

108. Selektive Herstellung von *l*- oder *u*-Aldolen aus Äthyl-trityl-keton und aromatischen Aldehyden über Lithium- bzw. Aluminium-Enolate

von Mümtaz Ertaş¹⁾ und Dieter Seebach*

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

(22.III.85)

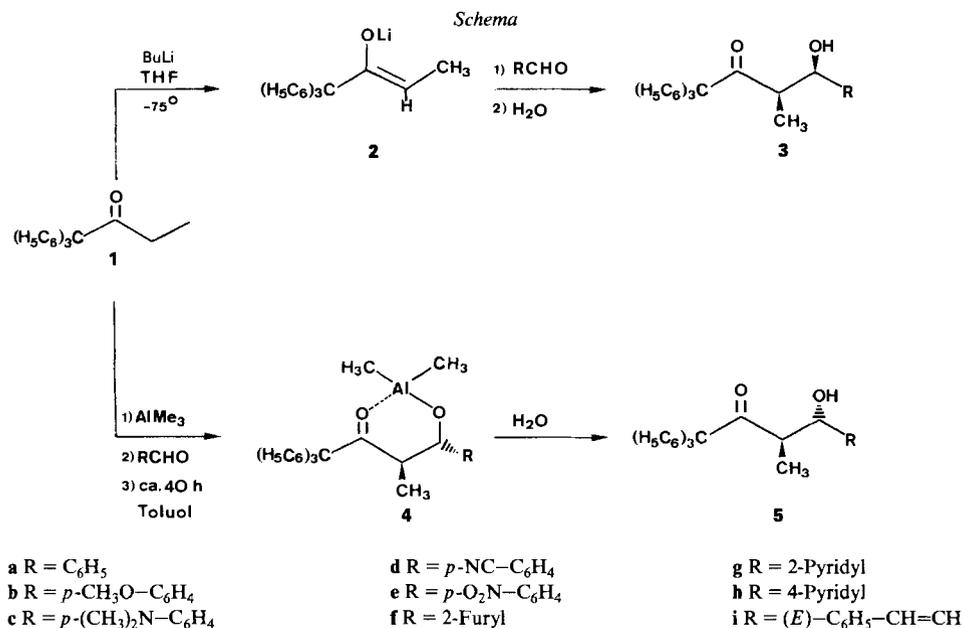
Selective Preparation of *l*- or *u*-Aldols from Ethyl Trityl Ketone and Aromatic Aldehydes through Lithium and Aluminium Enolates, Respectively

The ethyl trityl ketone (**1**) is deprotonated to the (*Z*)-enolate **2** which adds to aromatic aldehydes with relative topicity *ul* to give the aldols **3** (–78°, THF, kinetic control). If, on the other hand, **1** is heated with trimethylaluminium in toluene, the aluminium enolate formed combines with aromatic aldehydes and with cinnamic aldehyde with opposite relative topicity (*lk*) to the aldols **5** (+20°, toluene, 2 d, precipitation of the aluminium aldolate **4**, thermodynamic control). The mechanism is discussed (*cf. Fig. 1*). The adducts to benzaldehyde (**3a**, **5a**), furfural (**3f**, **5f**), and cinnamaldehyde (**3i**, **5i**) are *O*-(2-methoxyethoxy)methyl (MEM) protected and cleaved by lithium triethylborohydride to the 1,3-diol derivatives **9–11** with a free primary and a protected secondary OH-group. Analogous conversions of **1** and other ketones may also be diastereoselective, but turned out to be of less preparative value (see **6–8**, **12**).

Einleitung. – Vor kurzem berichteten wir, dass 1,1,1-Triphenyl-2-alkanone (Alkyltritylketone) mit BuLi zu (*Z*)-Enolaten deprotoniert werden, die sich stereoselektiv mit relativer Topizität *ul* an Aldehyde addieren [1]. Nach Schützen der OH-Gruppe der so erhaltenen Aldole kann man die Tritylgruppe mit Lithium-triäthylborhydrid reduktiv abspalten, und so 2-substituierte 1,3-Diole mit freier primärer OH-Gruppe diastereomerenrein herstellen. Aus Vorversuchen von *Locher* [2] in unserer Arbeitsgruppe und aus einem Bericht von *Meisters et al.* [3a] über die unselektive *lk*-Addition von Neopentylmethylketon an Benzaldehyd (s. auch die Diskussion in *Heathcocks* Übersichtsartikel [4a]) ergaben sich Hinweise darauf, dass mit Al-Enolaten von Tritylketonen erstens Aldole umgekehrter Konfiguration entstehen können und zweitens auch die diastereoselektive Aldoladdition an Ketone möglich ist. Dies haben wir jetzt mit dem Äthyl-tritylketon **1** genauer untersucht.

***u*-Aldole aus **1** und aromatischen Aldehyden.** – Zunächst wurden für Vergleichszwecke die Aldole **3** aus dem Li-Enolat **2** von **1** und aromatischen Aldehyden sowie Zimtaldehyd hergestellt. Das Derivat **3a** mit unsubstituiertem Benzolring und die *p*-Cyanoverbindung **3d** hatten wir schon in der früheren Veröffentlichung [1] beschrieben und ihre Konfiguration bestimmt. Die anderen Derivate **3b**, **3c** und **3e–i** müssen aufgrund der charakteristischen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren die gleiche Konfiguration haben (Spezifikation *l* für **3a–3h** und *u* für **3i**). Wie man *Schema 1* entnehmen kann, liegen die Ausbeuten durchweg um 90%, und das Hauptdiastereomere bildet sich zu über 96% (ds).

¹⁾ Postdoktorand an der ETH, 1983/84.



3, 5	mit Enolat 2		über Al-Derivat 4	
	Ausb. [%]	Verh. 3/5	Ausb. [%]	Verh. 3/5
a	99	99/1	96	5:95
b	94	97/3	95	7:93
c	89	96/4	92	8:92
d	83	96/4	93	1:99
e	87	98/2	95	1:99
f	92	96/4	88	12:88
g	93	97/3	89	50:50
h	92	97/3	87	> 99:1
i	93	96/4	88	7:93

Das nach *Meisters et al.* [3] durch Erhitzen unter Rückfluss in Toluol mit Trimethylaluminium (AlMe_3) aus 1 erzeugte Al-Enolat gibt nach kurzen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur mit aromatischen Aldehyden bevorzugt dasselbe diastereoisomere Aldol wie das Li-Enolat. Dies wurde eingehend am Beispiel des Benzaldehyd-Adduktes (3a, 5a) untersucht, s. *Fig.* Danach enthält das nach $\frac{1}{2}$ h isolierte Produktgemisch etwa 60% des *l*-Isomeren 3a. Lässt man weiterreagieren, so nimmt der Anteil des *u*-Isomeren 5a zu, gleichzeitig bildet sich – bei einer Anfangskonzentration von 0,07 mol/l nach etwa 2 h – ein Niederschlag, dessen Menge ebenfalls mit der Zeit zunimmt. Aufarbeitung von repräsentativen Proben des gesamten Reaktionsgemisches zeigt, dass nach etwa 3 Tagen eine stationäre Zusammensetzung von 90% *u*- und 10% *l*-Aldol vorliegt (*Fig.*). Erhöht man die Konzentration auf 0,2 mol/l Toluol, so ist schon nach etwa 2 Tagen eine Selektivität von 95% ds zugunsten des *u*-Isomeren erreicht. Filtriert man zu irgend einem Zeitpunkt den Niederschlag über eine Glasfilternutsche ab, wäscht ihn mit Pentan und hydrolysiert

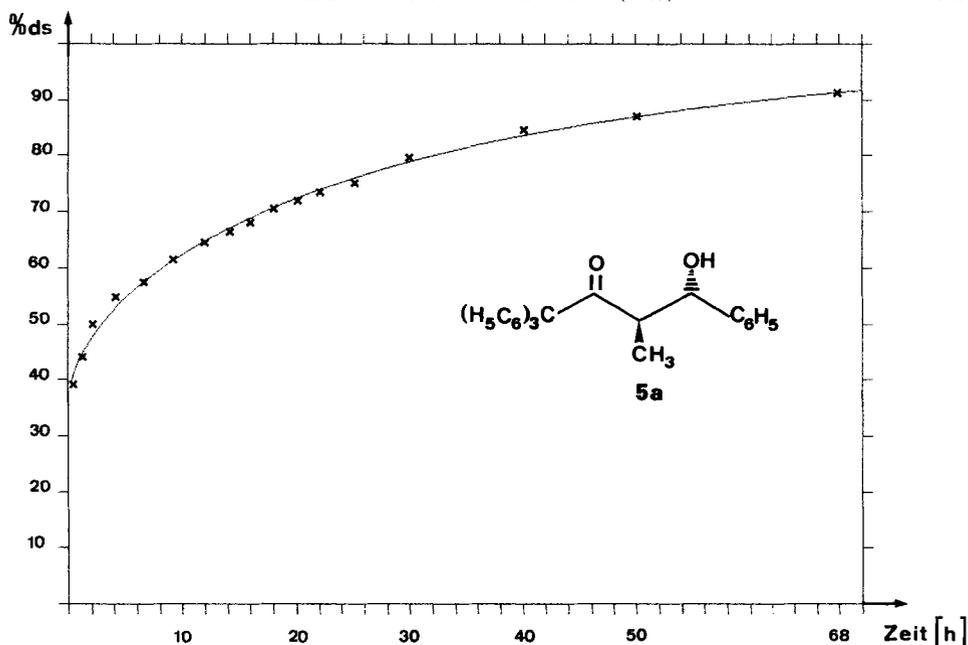


Fig. Zunahme des prozentualen Anteils des *u*-Diastereoisomeren **5a** relativ zum *l*-Diastereoisomeren **3a** mit der Zeit. Es wurde ein Al-Aldolat-Gemisch in Toluol (ca. 14 mmol in 200 ml) bei Raumtemperatur gerührt und nach bestimmten Zeiten mit Hilfe einer Spritze mit sehr dicker Nadel aus der heterogenen Mischung Proben entnommen, hydrolysiert, und ¹H-NMR-spektroskopisch das Verhältnis **3a/5a** bestimmt ($\% ds = ([5a]/[3a + 5a]) \cdot 100$).

das so gewonnene Al-Aldolat²⁾ **4**, so isoliert man in jedem Fall das reine *u*-Isomere **5a**. Offensichtlich tritt also nach kinetisch leicht bevorzugter Addition zum *l*-Isomeren in Lösung eine Äquilibrierung mit der *u*-konfigurierten Verbindung **4a** ein, bis deren Löslichkeitsprodukt erreicht ist; wartet man lange genug, so wird fast alles Material in das durch Ausfallen aus dem Gleichgewicht entfernte *u*-Isomere verwandelt. Dies wurde unabhängig auch dadurch demonstriert, dass reines, über **2** hergestelltes *l*-Isomer **3a** nach Behandeln mit AlMe₃, 40 h Rühren in Toluol und anschließender Hydrolyse in ein (4:1)-Gemisch **5a/3a** umgewandelt wurde. Die Möglichkeit der Herstellung des reinen *u*-Aldols **5a** beruht also nicht nur auf der bekannten Tatsache [4], dass diejenigen Isomeren und die zugehörigen Aldolate (s. **4**) thermodynamisch etwas stabiler sind, in welchen der durch eine H-Brücke bzw. durch Chelatisierung gebildete Ring *trans*-substituiert ist (s. **4**), sondern ist auch dem Umstand zu verdanken, dass **5a** im gewählten Lösungsmittel schwerlöslich ist. Die Isomerisierung verläuft wahrscheinlich (s. unten) über eine *retro*-Aldolreaktion³⁾.

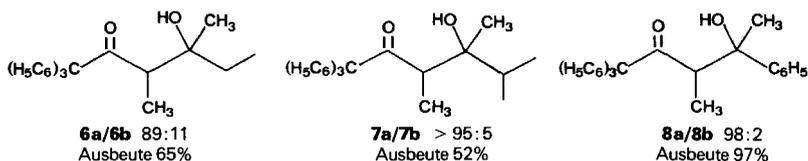
Wie aus den im *Schema* angegebenen Daten hervorgeht, können auch die *u*-Aldole **5b–f** mit anderen aromatischen Aldehyden selektiv hergestellt werden, wenn man für ca. 2 Tage bei Raumtemperatur in Toluol äquilibrieren lässt. Auch in diesen Fällen scheidet

²⁾ Möglicherweise ein Dimeres von **4**, s. [3].

³⁾ Äquilibrierung über eine *Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer*-Reaktion oder über eine R₂AlOH-Abspaltung und -Anlagerung kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

sich das reine Al-Aldolat mit *u*-Konfiguration ab. Keine Umkehrung der Konfiguration tritt mit den Pyridincarboxaldehyden ein (s. **3g/5g** und **3h/5h**), obwohl auch hier in Toluol ein Niederschlag beobachtet wird, während es beim Zimtaldehyd wieder gut funktioniert (s. **3i/5i**). Die Unterschiede in den NMR-Spektren der Isomeren **3** und **5** entsprechen den von *Heathcock et al.* für andere Typen von *l/u*-isomeren Aldolen [5] angegebenen. Beim längeren Rühren von Al-Aldolaten aus **1** und aliphatischen Aldehyden⁴⁾ trat lediglich Zersetzung ein.

Versuche zur stereoselektiven Addition des Al-Enolates von 1 an Ketone. – Mit enolisierbaren Ketonen reagiert das Li-Enolat **2**, wie schon früher erwähnt [1], nur unter Umprotonierung, während das entsprechende Al-Enolat sich in gewissen Fällen bei Raumtemperatur, wenn auch langsam (mehrere h Reaktionszeit), noch an die Ketone addiert. So erhielten wir die Aldole **6–8** mit 2-Butanon, 3-Methyl-2-butanon bzw. Acetophenon unter geeigneten, im *Exper. Teil* spezifizierten Bedingungen, mit den unter den Formeln angegebenen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Die Reaktion mit Ketonen ist extrem «launisch». Sie hängt empfindlich von der Struktur des eingesetzten Ketons (2-Pentanon, 2-Hexanon, 3,3-Dimethyl-2-butanon und Propiophenon konnten z. B. nicht mehr oder kaum noch zur Reaktion gebracht werden), der Reaktionsdauer (nach einigen h nahm die Ausbeute wieder ab), der Konzentration, dem Aufarbeitungsmodus (Abfiltrieren des Al-Aldolates oder nicht) und der Herkunft des eingesetzten AlMe₃⁵⁾ ab.



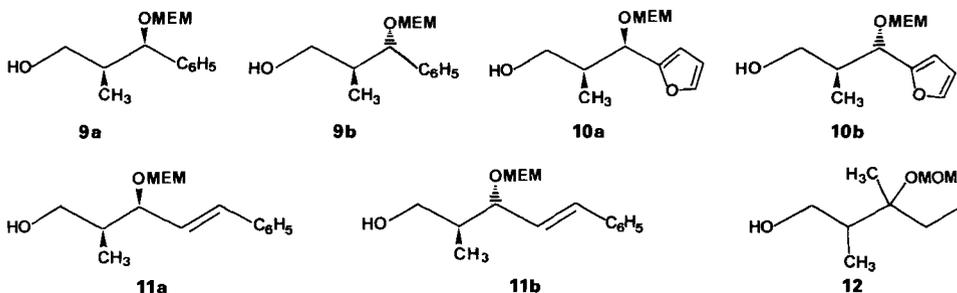
Die Konfiguration des jeweiligen Hauptproduktes **6a**, **7a** und **8a** kann nicht mit Sicherheit zugeordnet werden. Vergleich der NMR-Spektren mit jenen der Aldehyd-Addukte (s. **3**, **5** oben und [1]) legt nahe, dass es sich bei **6a** und **8a** um *l*-Diastereoisomere handelt, d. h. der stereochemische Verlauf würde sich beim Übergang von Arylketon (relative Topizität *ul* → **8a**) zum aliphatischen Keton (relative Topizität *lk* → **6a**) umkehren⁶⁾. Wie leicht aber NMR-Vergleiche von Aldehyd- mit Keton-Addukten zu Fehlschlüssen führen können, haben wir erst kürzlich in einem anderen Fall durch eine Röntgenstrukturanalyse gezeigt [7].

Reduktive Spaltung der Tritylaldole zu Derivaten von 1,3-Diolen mit Lithium-triäthylborhydrid. – Wie in der früheren Arbeit eingehend diskutiert, haben die selektiven Reaktionen von Tritylketonen nur dann eine Bedeutung für die Synthese, wenn die Tritylgruppe abgespalten werden kann [1]. Für Aldole erwies sich hierzu Lithium-triäthylborhydrid als das beste Reagenz, allerdings muss die OH-Gruppe vor der C,C-Spaltung geschützt werden; dies wurde für das aus Benzaldehyd erhaltene Aldol **3a** schon beschrieben (→ **9a**) [1]. Wir haben jetzt auch das andere Diastereoisomere **5a** sowie die Paare **3f/5f** und **3i/5i** *O*-(2-methoxyäthoxy)methyl (MEM)-geschützt und gespalten, was

⁴⁾ Versuche mit 2-Methylbutanal, 'Hydratropaaldehyd' und (*tert*-Butyl)dimethylsilyl(TBDMS)-geschütztem 2-Methyl-3-hydroxypropanal ergaben, dass das Enolat **2** keine hohe Selektivität bei der 1,2-asymmetrischen Induktion nach der *Cram*schen Regel zeigt. Zimtaldehyd (→ **5i**) kann als 'vinyloger' aromatischer Aldehyd angesehen werden.

⁵⁾ Die Addition des Al-Enolates von **1** an Methyl-äthyl-keton zu **6** gelang *reproduzierbar* nur noch mit schlechter Ausbeute und geringer Selektivität, wenn zur Erzeugung des Enolates statt AlMe₃ (*purum*, *Fluka*) der *Batch Nr. 241013* solches mit *Batch Nr. 247162* eingesetzt wurde.

⁶⁾ Durch Änderung der Prioritätsreihenfolge bleibt die Spezifikation der Produktkonfiguration gleich (hier *l*), während die Spezifikation der asymmetrischen Induktion durch die relative Topizität wie so oft Gemeinsamkeiten und Unterschiede im sterischen Verlauf der Reaktion widerspiegelt [6].



MEM = CH₂OCH₂CH₂OCH₃ [8]; MOM = CH₂OCH₃ [9]

in Ausbeuten von *ca.* 90% (über beide Stufen) die an der sekundären OH-Gruppe geschützten Diole **9b**, **10a/10b** bzw. **11a/11b** lieferte.

Auch die Keton-Addukte konnten geschützt (**6a** und **7a** mit Methoxymethyl (MOM), **8a** mit TBDMS [10] oder MEM), aber anschliessend nur zum Teil mit Lithium-triäthylborhydrid gespalten werden, s. **12** aus **6a**.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.306-0.81) und der Firma Sandoz AG (Basel) für Stipendien und Sachmittel.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S.[1]. Ausserdem oder abweichend davon: AlMe₃ von Fluka (*ca.* 95%). ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker-WM-300-Gerät und ¹³C-NMR-Spektren auf einem Varian-CFT-20-Gerät gemessen (CDCl₃-Lsg.).

Umsetzung des Lithiumenolates von 1 mit Aldehyden. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 3a–i.* In einem 100-ml-Metallierungskolben wird eine Lsg. von 10 mmol **1** in 70 ml THF bei –78° mit 1,1 mol-Äquiv. BuLi 30 min metalliert und mit 1,2 mol-Äquiv. frisch destilliertem Aldehyd versetzt (im Falle von festen Aldehyden gelöst in *ca.* 10 ml THF). Die Reaktionslsg. wird sodann in 100 ml ges. NH₄Cl-Lsg. gegossen und die wässr. Phase mit Et₂O extrahiert (4 × 50 ml). Die vereinigten org. Phasen werden nach dem Waschen mit 100 ml H₂O getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingengt. Die beim Einengen ausgefallenen Produkte werden abfiltriert. Im anderen Falle wird das Öl in Hexan aufgenommen.

1-4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (3b). Aus **1** und Anisaldehyd. Schmp. 165–166° (EtOH). ¹H-NMR: 7,60–7,20 (*m*, 15 arom. H); 7,00–6,65 (*m*, 4 arom. H); 4,10 (*s*, H–C(4)); 3,70 (*s*, CH₃O); 3,42 (*s*, HO–C(4)); 3,18 (*dq*, *J* = 1,5, 6, H–C(3)); 0,80 (*d*, *J* = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 215,41, 158,77, 141,82, 133,46, 130,71, 128,47, 128,03, 127,01, 113,51, 75,09, 74,01, 55,27, 49,77, 12,06. Anal. ber. für C₃₀H₂₈O₃ (436,55): C 82,54, H 6,46; gef.: C 82,51, H 6,45.

1-4-(4-Dimethylamino)phenyl]-4-hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (3c). Aus **1** und 4-Dimethylaminobenzaldehyd. Schmp. 160–162° (EtOH). ¹H-NMR: 7,65–7,20 (*m*, 17 arom. H); 6,75 (*dd*, *J* = 9, 18, 2 arom. H); 4,14 (*s*, H–C(4)); 3,30 (*br. s.*, HO–C(4)); 3,25–3,00 (*m*, H–C(3)); 2,82 (*s*, (CH₃)₂N); 0,80 (*d*, *J* = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 176,87, 149,73, 141,87, 130,59, 128,16, 126,98, 126,50, 112,19, 96,13, 74,83, 73,96, 49,83, 40,56, 12,04.

1-4-Hydroxy-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,1,1-triphenyl-2-butanon (3e). Aus **1** und *p*-Nitrobenzaldehyd. Schmp. 142–143° (EtOH). ¹H-NMR: 8,10 (*d*, *J* = 6, 2 arom. H); 7,60–7,10 (*m*, 17 arom. H); 4,15 (*s*, H–C(4)); 3,70 (*br. s.*, HO–C(4)); 3,25 (*dq*, *J* = 1,5, 7, H–C(3)); 0,80 (*d*, *J* = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 214,58, 148,68, 147,08, 141,52, 130,60, 128,63, 127,50, 126,72, 123,31, 75,15, 73,83, 48,88, 11,88. Anal. ber. für C₂₉H₂₅NO₄ (451,52): C 77,14, H 5,58, N 3,10; gef.: C 77,34, H 5,66, N 2,94.

1-4-(2-Furyl)-4-hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (3f). Aus **1** und Furfural. Schmp. 126–127° (Hexan/EtOH). ¹H-NMR: 7,50–7,00 (*m*, 16 arom. H); 6,30 (*dq*, *J* = 1,5, 6, 2 arom. H); 4,08 (*s*, H–C(4)); 3,40 (*dq*, *J* = 1,5, 6, H–C(3)); 3,25 (*s*, HO–C(4)); 0,88 (*d*, *J* = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 214,46 (*s*); 145,06 (*s*); 141,56 (*s*);

130,44 (*d*); 128,35 (*d*); 127,14 (*d*); 126,35 (*d*); 123,79 (*d*); 122,93 (*d*); 74,91 (*s*); 71,94 (*d*); 50,17 (*d*); 12,28 (*q*). Anal. ber. für $C_{27}H_{24}O_3$ (396,50): C 81,79, H 6,10; gef.: C 81,85, H 6,21.

u-4-Hydroxy-3-methyl-1,1,1,6-tetraphenyl-5-hexen-2-on (**3i**). Aus **1** und Zimtaldehyd. Schmp. 137° (EtOH). 1H -NMR: 7,60–7,10 (*m*, 20 arom. H); 6,40 (*d*, *J* = 15, H–C(6)); 5,80 (*dd*, *J* = 6, 9, H–C(5)); 3,70–3,50 (*m*, H–C(4)); 3,30–3,00 (*m*, HO–C(4), H–C(3)); 1,00 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 177,52, 141,75, 136,71, 130,69, 130,51, 128,70, 128,35, 128,22, 127,39, 127,04, 126,31, 74,75, 73,28, 47,79, 12,35.

Umsetzung des Aluminiumenolates von 1 mit Aldehyden. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 5a–i.* In einem 100-ml-Metallierungskolben wird unter Ar eine Lsg. von 3 g **1** in 50 ml Toluol, bei RT. mit 1,2 ml (12 mmol) $AlMe_3$ versetzt und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. werden 14 mmol frisch destillierter Aldehyd zugespritzt (im Falle von festen Aldehyden gelöst in ca. 10 ml Toluol), und die Mischung bei RT. gerührt. Das mit der Zeit ausgefallene Al-Alkoholat wird nach ca. 4 h abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Der Feststoff wird in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und unter Rühren mit 20 ml 10proz. NaOH versetzt. Nach der Phasentrennung wird die org. Phase mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen ($MgSO_4$) i. RV. eingengt. Das so erhaltene Produkt ist laut 1H -NMR rein. Das Filtrat wird mit 50 ml ges. NH_4Cl -Lsg. hydroliert und über *Celite* abfiltriert. Nach der Phasentrennung wird die wässr. Phase mit Et_2O extrahiert (2×50 ml), die vereinigte org. Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i. RV. eingengt. Man erhält so ein Gemisch von 2 Diastereoisomeren, das durch 'Flash'-Chromatographie über eine 3-cm-Säule getrennt werden kann. Im Falle von **5d** und **5e** ist die Reaktion bereits nach ca. 24 h beendet. Man erhält laut 1H -NMR des Rohproduktes nur ein Diastereoisomeres.

u-4-Hydroxy-3-methyl-1,1,1,4-tetraphenyl-2-butanon (**5a**). Aus **1** und Benzaldehyd. Schmp. 104° (EtOH). 1H -NMR: 7,65–7,10 (*m*, 20 arom. H); 4,80 (*dd*, *J* = 3, 4,5, H–C(4)); 3,68 (*dq*, *J* = 1,5, 6, H–C(3)); 2,75 (*d*, *J* = 4,5, HO–C(4)); 0,45 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 214,34, 142,77, 142,54, 130,97, 128,33, 127,85, 126,90, 126,70, 78,01, 74,61, 49,41, 17,78. Anal. ber. für $C_{29}H_{26}O_2$ (406,53): C 85,68, H 6,45; gef.: C 85,49, H 6,59.

u-4-[4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (**5b**). Aus **1** und Anisaldehyd. Schmp. 135–136° (EtOH). 1H -NMR: 7,60–7,10 (*m*, 17 arom. H); 6,82 (*d*, *J* = 6, 2 arom. H); 4,76 (*dd*, *J* = 1,5, 4,5, H–C(4)); 3,75 (*s*, CH_3O); 3,65 (*dq*, *J* = 1,5, 6,0, H–C(3)); 2,60 (*d*, *J* = 4,5, HO–C(4)); 0,40 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 177,63, 142,75, 134,59, 130,89, 128,15, 127,91, 127,71, 126,58, 113,67, 77,57, 75,31, 55,08, 49,45, 17,61. Anal. ber. für $C_{30}H_{28}O_3$ (436,55): C 82,54, H 6,46; gef.: C 82,33, H 6,57.

u-4-[4-(Dimethylamino)phenyl]-4-hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (**5c**). Aus **1** und 4-(Dimethylamino)benzaldehyd. Schmp. 156° (EtOH). 1H -NMR: 7,65–7,00 (*m*, 17 arom. H); 6,67 (*d*, *J* = 9, 2 arom. H); 4,75 (*dd*, *J* = 1,5, 4,5, H–C(4)); 3,85–3,50 (*m*, H–C(3)); 2,90 (*s*, $(CH_3)_2N$); 2,45 (*d*, *J* = 4,5, HO–C(4)); 0,32 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 177,86, 150,28, 143,06, 131,06, 130,46, 127,75, 126,56, 112,39, 96,10, 77,97, 75,38, 49,55, 40,47, 17,87.

u-4-(4-Cyanophenyl)-4-hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (**5d**). Aus **1** und *p*-Cyanobenzaldehyd. Schmp. 168–169° (EtOH). 1H -NMR: 7,65–7,20 (*m*, 19 arom. H); 4,85–4,65 (*m*, H–C(4)); 3,80–3,45 (*m*, H–C(3)); 3,15 (*d*, *J* = 6, HO–C(4)); 0,55 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 178,20, 147,90, 142,34, 131,98, 130,85, 127,96, 127,57, 126,94, 118,54, 111,41, 76,99, 74,55, 49,13, 17,23. Anal. ber. für $C_{30}H_{25}NO_2$ (431,54): C 83,50, H 5,84, N 3,25; gef.: C 83,16, H 5,69, N 3,14.

u-4-Hydroxy-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,1,1-triphenyl-2-butanon (**5e**). Aus **1** und *p*-Nitrobenzaldehyd. Schmp. 170–171° (EtOH). 1H -NMR: 8,15 (*d*, *J* = 6, 2 arom. H); 7,55–7,10 (*m*, 17 arom. H); 4,90–4,68 (*m*, H–C(4)); 3,85–3,45 (*m*, H–C(3)); 3,25 (*d*, *J* = 6, HO–C(4)); 0,55 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 178,21, 149,75, 142,23, 130,85, 130,46, 128,06, 127,97, 127,62, 127,00, 123,41, 76,84, 74,55, 49,21, 17,18. Anal. ber. für $C_{29}H_{25}NO_4$ (451,53): C 77,14, H 5,58, N 3,10; gef.: C 77,05, H 5,56, N 4,00.

u-4-(2-Furyl)-4-hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon (**5f**). Aus **1** und Furfural. Schmp. 126–127° (EtOH). 1H -NMR: 7,50–7,10 (*m*, 16 arom. H); 6,30–6,15 (*m*, 2 H); 4,87–4,66 (*m*, H–C(4)); 3,94–3,62 (*m*, H–C(3)); 2,90 (*d*, *J* = 6, HO–C(4)); 0,48 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 213,68, 154,95, 142,58, 142,05, 130,95, 127,97, 126,78, 110,12, 107,56, 74,49, 71,26, 47,21, 17,19.

1-4-Hydroxy-3-methyl-1,1,1,6-tetraphenyl-5-hexen-2-on (**5i**). Aus **1** und Zimtaldehyd. Schmp. 115–116° (EtOH). 1H -NMR: 7,50–7,00 (*m*, 20 arom. H); 6,50 (*d*, *J* = 15, H–C(6)); 6,05 (*dd*, *J* = 4, 6, H–C(5)); 4,18–3,92 (*m*, H–C(4)); 3,60–3,35 (*m*, H–C(3)); 2,45 (*d*, *J* = 3, HO–C(4)); 0,70 (*d*, *J* = 6, CH_3 –C(3)). ^{13}C -NMR: 212,95, 142,41, 136,50, 131,55, 130,88, 129,71, 128,45, 127,97, 127,61, 126,77, 126,48, 75,44, 74,54, 48,50, 16,59. Anal. ber. für $C_{31}H_{28}O_2$ (432,57): C 86,08, H 6,52; gef.: C 86,00, H 6,59.

Umsetzung des Aluminiumenolates von 1 mit Ketonen. – 4-Hydroxy-3,4-dimethyl-1,1,1-triphenyl-2-hexanon (**6a** und **6b**). Analog der Herstellung von **8a** (s. unten) erhält man aus 3 g (10 mmol) **1** (gelöst in 160 ml Toluol) und 1,5 ml Äthyl-methyl-ke-ton nach 16 h und 'Flash'-Chromatographie (Hexan/ Et_2O 8:1 bis 5:1) neben 1 g **1**, 2,15 g (57,7%) **6a** vom Schmp. 84° (Zers.) und 272 mg (7,3%) **6b** vom Schmp. 116–117°.

6a: ¹H-NMR: 7,30 (s, 15 arom. H); 3,5 (q, J = 6, H–C(3)); 3,05 (s, HO–C(4)); 1,62–1,25 (m, 2H–C(5)); 1,10 (s, CH₃–C(4)); 0,88 (d, J = 6, CH₃–C(3)); 0,70 (t, J = 6, 3H–C(6)). ¹³C-NMR: 216,56, 142,55, 131,10, 127,76, 127,04, 75,46, (s); 75,18 (s); 48,02 (d); 34,39 (t); 22,93 (q); 14,53 (q); 7,93 (q).

6b: ¹H-NMR: 7,30 (s, 15 arom. H); 3,74 (s, HO–C(4)); 3,40 (q, J = 6, H–C(3)); 1,42 (q, J = 6, 2H–C(5)); 0,98 (s, CH₃–C(4)); 0,90 (d, J = 6, CH₃–C(3)); 0,67 (t, J = 6, 3H–C(6)). ¹³C-NMR: 217,62, 142,13, 131,07, 127,75, 127,12, 74,69 (s); 74,15 (s); 47,47 (d); 31,60 (t); 26,09 (q); 13,44 (q); 7,99 (q). Anal. ber. für C₂₆H₂₈O₂ (372,51): C 83,83, H 7,58; gef.: C 83,99, H 7,70.

4-Hydroxy-3,4,5-trimethyl-1,1,1-triphenyl-2-hexanon (7a). Analog der Herstellung von **8a** erhält man aus 3 g (10 mmol) **1** und 1,5 ml (14 mmol) Isopropyl-methyl-eton nach 3 h und 'Flash'-Chromatographie 2 g (52%) **7a** vom Schmp. 137–138° (EtOH). ¹H-NMR: 7,30 (s, 15 arom. H); 3,60 (q, J = 6, H–C(3)); 3,22 (s, HO–C(4)); 1,82 (sept. J = 6, H–C(5)); 0,92 (d, J = 6, 2 CH₃–C(5)); 0,84 (s, CH₃–C(4)); 0,48 (d, J = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 217,14, 142,59, 131,09, 127,79, 127,08, 77,26, 74,89, 46,69, 35,91, 18,36, 17,65, 17,04, 14,24.

4-Hydroxy-3-methyl-1,1,1,4-tetraphenyl-2-pentanon (8a und 8b). In einem 100-ml-Metallierungskolben werden unter Ar 3 g (10 mmol) **1** in 80 ml Toluol gelöst, bei RT. mit 1,2 ml (12 mmol) AlMe₃ versetzt und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wird 1,63 ml (14 mmol) frisch destilliertes Acetophenon zugespritzt und die Mischung 1 h bei RT. gerührt. Man giesst das heterogene Gemisch in 150 ml ges. NH₄Cl-Lsg. und rührt ca. 30 min. Nach Abfiltrieren über *Celite* wird die wässr. Phase mit Et₂O extrahiert (4 × 50 ml), die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingeengt. Das überschüssige Acetophenon wird durch Trocknen des Gemisches bei 60° i. HV. entfernt und das Rohprodukt durch 'Flash'-Chromatographie gereinigt. Dies ergibt neben 90 mg (3%) **1**, 3,95 g (95%) **8a** vom Schmp. 145° und 85 mg (2%) **8b** vom Schmp. 189°.

8a: ¹H-NMR: 7,40–6,90 (m, 15 arom. H); 6,80–6,50 (m, 5 arom. H); 4,80 (s, HO–C(4)); 3,85 (q, J = 6, H–C(3)); 1,28 (s, 3H–C(5)); 1,20 (d, J = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 219,73 (s); 148,62 (s); 142,31 (s); 130,82, 128,25, 127,57, 127,02, 126,53, 124,94, 76,00 (s); 74,79 (s); 49,26 (d); 27,97 (q); 13,73 (q). Anal. ber. für C₃₀H₂₈O₂ (420,56): C 85,68, H 6,71; gef.: C 85,57, H 6,77.

8b: ¹H-NMR: 7,30 (s, 15 arom. H); 7,20 (s, 5 arom.); 4,46 (s, HO–C(4)); 3,68 (q, J = 6, H–C(3)); 1,23 (s, 3H–C(5)); 0,68 (d, J = 6, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 173,95, 146,42, 142,03, 131,21, 127,98, 127,34, 126,41, 124,75, 75,97, 74,95, 50,53, 30,47, 14,98.

Einführung der MEM-Schutzgruppe. – Allgemeine Arbeitsvorschrift. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird eine Lsg. von 10 mmol β-Hydroxyketon in CH₂Cl₂ (10 ml pro g MEM-Cl) bei 0° hintereinander mit 60 mmol Et(i-Pr)₂N und 60 mmol MEM-Cl versetzt und die Mischung bei RT. gerührt. Der Reaktionsverlauf wird im DC verfolgt. Die Reaktion ist gewöhnlich nach 24 h beendet. Man giesst in 100 ml H₂O und extrahiert die wässr. Phase mit Et₂O (3 × 50 ml). Die vereinigten org. Phasen werden nach dem Waschen mit 1N HCl, H₂O und ges. NaCl-Lsg. getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingeengt.

Reduktive Spaltung der Tritylketone mit LiEt₃H. – Allgemeine Arbeitsvorschrift. In einem Metallierungskolben wird eine THF-Lsg. des Ketons unter Ar bei –40° mit 3 mol-Äquiv. LiEt₃H (1M in THF) tropfenweise versetzt und langsam auf RT. erwärmt. Die Lsg. färbt sich nach etwa 1 h rot und wird mit der Zeit dunkelrot. Der Reaktionsverlauf wird im DC verfolgt. Man lässt 24 h bei RT. rühren und hydrolysiert nach beendeter Reaktion vorsichtig mit ges. Na₂SO₄-Lsg. Der Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Das Filtrat und Et₂O-Extrakte werden mit 1N HCl, H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Trennung von Triphenylmethan und Alkohol erfolgt nach dem Einengen i. RV. durch chromatographische Filtration über 60 g Kieselgel (Durchmesser 3 cm, Hexan, Hexan/Et₂O 1:1). Nach dem Einengen i. RV. wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

3-[(2'-Methoxyäthoxy)methoxy]-2-methyl-3-phenyl-1-propanol (9b). Man erhält aus 4,95 g (10 mmol) 4-[(2'-Methoxyäthoxy)methoxy]-3-methyl-1,1,1,4-tetraphenyl-2-butanon (MEM-geschütztes **5a**) und 30 ml LiEt₃H neben 2,2 g (90%) Triphenylmethan 1,88 g (74%) **9b**. Sdp. 160°/0,02 Torr (Kugelrohr). ¹H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 4,65–4,32 (m, H–C(3), OCH₂O); 4,10–3,37 (m, 2H–C(3), OCH₂CH₂O); 3,32 (s, CH₃O); 3,15 (br. s, HO–C(1)); 2,20–1,80 (m, H–C(2)); 0,70 (d, J = 6, CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 140,32, 128,21, 127,79, 92,69, 81,17, 71,68, 67,21, 65,18, 58,86, 41,66, 13,78. Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₄ (254,32): C 66,12, H 8,72; gef.: C 66,00, H 8,81.

3-(2-Furyl)-3-[(2'-methoxyäthoxy)methoxy]-2-methyl-1-propanol (10a). Man erhält aus 5,6 g (14,12 mmol) **3f** nach Schützen (→4-(2-Furyl)-4-[(2'-methoxyäthoxy)methoxy]-3-methyl-1,1,1-triphenyl-2-butanon) und Spalten neben 3,17 g (92%) Triphenylmethan 3,1 g (92% über 2 Stufen) **10a**. Sdp. 117°/0,02 Torr (Kugelrohr). ¹H-NMR: 7,38 (s, 1 arom. H); 6,28 (s, 2 arom. H); 4,90 (d, J = 6, H–C(3)); 4,67 (s, OCH₂O); 4,00–3,20 (m, HO–C(1); 2 H–C(1), OCH₂CH₂O); 2,35–2,00 (m, H–C(2)); 0,98 (d, J = 6, CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 153,40, 142,23, 109,99, 108,45, 93,13, 72,32, 71,74, 67,21, 64,40, 58,97, 40,17, 11,82. Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₅ (244,29): C 59,00, H 8,25; gef.: C 58,78, H 8,20.

Isomer 10b. Man erhält aus 4 g (10,09 mmol) **5f** nach Schützen (s. **10a**) und Spalten neben 2,2 g (89%) Triphenylmethan 2,2 g (89% über 2 Stufen) **10b**. Sdp. 160°/0,02 Torr (Kugelrohr). ¹H-NMR: 7,32 (s, 1 arom. H); 6,28 (s, 2 arom. H); 4,62 (s, OCH₂O); 4,52 (d, J = 6, H–C(2)); 3,86 (d, J = 4,5, 2H–C(1)); 3,80–3,40 (m, HO–C(1), OCH₂CH₂O); 3,32 (s, CH₃O); 2,42–2,05 (m, H–C(2)); 0,78 (d, J = 6, CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 153,04, 142,35, 109,90, 109,46, 93,17, 72,43, 71,70, 67,01, 64,63, 58,97, 38,81, 13,38. Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₅ (244,29): C 59,00, H 8,25; gef.: C 59,16, H 8,32.

3-[2'-Methoxyäthoxy)methoxy]-2-methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (**11a**). Man erhält aus 7 g (13,45 mmol) 4-[2-Methoxyäthoxy)methoxy]-3-methyl-1,1,1,6-tetraphenyl-5-hexen-2-on (MEM-geschütztes **3i**) und 40 ml LiBEt₃H neben 2,95 g (90%) Triphenylmethan 3,3 g (87,5%) **11a**. Sdp. 140°/0,02 Torr (Kugelrohr). ¹H-NMR: 7,50–7,18 (m, 5 arom. H); 6,60 (d, J = 15, H–C(5)); 6,12 (dd, J = 6, 9, H–C(4)); 4,75 (AB, OCH₂O); 4,48 (dd, J = 1,5, 3, H–C(3)); 4,10–3,48 (m, 2H–C(1), OCH₂CH₂O); 4,30 (s, CH₃O); 3,26 (d, J = 6, HO–C(1)); 2,15–1,80 (m, H–C(2)); 0,95 (d, J = 6, CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 136,62, 133,04, 128,63, 127,76, 127,50, 126,54, 92,64, 77,41, 71,81, 67,15, 64,64, 59,03, 40,59, 11,22. Anal. ber. für C₁₆H₂₄O₄ (280,37): C 68,55, H 8,63; gef.: C 68,69, H 8,88.

Isomer 11b. Man erhält aus 5,2 g (10 mmol) MEM-geschütztem **5i** s. **11a** und 30 ml LiBEt₃H neben 2,12 g (87%) Triphenylmethan 2 g (72%) **11b**. Sdp. 155°/0,02 Torr (Kugelrohr). ¹H-NMR: 7,60–7,20 (m, 5 arom. H); 6,65 (d, J = 15, H–C(5)); 6,10 (dd, J = 6, 9, H–C(4)); 4,75 (AB, OCH₂O); 4,20 (dd, J = 6, 9, H–C(3)); 4,00–3,50 (m, 2H–C(1), OCH₂CH₂O); 3,00 (br. s, HO–C(1)); 0,95 (d, J = 6, CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 132,98, 131,91, 128,57, 127,85, 127,13, 126,59, 93,47, 83,80, 77,83, 72,40, 66,67, 58,91, 35,09, 12,58. Anal. ber. für C₁₆H₂₄O₄ (280,37): C 68,55, H 8,63; gef.: C 68,75, H 8,59.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, M. Ertas, R. Locher, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 264.
- [2] R. Locher, Dissertation Nr. 6917, ETH Zürich, 1981.
- [3] a) E. A. Jeffery, A. Meisters, T. Mole, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 365, 373. b) A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1655, 1665; E. A. Jeffery, A. Meisters, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 307.
- [4] a) Übersicht: C. H. Heathcock, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1984, Vol. 3, S. 111ff. b) H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310; C. H. Heathcock, Ch. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1727.
- [5] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294.
- [6] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, *21*, 654.
- [7] D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 1.
- [8] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.
- [9] T. W. Greene, in 'Protective Groups in Organic Synthesis', J. Wiley and Sons, New York, 1981.
- [10] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.