

## Kurzmitteilung / Short Communication

# Ein neuartiger chiraler Synthesebaustein mit Neopentangerüst: Chemo-enzymatische Darstellung von (*R*)-CH<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Cl)(CH<sub>2</sub>Br)

Horst Heidel<sup>a</sup>, Gottfried Huttner<sup>\*a</sup>, Rainer Vogel<sup>b</sup> und Günter Helmchen<sup>b</sup>

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg<sup>a</sup>,  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg<sup>b</sup>,  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg

Eingegangen am 8. November 1993

**Key Words:** Pig liver esterase / Enantioselective hydrolysis / Asymmetrized neopentane / Reactive chiral building block

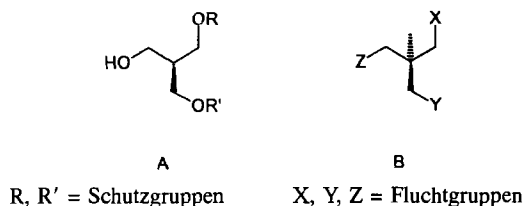
### A Novel Chiral Building Block with Neopentane Framework for Synthesis: Chemo-Enzymatic Preparation of (*R*)-CH<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Cl)(CH<sub>2</sub>Br)

The pig liver esterase (PLE) catalysed hydrolysis of the prochiral malonic ester (BzlOCH<sub>2</sub>)(Me)C(COOMe)<sub>2</sub> (**1**) leads to its chiral monoester **2** in selectivities up to 81% ee. Compound **2** is an ideal entry point for the enantioselective synthesis of 1,1',1''-substituted neopentanes CH<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>X)-

(CH<sub>2</sub>Y)(CH<sub>2</sub>Z) with three different leaving groups, X, Y, and Z. CH<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Br)(CH<sub>2</sub>Cl) (**8**) is a versatile reactive building block for the asymmetric synthesis of compounds containing the neopentane-C<sub>5</sub> skeleton.

Homochirale Derivate von Tris(hydroxymethylen)methan (**A**) (Schema 1) mit C<sub>1</sub>-Symmetrie sind als neuartige chirale Bausteine in der EPC-Synthese<sup>[1]</sup> bekannt. Chiralität wird hier dadurch erzeugt, daß die OH-Gruppen durch zwei oder drei verschiedene konventionelle Schutzgruppen unterschiedlich desaktiviert werden<sup>[2–5]</sup>. Die naheliegende Alternative, einen Neopentyl-Baustein durch drei verschiedene Fluchtgruppen differenziert zu aktivieren, ist offenbar bisher nicht realisiert worden. Über eine racemische Variante dieser Methodik haben wir vor kurzem berichtet<sup>[6]</sup>. Einen enantioselectiven Zugang zu chiralen Neopentyl-Derivaten vom Typ **B** beschreiben wir in dieser Mitteilung.

Schema 1. Neue chirale Synthesebausteine



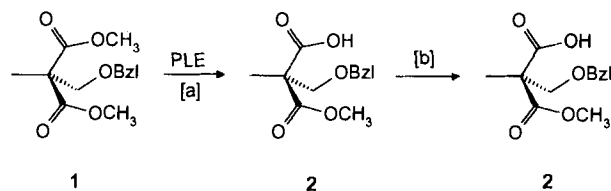
Ein Molekül vom Typ **B** kann unmittelbar als chiraler Baustein in der EPC-Synthese<sup>[1]</sup> eingesetzt werden. Je nachdem, in welcher Reihenfolge die Fluchtgruppen in **B** substituiert werden, erhält man Bild oder Spiegelbild des gewünschten Zielmoleküls. Verbindungen vom Typ **B** sind der zentrale Baustein zur Synthese chiraler Tripodliganden<sup>[6]</sup>. Eine weitere naheliegende Anwendung von **B** ist der Einsatz als asymmetrischer Kern in Kaskadenmolekülen oder Arborolen<sup>[7]</sup>.

### Ergebnisse und Diskussion

Wir berichten hier über einen enantioselectiven Zugang zu einer Verbindung vom Typ **B** (**8**), die mit X = OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Y = Br, Z = Cl drei ausreichend verschiedene Abgangsgruppen enthält.

Der enantiodifferenzierende Schritt war eine enzymatische Hydrolyse des prochiralen Malonesters **1** (Schema 2) mit Schweineleber-Esterase (PLE), wie sie schon von Keese et al. beschrieben worden war<sup>[8]</sup>.

Schema 2. Enzymatische Hydrolyse von **1**



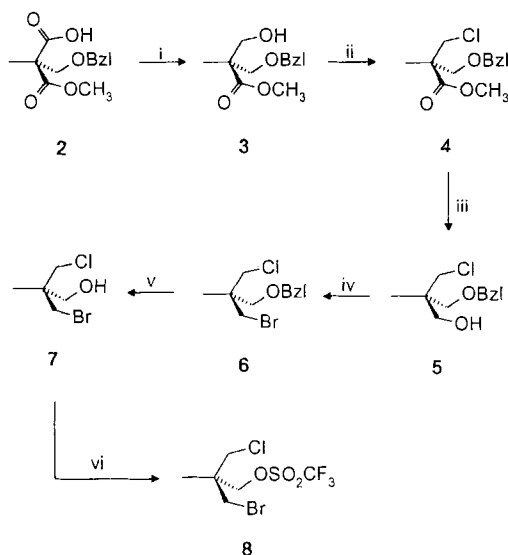
<sup>[a]</sup> 0°C, 81% ee, 91% Ausb.; 20°C, 72% ee, 91% Ausb. – <sup>[b]</sup> (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin, Kristallisation, HCl, >96% ee, 56% Ausb.

Wir konnten dabei die Reaktion soweit optimieren, daß **2** im 10–20-g-Maßstab in einer Enantiomerenreinheit von 72% ee und einer Ausbeute von 91% bei einer Reaktionstemperatur von 20°C erhalten wurde. Eine Absenkung der Temperatur auf 0°C brachte eine Selektivitätserhöhung auf 81% ee; die Reaktionszeit mußte jedoch verdoppelt werden. Zweimalige Kristallisation des (*S*)-(-)-1-Phenylethylammonium-Salzes von **2** (72% ee)<sup>[9]</sup> führte zu enantio-

merenreinem **2** mit (*R*)-Konfiguration<sup>[8]</sup>. Für die Auftrennung von racemischem **2** war dieser Weg nicht praktikabel.

Die weitere Funktionalisierung von **2** zum Zielmolekül **8** (Schema 3) wurde mit **2** in einer Enantiomerenreinheit von 72% ee durchgeführt. Die Carboxyl-Gruppe in **2** ließ sich nach Aktivierung zum Anhydrid<sup>[10]</sup> mit NaBH<sub>4</sub> bei -25°C selektiv zum Alkohol **3** reduzieren. Die Chlorierung zu **4** erfolgte mit CCl<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> als Reagens<sup>[11]</sup> mit 85% Ausbeute. Nach Reduktion der Ester-Funktion mit LiAlH<sub>4</sub> zu **5** und Einführung des Bromids mit Tribromimidazol, Imidazol und Triphenylphosphan als effektivem Bromierungsmittel<sup>[12]</sup> gelangte man zur Benzyl-oxy-brom-chlor-substituierten Verbindung **6**. Diese lieferte nach Benzylether-Spaltung mit Wasserstoff unter Pd/C-Katalyse<sup>[13]</sup> den Alkohol **7**. Das Zielmolekül **8** erhielt man aus **7** durch Umsetzung mit (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O und DMAP mit 97% Ausbeute<sup>[6]</sup>.

Schema 3. Synthese von **8**



i) ClCO<sub>2</sub>Et, NEt<sub>3</sub>; NaBH<sub>4</sub>; -25°C; 61% Ausb. – ii) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>; 120°C; 85% Ausb. – iii) LiAlH<sub>4</sub>, 20°C; 85% Ausb. – iv) Tribromimidazol, Imidazol, PPh<sub>3</sub>; 120°C; 75% Ausb. – v) H<sub>2</sub>, Pd/C; 20°C; 90% Ausb. – vi) O(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, DMAP; -10°C; 97% Ausb.

Alle neuen Verbindungen wurden vollständig spektroskopisch und analytisch charakterisiert. Verbindung **8** erwies sich als ein Temperatur- und Hydrolyse-empfindliches Öl. An Substitutionsderivaten von **8** konnte gezeigt werden, daß die chirale Information bei der vielstufigen Synthese von **8** erhalten blieb<sup>[14]</sup>.

Der beschriebene Syntheseweg liefert einen effektiven Zugang zu einem neuartigen chiralen Baustein mit Neopentyl-C<sub>5</sub>-Gerüst. Der Einsatz dieses reaktiven Synthons in der EPC-Synthese ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247) und der Volkswagen-Stiftung für die Förderung dieser Arbeit. Ein Teil der Arbeit wurde im Rahmen des Graduierten-Kollegs „Selektivität in der organischen und metallorganischen Synthese und Katalyse“ gefördert.

## Experimenteller Teil

Allgemeines, Apparaturen und Geräte siehe Lit.<sup>[6]</sup>. – Die Werte für *m/z* beziehen sich auf die häufigsten natürlich vorkommenden Isotope. – Kugelrohrdestillation: GKR-51 der Fa. Büchi. – Opti-

sche Drehungen: Polarimeter DIP-370 der Fa. Jasco in einer 1-dm-Mikroküvette bei der Wellenlänge der Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589$  nm). – pH-Stat-Titrationen: Titroprozessor 702SM Titrimo, Laborgraph E586 und pH-Elektrode 6.0203.100 (PA) der Fa. Metrohm. – Bestimmung der ee-Werte: a) <sup>1</sup>H-NMR mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin anhand der Signale für die C(quartär)CH<sub>3</sub>-Gruppe in **2**<sup>[8]</sup>; b) optische Drehung:  $\{[\alpha]_D^{20}(\text{gemessen})/[\alpha]_D^{20}(>95\% \text{ ee})\} \cdot 100$ <sup>[15]</sup>. – Schweineleberesterase (PLE) EC 3.1.1.1., Suspension in 3.2 M Ammoniumsulfat-Lösung (200 U/mg) der Fa. Sigma. – 2-Benzyl-oxy-methyl-2-methylmalonsäure-dimethylester (**1**) siehe Lit.<sup>[8]</sup>. – Die Umsetzung von **7** zu **8** erfolgt wie für racemisches **7** beschrieben<sup>[6]</sup>.

*Enzymatische Hydrolyse von 2-Benzyl-oxy-methyl-2-methylmalonsäure-dimethylester (1) mit PLE:* 18.6 g (69.9 mmol) **1** werden in 150 ml 0.1 M Phosphat-Puffer (pH = 7.0) bei 20°C gerührt und mit 0.7 ml Schweineleberesterase (PLE) versetzt. Mittels pH-Stat-Kontrolle und einer 1 M NaOH-Lösung wird der pH-Wert konstant gehalten. Nach Verbrauch von 1 Äquiv. NaOH (14 d) wird die Mischung aufgearbeitet: Man wäscht die Reaktionslösung mit 250 ml Diethylether, um Edukt und Nebenprodukte abzutrennen. Die wäßrige Phase wird mit verd. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH = 2 eingestellt und fünfmal mit 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der farblose Rückstand wird bei 50°C/0.1 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; Ausb. 15.9 g (91%) **2**, zähes farblores Öl. Bei einer Temperatur von 0°C (28 d) erhält man **2** mit 81% ee. Spektroskopische und analytische Daten siehe Lit.<sup>[8]</sup>. –  $[\alpha]_D^{20} = +6.47$  ( $c = 2.055$  in CH<sub>3</sub>OH) {Lit.<sup>[8]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +6.13$  ( $c = 2.94$  in CH<sub>3</sub>OH; 67% ee)}. – ee(<sup>1</sup>H-NMR): 73%. – ee( $[\alpha]_D^{20}$ ): 72%.

*(R)-(+)-2-Benzyl-oxy-methyl-2-methylmalonsäure-monomethylester (2) (>95% ee):* 23.0 g (91.0 mmol) **2** (72% ee) werden in einer Mischung aus 120 ml Diisopropylether und 40 ml Ethanol gelöst und auf 50°C erwärmt. Man versetzt nun mit 11.7 ml (91.0 mmol) (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (>96% ee) und läßt durch Entfernen des Heizbades abkühlen. Sobald die Kristallisation beginnt, läßt man unter Eiskühlung 2.5 h rühren, wobei eine plötzliche Kristallisation eintritt. Das farblose voluminöse Kristallisat wird mit einer Nutsche abfiltriert und mit zweimal 40 ml Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird bei 50°C/0.1 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 29.9 g farblosen mikrokristallinen Feststoff des Salzes aus (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin und **2** mit 93% ee. Das so erhaltene Salz wird in einer Mischung aus 210 ml Diisopropylether und 80 ml Ethanol bei 50°C gelöst und wie oben beschrieben zur Kristallisation gebracht und isoliert; Ausb. 19.9 g (56%), Schmp. 114–116°C, >95% ee, mikrokristallines farblores Salz. Nach analoger Aufarbeitung wie für die enzymatische Hydrolyse (siehe oben) erhält man 12.8 g (95% bez. auf eingesetztes Salz) **2**. Spektroskopische und analytische Daten siehe Lit.<sup>[8]</sup>. –  $[\alpha]_D^{20} = +9.01$  ( $c = 1.865$  in CH<sub>3</sub>OH) {Lit.<sup>[8]</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +6.13$  ( $c = 2.94$  in CH<sub>3</sub>OH; 67% ee)}. – ee(<sup>1</sup>H-NMR): nur ein Enantiomer detektierbar, d.h. >95% ee. – C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (252.3); ber. C 61.90, H 6.35; gef. C 61.80, H 6.48.

*R-(+)-2-Benzyl-oxy-methyl-3-hydroxy-2-methylpropionsäure-methylester (3):* Zu 11.8 g (47.0 mmol) **2** (72% ee) und 6.70 ml (48.0 mmol) Triethylamin in 80 ml THF werden bei -15°C in 10 min 4.60 ml (48.0 mmol) Chlorkohlensäure-ethylester in 5 ml THF getropft. Es wird 30 min bei -15°C und 1 h ohne Kühlung gerührt, vom ausgefallenen Hydrochlorid mit einer Nutsche abfiltriert und mit 70 ml THF gewaschen. Zu einer Suspension aus 4.60 g (120 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 100 ml THF und 10 ml Wasser wird bei -25°C unter starkem Rühren in 1 h das oben erhaltene Filtrat getropft. Nach 10 min. Rühren bei dieser Temperatur wird durch Zugabe von

2 M Salzsäure auf pH = 2 angesäuert. Die Einhaltung der angegebenen Reaktionszeiten ist notwendig. Zur besseren Phasentrennung wird etwas NaCl zugegeben, die obere organische Phase wird abgetrennt, und die wäßrige Phase wird mit dreimal 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 300 ml 6proz. NaOH-Lösung und mit zweimal 250 ml Wasser neutral gewaschen. Man trocknet mit Natriumsulfat und befreit vom Lösungsmittel. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Säule 4 × 35 cm) mit Petrolether (Siedebereich 40–60°C)/Diethylether (1:3) blitzchromatographiert. Neben dem Produkt ( $R_f = 0.34$ ) erhält man noch die zweifach reduzierte Verbindung  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{-}(\text{CH}_2\text{OBzl})$  ( $R_f = 0.12$ ); Ausb. 6.80 g (61%) **3**, farbloses Öl. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19$  (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 2.53 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 und 3.70 (2 dd, 2H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75 und 3.51 (2 d,  $^2J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 7.24–7.45 (m, 5H, Ph). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8$  (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 48.9 (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 52.0 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 66.6 (s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 73.5 (s,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 73.6 (s,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 127.5 (s, arom.), 127.7 (s, arom.), 128.4 (s, arom.), 138.0 (s, arom.), 175.7 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – GC/MS:  $t_{\text{ret.}} = 11.80$  min. – MS (70 eV),  $m/z$  (%): 238 (4) [ $\text{M}^+$ ], 114 (18), 107 (24) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.27$  ( $c = 1.705$  in  $\text{CHCl}_3$ ). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (238.3): ber. C 65.53, H 7.61; gef. C 65.81, H 7.80.

(*S*)-(-)-2-Benzoyloxymethyl-3-chlor-2-methylpropionsäure-methylester (**4**): 12.7 g (48.0 mmol)  $\text{PPh}_3$  werden in 50 ml Toluol gelöst, und bei 40°C/0.1 mbar wird das Lösungsmittel entfernt. Das so wasserfrei erhaltene  $\text{PPh}_3$  wird in 60 ml  $\text{CCl}_4$  gelöst und zum Rückfluß erhitzt. Es bildet sich eine orangefarbene Lösung, zu der man in einem Guß 5.80 g (25.0 mmol) **3** in 20 ml  $\text{CCl}_4$  gibt. Es wird 6 h zum Rückfluß erhitzt; die Reaktionslösung entfärbt sich, und es fällt  $\text{OPPh}_3$  aus. Die Reaktionslösung wird vom Feststoff mit einer Nutsche abfiltriert und mit dreimal 50 ml Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Der halbste Rückstand wird in 200 ml Diethylether suspendiert. Das Unlösliche wird abfiltriert, und das Filtrat wird nach Abdampfen des Lösungsmittels über eine Mikrokolonne destilliert; Ausb. 5.32 g (85%) **4**, Sdp. 110–120°C/0.1 mbar, farbloses Öl. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 3.69 und 3.57 (2 d,  $^2J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 und 3.78 (2 d,  $^2J_{\text{HH}} = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 7.27–7.36 (m, 5H, Ph). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.0$  (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 47.5 (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 49.1 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 52.2 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 71.7 (s,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 73.4 (s,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 127.5 (s, arom.), 128.4 (s, arom.), 138.1 (s, arom.), 174.0 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – GC/MS:  $t_{\text{ret.}} = 13.45$  min. – MS (70 eV),  $m/z$  (%): 258 (1) [ $\text{M}^+$  + 2], 256 (3) [ $\text{M}^+$ ], 114 (20), 107 (46) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.53$  ( $c = 2.175$  in  $\text{CHCl}_3$ ). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$  (256.7): ber. C 60.82, H 6.68, Cl 13.81; gef. C 61.09, H 6.61, Cl 14.01.

(*R*)-(-)-2-Benzoyloxymethyl-2-chlormethyl-1-propanol (**5**): 5.80 g (23.0 mmol) **4** werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 250 ml THF bei 20°C gelöst. Nun werden unter Rühren 1.29 g (34.0 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in kleinen Portionen innerhalb von 1 h in die Lösung eingetragen. Es wird noch 2 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 400 ml 0.5 M HCl gegossen. Man trennt die obere organische Phase ab und extrahiert zweimal mit 200 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zur Reinigung wird über eine Mikrokolonne destilliert; Ausb. 4.40 g (85%) **5**, Sdp. 120°C/0.1 mbar, farbloses Öl. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.94$  (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 2.49 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.77–3.42 (m, 6H,  $\text{BzlOCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 7.38–7.27 (m, Ph). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.9$  (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 41.2 (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 49.2 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 68.3

(s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 73.7 (s,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 75.0 (s,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 127.6 (s, arom.), 127.9 (s, arom.), 128.6 (s, arom.), 137.8 (s, arom.). – GC/MS:  $t_{\text{ret.}} = 13.38$  min. – MS (70 eV),  $m/z$  (%): 230 (0.6) [ $\text{M}^+$  + 2], 228 (2) [ $\text{M}^+$ ], 107 (48) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.00$  ( $c = 2.500$  in  $\text{CHCl}_3$ ). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$  (228.7): ber. C 63.02, H 7.49, Cl 15.50; gef. C 62.87, H 7.58, Cl 15.75.

(*R*)-(+)-1-Brom-2-benzoyloxymethyl-2-(chlormethyl)propan (**6**): 23.3 g (89.0 mmol)  $\text{PPh}_3$ , 13.6 g (45.0 mmol) Tribromimidazol und 3.03 g (45.0 mmol) Imidazol werden in 200 ml Toluol zum Rückfluß erhitzt und in einem Guß mit 5.09 g (22.0 mmol) **5** versetzt. Es wird 4.5 h unter Rückfluß gerührt. Bei Raumtemp. werden 250 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hinzugesetzt. Es bildet sich eine braune Toluol- und eine farblose Wasser-Phase. Man setzt nun portionsweise Iod hinzu bis dessen Farbe in der organischen Phase erhalten bleibt und zerstört danach das überschüssige Iod mit ges.  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ -Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die Wasser-Phase mit 150 ml Toluol. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der semikristalline Rückstand wird in 200 ml Diethylether suspendiert und vom Unlöslichen abgetrennt. Das Filtrat wird nach Abdampfen des Lösungsmittels in 300 ml Petrolether (Siedebereich 40–60°C) suspendiert und 12 h bei –20°C stehengelassen. Die Flüssigkeit wird vom ausgefallenen Feststoff dekantiert und vom Lösungsmittel befreit; Ausb. 4.81 g (75%) **6**, farbloses Öl. Die so erhaltene Substanz ist für die weitere Reaktion rein genug. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.49$  (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 3.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 7.27–7.38 (m, Ph). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.52$  (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 38.9 (s,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 40.3 (s,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 49.3 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 72.9 (s,  $\text{BzlOCH}_2$ ), 73.5 (s,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 127.6 (s, arom.), 128.5 (s, arom.), 138.2 (s, arom.). – GC/MS: 13.92 min. – MS,  $m/z$  (%): 294 (3) [ $\text{M}^+$  + 4], 292 (12) [ $\text{M}^+$  + 2], 290 (8) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

(*R*)-(+)-3-Brom-2-chlormethyl-2-methyl-1-propanol (**7**): 3.30 g (11.0 mmol) **6** werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 1 g Palladium/Kohle (10% Pd) unter Wasserstoff (1 bar, 20°C) gerührt, bis der Umsatz vollständig ist (48 h). Die Reaktionskontrolle erfolgt gaschromatographisch. Der Katalysator wird mit einer Fritte ( $G_4$ ) abgetrennt. Das Filtrat wird nach Abdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert; Ausb. 2.00 g (90%) **7**, Sdp. 100–110°C/0.1 mbar, farbloses Öl. Spektroskopische und analytische Daten siehe Lit.<sup>[6]</sup>. –  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.69$  ( $c = 1.75$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). –  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{BrClO}$  (201.5): ber. C 29.78, H 4.96, Br 39.70, Cl 17.62; gef. C 29.82, H 5.06, Br 37.49, Cl 16.70.

[1] Definition: D. Seebach, E. Hungerbühler, *Modern Synthetic Methods*, (Ed.: R. Scheffold), Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 1980, Bd. 2, S. 91.

[2] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2697–2698.

[3] J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 379–388.

[4] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1540–1554.

[5] D. Seebach, J.-M. Lapierre, W. Jaworek, P. Seiler, *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 459–475.

[6] H. Heidel, G. Huttner, G. Helmchen, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, im Druck.

[7] [7a] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2003–2004. – [7b] D. A. Tomalia, A. M. Taylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* 1990, 102, 119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 138. – [7c] H.-B. Meckelburger,

- W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1571.
- [8] M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1250.
- [9] R. Barner, M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2384.
- [10] K. Ishizumi, K. Koga, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *16*, 492.
- [11] J. B. Lee, I. M. Downie, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 359.
- [12] B. Classen, P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 339.
- [13] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746.
- [14] H. Heidel, G. Huttner, Xth FECHM Conference on Organometallic Chemistry, Agia Pelagia, Greece, **1993**. *Abstract of Papers* O 35, 86.
- [15] V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* **1985**, (1), 54.

[364/93]

Heft 1 wurde am 10. Januar 1994 ausgegeben / Issue 1 was distributed on January 10, 1994

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, 1994 — Printed in the Federal Republic of Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Heinrich Nöth, München (Teil A), Prof. Dr. Henning Hopf, Braunschweig (Teil B). Redaktion: Dr. Robert Temme, Weinheim.

VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Hans Dirk Köhler, Dr. Karlheinz Köpfer), Pappelallee 3, Postfach 101161, D-69451 Weinheim.

Anzeigenleitung: R. J. Roth, Weinheim.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. — All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this issue may be reproduced in any form — by photoprint, microfilm, or any other means — nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. — Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen oder sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. — This journal was carefully produced in all its parts. Nevertheless, authors, editors and publisher do not warrant the information contained therein to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate.

**Valid for users in the USA:** The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that the copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Satz und Druck: Krebs-Gehlen Druckerei, Hemsbach/Bergstraße.

Printed on chlorine- and acid-free paper / Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier