

## 247. Chirale Synthesebausteine durch *Kolbe*-Elektrolyse enantiomerenreiner $\beta$ -Hydroxy-carbonsäurederivate. (*R*)- und (*S*)-Methyl- sowie (*R*)-Trifluormethyl- $\gamma$ -butyrolactone und - $\delta$ -valerolactone

von Dieter Seebach\* und Philippe Renaud<sup>1)</sup>

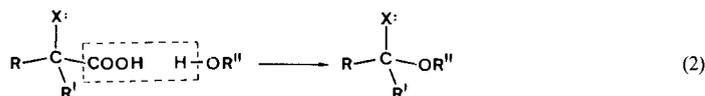
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(2.IX.85)

### Chiral Building Blocks for Syntheses by *Kolbe* Electrolysis of Enantiomerically Pure $\beta$ -Hydroxybutyric-Acid Derivatives. (*R*)- and (*S*)-Methyl-, and (*R*)-Trifluoromethyl- $\gamma$ -butyrolactones, and - $\delta$ -valerolactones

The coupling of chiral, non-racemic  $R^*$  groups by *Kolbe* electrolysis of carboxylic acids  $R^*COOH$  is used to prepare compounds with a 1.4- and 1.5-distance of the functional groups. The suitably protected  $\beta$ -hydroxycarboxylic acids (*R*)- or (*S*)-3-hydroxybutyric acid, (*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyric acid (as acetates; see 1–6), and (*S*)-malic acid (as (2*S*,5*S*)-2-(*tert*-butyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-acetic acid; see 7) are decarboxylatively dimerized or 'codimerized' with 2-methylpropanoic acid, with 4-(formylamino)butyric acid, and with monomethyl malonate and succinate. The products formed are derivatives of (*R,R*)-1,1,1,6,6,6-hexafluoro-2,5-hexanediol (see 8), of (*R*)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentanoic acid (see 9, 10), of (*R*)- and (*S*)-5-hydroxyhexanoic acid (see 11) and its trifluoro analogue (see 12, 13), of (*S*)-2-hydroxy- and (*S,S*)-2,5-dihydroxyadipic acid (see 23, 20), of (*S*)-2-hydroxy-4-methylpentanoic acid ('OH-leucine', see 21), and of (*S*)-2-hydroxy-6-aminohexanoic acid ('OH-lysine', see 22). Some of these products are further converted to  $CH_3$ - or  $CF_3$ -substituted  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactones of (*R*)- or (*S*)-configuration (14, 16–19), or to an enantiomerically pure derivative of (*R*)-1-hydroxy-2-oxocyclopentane-1-carboxylic acid (see 24). Possible uses of these new chiral building blocks for the synthesis of natural products and their  $CF_3$  analogues (brefeldin, sulcatol, zearalenone) are discussed. The olfactory properties of (*R*)- and (*S*)- $\delta$ -caprolactone (18) are compared with those of (*R*)-6,6,6-trifluoro- $\delta$ -caprolactone (19).

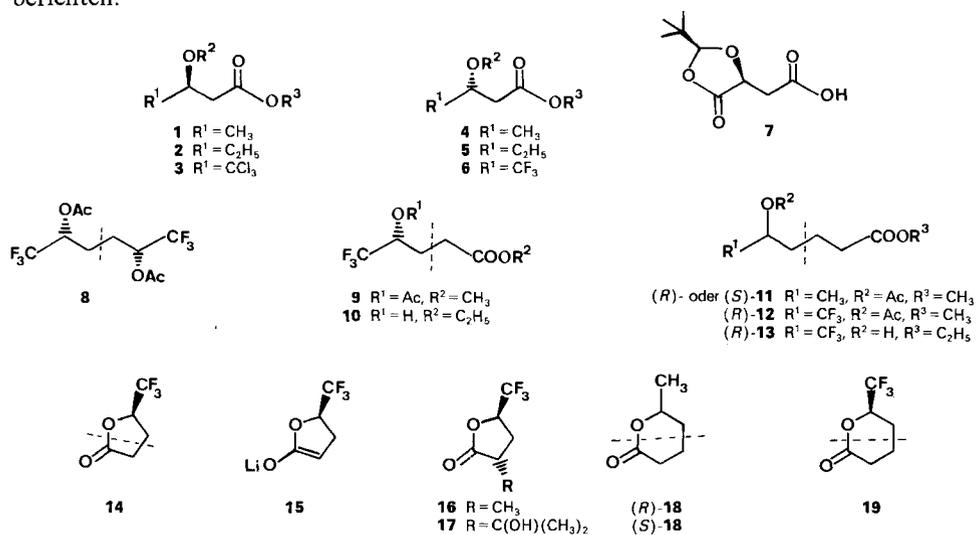
Die über radikalische Zwischenstufen verlaufende, einfach durchführbare anodische Oxidation von Carbonsäuren (*Kolbe*-Elektrolyse [1]) ist eine Methode der C,C-Verknüpfung (Gl. 1). Vor allem bei  $\alpha$ -heterosubstituierten Carbonsäuren tritt statt der Kopplung oxydative Decarboxylierung ein (Gl. 2) [2]. Durch den Übergang von polarer zu radikalischer Reaktivität lassen sich unter Kopplung der R-Gruppen zweier entsprechender



<sup>1)</sup> Teil der geplanten Doktorarbeit von Ph. R., ETH Zürich.

Carbonsäuren auch leicht Produkte mit geradem Abstand der funktionellen Gruppen herstellen, was sonst einer Reaktivitätsumpolung bedarf ('Redox-Umpolung' [3] [4]). Dieser Vorteil ist schon mehrfach ausgenutzt worden, auch zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen<sup>2)</sup> (EPC [5]).

Im Rahmen unseres Programms zur Bereitstellung chiraler Synthesebausteine sind uns eine Reihe von neuen enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäurederivaten verfügbar<sup>3)</sup>, wie z. B. (*R*)-3-Hydroxybutter- [9] und -valeriansäureester (**1** bzw. **2**, aus Biopolymeren [10]) sowie die zugehörigen (*S*)-Enantiomeren **4** und **5** (durch Reduktion der Ketoester mit Hefe [11] bzw. mit thermophilen Bakterien [12]), der (*R*)-4,4,4-Trifluor- und der (*S*)-4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäureester (**6** bzw. **3**, durch Hefereduktion [13])<sup>4)</sup> und die (*S*)-Dioxolan-essigsäure (**7**, aus Äpfelsäure und Pivalaldehyd [14]). Wir beschreiben hier elektrolytische Kupplungen mit einigen dieser Derivate, über neue Beispiele für Umwandlungen chiraler Reaktanten nach Gl. 2 werden wir an anderer Stelle berichten.



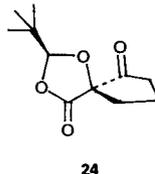
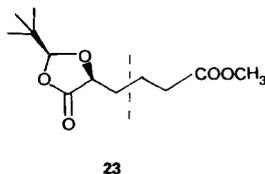
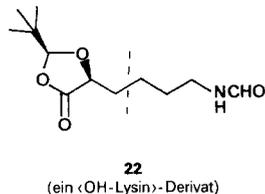
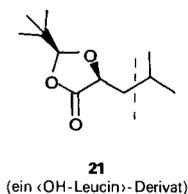
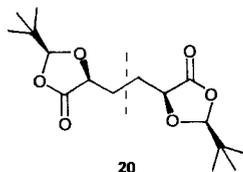
Mit der im *Exper. Teil* beschriebenen Elektrolyseapparatur (ungeteilte Zelle, rotierende Pt-Elektrode und Galvanostat) wurden die verschiedenen, an der OH-Gruppe geschützten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren allein ( $\rightarrow$  Dimere **8** und **20**) oder unter Zusatz von überschüssigem Malonsäure-monomethylester ( $\rightarrow$  **9**), Bernsteinsäure-monomethylester ( $\rightarrow$  **11**, **12**, **23**), von Isobuttersäure ( $\rightarrow$  **21**), oder von 4-(Formylamino)buttersäure ( $\rightarrow$  **22**)

<sup>2)</sup> Vor kurzem wurde die Methode wieder zur Synthese von Pheromonen angewendet [6], neuere Übersicht s. [4]. Chirale, nicht racemische Hydroxysäuren [7] und Glutaminsäure-Derivate [8] wurden schon früher durch Kolbe-Elektrolyse umgewandelt.

<sup>3)</sup> Inzwischen sind *beide* Enantiomere der 3-Hydroxybuttersäureester kommerziell zugänglich. Wahrscheinlich stammen diese aus der direkten asymmetrischen mikrobiologischen Hydroxylierung von Buttersäure oder aus der Hydratation von Crotonsäure.

<sup>4)</sup> Erstmals haben Lemieux und Giguere [15] Hefereduktionen von  $\beta$ -Ketoestern systematisch untersucht. Verbesserung der *ee*-Werte durch Versuchsführung [16], durch Variation der Substituenten (Ester langkettiger Alkohole [17] [18], Kaliumsalze der Ketosäuren [19]) oder durch nachträgliche Anreicherung [11] [13] [20] sind möglich.

in MeOH (40–100 ml pro 10 mmol chiraler Säure) unter  $N_2$  und unter Kühlung (10–20°) anodisch oxidiert. In den Formelbildern sind jeweils durch gestrichelte Linien die Komponenten angedeutet, aus denen die entsprechenden Produkte erhalten wurden. Diese fielen im Falle von Kupplungen, die zu Dimeren führen (**8**, **20**), in guten (60–70%), bei gekreuzten (**9**, **11**, **12**, **21–23**) Kupplungen in mässigen (35–60%) Ausbeuten an. In allen diesen Fällen konnten die Produkte leicht isoliert oder direkt weiterverarbeitet werden. Die Analyse der Produkte gibt keinen Anlass zur Annahme, dass die  $\beta$ -RO-substituierten Radikale, die Zwischenprodukte dieser Kupplungen auch nur teilweise racemisiert wären.



Die durch titanat-katalysierte Umesterung [21] freigesetzten trifluorierten  $\gamma$ - und  $\delta$ -Hydroxyester **10** bzw. **13** cyclisierten sich zu dem Fünfring- (**14**) bzw. Sechsringlacton (**19**). Die  $\delta$ -Acetoxyester (*R*)- und (*S*)-**11** wurden ohne Isolierung aus dem Rohprodukt der Elektrolyse zu den  $\delta$ -Hydroxysäuren verseift, die zu den  $\delta$ -Caprolactonen (*R*)- bzw. (*S*)-**18** cyclisiert wurden. Über die Bildung von Enolaten (wie z. B. **15** aus dem  $\gamma$ -Lacton **14**) konnten zudem diastereoselektiv (80–90% ds)  $\alpha$ -alkylierte Derivate wie das Methylierungsprodukt **16** und das Acton-Addukt **17** hergestellt werden.

Der Dioxolan-buttersäureester **23** ergab beim Behandeln mit Lithium-hexamethyldisilazid in 62% Ausbeute und über 95% Diastereoselektivität das Spiran **24**, dem wir aufgrund zahlreicher Analogien zu intermolekularen Umsetzungen von Dioxolanon-enolaten [14] die gezeigte Konfiguration zuordnen.

Die fünf- [22] und sechsgliedrigen Lactone von enantiomerenreinen oder angereicher-ten 4- und 5-Hydroxycarbonsäuren wurden schon vielfach hergestellt und als Ausgangsmaterialien zur EPC-Synthese von Naturstoffen eingesetzt. Ausser Racematspaltungen [23] wurden mikrobiologische Umsetzungen [24–27] und mehr oder weniger umständliche, vielstufige Synthesen, zum Beispiel auch aus Glutaminsäure [28a] oder anderen Aminosäuren [28b], aus Kohlenhydraten [29] oder aus  $\beta$ -Hydroxybuttersäure [30] verwendet<sup>5)</sup>. Der hier beschriebene elektrochemische Weg ist nicht nur einfach und kurz,

<sup>5)</sup> Umfangreicher, allgemeiner Übersichtsartikel über die Synthese von  $\gamma$ -Lactonen s. [31]. Eine Liste chiraler Synthesebausteine ('pool of chiral building blocks') findet sich in [32]. S. auch asymmetrische Halogenlactonierungen und verwandte Prozesse in der Übersicht [33]. Eine neuere Übersicht über  $d^3$ -Reagenzien zur  $\gamma$ -Lactonsynthese findet sich in [22a]. Bzgl. zwei verschiedene Arten von  $d^3$ -Reagenzien s. [22b] [30a].

sondern er liefert auch zum ersten Mal die chiralen, nicht racemischen  $\text{CF}_3$ -substituierten Lactone (**14**, **16**, **17**, **19**), aus denen zahlreiche trifluor-substituierte Analoge von Natur- und Wirkstoffen zugänglich sein dürften<sup>6)</sup>.

Gerade zu diesem Thema ist folgender kurzer Bericht über den Geruch<sup>7)</sup> der Sechsringlactone **18** und **19** interessant<sup>8)</sup>: a) (–)-(S)- $\delta$ -Caprolacton ((S)-**18**; 94% ee): typisch lactonisch, an Kokosnuss erinnernd, mit einer ausgeprägten Note von 'marc de raisin'. Runder und angenehmer, allerdings etwas schwächer als das (R)-Enantiomer. b) (+)-(R)- $\delta$ -Caprolacton ((R)-**18**; 100% ee): lactonisch, streng phenolisch-tierisch. Stärker als (S)-Enantiomer.

(–)-(R)-6,6,6-Trifluor- $\delta$ -caprolacton (**19**; 92% ee): erinnert eher an (S)- als an (R)- $\delta$ -Caprolacton<sup>9)</sup>, ohne ausgeprägte Noten. Schwächer als beide nicht-fluorierten Enantiomere.

Wir danken der Firma *Sandoz AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung, der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, und der *Lonza AG*, Visp, für die kostenlose Überlassung von wertvollen Ausgangsmaterialien. Unser Dank geht auch an Herrn *D. Manser* für die Bestimmung der Elementaranalysen. Ausserdem danken wir Herrn *Roland H. Weber* für die Durchführung einiger Vorversuche.

#### Experimenteller Teil

A) *Allgemeines*. Lsgm. und Reagentien: *Fluka (puriss.)* oder über geeignete Trocknungsmittel destillierte Solventien. GC: *Carlo-Erba-Fractovap-2457*. DC: DC-Fertigplatten, *Kieselgel 60 F<sub>254</sub>*; Entwicklung: Besprühen mit einer Lsg. von Phosphormolybdänsäure (25 g),  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (10 g), konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (60 ml) in  $\text{H}_2\text{O}$  (940 ml) und anschliessend durch Erhitzen sichtbar gemacht; für  $\text{CF}_3$ -enthaltende Verbindungen Besprühen, bis die Platte ganz nass wird, an der Luft langsam trocknen lassen, die Flecken erscheinen weiss auf gelb. 'Flash'-Chromatographie: über *Kieselgel 60* (230–400 mesh) nach [38] durchgeführt. Destillation: Kugelrohrföhen *Büchi-GKR-50*, Angabe der Temp. des Luftbades. Schmp. (unkorrigiert): *Büchi 510*, *Tottoli*-Apparatur. Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer 241* Polarimeter. IR: *Perkin-Elmer-283*-(KBr) und *-297*-Spektrometer (Film,  $\text{CHCl}_3$ ). <sup>1</sup>H-NMR: *Varian EM-390*,  $\delta$  in ppm bezogen auf TMS (= 0 ppm), Kopplungskonstante *J* in Hz. <sup>13</sup>C-NMR: *Varian-CFT-20*-Spektrometer, Breitband-Spektren sind angegeben,  $\delta$  in ppm bezogen auf TMS (= 0 ppm), Kopplungskonstante *J* mit <sup>19</sup>F in Hz. MS: *Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6M*, Intensität (in %) in Klammern.

B) *Elektrolyse*. Ein Potentiostat-Galvanostat (*Amel*, Modell 552) wurde zur Elektrolyse verwendet. Die Elektrolysen wurden galvanostatisch durchgeführt. Als Anode wurde eine rotierende Pt-Scheibe (1,09 cm<sup>2</sup>) benützt, als Kathode ein Pt-Gitter (6,2 oder 17,3 cm<sup>2</sup>). Eine ungeteilte Elektrolysezelle mit Kühlmantel wurde benützt. Die Temp. der Kühlflüssigkeit betrug +10 bis –20°, um das Reaktionsgemisch zwischen +10 und +20° zu halten. Die rotierende Elektrode (2000 bis 3000 n/min) sorgte für eine genügende Durchmischung. Um die Kondensation von  $\text{H}_2\text{O}$  aus der Luft zu vermeiden, wurden die Elektrolysen unter  $\text{N}_2$  durchgeführt.

<sup>6)</sup> So sollte die Reduktion von **9**, **10** oder **14** (vgl. die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von THP-geschütztem **6** [13]) das 5,5,5-Trifluor-1,4-pentandiol liefern, das – analog der publizierten Synthese [34] – in Trifluorbrefeldin eingebaut werden könnte. Aus dem Valerolacton **14** dürfte das trifluorierte Hauptenantiomere des Aggregationspheromons Sulcatol zugänglich sein [28], und aus dem Caprolacton **19** das  $\text{CF}_3$ -Analoge von Zearalenon [35], jeweils nach dem für die  $\text{CH}_3$ -Verbindung beschriebenen Verfahren.

<sup>7)</sup>  $\delta$ -Caprolacton hat Mücken-abstossende Eigenschaften [36], rechtsdrehende Lactone höherer aliphatischer  $\delta$ -Hydroxycarbonsäuren sind wichtige Aromastoffe [37].

<sup>8)</sup> Wir danken Dr. *G. Ohloff* für die Durchführung dieses Tests und für die Erlaubnis, das Ergebnis hier mitzuteilen.

<sup>9)</sup> Die Spezifikation (R) für **19** kommt ja durch veränderte Prioritätsreihenfolge der Substituenten am Chiralitätszentrum zustande; (R)-**19** entspricht also (S)-**18** und nicht (R)-**18**.

C) *Arbeitsvorschriften.* (*R*)-3-Acetoxy-4,4,4-trifluorbuttersäure (**6**,  $R^2 = \text{COCH}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ). Eine Lsg. von KOH (6,8 g, 120 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml) wurde zu (*R*)-3-Hydroxybuttersäureethylester<sup>10</sup>) (15,0 g, 80,6 mmol) bei 0° getropft. Nach 9 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch mit 4N HCl angesäuert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die org. Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lsgm. abgedampft. Trocknung i. HV. des Rückstandes lieferte 3-Hydroxy-4,4,4-trifluorbuttersäure (12,5 g) als weisse Kristalle, die mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  (8,31 ml, 88 mmol) und Pyridin (7,74 ml, 96 mmol) 20 h bei RT. gerührt wurde. Das Gemisch wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  gegossen, mit 1N HCl und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über  $\text{MgSO}_4$  und Abdampfen des Lsgm. wurde **6** ( $R^2 = \text{COCH}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ) als hygroskopische Kristalle isoliert. Destillation ergab ein reines Produkt (14,5 g, 90%). Sdp.  $140^\circ/5 \cdot 10^{-2}$  Torr. Schmp.  $52,2\text{--}53,0^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -5,0^\circ$  ( $c = 1,7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500–2500 (br.), 1760s, 1720s.  $^1\text{H-NMR}$ : 2,15 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,80–2,93 (m, 2 H–C(2)); 5,80 (sext.,  $J = 6,5$ , H–C(3)); 9,80 (br., COOH). MS: 182 (1), 154 (1), 141 (5), 123 (10), 101 (4), 95 (5), 77 (11), 61 (16), 43 (100), 15 (14). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_4$  (200,12): C 36,01, H 3,53; gef.: C 36,12, H 3,50.

(2*R*,5*R*)-Diessigsäure-[1,1,1,6,6,6-hexafluorhexan-2,5-diyl]diester (**8**). In MeOH (20 ml) wurde (*R*)-3-Acetoxy-4,4,4-trifluorbuttersäure (0,92 g, 4,6 mmol) gelöst, mit 0,5N NaOMe (0,025 mmol) teilweise neutralisiert und mit einer Stromdichte von  $i = 370$  mA (1,5 F/mol) elektrolysiert. Das MeOH wurde abgedampft und der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Nach Trocknung ( $\text{MgSO}_4$ ), Abdampfen des Lsgm. und Destillation erhielt man reines **8** (0,52 g, 72%). Sdp.  $100\text{--}110^\circ/11$  Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -21,8^\circ$  ( $c = 1,2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2960w, 1770s, 1380m, 1290s, 1220s, 1180s, 1150s.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,71 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,17 (s, 2  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 5,10–5,60 (m, H–C(2), H–C(5)). MS: 311 ( $M^+ + 1$ ), 267 (1), 250 (13), 190 (19), 171 (10), 139 (11), 103 (3), 61 (20), 44 (100), 28 (12). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_4$  (310,19): C 38,72, H 3,90; gef.: C 38,48, H 3,78.

(*R*)-5,5,5-Trifluor-4-hydroxyvaleriansäure-ethylester (**10**). In 60 ml MeOH wurden (*R*)-3-Acetoxy-4,4,4-trifluorbuttersäure (2,0 g, 10 mmol) und Malonsäure-monomethylester (7,1 g, 60 mmol) gelöst, dazu wurde 1N NaOMe (3,75 mmol) gegeben und das Gemisch mit einer Stromdichte von  $i = 460$  mA/cm<sup>2</sup> (1,5 F/mol) elektrolysiert. Nach Abdampfen des MeOH wurde der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst, mit ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lsg. und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lsgm. abgedampft. Das erhaltene Öl wurde in EtOH (250 ml) gelöst und mit Tetraethyltitanat (9,0 g, 40 mmol) 24 h unter Rückfluss gekocht. Das EtOH wurde bis auf 30 ml abgedampft, dann 1N HCl (100 ml) zugegeben und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknung ( $\text{MgSO}_4$ ) und Abdampfen des Lsgm. wurde **10** (1,12 g, 56%) durch 'Flash'-Chromatographie (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:3) isoliert. Zu analytischen Zwecken wurde ein Teil destilliert. Sdp.:  $120\text{--}130^\circ/10$  Torr.  $[\alpha]_D^{25} = +13,1^\circ$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3450 (br.), 2980m, 1715s, 1380w, 1280s, 1170s, 1130s.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,73–2,17 (m, 2 H–C(3)), 2,57 (t,  $J = 7$ , 2 H–C(2)); 3,33 (br., OH); 3,80–4,23 (m, H–C(4)); 4,17 (q,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). MS: 200 (0,5), 173 (4), 155 (100), 134 (9), 85 (60), 79 (19), 57 (28), 45 (31), 18 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$  (200,16): C 42,01, H 5,54; gef.: C 41,80, H 5,61.

(*R*)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexansäure-ethylester (**13**). Aus (*R*)-3-Acetoxy-4,4,4-trifluorbuttersäure (2,0 g, 10 mmol) und Bernsteinsäure-monomethylester (8,0 g, 60 mmol) wurde **13** (0,88 g, 41%) nach der Vorschrift für die Verbindung **10** hergestellt. Sdp.  $130^\circ/11$  Torr.  $[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ$  ( $c = 1,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3450 (br.), 2980m, 2940m, 1710s, 1380m, 1200s, 1170s, 1130s, 850w, 700m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,57–2,10 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,23–2,57 (m, H–C(5)); 4,17 (q,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$  (214,19): C 44,86, H 6,12; gef.: C 44,84, H 6,07.

(*R*)-5,5,5-Trifluor- $\gamma$ -valerolacton (**14**). In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) wurden **10** (2,0 g, 10 mmol) und TsOH (300 mg) 48 h unter Rückfluss gekocht. Jede 12 h wurde das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abgedampft und ersetzt. 'Flash'-Chromatographie ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan 1:1) lieferte **14** (1,20 g, 77%) und Edukt (0,42 g, 21%). Zu anal. Zwecken wurde ein Teil destilliert. Sdp.  $80\text{--}90^\circ/11$  Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -15,0^\circ$  ( $c = 1,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2990w, 1810s, 1470w, 1410m, 1290m, 1155s, 1080m, 965m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,23–2,83 (m, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 4,60–5,07 (m, H–C(4)). MS: 154 ( $M^+ + 6$ ), 138 (1), 135 (2), 110 (9), 107 (4), 85 (100), 69 (16), 41 (30), 29 (43). Anal. ber. für  $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$  (154,09): C 38,97, H 3,27; gef.: C 38,53, H 3,27.

(*R*)-6,6,6-Trifluor-5-hexanolid (**19**). Aus **13** (2,14 g, 10 mmol) wurde **19** (1,26 g, 75%) nach der Vorschrift für **14** hergestellt. Edukt **13** (0,43 g, 20%) wurde auch isoliert. Sdp.  $90\text{--}110^\circ/11$  Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -3,6^\circ$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2960w, 1745s, 1350w, 1280m, 1220s, 1160s, 1130s, 1075m, 970m, 930w, 690m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,57–2,30 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,43–2,83 (m, 2 H–C(2)); 4,47–4,93 (m, H–C(5)). MS: 168 ( $M^+ + 9$ ); 121 (4), 99 (75), 71 (32), 69 (23), 55 (57), 42 (100), 39 (31), 28 (40), 27 (39). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$  (168,12): C 42,87, H 4,20; gef.: C 42,63, H 4,22.

(*R*)- und (*S*)-3-Acetoxybuttersäure (**1** bzw. **4**;  $R^2 = \text{COCH}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ). (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-ethylester [**9**] bzw. (*S*)-3-Hydroxybuttersäure-ethylester [**11**] (13,2 g, 100 mmol) wurden zu einer 1N KOH-Lsg. (150 ml) bei 0°

<sup>10</sup>) Nach [**13**] hergestellt (92% ee).

gegeben und 12 h bei RT. gerührt. Nach Ansäuern mit konz. HCl wurde das Gemisch 24 h kontinuierlich mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Trocknung (MgSO<sub>4</sub>) und Abdampfen des Lsgm. lieferten die freie Hydroxysäure, die mit Ac<sub>2</sub>O (10,4 ml, 110 mmol) und Pyridin (9,7 ml, 120 mmol) bei 0° umgesetzt wurde. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf 1N HCl gegossen und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknung (MgSO<sub>4</sub>), Abdampfen des Lsgm. und Kugelrohrdestillation wurde 1 bzw. 4 (10,5 g, 71 %) isoliert. Sdp. 120–130°/5·10<sup>-2</sup> Torr,  $d_4^{20} = 1,091$ . 1:  $[\alpha]_D^{25} = -3,12^\circ$  (pur; [7a]:  $-2,86^\circ$  (pur)). 4:  $[\alpha]_D^{25} = +2,93^\circ$  (pur; [7a]:  $+2,78^\circ$  (pur)). IR: 3150 (br.), 2990s, 2940m, 1730s, 1380s, 1250s, 1190m, 1140m, 1105w, 1060s. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (d, J = 6, 3 H-C(4)); 2,03 (s, CH<sub>3</sub>CO); 2,37–2,87 (m, 2 H-C(2)); 5,07–5,53 (m, H-C(3)); 11,5 (s COOH).

(R)- und (S)-5-Hexanolid ((R)-18 und (S)-18). In MeOH (120 ml) wurden 1 bzw. 4 (3,65 g, 25 mmol) und Bernsteinsäure-monomethylester (19,8 g, 150 mmol) mit 1M NaOMe/MeOH (8,75 ml, 8,75 mmol) teilweise neutralisiert und mit einer Stromdichte von  $i = 460$  mA/cm<sup>2</sup> (1,5 F/mol) elektrolysiert. Das MeOH wurde abgedampft und zum Rückstand wurde KOH (14,7 g, 263 mmol) in H<sub>2</sub>O (150 ml) bei 0° gegeben. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, mit 4N HCl angesäuert und 24 h mit Et<sub>2</sub>O kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknung (MgSO<sub>4</sub>) und Abdampfen des Lsgm. erhielt man ein weisses Pulver (12,1 g), welches in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und 5 h unter einem Wasserabscheider mit TsOH (150 mg) am Rückfluss gekocht wurde. Die ungelöste Adipinsäure wurde abgentscht, das Filtrat mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeengt. Destillation des Rückstands lieferte (R)-18 bzw. (S)-18 (1,75 g, 61%) als farblose Flüssigkeit, die langsam kristallisierte. Sdp. 120–140°/11 Torr. Die Reinheit wurde durch Kapillar GC (Pluronic, 20 m, 70–200°) geprüft. IR (Film): 2970m, 1725s, 1380m, 1240s, 1065s, 930m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (d, J = 7, 3 H-C(6)); 1,47–2,13 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4)); 2,37–2,73 (m, 2 H-C(2)); 4,23–4,70 (m, H-C(5)).

(R)-18: Schmp. 31–32°,  $[\alpha]_D^{25} = +43,4^\circ$  (c = 2,1, EtOH); [23b]:  $[\alpha]_D^{25} = +30,9^\circ$  (c = 2,0, EtOH); [30b]:  $[\alpha]_D^{20} = +37,2^\circ$  (c = 1,8, EtOH); 93,7% ee.

(S)-18: Schmp. 29–31°.  $[\alpha]_D^{25} = -40,7^\circ$  (c = 2,2, EtOH); [23b]:  $[\alpha]_D^{25} = -30,4^\circ$  (c = 1,6, EtOH); [30b]:  $[\alpha]_D^{20} = -34,3^\circ$  (c = 2,1, CHCl<sub>3</sub>); 87,7% ee.

(2S,4R)-5,5,5-Trifluor-2-methyl-γ-valerolacton (16). Zu einer -78° kalten Lsg. von LiN(i-Pr)<sub>2</sub>, die aus (i-Pr)<sub>2</sub>NH (0,85 ml, 6 mmol) in 35 ml THF und 1,72M BuLi in Hexan (3,20 ml, 5,5 mmol) hergestellt wurde, tropfte man während ca. 5 min 14 (0,77 g, 5 mmol). Nach 45 min Rühren bei -78° wurde MeI (0,63 ml, 10 mmol) gegeben und über Nacht auf RT. erwärmen gelassen. Die Lsg. wurde auf 50 ml halbges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die org. Phase wurde mit NaHSO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Eindampfen des Lsgm. lieferte rohes 16 (0,69 g, 82%, 79% ds<sup>11</sup>). Reines 16 (448 mg, 52%; 92% ds) wurde nach 'Flash'-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und Kugelrohr-Destillation erhalten. Sdp. 90–100°/11 Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -26,9^\circ$  (c = 1,1, CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 2970w, 1790s, 1450w, 1390m, 1280m, 1130s, 1070m, 1030m, 800w, 700w, 640m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (d, J = 7, CH<sub>3</sub>-C(2)); 1,87–2,77 (m, H-C(2), 2 H-C(3)); 4,53–5,03 (m, H-C(4)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 15,91; 29,78; 32,26; 73,02 (q, J = 73); 125,01 (q, J = 281); Carbonyl-Signal fehlt. MS: 168 (M<sup>+</sup>; 11), 124 (23), 104 (8), 99 (57), 71 (26), 55 (100), 43 (26), 41 (37). Anal. ber. für C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (168,12): C 42,87, H 4,20; gef.: C 42,69, H 4,16.

(2R,4R)-5,5,5-Trifluor-2-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-γ-valerolacton (17). Das Enolat 15 (5 mmol) wurde nach dem Vorgehen für Verbindung 16 hergestellt. Bei -78° wurde Aceton (0,75 ml, 10 mmol) zugegeben. Nach ½ h Rühren bei -78° wurde die Lsg. auf 50 ml halbges., wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Abdampfen des Lsgm. lieferte rohes 17 (0,99 g, 93%, 92% ds<sup>12</sup>). 'Flash'-Chromatographie (Et<sub>2</sub>O/Pentan) und Kugelrohr-Destillation lieferten diastereoisomerenreines 17 (0,87 g, 80%). Sdp. 150–160°/11 Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$  (c = 1,3, CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 3500 (br.), 2990m, 1790s, 1470w, 1400m, 1290m, 1140s, 1090m, 1050m, 960w, 715w, 650w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30, 1,40 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 2,36–2,97 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 2,63 (br., OH); 4,76 (sext., J = 6, H-C(4)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 24,29; 26,89; 47,96; 70,87; 73,10 (q, J = 35); 123,49 (q, J = 280); 175,55. MS: 197 (14), 154 (11), 85 (39), 69 (12), 59 (95), 43 (100). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (212,17): C 45,29, H 5,23; gef.: C 45,14, H 5,47.

2,2'-Di(tert-butyl)-5,5'-ethylenlid [(2S,5S)-1,3-dioxolan]-4,4'-dion (20). In MeOH (40 ml) wurde 7 (nach [14] hergestellt; 2,02 g, 10 mmol) gelöst und teilweise mit Et<sub>3</sub>N (0,07 ml, 0,5 mmol) neutralisiert. Die Lsg. wurde mit einer Stromdichte von  $i = 370$  mA/cm<sup>2</sup> (1,5 F/mol) elektrolysiert. Nach Abdampfen des MeOH wurde der Rückstand in Et<sub>2</sub>O gelöst, mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>).

<sup>11</sup>) Aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (Methyl-C) bestimmt: Hauptdiastereoisomer bei 15,91 ppm, Nebendiastereoisomer bei 15,39 ppm.

<sup>12</sup>) Aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (C(2)-Signal) berechnet: Hauptdiastereoisomer bei 47,96 ppm; Nebendiastereoisomer bei 49,29 ppm.

Abziehen des Lsgm. und Trocknung im HV. ergaben **20** (0,88 g, 56%) als weisse, kristalline Substanz, die aus Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umkristallisiert wurde. Schmp. 105,5–106,5°.  $[\alpha]_D^{25} = +15,2$ ,  $[\alpha]_{431}^{25} = +40,3^\circ$  ( $c = 1,2$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 2980m, 2970m, 2920m, 2880m, 1790s, 1485m, 1460w, 1410m, 1370m, 1350w, 1320m, 1305w, 1230s, 1200s, 1130m, 1095m, 1040w, 1030w, 970s, 940w, 910w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,00 (s, 2 t-Bu); 1,77–2,33 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,20–4,50 (m, H–C(5, 5')); 5,15 (s, H–C(2, 2')). MS: 314 ( $M^+$ ; 0,5); 257 (59), 143 (89), 115 (100), 87 (70), 69 (57), 41 (47), 29 (23). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (314,20): C 61,13, H 8,34; gef.: C 61,06, H 8,29.

(2S,5S)-2-(tert-Butyl)-5-isobutyl-1,3-dioxolan-4-on (**21**). In MeOH (80 ml) wurden 7 (2,02 g, 10 mmol) und Isobuttersäure (8,00 g, 90 mmol) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (0,70 ml, 5 mmol) teilweise neutralisiert. Die Lsg. wurde mit einer Stromdichte von  $i = 370$  mA/cm<sup>2</sup> (1,35 F/mol) elektrolysiert. Das MeOH wurde abgedampft und **21** wurde durch 'Flash'-Chromatographie (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:4) isoliert. Nach Destillation erhielt man reines **20** (0,70 g, 35%). Sdp. 130°/10 Torr.  $[\alpha]_D^{25} = +4,4^\circ$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = +17,5^\circ$  ( $c = 1,1$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 2960s, 2940s, 2910m, 2880s, 1795s, 1480m, 1465m, 1405m, 1360m, 1350w, 1305m, 1195s, 1145m, 1135m, 1105s, 1040m, 990m, 970s, 940w, 900w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (m, t-Bu, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,20–2,20 (m, 2 H–C(1'), H–C(2')); 4,17–4,47 (m, H–C(5)); 5,17 (s, H–C(2)). MS: 156 (2), 143 (24), 115 (47), 101 (18), 87 (18), 5 (18), 69 (100), 57 (85), 41 (37), 29 (19). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (200,28): C 65,97, H 10,07; gef.: C 65,95, H 10,08.

4-(Formylamino)buttersäure. In 210 ml HCOOH wurde 4-Aminobuttersäure (1,03 g, 100 ml) gelöst. Bei 0° wurde Ac<sub>2</sub>O (170 ml) zugegropft. Nach 1 h Rühren bei RT. wurden die Überschüsse an HCOOH und Ac<sub>2</sub>O abgedampft. Der Rückstand wurde aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) und Pentan (150 ml) kristallisiert. Abnutschen und Trocknung i. HV. lieferten 4-(Formylamino)buttersäure (9,4 g, 71%) als weisses Pulver. Schmp. 108–109°. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)Aceton/(D<sub>6</sub>)DMSO): 1,73 (q,  $J = 7$ , 2 H–C(3)); 2,30 (t,  $J = 7$ , 2 H–C(2)); 3,20 (m, 2 H–C(4)); 7,80 (br., NH); 8,10 (s, CHO); 11,80 (br., COOH).

(2S,5S)-2-(tert-Butyl)-5-[4'-(formylamino)butyl]-1,3-dioxolan-4-on (**22**). In MeOH (80 ml) wurden 7 (1,54 g, 7,6 mmol) und 4-(Formylamino)buttersäure (6,0 g, 46 mmol) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (0,42 ml, 3 mmol) teilweise neutralisiert. Die Elektrolyse wurde mit einer Stromdichte von  $i = 370$  mA/cm<sup>2</sup> (1,5 F/mol) durchgeführt. Das MeOH wurde abgedampft. 'Flash'-Chromatographie des Rückstandes (Et<sub>2</sub>O/MeOH 20:1) lieferte **22** (0,95 g, 51%).  $[\alpha]_{436}^{25} = +19,1^\circ$  ( $c = 1,5$ , EtOH). IR (Film): 3300 (br.), 3050w, 2960m, 2870m, 1795s, 1665s, 1530m, 1480m, 1380m, 1200s, 1115m, 1040m, 980m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (s, t-Bu); 1,33–2,03 (m, 2 H–C(1'), 2 H–C(2')), 2 H–C(3')); 3,33 (m, 2 H–C(4')); 4,27 (m, H–C(5)); 5,13 (s, H–C(2)); 5,90 (br., NH); 8,17 (s, CHO). MS: 243 (0,5,  $M^+$ ), 186 (11), 158 (12), 130 (100), 112 (18), 101 (14), 85 (40), 57 (40), 41 (24). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO (243,31): C 59,24, H 8,70, N 5,76; gef.: C 58,99, H 8,83, N 5,76.

(2'S,4'S)-2'-(tert-Butyl)-5'-oxo-1',3'-dioxolan-4'-buttersäure-methylester (**23**). In MeOH (100 ml) wurden 7 (2,02 g, 10 mmol) und Bernsteinsäure-monomethylester (10,6 g, 80 mmol) teilweise mit Et<sub>3</sub>N (0,70 ml, 5 mmol) neutralisiert und mit einer Stromdichte von  $i = 370$  mA/cm<sup>2</sup> (1,25 F/mol) elektrolysiert. Das MeOH wurde abgedampft und der entstandene Adipinsäure-dimethylester bei 65°/8·10<sup>-2</sup> Torr abdestilliert. Der Rückstand lieferte nach 'Flash'-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und Destillation **23** (1,04 g, 42%). Sdp. 90–100°/8·10<sup>-2</sup> Torr.  $[\alpha]_D^{25} = +6,3^\circ$  ( $c = 1,2$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 2950m, 2860w, 1790s, 1730s, 1475w, 1430w, 1400w, 1355w, 1190s, 1110m, 970m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (s, t-Bu); 1,80 (m, 2 H–C(1), 2 H–C(2)); 2,33 (m, 2 H–C(3)); 3,60 (s, CH<sub>3</sub>OOC); 4,17 (m, H–C(4')); 5,07 (s, H–C(2')). MS: 2,44 ( $M^+$ ; 0,2), 213 (8), 187 (24), 159 (90), 131 (68), 99 (100), 71 (73), 57 (74), 55 (39), 43 (34), 41 (43), 29 (25). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (244,29): C 59,00, H 8,25; gef.: C 59,14, H 8,41.

(2S,5R)-2-(tert-Butyl)-1,3-dioxaspir[4.4]nonan-4,6-dion (**24**). Eine Li-HMDS-Lsg. (aus 1,1,1,3,3,3-Hexamethylsilylazlan (0,26 ml, 1,25 mmol) in 10 ml THF und 1,72m BuLi in Hexan (0,59 ml, 1 mmol) bei –78° hergestellt) wurde zu einer Lsg. von **23** (244 mg, 1 mmol) in 15 ml THF bei –78° gegeben. Nach 1 h Rühren bei –78° wurde das Gemisch mit AcOH (0,2 ml) neutralisiert und in 50 ml Et<sub>2</sub>O gegossen. Die org. Phase wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand liefert nach 'Flash'-Chromatographie (Pentan/Et<sub>2</sub>O 5:1) Edukt (76 mg, 31%) und diastereomerenreines **24** (91 mg, 43%<sup>13</sup>) als weisse Kristalle. Schmp. 74,8–76,4°.  $[\alpha]_D^{25} = +29,1^\circ$  ( $c = 1,2$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 2980m, 2920m, 1975s, 1740s, 1485m, 1465m, 1410m, 1190m, 1160s, 1070s, 960s. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (s, t-Bu); 1,97–2,67 (m, 2 H–C(7), 2 H–C(8), 2 H–C(9)); 5,60 (s, H–C(2)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 18,06, 23,25, 32,46, 34,66, 35,88, 83,79, 110,59, 170,71, 211,40. MS: 212 (31,  $M^+$ ), 155 (29), 126 (45), 99 (69), 98 (73), 78 (100), 57 (67), 42 (52). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212,55): C 62,25, H 7,60; gef.: C 62,14, H 7,62.

<sup>13</sup>) Ausbeute 62% bezogen auf nicht zurückgewonnenes **23**.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Kolbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 69, 257.  
[2] H. Hofer, M. Moest, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 323, 284.  
[3] Übersicht: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259, *ibid. Int. Ed.* **1979**, 18, 239.  
[4] Übersicht: H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 978; *ibid. Int. Ed.* **1981**, 20, 911.  
[5] D. Seebach, E. Hungerbühler, in 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed. R. Scheffold, Salle + Sauerländer Verlag, Aarau, 1980.  
[6] K. Mori, M. Kato, S. Kuwahara, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 861; K. Mori, S. Kuwahara, H. Veda, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2439; J. Takahashi, K. Mori, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1979**, 43, 1605.  
[7] a) K. Serck-Hansen, S. Ställberg-Stenhagen, E. Stenhagen, *Arkiv Kemi* **1953**, 5, 203; b) K. Serck-Hansen, *ibid.* **1957**, 10, 135; c) R. Brettle, N. Polgar, W. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2802; d) R. Brettle, F. S. Holland, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3678; e) R. Brettle, D. W. Latham, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 906.  
[8] R. F. Nutt, R. G. Strachan, D. F. Veber, F. W. Holly, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3078.  
[9] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 495.  
[10] D. Seebach, M. F. Züger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2747.  
[11] D. Seebach, M. A. Sutter, R. A. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* **1984**, 63, 1.  
[12] D. Seebach, M. F. Züger, F. Giovannini, B. Sonnleitner, A. Fiechter, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 155; *ibid. Int. Ed.* **1984**, 23, 151; D. Seebach, F. Giovannini, B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 958.  
[13] D. Seebach, P. Renaud, W. B. Schweizer, M. F. Züger, M.-J. Brienne, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1843.  
[14] D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313.  
[15] R. V. Lemieux, J. Giguere, *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 678.  
[16] B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 485.  
[17] B. Zhou, A. S. Gopalan, F. Van Middlesworth, W.-R. Shieh, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5925.  
[18] K. Mori, H. Mori, T. Sugai, *Tetrahedron* **1985**, 41, 919.  
[19] M. Hiram, M. Shimizu, M. Iwashita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 599.  
[20] E. Hungerbühler, D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1467.  
[21] D. Seebach, E., Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. F. Züger, *Synthesis* **1982**, 138.  
[22] a) D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 930; *ibid. Int. Ed.* **1984**, 23, 932; b) H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 895; *ibid. Int. Ed.* **1984**, 23, 898.  
[23] a) J. L. Coke, A. B. Richon, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3516; b) W. H. Pirkle, P. E. Adams, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2169.  
[24] G. T. Muys, B., van den Ven, A. P. De Jonge, *Appl. Microbiol.* **1963**, 11, 389.  
[25] Y. Naoshima, H. Ozawa, H. Kondo, S. Hayashi, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 1431.  
[26] S. Servi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2023.  
[27] T. Fujisawa, T. Itoh, M. Nakai, T. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 771.  
[28] a) K. Mori, *Tetrahedron* **1975**, 31, 3011; b) K. Mori, T. Otsuka, *ibid.* **1985**, 41, 547.  
[29] C. Papageorgiou, C. Benezra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 6041.  
[30] A) C. Nájera, M. Yus, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 289; b) K. Mori, S. Senda, *Tetrahedron* **1985**, 41, 541.  
[31] Übersicht: S. Kano, S. Shibuya, T. Ebata, *Heterocycles* **1980**, 14, 661.  
[32] Übersicht: J. W. Scott, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, J. W. Scott, Academic Press, Orlando, **1984**, Vol. 4, S. 1.  
[33] Übersicht: P. A. Bartlett, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, **1984**, Vol. 3, S. 411.  
[34] T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3021.  
[35] D. Taub, N. N. Girotra, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2443.  
[36] *Chem. Abstract* 99: P 189818f.  
[37] J. Boldingh, R. J. Taylor, *Nature (London)* **1962**, 194, 909.  
[38] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.