97
30	MeCO_2H	TMEDA [c]	7 : 93

[a] Mittelwerte, Reproduzierbarkeit $\pm 1.5\%$; Gesamtausbeute 90–98% (GC). – [b] Gleichgewicht 17:83; Methanol, 65°C . – [c] 4 Äquivalente.

Diastereoselektive Protonierung von 4_A ($-\text{SO}_2\text{Ph}$)

Obwohl der *trans*-Anteil (87%) des äquilibrierten Sulfons 4 niedriger liegt als der des Phenylketons 3 , gelingt es unter keiner der gewählten Bedingungen (Tab. 5, Pos. 1–30), das Anion 4_A vorwiegend zu *cis*-4 zu protonieren. In den meisten Fällen bleibt der Anteil an *cis*-4 unterhalb der Gleichgewichtskonzentration von 17% (Pos. 4–18, 27–30). Dagegen läßt sich unter verschiedenen Bedingungen $>95\%$ *trans*-4 erzeugen (Pos. 10, 14, 15, 29, 30). Als eindeutiger Trend zeigt sich, daß der Ersatz von Lithium durch Kalium (Pos. 12–15) sowie der Zusatz von HMPT und TMEDA (Pos. 29, 30) den Anteil an *trans*-4 deutlich erhöhen.

Umgekehrt steigert der Zusatz von $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ bei drei recht unterschiedlichen Protonenquellen den *cis*-4 Anteil deutlich (Pos. 24–26 im Vergleich zu Pos. 3, 7, 8). Dabei erzielt Essigsäure mit 37% *cis*-4 den höchsten Anteil dieses Diastereomeren. In allen anderen Fällen sind die beobachteten Unterschiede zu gering für eine Diskussion. Die durch kinetisch kontrollierte Protonierung erzielten Diastereomerenverhältnisse bewegen sich zwischen 1:99 und 37:63 ($\Delta\Delta G^\ddagger = 8.86$ kJ/mol) an *cis/trans*-4.

Vergleichende Diskussion der Protonierungen von 1_A – 4_A

Um einen Eindruck von den Möglichkeiten zu bekommen, wie sich durch die Wahl der Protonenquelle und bestimmter Bedingungen das Diastereomerenverhältnis von 1–4 beeinflussen läßt, ist es zweckmäßig, die erzielten Minimal- und Maximalwerte zu vergleichen. Tab. 6 enthält diese Daten zusammen mit den Gleichgewichtswerten. Deren *trans*-Anteil wird bei kinetisch kontrollierter Protonierung nur in zwei Fällen überschritten, der *cis*-Anteil jedoch in allen. Die zu erzielenden Differenzen hängen stark vom aktivierenden Substituenten ab. Unter Einbeziehung der Gleichgewichtswerte dürften sie für die Systeme 2 und 3 präparative Bedeutung haben. Um allgemeine Regeln ableiten zu können, müßten sich z.B. bestimmte Protonenquellen auf die Anionen 1_A – 4_A gleichartig auswirken. Ein Blick auf Tab. 7 zeigt jedoch, daß dies nicht der Fall ist. Der Befund, daß 2,4,6- $\text{Me}_3\text{-C}_6\text{H}_2\text{OH}$ den höchsten Anteil an *cis*-1 und Malonester den höchsten Anteil an *trans*-1 erzeugt, trifft für die Protonierungen von 2_A und 3_A nicht zu.

Tab. 6. *cis/trans*-Verhältnisse von 1–4 im Gleichgewicht sowie durch kinetisch kontrollierte Protonierung erzielte Minimal- und Maximalwerte und deren Energiedifferenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ nach Tab. 2–5

	Gleichgew. <i>cis/trans</i>	minimal <i>cis/trans</i>	maximal <i>cis/trans</i>	$\Delta\Delta G^\ddagger$ [a] [kJ/mol]
1 (–CN)	41 : 49	41 : 59	85 : 15	3.54
2 (–CO ₂ Me)	8 : 92	26 : 74	73 : 27	3.15
3 (–COPh)	3 : 97	26 : 74	>97 : <3	7.64
4 (–SO ₂ Ph)	17 : 83	1 : 99	37 : 63	8.86

[a] bei -72°C .

Tab. 7. Kinetisch kontrollierte Diastereomerenverhältnisse *cis/trans* aus 1_{Li} – 4_{Li} in Amin-freier THF-Lösung bei $-78^{\circ}C$ mit jeweils gleichen Protonenquellen (vgl. Tab. 2–5)

	H ₂ O	MeCO ₂ H	2,4,6–Me ₃ C ₆ H ₂ OH	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂
1 (–CN)	45 : 55	66 : 34	85 : 15	60 : 40
2 (–CO ₂ Me)	67 : 33	66 : 34	65 : 35	67 : 33
3 (–COPh)	26 : 74	(60 : 40) ^[a]	–	(37 : 63) ^[a]
4 (–SO ₂ Ph)	16 : 84	11 : 89	10 : 90	1 : 99

^[a] Deprotonierung mit LiHMDS.

Als Fazit bleibt festzustellen: Durch empirische Optimierung der kinetisch kontrollierten Protonierung sind auch bei synthetisch interessanten Carbanionen hohe Diastereoselektivitäten zu erwarten. Allgemeine Regeln lassen sich bisher nicht angeben.

Die Ursache für diese unbefriedigende Situation liegt in der mangelhaften Kenntnis der reagierenden Aggregate, obwohl einige Fortschritte erzielt wurden.

Aufgrund verschiedener Studien an formalen α -Lithiocyaniden^[33] ist zu schließen, daß die Acidität des α -Protons vorwiegend einem induktiven Effekt der Cyan-Gruppe entstammt, das zugehörige Carbanionen-Zentrum aber dennoch planar ist^[34,35]. Das Lithium-Ion dürfte vollständig am Stickstoff-Atom des Nitrils koordiniert sein. Ob die berechneten und im Kristall gefundenen Dimeren^[33] auch für 1_{Li} in THF-Lösung gelten, ist fraglich.

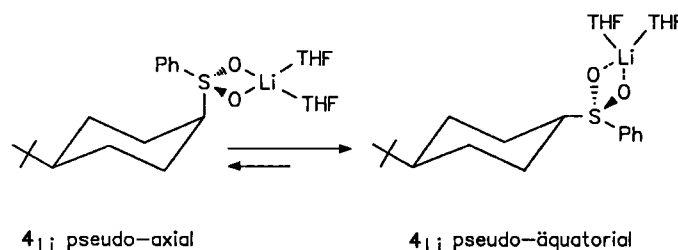
Kryoskopische Untersuchungen an Lithioacetonitril und Lithio(phenyl)acetonitril bei $-108^{\circ}C$ in THF ergeben mittlere Aggregationsgrade von 1.33 und 1.12^[36]. Mit diesem Bild läßt sich die relativ schwache Seitendifferenzierung bei der Protonierung von 1_{Li} verstehen, da sowohl die gestreckte Cyan-Gruppe als auch das teilsolvatisierte Lithium-Ion vom anionischen Reaktionszentrum wegweisen.

Röntgenstrukturanalysen belegen, daß sowohl in Keto- als auch in Ester-enolaten das Lithium-Ion am Sauerstoff-Atom koordiniert ist, wobei substratabhängig Aggregate von Dimeren bis Hexameren vorliegen^[32]. In diese Aggregate können sowohl Amine^[32] als auch Amide, wie z.B. LDA^[37], sowie Alkoholate^[38] eingebaut sein. In Lösung ist mit einem Gemisch dieser Aggregate zu rechnen, das, abgesehen von Temperatur-Variationen, zusätzlich durch das Solvens (insbesondere THF als Ligand) modifiziert wird^[39]. Es ist deshalb verständlich, daß – wie oben gezeigt – die Diastereoselektivität der Protonierung eines Ester- oder Keton-enolats mit der gleichen Protonenquelle in Ab- und Anwesenheit einesamins, aber auch von LDA und LiHMDS erheblich schwanken kann. Damit wird auch verständlich, daß andere Lithium-Salze, wie z.B. LiBr^[32,39] die Aggregation und damit die Natur des zu protonierenden Substrats beeinflussen. Aber Voraussagen über Stärke und Richtung des Effektes sind kaum möglich.

Umfangreiche Struktur- und Reaktivitätsuntersuchungen an den Salzen von α -Sulfonyl-Carbanionen belegen ihre Sonderstellung und damit auch die von 4_{Li} . Mit aliphatischen Substituenten liegt ein pyramidales Carbanion-Zen-

trum vor, dessen unverbundenes Elektronenpaar in einer *gauche*-Konformation zu den beiden Sauerstoff-Atomen der Sulfonyl-Gruppe steht^[40–44]. Diese Struktur der bei tiefer Temperatur konfigurationsstabilen Carbanionen^[41,44] wird durch ein zum Kontakt-Ionenpaar gebundenes Gegenion kaum beeinflusst^[42].

Auch für 4_{Li} ist anzunehmen, daß in THF-Lösung das Lithium-Ion fest an die Sulfonyl-Gruppe, aber nicht an das α -C-Atom koordiniert ist^[44], wobei sehr wahrscheinlich monomere Ionenpaare vorliegen^[41,42,45]. Damit dürfte 4_{Li} (mit rasch austauschbarer THF-Solvation^[44]) weitgehend in der abgebildeten pseudo-äquatorialen Konformation vorliegen. Diese Struktur macht die mit den verschiedensten Protonenquellen vorwiegend beobachtete axiale Protonierung zu *trans*-**4** (Tab. 5) verständlich. OH- und NH-Säuren könnten dabei über eine Koordinierung am Lithium-Ion angreifen. Auch der Ersatz von Lithium durch Kalium ändert wenig, da zwischen den beiden Salzen von α -Sulfonyl-Carbanionen nur ein quantitativer, aber kein qualitativer Unterschied besteht^[46,47].



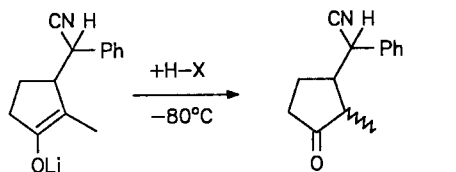
Diese Betrachtung setzt voraus, daß die beobachtete Diastereoselektivität nur von der unmittelbaren Protonierung des anionischen α -C-Atoms bestimmt wird, obwohl mit einer sehr raschen Protonierung am Heteroatom^[31], zumindest bei dem Ester **2** und dem Keton **3**^[48], gerechnet werden muß. Wegen der hohen Reversibilität^[31] dürfte dieser Reaktion wenig Bedeutung zufallen.

Vergleich mit bekannten Studien

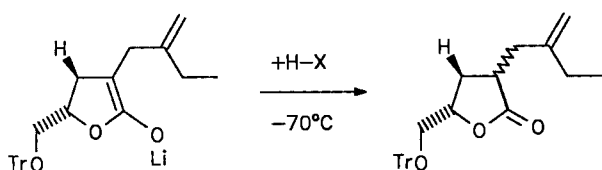
Kinetisch kontrollierte Protonierungen mit definierten Diastereomerenverhältnissen sind von zahlreichen Carbanionen bekannt, die in α -Stellung stabilisierende Substituenten tragen^[49]. Bei Protonierungen von Nitronaten und Enolaten sowie α -Sulfonyl-Carbanionen bei 0 – $60^{\circ}C$ mit relativ starken Säuren ($pK = 2$ – 8) interessierte vor allem die Substratabhängigkeit (vorwiegend *cis*-Produkte) unter mechanistischen Gesichtspunkten^[50]. Systematische Variationen im Sinne der vorliegenden Arbeit scheinen nur an den Keto-enolaten 5_A ^[51] und den Lacton-enolaten 6_A ^[52] studiert worden zu sein.

Die breiteste Variation der Protonenquelle wurde beim Keto-enolat 5_A erprobt^[51]. Aber auch hier zeigt sich kein vorhersagbarer Gang, wie die Ergebnisse (*cis*-**5**/*trans*-**5** = 30:70) mit 2,4,6–Me₃C₆H₂OH, CH₃CO₂H und CH₂(CO₂Me)₂ zeigen. Unerwarteterweise werden die unterschiedlichsten Diastereomerenverhältnisse mit MeOH und gesättigter NH₄Cl-Lösung erreicht, ohne jedoch *cis*-**5** zum vorherrschenden Diastereomeren zu machen. Im

Gleichgewicht wird ausschließlich *trans*-5 gefunden. Die Ergebnisse stehen im starken Gegensatz zu Protonierungen am homologen Cyclohexanon-enol, die unter verschiedenen Bedingungen stets >95% *cis*-Produkt liefern. Für diesen gravierenden Unterschied wird neben sterischen Faktoren vor allem die im Vergleich zur Protonierung langsame Umlagerung der Konformationen des 6-Ring-Enolats^[51,55] verantwortlich gemacht^[51,55].



5 _A	H-X	<i>cis/trans</i> -5 [46]
	MeOH	8 : 92
	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ OH	30 : 70
	CH ₃ CO ₂ H	30 : 70
	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	30 : 70
	(-70°C) ges. NH ₄ Cl	50 : 50



6 _A	H-X	<i>cis/trans</i> -6 [47]
	5proz. HCl	91 : 9
	10proz. Na ₂ SO ₄ [a]	83 : 17
	D-Camphersulfonsäure	90 : 10
	L-Camphersulfonsäure	68 : 32

[a] Vorher + 3 Me₃SiCl

Auch das Beispiel des Lacton-enolats 6_A zeigt, daß mit den einfachsten Mitteln, nämlich 5proz. HCl, der höchste Anteil an *cis*-6 zu erzielen ist. Vorherige Silylierung des Enolats 6_A verringert die Selektivität. Der Einsatz von L-Camphersulfonsäure signalisiert „mismatching“, ohne daß mit D-Camphersulfonsäure das mit verdünnter Salzsäure erhaltene Diastereomerenverhältnis verbessert wird^[52].

Umfangreiche Erfahrungen an cyclischen carbanionischen Systemen weisen auf vorwiegend pseudo-axialen Angriff des Protons hin, so daß *cis*-Produkte entstehen^[50]. Unsere Modelle 1_A–4_A zeigen bereits, daß diese Regel in Abhängigkeit von der Struktur des Carbanions und den Protonierungsbedingungen leicht durchbrochen werden kann. Keinesfalls vergleichbar sind Protonierungs- und Alkylierungs-Befunde wegen der stark unterschiedlichen Zeitskala dieser beiden Reaktionen. Das zeigt sich, wie eingangs diskutiert, sowohl bei dem System 1_A als auch bei verschiedenen fünfgliedrigen Heterocyclen-Enolaten^[56].

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Y. K.) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp. (korrigiert). Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – IR: Beckman IR 33 und Perkin Elmer 1420. – ¹H-NMR: Varian T60 (60 MHz), Varian EM 390 (90 MHz), Bruker AC 200 (200 MHz), Bruker WM 400 (400 MHz); Standards: Tetramethylsilan (δ = 0.00), Chloroform (δ = 7.27), Benzol (δ = 7.27), Tetrahydrofuran (δ = 1.85). – ¹³C-NMR: Bruker WH 90 (22.6 Hz), Bruker AC 200 (50 MHz) und Bruker WM 400 (100.6 MHz); interne Standards: Deuteriochloroform (δ = 77.0), [D₆]Benzol (δ = 128.0), [D₈]Tetrahydrofuran (δ = 67.7). – MS: Varian MAT CH7 mit angeschlossenem Datensystem SS 200. – GC: Intersmat IGC 120 ML [Gerät A, Detektor: Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WDL)] mit angeschlossenem Integrator Varian CDS101 an verschiedenen gepackten Säulen oder mit dem auf „wide-bore“-Kapillarsäulen umgerüsteten Varian 2700 [Gerät B, Detektor: Flammenionisationsdetektor (FID)] mit angeschlossenem Integrator Shimadzu C-R3A Chromatopac.

Solventien und Reagentien: Tetrahydrofuran und Diethylether wurden in einer Umlaufapparatur über Kalium oder Natriumhydrid getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch abdestilliert. Zusätzlich verwendete Lösungsmittel wurden nach den gängigen Methoden gereinigt und getrocknet. Hexamethylphosphorsäuretriämid (HMPT) wurde über CaH₂ abdestilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Die verwendeten Amine wurde 1 Woche über CaH₂ unter Rückfluß erhitzt, abdestilliert und über Molekularsieb (4Å) lichtgeschützt aufbewahrt. Natrium-hexamethyldisilylamid [NaN(SiMe₃)₂]^[57] wurde aus Toluol umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Kalium-hexamethyldisilylamid [KN(SiMe₃)₂] wurde nach Lit.^[58] aus HMDS und KH dargestellt und als 0.85 M Lösung in THF bei –10°C gelagert; Gehaltsbestimmung erfolgte durch Titration mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol (Indikator Fluoren)^[58], die Lösung war mehrere Monate stabil. Chlortrimethylsilan (ClSiMe₃) wurde von CaH₂ abdestilliert und sofort eingesetzt. LiBr und LiOMe wurden bei 100°C i.Vak. über P₄O₁₀ getrocknet. TiCl(OiPr)₃ und Ti(OiPr)₄ wurden destilliert eingesetzt. MgBr₂ · Et₂O sowie die käuflichen Lösungen (Aldrich) von AlMe₃, B(sBu)₃, *n*BuLi und *t*BuLi wurden direkt eingesetzt. Sämtliche Protonenquellen, zumeist käuflich oder nach Literaturvorschriften darstellbar, wurden vor dem Einsatz destilliert oder umkristallisiert.

Darstellung der Substrate

cis/trans-4-*tert*-Butylcyclohexanocarbonitril (1): In Analogie zu Lit.^[59] wird zu einer Lösung von 9.75 g (50.0 mmol) Tosylmethylisocyanid (TosMIC) und 7.70 g (50.0 mmol) 4-*tert*-Butylcyclohexanon in 100 ml absol. Dimethoxyethan (DME) langsam bei 0°C eine Lösung von 12.0 g (100 mmol) frisch sublimiertem *t*BuOK und 7.00 g (100 mmol) destilliertes *t*BuOH in 75 ml DME getropft. Nach beendeter Zugabe läßt man 15 min bei 0°C, anschließend 3 h bei Raumtemp. rühren. Nach Abfiltrieren des gelblichen Feststoffs (Kaliumtosylat) wird die Reaktionslösung auf ca. 20% ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt, mit 250 ml H₂O versetzt und mit insgesamt 300 ml Petroether dreimal extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Öl fraktionierend destilliert. Man erhält 4.70 g (57%) 1, Sdp. 117–119°C/12 Torr, das gaschromatographisch als ein *cis/trans*-Gemisch von 45:55 identifiziert wird. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Lit.^[60,61] überein. Als Referenzsubstanz wird reines *cis*-1 nach Lit.^[61] aus *trans*-4-*tert*-Butylcyclohexyl-*p*-to-

luol-sulfonat^[62] mit 16% Ausb. (Literatur keine Ausbeuteangabe) dargestellt.

cis/trans-4-*tert*-Butylcyclohexancarbonsäure-methylester (2): Verestern der Carbonsäure mit Methanol nach Lit.^[63] liefert *cis/trans*-2 von 46:54 bis 63:37 (Lit.^[63] 78:22). Als Referenz benötigtes *trans*-2 erhält man über die in geringen Ausbeuten zugängliche *trans*-Carbonsäure^[64].

1-*tert*-Butyl-4-[methoxy(trimethylsilyloxy)methylencyclohexan (2-Si): Das Ketenacetal wird nach der Methode von Ainsworth^[65] dargestellt. Ausb. 90% 2-Si, Sdp. 62°C/0.02 Torr (Lit.^[66] 42%, Sdp. 73–75°C/17 Torr). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 1700 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.2 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 0.8 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.0–2.7 (m, 9H Cyclohexyl-H), 3.5 (s, 3H, OCH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 0.04 [q, Si(CH₃)₃], 26.7, 27.2, 27.6, 28.4 [t, Cyclohexyl-C], 27.6 (q, C(CH₃)₃), 32.4 [s, C(CH₃)₃], 48.4 (d, CHtBu), 56.9 (q, OCH₃), 99.1 (s, α -C), 146.9 [s, C(OMe)OSiMe₂].

cis/trans-(4-*tert*-Butylcyclohexyl)phenylketon (3): Zu einer etherischen Lösung von Phenyllithium wird unter Kühlen eine Lösung von 4-*tert*-Butylcyclohexancarbonsäure gegeben. Die Mischung wird gerührt und durch Zugabe von wäßriger Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wird noch einmal mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird das Solvens entfernt. Ausbeuten und das *cis/trans*-Verhältnis von 3 schwanken in Abhängigkeit von den Bedingungen (Tab. 8).

Tab. 8. Experimentelle Daten zur Synthese von 3 aus 4-*tert*-Butylcyclohexancarbonsäure (BC)

Solvens	Ansatzgrößen (mmol)		Verhältnis	Ausb. %
	BC	PhLi		
			<i>cis</i> -3/ <i>trans</i> -3	
Et ₂ O	31.2	62.5 ^[6a]	55:45	47
Et ₂ O	31.2	70.0 ^[6a]	70:30	60
Et ₂ O	31.2	62.5 ^[6a]	25:75	40
Et ₂ O	46.0	100 ^[6b]	75:25	20
THF/Et ₂ O	40.7	90.0 ^[6b]	25:75	66
THF	100	200 ^[6b]	38:62	70
THF	15.0	32.0 ^[6b]	75:25	50

^[6a] Hergestellt aus 0.98 g (140 mmol) Li und 10.0 g (70.0 mmol) Brombenzol in 100 ml Ether. — ^[6b] PhLi 1 M Lösung; Aldrich.

Aus den Produkten mit hohem Anteil an *cis*-3 bzw. *trans*-3 konnten durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol die reinen 3-Isomeren gewonnen werden.

cis-3: Schmp. 109–110°C (Lit.^[15] 109–111°C). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1600 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.82 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.98–2.21 (m, 9H, Cyclohexyl-H), 3.46–3.50 (m, 1H, 1-H), 7.25–7.88 (m, 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 23.36 (t, C-3), 27.45 (q, tBu), 28.21 (t, C-2), 32.54 (s, tBu), 40.40 (d, C-1), 49.05 (d, C-4), 128.12, 128.40, 132.20 (d, Aromaten-C), 136.86 (s, Aromaten-C), 204.28 (s, C=O).

trans-3: Schmp. 81–83°C [Methanol, Lit.^[15] 80–83°C (Ethanol)]. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1700 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.88 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.96–2.21 (m, 9H, Cyclohexyl-H), 3.13–3.24 (m, 1H, 1-H), 7.21–7.97 (m, 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 26.84 (t, C-3), 27.53 (q, tBu), 29.89 (t, C-2), 32.49 (s, tBu), 45.85 (d, C-1), 47.51 (d, C-4), 128.26, 128.59, 132.74 (d, Aromaten-C), 136.45 (s, Aromaten-C), 204.00 (s, C=O).

Äquilibrierung von *cis/trans*-3: In einem nach AAV 1 (s. unten) vorbehandelten Reaktionsgefäß werden 60.0 mg (0.25 mmol) 3 in 5 ml THF mit 62 mg 2-*tert*-Butyl-naphthalin als internem Standard

und 12 mg LiOMe in 1 ml absol. Methanol bei Raumtemp. gerührt. Gaschromatographische Verfolgung der Reaktion zeigt, daß das eingesetzte *cis/trans*-Gemisch von 3 (38:62) bereits nach 4 h das Gleichgewicht (8:92) erreicht hat, da nach 72 h innerhalb der Fehlergrenze gleiche Werte (7:93) gefunden werden.

cis- und *trans*-(4-*tert*-Butylcyclohexyl)phenylsulfon (4): Nach der Oxidationsmethode in Lit.^[67] gibt man zu einer Suspension von 3.17 g (20.6 mmol) NaBO₃ · 3H₂O in 30 ml Eisessig auf einmal 0.94 g (3.80 mmol) des *cis*- (s.u.) oder *trans*^[18]-Thioethers 7 und läßt dann 4 h bei 50–60°C rühren. Die Lösung ist klar. Beim Abkühlen auf Raumtemp. fällt bereits ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktionsmischung wird in 150 ml eiskaltes Wasser gegossen, wobei sofort das Produkt ausfällt. Man filtriert ab und wäscht mit 100 ml H₂O nach. Nach Trocknen mit KOH bei 0.01 Torr ist das Produkt GC- und HPLC-rein.

Die Sulfone *cis*-4 und *trans*-4 erhält man mit 95% Ausb. *trans*-4: Schmp. 91–92°C (Ethanol) (Lit.^[18] 90–92°C). *cis*-4: Schmp. 115–116°C (Ethanol) (Lit.^[18] 115–116°C).

cis-(4-*tert*-Butylcyclohexyl)phenylsulfid (*cis*-7): In Anlehnung an Lit.^[19] werden 15.6 g (0.10 mol) des käuflichen Isomerengemisches von 4-*tert*-Butylcyclohexanol (*cis/trans* = 30:70) mit 24.0 (0.12 mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 15 mg Cu₂Cl₂ in 10 ml absol. Dioxan 3 d auf 50°C erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels GC verfolgt. Aus der anfangs klaren Lösung fällt ein Niederschlag aus. Zu der auf Raumtemp. abgekühlten Reaktionsmischung gibt man 30 ml wasserfreies Toluol und 11.0 g (0.10 mol) Thiophenol. Man erhitzt die Lösung 20 h zum Sieden; hierbei fällt ein farbloser Niederschlag aus. Nach Abkühlen filtriert man den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht den Filterkuchen mit 15 ml Dichlormethan nach. Die vereinigten organischen Phasen werden im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird in 30 ml Diethylether aufgenommen und diese Lösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung bis pH 7 gewaschen (10 ml). Die neutrale Ether-Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und der Ether abdestilliert. Zurück bleiben 16.0 g (65%) eines gelben Öls. Das Rohprodukt destilliert man bei 4 Torr und erhält 14.8 g (60%, 85% bezogen auf *trans*-Edukt) *cis*-7 als leicht gelbes Öl vom Sdp. 159–160°C/4 Torr (Lit.^[18] 184–186°C/13 Torr). Die spektroskopischen Daten entsprechen den in Lit.^[68] angegebenen.

Äquilibrierung von *cis*-4: In einem nach AAV 1 (s. unten) vorbereiteten Kolben wird eine Lösung von 200 mg (0.70 mmol) *cis*-4 in 20 ml absol. Methanol mit 0.3 ml (0.75 mmol) *n*BuLi-Lösung versetzt und unter Rückfluß erhitzt. GC-Kontrolle zeigt, daß bereits nach 3 h das Gleichgewicht *cis*-4/*trans*-4 mit 18:82 eingestellt ist (nach 48 h unverändert).

Prüfung auf vollständige Deprotonierung der Substrate 1–4: Für die geplante Reprotonierung der Anionen 1_A–4_A muß zunächst geprüft werden, ob quantitative Deprotonierung von 1–4 stattgefunden hat. Dies geschah auf zwei Wegen:

A) In einen Einhalskolben mit aufgesetztem Dreiwegehahn gibt man bei 0°C zur Lösung eines sekundärenamins in 4 ml THF einen Unterschub von *n*BuLi. (2.0 M Lösung in Hexan) und rührt dabei 15 min bei dieser Temp. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf –40°C abgekühlt, eine Lösung des Substrats (1–4) in 4 ml THF zugetropft. Für 2-Si werden äquivalente Mengen MeLi oder *n*BuLi eingesetzt. Nach 30 min. Rühren bei –40°C wird auf –78°C abgekühlt und die Deuterium-Quelle (AcOD, D₂O, CD₃OD, CH₃OD) langsam zugegeben. Man läßt nach weiteren 15 min. Rühren auf Raumtemp. aufwärmen, versetzt mit 10 ml Diethylether und 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit 5 ml Et₂O aus. Anschließend wäscht man die vereinigten Ether-Phasen zur Entfernung desamins zwei-

mal mit je 100 ml 1 N HCl und 10 ml Wasser. Nach Trocknen der Lösung und Entfernen des Lösungsmittels nimmt man das Rohprodukt (Ausb. >95%) in Deuteriochloroform auf und bestimmt den Deuterierungs-Grad der Substrate NMR-spektroskopisch. Bei Werten von >90% Deuterium-Einbau werden massenspektrometrische Deuterium-Analysen durchgeführt. Bei der Deprotonierung mit KHMDS wird die Base nicht in situ erzeugt, sondern eine 0.85 M Lösung von KHMDS^[58] in THF verwendet. Diese wird zu einer auf -40°C gekühlten Lösung des Substrats in THF gegeben; nach Deprotonierung wird weiter wie oben verfahren. Die Ergebnisse sind den Tab. 2–5 zu entnehmen.

B) Unter den Bedingungen von AAV 1 wird jedes Substrat mit unterschiedlichen *cis/trans*-Verhältnissen eingesetzt. Nach De- und Reprotonierung unter gleichen Bedingungen signalisieren gleiche *cis/trans*-Verhältnisse vollständige Deprotonierung.

Deprotonierung und Reprotonierung der Substrate 1–4 (vgl. Tab. 2–5)

AAV 1: Für Substrat 1 (vgl. Tab. 2): In einem mehrfach i.Vak. ausgeheizten und mit N_2 belüfteten Einhalskolben (Magnetrührer, Innentemperaturmessung) mit aufgesetztem Dreiwegehahn wird eine Lösung des *cis/trans*-Nitrils 1 (0.6–1.0 mmol) in 5 ml THF auf -45°C (Ethanol/Trockeneis-Bad) abgekühlt. Nach Erreichen dieser Temp. gibt man über den Dreiwegehahn einen Überschuß an *t*BuLi (0.8–1.5 mmol, 1.4 M Lösung in Hexan) zu, wobei die Temp. leicht ansteigt und die Reaktionslösung sich gelb färbt. Nach 1.5stdg. Rühren (Temp. maximal -25°C) kühlt man auf -78°C ab und tropft 2.3–7.2 mmol der Protonenquelle, gelöst in 3 ml THF, langsam zu, wobei die Innentemp. nicht über -72°C steigt. Die Reaktionslösung entfärbt sich meist innerhalb kürzester Zeit. Nach beendeter Zugabe wird weitere 1.5 h bei -78°C gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Et_2O und 3 ml 1 N HCl in 7 ml H_2O abgebrochen. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und extrahiert zweimal mit insgesamt 15 ml Et_2O . Die vereinigten Ether-Phasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Ether-Lösung wird langsam bei Normaldruck konzentriert, wobei eine Temperatur von 40°C nicht überschritten wird. Die so erhaltenen Lösungen werden gaschromatographisch nach Zusatz eines internen Standards (Biphenyl) analysiert. Gaschromatographische Bedingungen (Gerät A): Säule 1: 3.0-m-Glassäule gepackt mit 10% Carbowax auf VolaSpher (Innendurchmesser 1 mm); Ofentemp. 170°C , Injektortemp. 200°C , Detektortemp. 200°C ; Trägergas H_2 , Gasdurchfluß 12 ml/min. Retentionszeiten: *cis*-1 4.9 min, *trans*-1 5.7 min. In den Fällen, bei denen das Signal der Protonenquelle mit einem Signal der Produkte zusammenfällt, wird unter den modifizierten Bedingungen analysiert (Gerät A): Säule 2: 1.5-m-SE-30-Stahlsäule (Innendurchmesser 1 mm); Ofentemp. 160°C , Injektortemp. 200°C , Detektortemp. 200°C ; Trägergas H_2 , Gasdurchfluß 24 ml/min; Retentionszeiten: *cis*-1 3.1 min, *trans*-1 4.0 min.

Die *cis/trans*-Verhältnisse werden an zwei parallelen Ansätzen durch fünfmalige elektronische Integration und Berechnung des Mittelwertes bestimmt.

AAV 2: Für Substrat 2 (vgl. Tab. 3): In einem Kolben nach AAV 1 werden bei 0°C zu 1.3–1.5 mmol HNiPr_2 oder HMDS in 5 ml THF (Et_2O) 1.3–1.5 mmol *n*BuLi in Hexan zugespritzt und nach 20min. Rühren 0.95–1.10 mmol 2 in 3 ml THF (Et_2O) zugegeben. Man verfährt weiter nach AAV 1, setzt 1.00 mmol 2-Methylnaphthalin als internen Standard zu und analysiert eine Probe mit Säule 3: 15-m-Wide-bore-Kapillarsäule mit Carbowax, Ofentemp. 70°C , Injektortemp. 165°C , Detektortemp. 195°C , Trägergas N_2 , Säulenvordruck 5 atü, Gasdurchfluß 46 ml/min; Retentionszeiten: *cis*-2 6 min, *trans*-2 8 min.

AAV 3: Für Substrat 2-Si (vgl. Tab. 3): In einem analog AAV 1 vorbehandelten Einhalskolben mit aufgesetztem Dreiwegehahn wird eine Lösung von 0.51–1.01 mmol 2-Si in 5 ml THF (Et_2O) bei Raumtemp. mit einem Überschuß (0.80–1.60 mmol) MeLi (1.6 M Lösung in Et_2O) oder *n*BuLi (in Hexan) versetzt und 30 min gerührt. Die klare und farblose Lösung wird anschließend mit Hilfe eines Ethanol/Trockeneis-Bades auf 78°C abgekühlt und nach AAV 1 protoniert. Analytik mit Säule 3 wie bei AAV 2.

AAV 4: Für Substrat 3 (vgl. Tab. 4): Man erzeugt die Base nach AAV 2 und verfährt weiter nach AAV 1, jedoch mit 0.3–1.1 mmol 3. Nach Protonierung und Abbruch mit verdünnter HCl oder 2 ml AcOH, 1.00 mmol 2-*tert*-Butylnaphthalin als internen Standard, wird bei Raumtemp. direkt eine Probe mit Säule 3 (s.o.) analysiert: Injektor 120°C , Ofentemp. 145°C , Detektor 210°C , Trägergas N_2 , Säulenvordruck 5 atü, Gasdurchfluß 35 ml/min; Retentionszeiten: *cis*-3 10 min, *trans*-3 13 min.

AAV 5: Für Substrat 4 (vgl. Tab. 5): In einen nach AAV 1 getrockneten Kolben gibt man 0.35 mmol 4, gelöst in 3 ml THF. Nach Kühlen auf -78°C spritzt man eine Hexan-Lösung von 0.6 mmol *n*BuLi so zu, daß -70°C nicht überschritten werden. Zur gelben Reaktionslösung spritzt man nach 20 min unter den gleichen Bedingungen eine Lösung von 0.80–11.0 mmol Protonenquelle in 2–3 ml THF. Die sich rasch entfärbende Lösung wird nach 15min. Rühren mit 0.3 ml Eisessig versetzt und nach Aufwärmen direkt analysiert, interner Standard Pyren. Säule 3 (s.o.); Ofentemp. 200°C , Injektor- und Detektortemp. 220°C , Trägergas N_2 , Gasfluß 30 ml/min; Retentionszeiten: *cis*-4 10 min; *trans*-4 14 min.

^[1] U. Gerlach, Dissertation, Universität Würzburg, 1988.

^[2] T. Haubenreich, Dissertation, Universität Würzburg, 1992.

^[3] Y. Keita, Dissertation, Universität Würzburg, 1989

^[4] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5290–5313.

^[5] Vgl. z.B. L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouguay, J. J. Eddine, O. Peschard, J. C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J. Y. Valot, H. Vincens, *Tetrahedron* 1988, 44, 5495–5509.

^[6] Vgl. z.B. B. Testa, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, S. 144.

^[7] Vgl. hierzu P. L. Hall, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9571–9574, und die dort zitierte Literatur.

^[8] T. M. Bare, N. D. Hershey, H. O. House, C. Garner Swain, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 997–1002; H. O. House, T. M. Bare, *ibid.* 1968, 33, 943–949

^[9] F. E. Ziegler, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4318–4319; F. E. Ziegler, P. A. Wender, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2001–2003.

^[10] B. Rickborn, F. R. Jensen, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 4606–4608.

^[11] N. L. Allinger, W. Szkrybalo, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 4601–4603.

^[12] A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3236–3254.

^[13] A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4105–4109.

^[14] N. Tyet, L. Thi, H. Rivière, J. P. Bégue, C. Forestier, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2113–2116.

^[15] D. Baudry, J. P. Bégue, M. Charpentier, C. Pardo, J. Sansoulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 1413–1415.

^[16] M. Charpentier-Morise, J. Sansoulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 331–332.

^[17] H. O. House, T. M. Bare, *J. Org. Chem.* 1968, 33, 943–956; T. M. Bare, N. D. Hershey, H. O. House, C. G. Swain, *ibid.* 1972, 37, 997–1002.

^[18] E. R. Eliel, R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 5995–6000; E. R. Eliel, R. S. Ro, *ibid.* 1957, 79, 5992–5994.

^[19] Methode: R. Kaulen, *Angew. Chem.* 1987, 99, 800–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 773–774.

^[20] E. Vowinkel, *Synthesis* 1974, 430–432; E. Vowinkel, C. Wolff, *Chem. Ber.* 1974, 107, 496–501.

^[21] D. L. Hughes, *Org. React.* 1992, 42, 335–656.

^[22] A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron* 1987, 43, 1753–1758.

- [23] Vorläufige Mitteilung: U. Gerlach, S. Hünig, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5805–5808.
- [24] G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462–4464 und 4464–4465; H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2361–2371; H. O. House, L. J. Czuba, H. D. Olmstead, *ibid.* **1969**, *34*, 2324–2336.
- [25] R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442–3443.
- [26] Vgl. z.B.: T. Laube, D. H. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373–1393; D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *ibid.* **1987**, *70*, 1194–1216; L. T. Scott, W. R. Brunsvold, M. A. Irmis, I. Erden, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5216–5220; G. R. Sullivan, *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287–329.
- [27] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281–1308.
- [28] B. Y. Kimura, T. L. Brown *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 57–67; R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442–3443.
- [29] R. R. Fraser, T. S. Mansour, S. Savard, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232–3234.
- [30] Die Werte wurden an denen verwandter Verbindungsklassen abgeschätzt; vgl. F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463; K. Isutzu, *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*, Blackwell Scientific Publication Ltd., Oxford, **1990**.
- [31] Review: M. Eigen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 489–508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 1–19.
- [32] Review: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654 (s. besonders die in diesem Übersichtsartikel zur Aggregation von Lithiumenolaten zitierte Literatur); P. L. Hall, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571–9574; erhöhte Reaktivität freier Enolat-Ionen in Aggregaten: J. A. Krom, A. Streitwieser, *ibid.* **1992**, *114*, 8747–8748.
- [33] Review: G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 286–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277–297.
- [34] S. Bradamante, G. A. Pagani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1035–1046.
- [35] A. C. Hopkinson, M. H. Lieu, K. Yates, P. G. Mezey, I. G. Csizmadia, *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 517.
- [36] W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972–1988.
- [37] P. G. Williard, M. J. Hintze, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5539–5541.
- [38] P. G. Williard, G. J. MacEvan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7671–7672.
- [39] ^[39a] L. M. Jackman, N. M. Szeverenyi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4954–4962. — ^[39b] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, C. W. DeBrosse, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5355–5361. — ^[39c] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5348–5355. — ^[39d] L. M. Jackman, T. S. Dunne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2805–2806. — ^[39e] L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737–2769. — ^[39f] L. M. Jackman, R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3687–3692.
- [40] H. E. Zimmerman, B. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3060–3064.
- [41] H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1061–1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1025–1028; R. V. Williams, G. W. Kelley, J. Loebel, D. v. d. Helm, P. C. Bulman Page, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3840–3846.
- [42] H.-J. Gais, G. Hellmann, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 96–99; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *19*, 100–103.
- [43] H.-J. Gais, J. Müller, J. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4002–4003.
- [44] H.-J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439–4440.
- [45] Vgl. die in Lit. ^[44] zitierte Literatur.
- [46] G. Chassaing, A. Marquet, J. Corset, F. Froment, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 293–313.
- [47] H.-J. Gais, J. Vollhardt, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1108–1110; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1092–1094.
- [48] Vgl. z.B. J. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6122–6125; vgl. auch S. H. Bergens, B. Bosnich, *ibid.* **1991**, *113*, 958–967.
- [49] S. Hünig in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Bd. E 22, (*Stereoselektive Synthesis of Organic Compounds*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, im Druck.
- [50] Übersicht: H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 263–268.
- [51] E. Hatzigrigoriou, L. Wartski, J. Seyden-Penne, E. Toromanoff, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5045–5050.
- [52] S. Takano, N. Tamura, K. Ogassawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1155–1156; S. Takano, W. Uchida, S. Hatakiyama, K. Ogassawa, *Chem. Lett.* **1982**, 733–738; S. Takano, M. Tanaka, M. Seo, M. Hiramano, K. Ogassawa, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 931–936; S. Takano, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogassawa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *25*, 2405–2408; S. Takano, H. Chiba, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogassawa, *Heterocycles* **1987**, *26*, 2461–2468.
- [53] L. D. Quin, J. E. McDiarmid, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3248–3254.
- [54] J. E. Anderson, F. S. Jorgensen, T. Thomsen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 333–334.
- [55] E. Toromanoff, *Actual. Chim.* **1984**, (5), 13–25.
- [56] D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. Colvin, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 422–424; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 397–399; D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101–1133; L. Duhamel, P. Duhamel, J. C. Launay, J. C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *II*, 421–430; P. A. Bartlett, F. R. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4858–4865, und dort zitierte Literatur; F. E. Ziegler, J. J. Piwinski, *ibid.* **1982**, *104*, 7181–7190; P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, S. 274.
- [57] C. R. Crüger, H. Niederprüm, *Inorg. Synth.* **1966**, *8*, 15–19.
- [58] C. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913–3918; C. A. Brown, *Synthesis* **1974**, 427–428.
- [59] O. H. Oldenziel, D. v. Leusen, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114–3118; A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *ibid.* **1977**, *42*, 1153–1159.
- [60] G. E. Hawkes, J. H. P. Utley, *Chem. Commun.* **1969**, 1033–1035; F. R. Jensen, B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3251–3253.
- [61] W. R. Jackson, C. G. Lovel, *Austr. J. Chem.* **1982**, *35*, 2053–2067.
- [62] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Integriertes Organisches Praktikum*, Verlag Chemie, Weinheim, **1979**, S. 180.
- [63] L. Karger, R. L. Stern, J. F. Zannuchi, *Anal. Chem.* **1968**, *40*, 727–735.
- [64] H. H. Lau, H. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4897–4904.
- [65] C. Ainsworth, F. Chen, Y. N. Kuo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59–71.
- [66] M. T. Reetz, K. Schellnus, F. Hübner, W. Massa, R. E. Schmidt, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3708–3724.
- [67] A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1753–1758.
- [68] H. Duddeck, U. Korek, D. Rosenbaum, J. Drabowicz, *Magn. Reson. Chem.* **1986**, *24*, 792–797.

[442/92]