

## 19. Über den sterischen Verlauf der Umsetzung von Enaminen aus offenkettigen Aldehyden und Ketonen mit Nitroolefinen zu 2,3-disubstituierten 4-Nitroketonen<sup>1)</sup>

von Dieter Seebach\*, Albert K. Beck, Jerzy Goliński<sup>2)</sup>, John N. Hay<sup>3)</sup> und Thomas Laube<sup>4)</sup>

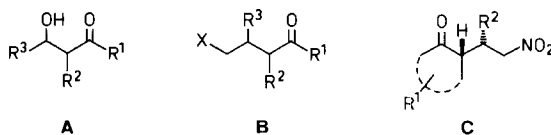
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

(26.X.84)

### On the Steric Course of the Reaction of Enamines Derived from Open-Chain Aldehydes and Ketones with Nitro-olefins Yielding 2,3-Disubstituted 4-Nitroketones

The relative configuration of the nitro-ketone **12** obtained by the title reaction has been proved by a *Baeyer-Villiger* degradation and subsequent reduction to the amino-alcohol ( $\pm$ )-**20**, the relative configuration of which is identical with a sample prepared from 2-methyl-3-hydroxybutyrate of known configuration (*Scheme 1*). The stereochemical course of the title reaction is thus as predicted by our *topological rule*. It is assumed that the other nitro-ketones **13–18** described here are also formed by (*lk*)-combination of the trigonal centers of the educts (diastereoselectivity > 90%, see *Formulae* and *Fig. 1*). It is not possible to reverse this relative topicity by employing (*Z*)- instead of (*E*)-components of the starting materials, due to the reversibility of the primary step of these *Michael* additions (*Schemes 2* and *3*, and *Fig. 2*).

Die stereoselektive Bildung von Aldol-artigen Produkten **A** durch intermolekulare Additionen, unter sogenannter 'acyclic stereoselection' [2], ist intensiv untersucht worden (s. den Übersichtsartikel von *Heathcock* [3] und die darin zitierten Arbeiten). Vor einigen Jahren wiesen wir darauf hin, dass es eine ganze Familie von ähnlichen Prozessen gibt, bei denen sich trigonale Zentren mit drei verschiedenen Substituenten<sup>5)</sup> diastereoselektiv zu Produkten mit zwei neuen Chiralitätszentren vereinigen (s. [1] und die darin zitierte Literatur). Dazu gehören auch *Michael*-Additionen, bei denen zwei benachbarte, nur C- und H-Atome tragende Chiralitätszentren entstehen, flankiert von zwei funktionellen Gruppen, siehe zum Beispiel **B**. Wir nahmen damals die von uns



<sup>1)</sup> Teilweise in einer Kurzmittlung beschrieben [1].

<sup>2)</sup> Postdoktorand an der ETH Zürich (1981).

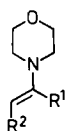
<sup>3)</sup> Postdoktorand an der ETH Zürich (1979/80), im Rahmen des Austauschprogramms mit der Royal Society, London.

<sup>4)</sup> Zum Teil aus der Dissertation Nr. 7649 von *Th. L.*, ETH Zürich, 1984. Wir danken der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* für ein Stipendium für *Th. L.*

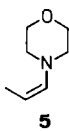
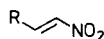
<sup>5)</sup> Man nennt solche Zentren gewöhnlich prochiral. Im zweidimensionalen Raum sind sie Chiralitätszentren. Sie teilen den dreidimensionalen Raum in einen (*Re*)- und einen (*Si*)-Halbraum ein [4].

beobachtete stereoselektive Alkylierung von Enaminen mit Nitroolefinen zum Anlass, eine für alle verwandten, oben umschriebenen Prozesse geltende Regel über deren bevorzugten geometrischen Verlauf zu formulieren [1]. Die Konfiguration unserer Produkte nahmen wir in Analogie zu dem von *Risaliti* und *Valentin* [5] mit Cycloalkenylaminen beobachteten sterischen Verlauf, siehe Produkte **C**, ohne Beweis an. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir jetzt die experimentellen Details und die Konfigurationszuordnung für eines der Produkte, wodurch der sterische Verlauf der Reaktion festgelegt wird.

Die Enamine<sup>6)</sup> **1–5** und die Nitroolefine **6–10** stellten wir nach Literaturangaben her, für (*Z*)- $\beta$ -Nitrostyrol **11** entwickelten wir ein einfaches, von (*Z*)-1-Brom-2-phenyläthen ausgehendes Verfahren (s. *Exper. Teil*). Die angegebene (*E*)- bzw. (*Z*)-Konfiguration dieser Edukte ist sorgfältig belegt<sup>7)</sup>.



- 1: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 2: R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 3: R<sup>1</sup> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 4: R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>


**5**


- 6: R = CH<sub>3</sub>  
 7: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 8: R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 9: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



- 10: R = CH<sub>3</sub>  
 11: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	
	R <sup>1</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	R <sup>2</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
	R <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
	Ausb. [%]	88	75	24	77	-	-	-
	Hauptisomer [%]	96	92	90	98	93	97	93

Durch Umsetzung der von offenkettigen Ketonen abgeleiteten Enamine **2–4** mit den (*E*)-Nitroolefinen in Et<sub>2</sub>O – nicht im polaren EtOH – erhielten wir nach der Hydrolyse mit über 90% Bevorzugung eines der beiden möglichen diastereoisomeren Nitroketone<sup>8)</sup> (s. Formeln **12–18** und *Fig. 1*). Zum Konfigurationsbeweis des einfachsten Vertreters in der Reihe, des Dimethyl-nitro-hexanons **12** führten wir einen Abbau zum Aminoalkohol **20** durch (*Schema 1*). Hierzu wurde das Keton zunächst durch *Baeyer-Villiger*-Oxidation in den Ester **19** übergeführt. Wir gehen davon aus, dass diese Einschlebung eines O-Atoms in das C-Gerüst, wie in anderen Fällen bewiesen [15], unter Retention verläuft. Alkalische Verseifung des Esters und katalytische Hydrierung der NO<sub>2</sub>-Gruppe über *Raney*-Ni ergab den racemischen Aminoalkohol **20**. Eine optisch

<sup>6)</sup> Übersichten über Enamine und Enamide, s. [6].

<sup>7)</sup> Morpholin-Enamine aus 3-Pentanon [7] [8], 4-Heptanon [7] [8], Propiophenon [9] und Propanal [10] [11]. (*E*)-Nitroolefine **6–9** [12] [13] und (*Z*)-Nitropropen **10** [14].

<sup>8)</sup> Nur im Falle des Nitroketons **12** wurden die Bedingungen optimiert. In den anderen Fällen wurde vor allem das Diastereoisomerenverhältnis (% ds) bestimmt und kein Wert auf die Isolierung reiner Produkte gelegt.

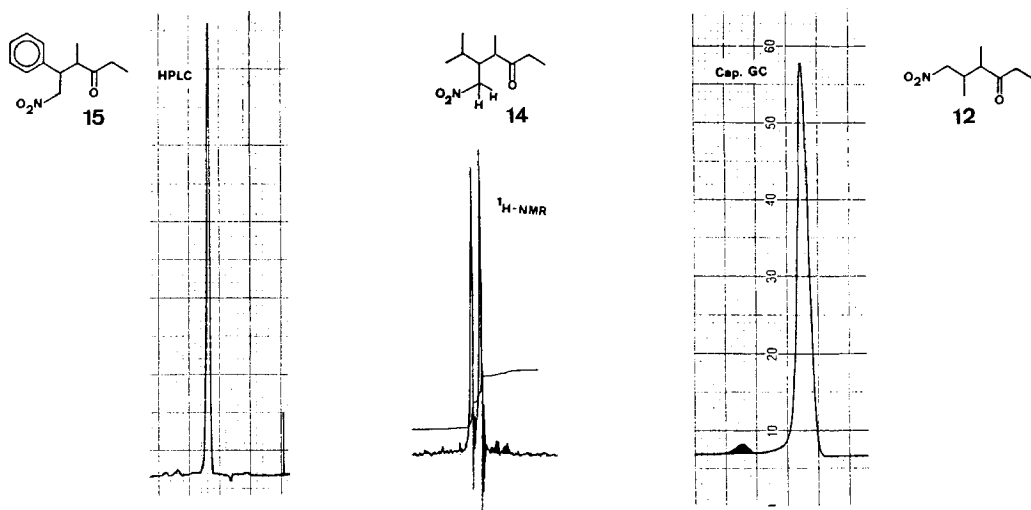
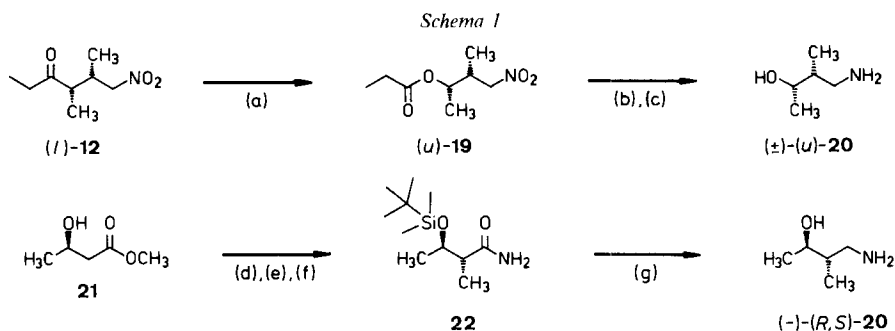


Fig. 1. Typisches HPLC,  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Kapillar-GC von  $\gamma$ -Nitroketonen aus der Umsetzung von Nitroolefinen mit Morpholin-Enaminen. Das Signal des im Überschuss vorliegenden Diastereomeren ist im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und im GC schraffiert. Das HPLC-Signal des im Überschuss gebildeten Diastereoisomeren von **15** tritt gemäss einer Probe mit geringerer ds rechts von dem gezeigten Pik auf.



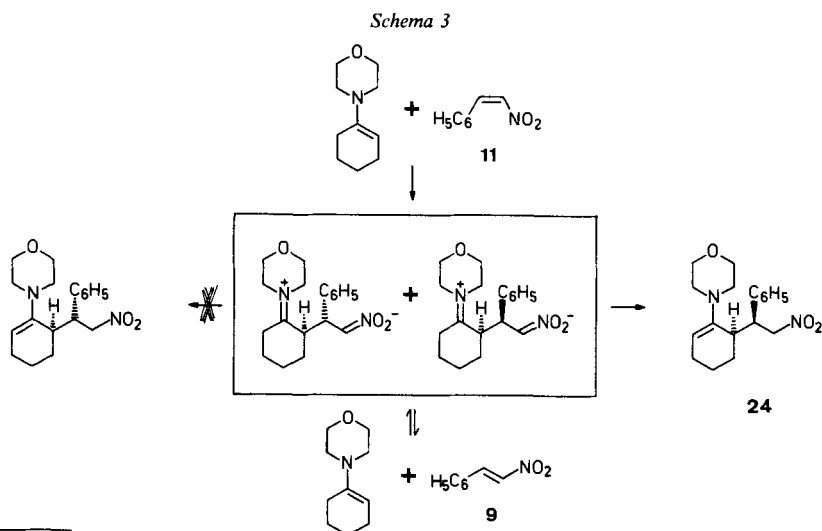
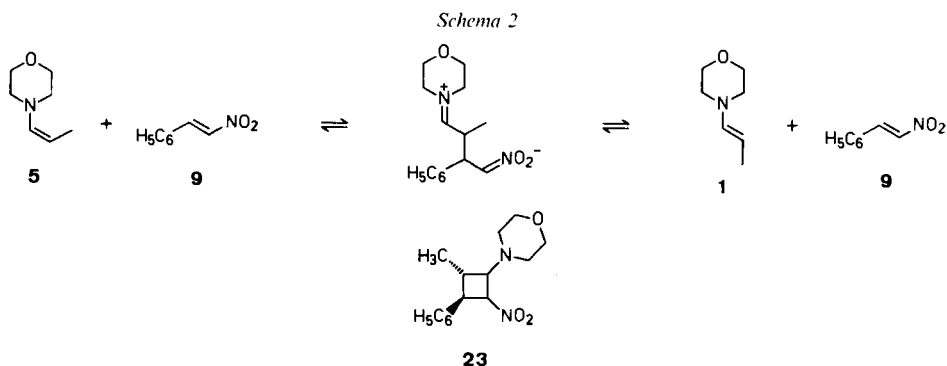
(a) *m*-Chlorperbenzoesäure, RT., Lichtausschluss. (b) MeOH/KOH, Eisbadtemp. (c) EtOH, Ni, 25 atm  $\text{H}_2$ ,  $50^\circ$ , 1 Tag. (d) THF/Lithiumdiisopropylamid (LDA), MeI,  $-50^\circ$ . (e) DMF/Imidazol/Chlor-(*tert*-butyl)-dimethylsilan, RT. (f) THF,  $\text{NH}_3$ -Gas,  $-78^\circ$ , BuLi. (g)  $\text{LiAlH}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 h Rückfluss.

aktive Probe von **20** wurde auf folgendem Weg hergestellt: 3-Hydroxybuttersäureester **21** [16] bekannter absoluter Konfiguration (*R*) wurde in 2-Stellung diastereoselektiv, mit relativer Topizität (*lk*) [17] methyliert [18], die OH-Gruppe durch Silylierung geschützt und die Estergruppe durch Umsetzung mit  $\text{LiNH}_2$  in das Carboxamid **22** verwandelt<sup>9)</sup>. Dieses wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  zum linksdrehenden Aminoalkohol **20** reduziert.

<sup>9)</sup> Dieses von Yang *et al.* [19] vorgeschlagene Verfahren bewährte sich in unserem Laboratorium hervorragend [20] [21] zur Überführung von Estern und Oxazolidinonen [20] in Amide, auch wenn die Ester in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe ein Chiralitätszentrum enthielten. Neben  $\text{LiNH}_2$  setzten wir auch mit Erfolg  $\text{LiNHCH}_3$ ,  $\text{LiNH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  und  $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$  ein. Als Ester verwendeten wir Methyl-, Äthyl-, aber auch *t*-Butylester.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden so erhaltenen, zu ca. 90% diastereoisomerenreinen Proben von **20** waren deckungsgleich. Damit müssen beide Proben (*u*)-Konfiguration haben, womit die in *Schema 1* angegebene (*l*)-Konfiguration des Nitroalkylierungsproduktes **12** bewiesen ist<sup>10</sup>.

Um zu sehen, ob die Konfiguration der  $\alpha,\beta$ -disubstituierten  $\gamma$ -Nitroketone durch Umkehr der Konfiguration des eingesetzten Enamins und/oder des Nitroolefins umgekehrt werden kann, was bei Lithiumenolaten als nucleophilen Komponenten unter gewissen Voraussetzungen der Fall ist [23], setzten wir (*E*)- und (*Z*)-4-Propenylmorpholin **1** bzw. **5** mit (*E*)-Nitrostyrol **9**, sowie (*E*)- und (*Z*)- $\beta$ -Nitrostyrol (**9** bzw. **11**) und (*E*)- und (*Z*)-Nitropropen **6** bzw. **10** mit 4-(1-Cyclohexenyl)morpholin in  $\text{Et}_2\text{O}$  um. Die



<sup>10</sup>) Auch ein (*l/u*)-Gemisch von **12** (65:35) und ein (2*R*, 3*R*)/(2*S*, 3*R*)-Gemisch von **22** (70:30) wurden in Diastereoisomerengemische von **20** verwandelt, so dass die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit den in der Literatur beschriebenen verglichen werden konnten [22]. Dadurch wurde die von einer russischen Arbeitsgruppe [22] getroffene Zuordnung der *threo/erythro*-Konfiguration von **20** bestätigt (*l*) in dieser Arbeit  $\equiv$  *erythro* in [22] bzw. (*u*)  $\equiv$  *threo*). Erhitzen einer Lösung von **12** in  $\text{EtOH}$  unter Rückfluss in Gegenwart von  $\text{HCl}$  führte zu einem Gleichgewichtsgemisch (*l/u*) = 55:45).

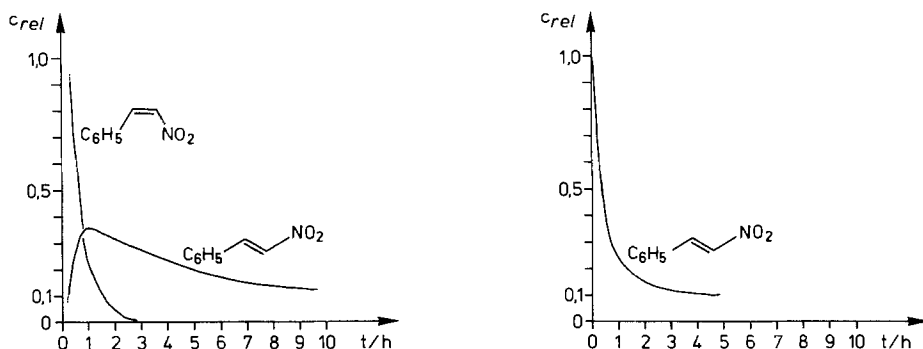


Fig. 2. Abhängigkeit der Konzentrationen von (*Z*)- und (*E*)-Nitrostyrol **11** bzw. **9** bei der Umsetzung mit 4-(1-Cyclohexenyl)morpholin von der Zeit. Die Reaktion wurde im NMR-Rohr in  $(D_{10})Et_2O$  als Lsgm. verfolgt. Sie führt unabhängig von der Nitrostyrol-Konfiguration zum (*u*)-Produkt **24** (s. Schema 3).

Ergebnisse sind in den Schemata 2 und 3 und in Fig. 2 dargestellt. Im ersten Fall fanden wir, dass die Konfiguration des Produktes vor der Hydrolyse, dem wir die in Schema 2 gezeigten Konstitution **23** zuschreiben, und das laut  $^{13}C$ -NMR-Spektrum praktisch vollständig diastereoselektiv gebildet wird, nicht von der Konfiguration des Enamins abhängt. Wir nehmen an, dass das (*Z*)-Enamin **5** über ein C,C-Verknüpfungsprodukt mit Betainstruktur in das (*E*)-Isomere **1** übergeht, welches für die relative Konfiguration an den beiden, keine Heteroatome tragenden asymmetrischen C-Atomen des Produktes verantwortlich ist (s. Diskussion unten)<sup>11</sup>). Auch die Umsetzungen des von Cyclohexanon abgeleiteten Enamins mit (*E*)- und (*Z*)-Nitroolefinen (**6/10** und **9/11**) führten jeweils bevorzugt zu ein und demselben diastereoisomeren Produkt, **24** im Falle des Nitrostyrols<sup>12</sup>). Hierbei war es möglich, die Reaktion  $^1H$ -NMR-spektroskopisch zu verfolgen, siehe Fig. 2. Wie im Schema 3 dargestellt, wird das (*Z*)-Nitrostyrol **11** – wahrscheinlich über ein Zwischenprodukt mit Betainstruktur<sup>13</sup>) – in das (*E*)-Isomere **9** umgewandelt, das dann zum (*u*)-konfigurierten Enamin **24** reagiert. Im  $^1H$ -NMR-Spektrum sieht man neben **24**, dessen Hydrolyse das bekannte [5] (*u*)-Nitroketon liefert, ca. 10% des Regio-isomeren mit Doppelbindung zum substituierten  $\beta$ -C-Atom hin<sup>14</sup>)<sup>15</sup>).

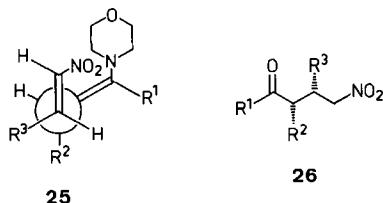
<sup>11</sup>) Huisgen beobachtete bei der Umsetzung von Enoläthern mit Tetracyanäthylen und ähnlichen elektronenarmen Olefinen ebenfalls die Bildung von Vierring-Verbindungen. Intermediär auftretende Zwitterionen, über die auch in diesen Fällen Isomerisierungen abliefen, konnten durch Abfangen mit Alkoholen nachgewiesen werden [24].

<sup>12</sup>) Die (*u*)-Konfiguration **24** ist durch die Arbeiten der Gruppe um Valentin [5] sorgfältig bewiesen. Vergleiche auch die Umsetzungen von (*E/Z*)-Nitropropen mit Lithium-cyclohexenolat [23].

<sup>13</sup>) Neben den Edukten sieht man während der Reaktion  $^1H$ -NMR-Signale von langlebigen Zwischenprodukten. Eine Isomerisierung über ein Zwischenprodukt, bei dessen Bildung sich das N-Atom des Enamins an die Nitroolefin-Doppelbindung addiert hat, halten wir für weniger wahrscheinlich: dagegen spricht die Tatsache, dass die Isomerisierung von (*Z*)- zu (*E*)-Nitropropen in Gegenwart von 4-Cyclohexyl-morpholin wesentlich langsamer verläuft als in Gegenwart von 4-(1-Cyclohexenyl)morpholin, dessen N-Atom weniger basisch ist und auch weniger nucleophil sein dürfte.

<sup>14</sup>) Die beiden regioisomeren nitroalkylierten Enamine stehen nach Untersuchungen von Valentin und Mitarbeitern [5] [25] mit dem Sechsring-[4 + 2]-Cycloaddukt im Gleichgewicht, welches in Benzol und  $CCl_4$  weitgehend auf der Seite der Enamine liegt. Siehe dazu auch die [4 + 2]-Cycloaddukte an Silylenoläther [26].

<sup>15</sup>) Kuehne und Foley [27] haben erstmals gezeigt, dass auch Amino-nitro-cyclobutane aus Nitroolefinen und Enaminen entstehen können. Siehe dazu auch Schema 2.



Unabhängig davon, ob eine [2 + 2]-, eine [3 + 2]-, eine [3 + 3]- oder eine [4 + 2]-cycloadditionsartige Wechselwirkung zwischen den beiden Komponenten über den Reaktionsablauf entscheidet, ob eine ringförmige oder eine offenkettige, betainartige Verbindung das erste Zwischenprodukt ist, oder ob es eine Bevorzugung einer *gauche*-Anordnung der beiden sich aneinander addierenden  $\pi$ -Systeme gibt, der sterische Verlauf der Reaktion des offenkettigen Enamins **1** mit Nitropropen **6** folgt der allgemeinen geometrischen Regel für die Kombination von zwei trigonalen Zentren [1] (s. **25** und vergleiche auch die Diskussion von *R. Huisgen* in [24]). Die relative Topizität der asymmetrischen Induktion, die zu **12** führt, ist mit (*lk*) [17] zu spezifizieren, und wir zweifeln nicht daran, dass dies auch für die anderen Beispiele der hier beschriebenen Reaktion gilt. Daher weisen wir allen Produkten **12–18** die in Formel **26** dargestellte Konfiguration zu.

Wir danken *Frl. G. Winteler* für die Hilfe bei der Durchführung einiger Versuche. *Frl. B. Brandenberg* und *Herrn F. Bangarter* sind wir für die Anfertigung der NMR-Spektren, *Herrn D. Manser* für die Durchführung der Elementaranalysen und *Fr. L. Golgowski* für die Aufnahme der Massenspektren zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

**A) Allgemeines.** – Für Destillationen im Kugelrohrföfen wurden Öfen des Typs *Büchi GKR-50* und *Custilator* verwendet; die angegebenen Sdp. sind Luftbadtemp. Die Schmp. wurden mit einem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma *Büchi* bestimmt und sind wie die Sdp. unkorrigiert. Die  $[\alpha]_D$ -Werte wurden mit einem Polarimeter *241* der Firma *Perkin-Elmer* bei RT. gemessen. Die IR-Spektren wurden mit dem *Perkin-Elmer-297*-IR-Spektrometer (Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ ), die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit den Geräten *Varian EM 390*, *Varian XL 100*, *Varian CFT 20* und *Bruker WM 300* aufgenommen (in den Fällen, in denen keine Frequenzen angegeben wurden, erfolgte die Aufnahme mit dem *Varian EM 390* bzw. mit dem *Varian CFT 20*). Alle chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten [ppm] bezogen auf TMS als inneren Standard angegeben, die Kopplungskonstanten *J* in Hz. Die Massenspektren (MS) wurden mit dem *Varian MAT 311* aufgenommen.

**B) Herstellung der Ausgangsmaterialien.** – (*E*)-4-Propenylmorpholin (**1**), aus Propanal und Morpholin in Analogie zur Methode von *Dulou et al.* [10].

(*E*)-4-(*Pent-2-en-3-yl*)morpholin (**2**), (*E*)-4-(*Hept-3-en-4-yl*)morpholin (**3**) und (*E*)-4-(1-Phenyl-1-propenyl)morpholin (**4**) wurden nach *Carlson et al.* [28] in (0,5–0,1-mol)-Ansätzen hergestellt. Der Anteil am (*E*)-Isomeren –  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch ermittelt [7–9] – betrug > 90%.

(*Z*)-4-(1-Propenyl)morpholin (**5**) aus Allylbromid und Morpholin über das 4-Allylmorpholin und anschließende Isomerisierung mit *t*-BuOK in DMSO nach [11]. Nach «hydrolytischer Aufarbeitung» [11] erhielt man in 59% Ausbeute ein Gemisch aus (*Z*)- und (*E*)-4-(1-Propenyl)morpholin im Verhältnis 87:13.

(*E*)-1-Nitro-1-propen (**6**), (*E*)-1-Nitro-1-buten (**7**), (*E*)-1-Nitro-3-methyl-1-buten (**8**) und (*E*)-1-Nitro-2-phenyläthen (**9**) wurden nach Vorschriften aus der Lit. wie folgt hergestellt: aus Nitromethan und den entsprechenden Aldehyden erhält man die Nitroalkohole [29], Dehydratisierung bei  $-25^\circ$  ergab die Nitroolefine in wesentlich höheren Ausbeuten als für **6** beschrieben [30]; **9** wurde in einem Schritt, ausgehend von Nitromethan und Benzaldehyd hergestellt [31]. Die spektroskopischen Daten von **6–9** stimmen mit den in der Lit. angegebenen Werten überein [12] [14] [32].

(*Z*)-1-Nitro-1-propen (**10**). In Anlehnung an [14] wurden im 250-ml-Kolben einer Destillationsapparatur mit einer 1-m-Normag-Drehbandkolonne 27,5 g **6** mit 6,5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (sauer, Akt.-Stufe I; *Woelm*) versetzt. bei 80° Badtemp./40 mbar (Frittenmanostat) wurden innerhalb von 5,5 h 19,6 g Destillat aufgefangen (Dampf-temp. ~ 54°, Rücklaufverh. ~ 35:1), bestehend aus 39% **10** und 61% **6**. Dieses Destillat wurde noch einmal über die Drehbandkolonne destilliert (Badtemp. 40–45°/3 mbar, Rücklaufverh. 30:1, Kühlung des Kolonnenkopfes mit Kryostat auf –20°). Man erhielt 6,79 g eines Gemisches aus 78% **10** und 22% **6**. In einem zweiten, gleich grossen Ansatz erhielt man auf diese Weise 9,30 g eines Gemisches aus 82% **10** und 18% **6**. Diese beiden Destillate wurden vereinigt und noch einmal über die Drehbandkolonne destilliert (Badtemp. 30°, Rücklaufverh. 20:1): 11,7 g eines Gemisches aus > 97% **10** und < 3% **6** (Sdp. 8–9°/2 mbar); Ausbeute: 21% bez. auf das eingesetzte **6**.

(*Z*)-1-Nitro-2-phenyläthen (**11**). – a) (*Z*)-1-Phenyl-2-trimethylstannyläthen. In einem auf –118° gekühlten Tieftemperaturtrichter wurden unter Ar 7,497 g (41 mmol) (*Z*)- $\beta$ -Bromstyrol [33] in 100 ml *Trapp*-Mischung ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}/\text{Pentan}$  4:4:1) vorgelegt und unter Rühren innerhalb von 15 min mit 60 ml (82 mmol) *t*-BuLi-Lösung tropfenweise versetzt. Nach 3 h Rühren bei –118° wurde die gelbe Suspension zu einer auf –115° gekühlten Lsg. von 8,430 g (42 mmol) Trimethylzinchlorid in 45 ml *Trapp*-Mischung getropft. Man liess dieses Gemisch unter Rühren innerhalb von 15 h auf +10° erwärmen. Das hellgelbe, klare Gemisch wurde zu 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und 100 ml ges. NaCl-Lsg. gegeben und die wässrige Phase 4mal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden 1mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Nach 5 h wurde der  $\text{Et}_2\text{O}$  abgedampft und das Rohprodukt über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne destilliert. Die Hauptfraktion (5,823 g (53%), Sdp. 39–44°/0,1 mbar) bestand aus 98% (*Z*)- und 2% (*E*)-1-Phenyl-2-(trimethylstannyl)äthen [34] (Kapillar-GC, *CW 1000*; Programm: 1 min 80°, dann 10°/min, 10 min 130°).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,07 (*s* und *d*,  $^2J = 55$ ,  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ); 6,17 (*d*,  $J = 13,5$ ,  $\text{CHSn}$ ); 7,26 (*s*, 5 arom. H); 7,58 (*d*,  $J = 13,5$ ,  $\text{CHPh}$ ). MS (*m/z* des höchsten Piks im Sn-Isotopenmuster): 268 (0,2,  $M^+$ ), 253 (100,  $M^+ - 15$ ), 223 (14,6), 197 (14,6), 151 (31,3). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Sn}$ : C 49,50, H 6,04; gef.: C 49,68, H 6,15.

b) (*Z*)-1-Nitro-2-phenyläthen (**11**). Zu einer Lsg. von 2,030 g (*Z*)-1-Phenyl-2-(trimethylstannyl)äthen (7,61 mmol) in 10 ml abs. DMSO wurden in Anlehnung an [35]<sup>16</sup> unter Rühren in einem kalten Wasserbad innerhalb von ca. 2 min 1,805 g Tetranitromethan (9,21 mmol) zugespritzt. Das gelbe Gemisch wurde 3 h bei RT. gerührt. Ein DC zeigte nach dieser Zeit kein Stannan mehr an. Das Gemisch wurde in 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit Pentan (5mal 30 ml) extrahiert, die vereinigte org. Phase 5mal mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lsgm. bei RT. abgedampft. Eine Flash-Chromatographie (~ 150 g Kieselgel, Füllhöhe 17 cm,  $\varnothing$  5 cm, Petroläther/ $\text{AcOEt}$  3:1) ergab 261 mg **11/9** im Verhältnis 23:77 und 734 mg reines **11** (65%) [36].  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,76 (br. *d*,  $J = 10$ ,  $\text{CHPh}$ ); 6,94 (*d*,  $J = 10$ ,  $\text{CHNO}_2$ ); 7,2–7,7 (*m*, 5 arom. H). MS: 149 (23,8,  $M^+$ ), 132 (27,9), 102 (44,4), 91 (62,9), 77 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ : C 64,42, H 4,73, N 9,39; gef.: C 64,39, H 4,83, N 9,43.

**C) Herstellung von (*l*)- und (*u*)-**12** und Abbau von (*l*)-**12** zu (*u*)-**20**.** – (1)-4,5-Dimethyl-6-nitro-3-hexanon ((*l*)-**12**). Eine Lsg. von 16,5 g (106,3 mmol) **2** in 100 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde bei –77° Innentemp. tropfenweise mittels *Teflon*-Schlauch [37] mit einer auf –70° gekühlten Lsg. von 8,71 g (100 mmol) **6** in 80 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt<sup>17</sup>). Es wurde so zugetropft, dass die Innentemp. nicht über –75° anstieg, dabei färbte sich die leicht gelbe Lsg. leuchtend gelb. Nach Beendigung des Zutropfens liess man innerhalb von 14 h auf +16° Innentemp. aufwärmen und dampfte die Lsg. direkt ein. Der so erhaltene gelbe Kristallbrei (25,35 g) wurde in  $\text{EtOH}$  (300 ml) gelöst, auf –15° Innentemp. gekühlt (Eis/ $\text{NaCl}$ ) und unter Rühren in 20-ml-Portionen mit insgesamt 300 ml 10proz.  $\text{HCl}$  (mittels Eis/ $\text{NaCl}$  auf –10° gekühlt) versetzt, wobei die Innentemp. nicht über –6° anstieg. Nach Beendigung der Zugabe liess man innerhalb von 1 h auf –2° aufwärmen und extrahierte dann 3mal mit je 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lsg. wurde nacheinander 2mal mit je 500 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und 3mal mit je 500 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lsgm. i. RV. abgezogen: 17,6 g hellgelbes Öl. Kugelrohrdestillation (80°/0,35 Torr) ergab 15,30 g (88,3%) hellgelbes (*l*)-**12** (ds = 96%; GC: 3% *Carbowax 20M*, 2 m  $\times$  4 mm, 10 min 150°, dann 10°/min, 5 min 200°). IR (Film): 1710s (CO), 1550s ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 1,04 (*t*,  $J = 7$ ,  $3\text{CH}_3$ ); 2,35–2,80 (*m*,  $\text{CH}_2\text{CO}$  und 2  $\text{CHCH}_3$ ); 4,30 (*d*,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C 55,47, H 8,73, N 8,09; gef.: C 55,50, H 8,75, N 8,19.

(*u*)-Propionsäure-(1,2-dimethyl-3-nitropropyl)ester ((*u*)-**19**). Unter Ar und Lichtausschluss wurden 8,66 g (50 mmol) (*l*)-**12**, gelöst in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mit 22,0 g (110 mmol) 85 proz. *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt

<sup>16</sup>) Bisher wurden mit dieser Methode nur zyklische Nitroolefine hergestellt; es war nicht bekannt, dass sie sich auch zur stereoselektiven Synthese offenkettiger Nitroolefine eignet.

<sup>17</sup>) Wird die Lsg. von **6** zu stark abgekühlt, kristallisiert **6**; Erhöhung der Temp. oder Verdünnen der Lsg. sind dann angebracht.

und bei RT. gerührt. Nach 12 Tagen waren mittels Kapillar-GC (*CW 1000*, 22 m × 0,3 mm, 0,15–0,2 μ Film-dicke; isotherm 130°) nur noch Spuren von **12** nachweisbar. Es wurde noch 5 Tage weitergeführt, dann die Lsg. eingedampft, der Rückstand 2mal mit je 50 ml Pentan aufgeschlämmt, filtriert und die Lsg. erneut eingedampft. Die so erhaltene gelbe Flüssigkeit (12,95 g) wurde wieder in Pentan gelöst, mehrmals mit halbkonz. KHCO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und das Lsgm. erneut abgezogen. Nach Destillation des Rohproduktes im Kugelrohrföhen (85–90°/0,4 Torr) erhielt man 8,52 g (90%) farbloses Öl (ds = 92%, <sup>1</sup>H-NMR). IR (Film): 1730s (br., CO), 1545s, (NO<sub>2</sub>), 1460s, 1380s, 1185s. <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz): 0,487 (*d*, *J* = 6,9, CHCH<sub>3</sub>); 0,804 (*d*, *J* = 6,4, CHCH<sub>3</sub>); 0,920 (*t*, *J* = 7,5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,949 (*q*-ähnliches *m*, CH<sub>2</sub>CO); 2,120 (*m*, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>); 3,507 (*dd*, *J* = 12,4, 8,0, CHNO<sub>2</sub>); 3,795 (*dd*, *J* = 12,4, 5,7, CHNO<sub>2</sub>); 4,555 (*quint.*, *J* = 6,5, CH-O). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25,2 Mz): 9,06, 14,22, 17,69 (3*q*, 3CH<sub>3</sub>); 27,63 (*t*, CH<sub>2</sub>CO); 37,71 (*d*, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 71,99 (*d*, CHO); 78,45 (*t*, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 173,55 (*s*, C=O). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C 50,78, H 7,99, N 7,40; gef.: C 50,59, H 8,02, N 7,17.

**3-Methyl-4-nitrobutan-2-ol** und (*±*)-(u)-4-Amino-3-methylbutan-2-ol ((*±*)-(u)-**20**). Zu einer auf +2° Innentemp. gekühlten Lösung (Eisbad) von 3,78 g (20 mmol) (*u*)-**19** in 2 ml abs. MeOH tropfte man unter Rühren langsam eine Lösung von 2,4 g (42,8 mmol) KOH in 20 ml abs. MeOH so zu, dass die Innentemp. nicht über +5° anstieg. Man liess weiter rühren und verfolgte die Reaktion mittels DC (Kieselgelplatten, Laufmittel Pentan/Et<sub>2</sub>O 1:1). Nach 5 h konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden, die Innentemp. betrug nun +18°. Zum Aufarbeiten kühlte man erneut ab und gab tropfenweise AcOH (1,6 ml, ~ 28 mmol) bis zur Erreichung von pH 7 zu, dabei stieg die Innentemp. bis max. +4° an. Die so erhaltene Lsg. wurde in 50 ml kalte ges. NaCl-Lsg. gegossen, mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die org. Phase mehrmals mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft: 2,73 g dunkelgelbes Öl, das mittels Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/10proz. Et<sub>2</sub>O, gereinigt wurde. Das erhaltene Produkt (2,23 g) wurde im Kugelrohrföhen bei 125–135°/14 Torr destilliert: 2,08 g (78%) **3-Methyl-4-nitrobutan-2-ol** als hellgelbes Öl (ds = 93%, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR). IR (Film): 3400 (br., OH), 1550s (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz): 0,578 (*d*, *J* = 6,9, CH<sub>3</sub>); 0,720 (*d*, *J* = 6,2, CH<sub>3</sub>); 1,098 (br. *s*, OH); 1,872 (*m*, CHCH<sub>3</sub>); 3,030 (*quint.*, *J* = 6,5, CHOH); 3,760 (*dd*, *J* = 12,2, 8,3, CHNO<sub>2</sub>); 4,113 (*dd*, *J* = 12,2, 5,0, CHNO<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75,47 MHz): 14,14, 21,00 (2*q*, 2CH<sub>3</sub>); 40,20 (*d*, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 69,55 (*d*, CHO); 79,08 (*t*, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>). Anal. ber. für C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C 45,10, H 8,33, N 10,52; gef.: C 45,42, H 8,52, N 10,28.

(*±*)-(u)-**20**. Nach [38] wurden 3 g *Raney*-Ni aktiviert und dann mit H<sub>2</sub>O neutral und mit EtOH H<sub>2</sub>O-frei gewaschen. Das so erhaltene Ni wurde in einen 100-ml-Autoklav mit 1,5 g **3-Methyl-4-nitrobutan-2-ol** in 40 ml abs. EtOH gegeben und unter 26 atm H<sub>2</sub> gesetzt. Nach 23 h Schütteln bei 5° über eine Fritte mit *Celite* filtriert, mit EtOH nachgewaschen und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Das gelbe Öl (1,11 g) wurde im Kugelrohrföhen destilliert (105–115°/10 Torr): 0,963 g (83%) farbloses (*±*)-(u)-**20** (ds = 90%, <sup>1</sup>H-NMR). IR (Film): 3300s (OH, NH<sub>2</sub>), 1600*m*, 1450*m*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0,818 (*d*, *J* = 6,9, CH<sub>3</sub>); 1,170 (*d*, *J* = 6,2, CH<sub>3</sub>); 1,435 (*m*, CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2,669 (*dd*, *J* = 12,3, 9,5, CHNH<sub>2</sub>); 3,023 (*dd*, *J* = 12,3, 3,6, CHNH<sub>2</sub>); 2,9–3,2 (br. *s*, OH, NH<sub>2</sub>), 3,652 (*dq*, *J* = 8,0, 6,2, CHOH).

**Äquilibrierung von (l)-12 und Isolierung von (u)-12**. In 20 ml EtOH wurden 1,0 g (*l*)-**12** gelöst, zum Sieden erhitzt und mit 20 ml 10proz. HCl-Lsg. versetzt (Rotfärbung). Nach 1,5 h Kochen unter Rückfluss liess man auf RT. abkühlen, extrahierte 3mal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wusch die org. Phase mit KHCO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O. Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Abziehen des Lsgm. i. RV. ergab 0,99 g Öl, das bei 65–70°/0,06 Torr im Kugelrohrföhen destilliert wurde: 0,90 g **12**, das nach Kapillar-GC (*CW-2011*, 20 m × 0,3 mm, 130°) aus den beiden Diastereomeren im Verhältnis 54:46 bestand. Die beiden Diastereomeren wurden mittels präp. GC getrennt (*DEGS* 20%, 2 m × 8 mm, 160°).

(*l*)-**12**: 0,13 g braunes Öl, Kugelrohrdestillation bei 70°/0,06 Torr ergab 103,2 mg violettes Öl, das laut Kapillar-GC noch 5% (*u*)-**12** enthielt. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,70, 13,22, 14,24 (3 CH<sub>3</sub>); 34,01, 35,04 (CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO); 47,56 (CH<sub>3</sub>CHCO); 79,52 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 213,27 (CO).

(*u*)-**12**: 0,07 g braunes Öl, Kugelrohrdestillation bei 70°/0,06 Torr ergab 59,7 mg hellgelbes Öl, das laut Kapillar-GC noch 4% an (*l*)-**12** enthielt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,85–1,30 (*m*, 3 CH<sub>3</sub>); 2,35–2,85 (*m*, CH<sub>2</sub>CO, 2 CHCH<sub>3</sub>); 4,23 (*dd*, *J* = 12,5, 7,5, CHNO<sub>2</sub>); 4,51 (*dd*, *J* = 12,5, 4,5, CHNO<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,64, 13,56, 15,81 (3 CH<sub>3</sub>); 34,47, 35,46 (CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO); 48,20 (CH<sub>3</sub>CHC=O); 79,03 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 213,18 (CO).

**D) Unabhängige Synthese von (–)-(u)-20 aus (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methylbuttersäuremethylester.** – (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methylbutanamid (**22**). Mittels einer Nadel wurden bei –50° für 5 min NH<sub>3</sub>-Gas (über KOH getrocknet) in 20 ml THF eingeleitet. Differenzzwägung ergab eine NH<sub>3</sub>-Aufnahme von ~ 3,5 g (206 mmol). Nun wurde die Lsg. auf –74° Innentemp. abgekühlt und mit 13,0 ml BuLi (20 mmol) versetzt. Es trat eine heftige Reaktion ein, und die Temp. stieg bis auf –50° an, es bildete sich



ein Niederschlag, das Gemisch färbte sich violett und wurde unrührbar. Nachdem die Innentemp. wieder auf  $-72^\circ$  abgesunken war, wurden 2,5 g (10 mmol) (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-butyl)dimethylsiloxy]-2-methylbuttersäure-methylester<sup>18)</sup> in 20 ml abs. THF zugegeben. Die Innentemp. stieg erneut auf  $-55^\circ$ , der Niederschlag ging langsam in Lsg. und das Gemisch wurde wieder rührbar. Nach 15 Min. war die Innentemp. erneut auf  $-75^\circ$  gefallen. Eine Probe wurde im Kapillar-GC untersucht (*Pluronic L64*, 20 m, 6 min  $80^\circ$ , dann  $30^\circ/\text{min}$ , 3 min  $200^\circ$ ):  $\sim \frac{2}{3}$  Amid und  $\frac{1}{3}$  Ester. Man liess die Lsg. innerhalb von  $\frac{1}{2}$  h auf  $-60^\circ$  aufwärmen, dann wurde sie in 100 ml ges. NaCl-Lsg. gegossen und 4mal mit je 50 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die org. Phase wurde 1mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lsgm. i. RV. abgezogen: 2,37 g hellbraunes Öl, das im Kugelrohrföfen destilliert wurde. Bei  $\sim 11$  Torr wurden die niedrig siedenden Anteile entfernt ( $\sim 0,5$  g). Bei  $110\text{--}120^\circ/0,06$  Torr wurden 2 Fraktionen erhalten. Die 1. Fraktion (0,936 g) bestand aus einem festen und flüssigen Anteil, die laut GC zum grössten Teil **22** und dem Edukt zugeordnet werden konnten. Die 2. Fraktion (0,751 g) bestand aus festem weissem **22**. Flash-Säulenchromatographie [40] der 1. Fraktion (Säule: 5,5 cm  $\varnothing$ , Füllhöhe 15 cm; Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm),  $\text{Et}_2\text{O}$ ; 31 Fraktionen à 45 ml) ergab 0,37 g farbloses Öl (Fraktionen 1–9), laut GC Edukt, und 0,60 g weissen Feststoff (Fraktionen 15–27), laut GC **22**. Das aus der Destillation und ebenso das aus der Chromatographie erhaltene **22** waren nahezu diastereoisomerenrein ( $ds > 98,7$ , laut GC) Gesamtausbeute an **22**: 1,35 g (58,4%) bezogen auf eingesetzten Ester.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2^\circ$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500*m*, ( $\text{NH}_2$ ); 3370*m* ( $\text{NH}_2$ ); 1675*s* (Amid I); 1585*m* (Amid II).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 0,05 (*s*,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ); 0,87 (*s*,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,08 (*d*,  $J = 8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,17 (*d*,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,13 (*quint.*,  $J = 7$ ,  $\text{CHCO}$ ); 3,84 (*quint.*,  $J = 6$ ,  $\text{CHOSi}$ ); 5,7–6,6 (*m*,  $\text{NH}_2$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ : C 57,09, H 10,89; gef.: C 57,43, H 10,86.

(–)-(2*R*,3*S*)-4-Amino-3-methylbutan-2-ol ((–)-(S,R)-**20**). Zu einem Gemisch von 0,5 g (13,2 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde mittels einer Spritze 1 g (4,3 mmol) **22** in 15 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , in schneller Tropfenfolge zugegeben (heftige Reaktion). Dann liess man noch 2 h unter Rückfluss kochen, kühlte in einem Eisbad ab und versetzte, um einen körnigen Niederschlag zu erhalten [41], nacheinander mit 0,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 ml 10proz.  $\text{NaOH}$ -Lsg. sowie 1,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Danach rührte man noch 20 min unter Eiskühlung, dekantierte, wusch den Niederschlag mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  nach, trocknete ( $\text{MgSO}_4$ ) und dampfte das Lsgm. i. RV. ein. Das farblose Öl (0,25 g) wurde mit 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt, wobei nicht alles in Lösung ging. Nach 3 h Stehenlassen im Kühlschränk, erneutem Dekantieren und Eindampfen isolierte man 0,155 g hellgelbes Öl. Kugelrohrdestillation bei  $120\text{--}140^\circ/10$  Torr ergab 89 mg (20%) **20** als farbloses Öl ( $ds = 90\%$ ,  $^1\text{H-NMR}$ ) mit  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19,8^\circ$  ( $c = 2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR (Film): 3350*s* ( $\text{NH}_2$ , OH); 1600*m*, 1450*m*, 1380*m*.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 0,818 (*d*,  $J = 6,9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,173 (*d*,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,437 (*m*,  $\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ ); 2,88 (br. *s*, OH,  $\text{NH}_2$ ); 3,030 (*dd*,  $J = 12,3$ , 3,6,  $\text{CHNH}_2$ ); 3,655 (*dq*,  $J = 8,0$ , 6,2,  $\text{CHOH}$ ).

**E) Herstellung der Nitroketone 13–18.** – (1)-4-Methyl-5-nitromethyl-3-heptanon ((1)-**13**). Zu 20 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  wurden unter Rühren 1,01 g (10 mmol) **7** und 1,7 g (11 mmol) **2** auf einmal bei RT. gegeben. Es wurde bei RT. gerührt und die Reaktion im DC verfolgt. Nach 36 h konnte kein **7** mehr nachgewiesen werden. Nach weiteren 14 h wurde das Lsgm. i. RV. abgezogen, das Öl in 30 ml  $\text{EtOH}$  gelöst und mit 30 ml 10proz.  $\text{HCl}$ -Lsg. versetzt, 1 h gerührt, danach in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Die so erhaltenen 1,7 g hellbraunes Öl wurden im Kugelrohrföfen bei  $96\text{--}100^\circ/0,04$  Torr destilliert. Dies ergab 1,4 g (75%) **13** ( $ds = 92\%$ ; Kapillar-GC, *Carbowax 20 M*, 20 m).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8–1,3 (*m*, 3  $\text{CH}_3$ ); 1,3–1,8 (*m*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHR}_2$ ); 2,3–2,95 (*m*,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , 2 CH); 4,43 (*d*,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ).

(1)-4,6-Dimethyl-5-nitromethyl-3-heptanon ((1)-**14**). Zu einer schwach gekühlten Lsg. von 0,576 g (5 mmol) **8** in 10 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  gab man tropfenweise 0,854 g (5,5 mmol) **2** so zu, dass die Temp. nicht über  $+10^\circ$  anstieg. Dann wurde 68 h bei RT. gerührt, das Lsgm. abgezogen, das so erhaltene gelbe Öl in 13 ml  $\text{EtOH}$  gelöst, mit 15 ml 10proz.  $\text{HCl}$ -Lsg. versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Waschen der org. Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und  $\text{H}_2\text{O}$ , Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) und Abziehen des Lsgm. ergaben 0,625 g orangefarbenes Öl. Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte 0,241 g (24%) **14** ( $ds > 90\%$ ,  $^1\text{H-NMR}$ ). Kugelrohrdestillation:  $70^\circ/0,04$  Torr. IR (Film): 1710*s* ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1550*s*, ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 0,8–1,25 (*m*, 4  $\text{CH}_3$ ); 1,86 (br., *octet*,  $J = 6,5$ ,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,25–2,70 (*m*,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}-\text{C}(5)$ ); 2,70–3,00 (*m*,  $\text{CHCO}$ ); 4,50 (*d*,  $J = 6$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C 59,68, H 9,52, N 6,96; gef.: C 59,79, H 9,43, N 6,78.

<sup>18)</sup> (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-butyl)dimethylsiloxy]-2-methylbuttersäure-methylester ( $ds = 93\%$ , Kapillar-GC, *Pluronic L64*,  $80^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37,9^\circ$  ( $c = 0,95$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) wurde durch säurekatalysierten Abbau von Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäureester (PHB) zu (–)-(*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**21**) [16],  $\alpha$ -Methylierung [18] zu (2*R*, 3*R*)-3-Hydroxy-2-methylbuttersäure-methylester und anschliessende Umsetzung mit (*tert*-Butyl)chloridimethylsilan und Imidazol in DMF [39] hergestellt.

(*u*)-4-Methyl-6-nitro-5-phenyl-3-hexanon ((*u*)-15). Eine Lsg. von 0,858 g (5,5 mmol) **2** und 0,75 g (5 mmol) **9** in 10 ml abs. Et<sub>2</sub>O wurde 4 Tage bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde abgezogen und das so isolierte hellgelbe Öl in 13 ml EtOH gelöst, mit 15 ml 10proz. HCl-Lsg. versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Extrahieren mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Waschen der org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O, Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Eindampfen des Lsgm. i. RV. ergaben 1,04 g gelbes Öl. Chromatographieren an Kieselgel (Hexan/AcOEt 10:1) ergab 0,9 g (77%) **15** (ds > 98%; HPLC, Eigenbau, 80–100 bar, 'reversed-phase', RP8 (20 cm × 0,8 cm) UV-Detektor, MeOH/H<sub>2</sub>O 4:1). Eine aus EtOH/H<sub>2</sub>O umkristallisierte Probe eines anderen Ansatzes (ds = 93%) schmolz bei ~40°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1720s (CO), 1550s (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 0,95 (*d*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH); 1,04 (*t*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2,45 (*m*, CH<sub>2</sub>CO); 2,96 (*dq*, *J* = 7, 10, CHCO); 3,65 (*m*, CHPh); 4,45–4,80 (*m*, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 7,0–7,4 (*m*, 5 arom. H). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. C 66,37, H 7,28, N 5,95; gef.: C 66,20, H 7,32, N 5,86.

(1)-3-Äthyl-2-methyl-1-nitro-4-heptanon ((*l*)-16). Aus **6** und **3** wurde analog zu **15** Keton **16** erhalten. Ein Kapillar-GC (Carbowax 20M, 20 m; 1 min 100°, dann 10°/min, 1 min 200°): 2 Diastereoisomere im Verhältnis 93:7.

(*u*)-3-Äthyl-1-nitro-2-phenyl-4-heptanon ((*u*)-17). In einem 10-mmol-Ansatz wurde wie oben beschrieben **3** mit **9** umgesetzt. HPLC (Eigenbau, 80–100 bar, 'reversed-phase' RP8 (20 cm × 0,8 cm), UV-Detektor, MeOH/H<sub>2</sub>O 4:1): 2 Diastereoisomere im Verhältnis 93:7 (Hauptprodukt die etwas längere Retentionszeit).

(1)-2,3-Dimethyl-4-nitro-1-phenyl-1-butanon ((*l*)-18). Analog den beiden vorhergehenden Umsetzungen ergaben **4** und **6** Keton **18** als Gemisch von 2 Diastereoisomere im Verhältnis 93:7 (HPLC).

F) <sup>1</sup>H-NMR-Versuche zur Verfolgung der Umsetzungen der Enamine **1** (*E*) und **5** (*Z*) mit (E)-1-Nitro-2-phenyläthen (**9**). – Umsetzung von **1** und **9**. In einem NMR-Rohr (Ø 5 mm) wurde unter Ar eine Lösung von 37,6 mg (252 μmol) **9** in 0,5 ml CDCl<sub>3</sub> (mit TMS) mit 31,5 mg (248 μmol) **1** im Eisbad versetzt. Nach 5 min Kühlung wurden vom Gemisch in variablen Zeitabständen 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren aufgenommen. Schon im ersten Spektrum war jedoch kein **1** mehr nachweisbar, lediglich ein geringer Anteil von **9** war erkennbar. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Gemisches nach Ende der Reaktion ist mit dem aus der Reaktion von **5** und **9** erhaltenen Spektrum identisch (s. unten).

Umsetzung von **5** und **9**. In einem 5-mm-NMR-Röhrchen wurde eine Lösung von 36,9 mg (247 μmol) **9** in 0,5 ml (D<sub>10</sub>)Et<sub>2</sub>O hergestellt, in einem Bad auf –80° gekühlt und dann mit 31,5 mg (248 μmol) **5** (*Z*/*E*) = 87:13 versetzt. Nach 5 min wurde das Gemisch auf RT. erwärmt und danach fortlaufend im <sup>1</sup>H-NMR-Gerät vermesen. Nach 5 min Reaktion war kein (*E*)-Enamin mehr nachweisbar, nach ca. 50 min war auch das (*Z*)-Enamin nicht mehr nachweisbar. Im Zeitraum von 20 bis 40 min nach Reaktionsbeginn traten schwache Signale auf, die dem (*E*)-Enamin zugeordnet werden können. NMR-Spektren des Gemisches (**23** enthaltend) nach Ende der Reaktion: <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>10</sub>)Et<sub>2</sub>O): 1,30 (*d*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>); 2,17 (*m*, CHCH<sub>3</sub>); 2,47 (*m*, CH<sub>2</sub>NRCH<sub>2</sub>); 3,03 (*t*, *J* = 7,5, CHN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3,25 (*t*, *J* = 9, CHPh); 3,60 (*m*, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 4,78 (*dd*, *J* = 9, 7, CHNO<sub>2</sub>); 7,24 (*m*, 5 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>10</sub>)Et<sub>2</sub>O): 19,87 (*q*, CH<sub>3</sub>); 36,44 (*d*, CHCH<sub>3</sub>); 48,38 (*d*, CHPh); 51,36 (*t*, CH<sub>2</sub>NRCH<sub>2</sub>); 67,13 (*t*, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 71,19 (*d*, CHNR<sub>2</sub>); 85,00 (*d*, CHNO<sub>2</sub>); 127,39, 128,11, 129,48, 139,93 (arom. C).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413.
- [2] Ch. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8109; C. H. Heathcock, E. T. Jarvi, T. Rosen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 243.
- [3] C. H. Heathcock, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1984, Vol. 3, Part B, S. 111.
- [4] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614; *ibid. Int. Ed.* **1982**, *21*, 567.
- [5] A. Risaliti, M. Forchiasini, E. Valentin, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1889; F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco, A. Risaliti, *ibid.* **1973**, *29*, 3011; E. Valentin, G. Pitacco, F. P. Colonna, A. Risaliti, *ibid.* **1974**, *30*, 2741; M. Calligaris, G. Manzini, G. Pitacco, E. Valentin, *ibid.* **1975**, *31*, 1501.
- [6] J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *Synthesis* **1983**, 517; P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975, 3363; *ibid.* **1984**, *40*, 2989.
- [7] M. P. Strobel, L. Morin, D. Paquer, *Now. J. Chim.* **1981**, *5*, 27.
- [8] M. D. Ahmed, P. W. Hickmott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 838.
- [9] R. Stradi, P. Timarco, A. Vigevani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1.
- [10] R. Dulou, E. Elkik, A. Vaillard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 967.

- [11] J. Sauer, H. Prah, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2863; *Chem. Ber.* **1969**, 102, 1917.
- [12] D. Seebach, H. F. Leitz, V. Ehrig, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1924.
- [13] O. von Schickh, G. Apel, H. G. Padeken, H. H. Schwarz, A. Segnitz, in 'Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, Bd. X/1, S. 330 ff.
- [14] G. Hesse, V. Jäger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 79; *ibid.* **1970**, 85.
- [15] K. Mislow, J. Brenner, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2318; D. J. Cram, J. Allinger, *ibid.* **1954**, 76, 4516; T. Kashiwagi, K. Fujimori, S. Kozuka, S. Oae, *Tetrahedron* **1970**, 26, 3647; P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, G. Nagendrappa, T. Yimenu, E. T. Zellers, E. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6894; J. M. Schwab, W. Li, L. P. Thomas, *ibid.* **1983**, 105, 4800.
- [16] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 495; P. Schnurrenberger, M. F. Züger, D. Seebach, *ibid.* **1982**, 65, 1197; D. Seebach, M. F. Züger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 26, 2747; *Solvay & Cie.*, Eur. Patent 0043 620 Al, Int. Cl. C 07 C 59/01, 13.01.1982, Bulletin 82/2.
- [17] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, 21, 654.
- [18] M. Sutter, D. Seebach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939; P. Karrer, W. Klarer, *Helv. Chim. Acta* **1925**, 8, 393; P. A. Levene, H. L. Haller, *J. Biol. Chem.* **1925**, 65, 49; *ibid.* **1926**, 67, 329; P. A. Levene, A. Walti, *ibid.* **1926**, 68, 415; A. Tai, M. Imaida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1114.
- [19] K.-W. Yang, J. G. Cannon, J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1791.
- [20] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390.
- [21] St. J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2250.
- [22] I. P. Boiko, Yu. F. Malina, O. I. Zhuk, Yu. Yu. Samitov, B. V. Unkovskii, *Zh. Org. Khim.* **1976**, 12, 80.
- [23] R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *Chimia* **1984**, 38, 255.
- [24] R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 117 und 199, und dort zit. Lit.
- [25] G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2339.
- [26] M. Miyashita, T. Yanami, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4679.
- [27] M. E. Kuehne, L. Foley, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4280.
- [28] R. Carlson, R. Phan-Tan-Luu, D. Mathieu, F. S. Ahovande, A. Babadjamian, J. Metzger, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1978**, 32, 335.
- [29] C. A. Sprang, E. F. Degering, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1063; C. D. Hurd, M. E. Nielson, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 927.
- [30] J. Melton, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2138.
- [31] 'Organikum', VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1970, 9. Aufl., S. 504.
- [32] L. Lešetický, V. Fidler, M. Procházka, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 38, 459.
- [33] H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2785.
- [34] D. Seyferth, L. G. Vaughan, R. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1964**, 1, 437.
- [35] E. J. Corey, H. Estreicher, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1113.
- [36] D. B. Miller, P. W. Flanagan, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1976** 41, 2112.
- [37] D. Seebach, Th. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 716; D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* **1983**, 37, 449.
- [38] 'Organikum', VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1970, 9. Aufl., S. 719.
- [39] D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101.
- [40] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [41] V. M. Mićovic, M. L. Mihailović, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1190.