

Stereoselektive Protonierung von Carbanionen, 2^[1]

Diastereoselektive Protonierung von Schöllkopf-Bislactimether-Anionen

Siegfried Hünig*, Norman Klaunzer^[2] und Hermann WennerInstitut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-97074 Würzburg

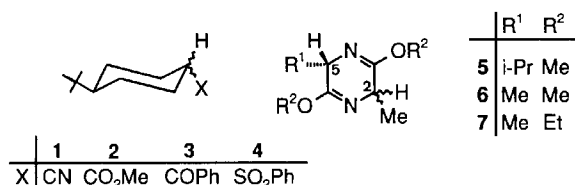
Eingegangen am 26. Juli 1993

Key Words: Diastereoselectivity / Protonation / Pyrazines, dialkoxydihydro-**Stereoselective Protonation of Carbanions, 2^[1]. – Diastereoselective Protonation of Schöllkopf's Bislactim Ether Anions**

The anions of the bis-lactim ethers **5–7** serve as models for a systematic investigation of diastereoselective protonation. From **5**_{Li}, **6**_{Li}, and **7**_{Li} in THF at -78°C 30 proton sources ($-\text{OH}$, $-\text{NH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CH}$) of different acidity and bulkiness produce the following *cis/trans* ratios: **5** 8:92 \rightarrow 37:63; **6** 15:85 \rightarrow 48:52; **7** 25:75 \rightarrow 59:41 (equilibria \approx 50:50). Substitution of $\text{R}^1 = i\text{Pr}$ in **5** by Me (\rightarrow **6**) decreases the stereoselectivity slightly, but substitution of OMe in **6** by OEt (**7**) much stronger (Table 1). Most of the added Lewis acids show weak

or even leveling effects, whereas with **5**_K a dramatic change is observed with *cis/trans-5* = 27:73 \rightarrow 89:11 (Table 2). By variation of solvent and several additives only minor effects on the *cis/trans* ratio are observed (Table 3). Backed by ¹³C-NMR spectra of the ion pairs and literature data protonation of **5**_{Li}–**7**_{Li} is supposed to occur on a dimer, which will mainly react to give *trans-5–7*. The prevailing formation of *cis-5* from **5**_K is explained by the reaction of the monomeric ion aggregate.

Die vorliegende Reihe setzt sich zum Ziel, die kinetisch bedingte Stereoselektivität der Protonierung bestimmter Modell-Carbanionen unter systematischer Variation von Protonenquellen und Reaktionsbedingungen zu ermitteln. In der ersten Mitteilung^[1] wurde an den Anionen der Cyclohexanderivate **1–4** der Einfluß verschiedener aktivierender Substituenten auf das bei der kinetisch kontrollierten Protonierung entstehende Diastereomerenverhältnis studiert.



Als weiteres Modell boten sich die Anionen von Bislactimethern an, deren diastereoselektive Alkylierung von der Arbeitsgruppe Schöllkopf zu einer breit anwendbaren Synthese enantiomerenreiner α -Alkylaminosäuren entwickelt wurde^[3].

Die gewählten Derivate **5–7** erlauben sowohl einen Wirkungsvergleich der Gruppen am stereogenen Zentrum (**5** und **6**) als auch am Iminoester-Sauerstoffatom (**6** und **7**).

Voraussetzungen, Analytik

Die Modelle **5–7** erfüllen die für quantitativ auswertbare Versuchsreihen erforderlichen Voraussetzungen:

1. *n*-Butyllithium deprotoniert **5–7** in THF bei ca. -75°C innerhalb von 10 min regioselektiv und quantitativ

an C-2, wie die quantitative Deuterierung mit D₂O, MeOD und DOAc zeigt. Eine weitere Deprotonierung an C-5 unterbleibt, vermutlich wegen des dann entstehenden antiaromatischen 8- π -Systems. Diese glatte Deprotonierung mit *n*BuLi vermeidet die beim Einsatz von Lithium-diisopropylamid (LDA) auftretenden Probleme^[1].

2. Die Diastereomerenverhältnisse von **5–7** lassen sich ohne Aufarbeitung der Reaktionslösung mittels HPLC bestimmen. Die maximale Ungenauigkeit mehrerer Versuche beträgt $\pm 1.5\%$ für die Diastereomerenverhältnisse und $\pm 5\%$ für die Gesamtausbeute. Der mittlere Fehler für 4–5 Analysen aus einem Ansatz beträgt für die d.r.-Werte $< \pm 0.3\%$, für die Ausbeuten $< \pm 0.5\%$.

3. Am Beispiel von **5** läßt sich zeigen, daß sich das Diastereomerenverhältnis innerhalb der standardisierten Reaktionszeit (20 min) weder bei Zusatz von HMPT, LiClO₄ oder 0.1 Äquiv. *n*BuLi ändert. Damit ist zumindest für diesen Fall nachgewiesen, daß das bei der Protonierung von **5**_A kinetisch kontrollierte Produktverhältnis erfaßt wird.

4. Die Modelle **5–7** eignen sich für die beabsichtigte Untersuchung auch deshalb gut, weil das *cis/trans*-Gleichgewicht (THF/*t*BuOK, 3 h) bei 50:50 (**5**, **7**) bzw. 53:47 (**6**) liegt, so daß geringe Energieunterschiede der kinetisch kontrollierten Protonierung gut sichtbar werden. Die vermutete starke Bevorzugung der *trans*-Bislactimether im Gleichgewicht^[3b,4] ließ sich nicht bestätigen.

Wahl der Protonenquellen und Reaktionsbedingungen

Hier gelten grundsätzlich die bereits diskutierten Kriterien^[1]:

1. Im Vergleich zu OH-, NH- und SH-Säuren unterschiedlicher Acidität mit nahezu diffusionskontrollierter

Protonenübertragung^[5] werden für CH-Säuren Geschwindigkeitskonstanten $k \approx 10^{-1}$ bis 10^9 l mol⁻¹ s⁻¹ gemessen^[6,7]. Hier erhöht nach dem „Prinzip der minimalen Strukturänderung“^[8] (mathematische Rationalisierung als „Prinzip der minimalen chemischen Distanz“^[9]) die zur Anionenerzeugung notwendige Umhybridisierung die Aktivierungsenergie der Deprotonierung. In gleicher Richtung wirkt sich eine zunehmende Mesomeriestabilisierung des entstehenden Carbanions aus. Nach dem „Prinzip der unvollkommenen Synchronisation“^[10] (raschere Abstraktion des Protons als Umhybridisierung und Solvataion des Anions) kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung der Aktivierungsbarriere des Gesamtschritts.

Schließlich sollte die geringe Polarität der C–H-Bindung zu einem energetisch hochliegenden Übergangszustand der Protonenübertragung mit einer Bindungsordnung nahe 0.5 führen, während elektrostatische Wechselwirkungen und Solvataionen bei stark polaren Säuren (z.B. HF) frühe Übergangszustände bewirken^[11].

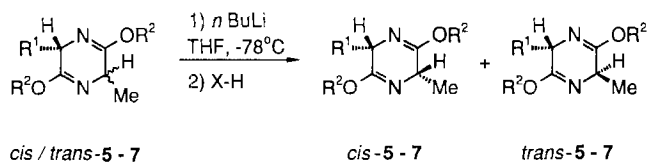
Damit könnte die langsamere Protonenübertragung der CH-Säuren nach dem „Reaktivitäts-Selektivitätsprinzip“^[12] (Kritik: Lit.^[13,14]) eine stärkere Seitendifferenzierung begünstigen.

2. Da Carbanionen-Salze im organischen Solvens als Ionenpaare vorliegen, ist der Einfluß verschieden stark komplexierender Solventien, Kationen sowie Lewis-Basen und -Säuren zu untersuchen.

Protonierung der Bislactimether-Anionen 5_A–7_A

1. Protonierung von 4_{Li}–7_{Li}

Zunächst wurden die Verbindungen 5_{Li}–7_{Li} in THF bei –78°C unter Standardbedingungen mit einer Auswahl an OH-, NH-, SH- und CH-Säuren protoniert, um den Einfluß der Protonenquelle auf das Diastereomerenverhältnis festzustellen (Tab. 1).



Aus Tab. 1 lassen sich trotz der Vielfalt der eingesetzten Protonenquellen zwei allgemein gültige Befunde ablesen:

Es wird durchweg *cis*-Protonierung bevorzugt; d.h. es überwiegen die *trans*-Produkte, und zwar in der Reihenfolge $5 > 6 > 7$. Die ringständige Isopropyl-Gruppe in **5** bewirkt eine wesentlich höhere Seitendifferenzierung als die entsprechende Methyl-Gruppe in **6**. Dagegen verringert erstaunlicherweise die größere *O*-Ethyl-Gruppe in **7** im Vergleich zur *O*-Methyl-Gruppe in **6** die Diastereoselektivität der Protonierung. Die Abstufungen sind aber für unterschiedliche Protonenquellen keineswegs gleich: Während mit Trialkylphenolen (Pos. 8, 9) die höchstens *trans*-Anteile an **5** (92%) und **6** (85%) zu erzielen sind, verläuft die Protonierung von **7**_{Li} unselektiv (53% *trans*-7). Dagegen erzeugt Acetanilid (Pos. 18), das aus **7**_{Li} den höchsten *trans*-Anteil

Tab. 1. Diastereomerenverhältnisse *cis/trans*-5–7 nach Protonierung von 5_{Li}–7_{Li} mit verschiedenen OH-, NH-, SH- und CH-Protonenquellen in THF bei –78°C

Pos.	X-H	<i>cis</i> -5	<i>cis</i> -6	<i>cis</i> -7
		R ¹ = <i>i</i> Pr R ² = Me	Me Me	Me Et
1	H ₂ O	22 : 78 ^[a]	29 : 71	48 : 52
2	D ₂ O	24 : 76	36 : 64	35 : 65
3	MeOH	37 : 63	48 : 52	59 : 41
4	MeOD	34 : 66	37 : 63	43 : 57
5	<i>t</i> BuOH	31 : 69	45 : 55	-
6	8-Hydroxychinolin	-	32 : 68	-
7	Phenol	15 : 85	-	-
8	2,4,6-Trimethylphenol	11 : 89	15 : 85	-
9	2,4,6-Tri- <i>t</i> butylphenol	8 : 92	19 : 81	47 : 53
10	2,4,6-Tribromphenol	17 : 83	-	-
11	Triphenylcarbinol	13 : 87	-	-
12	Weinsäurediethylester	-	43 : 57	-
13	Weinsäurediisopropylester	-	42 : 58	-
14	Dipivaloylweinsäure	-	40 : 60	-
15	Weinsäure	-	43 : 57	-
16	HOAc	34 : 66 ^[b]	43 : 57	42 : 58
17	DOAc ^[c]	33 : 67	37 : 63	53 : 47
18	Acetanilid	10 : 90	17 : 83	25 : 75
19	N-Cyclohexylacetamid	11 : 89	-	-
20	Protonenschwamm ^[d] •HBF ₄	14 : 86	-	-
21	Benzotriazol	20 : 80	-	-
22	Acetamid	27 : 73	44 : 56	-
23	Benzamid	29 : 71	44 : 56	-
24	NEt ₃ • 3 HF	32 : 68	-	-
25	Thiophenol	26 : 74	26 : 74	-
26	Malonsäurediethylester	-	36 : 64	-
27	MMDE ^[e]	17 : 83	21 : 79	36 : 64
28	EMDE ^[f]	36 : 64	35 : 65	-
29	Cyclopentadien	20 : 80	23 : 77	-
30	Ph-SO ₂ -CH ₂ -SO ₂ -Ph	11 : 89	-	-

[a] 20:80 Lit.^[16] – [b] 31:69 Lit.^[4] – [c] 200-MHz-¹H-NMR: Deuterierungsgrad >97%. – [d] 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalinhydrotetrafluorborat. – [e] MMDE = Methylmalonsäure-diethylester. – [f] EMDE = Ethylmalonsäure-diethylester.

(75% *trans*-7) der geprüften Protonenquellen liefert, auch bei **5** und **6** sehr hohe *trans*-Anteile.

Wie stark sich die geringen Strukturunterschiede von **5**–**7** auswirken können, zeigen die mit H₂O bzw. D₂O, MeOH bzw. MeOD und AcOH bzw. AcOD (Pos. 1–4, 16, 17) erzielten Diastereoselektivitäten: Diese Säure-Paare liefern nur im Falle von **5**_{Li} nahezu gleiche Diastereomerenverhältnisse an *cis/trans*-5. Bei **6**_{Li} und **7**_{Li} hingegen verändern sich diese für die Paare H₂O/D₂O, MeOH/MeOD und AcOH/AcOD erheblich, und zwar in unsystematischer Weise!

Bei den unterschiedlichen OH-Protonenquellen (Pos. 1, 3, 5–14, 16, 17) zeigen sich folgende z.T. schwer verständliche Effekte: In der Reihe H₂O, MeOH, *t*BuOH erzeugt Wasser bei weitem die höchsten Diastereoselektivitäten. *t*BuOH unterscheidet beim Angriff auf **5**_{Li} und **6**_{Li} nur marginal besser zwischen den beiden Molekülseiten als MeOH. Erst Triphenylcarbinol bewirkt mit 87% *trans*-5 eine hohe Seitendifferenzierung. Man gewinnt den Eindruck, daß die Anwesenheit der Phenylgruppen von Bedeutung ist, wie die mit den Phenolen der Pos. 7–10 erzielten hohen Anteile an *trans*-5 nahelegen, die von Thiophenol (Pos. 25) nicht ganz erreicht werden. Die Kombination der alkoholischen oder carboxylischen OH-Gruppe mit einem chelatisierungsfähigen O-Atom in der Protonenquelle (Pos. 12, 13) bewirkt

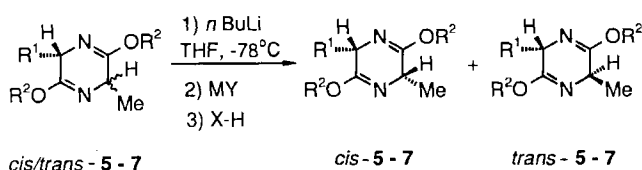
keinerlei Selektivitätssteigerungen bei der Protonierung von 6_{Li} . Diese Indifferenz von 6_{Li} überrascht, da prochirale Lithium-lactonenolate von Weinsäureestern^[15] und Lithium-enamine von Acylweinsäuren^[16] mit hoher Enantioselektivität protoniert werden. Hier beobachtet man dagegen nur eine geringe Bevorzugung eines *si*-Seitenangriffs, der dem der Weinsäure und der Essigsäure (Pos. 15, 16) entspricht.

NH-Protonenquellen (Pos. 18–24) können hohe Diastereoselektivitäten erzeugen. Der Übergang von Säureamiden (Pos. 22, 23) zu Acetanilid erbringt den Spitzenwert von 90% *trans*-5. Offensichtlich ist dabei die stärkere Abschirmung (definierte Konformation?) des NH-Protons wichtig, denn *N*-Cyclohexylacetamid (Pos. 19) bewirkt die gleich hohe Selektivität. Bemerkenswert ist auch der Anteil von 86% *t*-5, der mit dem protonierten Protonenschwamm (stark chelatgebundenes Proton)^[17] erzielt wird (Pos. 20).

CH-Protonenquellen liefern ebenfalls hohe Anteile an *trans*-5 (Pos. 27–30) mit dem Spitzenwert von 89% *trans*-5 für Bis(phenylsulfonyl)methan (Pos. 30). Schwer verständlich ist der deutliche Selektivitätsabfall beim Übergang von Methyl- zu Ethylmalonsäure-diethylester (Pos. 27, 28).

2. Protonierung von 5_{Li} – 7_{Li} nach Ummetallierung

Um den Einfluß der Ionenpaarbildung bei 5_A – 7_A kennenzulernen, wurden 5_{Li} – 7_{Li} vor der Protonierung mit verschiedenen Lewis-Säuren versetzt sowie nach Schlosser^[18] Lithium- gegen Kalium-Ionen ausgetauscht (Tab. 2).



Bei den Versuchen der Tab. 2 bewirken die meisten Zusätze MY eine deutliche Farbänderung der ursprünglich gelben Lösung von 5_{Li} – 7_{Li} . Die Zeit bis zur vollständigen Reaktion nach Zugabe von MY ergab sich daraus, daß sich nach Protonierung mit Essigsäure das *cis/trans*-Verhältnis von 5–7 (verschieden von dem ohne Zusatz erzielten) nicht mehr änderte (s. Exp. Teil).

Wie die Positionen 4–17 der Tab. 2 zeigen, behindern die üblichen Lewis-Säuren fast durchweg den *cis*-Angriff der Protonenquelle. Allerdings ist dieser Effekt so schwach, daß im Vergleich zur Protonierung von 5_{Li} – 7_{Li} (Pos. 1–3) kaum noch eine Seitendifferenzierung auftritt. Lediglich $SnCl_2$ und besonders $MgBr_2$ erhöhen bei der Protonierung mit Essigsäure den Anteil an *trans*-5 spürbar.

Erst nach Zusatz von Kalium-*tert*-butylat kehren OH-Protonenquellen (Pos. 19–26) das *cis/trans*-Verhältnis in spektakulärer Weise um, so daß z.B. mit Essigsäure (ähnlich Methanol, Pos. 24, 20) nunmehr 5 im *cis/trans*-Verhältnis 89:11 entsteht. Dieser bemerkenswerte Effekt der Kalium-Ionen ist jedoch im Falle von Acetanilid und Cyclopentadien (Pos. 27–29) als Protonenquelle nur sehr schwach ausgeprägt.

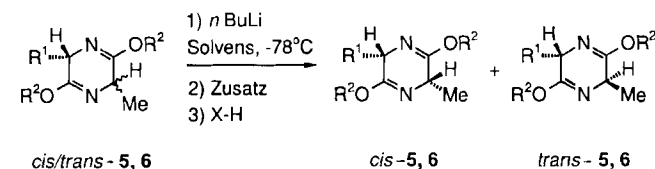
Tab. 2. Diastereomerenverhältnisse nach Protonierung von 5_A – 7_A in Gegenwart unterschiedlicher Kationen und Lewis-Säuren

Pos.	X-H	Zusatz MY	<i>d/t</i> -5	<i>d/t</i> -6	<i>d/t</i> -7
			R ¹ = <i>i</i> Pr R ² = Me	Me Me	Me Et
1	H ₂ O	-	22 : 78	29 : 71	48 : 52
2	MeOH	-	37 : 63	48 : 52	59 : 41
3	HOAc	-	34 : 66	43 : 57	42 : 58
4	H ₂ O	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-	44 : 56	-
5	D ₂ O[a]	"	-	43 : 57	-
6	HOAc	"	49 : 51	50 : 50	-
7	DOAc	"	-	45 : 55	-
8	MMDE[b]	"	-	47 : 53	-
9	D-MMDE	"	-	49 : 51	-
10	HOAc	CiTi(O <i>i</i> Pr) ₃	52 : 48	-	-
11	HOAc	CiSnBu ₃	39 : 61	-	-
12	HOAc	SnCl ₂	30 : 70	-	-
13	HOAc	MgBr ₂ • OEt ₂	24 : 76	-	-
14	HOAc	BEt ₃	38 : 62	-	-
15	HOAc	Et ₂ AlCl	57 : 43	-	-
16	2,4,6-TTBP[l]	Et ₂ AlCl	57 : 43	-	-
17	Acetanilid	Et ₂ AlCl	25 : 75	-	-
18	HOAc	CuI	41 : 59	-	-
19	H ₂ O	KO <i>t</i> Bu	83 : 17[c]	74 : 26	59 : 41
20	MeOH	KO <i>t</i> Bu	88 : 12	-	-
21	<i>t</i> BuOH	^{-[c]}	86 : 14	-	-
22	2,4,6-TMP[d]	"	77 : 23	-	-
23	HOAc	"	85 : 15	-	-
24	HOAc	^{-[e]}	89 : 11	-	-
25	HOAc	^{-[f]}	80 : 20	-	-
26	DOAc	^{-[a]}	74 : 26	-	-
27	Acetanilid	"	35 : 65	-	-
28	Cp[g]	"	27 : 73	37 : 63	-
29	Cp[h]	"	37 : 63	-	-

[a] 200-MHz-¹H-NMR-Spektrum: >97% Deuterierung. – [b] MMDE = Methylmalonsäure-diethylester. – [c] Selektivität unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe (vgl. g und h). – [d] 2,4,6-TMP = 2,4,6-Trimethylphenol. – [e] 2 Äquivalente bezüglich *n*BuLi. – [f] 4 Äquivalente bezüglich *n*BuLi. – [g] Reihenfolge der Zugabe: KO*t*Bu, Substrat, *n*BuLi. – [h] Reihenfolge der Zugabe: KO*t*Bu, *n*BuLi, Substrat. – [i] 2,4,6-TTBP = 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol.

3. Protonierung von 5_{Li} und 6_{Li} ; Variation von Solvens und Zusätzen

Am Beispiel von 5_{Li} und 6_{Li} wurde geprüft, wie sich unterschiedliche Solventien sowie Zusätze von Lewis-Basen und Lithium-Salzen auswirken.



Ein Blick auf Tab. 3 zeigt bereits, daß die genannten Variationen nur marginale Effekte bringen. Wichtig ist, daß in THF als Solvens (Standard) bei Protonierung mit Essigsäure das *cis/trans*-Verhältnis von 5 unverändert bei 34:66 bleibt, wenn in wesentlich verdünnter oder konzentrierter Lösung gearbeitet oder die Säure sehr langsam zugetropft sowie mit inverser Reaktionsführung die Lösung von 5_{Li} zur Säure gegeben wird (Pos. 15–18). Übergang zu Dimethoxyethan oder Pentan^[19] wirkt sich ungünstig bzw. kaum aus, während in Diethylether mit Essigsäure immerhin ein Verhältnis von 13:87 an *cis/trans*-5 erzielt wird (Pos. 1–6).

Tab. 3. Diastereomerenverhältnisse nach Protonierung von 5_{Li} – 6_{Li} in verschiedenen Solventien sowie in Gegenwart von Lithiumsalzen und Lewis-Basen

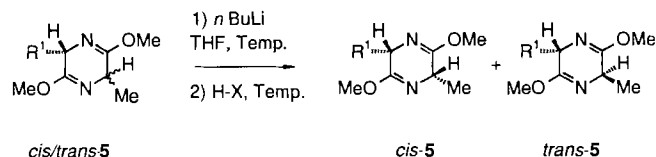
Pos.	X-H	Solvens (Zusatz)	c/t-5 R ¹ = iPr R ² = Me	c/t-6 Me Me
1	HOAc	DME[a]	42 : 58	-
2	TTBP[a]	DME[a]	29 : 71	-
3	Acetanilid	DME[a]	21 : 79	-
4	DOAc	hexanfrei[e]	27 : 73	-
5	HOAc	Pentan[b]	35 : 65	-
6	HOAc	Et ₂ [c]	13 : 87	39 : 61
7	H ₂ O	HMPT[d,e]	-	51 : 49
8	HOAc	HMPT[d,e]	47 : 53	[f]
9	D ₂ O	DIPA[e,t,g]	25 : 75[h]	46 : 54[h]
10	HOAc	TMEDA[e,i]	35 : 65	-
11	HOAc	LiClO ₄ [e,h]	47 : 53	-
12	HOAc	LiClO ₄ [e,i]	48 : 52	-
13	HOAc	LiOtBu[e,i]	36 : 64	-
14	HOAc	LiOtBu[e,k]	34 : 66	-
15	HOAc	THF[l]	33 : 67	46 : 54
16	HOAc	THF[m]	34 : 66	-
17	HOAc	90 min[e,n]	35 : 65	-
18	HOAc	inv. Zug.[e]	33 : 67	-

[a] DME als Solvens. – [b] 10 ml Pentan zu 2 ml THF. – [c] 10 ml Et₂O zu 2 ml THF. – [d] 4 Äquivalente HMPT bezüglich *n*BuLi. – [e] Solvens THF. – [f] Deprotonierung mit LDA. – [g] 200-MHz-¹H-NMR: Deuterierungsgrad >97%. – [h] 1 Äquivalent bezüglich *n*BuLi. – [i] 4 Äquivalente bezüglich *n*BuLi. – [j] 1 Äquivalent bezüglich *n*BuLi. – [k] 4 Äquivalente bezüglich *n*BuLi. – [l] 50 ml THF. – [m] 2 ml THF und doppelte Menge Substrat. – [n] Zutropfen der Protonenquelle innerhalb 90 min. – [o] 2,4,6-TTBP = 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol.

Reproduzierbare und quantitative Deprotonierungen von **5** und **6** mißlingen mit KHMDS und KH in THF sowie mit *n*BuLi und *t*BuLi in Diethylether. HMPT (Pos. 8) verschlechtert das *cis/trans*-Verhältnis, während sich Diisopropylamin und Lithium-*tert*-butylat als wirkungslos erweisen (Pos. 9, 11, 12). Lithiumperchlorat verstärkt dagegen den *cis*-Angriff der Säure deutlich (Pos. 11, 12). Leider fehlen noch die Werte für LiCl^[20] und LiBr^[21], die sich in anderen Systemen als sehr wirkungsvoll erwiesen haben^[22].

4. Temperaturabhängigkeit der Protonierung von 5_{Li}

Für einige Protonenquellen wurde für 5_{Li} die Temperaturabhängigkeit des *cis/trans*-Verhältnisses der Protonierung geprüft. Erwartungsgemäß nimmt gemäß Tab. 4 die Diastereoselektivität mit sinkender Temperatur zu. Auffällig ist lediglich das praktisch konstante Diastereomerenverhältnis für die Protonierung mit Essigsäure bei –10 und –78°C (Pos. 3, 4).



Diskussion der Protonierungsergebnisse

Das Diastereomerenverhältnis an *cis/trans*-**5** bei der Protonierung von 5_{Li} ist bereits von Duhamel^[16] mit 20:80 be-

Tab. 4. *cis/trans*-Verhältnis von **5** nach Protonierung von 5_{Li} bei verschiedenen Temperaturen

Pos.	X-H	Temperatur	<i>cis</i> - 5 / <i>trans</i>
1	H ₂ O	–78°C	22 : 78
2	H ₂ O	–10°C[a]	43 : 57
3	HOAc	–10°C[a]	36 : 64
4	HOAc	–78°C	34 : 66
5	HOAc	–105°C[b]	24 : 76
6	HOAc	–105°C[c]	26 : 74
7	DOAc	–78°C	33 : 67
8	DOAc	–105°C[d]	29 : 71

[a] Deprotonierungszeit 5 min. – [b] Deprotonierung bei –78°C, dann 120min. Rühren bei –105°C. – [c] Deprotonierung bei –78°C, dann Abkühlen auf –105°C und sofortige Protonierung. – [d] Deprotonierungszeit 90 min; 60-MHz-¹H-NMR >95% D.

stimmt worden. Vor allem im Arbeitskreis von Schöllkopf hat man mit Verwunderung festgestellt, daß Essigsäure sowohl 5_{Li} (\rightarrow *cis/trans*-**5** = 30:70) als auch 6_{Li} (\rightarrow *cis/trans*-**6** = 43:57) vorwiegend von der durch den Rest R¹ abgeschirmten *si*-Seite angreift, im Gegensatz zu Alkylierungsmitteln, welche die *re*-Seite bevorzugen^[4,23]. Diese überraschende Selektivität wird mit einer primären *N*-protonierten Spezies erklärt, die sich bei der Aufarbeitung irreversibel zum thermodynamisch stabileren *trans*-**5** oder *trans*-**6** stabilisieren soll^[4].

Wie schon dargestellt, besitzen *cis*- und *trans*-Form von **5** und **6** praktisch gleichen Energieinhalt. Außerdem erfolgt zumindest bei tiefer Temperatur keine Isomerisierung in der basischen Reaktionslösung. An der kinetischen Produktkontrolle der in den Tabellen 1–4 vorgestellten Diastereomerenverhältnisse kann danach kein Zweifel bestehen.

Es ist also nach einer Erklärung zu suchen für die inverse Stereoselektivität von Alkylierung und Protonierung von 5_{Li} und 6_{Li} sowie für die Selektivitätsumkehr der Protonierung beim Übergang von 5_{Li} und 6_{Li} zu 5_K und 6_K .

Daß dem Lithium-Ion auch bei der Alkylierung eine wichtige Rolle zukommt, zeigt die Nivellierung der Diastereoselektivität durch überschüssiges HMPT^[24].

Außerdem spielen sich Alkylierung und Protonierung auf ganz unterschiedlichen Zeitskalen ab: Während selbst Methyljodid für die Alkylierung von 5_{Li} bei –70°C eine Reaktionszeit von mindestens drei Stunden benötigt^[4,23], verläuft die Protonierung selbst bei –105°C momentan, wie die augenblickliche Entfärbung der Reaktionslösung zeigt.

Die Alkylierung kann also durchaus am jeweils reaktivsten Partner (monomeres Ionenpaar?) äquilibrierender Aggregate erfolgen, während die Protonierung eine „Momentaufnahme“ aller vorhandenen Aggregate liefert. Diese Möglichkeit erschwert die Deutung der erzielten *cis/trans*-Verhältnisse (z.B. 30:70). So könnte dieser Wert z.B. dadurch zustandekommen, daß ein bestimmtes Ionenaggregat hoch selektiv protoniert wird (z.B. 1:99), während ein anderes, gleichzeitig vorhandenes nur unselektiv reagiert (z.B. 48:52).

Es ist also wünschenswert, Art und Zahl der Aggregate von z.B. 5_{Li} und 5_K in der Reaktionslösung zu kennen.

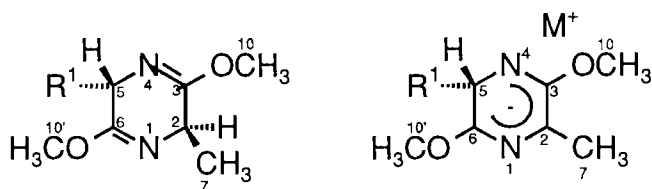
Um Informationen über die Verhältnisse in Lösung zu bekommen, wurden NMR-Spektren von 5_{Li} und 6_{Li} sowie 5_K bei tiefen Temperaturen in THF aufgenommen.

NMR-Spektren von 5_{Li} und 6_{Li} sowie von 5_K in THF bei verschiedenen Temperaturen

Um den Bedingungen der Protonierungsreaktion (5_{Li} – 7_{Li} , ca. 0.1 M) nahe zu kommen, wurden von ca. 0.3 M Lösungen der Anionen 5_{Li} und 6_{Li} (7_{Li} bei -78°C zu schwer löslich) in THF bei -10 und -78°C ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Außerdem wurde – wie bei den Protonierungsversuchen – 5_{Li} durch Zusatz von $t\text{BuOK}$ in 5_K umgewandelt. Die Ergebnisse sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Tab. 5. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) der Signale in den ^1H -NMR-Spektren der Ionenaggregate 5_{Li} , 6_{Li} und 5_K in $[\text{D}_8]\text{THF}$, $c \approx 0.3$ M, bei verschiedenen Temperaturen

	5-H	7-H	8-H	9-H, 9'-H	10-H, 10'-H
5_{Li} (-10°C)	3.15, d	1.84, s	1.54, m	0.81, br 0.69, br	3.59, s 3.50, s
5_{Li} (-70°C)	3.12 ^[b] 3.02 ^[a]	1.85, s ^[b] 1.78, s ^[a]	1.53, br	0.74, br 0.64, br	3.61, s ^[b] 3.51, s ^[b] 3.47, s ^[a] 3.42, s ^[a]
5_K (-10°C)	3.24, m	1.83, s	1.10- 1.35, m	0.88, m 0.79, m 0.69, m	3.49, br 3.46, br
5_K (-78°C)	3.21, m	1.89, br ^[b] 1.80, br ^[a]	1.00- 1.25, m	0.89, m 0.78, m 0.64, m	3.57, s ^[b] 3.54, s ^[a] 3.49, s ^[b] 3.46, s ^[a] 3.60, s 3.51, s
6_{Li} (-10°C)	3.75, q	1.85, s	0.77, d		3.59, s ^[a] 3.49, s ^[a] 3.43, br.s ^[b]
6_{Li} (-78°C)	3.75, q	1.83, s ^[a] 1.78, br.s ^[b]	0.72, d		



5 $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (\rightarrow C-8, C-9, C-9')

6 $R^1 = \text{CH}_3$ (\rightarrow C-8)

Ein Blick auf die Daten der Tabellen 5 und 6 zeigt:

1. Bei -10°C weisen 5_{Li} , 5_K und 6_{Li} nur *einen* Datensatz auf. Die völlige Deprotonierung wird durch Fehlen des 3-H-Signals ($\delta \approx 4$) belegt.

2. Bei -78°C verdoppeln sich die Signalsätze an den Atomen, die mit dem delokalisierten π -System in Verbindung stehen. Es kann sich dabei nicht um Invertomere (Umklappen des abgeschirmten Molekülteils mit C-5) handeln, da im verwandten 8_{Li} das Signal der ^{13}C -markierten Methylgruppe selbst bei -120°C noch keine Aufspaltung in eine axiale und eine äquatoriale Position erkennen läßt^[24].

Außerdem können von ihrer Lage her die entsprechenden Signale nicht mit einem Koaleszenzphänomen erklärt werden. Bei -78°C müssen also 5_{Li} und 6_{Li} zusätzlich in einem neuen Aggregat vorliegen. Nach Abschätzen der Signalintensitäten beträgt dessen Anteil für 5_{Li} ca. 60%, für 6_{Li} ca. 40%. In THF/Hexan (3:1) sinkt der Anteil auf ca. 50 bzw. 30%.

3. Durch Zusatz von $t\text{BuOK}$ zu 5_{Li} entsteht eine neue Spezies (5_K), die auch bei -78°C nur *einen* Signalsatz aufweist. Dessen Lage ist nahezu identisch mit dem bei -78°C neu auftauchenden Satz von 5_{Li} .

Die zusätzlichen Signalsätze erscheinen sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum bei höherem Feld. Im Diaza-pentadienyl-Anionenteil macht sich der Effekt an den Atomen mit der höchsten Ladungsdichte, C-2 und C-6, mit $\delta \approx +4$ am stärksten bemerkbar. Die Wirkung des Gegenions ist also in dem bei -78°C auftauchenden Aggregat von 5_{Li} und 6_{Li} , aber auch von 5_K , geringer als in 5_{Li} und 6_{Li} bei -10°C .

Mögliche Übergangszustände

Um bei den fraglichen Protonierungen Richtung und Grad der Stereoselektion verstehen zu können, ist zunächst die Kenntnis des wesentlichen Ionenaggregats von 5_{Li} , 6_{Li} und 5_K erforderlich, das den Übergangszustand beim Angriff der Protonenquelle bestimmt.

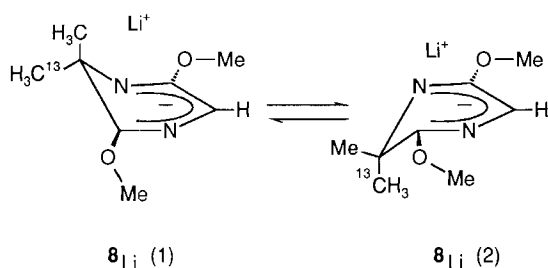
Als Basis dient der Befund, daß 7_{Li} im Kristall aus Dimeren aufgebaut ist, in denen die *si*-Seite der Bislactimether-Anionen stark abgeschirmt ist^[25]. Überträgt man dessen Struktur auf das verwandte 5_{Li} unter der Annahme, daß diese Struktur auch in Lösung vorliegt, so läßt sich nach Schema 1 der bevorzugte *re*-Seitenangriff der Protonenquellen (\rightarrow *trans*-5) gut verstehen: In diesem Dimeren sind die *si*-Seiten durch die THF-Liganden so stark abgeschirmt, daß H–X vorwiegend von außen, d.h. von der *re*-Seite angreift. Der Ersatz von $R^1 = \text{Me}$ durch $R^1 = i\text{Pr}$ dürfte eine noch stärkere Krümmung der Bislactimether-Einheiten und damit höhere Selektivität bewirken.

Dieses Bild sollte streng genommen nur für den Aggregationszustand bei -10°C gelten. Da bekanntlich aus entropischen Gründen die Solvatation mit sinkender Temperatur zunimmt^[26], sollte die bei -78°C zusätzlich beobachtete Spezies mehr THF enthalten. Dies könnte dadurch geschehen, daß in dem in Schema 1 gezeigten Komplex die Koordination des oberen Lithium-Ions zu den Methoxygruppen zugunsten der Aufnahme eines THF-Moleküls aufgegeben wird. Damit sollte sich der Einfluß der positiven Ladung auf das Anion verringern und der besprochene Hochfeldshift des neuen Signalsatzes plausibel werden. Vor allem aber macht dieser Vorschlag verständlich, daß sich das neue Aggregat *nicht* auf die Diastereoselektivität auswirkt (Tab. 4, Essigsäure) oder diese sogar erhöht (Tab. 4, Wasser). Wäre die neue Spezies als Monomeres von 5_{Li} anzusprechen, so sollte der *si*-Seitenangriff relativ zunehmen^[26]. Ein solches Monomeres käme jedoch für 7_{Li} mit seiner deutlich verringerten Diastereoselektivität in Frage. Leider ließen sich wegen zu geringer Löslichkeit keine NMR-Spektren gewinnen. Jedoch zeigen kryoskopische Messungen, daß bei

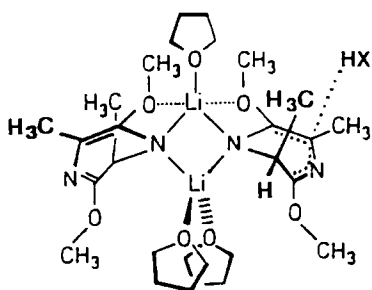
Tab. 6. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) der ^{13}C -Signale in den NMR-Spektren von 5_{Li} , 6_{Li} und 6_{K} in $[\text{D}_8]\text{THF}$, ca. 0.3 M, bei verschiedenen Temperaturen

	C-3	C-6	C-2	C-5	C-7	C-8	C-9,C-9'	C-10,C-10'
5_{Li} (-10°C)	158.07, s	144.80, s	90.44, s	65.80, d	33.32	26.10	19.70, m	58.58, q
5_{Li} (-78°C)	157.73[a]	146.60[b]	65.16[b]	91.63[b]	36.00[b]	26.12	19.66, m	52.13, m
	157.33[a]	141.97[a]	65.95[a]	87.96[a]	35.32[a]		26.06, m	60.83
							19.78, m	56.63
								51.82
								51.69
5_{K} (-10°C)	158.23	141.77	86.20	verdeckt	36.59	26.77	20.01	56.73
5_{K} (-78°C)	158.21	140.30	84.99	verdeckt	34.46	26.10	19.35	51.86
							20.36	56.81
								52.20
6_{Li} (-10°C)	157.87, s	147.80, s		90.80, s	19.16, q			59.14, q
			53.28, d		[c]			52.52, q
6_{Li} (-78°C)	157.40, s[b]	147.76, s[a]		90.65, s[a]	16.32, q			58.61, q
	157.10, s[a]	142.99, s[b]		86.77, s[b]	14.83, q			53.61, q
			52.83, d[a]		56.67, q[d]			
			52.28, d[b]					
6_{Li} (-78°C)	158.22, s[b]	147.94, s[a]		90.85, s[a]	[c]			59.65, q[b]
$[\text{D}_8]$ THF/Hex 3:1	157.20, s[a]	146.23, s[b]		89.02, s[b]	[c]		58.68, q[a]	
			52.93, d[a]					
			52.92, d[b]					

[a] Signalsatz mit höherer Intensität. – [b] Signalsatz mit geringerer Intensität. – [c] Verdeckt durch Lösungsmittel. – [d] Verunreinigung.



Schema 1. Möglicher Übergangszustand der Protonierung von 6_{Li} mit bevorzugtem *re*-Angriff der Protonenquelle



-108°C in 0.1 M THF-Lösung 7_{Li} zu 85% als Monomeres vorliegt^[25].

Auch die an dem verwandten Bislactimether-System Lithio-(3*R*)-3,6-dihydro-3-isopropyl-2,5-dimethoxypyrazin beobachtete *cis*-Chlorierung^[27] und Benzoylierung (mit Folgereaktion)^[28] wird von Schöllkopf dem dimeren Ionenaggregat zugeschrieben. Diesem Angriff auf die konvexe Seite des Dimeren stellt Seebach den entgegengesetzten Sei-

tenangriff auf monomere Dioxolanon-Anionen gegenüber^[29].

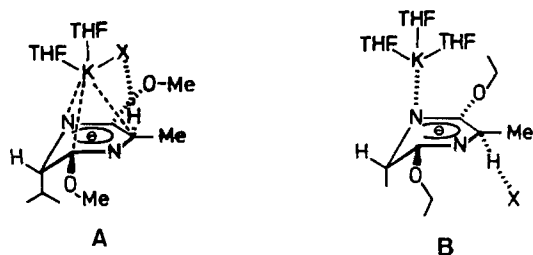
Da im Gegensatz zu 5_{Li} und 6_{Li} im Falle von 5_{K} die *si*-Seitenprotonierung überwiegt, dürfte 5_{K} als monomeres Ionenpaar vorliegen. Allerdings besitzen die „weicheren“ Kalium-Ionen eine geringere Lewis-Acidität als die „härteren“ Lithium-Ionen^[30]. Diese manifestiert sich als schwächere Koordination mit Donor-Solventien^[31]. Zugleich vermag aber das weichere Kalium-Ion mit dem π -System eine stärkere Wechselwirkung einzugehen. So wird z.B. U-förmigen Kalium-pentadienyl-Anionen eine η^5 -Struktur zugeschrieben^[32]. Eben diese Struktur könnte auch bei 5_{K} vorliegen. Schema 2 gibt einen möglichen Übergangszustand (A) der Protonierung von 5_{K} wieder. Unter der Annahme von Schöllkopf, daß sich induzierender Rest und Kation auf verschiedenen Seiten des Komplexes befinden^[3], verläuft dann die Protonierung unter Verdrängung eines THF-Liganden^[33] *syn* zum Kalium-Ion. Auch hier ist die Einbeziehung der Methoxy-Gruppe in 5_{K} wahrscheinlich, im Gegensatz zur Ethoxy-Gruppe in 7_{K} . Wie gezeigt (Tab. 1), wird 7_{K} wesentlich weniger *syn*-protoniert, so daß dort offenbar der Übergangszustand B (Schema 2) stärker zum Zuge kommt.

Die von stärker komplexierenden Gegen-Ionen, wie z.B. Ti und Al, an 5_{A} ausgelöste erhöhte *syn*-Protonierung (Tab. 3) dürfte wie bei 5_{K} zu interpretieren sein.

Schlußfolgerungen

Die Reaktion zahlreicher Protonenquellen mit den Modell-Anionen 5_{Li} , 5_{K} , 5_{M} , 6_{Li} , 7_{Li} und 7_{K} lassen allgemeine Trends der Diastereoselektivität erkennen. Diese beziehen sich vor allem auf die Wirkung der Substituenten am Bis-lactimether-Gerüst. Danach ist $\text{R}^1 = i\text{Pr}$ deutlich wirksa-

Schema 2. Mögliche Übergangszustände für die Protonierung von 5_K und 7_K



mer als $R^1 = \text{Me}$, während die Vergrößerung der Sauerstoff-Substituenten R^3 den umgekehrten Effekt zeigt: $\text{Me} > \text{Et}$.

Der bevorzugte *re*- oder *si*-Seitenangriff der Protonenquellen ist mit der Reaktion eines dimeren bzw. monomeren Ionenaggregates gut zu deuten. Dennoch sind die Bilder der diskutierten Übergangszustände in Schema 1 und 2 viel zu grob und zu wenig gesichert, um sinnvolle Voraussagen über die Stereoselektivität bestimmter Protonenquellen in Abhängigkeit von ihrer Größe und Struktur zu machen. Abgesehen davon ist anzunehmen, daß unterschiedliche Aggregate in die Reaktion eingehen.

Dennoch hat sich gezeigt, daß auf empirischem Wege z.T. sehr hohe Diastereoselektivitäten nach beiden Richtungen zu erzielen sind, wie Tab. 7 zeigt. Diese Zahlen signalisieren zugleich, daß durch geduldige empirische Optimierung durchaus präparativ brauchbare Selektivitäten zu erzielen sind.

Tab. 7. Erzielte Extremwerte des *cis/trans*-Verhältnisses bei der diastereoselektiven Protonierung von 5_M – 7_M

System	<i>cis/trans</i>	Bedingungen
5	8 : 92	5_{Li} : 2,4,6-Tri- <i>t</i> -butylphenol
	89 : 11	5_K : Essigsäure
6	15 : 85	6_{Li} : 2,4,6-Trimethylphenol
	74 : 26	6_K : Wasser
7	25 : 75	7_{Li} : Acetanilid
	59 : 41	7_K : Wasser

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Untersuchung sowie Prof. L. Jackman für die ausführliche Diskussion der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Solventien, Geräte vgl. Lit.^[1] – HPLC-Analytik: Knauer-HPLC-Pumpe 64, Soma-UV-Vis-Detektor/S-3702; Integrator: Shimadzu C-R3A Chromatopac; Einspritzventil: Rheodyne-Injection Valve 1265 mit 25- oder 5- μl -Schleife; Säule: Bischoff Analysetechnik 250.4 mm, gefüllt mit Merck Chromosorb Si 60, 5 μm und Vorsäule (A) bzw. Nucleosil CN, 5 μm und Vorsäule (B) (Macherey & Nagel).

5: Laufmittel PE/MTB (50:1), Retentionszeiten: *trans*-5 = 6.0 min; *cis*-5 = 8.2 min; 1-Methoxynaphthalin als interner Standard 4.3 min.

6: Laufmittel PE/MTB (25:4), Retentionszeiten: *trans*-6 = 4.6 min, *cis*-6 = 6.1 min, Phenanthridin als interner Standard 12.9 min.

7: Bedingungen wie 6. Retentionszeiten: *trans*-7 = 6.6 min, *cis*-7 = 8.6 min, 1-Methoxynaphthalin 4.1 min.

Substrate 5, 6, und 7 wurden nach Lit.^[34] mit den dort beschriebenen Eigenschaften gewonnen. Äquilibrierung: Lösung von jeweils 1.50 mmol 6 und 7 (*cis/trans* = 95:5) bzw. 1.50 mmol 5 (*cis/trans* = 20:80) in 20 ml THF werden mit je 16.6 mg KO^tBu (200 μmol) versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 h kann mit HPLC keine Veränderung der *cis/trans*-Verhältnisse mehr festgestellt werden. 5 und 7: *cis/trans* = 50:50; 6: *cis/trans* = 53:47.

Reagentien und Protonensäuren waren größtenteils käuflich. Vor dem Einsatz wurden sie getrocknet oder frisch destilliert und, wo möglich, mittels GC oder HPLC auf Reinheit geprüft. KO^tBu wurde zweimal durch eine grobporige Umkehrfritte sublimiert. Nach Literatur wurden dargestellt: LiO^tBu^[35]; 2-Deuterio(>95%)-2-methylmalonsäure-diethylester^[36]; KN(SiMe₃)₂ in Hexan^[37]; wasserfreies SnCl₂^[38]; *N*-Cyclohexylacetamid^[39]; Bis(phenylsulfon)lithium^[35].

Protonierungen und Deuterierungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1 (Tab. 1): In einem ausgeheizten, mit N₂ begasten 25-ml-Kolben mit Dreiweghahn, Serumkappe und Temperaturfühler werden ca. 1.00 mmol Bislactimether 5, 6 in 5 ml oder 7 in 10 ml THF auf -75°C abgekühlt. Mit einer Spritze werden 1.1–1.2 Äquivalente einer 2.0 M *n*BuLi-Lösung in Hexan zugetropft, wobei sich die Lösung gelb färbt. Es wird 10 min (für 7 20 min) bei -75°C gerührt, dann ein 2- bis 10facher Überschuß der Protonenquelle in 0.3 ml THF so zugetropft, daß die Temperatur unter -72°C bleibt. Zur entfärbten Lösung wird 1.0 ml einer Lösung des internen Standards (0.99 mg/ml 1-Methoxynaphthalin für 5 und 7, 0.92 mg/100 ml Phenanthridin für 6) gegeben, dann werden ca. 50 μl aus der Reaktionsmischung entnommen. Mit etwa 3–4 ml HPLC-Laufmittel wird verdünnt und die Suspension gegen etwa 1 ml H₂O ausgeschüttelt (etliche Versuche ohne H₂O-Zugabe liefern identische Ergebnisse). 5 μl der klaren organischen Phase werden auf die HPLC-Säule aufgebracht (2–3 Bestimmungen pro Ansatz).

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2 (Tab. 2): Nach der Metallierung durch *n*BuLi (vgl. AAV 1) wird das entsprechende Ummetallierungsreagens (1.1–1.2 Äquiv.) entweder zugetropft [Zi(OⁱPr)₄, ClTi(OⁱPr)₃, ClSnBu₃, BEt₃ gelöst in 2 ml THF] oder über eine Einwurfbirne zugegeben [MgBr₂ · OEt₂, SnCl₂, CuI, CsF (3 Äquiv.)]. Die farbige Lösung oder Suspension wird 15–60 min gerührt (für CsF mindestens 180 min).

Protonierungsversuch von 5_{Li} unter inverser Reaktionsführung: In einer Doppelkolben-Apparatur nach Helmchen^[40] wird eine Lösung von 199 mg (1.01 mmol) 5 in 10 ml THF auf -75°C gekühlt, und 1.20 Äquivalente einer *n*BuLi-Lösung in Hexan werden zugetropft. Es wird 10 min gerührt, dann die kalte gelbe Anion-Lösung mit Stickstoff in die auf -75°C gekühlte klare Lösung von 240 μl HOAc (4.00 mmol) in 5 ml THF gedrückt und nach AAV 1 weiterverarbeitet.

Isomerisierungsversuche zur Kontrolle der Reaktionsbedingungen für 5: Zu jeweils 1.00 mmol *cis*-5 in 10 ml THF werden bei -78°C 16.6 mg KO^tBu (200 μmol) sowie entweder 717 mg HPMP (4.00 mmol), 106 mg LiClO₄ (1.00 mmol) oder 426 mg Ti(OⁱPr)₄ (1.50 mmol) gegeben. Es wird 20 min gerührt. Nach der HPLC-Analyse wird weitere 40 min bei Raumtemp. stehengelassen und nochmals analysiert: Keine Isomerisierung von *cis*-5.

NMR-Spektroskopie der Anionen 5 und 6: In ein Reaktionsgefäß mit seitlich angeschmolzenem NMR-Rohr^[4] werden 100–140 μl einer 2.0 M Lösung von *n*BuLi in *n*-Hexan gegeben, und das Alkan

wird bei 0.01 Torr und -10°C weitestgehend entfernt. Nach Zugabe von 200 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$ wird 5 min geschüttelt und noch einmal 10 min evakuiert. Man kühlt auf -78°C und gibt 200 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$ zu. Bei den Versuchen mit zusätzlichem *n*-Hexan werden 150–200 μl *n*-Hexan zugefügt. Dann wird die Lösung von 200–315 μmol der Bislactimether **5** oder **6** in 400–600 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$ vorsichtig zugespritzt (Lösung ca. 0.3 M). Bei -78°C wird noch 15 min gerührt, die klare, gelbe Lösung nach Evakuieren unter N_2 -Überdruck in das NMR-Röhrchen geleitet, sofort wieder gekühlt und das Röhrchen i. Vak. mit einem Spezialbrenner abgeschmolzen. Zur Erzeugung der Kalium-Salze der Substrate werden 360 μmol *n*BuLi in *n*-Hexan vorgelegt, und das Alkan wird wie oben beschrieben vollständig entfernt. Nach Zugabe von 200 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$, Schütteln und Evakuieren wird auf -78°C abgekühlt. Man setzt noch einmal 200 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$ und anschließend 290 μmol Bislactimether in 400 μl $[\text{D}_8]\text{THF}$ zu. Es wird 15 min -78°C geschüttelt, mit 430 μmol frisch sublimiertem festem KO^tBu versetzt, 20 min bei -78°C geschüttelt und wie voranstehend beschrieben in das NMR-Röhrchen übergeführt, abgeschmolzen und vermessen.

- [1] I. Mitteilung: U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, Y. Keita, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1205–1215.
- [2] N. Klauzner, Dissertation, Universität Würzburg, **1989**.
- [3] [3a] Übersicht: U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799–1806. – [3b] U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65–84. – [3c] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**, S. 1–33.
- [4] U. Groth, Dissertation, Universität Göttingen, **1981**.
- [5] M. Eigen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 489–515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 1–26; C. F. Bernsconi, J. X. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5060–5066, und dort zitierte Literatur.
- [6] D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York, **1965**; R. G. Pearson, R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2439–2443.
- [7] F. Aiken, B. G. Cox, P. E. Sorensen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 783–790.
- [8] J. Hine, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1236–1244.
- [9] C. Jochum, J. Gasteiger, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 503–513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 495–505.
- [10] C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 301–308.
- [11] S. J. Formosinho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 61–66.
- [12] B. Giese, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 162–173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 125–136.
- [13] C. D. Johnson, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3461–3480.
- [14] S. J. Formosinho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 839–846.
- [15] U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1323–1325; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1282–1285.
- [16] L. Duhamel, P. Duhamel, J. C. Launay, J. C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *II*, 421–430.
- [17] R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. Steele, D. R. Winterman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 723–724.
- [18] M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9–16.
- [19] Reproduzierbarkeit wegen teilweiser Niederschlagsbildung geringer.
- [20] D. Seebach, A. Thaler, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 857–867.
- [21] R. Polt, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622–2632.
- [22] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654; D. Seebach, R. Häsig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308–337.
- [23] W. Hartwig, Dissertation, Universität Göttingen, **1979**.
- [24] H. Kehne, Dissertation, Universität Göttingen, **1981**.
- [25] D. Seebach, W. Bauer, J. Hansen, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 853–854.
- [26] Tatsächlich können Aggregations-Gleichgewichte, aber nicht zwangsläufig Solvations-Gleichgewichte, eine geringe Temperaturabhängigkeit besitzen, wie das Dimeren-Tetrameren-Gleichgewicht von Lithio-isobutyrophenon zwischen -50 und $+40^{\circ}\text{C}$ zeigt. L. M. Jackman, N. M. Szeverengi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4954–4962.
- [27] U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, M. Hauptreif, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1065–1066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1066–1067.
- [28] U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781–786.
- [29] D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, *Modern Synthetic Methods*, Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, Bd. 4, **1986**.
- [30] M. Swarc, *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, J. Wiley & Sons, New York, **1972**.
- [31] Lit.^[6], S. 105; T. Bottin-Strzalko, J. Corset, F. Froment, M.-J. Pouet, J. Seyden-Penne, M.-P. Simonnin, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4346–4351.
- [32] P. Powell, *Adv. Organomet. Chem.* **1986**, *26*, 125–164.
- [33] E. J. Panek, T. J. Rodgers, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6921–6926.
- [34] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.-O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696–708.
- [35] C. W. Kamienski, D. H. Lewis, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3498–3504.
- [36] W. Cocker, N. W. A. Geraghty, T. B. H. McMurry, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2245–2254.
- [37] C. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913–3918.
- [38] G. Brauer, *Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, Bd. II, **1960**, S. 646.
- [39] *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, **1952**, Bd. 8, S. 656.
- [40] R. Wegener, Dissertation, Universität Würzburg, **1987**, S. 123.

[240/93]