

Stereoselektive Protonierung von Carbanionen, 4^[1]Enantioselective Protonierung von Lacton-Enolaten[☆]Uwe Gerlach^[2], Thomas Haubenreich^[3] und Siegfried Hünig*Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-97074 Würzburg, Germany

Eingegangen am 24. März 1994

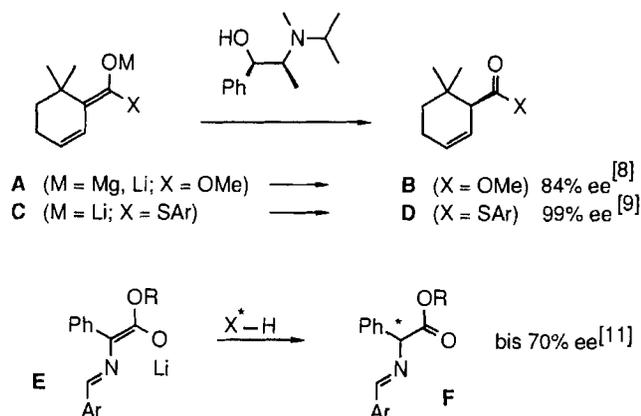
Key Words: Protonation / Enantioselectivity / Lactone enolates / Chiral proton sources**Stereoselective Protonation of Carbanions, 4^[1]. – Enantioselective Protonation of Lactone Enolates^[2]**

The prochiral lithium enolates derived from the five-membered lactones *rac*-1 and *rac*-2 were protonated by 37 OH- and 21 NH-chiral proton sources in THF at -78°C . The enantioselectivities, determined directly from the reaction mixture by chiral HPLC, are always higher for system 1, probably due to restricted rotation of the phenyl group in 1_{Li} at low

temperature (NMR) and range from 0–54% ee. The strongest stereodifferentiation is observed if the OH or NH acids carry an adjacent O- or N-containing group (structures G–J) which allows complexation with the lithium ion. A plausible transition state involving the dimeric lithium enolate is proposed.

Im letzten Jahrzehnt hat sich die asymmetrische Synthese so stürmisch entwickelt, daß neue Klassifizierungen nötig wurden, die sich entweder auf die Reaktanden^[4] oder auf die Produkte beziehen^[5]. Mit besonderem Nachdruck wird in diesem Rahmen nach Methoden gesucht, die unmittelbar zur enantioselectiven C–C-Verknüpfung führen^[6]. Wenn man bedenkt, daß bei derartigen Synthesen häufig prochirale (formale) Carbanionen (z.B. Enolat-Ionen) auftreten, so ist es erstaunlich, daß bisher der enantioselectiven Protonierung dieser Carbanionen mit optisch aktiven Protonenquellen wenig Beachtung geschenkt wurde.

Zwar gibt es einige Beispiele, die auf ein bestimmtes Syntheseziel gerichtet sind^[7], wobei in jüngster Zeit nach sorgfältiger Optimierung spektakuläre Erfolge erzielt wurden, wie die Protonierungen $\text{A} \rightarrow \text{B}$ ^[8] und $\text{C} \rightarrow \text{D}$ ^[9] belegen. Auch über andere Einzelbeobachtungen wurde berichtet^[10].



Systematische Studien unter Variation der optisch aktiven Protonenquellen und Protonierungsbedingungen waren jedoch bisher nur von Schiff-Basen der Arylalanin-Ester $\text{E} \rightarrow \text{F}$ bekannt^[11].

Wegen der großen synthetischen Bedeutung von Enolaten haben wir an einigen Modellen enantioselective Protonierungen ausführlich studiert. Wir berichten hier über die Wirkung zahlreicher optisch aktiver Protonenquellen unter Standard-Bedingungen sowie über die NMR-Daten der eingesetzten Enolate.

Die durch Variation der Bedingungen erzielten Resultate zusammen mit Deuterierungsversuchen sind der anschließenden Mitteilung vorbehalten^[12]. Die nach unserer Kurzmittteilung^[13] erschienenen Publikationen zeigen bereits, daß sich sowohl das Grundmodell^[14] als auch die wirksamsten Protonenquellen^[15] auf verwandte Fragestellungen anwenden lassen (s.u.).

Wahl der Modellsysteme

Die einzusetzenden Modellsysteme sollten folgende Voraussetzungen erfüllen:

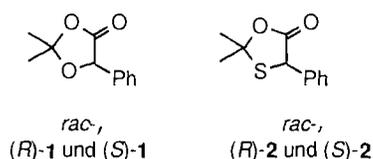
1. Vermeidung von (*E*)/(*Z*)-Isomeren der prochiralen Enolate, da deren Protonierung von der gleichen Seite zu den entgegengesetzten Enantiomeren führt^[16]. Daher wurden endocyclische Enolate angestrebt.

2. Um Racemisierungen zu vermeiden, sollte die C–H-Acidität relativ gering sein. Daher wurden Ester-Enolate bevorzugt.

3. Die Enantiomeren sollten sich leicht optisch aktiv gewinnen lassen (Testsubstanzen, Reinheitskontrollen).

4. Die Modelle sollten Phenylgruppen enthalten, da dann die Enantiomeren an chiralen Säulen besser getrennt werden^[17].

Die Wahl fiel danach auf das von Mandelsäure abgeleitete *rac*-Dioxolanon **1**^[18], außerdem (*R*)-**1**^[19] und (*S*)-**1**^[20], deren Drehwerte korrigiert werden mußten^[17a], sowie auf das von Thiomandelsäure abgeleitete *rac*-Oxathiolanon **2**^[21] mit den bisher unbekanntenen Enantiomeren (*R*)-**2** ($[\alpha]^{25} = -47.2$) und (*S*)-**2** ($[\alpha]^{25} = +47.2$).



Das Modell **2** wurde gewählt, um zu prüfen, ob sich bereits ein sehr geringer struktureller Unterschied gegenüber **1** (vorwiegend die etwas längere C–S-Bindung und etwas höhere Acidität) auf die Enantioselektivität der Protonierung auswirkt.

Entwicklung der Standardbedingungen

1. Analytik

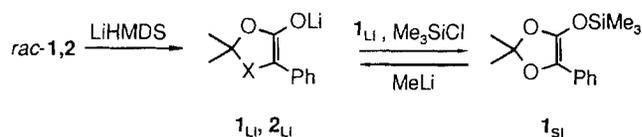
Für die geplanten Versuchsserien war es erforderlich, die Gesamtausbeute sowie die Enantiomeren-Überschüsse reproduzierbar quantitativ zu bestimmen. Als Methode der Wahl erwies sich HPLC an einer chiralen Säule (Merck „ChiraSpher“®) der nach der Reprotonierung vorliegenden Reaktionslösung. Mit der Dreikomponenten-Mischung Petroleumter/*tert*-Butylmethylether/Ethanol 2000:40:1 ließen sich die Enantiomeren von **1** und **2** quantitativ trennen. Die beiden Hauptkomponenten der Mischungen reichen allein nicht aus^[17a]. Auch eine Variation ihrer Anteile beeinflusste – wie bekannt^[17b] – die Trennung nur wenig. Aus 4–5 Chromatogrammen eines Reaktionsansatzes berechnet sich der mittlere Fehler für die Gesamtausbeute zu $\pm 1\%$ ee, für die Enantiomeren zu $\pm 0.5\%$ ee, aus mehreren Ansätzen zu $\pm 2\%$ bzw. $\pm 1.5\%$ ee, auch in den Händen verschiedener Mitarbeiter^[22].

2. Deprotonierung

Die pK_a -Werte der Lactone **1** und **2** sind nicht bekannt. Als Vergleich für **1** kann Phenylelessigsäureethylester herangezogen werden ($pK_a = 22.7$ ^[23]). Die stärker acidifizierende Wirkung des Schwefels dürfte den pK_a -Wert von **2** um etwa 1–3 Einheiten senken^[24]. Die erforderliche Differenz von mindestens 2–3 pK -Einheiten für die einzusetzenden Basen ist für sekundäre aliphatische Amine – wie Diisopropylamin (DIPA) mit $pK_a = 35.7$ ^[25a] (Einsatz von LDA) – voll gewährleistet und für Hexamethyldisilazan (HMDS) mit $pK_a = 25.8$ ^[25b] (Einsatz von LiHMDS) ebenfalls ausreichend, wie die NMR-Spektren der mit diesen Basen erzeugten Enolate sowie die hohen Deuterierungsausbeuten^[12] zeigen (s.u.). Außerdem sind Deprotonierungen ähnlicher Lactone für präparative Zwecke in THF bekannt^[26].

Die wünschenswerte Deprotonierung von **1** und **2** in aminfreier Lösung mit z.B. *n*BuLi ist wegen nucleophilen Angriffs auf **1** und **2** nicht möglich. Erzeugt man aber aus **1**_{Li} mit Chlortrimethylsilan zunächst den Silylenolether **1**_{Si}, so läßt sich dieser erwartungsgemäß^[27] mit MeLi zum aminfreien **1**_{Li} desilylieren. **1**_{Si} läßt sich nur als NMR-reines Rohprodukt gewinnen, das sich beim Destillieren oder Chromatographieren zersetzt. Die Darstellung von ausreichend reinem **2**_{Si} mißlingt.

Da die Protonierungsergebnisse von **1**_{Li}, erzeugt aus **1**_{Si} mit MeLi, mit denen von **1**_{Li}, erzeugt aus **1**-LiHMDS, gut



übereinstimmen^[13], werden die wenigen über **1**_{Si} gewonnenen Daten mit in Tab. 1 aufgenommen.

3. Reprotonierung und Racemisierung

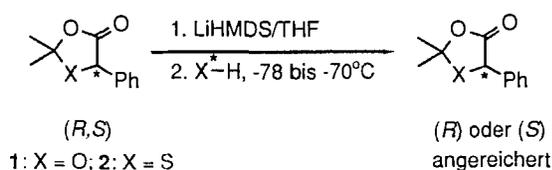
Die für die Reprotonierung (THF, -78°C) eingesetzten Protonenquellen müssen einen pK_s -Wert von mindestens ca. 16–18 besitzen, der allerdings nicht für THF, sondern nur für aprotisch dipolare Solventien wie DMSO teilweise bekannt ist. Da für Alkohole pK_s ca. 29 (DMSO)^[28] beträgt, sind einige Protonenquellen auf ihre ausreichende Acidität zu prüfen. Dies geschieht am einfachsten durch Einwirkung ihrer Lithium-Salze auf eines der Enantiomeren von **1** und **2** unter Standardbedingungen, die jeweils Acidifizierung mit Essigsäure vor Aufwärmen der Reaktionsmischung einschließen. Beobachtet man Racemisierung, so bedeutet dies, daß **1** bzw. **2** und die Protonenquelle vergleichbare Acidität besitzen. Das Ergebnis ist aufschlußreich: Nur das stärker acide **2** racemisiert unter diesen Bedingungen mit den Lithium-Salzen von 2-Propanol (56% *rac*-**2**), (*S*)-Pyroglutaminsäureethylester (**29**) (22% *rac*-**2**), (*R,R*)-Lactam **25** (4% *rac*-**2**), (*S*)-Camphansäurephenylamid (**22**) (6% *rac*-**2**) und (*S*)-Camphersultam (**32**) (4% *rac*-**2**). Die weiterhin geprüften Lithium-Salze von (*R,R*)-Weinsäure-methylester (**6i**), (*1R,2S*)-Ephedrin (**21a**), (*1S,2R*)-*N*-Methylephedrin (**21b**), (*S*)-Sulfonamid **31a** (*S*)-Sulfonamid **30b** und (*R,R*)-Bisulfonamid **34b** racemisieren **2** – und natürlich auch **1** – unter den gewählten Bedingungen nicht. Da alle anderen Protonenquellen den gleichen Aciditätsbereich besitzen, sind mit den genannten Ausnahmen für **2** die erzielten Enantioselektivitäten rein kinetisch bestimmt und damit diskussionsfähig.

4. Protonierungen von **1**_{Li} und **2**_{Li} mit OH-Säuren

Die in Tab. 1 zusammengefaßten Protonierungsversuche wurden mit den Diacylweinsäuren **3a** und **3b** begonnen, da mit diesen am Modell **E** die höchsten Enantioselektivitäten (bis ca. 70% ee) erzielt wurden^[11]. An den Systemen **1**_{Li} und **2**_{Li} erzeugen diese Säuren jedoch nur marginale Enantioselektivitäten von 5 bzw. 2% ee. Umso größer war die Überraschung, daß die Weinsäureester **4a–d** wesentlich selektiver protonieren, wobei die ee-Werte vom Methylester (**4a**) bis zum *n*-Butylester (**4d**) ansteigen (**1**-Li: 29–46% ee, **2**-Li: 27–39% ee).

Hier wie in den meisten anderen Fällen bleiben die bei **2**_{Li} beobachteten Enantioselektivitäten deutlich hinter denen bei **1**_{Li} erreichten zurück. Um zu prüfen, ob die häufig selektivitätssteigernde Wirkung C_2 -symmetrischer Zusätze oder Katalysatoren bei stereoselektiven Reaktionen^[29] auch bei **4a–d** von Bedeutung ist, wurde **1**_{Li} mit (*S*)-Apfelsäuredimethylester (**5**) umgesetzt, der mit 21% ee deutlich, aber nicht dramatisch hinter **4a** zurückbleibt.

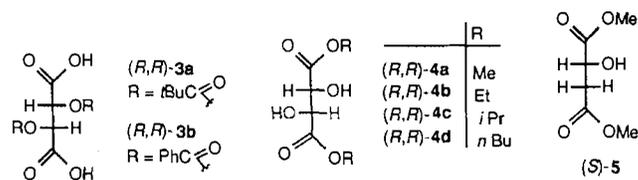
Aber auch die zweite Carbonsäureester-Gruppe ist entbehrlich, wie die mit den α -Hydroxycarbonsäureestern **6a–l** erzielten Ergebnisse zeigen. Die Größe der Ester-Reste R^1 (Me, Et, *i*Pr in **6a–c** und **6i–k**) macht sich kaum bemerkbar. Umso stärker wirkt sich die Vergrößerung des am stereogenen Zentrum haftenden Restes R^2 aus: Ersetzt man in (*S*)-Milchsäure-methylester (**6a**, $R^2 = \text{Me}$) durch Me_2CH (**6d**), *t*Bu (**6e**) und *t*BuCH₂ (**6f**), so schnellen die mit 1_{Li} erzielten ee-Werte von 7% auf 54, 50 und 51%. $R^2 = \text{PhCH}_2$ (**6g**) zeigt einen geringeren Effekt (20% ee), während die Cyclohexyl-Gruppe in **6h** (53% ee) genauso wirksam ist wie die Isopropyl-Gruppe in **6d**. Mit (*S*)-Mandelsäure-methylester (**6i**, $R^2 = \text{Ph}$) wird eine etwas geringere Selektivität (44% ee) beobachtet. Erst durch Einführung einer zusätzlichen Methyl-Gruppe am C-2-Atom zu (*S*)-Atrolactinsäure-methylester (**7**) klettert der ee-Wert wieder auf 53%. Eine Vergrößerung der Phenyl- zur 9-Anthryl-Gruppe (**6l**) wirkt sich hingegen negativ aus, wie der Vergleich der mit 2_{Li} erzielten ee-Werte von 26 bzw. 17% ee zeigt. Dagegen behindert das voluminöse Gerüst des (+)-Vincamins (**8**) den enantioselektiven Angriff der α -Hydroxycarbonsäureester-Funktion nicht, wie der ee-Wert von 47% zeigt. Von entscheidender Bedeutung scheint die chirale α -Hydroxycarbonsäureester-Gruppierung zu sein: Der (*R*)-3-Hydroxybuttersäureester **9** liefert magere 3% ee an (*R*)-**1**.



Tab. 1. Enantioselektivität der Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} mit optisch aktiven OH-Protonenquellen $X^*-\text{H}$ unter Standardbedingungen

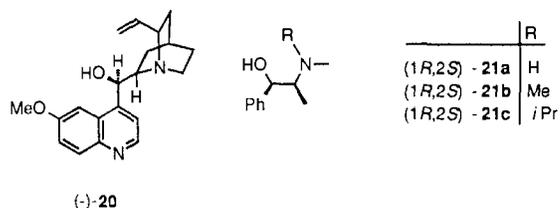
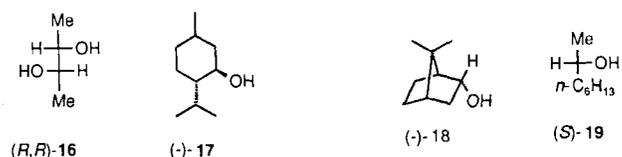
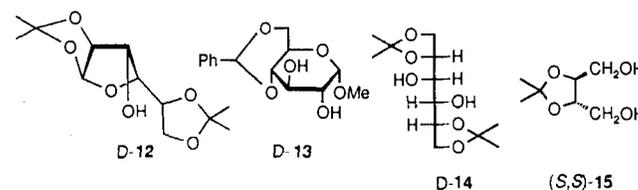
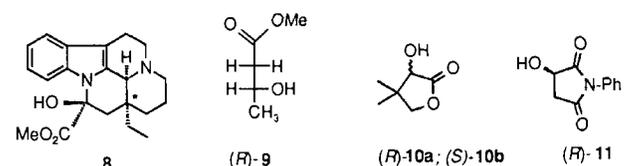
$X^*-\text{H}$	$1[\text{a}]$		$2[\text{a}]$	
	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)
3a	5 (<i>R</i>)	-	7[c]	53 (<i>R</i>)[b,f]
3b	5 (<i>R</i>)	2 (<i>R</i>)	8	-
4a	33 (<i>S</i>)	27 (<i>S</i>)	9	3 (<i>R</i>)
4b	42 (<i>S</i>)	30 (<i>S</i>)	10a	53 (<i>S</i>)
4c	47 (<i>S</i>)	39 (<i>S</i>)	10b	-
4d	42 (<i>S</i>)	39 (<i>S</i>)	11	-
5	21 (<i>R</i>)	-	12	31 (<i>S</i>)
6a	7 (<i>R</i>)	10 (<i>R</i>)	13	15 (<i>S</i>)
6b	7 (<i>R</i>)	9 (<i>R</i>)	14	2 (<i>R</i>)
6c	10 (<i>R</i>)	14 (<i>R</i>)	15	9 (<i>S</i>)
6d	54 (<i>R</i>)[b]	-	16	2 (<i>S</i>)
6e[c]	50 (<i>R</i>)[b,d]	-	17	4 (<i>S</i>)
6f[c]	51 (<i>R</i>)[b,e]	-	18	-
6g	20 (<i>R</i>)[b]	-	19	-
6h	53 (<i>R</i>)[b]	26 (<i>R</i>)	20	5 (<i>S</i>)
6i	43 (<i>R</i>)	26 (<i>R</i>)	21a	-
6j	48 (<i>R</i>)	27 (<i>R</i>)	21b	-
6k	44 (<i>R</i>)	26 (<i>R</i>)	21c	-
6l	-	17 (<i>S</i>)[g]		

[a] Mittelwerte ($\pm 1.5\%$) aus mindestens 2 Ansätzen. – [b] 1_{Li} aus 1_{Si} mit MeLi erzeugt. – [c] Enantiomerenreinheit bestimmt über den Mosher-Ester mit HRGC. – [d] Korrigiert auf 95% (*S*)-**6g**. – [e] Korrigiert auf 97% (*S*)-**6h**. – [f] Korrigiert auf 91% (*S*)-**11**. – [g] Korrigiert auf 70% (*R*)-**12**.



(S)-	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	
R^1	Me	Et	<i>i</i> Pr	Me	Me	Me	Me	
R^2	Me	Me	Me	Me ₂ CH	<i>t</i> Bu	<i>t</i> BuCH ₂	PhCH ₂	

(S)-	6h	6i	6j	6k	(<i>R</i>)- 6l	
R^1	Me	Me	Et	<i>i</i> Pr	Et	
R^2	$\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11}$	Ph	Ph	Ph		



Dagegen erweist sich die α -Hydroxycarbonsäure-Gruppierung in einem 5-Ring-Lacton [(*R*)-Pantolacton (**10a**): 53% ee **1**, 44% ee **2**] als hochwirksam, gefolgt vom 5-Ring-Lactam [(*R*)-2-Hydroxy-*N*-phenylsuccinimid (**11**): 40% ee **2**].

Die Zuckerderivate **12–14** zeigen (\rightarrow **31**, **15** und 2% ee **1**), daß die Flankierung der stereogenen CH–OH-Einheit auch durch C-Atome mit etherartig gebundenem Sauerstoff unterstützt werden kann, sofern bestimmte sterische Anordnungen vorliegen. Sitzt die chirale Information nur auf der Acetal-Gruppierung wie in **15**, so wird **1** nur mit 9% ee erzeugt. Praktisch wirkungslos sind (*R,R*)-Butan-2,3-diol (**16**) und die sekundären Alkohole **17–20**. Selbst die voluminösen Gruppen des Chinins (**20**) wirken sich nicht positiv aus.

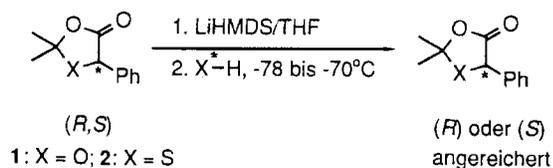
Auch eine zur CH–OH-Gruppe benachbarte Amino-Funktion wirkt selektivitätserhöhend, wie die Ephedrinde-

ivate **21a**, **b** und **c** mit 36, 23 und 20% ee für **2** zeigen. Ihre Wirkung wurde bereits bei den Protonierungen **A** → **B**^[8] und **C** → **D**^[9] erkannt.

5. Protonierungen von **1_{Li}** und **2_{Li}** mit NH-Säuren

Da, wie Tab. 1 zeigt, chirale Protonenquellen mit alkoholischer OH-Gruppe **1_{Li}** mit bis zu 54% ee enantioselektiv protonieren können, lag es nahe, auch NH-Protonenquellen ähnlicher Acidität zu erproben. Dabei sollte, wie bei den OH-Säuren, auch die NH-Gruppe unmittelbar am stereogenen Zentrum stehen. Tab. 2 faßt die eingesetzten Verbindungen mit den erzielten Enantioselektivitäten zusammen, wobei diesmal die Versuche vorwiegend mit **2_{Li}** durchgeführt wurden.

Wie man sieht, können die Phenyl- bzw. *tert*-Butylamide der chiralen Carbonsäuren **22** und **23** das Enolat **2_{Li}** nicht enantioselektiv protonieren. Dagegen entfaltet das Benzoylderivat des relativ einfachen chiralen Amins **24** mit 17% ee **2** eine bemerkenswerte Wirkung.



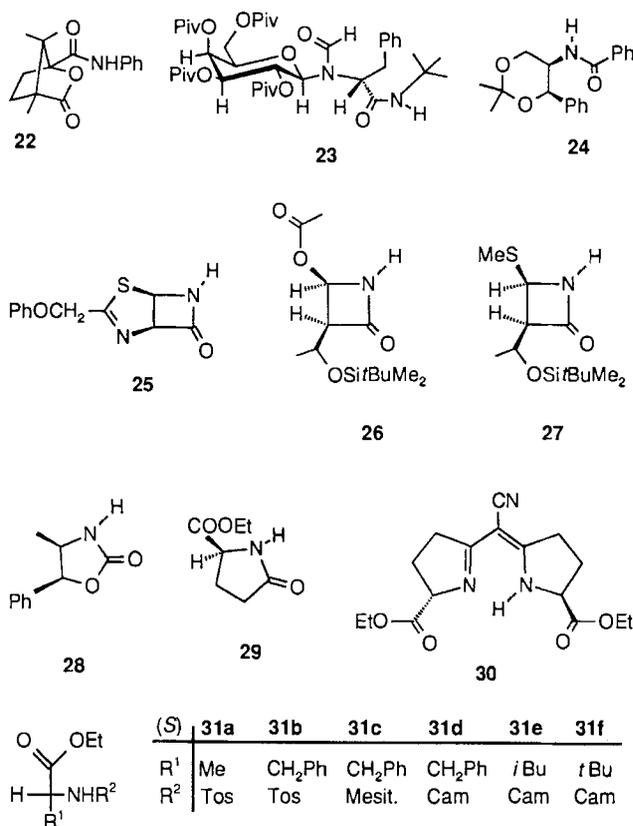
Tab. 2. Enantioselektivität der Protonierung von **1_{Li}** und **2_{Li}** mit optisch aktiven NH-Protonenquellen unter Standardbedingungen

	X [*] -H		X [*] -H	
	1[a]	2[a]	1[a]	2[a]
	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)	% ee (Konf.)
22	-	2 (R)	31c	15 (R)
23	-	2 (R)	31d	45 (S)
24	-	17 (S)	31e	26 (S)
25	-	35 (S)	31f	8 (S)
26	-	7 (S)	32	34 (S)
27	-	0 (S)	33	9 (S)
28	-	0 (S)	34a	23 (S)
29	31 (S)	0 ^[b]	34b	50 (S)
30	-	4 (R)	34c	15 (S)
31a	-	33 (R)	34d	37 (S)
31b	-	5 (S)		

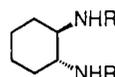
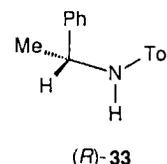
^[a] Mittelwerte (±1.5%) aus mindestens zwei Ansätzen. – ^[b] Racemisierung nachgewiesen.

β-Lactame scheinen sich grundsätzlich als chirale Protonenquellen zu eignen, wie das Beispiel **25** mit **2** = 35% ee beweist. Aber das Substitutionsmuster am Lactamring spielt eine entscheidende Rolle: Über **26** (7% ee **2**) nach **27** (0% ee **2**) verschwindet die Enantioselektivität. Auch das Oxazolidinon **28** differenziert nicht zwischen den beiden Seiten von **2_{Li}**. Umso erstaunlicher ist die mit dem 5-Ringlacton (*S*)-Pyroglutaminsäure-ethylester (**29**) erzielte Enantioselektivität von 31% ee **1**. Die sonst nirgends beobachtete krasse Diskrepanz zu **2**, nämlich 0% ee, ist durch Racemisierung von **2** im Reaktionsansatz bedingt (s.o.). Semicorrin (**30**) liefert nur enttäuschende 4% an **2**.

Eine vielversprechende Klasse von NH-Protonenquellen scheinen die Sulfonyl-Derivate chiraler Amine zu sein. *N*-



	(S)					
	31a	31b	31c	31d	31e	31f
R ¹	Me	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	<i>i</i> Bu	<i>t</i> Bu
R ²	Tos	Tos	Mesit.	Cam	Cam	Cam



	(R,R)			
	34a	34b	34c	34d
R	Trifl.	Tos	Mesit.	Cam

Tosyl-(*S*)-alanin-ethylester **31a** erreicht 33% ee **2**. Dieser Wert sinkt beim gleichen Derivat des (*S*)-Phenylalaninesters **31b** auf 5% ee **2**, steigt jedoch bei Ersatz des Tosyl- durch den sterisch anspruchsvollen Mesitylsulfonyl-Rest (**31c**) auf 15% ee **2**. Erst beim Einsatz des (*S,S*)-Camphersulfonyl-Derivats **31d** schnell die Enantioselektivität auf 45% ee (*S*)-**1** und 40% ee (*S*)-**2**. Daß hier die zusätzliche stereogene Gruppe durch einen „matching“-Effekt selektivitätssteigernd wirkt, zeigt sich beim Einsatz des (*R*)-Phenylalanin-Derivats mit nur 18% ee **2** unter Beibehaltung der (*S*)-Konfiguration. Die günstige Wirkung des Camphersulfonyl-Rests in **31d** sinkt ab, wenn man den Ester des Phenylalanins durch den des Isoleucins (**31e**: 26% ee **2**) oder *tert*-Leucin (**31f**: 8% ee **2**) ersetzt.

Um zu prüfen, ob der positive Effekt einer C₂-Symmetrie sich auch bei Sulfonyl-aktivierten NH-Säuren wiederfindet, wurden die Derivate **34a–d** des (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexans geprüft.

Auch hier übertrifft das weniger voluminöse Tosyl-Derivat **34b** mit 50% ee (*S*)-**1** und 40% ee (*S*)-**2** deutlich das *N*-Mesitylsulfonyl-Derivat **34c** [15% ee (*S*)-**2**]. Das Campher-sulfonyl-Derivat **34d** lag nur in der (*S,S/R,R*)-Konfiguration vor, so daß nicht geprüft werden konnte, ob der erzielte Wert 37% ee (*S*)-**2**, einem „mismatching“ entstammt.

6. Struktur von **1_{Li}** und **2_{Li}** in Lösung.

Da mit **1** und **2** absichtlich sehr ähnliche Substrate gewählt wurden, deren Anionen sich dennoch mit unterschiedlicher Enantioselektivität protonieren lassen, sollte geprüft werden, welche Verwandtschaften und Unterschiede von **1_{Li}** und **2_{Li}** in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren auftreten (Tab. 3, 4).

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten (400 MHz) von **1**, **1_{Li}** und **2**, **2_{Li}** in [D₈]THF bei 25°C

Substrat	6,6'-H	5-H	o-H	m-H	p-H
1	1.65 (s), 1.61 (s)	5.45 (s)	-	7.29-7.46 (m)	-
1_{Li}	1.46 (s)	-	6.90-7.05 (m), 7.90-7.95 (m) ^[a]	7.10-7.25 (m)	6.40-6.60 (m)
2	1.80 (s), 1.77 (s)	5.44 (s)	-	7.26-7.44 (m)	-
2_{Li}	1.60 (s)	-	7.1 (br.s)	7.24 (t)	6.80 (t)

^[a] Es tritt ein viertes Multiplett im Bereich der Phenylprotonen auf, das wahrscheinlich dem o-H, welches dem Li-Ion benachbart ist, zugeordnet werden muß.

Tab. 4. ¹³C-NMR-Daten (100.6 MHz, [D₈]THF) von **1**, **1_{Li}**, **2** und **2_{Li}** bei verschiedenen Temperaturen

Substrat (Temp. [°C])	C-6,6'	C-2	C-5	C-o	C-m	C-p	C-i	C-4
1 (25)	q,q 30.5, 31.2	s 86.2	d 52.3	d 128.4	d 128.8	d 129.6	s 136.4	s 172.2
1_{Li} (25)	-	71.2	83.2	123.0	127.7	118.8	140.1	160.6
1_{Li} (-40)	-	71.2	83.4	122.8	127.7	118.8	139.6	160.8
1_{Li} (-78)	-	71.4	83.6	122.7	127.8	119.0	139.4	160.5
2 (25)	26.3, 25.9	110.8	76.2	127.2	129.2	129.1	136.3	171.3
2_{Li} (25)	-	105.6	106.5	119.3	127.9	118.8	136.0	155.1
2_{Li} (-40)	-	105.3	106.3	119.2	127.7	118.3	135.8	155.2
2_{Li} (-78)	-	105.4	105.9	117.6	127.4	19.2	135.6	155.0
				118.4	128.4			

Zu diesem Zweck werden **1** und **2** in [D₈]THF mit LiHMDS in den Protonierungsversuchen angepaßten Konzentrationen erzeugt.

In beiden Fällen ist das von 5-H stammende Singulett bei $\delta = 5.45$ bzw. 5.44 völlig verschwunden. Dies beweist, daß sowohl **1** als auch **2** von LiHMDS quantitativ (> 98%) deprotoniert werden. Die aufgespaltenen Signale der Phenylprotonen sind erwartungsgemäß nach höherem Feld verschoben. Ihre eindeutige Aufspaltung weist auf das Vorliegen nur einer Spezies hin, wobei über den Aggregationszustand keine Aussage möglich ist.

Die ¹³C-NMR-Spektren von **1_{Li}** und **2_{Li}**, deren aussagekräftiger Teil in Abb. 1 schematisch dargestellt ist, lassen

unter Einbeziehung der umfangreichen Erfahrungen von Jackman^[30] an Lithium-Enolaten^[31] folgende Interpretation zu: Im Vergleich zu **1** und **2** weist die Hochfeldverschiebung der Signale von C-*p*, C-*o*, C-2 und C-4 in **1_{Li}** und **2_{Li}** auf eine höhere Ladungsdichte an diesen Positionen hin. Beide Enolatet **1_{Li}** und **2_{Li}** liegen zwischen 25 und -78°C als einheitliche Aggregate vor (nur ein Signalsatz). Durch Vergleich mit bereits untersuchten Esterenolat-Ionen^[32] sind dimere Aggregate anzunehmen.

Der entscheidende Unterschied zwischen **1_{Li}** und **2_{Li}** findet sich bei den Phenyl-C-Signalen: Während diese für **2_{Li}** über den gesamten Temperaturbereich nur aus vier Singulett bestehen, verdoppeln sich für **1_{Li}** ab -40°C die *o*-C- und *m*-C-Signale. Die *o*- und *m*-Positionen sind also nicht mehr äquivalent, d.h. die Rotation des Phenylrings wird im Gegensatz zu **2_{Li}** eingefroren. Der Unterschied dürfte vornehmlich auf der längeren C-S-Bindung in **2_{Li}** beruhen.

7. Diskussion der Ergebnisse

a) Vergleich der Substrate **1_{Li}** und **2_{Li}**

Wie aus Tab. 1 und 2 zu ersehen ist, finden sich die mit unterschiedlichen Protonenquellen mit **1_{Li}** erzielten Enantioselektivitäten bei **2_{Li}** wieder, jedoch mit deutlich niedrigeren Werten. Dieser Effekt dürfte vorwiegend auf der freien Rotation des Phenylrests in **2_{Li}** beruhen, der den Energieunterschied zwischen den beiden enantiotopen Übergangszuständen herabsetzt. Dieser Effekt ist bei den Mandelsäureestern **6i-k** mit Δee 27% am stärksten. Er erreicht bei den Weinsäureestern **4a-d** lediglich ein Δee von 2-7%. Da Δee für das Bissulfonamid **34b** ebenfalls nur 10% beträgt, könnte man bei **4a-d** und **34b** die C₂-Symmetrie dieser Säuren für den geringen Unterschied der ee-Werte verantwortlich machen. Der Zusammenhang muß aber komplizierter sein, denn Pantolacton erzielt ein Δee von nur 9%. Denkbar ist eine Wechselwirkung zwischen dem Phenylrest in **1** und dem der Mandelsäureester **6i-k**, den einzigen Protonenquellen mit aromatischen Ring. Ein solcher Effekt sollte mit **2_{Li}** (freie Rotation des Phenylrings) viel geringer sein.

Wie stark die Enantioselektivität der Protonierung in einem Dioxolanon des Typs **1** vom Substituenten in 5-Stellung abhängt, zeigen Versuche mit **35_{Li}** und der starren Protonenquelle **36** mit stark abgeschirmter NH-Gruppe^[14]. Es ist bemerkenswert, daß nicht ein längerer Substituent (R = Et → *n*Bu), sondern die α -Verzweigung (R = *i*Pr, *t*Bu) zu stark erhöhten ee-Werten führt. Wie komplex die Situation dennoch ist, zeigt **35_{Li}** mit R = Me: Nur hier erzeugt **36** die *R*-Konfiguration mit bescheidenen 9% ee. Leider ließen sich unter den angewandten Aufarbeitungsbedingungen die hohen ee-Werte für **35_{Li}**, R = Ph (= **1_{Li}**) nicht zuverlässig reproduzieren^[33].

b) Strukturelemente der wirksamsten Protonenquellen

Aus Tab. 1 geht klar hervor, daß unter den OH-Protonenquellen die α -Hydroxycarbonsäureester (**4-6**) und die α -Hydroxylactone (**10**) eine Spitzenstellung einnehmen. Das Strukturelement **G** scheint also von besonderer Bedeutung

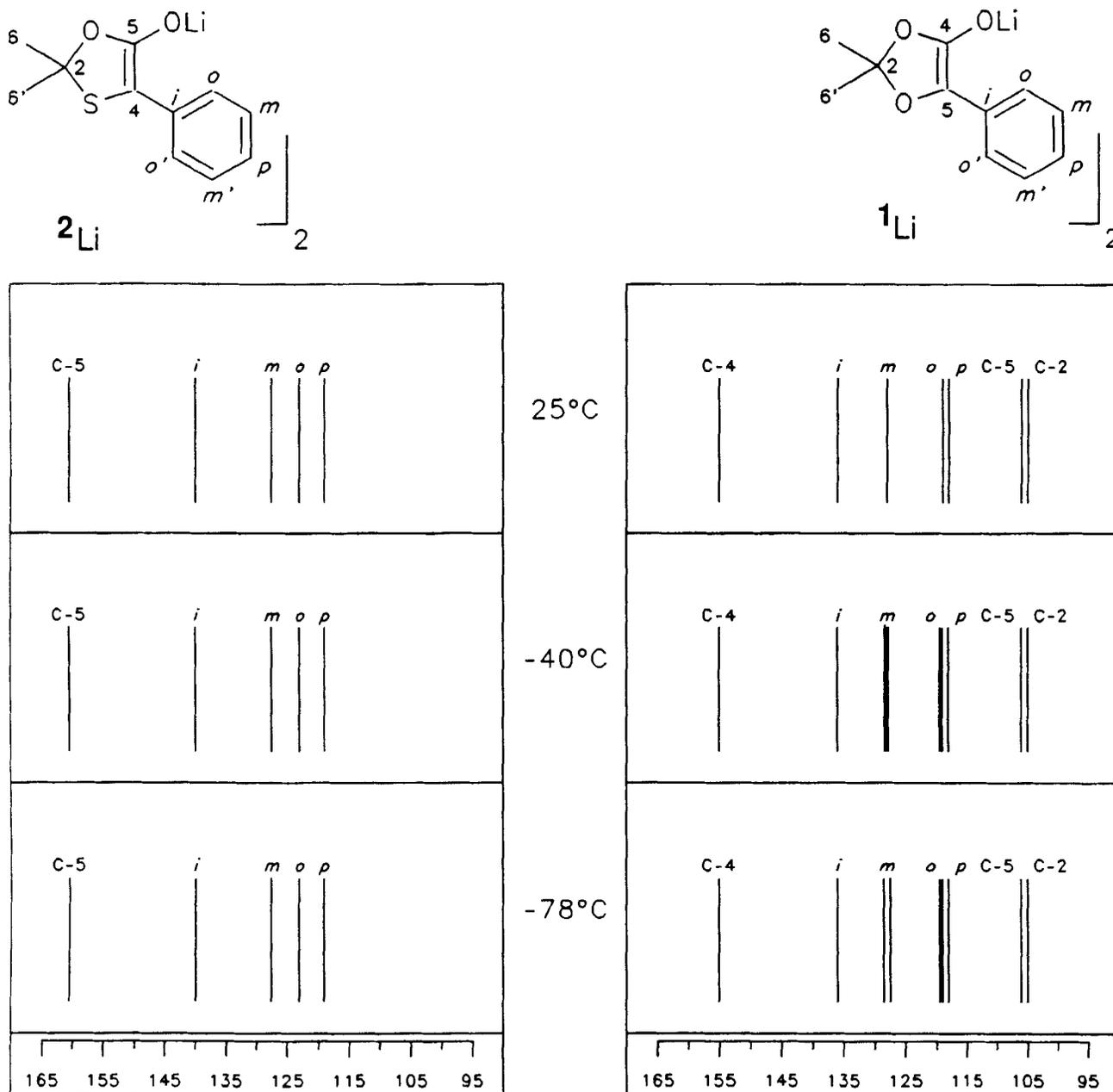
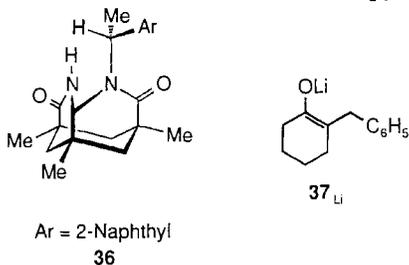
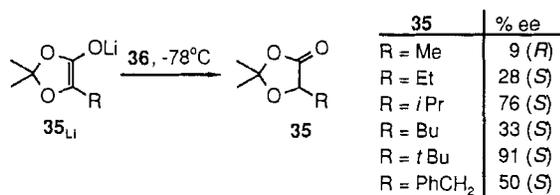
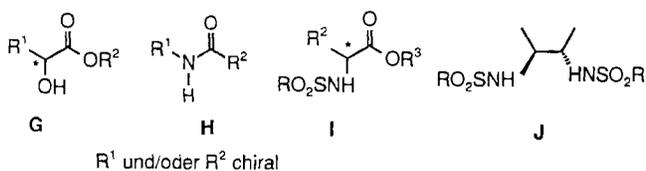


Abb. 1. Schematische Darstellung der Temperaturabhängigkeit der ^{13}C -NMR-Spektren von 1_{Li} und 2_{Li} in $[\text{D}_8]\text{THF}$

zu sein. Dabei wirkt eine Vergrößerung der Esteralkyl-Gruppe R^2 nur wenig selektivitätssteigernd (**4a–d**, **6i–k**). Ersetzt man dagegen $\text{R}^1 = \text{Me}$ durch verzweigte Gruppen, so steigt die Enantioselektivität drastisch an (**6b–k**). Diesen Ergebnissen^[13] kommt offenbar allgemeine Bedeutung zu, denn inzwischen wurde am Enolat 37_{Li} die gleiche Gesetzmäßigkeit für den Typ **G** beobachtet mit dem bis zu 90% ee an **37** erzielt wurden^[15].

Bei den geprüften, sehr unterschiedlichen NH-Protonenquellen sind mehrere Strukturelemente wirksam. Erstaunlich ist die Wirksamkeit des Typs **H** bei **24** und **25** (**2**: 17 bzw. 24% ee), der ohne benachbarte komplexierende Gruppen in R^1 und R^2 auskommt. Obwohl Typ **I** an die α -Hy-

droxyester **G** erinnert, kommt dem Sulfonyl-Rest in den α -Aminosäureestern **I** eine stark selektivitätssteigernde Wirkung zu. Dies ergibt sich aus dem Vergleich von Milchsäureester **6a** (10% ee **2**) mit dem Tosylamid des Alaninesters **31b** (33% ee **2**). Daß allein die Sulfonyl-Struktur hochwirksam sein kann, zeigen die C_2 -symmetrischen Bissulfonamide (**35b** \rightarrow 50% ee **1**). Selbst ein „einfaches“ Sulfonamid eignet sich, wie das starre Camphersultam (**32**) zeigt (34% ee **1**), welches sich als Hilfsgruppe in sehr verschiedenen stereoselektiven Synthesen bewährt hat^[34]. Auch die überraschend selektive Protonierung mit Pyroglutaminsäureester **29** (31% **1**) dürfte dem starren Molekülgerüst zuzuschreiben sein.



Übergangszustände bei der enantioselektiven Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li}

Um ein Bild vom wahrscheinlichen Übergangszustand der stereoselektiven Protonierung zu gewinnen, sind die folgende Befunde zu berücksichtigen:

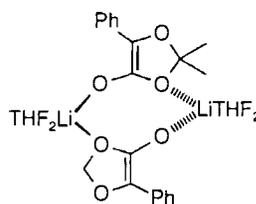
1. Substrat: 1_{Li} und 2_{Li} liegen dimer vor. In Analogie zu zahlreichen anderen Beispielen ist die Struktur **38** anzunehmen, in der die beiden monomeren Einheiten über Lithiumbrücken verknüpft sind. Die beiden restlichen Koordinationsstellen am Lithium werden vom Solvens THF eingenommen^[31,35].

Wie von anderen Beispielen bekannt, ist die Lithium-Enolat-Koordination als sehr stabil anzusehen. Sie erniedrigt nicht nur die generelle Reaktivität des Enolats gegenüber Elektrophilen stark^[36], sondern vor allem die am O-Atom, so daß also C-Angriff erfolgt^[37]. Dagegen sind die THF-Liganden am Lithium wesentlich leichter austauschbar.

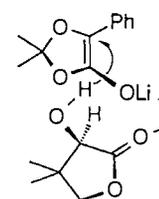
2. Protonenquelle: Alle stark stereodifferenzierenden OH- oder NH-Protonenquellen verfügen in der Nachbarschaft über eine O- oder N-haltige Gruppe, die mit dem Lithium-Ion koordinieren kann. Da chirale Alkohole, wie **17–20**, denen diese Nachbargruppe fehlt, nicht stereoselektiv protonieren, findet entweder keine Koordination am Lithium-Ion statt oder (wahrscheinlicher) das Proton wird aus dem Lithium-Enolat-Alkohol-Addukt direkt auf den Enolat-Sauerstoff übertragen, da der Abstand zum Enolat-β-C-Atom zu groß ist.

Unter diesen Voraussetzungen läßt sich für das Beispiel der α-Hydroxycarbonsäure-Derivate **4a–d**, **5**, **6a–k** sowie der cyclischen Derivate **10** und **11** ein Übergangszustand mit bevorzugtem *re*-Seitenangriff (**39**) für die (*R*)-Protonenquelle entwerfen. In diesem ist die Protonenquelle nach Verdrängung eines THF-Moleküls über die Carbonyl-Funktion am Lithium-Ion fixiert. Soll das Proton der OH-

Gruppe direkt auf C-5 von 1_{Li} bzw. 2_{Li} übertragen werden, so ist ein neungliedriger Übergangszustand erforderlich, in dem die entscheidende große Gruppe R² der Protonenquelle nach außen weist, um die abstoßende Wechselwirkung mit dem Phenylrest des Enolats zu vermeiden. Tatsächlich führt die damit geforderte (*R*)-Konfiguration des α-Hydroxysäure-Derivats (**4a–d**, **6l**, **10a**) durchweg zu (*S*)-**1** bzw. (*S*)-**2**. Auch die Gegenprobe paßt zu diesem Bild: Die (*S*)-Protonenquellen **5**, **6a–k**, **7** und **10b** erzeugen (*R*)-**1** bzw. (*R*)-**2**.



Vorschlag für die dimere Struktur von 1_{Li} in THF



re-Seitenangriff von **9** auf 1_{Li} als Teil des Dimeren

Die Ephedrinderivate **21a–c** fügen sich in das gleiche Schema, wenn die Protonierung aus einem Komplex mit N–Li-Koordination erfolgt.

Alle NH-Protonenquellen weisen eine Besonderheit auf: Die direkt an der NH-Gruppe gebundene Acyl- oder Sulfonyl-Gruppe, welche ebenfalls am Lithium-Ion koordinieren können. In Analogie zu **39** ist hier ein achtgliedriger Übergangszustand anzunehmen. Dies gilt für **24–28** und **32–34d**. Die seitendifferenzierende Wirkung der Substituenten ist bei starren Verbindungen, wie dem β-Lactam **25** und Camphersultam **32**, am Modell am ehesten nachzuvollziehen. Beide in gleicher Richtung gewinkelte Moleküle bevorzugen *re*-Angriff mit zur Phenyl-Gruppe (!) gewandten Resten mit 35% (*S*)-**2** ee bzw. 34% ee (*S*)-**1**.

Voraussagen werden zunehmend schwierig, wenn die Strukturelemente –NH–CO– oder NH–SO₂– mit beweglichen Gruppen verbunden sind (**24**, **33**, **34a–d**) und zusätzlich koordinationsfähige Carbonester-Gruppen in α-Stellung vorliegen, wie bei **29** und **31a–d**.

Grundsätzlich ist zu bedenken, daß sich die dimeren Ionenpaare nach dem ersten Protonierungsschritt verändern. Selbst wenn das entstandene Lithiumalkoholat der Protonenquelle die Position des gebildeten **1** bzw. **2** einnimmt, liegen für die weitere Protonierung andere sterische Verhältnisse vor. Die beobachteten ee-Werte setzen sich daher aus den Enantioselektivitäten der Protonierung unterschiedlicher Aggregate zusammen. Hinzu kommt auch die Möglichkeit einer teilweisen O-Protonierung. Obwohl diese reversibel ist, entstehen damit wieder andere Aggregate. Darüber hinaus könnte das 1- oder 2-Enol als unerwünschte achirale Protonenquelle für 1_{Li} bzw. 2_{Li} wirken.

Schlussfolgerungen

Die weitgehend parallelen, aber nicht gleichen Ergebnisse der enantioselektiven Protonierung von **1**_{Li} und **2**_{Li} zeigen, daß sich bereits sehr kleine Strukturunterschiede deutlich auswirken.

Zur Erzielung hoher Enantioselektivitäten sind chirale OH- und NH-Protonenquellen geeignet, sofern diese in Nachbarschaft über Acyl- oder Sulfonyl-Gruppen verfügen. Dies weist auf die zentrale Stellung des Metall-Ions (hier Lithium) hin, an dem nicht nur die Enolate von **1** und **2** (hier als Dimere) koordiniert werden, sondern sehr wahrscheinlich auch die angreifenden Protonenquellen. Mit diesen Regeln sollten sich im Einzelfall hohe Enantioselektivitäten erzielen lassen, allerdings nur mit geduldiger empirischer Optimierung der Bedingungen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. P. Schreier, Institut für Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, danken wir für die chirale GC-Analytik.

Experimenteller Teil

NMR: Bruker AC 200 (200 bzw. 50.3 MHz), Bruker WM 400 (400 bzw. 100.6 MHz) und Bruker AC 250 (250 MHz). – IR: Perkin-Elmer IR 1420. – Schmp. (korr.): Heitzschmikroskop nach Kofler der Firma Reichert. – MS: Varian MAT CH 7, Finnigan MAT 8200 mit Datensystem SS 220. – Drehwertmessungen: Polarimeter Perkin-Elmer 141 C. – HPLC: Knauer HPLC-Pumpe 64, Soma UV-VIS-Detektor S-3702, Integrator Shimadzu C-R3A; MERCK Hibar-Fertigsäule RT250-4, 5 µm ChiraSpher®, Vorsäule 0.5 cm Diol; MERCK Hibar-Fertigsäule RT250-10, 10 µm Triacetylcellulose; Bischoff-Analysentechnik 250-5, gepackt mit 5 µm Si 60 MERCK LiChrosorb. – Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach gängigen Methoden gereinigt und getrocknet^[38]. THF, Diethylether und Toluol wurden in einer Umlaufapparat über Kalium/Benzophenon oder LiAlH₄ getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch abdestilliert. Der Gehalt der 2.5M nBuLi-Lösung in Hexan (Aldrich) wurde regelmäßig durch Titration gegen Diphenylsigsäure und Bestimmung des Gesamtalkaligehaltes durch Titration mit Salzsäure kontrolliert. – Die Lösungsmittel für die HPLC wurden entweder über eine 1.5 m lange Füllkörperkolonne destilliert [Petrolether (PE), Sdp. 55–56°C] oder in HPLC-Qualität eingesetzt. – Das Wasser für HPLC-Bedarf wurde mit einer Millipore-Anlage gereinigt. EE: Essigsäure-ethylester.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} (AAV 1): Die ausgeheizte Apparatur (50-ml-Kolben, Dreiweghahn, Magnetrührstab) wird mit Stickstoff belüftet und mit einem Innenthermometer (Thermofühler) versehen. Bei –40°C werden 5 ml THF vorgelegt. Nach der Zugabe von 0.38 ml (1.8 mmol) HMDS wird dieses mit einem leichten Unterschub (1.5 mmol) nBuLi-Lösung (2.3–2.5 mmol/l), deprotoniert. Nach 30min. Rühren bei –40°C werden 0.4–0.5 mmol **1** oder **2**, die in 5 ml THF gelöst sind, hinzugegeben. Die Zugabe erfolgt so langsam, daß die Innentemp. nicht über –40°C steigt. Nach 30–45 min wird die Mischung auf –78 bis –74°C gekühlt. Ein großer Überschub der Protonenquelle (etwa 3 mmol) wird, in 2 ml THF gelöst, so zugespritzt, daß die Innentemp. –70°C nicht übersteigt. Nach 15 min wird die Mischung mit 0.1 ml Essigsäure in 1 ml THF versetzt (Innentemp. maximal –70°C): Als Standard wird anschließend 1 ml einer 1-Methoxynaphthalin-Lösung, im HPLC-Laufmittel (s.u.) gelöst, hinzugegeben. 3 Tropfen der Reaktionsmischung werden

mit 3 ml Laufmittel aufgenommen, und die Lösung wird mit etwa 2 ml Wasser ausgeschüttelt. Es werden dreimal jeweils 5 µl (injection loop) der organischen Phase mittels chiraler HPLC nach Lit.^[17a] chromatographiert und der ee-Wert sowie die chemische Ausbeute (anhand des Standardsignals) bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Überprüfung der Racemisierung von 1 und 2 unter Standardbedingungen (AAV 2): In einem nach AAV 1 vorbehandelten 10-ml-Einhalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Dreiweghahn wird eine Lösung von 0.2 mmol der jeweiligen Protonenquelle in 0.5 ml THF auf –78°C gekühlt. Durch Zugabe von 0.15 ml einer 0.25 M nBuLi-Lösung (0.037 mmol) wird die Protonenquelle teilweise deprotoniert. Zu der so erzeugten Anionen-Lösung tropft man bei –78°C eine Lösung von 8 mg (*R*)-**2** (0.04 mmol) oder 7 mg (*R*)-**1** (0.04 mmol) in 0.5 ml THF. Nach 15min. Rühren bei –78°C wird die Reaktion durch Zugabe von 0.05 ml HOAc in 0.2 ml THF beendet und die Reaktionsmischung nach Zugabe von 0.1 ml einer Standardlösung von 1-Methoxynaphthalin mittels chiraler HPLC nach Lit.^[17a] analysiert. Die chemischen Ausbeuten waren stets quantitativ. – In einigen Experimenten wurde das Anion der Protonenquelle auch mit LiHMDS (0.5 ml einer 0.08 M Lösung in THF) erzeugt, wobei sich die Versuchsergebnisse nicht änderten.

Vorbereitung der NMR-Proben von 1_{Li} und 2_{Li}: Die Anionen werden in einer speziellen Apparatur^[1] mit angeschmolzenem NMR-Rohr nach folgender Vorgehensweise erzeugt: In der ausgeheizten Apparatur werden in 0.5 ml THF 0.10 ml (0.50 mmol) HMDS vorgelegt und bei –40°C mit 0.16 ml (0.40 mmol) nBuLi in Hexan lithiiert. Das Lösungsmittel wird bei –40 bis 0°C im Ölpumpenvakuum (0.01 Torr) vorsichtig entfernt und das zurückbleibende LiHMDS noch 30 min bei 0°C getrocknet. Dann löst man die Base in 0.3 ml [D₈]THF auf und kühlt auf –78°C ab. Nun gibt man die in 0.7 ml [D₈]THF gelösten Systeme **1** oder **2** (0.2 mmol) zu. Die Lösung wird, wie beschrieben^[1], entgast und in das angeschmolzene NMR-Rohr übergeführt, welches nach Einfrieren mit flüssigem N₂ und Evakuierung abgeschmolzen wird. Bis zur Messung werden die Anion-Lösungen auf –78°C gekühlt.

Substrate und Protonenquellen: Soweit möglich, wurden die käuflichen, nach Literaturvorschriften dargestellten sowie von anderer Seite überlassenen Substanzen auf ihre Reinheit (Schmp. oder Sdp., IR- und NMR-Spektren, [α]_D-Werte) überprüft. Diese Daten sind nur angegeben, falls sie von den bekannten abweichen.

rac-, (R)- oder (S)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (1): *rac-, (R)- oder (S)-Mandelsäure*^[39] wurde unter BF₃ · Et₂O-Katalyse^[40] mit Aceton umgesetzt. (*R*)-**1**^[19] und (*S*)-**1**^[20] entstehen mit jeweils >99% ee (HPLC^[17a]). Korrigierte Drehwerte vgl. Lit.^[17a].

rac-, (R)- oder (S)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on (2): In Analogie zu Lit.^[40] tropft man zu 7.53 g (45 mmol) *rac*-Thiomandelsäure^[41] und 6 ml (83 mmol) Aceton in 90 ml Diethylether unter Eisbadkühlung 15 g (107 mmol) frisch destilliertes BF₃ · Et₂O und rührt 3 d bei 20°C. Die Reaktionsmischung wird dann mit einem Eisbad gekühlt und vorsichtig so lange mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, bis sich kein CO₂ mehr entwickelt. Nach Neutralwaschen der etherischen Phase und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt aus PE (Sdp. 50–66°C) umkristallisiert. Man erhält 78% *rac*-**2** als farblose, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 90°C (Lit.^[21] 68%, Schmp. 85–88°C). – Entsprechend werden die aus den (*R*)- und (*S*)-Mandelsäure dargestellten (*S*)- und (*R*)-Thiomandelsäuren^[42] zu (*S*)-**2** {[α]_D = 47.2 (c = 2.15, CHCl₃)} und (*R*)-**2** {[α]_D = –47.2 (c = 2.15, CHCl₃)} umgesetzt. Schmp. jeweils 101°C sowie >99% ee (HPLC^[17a]). – (*R,R*)-*O,O*-Didipivaloylweinsäure (**3a**)^[43]; (*R,R*)-*O,O'*-Didibenzoylweinsäure (**3b**)^[39]; (*R,R*)-

Weinsäureester **4a–d**^[44]; (*S*)-Apfelsäure-dimethylester^[47] (**5**); (*S*)-Milchsäure-methylester (**6b**) und -isopropylester (**6c**)^[44].

Hydroxycarbonsäureester 6d–l: In Anlehnung an Lit.^[45] löst man in 25 ml des betreffenden Alkohols 1.5 ml Acetylchlorid. Nach Abkühlen setzt man 25 mmol der Säure zu und läßt über Nacht stehen. Nach Zusatz von 50 ml Et₂O wird mit ges. NaHCO₃ bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt und die getrocknete Etherphase aufgearbeitet. Die Veresterung erfolgt racemisierungsfrei ($[\alpha]_D$, Mosher-Ester und chirale GC, chirale HPLC^[17a] ee: 98–>99%). Ausbeuten nahezu quantitativ. Die physikalischen Daten entsprechen denen der Literatur: (*S*)-**6d**^[46], (*S*)-**6e**^[46], (*S*)-**6g**^[47], (*S*)-**6h**^[46], **6i**^[48], **6j**^[43], **6k**^[46].

(*R*)-9-Anthrylglycolsäure-ethylester (**6l**): In Analogie zu Lit.^[49] werden 1.50 g (5.40 mmol) 9-Anthryl-2-oxoessigsäure-ethylester^[50] mit 21.5 ml (10.8 mmol) einer Lösung von (*R*)-ALPINE-BORAN (*B*-3-Pinanyl-9-borabicyclononan) versetzt. Der Kolben wird gegen Lichteinfall geschützt und die Reaktionsmischung unter N₂ bei 20°C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Kieselgel, Dichlormethan, 9-Anthryl-2-oxoessigsäure-ethylester $R_f = 0.52$, **6l** $R_f = 0.10$). Nach 5 d ist das Edukt umgesetzt und die Reaktionsmischung wird aufgearbeitet. – Bei 0°C wird die Mischung mit 1.20 g (26.8 mmol) frisch destilliertem Acetaldehyd versetzt. Nach einigen min destilliert man bei 20°C und erniedrigtem Druck das Lösungsmittel und anschließend bei 70°C das freigewordene Pinen ab. Der Rückstand wird in 10 ml Ether gelöst, die Lösung abermals auf 0°C gekühlt und mit 0.82 g (1 mmol) 2-Aminoethanol umgesetzt. Nach 15 min filtriert man den ausgefallenen Feststoff ab und wäscht die Lösung des Produktes mit ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Solvens i. Vak. entfernt. Das verbleibende Öl wird durch Kugelrohrdestillation (120°C/0.01 Torr) und anschließende Blitzchromatographie (Kieselgel 32–63 µm, Säulendurchmesser 3 cm, Füllhöhe 30 cm, Laufmittel Dichlormethan, $R_f = 0.10$) gereinigt. 0.58 g (38%) (*R*)-**6l** als farblose zähflüssiges Öl. – Zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung löst man 20 mg des Produkts mit 40 mg (*R*)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol in einer Mischung aus 0.35 ml CCl₄ und 0.15 ml CDCl₃. Das scharfe Singulett des Protons am Chiralitätszentrum von **6l** [¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.56] wird im chiralen Medium in zwei Signale aufgespalten: das Proton des (*R*)-Enantiomeren zeigt eine Verschiebung von δ = 6.19 und das des (*S*)-Isomeren eine von δ = 6.3. Aus dem Integralverhältnis wurde ein ee von 70% für (*R*)-**6l** berechnet. Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen den in Lit.^[50] für *rac*-**6l** angegebenen.

(*S*)-Atrolactinsäure-methylester (**7**): Man versetzt 50 ml Methanol mit 5 ml frisch destilliertem Acetylchlorid und kühlt diese Lösung im Eisbad. Hierzu gibt man 3.20 g (13 mmol) *cis/trans*-(2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on^[26b] (*cis/trans* = 96:4), erhitzt 2 h unter Rückfluß und rührt bei Raumtemp. ca. 12 h. Nach Zugabe von 100 ml Ether und 40 ml NaHCO₃-Lösung wäscht man die Etherphase mit Wasser neutral und trocknet mit Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (100°C/0.01 Torr). Der optische Reinheitsgrad wird über den Mosher-Ester zu 90.5% d.e. bestimmt.

(*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**9**)^[51]; (*R*)- und (*S*)-Pantolacton (**10a**, **10b**)^[39]; (*R*)-2-Hydroxy-*N*-phenylsuccinimid (**11**)^[52]; Diaceton-*D*-glucose (**12**)^[53]; Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -*D*-glucosid (**13**)^[53]; 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-*D*-mannitol (**14**)^[53]; (*S,S*)-4,5-Bis(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**15**)^[51]; (*R,R*)-Butan-2,3-diol (**16**)^[44]; (–)-Menthol (**17**)^[44]; (–)-Borneol (**18**)^[44]; (*S*)-2-Octanol (**19**)^[44]; (–)-Chinin (**20**)^[44]; (*1R,2S*)-Ephedrin-HCl

(**21a-HCl**)^[54]; (*1R,2S*)-*N*-Methylephedrin (**21b**) und (*1R,2S*)-*N*-Isopropylephedrin (**21c**)^[55].

(*S*)-Camphansäure-phenylamid (**22**): Unter Ar werden zu 2.17 (10.0 mmol) (*S*)-Camphanoylchlorid in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan 1.52 g (15.0 mmol) frisch von CaH₂ abdestilliertes Triethylamin gegeben. Anschließend tropft man unter Eisbadkühlung 0.97 g (10.5 mmol) frisch destilliertes Anilin zu, wobei eine starke exotherme Reaktion eintritt. Nach 24 h wird die Mischung in Eiswasser eingetragen. Die organische Phase wird zweimal mit 2 N HCl und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Dichlormethan im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das Rohprodukt aus Ligroin umkristallisiert. 1.39 g (51%) (*S*)-**22** als farblose, schuppige Kristalle mit Schmp. 124°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380\text{--}3180$ cm⁻¹ (NH), 3060–2940 (CH arom.), 3000–2840 (CH), 1770 (C=O), 1690 (CO–NH), 1590, 1390, 1090, 770, 720, 690. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (s, 1H, NH), 7.58 (d, 2H, arom. *o*-CH), 7.34 (t, 2H, arom. *m*-CH), 7.14 (m, 1H, arom. *p*-CH), 2.61 [m, 1H, (Camphansäure)], 2.00 [m, 2H, (Camphansäure)], 1.75 [m, 1H, (Camphansäure)], 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 177.96 (s, C=O), 165.24 (s, NHC=O), 136.79 (s, arom. *i*-C), 129.13 (d, arom. CH), 125.01 (d, arom. CH), 119.99 (d, arom. CH), 92.44 (s, CC=O), 55.50 (s, C), 54.38 (s, C), 30.50 (t, CH₂), 29.13 (t, CH₂), 16.78 (q, CH₃), 16.59 (q, CH₃), 9.74 (q, CH₃). – C₁₆H₁₉NO₃ (273.3): ber. C 70.29, H 7.00, N 5.15; gef. C 70.53, H 7.31, N 5.06.

N-*tert*-Butylamid **23**^[53]; (*4S,5R*)-Benzoylamid **24**^[56]; (*R,R*)-Lactame **25**, **26**, **27**^[57]; (*4S,5R*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (**28**)^[58]; (*S*)-Pyroglutaminsäure-ethylester (**29**)^[52]; (*S,S*)-Semicorin (**30**)^[59]; (*S*)-Camphersultam **32**^[60].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sulfonamide **31**, **33** und **34**: In einem ausgeheizten 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetührstab, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Ar die Aminoverbindung sowie je Aminofunktion zwei Äquivalente DABCO und (je HCl-Äquivalent, falls direkt Hydrochloride eingesetzt werden sollen) weitere zwei Äquivalente DABCO in 50 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wird im Eisbad auf 5°C gekühlt. Eine Lösung eines geringen Überschusses des entsprechenden Sulfonylchlorids in Dichlormethan wird unter Kühlung langsam zutropft. Man rührt die entstehende Suspension 16 h bei 20°C und filtriert den Niederschlag (DABCO · HCl) ab. Anschließend wird die organische Phase je zweimal mit Wasser, 2 N NaOH und 2 N HCl gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird das Produkt durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt.

(*S*)-*N*-(*p*-Tolylsulfonyl)alanin-ethylester (**31a**): 11.8 g (70.0 mmol) (*S*)-Alanin-ethylester, 44.8 g (0.40 mmol) DABCO, 17.35 g (91.0 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid. Aus Ligroin 11.58 g (61%) **31a** als farblose, nadelförmige Kristalle mit Schmp. 50–51°C. $[\alpha]_D^{25} = +8.88$ ($c = 2.18$, CHCl₃). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300\text{--}3200$ cm⁻¹ (NH), 3040–2900 (CH), 1730 (C=O), 1370, 1335 (N–SO₂), 1220, 1180, 1160. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (m, 2H, arom. *o*-CH), 7.27 (m, 2H, arom. *m*-CH), 5.35 (br. s, 1H, NH), 3.96 (m, 3H, OCH₂CH₃ + CHNH), 2.41 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 1.38 (d, 3H, CH₃CHNH), 1.13 (t, CH₂CH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 172.11 (s, C=O), 143.55 (s, arom. CSO₂), 136.90 (s, arom. CCH₃), 129.57 (d, arom. CH), 127.18 (d, arom. CH), 61.66 (d, CHNH), 51.47 (t, OCH₂), 21.42 (q, C₆H₄CH₃), 19.79 (q, CH₃CHNH), 13.62 (q, CH₂CH₃). – C₁₂H₁₇NO₄S (271.3): ber. C 53.11, H 6.31, N 5.18; gef. C 53.27, H 6.58, N 4.85.

N-(*p*-Tolylsulfonyl)phenylalanin-ethylester (**31b**): 4.60 g (20.0 mmol) (*S*)-Phenylalanin-ethylester-hydrochlorid, 9.00 g (80.0 mmol) DABCO, 5.70 g (30.0 mmol) Toluolsulfonylchlorid. Aus PE/EE (1:1) 5.07 g (73%) **31b** als farblose Kristalle mit Schmp. 78°C. $[\alpha]_D^{25} = +13.0$ ($c = 2.34$, CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320\text{--}3160$ cm^{-1} (NH), 3080–2840 (CH), 1725 (C=O), 1370, 1350–1320 (N–SO₂), 1110, 1070, 810, 740, 690. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63$ [d, 2H, arom. H (Tos)], 7.23 (m, 5H, arom. H), 7.08 [q, 2H, arom. H (Tos)], 4.98 (d, 1H, NH), 4.17 (m, 1H, CHNH), 3.90 (q, 2H, OCH₂H), 3.03 (d, 2H, PhCH₂), 2.38 [s, 3H, CH₃ (Tos)], 1.06 (t, 3H, CH₂CH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.79$ (s, C=O) 143.57 (s, arom. CSO₂), 136.00 (s, arom. CCH₃), 135.04 (s, arom. *i*-C), 129.60 (d, arom. CH), 129.50 (d, arom. CH), 128.53 (d, arom. CH), 127.24 (d, arom. CH), 61.66 (t, CH₂Ph), 56.66 (s, CHNH), 39.53 (t, OCH₂), 21.51 (q, C₆H₄CH₃), 13.87 (q, CH₂CH₃). – C₁₈H₂₁NO₄S (347.4): ber. C 62.23, H 6.09, N 4.03; gef. C 62.48, H 6.37, N 3.90.

S)-*N*-(Mesitylsulfonyl)phenylalanin-ethylester (**31c**): 4.60 g (20.0 mmol) (*S*)-Phenylalanin-ethylester-hydrochlorid, 9.00 g (80.0 mmol) DABCO, 6.60 g (30.0 mmol) Mesitylsulfonylchlorid. Nach Kugelrohrdestillation erhält man 6.42 g (98%) **31c** als farbloses Öl vom Sdp. 100°C/0.03 Torr. – $[\alpha]_D^{25} = +3.53$ ($c = 2.26$, CHCl_3). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400\text{--}3120$ cm^{-1} (NH), 3100–2820 (CH), 1705 (C=O), 1610–1570 (N–SO₂), 1360, 1160, 750, 720, 710, 690. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.18$ (m, 2H, arom. H), 7.03 (m, 2H, arom. H), 6.87 [s, 2H, arom. H (Mesityl)], 5.34 (d, 1H, NH), 4.05 (m, 1H, CHNH), 3.92 (q, 2H, OCH₂), 2.98 (d, 2H, PhCH₂), 2.54 [s, 6H, *o*-CH₃ (Mesityl)], 2.25 [s, 3H, *p*-CH₃ (Mesityl)], 1.06 (t, 3H, CH₂CH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.10$ (s, C=O), 142.31 (s, arom. CSO₂), 139.26 [s, arom. *o*-CCH₃ (Mesityl)], 135.22 [s, arom. *p*-CCH₃ (Mesityl)], 133.26 [d, arom. CH (Mesityl)], 131.87 (s, arom. *i*-C), 129.26 (d, arom. CH), 128.43 (d, arom. CH), 127.03 (d, arom. CH), 61.61 (t, PhCH₂), 56.47 (d, CHNH), 39.21 (t, OCH₂), 22.86 [q, *o*-CH₃ (Mesityl)], 20.86 (q, *p*-CH₃ (Mesityl)], 13.82 (q, CH₂CH₃). – C₂₀H₂₅NO₄S (373.4): ber. C 63.97, H 6.71, N 3.75; gef. C 63.79, H 7.03, N 0.25.

S)-*N*-[*S*]-Camphersulfonyl]phenylalanin-ethylester (**31d**): 3.40 g (15.0 mmol) (*S*)-Phenylalanin-ethylester-hydrochlorid, 6.70 g (60.0 mmol) DABCO, 3.40 g (22.7 mmol) (*S*)-Camphersulfonylchlorid. Man erhält nach Kugelrohrdestillation 3.99 g (90%) **31d** als sehr zähflüssiges, leicht gelbes Öl vom Sdp. 250°C/0.03 Torr. – Durch eine gaschromatographische Untersuchung an einer OV-1-Säule [Injektortemp. 220°C, Ofentemperaturprogramm ab 140°C steigend (5°C/min) bis 340°C, Detektortemp. 220°C, Trägergas 15 ml/min He, Säule: OV 1] konnte die Diastereomerenreinheit bewiesen werden: (*S,S*)-**31d** hat eine Retentionszeit von 32.6 min. Das Signal des getrennt dargestellten Diastereomeren (*R,S*)-**31d** bei 27.1 min ist nicht vorhanden. $[\alpha]_D^{25} = +31.4$ ($c = 2.13$, CHCl_3). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400\text{--}3120$ cm^{-1} (NH), 3080–2800 (CH), 1790–1660 (C=O). – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.26$ (m, 5H, arom. H), 5.92 (d, 1H, NH), 4.50 (m, 1H, CHNH), 4.14 (q, 2H, OCH₂), 3.38 (d, 1H, CH₂SO₂), 3.13 [d, 2H, CH₂C=O (Campherrest)], 2.85 (d, 1H, CH₂SO₂), 2.43–1.62 (m, 6H), 1.46–1.30 (m, 1H), 1.22 (t, 3H, OCH₂CH₃), 0.98 [s, 3H, CH₃ (Campherrest)], 0.85 [s, 3H, CH₃ (Campherrest)]. – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 215.63$ [s, C=O (Campherrest)], 171.42 (s, C=O), 135.60 (s, arom. *i*-C), 129.50 (d, arom. *m*-CH), 128.49 (d, arom. *o*-CH), 127.10 (d, arom. *p*-CH), 61.57 (t, CH₂SO₂), 58.99 [s, CC=O (Campherrest)], 57.42 (d, CHNH), 53.38 [d, CH (Campherrest)], 51.38 [t, CH₂C=O (Campherrest)], 48.50 [s, C (Campherrest)], 42.73 (t, OCH₂), 39.67 (t, PhCH₂), 26.97 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 26.33 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 19.79 [q, CH₃ (Campherrest)], 19.43 [q, CH₃

(Campherrest)], 13.99 (q, OCH₂CH₃). – C₂₁H₂₉NO₅S (407.5): ber. C 61.88, H 7.17, N 3.45; gef. C 61.57, H 7.30, N 3.24.

S)-*N*-[*S*]-Camphersulfonyl]isoleucin-methylester (**31e**): 2.03 g (14.0 mmol) (*S*)-Isoleucin-methylester, 3.09 g (28.0 mmol) DABCO, 5.27 g (21.0 mmol) (*S*)-Camphersulfonylchlorid. Aus PE (Sdp. 50–70°C) 3.12 g (62%) **31e** als farblose Kristalle mit Schmp. 95–96°C. $[\alpha]_D^{25} = +1.99$ ($c = 2.18$, CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320\text{--}3120$ cm^{-1} (NH), 3080–2840 (CH), 1765 (C=O), 740, 700. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.44$ (d, 1H, NH), 4.13 (m, 1H, CHNH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (d, 1H, CH₂SO₂), 2.96 (d, 1H, CH₂SO₂), 2.54–1.13 (m, 10H), 1.10–0.89 (m, 12H). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 217.12$ [s, C=O (Campherrest)], 172.61 (s, C=O), 61.29 (d, CHNH), 59.57 [s, CC=O (Campherrest)], 52.24 (q, OCH₃), 52.02 [t, CH₂CO (Campherrest)], 48.88 [s, C (Campherrest)], 43.02 (t, CH₂SO₂), 42.80 [d, CH (Campherrest)], 38.24 (d, CH CHNH), 27.41 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 27.06 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 24.72 (t, CH₂CH₃), 19.98 [q, CH₃ (Campherrest)], 19.46 [q, CH₃ (Campherrest)], 15.71 (q, CH₃CH), 11.60 (q, CH₃CH₂). – C₁₇H₂₉NO₅S (359.5): ber. C 56.80, H 8.13, N 3.91; gef. C 57.02, H 8.40, N 3.92.

S)-*N*-[*S*]-Camphersulfonyl]-*tert*-leucin-methylester (**31f**): 1.45 g (10.0 mmol), (*S*)-*tert*-Leucin-methylester, 2.24 g (20.0 mmol) DABCO, 3.76 g (15.0 mmol) (*S*)-Camphersulfonylchlorid. Aus Ligroin 2.19 (61%) **31f** als farblose, nadelförmige Kristalle mit Schmp. 110°C. $[\alpha]_D^{25} = +13.3$ ($c = 2.20$, CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320\text{--}3120$ cm^{-1} (NH), 3080–2840 (CH), 1765 (C=O), 740, 700. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.36$ (d, 1H, NH), 3.87 (d, 1H, CHNH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (d, 1H, CH₂SO₂), 2.93 (d, 1H, CH₂SO₂), 2.49–1.40 (m, 8H), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 216.02$ [s, C=O (Campherrest)], 172.12 (s, C=O), 64.79 (d, CHNH), 59.42 [s, CC=O (Campherrest)], 51.93 (q, OCH₃), 51.53 [t, CH₂CO (Campherrest)], 48.70 [s, C (Campherrest)], 42.91 (t, CH₂SO₂), 42.77 [d, CH (Campherrest)], 34.60 (q, C(CH₃)₃), 27.12 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 27.02 [t, CH₂CH₂ (Campherrest)], 26.48 [q, C(CH₃)₃], 19.98 [q, CH₃ (Campherrest)], 19.46 [q, CH₃ (Campherrest)]. – C₁₇H₂₉NO₅ (359.5): ber. C 56.80, H 8.13, N 3.91; gef. C 56.95, H 8.56, N 3.62.

R)-1-Phenyl-*N*-(tolylsulfonyl)ethylamin (**33**): 4.84 g (40.0 mmol) (*R*)-1-Phenylethylamin, 8.97 g (80.0 mmol) DABCO, 11.4 g (60.0 mmol) Tosylchlorid. Aus Toluol 10.9 g (91%) **33** als farblose Kristalle mit Schmp. 101–102°C. $[\alpha]_D^{25} = -70.93$ ($c = 2.19$, CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3230$ cm^{-1} (NH), 3160–2850 (CH), 1590, 1450, 1310 (N–SO₂), 1155, 1080, 805, 765, 705, 670. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.62$ [m, 2H, arom. H (Tosyl)], 7.20–7.07 (m, 7H, arom. H), 5.48 (d, 1H, NH), 4.44 (quint, 1H, CHNH), 2.36 (s, 3H, PhCH₃), 1.39 (d, 3H, CHCH₃). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.01$ (s, arom. CSO₂), 142.13 [s, arom. C (Tosyl)], 137.63 (s, arom. C), 129.38 (d, arom. CH), 128.43 (d, arom. CH), 127.28 (d, arom. *p*-CH), 127.06 (d, arom. CH), 126.11 (d, arom. CH), 53.63 (d, CHNH), 23.55 (q, CHCH₃), 21.44 (q, C₆H₄CH₃). – C₁₅H₁₇NO₂S (275.3): ber. C 65.42, H 6.22, N 5.08; gef. C 66.61, H 6.24, N 5.34.

trans-(*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethylsulfonyl)-1,2-cyclohexandiamin (**34a**^[61]): Schmp. 207°C (Toluol). $[\alpha]_D = -44.1$ ($c = 3.27$, Pyridin) (Lit.^[62]: -43.3 , $c = 3.25$, Pyridin).

trans-(*R,R*)-*N,N'*-Bis(tolylsulfonyl)-1,2-cyclohexandiamin (**34b**): 4.52 g (39.6 mmol) (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan^[63], 17.7 g (158 mmol) DABCO, 22.6 g (118 mmol) Tosylchlorid. Aus Toluol 13.5 g (80%) **34b** als farblose, nadelförmige Kristalle mit Schmp. 167–168°C. $[\alpha]_D^{25} = +9.76$ ($c = 2.06$, CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3270$ cm^{-1} (NH), 2910 (CH), 1585 (C=C), 1320 (SO₂–N), 1150

(SO₂-N). - ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.25 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.52–1.55 (m, 2H, CH₂CHNH), 1.75–1.80 (m, 2H, CH₂CHNH), 2.42 (s, 6H, CH₃), 2.78 (m, 2H, CHNH), 4.10–4.60 (s, 2H, NH), 7.28 (d, J = 8 Hz, 4H, arom. H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 4H, arom. H). - ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.59 (q, CH₃), 24.27 (t, CH₂), 33.38 (t, CH₂), 56.66 (d, CHNH), 127.28 (d, arom. C), 129.80 (d, arom. C), 137.13 (s, arom. C), 143.60 (s, arom. C). - MS (70 eV), m/z (%): 91 (28) [CH₃C₆H₅⁺], 96 (100) [C₆H₁₀N⁺], 267 (19) [M⁺ - CH₃C₆H₅SO₂]. - C₂₀H₂₆N₂O₄S₂ (422.5): ber. C 56.85, H 6.20, N 6.63; gef. C 56.90, H 6.27, N 6.70.

trans-(R,R)-N,N'-Bis(mesitylsulfonyl)-1,2-cyclohexandiamin (33c): 1.03 g (14.3 mmol) (R,R)-1,2-Diaminocyclohexan^[63], 6.90 g (61.6 mmol) DABCO, 10.0 g (45.7 mmol) Mesitylsulfonylchlorid. Aus Toluol 5.40 g (79%) 33c als farbloses, feinkristallines Pulver mit Schmp. 204°C. [α]_D²⁵ = +10.51 (c = 2.00, CHCl₃). - IR (KBr): ν̄ = 3380–3120 cm⁻¹ (NH), 3040–2820 (CH) 1340–1290 (N-SO₂). - ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (s, 4H, arom. H), 5.02 (d, 2H, NH), 2.82 (m, 2H, CHNH) 2.61 (s, 12H, CH₃) 2.29 (s, 6H, CH₃) 1.82–1.08 (m, 6H, CH₂). - ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 142.28 (s, arom. CSO₂), 138.99 (s, arom. CCH₃), 134.31 (s, arom. CCH₃), 132.09 (d, arom. CH), 56.35 (d, CHNH), 32.91 (t, CH₂CHNH), 24.25 (t, CH₂), 23.07 (q, o-CH₃), 20.95 (q, p-CH₃). - C₂₄H₃₄N₂O₄S₂ (542.7): ber. C 60.22, H 7.15, N 5.85; gef. C 60.15, H 7.20, N 5.80.

trans-(R,R)-N,N'-Bis[(S)-camphersulfonyl]-1,2-cyclohexandiamin (33d): 2.09 g (18.3 mmol) (R,R)-1,2-Diaminocyclohexan^[63], 8.20 g (73.1 mmol) DABCO, 13.7 g (54.8 mmol) (S)-Camphersulfonylchlorid. Aus Toluol 5.64 g (57%) 33d als farblose Kristalle mit Schmp. 204°C. [α]_D²⁵ = +23.23 (c = 2.00, CHCl₃). - IR (KBr): ν̄ = 3370–3110 cm⁻¹ (NH), 3040–2820 (CH), 1340–1290 (N-SO₂). - ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.62 (d, 2H, NH), 5.51 (d, 2H, CH₂SO₂), 3.18 (bs, 2H, CHNH), 3.00 (d, 2H, CH₂SO₂), 2.34–1.72 (m, 16H), 1.49–1.36 (m, 6H), 1.03 (s, 6H, CH₃), 0.89 (s, 6H, CH₃). - ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 216.14 (s, C=O), 59.01 (s, CCO), 57.57 [d, CHNH (Cyclohexan)], 50.98 (t, CH₂SO₂), 48.65 (s, C), 42.82 (t, CH₂CO), 42.64 (d, CH), 33.77 [t, CH₂CHNH (Cyclohexan)], 27.00 (t, CH₂), 26.15 (t, CH₂), 24.37 [t, CH₂ (Cyclohexan)], 19.74 (q, CH₃), 19.52 (q, CH₃). - C₂₆H₄₂N₂O₆S₂ (542.7): ber. C 57.53, H 7.79, N 5.19; gef. C 57.25, H 7.79, N 5.29.

* Herrn Professor Helmut Werner zum 60. Geburtstag gewidmet.

- [1] 3. Mitteilung: S. Hünig, Y. Keita, K. Peters, H. G. v. Schnering, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1495–1500.
 [2] U. Gerlach, Dissertation, Universität Würzburg, **1988**.
 [3] T. Haubenreich, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
 [4] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–584; D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654–662.
 [5] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–29; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–29.
 [6] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *34*, 1320–1365.
 [7] Vgl. z.B.: S. Takano, W. Uchida, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1982**, 733–736.
 [8] [8a] C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253–261. - [8b] C. Fehr, J. Galinda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909–6911.
 [9] C. Fehr, I. Stempf, J. Galinda, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1093–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1044–1046.
 [10] [10a] E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483–5485. - [10b] F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, A. M'Boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 460–462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 416–418. - [10c] K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4729–4732; A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*

- 1991**, 485–486. - [10d] O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5157–5160. - [10e] Enzym- oder Antikörper-katalysierte enantio-selektive Enol-C-Protonierungen (bis 96% ee): J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2257–2258; K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *ibid.* **1990**, *112*, 9614–9619.
 [11] L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Paunay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *II*, 421–430.
 [12] U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1981–1988, nachstehend.
 [13] U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1323–1325; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1283–1285.
 [14] D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1485–1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1420–1421.
 [15] S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551–554; S. Takeuchi, N. Miyoshi, H. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2001–2003.
 [16] Vgl. hierzu: C. H. Heathcock in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), VCH Weinheim, **1992**, S. 1–102.
 [17] [17a] U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klauzner, Liebig's *Ann. Chem.* **1989**, 103–104. - [17b] S. Hünig, N. Klauzner, K. Günther, *J. Chromatogr.* **1989**, *481*, 387–390. - [17c] M. Hüffer, P. Schreier, *J. Chromatogr.* **1989**, *469*, 137–142.
 [18] U. Gerlach, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1985**.
 [19] R. Willstätter, F. Königsberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 2107–2109.
 [20] T. Polonski, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3131–3137.
 [21] J. M. McIntosh, M. A. Siddiqui, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1872–1875.
 [22] F. Cavellier, S. Gomez, R. Jaquier, J. Verducci, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2501–2505, erhielten unter unseren Bedingungen aus **1_L** und (R)-Pantolacton [(R)-**1**] mit 36% ee, während wir^[13] 53% ee angeben. Unser Wert liegt nicht an der polarimetrischen Bestimmung, da die HPLC-Analytik reproduzierbar die gleichen Werte liefert. Vielmehr ist anzunehmen, daß die spezielle Analysenmethode der Autoren für die niedrigere Enantio-selektivität verantwortlich ist.
 [23] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327–4331.
 [24] Acidifizierung von CH-Bindungen durch Thioether-Gruppen: F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–469.
 [25] [25a] R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442–3443. - [25b] R. R. Fraser, T. S. Mansour, S. Savar, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232–3234.
 [26] [26a] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704–2708; D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313–1324. - [26b] G. Fräter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4221–4224.
 [27] G. Stork, P. F. Hudrik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462–4464 und 4464–4467; H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2361–2371; H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *ibid.* **1969**, *34*, 2324–2336.
 [28] Vgl. 1. Mitteilung: S. Hünig, U. Gerlach, T. Haubenreich, Y. Keita, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1205–1215.
 [29] Übersichten: J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590; H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 1142–1150.
 [30] Wir danken Prof. L. M. Jackman für wertvolle Diskussionen.
 [31] L. M. Jackman, R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3687–3692; L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737–2769; L. M. Jackman, N. M. Szeverenyi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4954–4962; J. Heinzer, J. F. M. Oth, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1848–1862; L. M. Jackman, T. S. Dunne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2805–2806; L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, *ibid.* **1987**, *109*, 5348–5355.
 [32] W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972–1988.
 [33] Persönliche Mitteilung von J. Rebek; Mai **1990**.
 [34] Vgl. W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241–1250.
 [35] 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 Lithium-Enolaten zitierte Literatur).
 [36] A. Loupy, B. Tchoubar, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, VCH Weinheim, **1992**.
 [37] R. Antonioletti, F. Bonadies, L. R. Orelli, A. Scettri, *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 237–238.
 [38] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Arbeitsmethoden der Organischen Chemie*, vorläufiges Manuskript.
 [39] Wir danken der BASF AG für diese Substanzen.
 [40] M. Farines, J. Soulier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 332–341.
 [41] W. A. Bonner, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1831–1836.

- [42] B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3664–3671.
- [43] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415–7416.
- [44] Aldrich-Produkt.
- [45] A. I. Meyers, J. Slade, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2785–2791.
- [46] H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231–1238.
- [47] B. Marsman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312–2315.
- [48] [48a] W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3126–3132. – [48b] A. McKenzie, H. Wren, *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 473–486.
- [49] M. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5407–5412; M. M. Midland, J. J. Loghlin, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 159–165.
- [50] W. Bradley, R. A. Brindley, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1622–1627.
- [51] Wir danken Prof. D. Seebach, ETH Zürich, für die freundliche Überlassung der Substanz.
- [52] Wir danken der DEGUSSA AG für die freundliche Überlassung der Substanz.
- [53] Wir danken Prof. Dr. H. Kunz, Mainz, für die freundliche Überlassung der Substanz.
- [54] Wir danken der KNOLL AG für die freundliche Überlassung der Substanz.
- [55] R. J. Adamski, S. Numajiri, US Patent 3860651 (23.10.1969); *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 170330t; J. E. Saaverdra, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2271–2273.
- [56] Wir danken der Boehringer GmbH, Mannheim, für die Überlassung dieser Substanz.
- [57] Wir danken der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung dieser Substanzen.
- [58] Wir danken Prof. Dr. G. Helmchen, Heidelberg, für die Überlassung dieser Substanz.
- [59] Wir danken Dr. A. Pfaltz, ETH Zürich, für die Überlassung dieser Substanz.
- [60] M. C. Weismiller, J. C. Towson, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 154–157; J. C. Towson, M. C. Weismiller, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 158–168.
- [61] R. D. Trepka, J. K. Harrington, J. W. Belisle, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1094–1098.
- [62] M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657–1660.
- [63] T. A. Withney, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4214–4216.

[120/94]