

## 54. Optisch aktive Alkohole aus 1,3-Dioxan-4-onen: eine praktikable Variante der enantioselektiven Synthese unter nucleophiler Substitution an Acetal-Zentren<sup>1)</sup>

von Dieter Seebach\*, René Imwinkelried<sup>2)</sup> und Gerhard Stucky<sup>3)</sup>

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

(16. XII. 86)

---

### Optically Active Alcohols from 1,3-Dioxan-4-ones. A Practical Version of Enantioselective Synthesis with Nucleophilic Substitution at Acetal Centers

Secondary alcohols in enantiomeric excesses above 90% are accessible from 2-substituted 6-methyl-1,3-dioxan-4-ones (*Scheme 4*). The dioxanones are prepared from aldehydes and readily available (*R*)- or (*S*)-3-hydroxybutanoic acid. Treatment of the dioxanones with silyl nucleophiles or triisopropoxy(methyl)titanium in the presence of  $[Cl_3TiX]$  yields the corresponding 3-alkoxy acids in diastereoselectivities  $\geq 95\%$ . The 'chiral auxiliary' is removed from the alkoxy acids by treatment with  $LiN(i-Pr)_2$  to give the secondary alcohols with  $\geq 90\%$  ee. *cis/trans*-Mixtures (9:1) of the dioxanones furnish products of the same configurational purity as those obtained from pure *cis*-isomers. In comparison with other variants of enantioselective syntheses with nucleophilic substitution at acetal centers, the following advantages of the dioxanone method are noteworthy: *i*) (*R*)- and (*S*)-3-hydroxybutanoic acids are both readily available; *ii*) reactions are not sensitive to changes in conditions; *iii*) the 'chiral auxiliary' is removed simply by base elimination, no oxidation is required; *iv*) no chromatographic purification steps are necessary. The overall reaction described here is an enantioselective nucleophilic addition to aldehydes with concomitant dehydration of enantiomerically pure 3-hydroxybutanoic to crotonic acid.

---

**Einleitung und Problemstellung.** – Über die Herstellung von optisch aktiven Alkoholen durch nucleophile Substitution an Acetal-Zentren wurde in jüngster Zeit von verschiedenen Arbeitsgruppen berichtet [1–28]. Bei dieser Methode wird ein Aldehyd oder ein Keton im ersten Schritt mit einem enantiomerenreinen Diol in ein cyclisches Acetal übergeführt. Anschliessend erfolgt eine diastereoselektive *Lewis*-Säure induzierte Substitution am Acetal-Zentrum zum Substitutionsprodukt, aus welchem der optisch aktive Alkohol freigesetzt wird. Der Vorteil dieser Methode liegt in der grossen Variationsmöglichkeit der verwendbaren Nucleophile: Allylsilane, Silylacetylene, Silyl-cyanide,  $\alpha$ -Silylketone, Silyl-enol-ether, Silyl-ether, Silyl-eten-acetale, Alkyl-*Grignard*- und Alkyl-Lithium-Reagenzien, Alkyl-trihalogenotitan und Dialkyl-cuprate. Falls Ketone umgesetzt werden, können die entsprechenden Acetale mit  $Et_3SiH/TiCl_4$  oder Aluminiumhydriden geöffnet werden. Da bei dieser Methode der chirale Hilfsstoff verloren geht, hängt ihre Anwendung vor allem von dessen Zugänglichkeit oder Preis ab. Mit den von 2,3-Butandiol abgeleiteten Acetalen **1** (*Schema 1*) sind die Selektivitäten meist ungenügend ( $\leq 90\%$  ds) und die Spaltung der resultierenden  $\alpha$ -Alkoxyalkohole schwierig [2–5]. Mit

<sup>1)</sup> Vorläufige Mitteilung, s. [26].

<sup>2)</sup> Teil der Dissertation (Nr. 8142) von R. I., ETH Zürich, 1986.

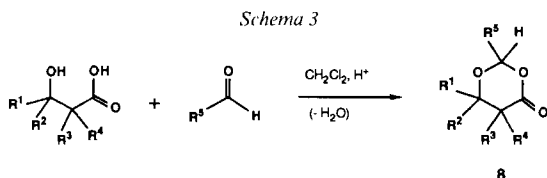
<sup>3)</sup> Diplomarbeit von G. S., ETH Zürich, 1985.



reoselektivitäten der Substitutionen ungenügend sind, scheint dies keine attraktive Variante der nucleophilen Substitution an Acetalzentren zu sein.

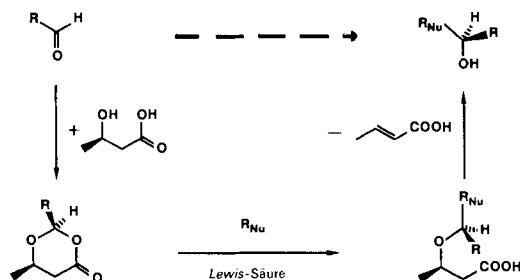
Aus Valin hergestellte Oxazolidinone erwiesen sich in unseren Händen als sehr stabil; verschiedene Versuche, an diesen Derivaten mit Allyltrimethylsilan/TiCl<sub>4</sub> nucleophile Substitutionen durchzuführen, scheiterten.

Im Zusammenhang mit der Herstellung von optisch aktiven Alkoholen über *offenket-tige* Acetal-Derivate [28] stiessen wir auf drei Veröffentlichungen von *Aeyräs* und *Pihlaja*, in welchen über die Herstellung und Konformationsanalyse von 1,3-Dioxan-4-onen **8** berichtet wurde [32–34]. Diese Verbindungen wurden aus verschiedenen racemischen



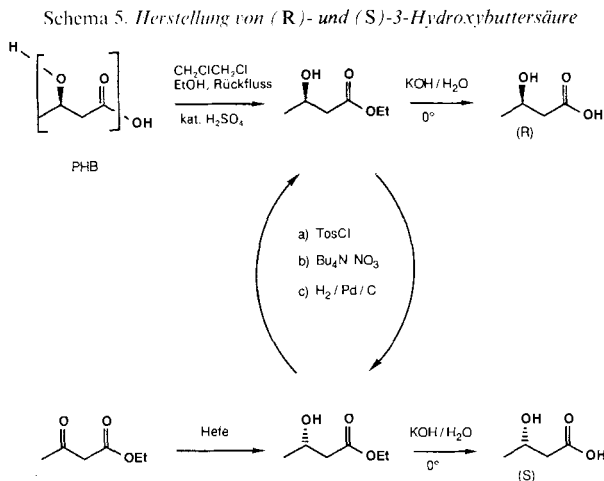
3-Hydroxy-säuren und Aldehyden hergestellt (*Schema 3*); unter anderem wurde auch 3-Hydroxybuttersäure verwendet. Solche 1,3-Dioxan-4-one schienen uns *die* idealen Acetal-Derivate für nucleophile Substitutionsreaktionen an Acetal-Zentren zu sein (*Schema 4*): Als enantiomerenreine 3-Hydroxy-säuren bieten sich (*R*)- und (*S*)-3-Hydroxybuttersäure an, welche in unserer Gruppe schon oft als enantiomerenreine Bausteine benutzt wurden (s. unten); nach *Aeyräs* und *Pihlaja* bildet sich aus 3-Hydroxybuttersäure und Paraldehyd das 2,6-Dimethyl-1,3-dioxan-4-on als *cis/trans*-Gemisch (95:5) [32] (unter Umständen sollte das *cis*-Isomere rein erhalten werden können); bei der anschliessenden

Schema 4. Herstellung von optisch aktiven Alkoholen über 1,3-Dioxan-4-one



nucleophilen Substitution am Acetal-Zentrum der 1,3-Dioxan-4-one muss die Carboxylat-Gruppe die bessere Abgangsgruppe sein; durch Behandlung der resultierenden  $\beta$ -Alkoxy-säuren mit Base könnten die optisch aktiven Alkohole freigesetzt werden; eine zusätzliche Oxidation vor der Eliminierung, wie bei der Verwendung von 2,4-Pentandiol, wäre nicht notwendig. Tatsächlich lässt sich die in *Schema 4* skizzierte Sequenz realisieren; die einzelnen Schritte sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

**Die Hydroxybuttersäure.** – (*R*)- und (*S*)-3-Hydroxybuttersäure sind beide in grossen Mengen zugänglich (*Schema 5*). Das (*R*)-Enantiomere kann leicht aus dem wohlfeilen Poly(hydroxybuttersäureester) (PHB) hergestellt werden. Das Biopolymer PHB wird in



mehreren Tonnen pro Jahr industriell produziert<sup>4</sup>). PHB ist neben Glykogen das meist verbreitete Reservematerial von Mikroorganismen [35]. Durch Erhitzen von PHB in 1,2-Dichlorethan/EtOH (oder MeOH) unter Zusatz einer katalytischen Menge H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird der monomere (*R*)-konfigurierte Ethyl- (oder Methyl-)Ester in mol-Mengen erhalten [36]. (*S*)-3-Hydroxybuttersäure ist durch Hefe-Reduktion von Acetessigester zugänglich [37]. Beide Enantiomere sind z. B. durch die in *Schema 5* angegebene Reaktionssequenz ineinander überführbar [38] [39]; im übrigen sind sie teure Handelsprodukte. Aus (*R*)- und (*S*)-Hydroxybuttersäure-Derivaten sind eine Vielzahl von chiral-nichtracemischen Synthese-Bausteinen zugänglich [39].

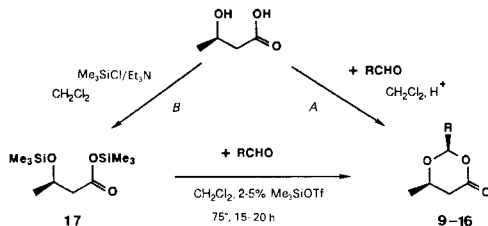
**Herstellung der 1,3-Dioxan-4-one.** – Die 1,3-Dioxan-4-one konnten durch zwei verschiedene Methoden hergestellt werden (s. *Tab. 1*, oben).

*Methode A.* Unter Säurekatalyse und azeotroper Entfernung des Reaktionswassers setzten sich aliphatische Aldehyde [32] mit 3-Hydroxybuttersäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in 70–90% zu den Dioxanonen **9–15** um (*Tab. 1*).

Pyridinium-4-toluolsulfonat (5–10 mol-%) und die sauren Ionenaustauscher *Dowex 50 × 8* und *Amberlyst* erwiesen sich als die tauglichsten Katalysatoren. Bei Verwendung von Pyridinium-4-toluolsulfonat konnten die Reaktionen auch in Benzol durchgeführt werden (kürzere Reaktionsdauer); *Dowex 50 × 8* und *Amberlyst* verursachten in Benzol teilweise eine Polymerisation und H<sub>2</sub>O-Abspaltung von 3-Hydroxybuttersäure. Dieselben Nebenreaktionen traten bei Verwendung von TsOH bereits in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf. Bei tiefsiedenden (Sdp. < 120°) Aldehyden wurden 2–4 Äquiv. Aldehyd benutzt. Der Überschuss wurde nach der Aufarbeitung im Vakuum abdestilliert. Bei höhersiedenden Aldehyden wurde die Reaktion mit 1,5–2 Äquiv. Hydroxybuttersäure durchgeführt. Der Überschuss Hydroxysäure wurde durch Extraktion des Reaktionsgemisches mit kalter ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt und kann, falls erwünscht, zurückgewonnen werden.

Dioxanone von aromatischen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden konnten trotz zahlreicher Versuche mit diesem Verfahren nicht hergestellt werden. Die Dioxanone **9–15** fielen als *cis/trans*-Gemische (9:1) an. Das Diastereoisomerenverhältnis wurde durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie der Rohprodukte bestimmt. Das Acetal-H-Atom des

<sup>4</sup>) PHB ist erhältlich von *Marlborough Biopolymers Ltd. MBL*, Elta House, Yarm Road, Stockton-on-Tees, Cleveland TS18 3RX, England (c/o Dr. J. Adsetts).

Tab. 1. Herstellung der 1,3-Dioxanone **9-16** nach Methode A und B

Dioxanon	R	Ausbeute an <i>cis</i> -Diastereoisomer [%] (Methode)
<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	60 (A)
<b>10</b>	PHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	60 (A); 81 (B)
<i>ent</i> - <b>10</b> <sup>a)</sup>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	58 (A)
<b>11</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	71 (A)
<b>12</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	66 (A)
<b>13</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	61 (A)
<b>14</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	40 (A); 65 (B)
<b>15</b>	Cl <sub>3</sub> C	50 (A)
<b>16</b>	Ph	0 (A); 84 (B)

<sup>a)</sup> 92% ee.

*trans*-Isomeren weist eine Tieffeldverschiebung von *ca.* 0,15 ppm auf. In einem Fall (Dioxanon **9**) wurde durch Kapillar-GC ein *cis/trans*-Verhältnis von 91:9 bestimmt. Durch Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan wurden die reinen *cis*-Isomeren erhalten (Tab. 1). Bei Raumtemperatur flüssige 1,3-Dioxan-4-one liessen sich bei -75° umkristallisieren.

**Methode B.** Nach einem Acetalisierungsverfahren von *Noyori* und Mitarbeitern [40a] unter Verwendung von Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat (Me<sub>3</sub>SiOTf) wurden die Dioxanone **10**, **14** und **16** aus 3-Hydroxy-*O,O'*-bis(trimethylsilyl)buttersäure (**17**) hergestellt.

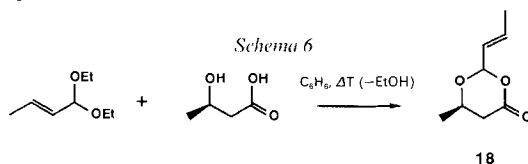
Die Disilyl-Verbindung **17** konnte im 40-g-Maßstab in 94% Ausbeute aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure erhalten werden (Tab. 1, oben). Die Dioxanone entstanden in hohen Ausbeuten (> 90%) durch Zugabe von 2-4 mol-% Me<sub>3</sub>SiOTf zu einer Mischung von **17** (1,1 Äquiv.) und Aldehyd bei -78° in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach 15-20 h Rühren bei -78° wurde das Reaktionsgemisch mit 0,1 Äquiv. Pyridin versetzt und nach dem Aufwärmen auf 0° einmal mit kalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Falls das Reaktionsgemisch vor der Pyridinzugabe auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde, zersetzten sich die Dioxanone.

Die Produkte fielen chemisch rein an (<sup>1</sup>H-NMR). Das *cis/trans*-Verhältnis betrug in allen Fällen 97:3. Die Reaktion ist auch mit aromatischen Aldehyden durchführbar (s. **16**, Tab. 1).

Auf Grund der höheren Ausbeuten (vollständiger Umsatz des eingesetzten Aldehyds), der höheren Stereoselektivität und der mildereren Reaktionsbedingungen ist die Herstellung von 1,3-Dioxan-4-onen nach **Methode B** brauchbarer.

α,β-Ungesättigte Aldehyde konnten weder nach **Methode A** noch nach **Methode B** acetalisiert werden. Viele Versuche mit Crotonaldehyd und Zimtaldehyd in verschiedenen Lösungsmitteln (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Hexan, Benzol), mit und ohne Katalysatoren (Pyridinium-4-toluolsulfonat, *Dowex 50 × 8*), schlugen fehl. Durchführung der Reaktion bei Raum-

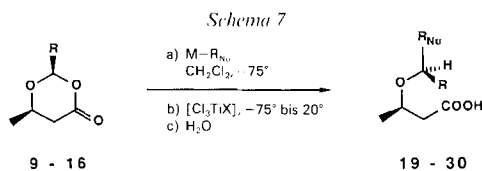
temperatur unter Zusatz von Molekularsieb lieferte die Ausgangsverbindungen zurück. Einzig die Umsetzung von 1,1-Diethoxy-2-buten mit 3-Hydroxybuttersäure *ohne* Katalysator in Benzol unter azeotroper Entfernung des freigesetzten EtOH ergab das gewünschte Dioxanon **18** in ca. 50% Rohausbeute (*Schema 6*). Die Verbindung **18** ist sehr hydrolyse-empfindlich und konnte durch Destillation nicht rein erhalten werden. Alle spektroskopischen Daten (MS,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Entkopplungsexperimente),  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR) stimmen jedoch mit der Struktur **18** überein.



Die Zuordnung der *cis*-Konfiguration der 1,3-Dioxan-4-one erfolgte durch NOE-Messungen ( $^1\text{H-NMR}$ , 300 MHz) mit dem Derivat **14** und Spektrenvergleich.

**Substitutionsreaktionen unter Ringöffnung der 1,3-Dioxan-4-one.** – Die Umsetzung der *cis*-1,3-Dioxan-4-one **9–16** mit Nucleophilen erfolgte nach *Schema 7*. Die Dioxanone wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ca. 0,4M) bei  $-78^\circ$  nacheinander mit 1,3–2 Äquiv. Nucleophil und 1,1 Äquiv.  $[\text{Cl}_3\text{TiX}]$  (X = Cl oder  $\text{OCHMe}_2$ , s. unten) versetzt und innerhalb 10–15 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die anfallenden  $\beta$ -Alkoxy-säuren konnten durch basische Extraktion ohne Chromatographie in überwiegend hohen Ausbeuten (*Tab. 2*) chemisch rein erhalten werden. Die Diastereoselektivitäten der Reaktionen wurden durch  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie der Säuren und GC-Analyse (OV 1701, 18 m Kapillarsäule) von deren Methylestern (aus den Rohprodukten hergestellt) bestimmt.

Die ersten orientierenden Versuche wurden mit dem Nucleophil *Allyltrimethylsilan* ( $\text{M-R}_{\text{Nu}} = \text{MeSi-CH}_2\text{CH=CH}_2$ ) durchgeführt. Die Umsetzung der Dioxanone **10–15** mit  $\text{TiCl}_4$  nach *Schema 7* während 30 min bei  $-75^\circ$  lieferte die allylierten Produkte **19–23** in mässiger Diastereoselektivität (62–92%; *Nr. 1–5, Tab. 2*). Einzig das Trichlormethyl-Derivat **15** reagierte erst bei höherer Temperatur ( $-75^\circ$  bis  $20^\circ$ ) in geringerer Ausbeute, aber mit höchster Selektivität (92% ds). Die  $\beta$ -Alkoxy-säuren fielen als viskose Öle an. Das jeweilige Hauptdiastereoisomere konnte weder durch Tieftemperaturkristallisation noch durch Chromatographie angereichert werden. Probenentnahmen bei einigen Umsetzungen liessen erkennen, dass die Reaktionen schon nach wenigen Minuten beendet waren. Um die hohe Reaktivität der Dioxanone gegenüber Allyltrimethylsilan zu vermindern, wurde dann statt  $\text{TiCl}_4$  die schwächere *Lewis*-Säure  $[\text{Cl}_3\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)]$  verwendet. Und tatsächlich stiegen die Selektivitäten der Substitutionsreaktionen bei gleichbleibender Ausbeute auf über 95% an (*Nr. 7–9, Tab. 2*). Einzig das viel reaktivere, sehr hydrolyse-empfindliche phenyl-substituierte Dioxanon **16** reagierte noch unselektiv (63% ds). Ein Phenyl-Rest an C(2) der 1,3-Dioxan-4-one begünstigt eine Substitution sowohl nach dem  $\text{S}_{\text{N}}1$ - als auch nach dem  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus. *Mashraqui* und *Kellogg* beobachteten, dass phenyl-substituierte Dioxolanone **6** ebenfalls viel reaktiver als die entsprechenden alkyl-substituierten Derivate sind [25] (s. *Schema 2*). Versuche, das Dioxanon **16** mit der schwächeren *Lewis*-Säure  $[\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)_2]$  umzusetzen, schlugen fehl, da als Hauptprodukt 4-(1'-Methylethoxy)-4-phenyl-1-buten [28] isoliert wurde. Dieses entsteht möglicherweise durch Umacetalisierung des Dioxanons. Wurde die Allylierungsreaktion des Dioxanons **10** durch eine katalytische Menge (10 mol-%)  $\text{Me}_3\text{SiI}$  [41] induziert, betrug

Tab. 2. Herstellung der  $\beta$ -Alkoxy-säuren **19-30** unter Substitution am Acetal-C-Atom nach Schema 7

Nr.	Edukt		Lewis-Säure X in [Cl <sub>3</sub> TiX]	Produkt				
	R	% <i>cis</i> - Isom.		R <sub>Nu</sub>	Ausbeute [%]	ds [%]		
1	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl	<b>19</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	95	87
2	<b>11</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	> 98	Cl	<b>20</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	82	82
3	<b>13</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	96	Cl	<b>21</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	95	73
4	<b>14</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	> 98	Cl	<b>22</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	91	62
5	<b>15</b>	Cl <sub>3</sub> C	> 98	Cl	<b>23</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	45	92
6	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Me <sub>3</sub> Si <sup>d)</sup>	<b>19</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	86	66
7	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	OCHMe <sub>2</sub>	<b>19</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	95	97 <sup>b)</sup>
8	<i>ent</i> - <b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	OCHMe <sub>2</sub>	<i>ent</i> - <b>19</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	87	97 <sup>c)</sup>
9	<b>12</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	90	OCHMe <sub>2</sub>	<b>24</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	99	96
10	<b>16</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	> 98	OCHMe <sub>2</sub>	<b>25</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	52	63
11	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl	<b>26</b>	CH≡C	87	98.5
12	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	90	Cl	<b>26</b>	CH≡C	77	98
13	<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	91	Cl	<b>27</b>	CN	65	98.5
14	<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	91	Cl (10%)	<b>27</b>	CN	93	94 <sup>d)</sup>
15	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl	<b>28</b>	CN	99	98
16	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl (10%)	<b>28</b>	CN	99	98
17	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl	<b>29</b>	EtOOCCH <sub>2</sub>	44	≥ 98
18	<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	> 98	Cl	<b>30</b>	CH <sub>3</sub>	88	98.5

<sup>a)</sup> 10 Mol-%, statt Cl<sub>3</sub>TiX. <sup>b)</sup> Umsetzung bei 0°: 95% ds. <sup>c)</sup> 92% cc. <sup>d)</sup> RT.

die Diastereoselektivität bloss 66% (*Nr. 6, Tab. 2*). Durchführung der Reaktion bei höherer Temperatur erniedrigt die Selektivität nur schwach (*Nr. 7, Fussnote b* in der *Tab. 2*).

Erstaunlicherweise verlief die Allylierung eines *cis/trans*-Gemisches (9:1) des Acetals **12** mit 96% Diastereoselektivität (*Nr. 9, Tab. 2*). Dieser überraschende Befund wurde von *Mashraqui* und *Kellogg* bei der analogen Reaktion von Dioxolanonen **6** ebenfalls beobachtet [25] (s. *Schema 2*). Bei Reaktionen mit anderen Nucleophilen konnte dieser Effekt bestätigt werden (s. unten). Da die nach *Methode B* (s. *Tab. 1*) hergestellten 1,3-Dioxan-4-one in über 90% Ausbeute chemisch rein anfielen, konnten sie ohne Anreicherung direkt für die nucleophilen Substitutionsreaktionen eingesetzt werden.

Umsetzungen mit anderen Nucleophilen sind ebenfalls möglich. Reaktion mit *Bis(tri-methylsilyl)acetylen* lieferte die Acetylen-substituierte  $\beta$ -Alkoxy-säure **26** (R<sub>Nu</sub> = C≡C-H) in 98% ds (*Nr. 11, 12*); die Me<sub>3</sub>Si-Gruppe wird während der wässrigen Aufarbeitung abgespalten. Mit Me<sub>3</sub>SiCN wurden die Cyanhydrin-Derivate **27** und **28** (R<sub>Nu</sub> = CN) erhalten (*Nr. 13-16*). Das Trichlormethyl-acetal **15** reagierte mit Silyl-cyanid nicht; es wurde nach der Hydrolyse mit 0,1N HCl quantitativ zurückgewonnen. Bei beiden Nucleophilen wurden unabhängig vom *cis/trans*-Verhältnis des Dioxanons mit

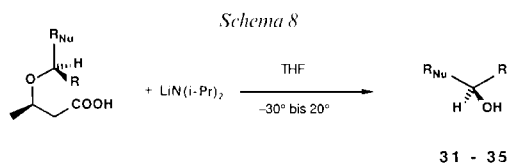
TiCl<sub>4</sub> hohe Selektivitäten erreicht (*Nr. 11, 12 und 13, 14*). Die Reaktion konnte sogar mit katalytischen Mengen TiCl<sub>4</sub> (10 mol-%) ohne Einbusse der Selektivität durchgeführt werden (*Nr. 14, 16*). Vielleicht wirkt das bei der Reaktion freigesetzte Me<sub>3</sub>SiCl aktivierend (Silylierung am Carbonyl-O-Atom oder als *Lewis*-Säure). Andererseits ist es denkbar, dass das nach der Substitution vorliegende Titan-carboxylat in ein Trimethylsilyl-carboxylat überführt und dabei TiCl<sub>4</sub> regeneriert wird (Ti-O und Si-O haben ähnliche Bindungsenergien: 115–130 kcal/mol). Ohne *Lewis*-Säure-Aktivierung reagieren die Silyl-Nucleophile mit den Dioxanonen nicht.

Das (*tert*-Butyldimethylsilyl)-keten-acetal von AcOEt [CH<sub>2</sub>=C(OEt) (OSi(*t*-Bu)-Me<sub>2</sub>)] reagierte mit dem Acetal **10** völlig diastereoselektiv zum Substitutionsprodukt **29** (R<sub>Nu</sub> = EtOOCCH<sub>2</sub>) (*Nr. 17, Tab. 2*). Interessant wäre in diesem Zusammenhang die Reaktion mit Silyl-keten-acetalen von Propion- und längerkettigen Carbonsäureestern, weil ein zusätzliches stereogenes Zentrum aufgebaut würde. Entsprechende Versuche wurden bislang noch nicht durchgeführt.  $\alpha$ -(Trimethylsilyl)carbonsäureester und (Trimethylsilyl)-enol-ether von Acetophenon und Cyclopentanon (beide käuflich) reagierten unter den genannten Bedingungen nicht.

Verschiedene Versuche mit MeLi und MeMgCl in THF, Et<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> führten ebenfalls nicht zum gewünschten Substitutionsprodukt. Als Konkurrenzreaktion trat hier die Addition an die Carbonyl-Gruppe auf. Das Problem konnte durch Verwendung des weniger reaktiven [MeTi(OCHMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] [42] unter TiCl<sub>4</sub>-Aktivierung gelöst werden. Die methylierte  $\beta$ -Alkoxy-säure **30** fiel in 98,5% ds an (*Nr. 18, Tab. 2*). Mit Me<sub>2</sub>CuLi · BF<sub>3</sub> konnten die Dioxanone nicht geöffnet werden. Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit und nach Erscheinen unserer vorläufigen Mitteilung berichteten *Schreiber* und *Reagan* über erfolgreiche Substitutionsreaktionen eines analogen 1,3-Dioxan-4-ons mit Cupraten R<sub>3</sub>Cu<sub>2</sub>Li [27]. Sie bescheinigten, dass die Reaktion mit R<sub>2</sub>CuLi, RLi, RMgX, R<sub>3</sub>Al und R<sub>2</sub>Zn nicht durchführbar ist. Die Autoren bestätigten auch alle unsere weiteren Beobachtungen, insbesondere die Unabhängigkeit der Diastereoselektivität vom *cis/trans*-Verhältnis des eingesetzten Dioxanons.

**Freisetzung der optisch aktiven Alkohole aus den  $\beta$ -Alkoxy-säuren.** – Die Alkoholat-Gruppe kann aus den  $\beta$ -Alkoxy-säuren durch baseninduzierte  $\beta$ -Eliminierung abgespalten werden. Die nach der Substitutionsreaktion durch basische Extraktion gewonnenen  $\beta$ -Alkoxy-säuren **19**, *ent*-**19**, **24** und **30** wurden ohne weitere Reinigung in THF mit 2,2 Äquiv. LiN(*i*-Pr)<sub>2</sub> versetzt. Hydrolyse und Extraktion lieferten die Alkohole **31–33** in > 90% ee (*Tab. 3, Schema 8*). Bei der Eliminierung entsteht als Nebenprodukt Croton-säure, welche in wässriges Alkali extrahiert wurde. Aus dem Acetylen-Derivat **26** wurde der Propargylalkohol **34** durch Verwendung von 3,2 Äquiv. LiN(*i*-Pr)<sub>2</sub> gewonnen. Um eine Epimerisierung bei der basischen Elimination im Falle des Nitrils **28** zu verhindern, wurde dieses zuerst zum Amid **36** (= **28**, R<sup>Nu</sup> = CONH<sub>2</sub>) hydrolysiert (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 1-Hexen [43]), aus dem schliesslich das  $\alpha$ -Hydroxyamid **35** ohne nachweisbare Racemisierung mit drei Äquiv. LiN(*i*-Pr)<sub>2</sub> (–75° bis 20°) freigesetzt wurde. Die Alkohole wurden durch Destillation oder 'flash'-Chromatographie gereinigt; das Amid **35** konnte durch Sublimation rein erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss der Alkohole **31–35** wurde durch GC- (*OV 1701*, 18 m Kapillarsäule) und/oder <sup>19</sup>F-NMR-Analyse ihrer *Mosher*-Ester [44] bestimmt. Die absolute Konfiguration wurde jeweils durch Vergleich des Vorzeichens von [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> mit Literaturangaben bestimmt (s. *Tab. 3*); der Chiralitätssinn des Propargylalkohols **34** wurde nicht zugeordnet. Die  $\beta$ -Alkoxy-säure





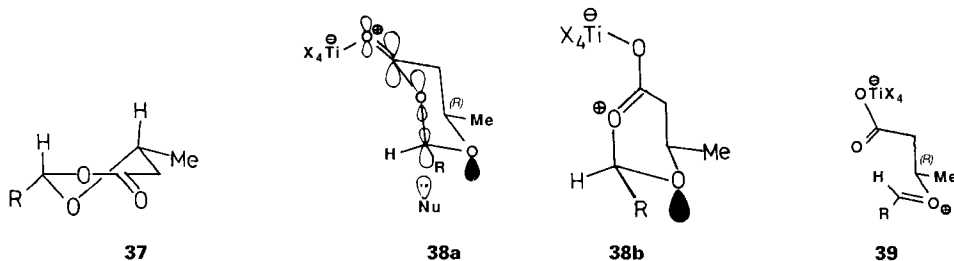
Tab. 3. Spaltung der  $\beta$ -Alkoxy-säuren **19**, *ent*-**19**, **24**, **26**, **28** und **30** unter Freisetzung der Alkohole **31–35** nach Schema 8

$\beta$ -Alkoxy-säure	LiN(i-Pr) <sub>2</sub> [Äquiv.]	Produkt						
		R	R <sub>Nu</sub>	Ausbeute [%]	ee [%]	Konfiguration		
<b>19</b>	2,2	<b>31</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	80	94	<i>R</i>	[28]
<i>ent</i> - <b>19</b> <sup>a)</sup>	2,2	<i>ent</i> - <b>31</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	75	84	<i>S</i>	[28]
<b>24</b>	2,2	<b>32</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	78	92	<i>R</i>	[11]
<b>30</b>	2,2	<b>33</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	86	97	<i>S</i>	[45]
<b>26</b>	3,2	<b>34</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH $\equiv$ C	67	97		
<b>28</b>	3,0	<b>35</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	68	96	<i>R</i>	[46]

<sup>a)</sup> 92% ee.

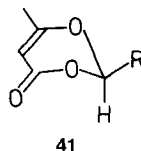
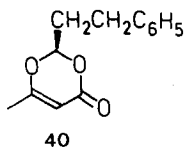
**29**, welche eine zusätzliche  $\beta$ -Alkoxyester-Einheit hat, wurde nicht gespalten. Dies dürfte jedoch durch LiBHET<sub>3</sub>-Reduktion der Ethylester-Gruppe und Umsetzung der entstehenden Hydroxy-säure mit LiN(i-Pr)<sub>2</sub> leicht möglich sein. Der Zugang zu optisch aktiven 1,3-Diolen, einem in Naturstoffen häufig vorkommenden Strukturtyp, wäre damit eröffnet. *Schreiber* und *Reagan* berichteten, dass die Freisetzung der Alkohole aus den  $\beta$ -Alkoxy-säuren mit *t*-BuOK in siedendem THF möglich ist [27]. Falls die  $\beta$ -Alkoxy-methylester eingesetzt wurden, gelang diese Elimination bereits bei Raumtemperatur.

**Stereochemischer Verlauf der Substitutionsreaktionen an 1,3-Dioxan-4-onen.** – Aus dem Chiralitätssinn der eingesetzten Hydroxybuttersäure, aus der Konfiguration der intermediären Dioxanone und aus dem Chiralitätssinn der freigesetzten Alkohole **31–35** geht hervor, dass die Substitution an den 1,3-Dioxan-4-onen unter Inversion [47] am Acetal-Zentrum erfolgt. Die von *Aeyräs* und *Pihlaja* durchgeführten NMR-Studien legen eine Halbsessel-Konformation **37** für *cis*-2,6-disubstituierte 1,3-Dioxan-4-one nahe, in welcher beide Substituenten pseudoequatorial angeordnet sind. Zwei aus stereoelektronischen Gründen günstige reaktive Konformationen sind in den Formelbildern **38a** und **38b** dargestellt. Die im Verlauf der Substitution gebrochene (C–O)-Bindung steht in **38a** parallel zum  $\pi^*$ -Orbital der Carbonyl-Gruppe, wodurch die sich ausbildende negative



Ladung stabilisiert werden kann. Gleichzeitig kann die Substitution durch das antiperiplanar stehende freie O-Elektronenpaar unterstützt werden. Dies ist auch der Fall bei der Anordnung **38b** mit  $\sigma$ -O-Abgangsgruppe. Die Reaktion kann aber auch über ein Oxonium-Ion **39** laufen, welches aufgrund der *Coulomb*-Anziehungskräfte eine relativ starre Konformation einnehmen dürfte, und bei welchem es sich um das unten erwähnte 'gemeinsame Zwischenprodukt' handeln könnte.

Die geringe Reaktivität des 1,3-Diox-5-en-4-ons **40** relativ zum entsprechenden 1,3-Dioxan-4-on **10** weist ebenfalls auf die Beteiligung von stereoelektronischen Faktoren hin: Das ungesättigte Derivat **40**, aus dem 1,3-Dioxan-4-on **10** hergestellt [48], reagierte mit  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3/\text{TiCl}_4$  bei Raumtemperatur nicht und konnte nach der Hydrolyse mit 0,1N HCl quantitativ zurückgewonnen werden. Aus Kristallstrukturanalysen [49] von ähnlichen Verbindungen ist ersichtlich, dass in **40** fünf Ringatome in einer gemeinsamen Ebene liegen ('Sofa'-Konformation, s. Formelbild **41**). Das O-Atom in 1-Stellung hat die strukturelle Eigenschaft eines vinylogenen Lacton-O-Atom, wodurch die Donor-Eigenschaft ( $n_{\text{O}}/\sigma_{\text{C}=\text{O}}^*$ -Wechselwirkung) erniedrigt wird. Eine parallele Anordnung von  $\sigma(\text{C}=\text{O})$  und  $\pi^*(\text{C}=\text{O})$  wie im entsprechenden gesättigten Derivat (s. **38**) ist hier nicht möglich.



Wie bei der Substitutionsreaktion am Acetal-Zentrum der 1,3-Dioxan-4-one erwähnt, ist die Selektivität der Substitution weitgehend unabhängig vom *cis/trans*-Verhältnis der eingesetzten Dioxanone. Da bisher keine mechanistischen Studien durchgeführt wurden, ist es nicht klar, wie dies zustande kommt. Es ist denkbar, dass unter den Reaktionsbedingungen eine Äquilibrierung der beiden Diastereoisomeren stattfindet und eines der beiden schneller reagiert. Die Reaktion kann jedoch auch über ein gemeinsames Zwischenprodukt – beispielsweise das Oxonium-Ion **39** – laufen, welches aus dem *cis*- und dem *trans*-Acetal gebildet wird. Dass *allein* das *cis*-Isomere reagiert, halten wir für unwahrscheinlich, da bei nahezu allen Reaktionen ein vollständiger Umsatz des eingesetzten Dioxanons beobachtet wird.

**Zusammenfassung der Vorteile der Dioxanon-Methode zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen.** – Verglichen mit anderen Methoden, sind folgende Vorteile der Dioxanon-Methode hervorzuheben: 1) (*R*)- und (*S*)-3-Hydroxybuttersäure sind beide leicht zugänglich (s. *Schema 5*); 2) die Dioxanone sind in hohen Ausbeuten aus 3-Hydroxybuttersäure und Aldehyden erhältlich (s. *Tab. 1*) und können als *cis/trans*-Gemische eingesetzt werden (s. *Tab. 2*); 3) hohe Stereoselektivität (s. *Tab. 2*); 4) keine heiklen Reaktionsbedingungen (Konzentrationen, Mischungszeiten, Temperatur); 5) der 'chirale Hilfsstoff' wird durch basische Eliminierung – ohne Oxidation – abgespalten (s. *Tab. 3*); 6) keine chromatographischen Reinigungsschritte.

Damit kann das auf *W. S. Johnson* zurückgehende Verfahren der enantioselektiven Addition an Aldehyde unter diastereoselektiver Substitution an einem intermediären Acetal als Schlüsselschritt unseres Erachtens auch mit anderen Methoden der Herstellung

enantiomerenreiner Alkohole im präparativen Maßstab konkurrieren, als da sind: direkte Addition an Aldehyde, Reduktion von Ketonen, Hydratisierung und Hydroxylierung von Olefinen, (z. B. über Hydroborierung oder Epoxidierung) und sigmatrope Verschiebung (z. B. *Claisen*- oder *Allylsulfoxid*-Umlagerung).

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* THF wurde unter Ar über K in eine Vorlage destilliert.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde über  $\text{P}_2\text{O}_5$  destilliert und unter Ar aufbewahrt. Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden in sorgfältig getrockneten Metallierungskolben unter Ar durchgeführt. DC: Fertigplatten *Kieselgel 60 F<sub>254</sub>* (Merck): Entwicklung durch Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 60 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 940 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und nachfolgendes Erhitzen. 'flash'-Säulenchromatographie: *Kieselgel 60* (Merck, Korngrösse 40–60  $\mu$ ) mit Petroläther/ $\text{Et}_2\text{O}$  (Verhältnis jeweils in Klammern). GC: *Carlo-Erba-Fractovap 4160 HRGC*, OV-1701-Kapillarsäule (18 m). Optische Drehungen  $[\alpha]_D$ : *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter, 1-dm-Zellen. RT. Schmp. (nicht korrigiert): *Büchi*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur mit 50°-Bereich *Anschütz*-Thermometern. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-283*- (KBr) oder *-297*-Spektrometer;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Varian-EM-390* (90 MHz) oder, falls erwähnt, *Bruker WM 300* (300 MHz);  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: *Varian CFT-20* (20 MHz) oder *Varian XL-100* (25 MHz);  $\text{CDCl}_3$ ; chem. Verschiebungen in  $\delta$ -Werten [ppm] relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz.  $^{19}\text{F-NMR}$ : *Varian XL-100* (94.1 MHz). MS: *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M*; Angaben von *m/z*, in Klammern Intensität in % bezüglich des intensivsten Signals.

**1. Herstellung der *cis*-1,3-Dioxan-4-one 9–15 unter azeotropen Bedingungen** (*Methode A, Tab. 1*). – *Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)*. Ein Gemisch von 1,5–2,0 Äquiv. (*R*)- oder (*S*)-3-Hydroxybuttersäure, 1 Äquiv. Aldehyd und 0,1 Äquiv. Pyridiniumtoluol-4-sulfonat in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{C}_6\text{H}_6$  (je ca. 5 ml pro 1 mmol Aldehyd) wurde am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis sich die entsprechende Menge  $\text{H}_2\text{O}$  abgeschieden hatte (2–48 h). Dann wurde das Gemisch auf RT. gekühlt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und 3mal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. extrahiert. Nach der Trocknung der org. Phase ( $\text{MgSO}_4$ ) wurde eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes (ca. 90% ds,  $^1\text{H-NMR}$  ergab diastereoisomerenreines *cis*-Produkt. Bei RT. flüssige Produkte wurden in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan gelöst und bei  $-75^\circ$  kristallisiert. Das Lsgm. wurde mit einer Spritze abgezogen und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Die Reaktion liess sich auch mit einer katalytischen Menge *Dowex 50*  $\times$  8 oder *Amberlyst* in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durchführen.

(2*R*,6*R*)-2,6-Dimethyl-1,3-dioxan-4-on (**9**) [32]. Nach *AAV 1* wurden 5,14 g (49,5 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure, 6,6 ml (50 mmol) Paraaldehyd und eine Spatelspitze *Dowex 50*  $\times$  8 in 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Kugelrohr-Destillation (50–55°/0,2 Torr) des Rückstandes (4,51 g) ergab 3,85 g (60%) farbloses Öl. GC und  $^1\text{H-NMR}$ : *cis/trans*-Verhältnis 91:9. Die Diastereoisomeren konnten durch Tieftemperatur-Kristallisation nicht getrennt werden.  $[\alpha]_D = -52,2^\circ$  (*c* = 2,2,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3000, 2960, 1750, 1395, 1350, 1295, 1265, 1230, 1185, 1090, 1055, 965.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,33 (*d*, *J* = 6,1,  $\text{CH}_3$ ); 1,50 (*d*, *J* = 5,1,  $\text{CH}_3$ ); 2,37 (*dd*, *J* = 10,7, 17,7, H–C(5)); 2,65 (*dd*, *J* = 4,4, 17,7, H–C(5)); 3,97–4,08 (*m*, H–C(6)); 5,45 (*q*, *J* = 5,1, H–C(2)); (*trans*-Diastereoisomer: 5,61 (*q*, *J* = 5,1, H–C(2))).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,70; 20,79; 37,00; 70,15; 100,19; 167,42; (*trans*-Diastereoisomer: 20,01; 36,14; 66,74; 94,53). MS: 69 (38), 45 (86), 43 (55), 42 (60), 41 (22), 32 (23), 28 (100).

(2*R*,6*R*)-6-Methyl-2-(2'-phenylethyl)-1,3-dioxan-4-on (**10**). Ein Gemisch von 7,8 g (75 mmol) 3-Hydroxybuttersäure und 6,71 g (50 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd in 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde nach *AAV 1* umgesetzt. Es resultierten 8,7 g gelbe Flüssigkeit. Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan ergab 7,0 g (66%) diastereoisomerenreine weisse Nadeln. Schmp. 49,7–50,9°.  $[\alpha]_D = -15,2^\circ$  (*c* = 1,05,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3080, 3060, 3020, 2970, 2950, 2930, 2860, 1730, 1600, 1495, 1450, 1430, 1385, 1350, 1250, 1180, 1010, 948, 700.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,34 (*d*, *J* = 6,0,  $\text{CH}_3$ ); 2,01–2,14 (*m*,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,39 (*dd*, *J* = 17,74, 10,68, H–C(5)); 2,65 (*dd*, *J* = 17,72, 4,40, H–C(5)); 2,77–2,82 (*m*,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,98 (*ddq*, *J* = 10,68, 4,40, 6,0, H–C(6)); 5,27 (*t*, *J* = 5,01, H–C(2)); 7,16–7,31 (*m*, 5 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 21,24; 29,24; 36,22; 37,77; 70,72; 102,48; 126,17; 128,55; 140,74; 167,73. MS: 150 (28), 134 (51), 133 (37), 116 (20), 105 (50), 104 (30), 92 (100), 91 (75), 78 (32), 77 (19), 69 (98), 45 (24), 43 (30), 28 (67). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (220,266): C 70,89, H 7,32; gef.: C 71,01, H 7,27.

(2*R*,6*R*)-2-Heptyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**11**). Ein Gemisch von 4,16 g (40 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und 2,56 g (20 mmol) Octanal wurden nach *AAV 1* in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt; 4,8 g gelbe Flüssigkeit. Zweimalige Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan im Trockeneisbad ergab 3,65 g (71%) diastereoisomerenreine

farblose Flüssigkeit. Schmp. ca.  $-20^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = -33,2^{\circ}$  ( $c = 1,85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2970, 2900, 2870, 1740, 1460, 1390, 1350, 1290, 1260, 980.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 0,85–0,90 ( $m$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,26–1,48 ( $m$ , 5  $\text{CH}_2$ ); 1,33 ( $d$ ,  $J = 6,15$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,74–1,81 ( $m$ ,  $\text{CH}_2\text{-C}(2)$ ); 2,37 ( $dd$ ,  $J = 17,72$ , 10,68,  $\text{H-C}(5)$ ); 2,65 ( $dd$ ,  $J = 10,69$ , 4,34,  $\text{H-C}(5)$ ); 4,01 ( $ddq$ ,  $J = 10,68$ , 4,34, 6,14,  $\text{H-C}(6)$ ); 5,29 ( $t$ ,  $J = 5,01$ ,  $\text{H-C}(2)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 13,97; 21,29; 22,62; 23,16; 29,13; 29,31; 31,81; 34,98; 37,90; 70,73; 103,50; 167,55. MS: 130 (4), 129 (13), 115 (40), 87 (11), 69 (100), 57 (15), 55 (16), 45 (14), 43 (18), 42 (17), 41 (21), 39 (5), 29 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (256,324): C 67,26, H 10,35; gef.: C 67,56, H 10,51.

(2*R*,6*R*)-6-Methyl-2-octyl-1,3-dioxan-4-on (12). Eine Mischung von 11,5 g (110 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure, 13 ml (75 mmol) Nonanal und 2 g Pyridiniumtoluol-4-sulfonat in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde nach AAV I behandelt: 15,4 g. Zweimalige Umkristallisation des Rohprodukts aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan bei  $-75^{\circ}$  ergab 11,3 g (66%) farbloses Öl (*cis/trans* 9:1). Das *cis*-Isomere konnte nicht angereichert werden. Schmp. ca.  $-20^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = -31^{\circ}$  ( $c = 2,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2950, 2930, 2850, 1735, 1385, 1340, 1255.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,65–1,00 ( $m$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,00–1,90 ( $m$ , 17 H); 2,20–2,70 ( $m$ ,  $\text{CH}_2\text{-C}(2)$ ); 3,75–4,20 ( $m$ ,  $\text{H-C}(6)$ ); 5,25 ( $t$ ,  $J = 3,5$ ,  $\text{H-C}(2)$ ). MS: 143 (26), 115 (52), 69 (100), 43 (33), 42 (31), 41 (47). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (228,33): C 68,38, H 10,59; gef.: C 68,59, H 10,80.

(2*R*,6*R*)-2-Isopropyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (13). Nach AAV I liess man 3,37 g (32,4 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und 8,87 ml (97 mmol) Isobutyraldehyd in 100 ml Benzol reagieren: 4,79 g leicht gelbe Flüssigkeit. Drcimalige Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan im Trockneisbad ergab 3,14 g (61%) farblose Flüssigkeit. Diastereoisomerenverhältnis 96:4 ( $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H-NMR}$ ).  $[\alpha]_D = -55,7^{\circ}$  ( $c = 1,53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2980, 2940, 2910, 2880, 1740, 1470, 1380, 1340, 1285, 1250, 1220, 1165, 985, 960, 750.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 0,99 ( $d$ ,  $J = 6,88$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,00 ( $d$ ,  $J = 6,87$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 ( $d$ ,  $J = 6,12$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,92–2,03 ( $m$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2,36 ( $dd$ ,  $J = 17,70$ , 10,67,  $\text{H-C}(5)$ ); 2,65 ( $dd$ ,  $J = 17,70$ , 4,36,  $\text{H-C}(5)$ ); 3,99 ( $ddq$ ,  $J = 10,67$ , 4,36, 6,12,  $\text{H-C}(6)$ ); 5,07 ( $d$ ,  $J = 4,3$ ,  $\text{H-C}(2)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 16,06; 21,13; 32,65; 37,84; 70,54; 106,72; 168,56 (*trans*-Diastereoisomer: 15,46; 31,99; 36,77). MS: 115 (14), 73 (55), 69 (100), 45 (25), 43 (55), 42 (27), 41 (23), 27 (15). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  (158,20): C 60,74, H 8,92; gef.: C 60,99, H 9,18.

(2*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (14). Nach AAV I liess man 2,19 g (21 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und 6,96 ml (63,2 mmol) Pivalaldehyd in 100 ml Benzol reagieren: 2,52 g weisses Pulver. Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan ergab 1,52 g (40%) diastereoisomerenreine weisse Kristalle. Schmp.  $82,2\text{--}82,8^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = -56,56^{\circ}$  ( $c = 1,28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2980, 2960, 2940, 2870, 1740, 1725, 1480, 1450, 1420, 1385, 1350, 1290, 1255, 1235, 1160, 1110, 1060, 1030, 980, 925, 755.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 0,98 (*s*,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 1,32 ( $d$ ,  $J = 6,13$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,35 ( $dd$ ,  $J = 17,69$ , 10,66,  $\text{H-C}(5)$ ); 2,65 ( $dd$ ,  $J = 17,68$ , 4,35,  $\text{H-C}(5)$ ); 3,99 ( $ddq$ ,  $J = 10,66$ , 4,35, 6,13,  $\text{H-C}(6)$ ); 4,90 (*s*,  $\text{H-C}(2)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 21,13; 23,94; 35,16; 37,79; 70,43; 108,52; 168,21. MS: 115 (20), 87 (29), 71 (9), 69 (100), 57 (80), 45 (16), 43 (14), 42 (11), 41 (28), 29 (13). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  (172,28): C 62,77, H 9,36; gef.: C 62,64, H 9,35.

(2*R*,6*R*)-6-Methyl-2-(trichlormethyl)-1,3-dioxan-4-on (15). Nach AAV I wurden 4,73 g (45,5 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und 20,11 g (136 mmol) Chloral in 150 ml Benzol umgesetzt: 7,83 g weisse Kristalle. Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan ergab 5,2 g (50%) diastereoisomerenreine weisse Kristalle. Schmp.  $113,6\text{--}114,4^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = -54,7^{\circ}$  ( $c = 1,62$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3000, 2990, 2940, 1760, 1735, 1460, 1420, 1385, 1340, 1290, 1250, 1210, 1160, 1010, 790, 745, 655.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,46 ( $d$ ,  $J = 6,12$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,57 ( $dd$ ,  $J = 17,89$ , 11,05,  $\text{H-C}(5)$ ); 2,78 ( $dd$ ,  $J = 17,89$ , 3,84,  $\text{H-C}(5)$ ); 4,22 ( $ddq$ ,  $J = 11,05$ , 3,84, 6,12,  $\text{H-C}(6)$ ); 5,57 (*s*,  $\text{H-C}(2)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,70; 37,65; 70,83; 95,78; 102,46; 164,96. MS: 84 (8), 83 (7), 70 (94), 46 (30), 44 (18), 43 (100), 42 (23), 40 (8), 30 (9), 28 (14), 27 (7), 18 (7). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}_3$  (233,48): C 30,87, H 3,02; gef.: C 30,93, H 2,98.

## 2. Herstellung der *cis*-1,3-Dioxan-4-one 10, 14 und 16 aus 3-Hydroxy-*O,O'*-bis(trimethylsilyl)buttersäure 17

(Methode B, Tab. 1). – (*R*)-3-Hydroxy-*O,O'*-bis(trimethylsilyl)buttersäure (17). Zu einer Suspension von 18,1 ml (174 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei  $0\text{--}5^{\circ}$  54 ml (385 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  getropft. Bei derselben Temp. wurden 49 ml (385 mmol)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  zugetropft. Die weisse Suspension wurde 2 d bei RT. gerührt, dann mit 150 ml Pentan verdünnt und filtriert. Nach dem Abziehen des Lsgm. i. RV. wurde der Rückstand in 100 ml Pentan aufgenommen und nochmals filtriert. Abziehen des Lsgm. i. RV. ergab eine gelbe Flüssigkeit, welche durch Kurzweg-Destillation bei  $60^{\circ}/0,15$  Torr gereinigt wurde: 40,5 g (94%) farblose Flüssigkeit. Das Produkt kann bei  $-30^{\circ}$  ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Oft nimmt die Flüssigkeit eine gelbliche Farbe an, was aber die Reaktivität von 17 nicht beeinflusst.  $[\alpha]_D = -19^{\circ}$  ( $c = 2,7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1710, 1375, 1305, 1255, 1190, 1075, 1000.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,1 (*s*,  $\text{Me}_3\text{SiO}$ ); 0,26 (*s*,  $\text{Me}_3\text{SiO}$ ); 1,20 ( $d$ ,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,35–2,50 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,05–4,5 ( $m$ ,  $\text{H-C}(3)$ ). MS: 161 (33), 119 (72), 117 (22), 75 (100), 73 (40).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2). Zu einer  $-75^{\circ}$  kalten Lsg. von 1,1 Äquiv. 17 und 1 Äquiv. Aldehyd in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml pro 1 mmol Aldehyd) wurden 0,02–0,05 Äquiv. Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat ( $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ) gegeben. Die Lsg. wurde während 10 bis 20 h bei  $-75^{\circ}$  gerührt und dann mit 0,1 Äquiv. Pyridin versetzt. Nach

Aufwärmen auf RT. wurde die Mischung 1mal mit ges. NaHCO-Lsg. extrahiert und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Abdampfen des Lsgm. i. RV. ergab jeweils reines 1,3-Dioxan-4-on in > 90% Ausbeute als *cis/trans*-Isomerenmisch (97:3). Die Rohprodukte können direkt für Substitutionsreaktionen verwendet werden.

(2*R*,6*R*)-6-Methyl-2-(2'-phenylethyl)-1,3-dioxan-4-on (**10**). Nach AAV 2 wurden 2,082 g (8,38 mmol) **17** und 1,0 ml (7,61 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd mit 70 µl (0,38 mmol) Me<sub>3</sub>SiOTf in 17 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt; 1,61 g (96%) weisses Pulver; 97% ds. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan (RT. bis -30°) ergab diastereoisomerenreines Produkt (81%). Anal. Daten analog Kap. I.

(2*R*,6*R*)-2-(tert-Butyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**14**). Die Umsetzung von 1,863 g (7,50 mmol) **17** und 0,90 ml (8,25 mmol) Pivalaldehyd mit 68 µl (0,37 mmol) Me<sub>3</sub>SiOTf in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach AAV 2 lieferte 1,152 g (89%) weisses Pulver; 97% ds. Umkristallisation aus Pentan (35° bis -30°) ergab diastereoisomerenreines Produkt (65%). Spektroskopische Daten analog Kap. I.

(2*R*,6*R*)-6-Methyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-on (**16**). Nach AAV 2 wurden 7,68 g (30,9 mmol) **17** und 2,85 ml (28 mmol) Benzaldehyd mit 101 µl (0,56 mmol) Me<sub>3</sub>SiOTf in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt; 5,31 g (100%) weisses Pulver; 97% ds. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan (35° bis 0°) lieferte diastereoisomerenreines Produkt (84%). Die Verbindung ist sehr hydrolyseempfindlich. Schmp. 78° bis 81°. [α]<sub>D</sub> = -32,5° (c = 2, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 2980, 1715, 1410, 1290, 1185, 1125, 1065. <sup>1</sup>H-NMR: 1,20 (d, J = 6, CH<sub>3</sub>); 2,1-2,8 (m, CH<sub>2</sub>); 3,85-4,30 (m, H-C(6)); 6,05 (s, H-C(2)) (*trans*-Diastereoisomer: 6,281); 7,15-7,50 (m, 5 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR: 21,19; 37,79; 71,18; 102,24; 126,26; 128,46; 129,78; 135,98; 167,51. MS: 122 (59), 107 (47), 105 (100), 89 (34), 78 (35), 77 (83), 71 (61), 60 (40), 45 (90), 43 (90), 42 (43). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192,22): C 68,74, H 6,29; gef.: C 67,80, H 6,32.

**3. (6*R*)-6-Methyl-2-(prop-1'-enyl)-1,3-dioxan-4-on (**18**).** - Aus einer Mischung von 1,89 g (18,15 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und 2,9 g (20 mmol) Crotonaldehyd-diethyl-acetal in 70 ml Benzol wurde freigesetztes EtOH azeotrop über eine Mikrodestillationsapparatur abdestilliert. Der Vorgang wurde mit weiteren 70 ml Benzol wiederholt. Dann wurde der Rückstand i. HV. getrocknet; 2,31 g farbloses Öl, welches nach <sup>1</sup>H-NMR ein Nebenprodukt enthielt, das durch Kugelrohr-Destillation (150°/1 Torr) nicht abgetrennt werden konnte. Ausbeute ca. 50%. Die Verbindung ist äusserst hydrolyseempfindlich; Zugabe von D<sub>2</sub>O zu einer <sup>1</sup>H-NMR-Probe in CDCl<sub>3</sub> lieferte direkt Crotonaldehyd und 3-Hydroxybuttersäure. IR (Film): 3600-2500 (br., COOH des Zerfallsproduktes); 2980, 2930, 2920, 1740, 1380, 1340, 1245, 1215, 960. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 1,35 (d, J = 6,1, CH<sub>3</sub>); 1,77 (dd, J = 6,6, 1,6, CH<sub>3</sub>-C(2')); 2,41 (dd, J = 10,8, 17,7, H-C(5)); 2,68 (dd, J = 4,3, 17,7, H-C(5)); 4,05-4,25 (m, H-C(2)); 5,54-5,65 (m, H-C(1')); 6,04 (dq, J = 14,8, 6,6, H-C(2')). <sup>13</sup>C-NMR: 17,61 (q); 21,20 (q); 37,79 (t); 70,80 (d); 102,46 (d); 125,29 (d); 133,33 (d); 167,61 (s). MS: 156 (2), 71 (42), 70 (43), 69 (71), 45 (61), 43 (77), 41 (100, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), 39 (67), 27 (40), 18 (86).

**4. Umsetzung der 1,3-Dioxan-4-one mit Nucleophilen.** - Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3). Zu einer Lsg. von 10 mmol 1,3-Dioxan-4-on und 13 mmol Me<sub>3</sub>Si-R<sub>Nu</sub> in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei -75° innerhalb 7-10 min 5,5 ml (11 mmol) TiCl<sub>4</sub> (2M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) oder [Cl<sub>3</sub>Ti(OCHMe<sub>2</sub>)] (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) getropft. Das Gemisch wurde innerhalb ca. 12 h auf RT. erwärmt. Dann wurde mit 15 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die β-Alkoxy-säuren wurden aus der Et<sub>2</sub>O-Phase in 2N NaOH extrahiert, durch Ansäuern mit konz. HCl freigesetzt, wieder in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und nach Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Abziehen des Lsgm. rein isoliert. Für anal. Zwecke wurde eine Probe über Kieselgel chromatographiert (Et<sub>2</sub>O/Pentan). Die ds-Werte der β-Alkoxy-säuren wurden durch <sup>13</sup>C-NMR der Säuren und GC (OV 1701, 18-m-Kapillarsäule) der Methylester (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) aus den Rohprodukten bestimmt. Das COOH-Signal war im 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR der Rohprodukte jeweils bei ca. 11-13 ppm sichtbar, nicht mehr aber im 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR der analysereinen Proben.

(3*R*,5*R*)-3-Methyl-5-(2'-phenylethyl)-4-oxaoct-7-ensäure (**19**). Nach AAV 3 wurden 1,922 g (8,72 mmol) **10** und 4,13 ml (26 mmol) Allyltrimethylsilan mit 11,3 mmol [Cl<sub>3</sub>Ti(OCHMe<sub>2</sub>)] in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt; 2,19 g viskoses Öl; 97% ds. [α]<sub>D</sub> = -0,7° (c = 2, CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 3520, 3080, 3010, 2990, 2940, 1755, 1715, 1640, 1600, 1490, 1380, 1340, 1310, 1135, 1080, 1035, 700. <sup>1</sup>H-NMR: 1,2 (d, J = 6, CH<sub>3</sub>); 1,58-1,96 (m, CH<sub>2</sub>); 2,13-2,84 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 3,42 (*quint.*, J = 6, H-C(5)); 3,92 (*sext.*, J = 6, H-C(3)); 4,88-5,18 (m, 2 H-C(8)); 5,51-6,05 (m, H-C(7)); 7,18 (s, 5 arom. H); 9,98-10,89 (br. s, COOH). <sup>13</sup>C-NMR: 20,97; 31,56; 35,73; 39,19; 42,21; 70,42; 77,10; 117,16; 125,75; 128,35; 134,69; 142,29; 177,36. MS: 221 (12), 135 (11), 117 (70), 93 (13), 91 (100), 87 (62), 69 (33), 45 (15), 43 (24), 41 (16). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (262,35): C 73,25, H 8,45; gef.: C 73,33, H 8,43.

(3*R*,5*R*)-5-Heptyl-3-methyl-4-oxaoct-7-ensäure (**20**). Nach AAV 3 wurden 2,16 g (10 mmol) **11** und 3,2 ml (20 mmol) Allyltrimethylsilan mit 12 mmol TiCl<sub>4</sub> umgesetzt; 2,10 g (82%) farbloses Öl; 82% ds. [α]<sub>D</sub> = -9,55° (c = 1,57, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3520, 2950, 2870, 1760, 1720, 1640, 1610, 1380, 1340, 1310, 1130, 1090, 1005, 920. <sup>1</sup>H-NMR: 0,80-1,04 (m, CH<sub>3</sub>); 1,18-1,60 (m, CH<sub>3</sub>, 6 CH<sub>2</sub>); 2,24 (t, J = 6, CH<sub>2</sub>COO); 2,36-2,64 (m, 2 H-C(6)); 3,27-3,58 (m, H-C(5)); 4,09 (*sext.*, J = 6, H-C(3)); 4,91-5,18 (m, 2 H-C(8)); 5,58-6,03 (m, H-C(7)); 9,52-10,07 (br. s, COOH). <sup>13</sup>C-NMR: Hauptdiastereoisomer: 14,10; 20,95; 22,71; 25,39; 29,34; 29,83; 31,93; 34,09; 39,20;

42,24; 70,28; 77,84; 116,89; 135,01; 177,50. Nebendiastereoisomer: 20,47; 34,47; 38,67; 70,06. MS: 215 (24), 111 (17), 87 (100), 75 (44), 73 (27), 69 (97), 55 (35), 45 (18), 43 (35), 41 (45), 18 (21). Anal. ber. für  $C_{15}H_{28}O_3$  (254,39): C 70,27, H 11,01; gef.: C 69,93, H 11,08.

(3R,5S)-5-Isopropyl-3-methyl-4-oxaoct-7-ensäure (21). Nach AAV 3 wurden 1,17 g (7,4 mmol) **13** (*cis/trans* 96:4) und 3,2 ml (20 mmol) Allyltrimethylsilan mit 8,9 mmol  $TiCl_4$  umgesetzt: 1,41 g (95%) gelbliches Öl; 75% ds.  $[\alpha]_D = -23,8^\circ$  ( $c = 1,01, CHCl_3$ ). IR (Film): 3180, 3080, 2970, 2930, 2880, 1710, 1640, 1430, 1375, 1300, 1210, 1130, 1075, 1035, 1020, 995, 910.  $^1H$ -NMR: 0,86 (*d*,  $J = 6$ ,  $(CH_3)_2CH$ ); 1,18 (*d*,  $J = 6$ ,  $CH_3$ ); 1,62–2,03 (*m*,  $(CH_3)_2CH$ ); 2,08–2,82 (*m*, 2  $CH_2$ ); 3,28 (*q*,  $J = 6$ ,  $H-C(5)$ ); 3,91 (*sext.*,  $J = 6$ ,  $H-C(3)$ ); 4,86–5,16 (*m*, 2  $H-C(8)$ ); 5,52–6,08 (*m*,  $H-C(7)$ ); 10,70–11,22 (*br. s.*, COOH).  $^{13}C$ -NMR: Hauptdiastereoisomer: 17,73; 18,21; 20,78; 30,50; 35,34; 42,26; 70,55, 82,45; 116,57; 135,61; 177,64. Nebendiastereoisomer: 17,97; 18,21; 20,24; 30,80; 35,22; 42,38; 70,08; 82,08; 116,74; 135,32; 177,34. MS: 159 (25), 87 (100), 73 (42), 71 (14), 69 (48), 55 (26), 44 (24), 42 (38), 40 (33), 38 (11), 26 (12). Anal. ber. für  $C_{11}H_{19}O_3$  (199,27): C 65,97, H 10,07; gef.: C 65,83, H 10,16.

(3R,5S)-5-(*tert*-Butyl)-3-methyl-4-oxaoct-7-ensäure (22). Die Umsetzung von 1,33 g (7,72 mmol) **14** und 3,2 ml (20 mmol) Allyltrimethylsilan mit 9,2 mmol  $TiCl_4$  nach AAV 3 ergab 1,51 g (91%) gelbliches Öl; 62% ds.  $[\alpha]_D = -12,3^\circ$  ( $c = 0,95, CHCl_3$ ). IR ( $CHCl_3$ ): 3540, 2990, 2880, 1760, 1720, 1640, 1430, 1400, 1370, 1340, 1305, 1135, 1090, 1075, 1020, 1005, 920.  $^1H$ -NMR: 0,88 (*s*,  $(CH_3)_3C$ ); 1,20 (*d*,  $J = 6$ ,  $CH_3$ ); 2,10–2,84 (*m*, 2  $CH_2$ ); 2,98–3,18 (*m*,  $H-C(5)$ ); 3,82–4,10 (*m*,  $H-C(3)$ ); 4,89–5,20 (*m*, 2  $H-C(8)$ ); 5,64–6,13 (*m*,  $H-C(7)$ ); 10,68–10,96 (*br. s.*, COOH).  $^{13}C$ -NMR: Hauptdiastereoisomer: 21,24; 26,52; 35,91; 36,47; 41,97; 71,89; 85,51; 115,92; 137,34; 177,56. Nebendiastereoisomer: 19,55; 35,61; 36,17; 42,53; 70,62; 84,67; 116,14; 177,10. MS: 173 (11), 87 (100), 71 (15), 69 (37), 57 (14), 45 (19), 43 (25), 41 (31). Anal. ber. für  $C_{12}H_{22}O_3$  (214,31): C 67,24, H 10,35; gef.: C 67,29, H 10,49.

(3R,5S)-3-Methyl-5-trichlormethyl-4-oxaoct-7-ensäure (23). Nach AAV 3 wurden 2,34 g (10 mmol) **15** und 4,8 ml (30 mmol) Allyltrimethylsilan mit 12 mmol  $TiCl_4$  umgesetzt: 1,21 g (45%) gelbliches Öl; 92% ds.  $[\alpha]_D = -42,1^\circ$  ( $c = 1,09, CHCl_3$ ). IR (Film): 3700–2400 (*br.*), 3080, 2980, 2930, 1710, 1640, 1430, 1410, 1380, 1335, 1300, 1210, 1100, 990, 920, 780.  $^1H$ -NMR: 1,21 (*d*,  $J = 6$ ,  $CH_3$ ); 2,24–2,98 (*m*, 2  $CH_2$ ); 3,94 (*dd*,  $J = 3, 3$ ,  $H-C(5)$ ); 4,42 (*sext.*,  $J = 6$ ,  $H-C(3)$ ); 5,02–5,30 (*m*, 2  $H-C(8)$ ); 5,60–6,12 (*m*,  $H-C(7)$ ); 10,92–11,36 (*br. s.*, COOH).  $^{13}C$ -NMR: Hauptdiastereoisomer: 21,01; 37,19; 42,02; 74,67; 87,98; 102,48; 118,72; 133,64; 177,21. Nebendiastereoisomer: 37,02; 42,37; 88,57; 119,02. MS: 87 (100), 71 (10), 69 (23), 45 (34), 43 (50), 42 (10), 41 (43), 39 (16), 27 (11). Anal. ber. für  $C_9H_{13}O_3Cl_3$  (275,56): C 39,23, H 4,76; gef.: C 38,93, H 4,80.

(3R,5R)-3-Methyl-5-octyl-4-oxaoct-7-ensäure (24). Nach AAV 3 wurden 2,28 g (10 mmol) **12** (*cis/trans* 9:1) und 3,16 ml (20 mmol) Allyltrimethylsilan in 20 ml  $CH_2Cl_2$  mit 11 mmol  $[Cl_3Ti(OCHMe_2)]$  umgesetzt: 2,73 g (99%) gelbliches Öl; 96% ds.  $[\alpha]_D = -5,5^\circ$  ( $c = 1,65, CHCl_3$ ). IR (Film): 3500–2300 (*br.*), 2930, 2850, 1705, 1430, 1300, 1080, 910.  $^1H$ -NMR (300 MHz): 0,88 (*t*,  $J = 6,5$ ,  $CH_3$ ); 1,22–1,36 (*m*, 15 H); 1,41–1,49 (*m*, 2 H); 2,22–2,27 (*m*, 2  $H-C(6)$ ); 2,46 (*dd*,  $J = 5,6, 15,4$ ,  $H-C(2)$ ); 2,57 (*dd*,  $J = 6,4, 15,4$ ,  $H-C(2)$ ); 3,41–3,46 (*m*, CHO); 3,92–3,98 (*m*, CHO); 5,03–5,11 (*m*, 2  $H-C(8)$ ); 5,73–5,87 (*m*,  $H-C(7)$ ).  $^{13}C$ -NMR: 14,04; 20,84; 22,64; 25,30; 29,28; 29,56; 29,80; 31,87; 34,01; 39,11; 42,15; 70,17; 77,75; 115,82; 134,93; 177,27. MS: 87 (100), 83 (26), 69 (78), 55 (28), 43 (28), 41 (35). Anal. ber. für  $C_{16}H_{30}O_3$  (270,41): C 71,07, H 11,18; gef.: C 71,03, H 11,33.

(3R)-3-Methyl-5-phenyl-4-oxaoct-7-ensäure (25). Die Umsetzung von 257 mg (1,34 mmol) **16** und 255  $\mu$ l (1,61 mmol) Allyltrimethylsilan mit 1,40 mmol  $[Cl_3Ti(OCHMe_2)]$  in 3,5 ml  $CH_2Cl_2$  nach AAV 3 lieferte 152 mg (52%) farbloses Öl; 63% ds.  $^1H$ -NMR: 1,22 (*d*,  $J = 6$ ,  $CH_3$ ) (Nebendiastereoisomer: 1,03 (*d*,  $J = 6$ ,  $CH_3$ )); 2,05–2,8 (*m*, 2  $CH_2$ ); 3,60–4,05 (*m*,  $H-C(3)$ ); 4,30–4,50 (*m*,  $H-C(5)$ ); 4,80–5,13 (*m*, 2  $H-C(8)$ ); 5,50–6,00 (*m*,  $H-C(7)$ ); 7,30 (*s*, 5 arom. H); 11,3 (*br. s.*, COOH).

(3R,5R)-3-Methyl-5-(2'-phenylethyl)-4-oxahept-6-ensäure (26). Die Umsetzung von 2,26 g (10 mmol) **10** und 4,6 ml (20,5 mmol) Bis(trimethylsilyl)acetylen mit 11,3 mmol  $TiCl_4$  in 20 ml  $CH_2Cl_2$  nach AAV 3 ergab 2,14 g (87%) gelbliches Öl; 98,5% ds. Die analoge Reaktion mit einem Isomergemisch (*cis/trans* 9:1) an **10** lieferte die Säure **26** in 77% Ausbeute und 98% ds.  $[\alpha]_D = +25,4^\circ$  ( $c = 1,36, CHCl_3$ ). IR ( $CHCl_3$ ): 3400–2400 (*br.*), 3300, 3000, 2930, 1710, 1450, 1300, 1090.  $^1H$ -NMR (300 MHz): 1,32 (*d*,  $J = 6,2$ ,  $CH_3$ ); 1,91–2,09 (*m*,  $CH_2$ ); 2,41 (*dd*,  $J = 5,7, 15,5$ ,  $H-C(2)$ ); 2,44 (*d*,  $J = 2,0$ ,  $H-C(7)$ ); 2,58 (*dd*,  $J = 6,9, 15,5$ ,  $H-C(2)$ ); 2,66–2,83 (*m*,  $CH_2$ ); 4,07–4,18 (*m*, 2  $CH-O$ ); 7,13–7,18 (*m*, 3 arom. H); 7,24–7,30 (*m*, 2 arom. H); 9,00–10,50 (*br.*, COOH).  $^{13}C$ -NMR: 21,05 (*q*); 31,28 (*t*); 37,58 (*t*); 41,38 (*t*); 67,87 (*d*); 71,54 (*d*); 73,60 (*d*); 83,43 (*s*); 125,90 (*d*); 128,38 (*d*); 141,00 (*s*); 177,19 (*s*). MS: 142 (100), 141 (84), 92 (15), 91 (73), 87 (22), 43 (15). Anal. ber. für  $C_{15}H_{18}O_3$  (246,31): C 73,15, H 7,37; gef.: C 72,93, H 7,41.

(3R,5R)-5-Cyano-3-methyl-4-oxahexansäure (27). Aus der Umsetzung von 0,844 g (6,48 mmol) **9** (*cis/trans* 91:9) mit 1,05 ml (8,42 mmol)  $Me_3SiCN$  und 7,13 mmol  $TiCl_4$  in 13 ml  $CH_2Cl_2$  resultierten nach AAV 3 657 mg (65%) gelbliches Öl; 98,5% ds.

Die analoge Reaktion mit 10 mol-%  $\text{TiCl}_4$  bei RT. ergab **27** in 93% Ausbeute und 94% ds.  $[\alpha]_D = +55,8^\circ$  ( $c = 1,42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3650–2300 (br.), 2980, 2940, 1710, 1380, 1200, 1110, 1070.  $^1\text{H-NMR}$ : 1,32 ( $d$ ,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,48 ( $d$ ,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,45–2,65 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,10 (*s*ext.,  $J = 7$ ,  $\text{H-C}(3)$ ); 4,37 ( $q$ ,  $J = 7$ ,  $\text{H-C}(5)$ ); 11,2 (br. *s*,  $\text{COOH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,04; 20,18; 41,26; 63,56; 73,28; 119,54; 176,73. MS: 98 (47), 71 (52), 54 (100), 45 (98), 43 (92), 41 (22), 27 (20). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (157,17): C 53,45, H 7,05, N 8,91; gef.: C 53,45, H 7,18, N 8,35.

(3*R*,5*R*)-5-Cyano-3-methyl-7-phenyl-4-oxaheptansäure (**28**). Eine Mischung von 2,30 g (10,4 mmol) **10**, 1,70 ml (13,6 mmol)  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  und 11,5 ml (11,5 mmol)  $\text{TiCl}_4$  (1*M* in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde nach *AAV* 3 behandelt. Das Gemisch wurde mit 0,2*N*  $\text{HCl}$  hydrolysiert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert; 2,56 g (99%); 98% ds. Um einer möglichen Epimerisierung in  $\alpha$ -Stellung der  $\text{CN}$ -Gruppe vorzubeugen, wurde die basische Extraktion mit 2*N*  $\text{NaOH}$  nicht durchgeführt.

Die gleiche Umsetzung mit 10 mol-%  $\text{TiCl}_4$  lieferte **28** in 99% Ausbeute und 98% ds.  $[\alpha]_D = +22,3^\circ$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500, 3400–2400 (br.), 1710, 1450, 1430, 1300, 1095.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,37 ( $d$ ,  $J = 6,3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,00–2,18 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,46 (*dd*,  $J = 4,7$ , 16,2,  $\text{H-C}(2)$ ); 2,59 (*dd*,  $J = 7,9$ ,  $J = 16,2$ ,  $\text{H-C}(2)$ ); 2,68–2,81 ( $m$ , 2  $\text{H-C}(7)$ ); 4,03–4,14 ( $m$ ,  $\text{H-C}(3)$ ); 4,20 (*t*,  $J = 6,7$ ,  $\text{H-C}(5)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,34; 30,70; 35,53; 41,40; 67,21; 73,79; 119,08; 124,40; 128,31; 128,60; 139,79; 176,93. MS: 144 (15), 143 (100), 116 (21), 105 (42), 92 (22), 91 (64). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (247,30): C 68,00, H 6,93, N 5,66; gef.: C 67,90, H 7,02, N 5,72.

(3*R*,5*R*)-6-(Ethoxycarbonyl)-3-methyl-5-(2'-phenylethyl)-4-oxaheptansäure (**29**). Nach *AAV* 3 wurden 171 mg (0,77 mmol) **10** und 202 mg (1 mmol) 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-ethoxyethen [50] mit 101  $\mu\text{l}$  (1 mmol)  $\text{TiCl}_4$  in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Die basische Extraktion erfolgte mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. statt mit 2*N*  $\text{NaOH}$ : 104 mg (44%) farbloses Öl;  $\geq 98\%$  ds.  $[\alpha]_D = -23,20^\circ$  ( $c = 0,98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,19 ( $d$ ,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (*t*,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,81–1,89 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,38–2,68 ( $m$ , 3  $\text{CH}_2$ ); 3,88–3,98 ( $m$ , 2  $\text{CH-O}$ ); 4,13 ( $q$ ,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,14–7,18 ( $m$ , 2 arom. H); 7,20–7,29 ( $m$ , 3 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 14,06; 20,22; 31,05; 35,84; 40,32; 42,04; 60,43; 70,26; 73,76; 125,73; 126,21; 128,17; 128,26; 141,69; 171,48; 176,99. MS: 204 (54), 131 (21), 130 (100), 117 (45), 91 (72). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (308,38): C 66,21, H 7,84; gef.: C 66,33, H 7,59.

(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-7-phenyl-4-oxaheptansäure (**30**). Die Umsetzung von 0,778 g (7,47 mmol) **10**, 1,92 g (8 mmol) Triisopropoxy(methyl)titan [42] und 8 mmol  $\text{TiCl}_4$  in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach *AAV* 3 ergab 1,55 g (88%) farbloses Öl; 98,5% ds.  $[\alpha]_D = 0,9^\circ$  ( $c = 2,04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400–2400 (br.), 2985, 2930, 1745, 1710, 1450, 1375, 1125, 1070.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 1,18 ( $d$ ,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,22 ( $d$ ,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,64–1,89 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,32 (*dd*,  $J = 5,6$ , 15,3,  $\text{H-C}(2)$ ); 2,52–2,74 ( $m$ ,  $\text{H-C}(2)$ , 2  $\text{H-C}(7)$ ); 3,53–3,59 ( $m$ ,  $\text{CH-O}$ ); 3,90–3,96 ( $m$ ,  $\text{CH-O}$ ); 7,13–7,18 ( $m$ , 3 arom. H); 7,26–7,29 ( $m$ , 2 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,93; 21,28; 31,82; 38,60; 42,22; 70,26; 73,86; 125,72; 128,35; 142,32; 177,43. MS: 132 (100), 117 (94), 92 (23), 91 (97), 87 (52), 69 (19), 45 (31), 43 (35), 27 (24). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (236,31): C 71,16, H 8,53; gef.: C 71,01, H 8,76.

**5. Freisetzung der optisch aktiven Alkohole 31–35 aus den  $\beta$ -Alkoxy-säuren.** – *Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4)*. Zu einer kalten (*ca.*  $-40^\circ$ ) THF-Lsg. (*ca.* 2 ml pro 1 mmol) der  $\beta$ -Alkoxy-säure wurden tropfenweise 2,2 Äquiv.  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  (0,8*M* in Hexan/THF 1:1) getropft. Innerhalb von 5–10 h wurde die gelbliche Lsg. auf RT. erwärmt, mit 0,1*N*  $\text{HCl}$  hydrolysiert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. extrahiert und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Abziehen des Lsgm. i. RV. und Trocknen des Rückstandes i. HV. ergab reines ( $^1\text{H-NMR}$ ) Produkt. Die Rohprodukte wurden 'flash'-chromatographiert. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (% ee) erfolgte durch GC-(18-m-OV-1701-Kapillarsäule) und/oder  $^{19}\text{F-NMR}$  der entsprechenden  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenyllessigsäure-ester [44] (Vergleich mit racemischen Proben).

(*R*)-1-Phenyl-5-hexen-3-ol (**31**). Nach *AAV 4* wurden 1,074 g (4,1 mmol) **19** mit 9 mmol  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  in 10 ml THF umgesetzt; 650 mg (90%) gelbliches Öl. 'flash'-Chromatographie (4:1) ergab 578 mg (80%) farbloses Öl; 94% ee.  $[\alpha]_D = +22,5^\circ$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [28].  $^1\text{H-NMR}$ : 1,60–1,92 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,1–2,40 ( $m$ , 2  $\text{H-C}(1)$ , OH); 2,50–2,90 ( $m$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 3,42–3,70 ( $m$ ,  $\text{H-C}(3)$ ); 4,95–5,20 ( $m$ ,  $\text{H-C}(6)$ ); 5,55–6,05 ( $m$ ,  $\text{H-C}(5)$ ); 7,15 (*s*, 5 arom. H).

(*R*)-1-Dodecen-4-ol (**32**). Die Umsetzung von 2,11 g (7,8 mmol) **24** mit 17,2 mmol  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  in 20 ml THF nach *AAV 4* ergab 1,375 (96%) gelbliches Öl; Ausbeute nach 'flash'-Chromatographie (5:1): 78%; 92% ee.  $[\alpha]_D = +10,2^\circ$  ( $c = 3,5$ ,  $\text{CCl}_4$ ) [11].  $^1\text{H-NMR}$ : 0,70–1,05 ( $m$ , 3 H); 1,05–1,65 ( $m$ , 14 H); 2,15–2,50 ( $m$ , 2 H); 2,90 (*s*, OH); 3,5–3,8 ( $m$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 4,95–5,30 ( $m$ , 2  $\text{H-C}(1)$ ); 5,60–6,10 ( $m$ ,  $\text{H-C}(2)$ ).

(*S*)-4-Phenylbutan-2-ol (**33**). Nach *AAV 4* wurden 460 mg (1,93 mmol) **30** mit 4,95 mmol  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  in 5 ml THF umgesetzt; 271 mg (94%) farbloses Öl; 97% ee.  $[\alpha]_D = +15,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [45].  $^1\text{H-NMR}$ : 1,18 ( $d$ ,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,56–1,97 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,23 (br. *s*, OH); 2,55–2,85 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,60–3,95 ( $m$ ,  $\text{HC-O}$ ).

(*R*)-5-Phenyl-1-pentin-3-ol (**34**). Die Umsetzung von 249 mg (1,01 mmol) **26** mit 3,23 mmol  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  in 10 ml THF nach *AAV 4* ergab nach 'flash'-Chromatographie 109 mg (67%) farbloses Öl; 97% ee.  $[\alpha]_D = -19,2^\circ$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ : 1,82–2,20 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,42 ( $d$ ,  $J = 2$ ,  $\text{H-C}\equiv\text{C}$ ); 2,63–2,94 ( $m$ ,  $\text{CH}_2$ , OH); 4,20–4,50 ( $m$ ,  $\text{HC-O}$ ); 7,18 (*s*, arom. H).

(3R,5R)-5-Carbamoyl-3-methyl-7-phenyl-4-oxaheptansäure (36). In 20 ml MeOH wurden 1,24 g (5,0 mmol) **28** mit 1,52 g (11 mmol)  $K_2CO_3$  versetzt. Dann wurden 5,62 g (50 mmol)  $H_2O_2$  (30% in  $H_2O$ ) und 6,25 ml (50 mmol) 1-Hexen zugegeben (starke Gas-Entwicklung). Die Mischung wurde 2 h bei RT. gerührt und dann mit 0,2N HCl hydrolysiert. Die  $H_2O$ -Phase wurde 5mal mit je 20 ml  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Trocknung der org. Phase ( $MgSO_4$ ) und Abziehen des Lsgm. i. RV. lieferten 1,12 g (85%) weisses Pulver. Für anal. Zwecke wurde eine Probe aus MeOH/ $Et_2O$  umkristallisiert. Schmp. 142–143°. IR (KBr): 3450, 3330, 2980, 2930, 2500, 1710, 1650, 1565, 1325, 1305, 1290, 1270, 1105, 605.  $^1H$ -NMR: 1,28 (d,  $J = 7$ ,  $CH_3$ ); 1,85–2,25 (m,  $CH_2$ ); 2,45–2,85 (m, 2  $CH_2$ ); 3,80–4,15 (m, 2  $CH-O$ ); 6,65–6,9 (m,  $CONH_2$ ); 7,1–7,4 (m, 5 arom. H). MS: 161 (67), 117 (31), 91 (100), 87 (36), 74 (42), 69 (28), 43 (25). Anal. ber. für  $C_{14}H_{19}NO_4$  (265,31): C 63,38, H 7,22, N 5,28; gef.: C 63,20, H 7,22, N 5,40.

(R)-2-Hydroxy-4-phenylbutanamid (35). Nach AAV 4 wurden 0,71 g (2,68 mmol) **36** bei  $-75^\circ$  in 15 ml THF mit 7,9 mmol  $LiN(i-Pr)_2$  umbesetzt. Innerhalb 10 h wurde auf  $0^\circ$  erwärmt und dann hydrolysiert: 325 mg (68%) weisses Pulver. Für anal. Zwecke wurde eine Probe bei  $110^\circ/0,1$  Torr sublimiert; 96% ee (aus Drehwert-Vergleich). Schmp. 123–124° [46].  $[\alpha]_D = +33,6^\circ$  ( $c = 1,8$ , EtOH) [46].  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ): 1,7–2,3 (m,  $CH_2$ ); 2,65–2,90 (m,  $CH_2$ ); 3,95–4,15 (m,  $H-C(2)$ ); 7,25 (s, 5 arom. H).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersicht: D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, 'EPC Syntheses with C,C Bond Formation via Acetals and Enamines', in 'Modern Synthetic Methods 1986', Ed. R. Scheffold, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1986, Vol. 4.
- [2] P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2088.
- [3] J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7371; H. Sekizaki, M. Jung, J. M. McNamara, Y. Kishi, *ibid.* **1982**, *104*, 7372.
- [4] A. Alexakis, P. Mangeney, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4197.
- [5] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3083.
- [6] W. S. Johnson, R. Elliott, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2904.
- [7] J. D. Elliott, V. M. F. Choi, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2294.
- [8] W. S. Johnson, J. D. Elliott, G. J. Hausan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138.
- [9] V. M. F. Choi, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 591.
- [10] St. D. Lindell, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3947.
- [11] W. S. Johnson, P. H. Crackett, J. D. Elliott, J. J. Jagodzinski, St. D. Lindell, S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3951.
- [12] W. S. Johnson, C. Edington, J. D. Elliott, I. R. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7588.
- [13] W. S. Johnson, M. F. Chan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2598.
- [14] J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2535.
- [15] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 83.
- [16] A. Mori, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4421.
- [17] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4581.
- [18] K. Ishihara, A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 983.
- [19] A. Mori, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 987.
- [20] K. Maruoka, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 670; *ibid. Int. Ed.* **1985**, *24*, 668.
- [21] J. Fujiwara, Y. Fukutami, M. Hasegawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5004.
- [22] Y. Fukutami, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5911.
- [23] K. Maruoka, Sh. Nakai, H. Sakurai, H. Yamamoto, *Synthesis* **1986**, 130.
- [24] I. R. Silverman, C. Edington, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 180; W. S. Johnson, Privatmitteilung.
- [25] S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2513.
- [26] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 182; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 178.
- [27] S. L. Schreiber, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2945.
- [28] Offenkettige Acetalderivate: R. Imwinkelried, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 781; *ibid. Int. Ed.* **1985**, *24*, 765.
- [29] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, W. Langer, G. Crass, E.-M. Wilka, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 24.



- [30] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, Ch. Schickli, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237.
- [31] M. Farines, J. Soulier, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1970**, 332.
- [32] P. Aeyràs, K. Pihlaja, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4095.
- [33] P. Aeyràs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1311.
- [34] P. Aeyràs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3369.
- [35] D. E. Dawes, P. J. Senior, *Adv. Microbial Physiol.* **1973**, *10*, 202.
- [36] D. Seebach, M. F. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495; D. Seebach, M. F. Züger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2747.
- [37] J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, *40*, 172, und dort zit. Lit.
- [38] G. Cainelli, F. Manescalchi, G. Martelli, M. Panunzio, L. Plessi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3369.
- [39] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, Workshop Conference Hoechst, 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations', Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, Schloss Reisenburg, 8.-11. Oktober 1986, Verlag Chemie, Weinheim, 1987.
- [40] a) T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357; R. Noyori, S. Murato, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899; b) siehe auch: A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 377.
- [41] H. Sakurai, K. Sasaki, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 745.
- [42] Übersicht: D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, in 'Modern Synthetic Methods 1983', Ed. R. Scheffold, Salle + Sauerländer. Frankfurt und Aarau, J. Wiley & Sons, New York, 1983, Vol. 3.
- [43] E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140.
- [44] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543; J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [45] a) J. Kenyan, S. M. Partidge, H. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1936**, 85; b) O. Červinka, E. Kroupova, O. Belovsky, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 3551.
- [46] V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634.
- [47] C. E. Wintner, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 550.
- [48] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *67*, 1147.
- [49] J. E. Jørgenson, A. B. Hansen, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1982**, *38*, 991.
- [50] a) M. W. Rathke, D. F. Sullivan, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 67; b) G. Helmchen, K. Leikauf, I. Taufer-Knöpfel, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 874; *ibid. Int. Ed.* **1985**, *24*, 874.