

(5*S*,10*S*)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin „DPP“ als Hilfsreagenz bei der enantioselektiven 1,2-Addition von Grignard-Reagenzien an prochirale Carbonylverbindungen

Guido Zadel und Eberhard Breitmaier*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn, Germany

Eingegangen am 14. Februar 1994

Key Words: Dipyrrolo[1,2*a*:1',2'-*d*]pyrazine, (5*S*,10*S*)-octahydro-1*H*,5*H*- / 1,2-Addition, enantioselective / Grignard reagents / Chiral solvent / Cryoscopic measurements

(5*S*,10*S*)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazine "DPP" as Auxiliary Reagent for Enantioselective Alkylations of Prochiral Carbonyl Compounds

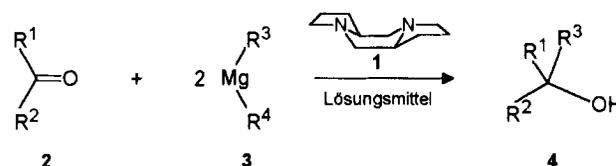
In the presence of one equivalent of the title compound "DPP" (**1**) prochiral carbonyl compounds **2** react with Grignard reagents **3** in THF to form enantioselectively alcohols **4** with up to 98% ee, whereas the addition of one equivalent of triethylamine yields the opposite enantiomers with up to 97% ee. The optimal molar ratio of **1** and magnesium reagent **3** was determined by cryoscopic measurements. Asymmetric induction is supposed to arise from transition states involving

monomeric octahedral complexes of Grignard reagent, chiral solvent, and carbonyl compound. DPP (**1**) also catalyses Grignard alkylations, because a tenth of its stoichiometric amount gives an enantiomeric excess four times more than as expected. Prepared from (*S*)-proline, only the boat conformation of **1** induces the observed selectivity as detected by ¹³C-NMR spectroscopy.

Asymmetrische 1,2-Additionen an Aldehyde und Ketone mit Grignard-Reagenzien sind in chiralen Ethern^[1*a-c*] und vor allem auch in chiralen Aminen^[2*a-c*] mehrfach durchgeführt worden. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse blieben dabei mit höchstens 75% ee^[2*c*] hinter den Erwartungen zurück. Alle Autoren weisen jedoch übereinstimmend darauf hin, daß nur bestimmte molare Verhältnisse zwischen Auxiliaren und Grignard-Reagenzien zu den jeweils günstigsten Ergebnissen führen^[3].

Wir fanden, daß Grignard-Alkylierungen prochiraler Carbonylverbindungen in Gegenwart von (5*S*,10*S*)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin (**1**) (DPP) zu chiralen Alkoholen **4** mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 98% (Tab. 1, Beispiel 2-Phenyl-2-butanol **4i**) verlaufen^[4]. Wie Tab. 1 zeigt, wird die Effizienz der asymmetrischen Induktion hauptsächlich vom sterischen Raumbedarf der Carbonylverbindung, dagegen kaum von dem des Grignard-Reagenzes bestimmt. So erreicht man bei der Addition von Ethylmagnesiumbromid (**3e**), *tert*-Butylmagnesiumchlorid (**3g**) oder Cyclohexylmagnesiumbromid (**3k**) an Benzaldehyd mit 88, 90 bzw. 93% ee ähnliche Selektivitäten. Die Addition von Benzylmagnesiumbromid an den sterisch wenig anspruchsvollen Acetaldehyd ergibt stattdessen mit 47% ee eine deutlich geringere und bemerkenswerterweise umgekehrte Selektivität^[4].

Die Bestimmung des wirksamsten Molverhältnisses von Grignard-Reagenz und Auxiliar erfolgte durch kryoskopische Messungen. Dazu setzten wir 0.5 M Lösungen von Di-*n*-propylmagnesium (**3d**) in Diethylether und *n*-Propylmagnesiumbromid (**3j**) in THF (Abb. 1) schrittweise jeweils



0.25 Äquivalente **1** zu und maßen die Schmelzpunktsdifferenz gegenüber der reinen Grignard-Lösung. Die so gefundenen Meßpunkte liegen auf zwei Geraden mit Änderung der Steigung bei einem Molverhältnis Grignard-Reagenz:Auxiliar von 1:1^[4].

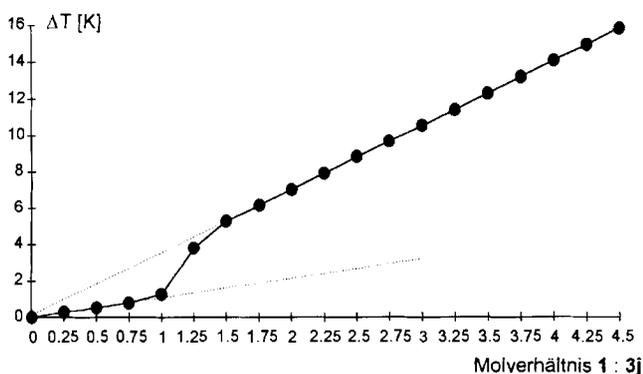
Der Geradenverlauf bei Mischungsverhältnissen unter 1:1 spiegelt einen Bereich wider, in dem jedes zusätzliche Molekül **1** am Magnesium koordiniert und zur Anreicherung der Lösung an den dadurch gebildeten Grignard-Auxiliar-Komplexen führt. Oberhalb dieses "Sättigungspunktes" entsteht ein System, dessen Schmelzpunktserniedrigung nur noch von solvatisierten Molekülen des Auxiliars beeinflusst wird. Aus den kryoskopisch bestimmten Molmassen im Bereich zwischen 0.25 und 1 Äquivalent Auxiliar resultiert auch, daß zusätzlich zum zweizähligen DPP zwei Moleküle des Lösungsmittels am Propylmagnesiumbromid koordinieren und somit verzerrt oktaedrische, monomere Grignard-Komplexe vorliegen (vgl. Abb. 2).

Zusätzlich konnten wir durch eine Reihe entsprechender Experimente zeigen, daß die Umsetzungen einer Isoinversionsgeraden folgen^[5], und die Enantiomerenüberschüsse mit fallender Reaktionstemperatur zunehmen, wobei sich die Ansätze unterhalb -60°C verfestigten. Durch Zusatz

Tab. 1. Chemische Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der Grignard-Alkylierung prochiraler Carbonylverbindungen **2** zu den chiralen Alkoholen **4**

Produkt 4	chem. Ausbeute (%)	opt. (%)	Molver- hältnis 3 : 1	2		3		Lösungsmittel (Mischungsverhältnis, Temperatur [°C])	Drehwerte ^[a]		
				R ¹	R ²	R ³	R ⁴		[α] _D ²⁰	Konz., [g/100 ml]	Lit.
a 1-Phenylpropanol	ca. 70	88, (R)	1:1	Ph	H	Et	Et	Et ₂ O/Pentan (1:2, -90)	+38.8	5, CHCl ₃	[9]
b 2-Methyl-1-phenylpropanol	ca. 70	89, (R) ^[b]	1:1	Ph	H	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	Et ₂ O/Pentan (1:2, -90)	+42.5	7, Et ₂ O	[10]
c 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol	67	86, (R) ^[b]	1:1	Ph	H	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	Et ₂ O/Pentan (1:2, -90)	+31.1	9, Et ₂ O	[10]
d 2-Phenyl-2-pentanol	61	93, (R)	1:1	Ph	Me	Pr	Pr	Et ₂ O/Toluen (1:3, -110)	+22.4	10, C ₆ H ₆	[11]
e 1-Phenylpropanol	68	93, (R) ^[b]	1:1	Ph	H	Et	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+41.0	5, CHCl ₃	[9]
f 2-Methyl-1-phenylpropanol	69	95, (R)	1:1	Ph	H	<i>i</i> Pr	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+45.3	7, Et ₂ O	[10]
g 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol	70	90, (R)	1:1	Ph	H	<i>t</i> Bu	Cl	THF/Toluen (2:3, -100)	+32.6	9, Et ₂ O	[10]
h 1-Phenyl-2-propanol	87	47, (S) ^[b]	1:1	Et	H	Bzl	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+18.4	5, C ₆ H ₆	[12]
i 2-Phenyl-2-butanol	65	98, (R) ^[b]	1:1	Ph	Me	Et	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+17.1	10, CHCl ₃	[13]
j 2-Phenyl-2-pentanol	68	97, (R) ^[b]	1:1	Ph	Me	Pr	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+30.4	13, C ₆ H ₆	[11]
k 1-Phenylcyclohexylethanol	59	93, (R)	1:1	Ph	H	Cyclohexyl	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+19.0	5, CHCl ₃	[14]
l 1-Phenylbut-3-enol	62	90, (R)	1:1	Ph	H	2-Propenyl	Br	THF/Toluen (2:3, -100)	+45.4	7, C ₆ H ₆	[15]
m 1-Mesitylethanol	67	95, (R)	1:1	Mesityl	H	Me	l	THF/Toluen (2:3, -100)	+32.9	1, EtOH	[16]
n 1-Phenylpropanol	95	37, (R)	10:1	Ph	H	Et	Et	THF/Toluen (1:1, -100)	+16.3	5, CHCl ₃	[9]

[a] Drehwerte der enantiomerenreinen Produkte: ref.^[9] [α]_D²⁰ = +45.45 (R) (*c* = 5.15 in CHCl₃), ref.^[10] **4b**: [α]_D²⁰ = -47.7 (S) (*c* = 7.0 in Et₂O); **4c**: [α]_D²⁰ = -36.2 (S) (*c* = 9.0 in Et₂O), ref.^[11] [α]_D²⁰ = +31.3 (R) (*c* = 13 in C₆H₆), ref.^[12] [α]_D²⁰ = -41 ± 1 (R) (*c* = 5.3 in C₆H₆), ref.^[13] [α]_D²⁰ = +17.45 (R) (*c* = 10 in CHCl₃), ref.^[14] [α]_D²⁰ = -20.6 (S) (*c* = 5.05 in CHCl₃), ref.^[15] [α]_D²⁸ = +48.3 (R) (*c* = 1.1 in C₆H₆), ref.^[16] [α]_D²⁰ = +52 (R) (*c* = 1.5 in EtOH). - ^[b] Bei Zugabe von einem Äquivalent Triethylamin kehrt sich die Selektivität um (vgl. Tab. 2).

Abb. 1. Abhängigkeit der Schmelzpunktsdifferenz ΔT vom Molverhältnis **1**:**3j** (0.5 M Lösung in THF)

niedrig schmelzender Lösungsmittel wie *n*-Pentan oder Toluol lassen sich die eingefrorenen Ansätze verflüssigen, so daß noch tiefere Reaktionstemperaturen und noch höhere Enantiomerenüberschüsse realisierbar sind^[4]. Bei derartigen Vorgehen wird das Auftreten einer inaktivierenden Grenztemperatur beobachtet. Unterhalb dieser Temperatur ist der zunächst gebildete Komplex aus Carbonylverbindung und chiralem Grignard-Reagenz nicht in der Lage, sich in ein reaktives Intermediat umzulagern (Koordination des Carbonyl-Sauerstoffes am Magnesium ohne Übertragung des Alkylrestes^[6]). Unmittelbar oberhalb dieser

Grenztemperatur existiert offensichtlich ein gerade noch reaktiver Komplex, der die maximale Energiebarriere für das unerwünschte Enantiomer darstellt und zur höchsten asymmetrischen Induktion führt.

Bei Versuchen, die Tieftemperaturlöslichkeit der Grignard-Auxiliar-Komplexe durch Zugabe von Triethylamin zu erhöhen, kehrte sich die Selektivität der Alkylierung um, so daß statt (R)- die (S)-Produkte **4** entstanden (Tab. 2)^[4].

Tab. 2. Chemische Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der Grignard-Alkylierung prochiraler Carbonylverbindungen **2** zu den chiralen Alkoholen **4** in Gegenwart von einem Äquivalent Triethylamin

Produkt 4	chem. Ausbeute ^[b] (%)	opt. (%)	Drehwerte ^[a]		
			[α] _D ²⁰	Konz. [g/100 ml]	[Lit.]
b 2-Methyl-1-phenylpropanol	56	82, (S)	-33.5	6, Et ₂ O	[10]
c 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol	61	76, (S)	-21.4	7, Et ₂ O	[10]
e 1-Phenylpropanol	60	89, (S)	-39.3	5, CHCl ₃	[9]
h 1-Phenyl-2-propanol	52	58, (R)	-22.7	5, C ₆ H ₆	[12]
i 2-Phenyl-2-butanol	58	97, (S)	-16.9	10, CHCl ₃	[13]
j 2-Phenyl-2-pentanol	62	95, (S)	-22.9	10, C ₆ H ₆	[11]

[a] Vgl. Fußnote ^[a] von Tab. 1. - ^[b] Edukte und Reaktionsparameter sind aus Tab. 1 ersichtlich.

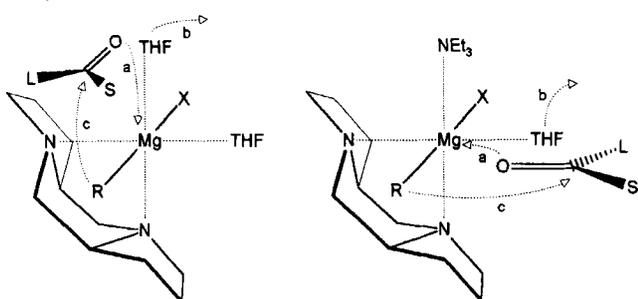
(5*a*S,10*a*S)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*s*]pyrazin „DPP“

In Korrelation mit der Wannen-Konformation des Piperazin-Ringes in DPP (**1**), die sich als Folge einer gemeinsamen Koordination beider N-Atome an Lithium während der Reduktion von Dioxopiperazin mit LiAlH₄ bildet und durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bewiesen werden kann (fünf ¹³C-Signale; die Sessel-Konformation besitzt wegen der vertikal stehenden Pyrrolidinringe zehn Signale), lassen sich auf der Grundlage monomerer, verzerrt oktaedrischer Grignard-Auxiliar-Komplexe Modelle entwickeln, die auf eine entsprechende pro-*re*- bzw. pro-*si*-Annäherung der Carbonylverbindung hinweisen.



(Wannen-Konformation, 5 Signale) (Sessel-Konformation, 10 Signale)

Wir stellen uns vor, daß die *re*-Selektivität in reinem THF dabei allein von der Stellung der Pyrrolidinringe gesteuert wird, indem der große Substituent L der Carbonylverbindung nach „vorn links“ ausweicht. Aus analogen Gründen wendet sich L im Triethylaminkomplex nach „hinten rechts“ in Richtung des Bromatoms (*si*-Selektivität). Die Stellung des Triethylamins wird dabei sowohl von den Pyrrolidinringen als auch von den Kovalenzradien des Kohlenstoffes (0.77 Å) und des Broms (1.14 Å) bestimmt. Indem eine geringfügige Neigung nach vorn in Richtung des Alkylsubstituenten erfolgt, wird zugleich der Zutritt der Carbonylverbindung aus dieser Richtung gesperrt (Abb. 2).



1,2-Addition in THF

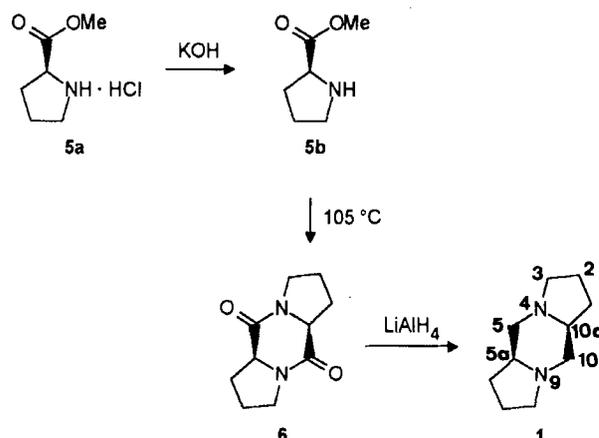
1,2-Addition in Gegenwart von Triethylamin

Abb. 2. Annäherung der Carbonylverbindung an die chiralen Grignard-Komplexe mit **1**

Perhydrodipyrrolopyrazin **1** ist auch in größeren Maßstäben leicht und preiswert durch Cycloamidierung von (*S*)-Prolin-methylester (**5b**) zugänglich. Das dadurch gebildete Bislactam **6** läßt sich mit LiAlH₄ zu **1** reduzieren. Die gewünschte Wannen-Konformation von **1** entsteht bei der Umsetzung mit 0.55 Äquivalenten LiAlH₄, während sich mit molaren Überschüssen des Reduktionsmittels hauptsächlich die Sessel-Konformation bildet, da die beiden N-Atome des Piperazinringes an zwei verschiedenen Lithiumatomen koordinieren^[4].

Bemerkenswert ist schließlich, daß DPP nicht nur eine hohe asymmetrische Induktion zeigt, sondern auch eine Katalyse bewirkt^[4]. So beobachtet man im letzten Experiment (Tab. 1, letzte Zeile) selbst bei einem Zehntel der stöchiometrischen Auxiliarmenge noch einen Enantiomen-

Schema 1



überschuß von 37%. Offensichtlich verläßt DPP den gebildeten Produkt-Komplex, koordiniert erneut an noch reaktives Grignard-Reagenz und bewirkt daraufhin weitere Enantioselektivität. Ohne diese Aktivierung wäre höchstens ein Enantiomenüberschuß von 10% zu erwarten.

Experimenteller Teil

(*S*)-Prolin-methylester-hydrochlorid (**5a**)^[7]: Zu einer auf -5°C gekühlten Suspension von (*S*)-Prolin (57.55 g, 0.5 mol) in 500 ml Methanol wird Thionylchlorid (65 ml) so getropft, daß die Temp. 0°C nicht überschreitet. Anschließend rührt man 2 h bei 20°C und erhitzt weitere 90 min unter Rückfluß. Eine chromatographische Kontrolle zeigt vollständige Veresterung an. Überschüssiges Methanol wird i. Vak. abdestilliert, das entstandene Öl dreimal nacheinander in jeweils 40 ml Methanol gelöst und das Methanol wieder abdestilliert, um restliches Thionylchlorid zu entfernen. Der ölige Rückstand kristallisiert langsam bei 0°C nach 24 h zu einem weißen Feststoff. Man nimmt ihn in getrocknetem Ether auf, filtriert ab, suspendiert erneut in getrocknetem Ether, schüttelt 2 h, filtriert ab und trocknet im Exsikkator über KOH. Ausb. 82 g (99%) (ref.^[7] 99%), Sdp. 55–57°C/11 Torr, Schmp. 71°C (ref.^[7] 71°C), [α]_D²⁰ = -34.1 (*c* = 1.08 in H₂O) {ref.^[8] [α]_D²⁰ = -34 ± 0.5 (*c* = 1.1 in H₂O)}.

(*S*)-Prolin-methylester (**5b**)^[7]: Eine Lösung von **5a** (16.57 g, 0.1 mol) in wäbr. K₂CO₃ (60 ml, 50proz.) wird auf 0°C gekühlt. Nach rascher Auflösung bildet sich der Ester in Form eines hochviskosen Öls. Man extrahiert mit Ether, trocknet die etherische Lösung mit Na₂SO₄ und entfernt den Ether i. Vak. bei 15°C. Ester **5b** fällt als farbloses Öl an, das sofort zur weiteren Synthese verwendet werden kann (keine Analytik durchführbar, da das Produkt polyamidiert. Ausb. 12.66 g (98%) (ref.^[7] 93–98%).

(5*a*S,10*a*S)-(-)-Octahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin-5,10-dion (**6**): Ester **5b** (12.66 g, 98 mmol) wird 18 h bei 105°C gerührt. Dann kühlt man auf 0°C, saugt ab und wäscht den Rückstand auf der Nutsche mehrfach mit Ether. Zur Reinigung wird zweimal aus Wasser umkristallisiert und i. Vak. bei 100°C getrocknet. Ausb. 9.32 g (98%), Schmp. >275°C, [α]_D²⁰ = -4.3 (*c* = 5.3 in H₂O). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2878 cm⁻¹ (N-CH₂), 2839 (CH₂), 1654 (C=O), 1437 (N-CO). - C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.1): ber. C 61.84, H 7.27, N 14.42; gef. C 61.52, H 7.41, N 14.21. - ber. 194.1055, gef. 194.1053 (MS).

(5*a*S,10*a*S)-(+)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin (**1**): Bislactam **6** (9.32 g, 48 mmol) wird unter Schutzgas in

wasserfreiem THF (200 ml) aufgeschlämmt und LiAlH_4 (1.0 g, 26 mmol) portionsweise hinzugegeben. Nach 4stdg. Rühren unter Rückfluß läßt man die Reaktionsmischung ca. 12 h stehen. Zur Hydrolyse wird mit Eis (4 g) versetzt. Das Produkt wird fünfmal mit Ether (je 30 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergibt ein rotbraunes Öl, aus dem das Produkt **1** in farblosen Nadeln kristallisiert (das nicht induzierende Sessel-Konformere kristallisiert oft als dünne Plättchen). Alternativ kann die hydrolysierte Reaktionsmischung mit eiskaltem *n*-Pentan versetzt werden, worin sich ausschließlich **1** kolloidal löst und nach Abblasen des Lösungsmittels als kristalline Masse zurückbleibt. Ausb. 6.94 g (87%), Schmp. 55–57°C, $[\alpha]_D^{25} = +6.6$ ($c = 2.384$ in CHCl_3), $[\alpha]_{546}^{25} = +7.9$ ($c = 2.384$ in CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$ (CH_2), 2880 (CH_2), 2780 ($\text{N}-\text{CH}_2$). – $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (166.1): ber. C 72.24, H 10.91, N 16.85; gef. C 71.91, H 10.83, N 16.97. – ber. 166.1470, gef. 166.1471 (MS). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Zuordnung aus CH-COSY, vgl. Formel **1**): $\delta = 1.52$ (m, 2H, 1- $\text{H}^{\text{A/B}}$), 1.55 (m, 1H, 2- H^{A}), 1.76 (dddd, $J = 11.0, 8.2, 6.9, 1.9$, 1H, 2- H^{B}), 2.36 (d, $J = 10.8$, 1H, 3- H^{A}), 2.38 (d, $J = 5.4$, 1H, 10- H^{A}), 2.52 (d, $J = 4.0$, 1H, 10a-H), 2.53 (d, $J = 5.4$, 1H, 10- H^{B}), 2.77 (ddd, $J = 10.8, 8.2, 1.9$, 1H, 3- H^{B}). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.8$ (s, C-2), 26.7 (s, C-1), 53.1 (s, C-10), 54.4 (s, C-3), 61.1 (s, C-10a) („Wanne“). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.8$ (s, C-2), 21.9 (s, C-7), 26.7 (s, C-1), 27 (s, C-6), 52.9 (s, C-10), 53.1 (s, C-5), 54.4 (s, C-3), 56.2 (s, C-8), 61.1 (s, C-10a), 62.2 (s, C-5a) („Sessel“).

Chirale Alkohole 4: Das Grignard-Reagenz **3** (4 ml einer 0.5 M Lösung, Lösungsmittel-Gemisch: Tab. 1) wird mit **1** (0.33 g, 2 mmol) versetzt und auf die in Tab. 1 angegebene Temperatur gebracht. Gegebenenfalls wird zusätzlich mit Triethylamin (0.15 ml, 0.2 g, 2 mmol) versetzt. Man spritzt die Carbonylverbindung (1.0 mmol) unverdünnt oder in möglichst wenig THF gelöst hinzu und läßt 5 h rühren. Nach beendeter Reaktion wird mit 2 M HCl hydrolysiert. Im Falle von (*R*)-**4h** muß mit ca. 10 ml Wasser Triethylaminhydrochlorid aufgelöst werden. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Man vergewissert sich mittels Dünnschichtchromatographie, daß das Produkt kein Auxiliar mehr enthält; gegebenenfalls

wird säulenchromatographisch mit CHCl_3 /Essigsäure-ethylester (1:1) gereinigt.

Enantiomere Alkohole 4a–n: Tab. 1; absolute Konfigurationen wurden aus dem Drehsinn dokumentierter Drehwerte abgeleitet, die Enantiomerenüberschüsse durch polarimetrische Messungen und teilweise zusätzlich mittels Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyliden-d-camphorato)europium(III)] als diastereomere Komplexe durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

Zur **Wiedergewinnung des Auxiliars** wird die salzsaure wäßr. Mutterlauge mit wäßr. Ammoniak (25proz.) alkalisch gemacht und wie zuvor extrahiert und isoliert (Ausb. >95%). Zur Lagerung überführt man in das Hydrochlorid.

- [1] [1a] H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 432–446. – [1b] D. C. Iffland, J. E. Davis, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4150–4151. – [1c] L. Jalander, R. Strandberg, *Acta Chem. Scand., Ser. B.* **1983**, 15–19.
- [2] [2a] N. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4097–4098. – [2b] N. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905–913. – [2c] K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *Chem. Lett.* **1987**, 65–68.
- [3] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301–325.
- [4] G. Zadel, Dissertation, Universität Bonn, **1993**.
- [5] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477–515.
- [6] G. Stadtnikoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 2133–2142.
- [7] S. Guttman, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 721–744.
- [8] B. F. Erlanger, H. Sachs, E. Brandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1806–1810.
- [9] R. H. Pickard, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1914**, 1115–1131.
- [10] R. MacLeod, F. J. Welch, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 876–880.
- [11] *Beilstein*, 6, III, S. 1952.
- [12] *Beilstein*, 6, IV, S. 3192.
- [13] H. H. Zeiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2391–2392.
- [14] T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury, D. J. Sellars, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3657–3660.
- [15] A. F. LeC. Holding, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1954**, 145–147.
- [16] V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1086–1095.

[64/94]