

matenspaltung verwendeten Methoden saure oder basische Bedingungen nicht umgehen können, ist die Herstellung solcher Ketone besonders problematisch. Wir fanden, daß (8f)^[3] und sogar (8d)^[14, 3], das nur am asymmetrischen C-Atom ein enolisierbares H-Atom trägt, bei ein- bis dreistündigem Kochen ihrer Methanol-Wasser-Lösungen mit 2 mol HgCl₂ und 1 mol HgO^[2] oder CdCO₃^[4] (Bedingungen der neutralen Hydrolyse der Dithiane) weniger als 5% ihrer Aktivität verlieren. Auch konnte der aus (1) leicht herstellbare (S)- α -Methylbutyraldehyd (5), mit 1,3-Propandithiol in das Dithian (6) übergeführt werden bei dessen Hydrolyse^[5b] der Aldehyd mit nur 20% (im Mittel 10% je Stufe) Aktivitätsverlust zurückgewonnen wurde.

Aus dem Aldehyd (5) lassen sich nun über (6) und dessen Li-Derivat die Dithiane (7) und daraus (S)-konfigurierte Ketone wie (8b) und (8f) gewinnen. Da die Verbindungen (6) und (7) nicht racemisieren können, besteht nur bei der Darstellung von (6) und während der Hydrolyse (7) → (8) die Gefahr einer Racemisierung. Nach den geschilderten Versuchen kann man schließen, daß die Aktivitätsabnahme vom Aldehyd zu den Ketonen (8) wahrscheinlich unter 20% liegt. Durch die vielseitige Reaktionsfähigkeit der leicht zugänglichen Li-Verbindungen von (3a) und (6) ist die Dithian-Methode den bisher üblichen Verfahren zur Synthese der Verbindungen vom Typ (4) und (8) überlegen^[3].

Arbeitsvorschrift:

2-(1-Methylpropyl)-1,3-dithian (6): Eine Lösung von 10,0 g (5), $[\alpha]_D^{20} = +21,0^\circ$ (ohne Lösungsmittel) (60 % optisch rein^[5a]) und 11,6 ml 1,3-Propandithiol in 350 ml CHCl_3 werden 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C , leitet für 2–3 min einen kräftigen Strom von trockenem HCl -Gas ein und läßt 4 Std. im Kühlschrank stehen. Waschen mit 10 % wäßriger KOH , Trocknen über K_2CO_3 und Destillieren gibt 14–17 g (6), $K_p = 67\text{--}70^\circ\text{C}/0,6$ Torr, $n_D^{20} = 1,5387$; $[\alpha]_D^{20} = -0,50^\circ$ ($c = 15$, Äther). Alkylierung von (6) zu 2-(1-Methylpropyl)-2-pentyl-1,3-dithian (7f): 3,85 g (6) werden in 70 ml THF mit 5 % Überschuß Butyllithium metalliert^[2a]. Nach Zugabe von 3,6 ml 1-Jodpentan läßt man je 3 Tage zuerst bei -30°C , dann bei 0°C stehen. Aufarbeitung^[2a] und Destillation gibt 4,20 g (7f), $K_p = 105^\circ\text{C}/0,6$ Torr, $n_D^{20} = 1,5222$, $[\alpha]_D^{20} = -15,4^\circ$ ($c = 16$, Äther). Hydrolyse von (7f) zu 3-Methyl-4-nonanon (8f): Eine Mischung von 4,00 g (16,4 mmol) (7f), 32,5 mmol HgO , 32,5 mmol HgCl_2 , 18 ml H_2O und 180 ml CH_3OH wird 16 Std. bei 20°C und 1,5 Std. bei 65°C heftig gerührt. Man filtriert heiß, wäscht mit CH_3OH , verdünnt das Filtrat mit Wasser und extrahiert mit Pentan^[2a]. Rohausbeute an (8f) 2,05, g $[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$ ($c = 4$, Äther). Die Destillation ergibt 1,67 g (8f) (Gesamtausbeute aus (6) 51,4%), $K_p = 65\text{--}68^\circ\text{C}/7$ Torr, $n_D^{20} = 1,4232$, $[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$ ($c = 5$, Äther) [entspricht $+22,4^\circ$, berechnet auf optisch reines (6)].

Eingegangen am 30. April 1968 [Z 781a]

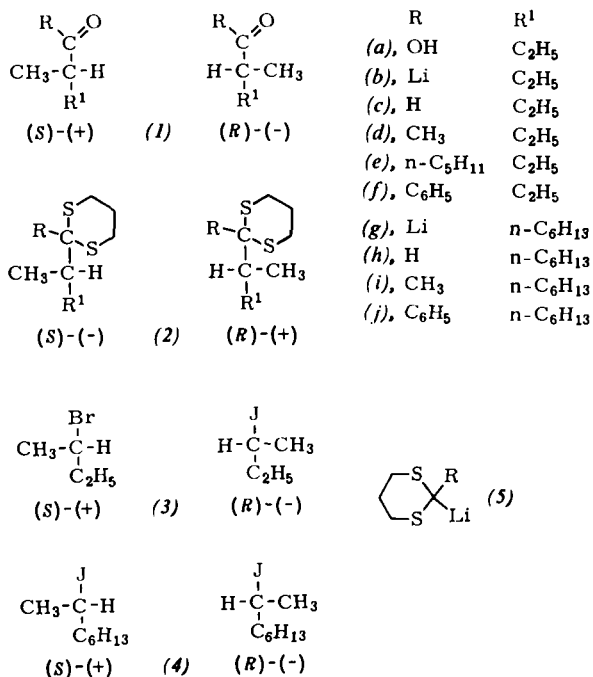
[4] M. L. Wolfrom, M. Konigsberg u. D. I. Weisblat, J. Amer. chem. Soc. 61, 574 (1939).

[5] a) L. Lardicci u. R. Rossi, Atti Soc. Toscana Sci. natur., Ser. A 68, 23 (1962); Chem. Abstr. 58, 6684 (1963); b) Triglykol/H₂O (7:1), HgCl₂, HgO, 75 °C, N₂-Strom, Kühlfalle, 80% Ausb.

Synthese von (*R*)- und (*S*)-konfigurierten Aldehyden und Ketonen aus chiralen sek.-Alkylhalogeniden

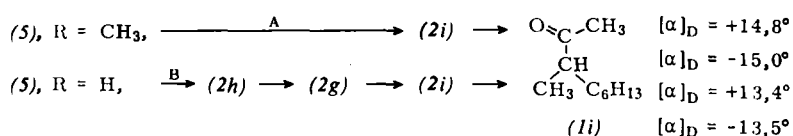
Von D. Seebach, D. Steinmüller und F. Demuth^[*]

Die für mechanistische Studien und als reaktionsfähige Ausgangsstoffe zur Synthese anderer optisch aktiver Verbindungen wertvollen Ketone und Aldehyde (1) sind nicht einfach herzustellen^[1]. Wir beschreiben hier eine neue Methode, nach der man von den durch Racematspaltung leicht und in großer Vielfalt zugänglichen^[2] sek.-Carbinolen über Halogenide^[3] wie (3)^[4] oder (4)^[5] zu den Verbindungen (1) gelangen kann: Die Alkylierung von 2-Lithiumdithianen (5) mit optisch aktiven Bromiden und Jodiden führt unter Inversion der Konfiguration am asymmetrischen C-Atom zu Dithianen (2), deren Hydrolyse die Carbonylverbindungen (1) liefert. Beide Antipoden (*R*)-(–)-(1) und (*S*)-(+)-(1) können so dargestellt werden. Die konfigurative Zuordnung der Produkte (1) und damit auch der intermediären Dithiane ist



durch Vergleich mit Verbindungen bekannter absoluter Konfiguration^[1,6] [für (1c)–(1f) und (2c)–(2f)] und durch die Tatsache gesichert, daß sich der Drehsinn nicht ändert, wenn man in Substanzen dieses Typs $R^1 = C_2H_5$ durch $R^1 = C_6H_{13}$ ersetzt^[7] [für (1h)–(1j) und (2h)–(2j)].

Der Inversionsgrad (Anteil der S_N2 -Reaktion unter Waldenscher Umkehrung) bei der Alkylierung von Li-Dithianen mit (*S*)-Brombutan (3) ^[4a] ist größer als 85 %, was aus dem Vergleich der Drehwerte der entstehenden (*R*)-Dithiane (2c) bis (2e) mit den aus dem (*S*)-Aldehyd (1c) ^[8] hergestellten (*S*)-Dithianen ^[1] hervorgeht [da der Drehwert der optisch reinen Jodide (3) ^[4b] und (4) ^[5] nicht bekannt ist, kann für ihre Re-



[*] Dr. D. Seebach und D. Steinmüller
Institut für Organische Chemie der Universität (TH)
75 Karlsruhe, Richard-Willstätter-Allee

[1] a) C. Djerassi u. L. E. Geller, J. Amer. chem. Soc. 81, 2789 (1959); b) F. Nerdel u. E. Henkel, Chem. Ber. 86, 1002 (1953); c) K. B. Wiberg u. B. I. Rowland, J. Amer. chem. Soc. 77, 1159 (1955); d) P. D. Bartlett u. C. H. Stauffer, *ibid.* 57, 2580 (1935).

[2] a) E. J. Corey u. D. Seebach, *Angew. Chem.* 77, 1134, 1135 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 1075, 1077 (1965); D. Seebach, B. W. Erickson u. G. Singh, *J. org. Chemistry* 31, 4303 (1966); A. G. Brook et al., *J. Amer. chem. Soc.* 89, 431 (1967); E. J. Corey, D. Seebach u. R. Freedman, *ibid.* 434; b) E. J. Corey u. D. Seebach, unveröffentlichte Versuche.

[3] D. Seebach, D. Steinmüller u. F. Demuth, *Angew. Chem.* 80, 618 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, Nr. 8 (1968).

aktion mit (5) eine entsprechende Aussage vorerst nicht gemacht werden]. Wir fanden, daß der Inversionsgrad von der Struktur des verwendeten Li-Dithians abhängt: Umsetzung von (5), R = CH₃, mit optisch aktivem 2-Jodoctan lieferte nach anschließender Hydrolyse 3-Methyl-2-nonanon (1i) [9] (Weg A), das auch aus der unsubstituierten Li-Verbindung hergestellt wurde (Weg B). Das nach B erhaltene Keton zeigte einen um 10 % niedrigeren Drehwert. Dieses Ergebnis konnte innerhalb der Fehlergrenzen (mittlerer Fehler des Mittelwertes ± 0,1°) für beide Antipoden reproduziert werden (siehe Tabelle), obgleich die Bedingungen (Temperatur, Molverhältnisse, Reaktionszeit, Konzentration) sowohl beim Alkylierungsschritt als auch bei der Hydrolyse absichtlich variiert wurden. Damit muß der Grad der Inversion bei der Reaktion des Methylderivates (5) um etwa 5 % höher liegen als bei der unsubstituierten Verbindung [10] (vgl. auch die höhere Ausbeute der C—C-Verknüpfung im ersten Fall). Aus dem Drehwert des nach der Dithian-Methode hergestellten Phenons

filtriert, versetzt das Filtrat mit Wasser und extrahiert mit Pentan. Die Pentanlösung wird mit NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert. Ausbeute 1,29 g (R)-(-)-3-Methyl-2-nonanon [75 % von (2i), 49 % von (4)], Kp = 65–66°C/3 Torr [9], n_D²⁰ = 1,4248, [α]_D²⁰ = –13,2° (c = 5, Äther).

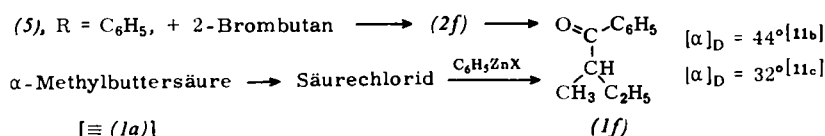
Eingegangen am 30. April 1968 [Z 781b]

[*] Dr. D. Seebach, D. Steinmüller und cand. chem. F. Demuth
Institut für Organische Chemie der Universität (TH)
75 Karlsruhe, Richard-Willstätter-Allee

[1] D. Seebach u. D. Steinmüller, Angew. Chem. 80, 617 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, Nr. 8 (1968), und dort zitierte Literatur.

[2] A. W. Ingersoll, Org. Reactions 2, 376 (1962).

[3] a) G. K. Helmkamp, C. D. Joel u. H. Sharman, J. org. Chemistry 21, 844 (1956); b) R. H. Pickard u. J. Kenyon, J. chem. Soc. (London) 1911, 45; c) M. C. Berlak u. W. Gerrard, ibid. 1949,



(1f) geht hervor, daß die optische Ausbeute vom Brombutan bis zum Keton in diesem Fall um 40 % höher liegt als bei der Herstellung derselben Verbindung aus Methylbuttersäure [6] nach bisher gebräuchlichen Methoden.

Die chemischen Gesamtausbeuten (Alkylierung der Anionen und Hydrolyse) liegen zwischen 30 und 60 % (Tabelle).

2309; d) E. J. Corey u. J. E. Anderson, J. org. Chemistry 32, 4160 (1967); e) H. Brauns, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 65, 799 (1946).

[4] a) (S)-(-3), opt. rein, [α]_D²⁵ = +39,4° (o.Lm.), nach P. S. Skell, R. G. Allen u. G. K. Helmkamp, J. Amer. chem. Soc. 82, 410 (1960); b) (R)-(-3), höchster Wert, [α]_D²⁵ = –33,4° (o.Lm.), extrapoliert nach P. J. Leroux u. H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 73, 41 (1951) u. [3c].

Ausgangsstoffe [a] und Reaktionsschritte [b] (außer Hydrolyse)	Produkte (1)	Ausbeuten (%)				[α] _D (°) (c ≈ 5, Äther)	
		1.	2.	Hydro- lyse	Ge- samt	exp. [d]	max. [11a] (ber. [11b])
1. (5), R = H, + (S)-(-3)	(R)-(-1e)	45	70	70	22	– 8,6	(23)
2. (R)-(-2b) + n-C ₅ H ₁₁ I							
1. (5), R = n-C ₅ H ₁₁ + (R)-(-3)	(S)-(-1e)				30	+ 9,9	17
1. (5), R = C ₆ H ₅ , + (S)-(-3)	(R)-(-1f)	66	70		46	–16,9	(44)
1. (5), R = C ₆ H ₅ , + (R)-(-3)	(S)-(-1f)	78	80		62	+16,2	28
1. (5), R = H, + (S)-(-4)	(R)-(-1i)	42	97	77	31	–11,9	13,5
1. (5), R = H, + (S)-(-4) + (R)-(-4)	(S)-(-1i)	40	98	79	31	+ 9,5	13,4
2. (2g) + CH ₃ I							
1. (5), R = CH ₃ , + (S)-(-4)	(R)-(-1i)	65	75		49	–13,2	15,0
1. (5), R = CH ₃ , + (R)-(-4)	(S)-(-1i)	75	70		52	+10,5	14,8
1. (5), R = C ₆ H ₅ , + (S)-(-4)	(R)-(-1j) [c]	80	69		55	–21,5	24,5

[a] (S)-(-3) [3a] [α]_D²⁰ = +15,1°, (R)-(-3) [3b] –19,3°, (S)-(-4) [3c] +44,9°, (R)-(-4) [3d] –36,2° (alle o. Lm.).

[b] Zur Durchführung siehe die in [1] zitierte Literatur.

[c] Kp = 100°C/0,01 Torr, n_D²⁰ = 1,4990.

[d] Drehwerte der durch mehrmalige Kurzweg-Mikrodestillation gereinigten Ketone; bei der Destillation tritt kein Aktivitätsverlust ein.

Durch Verwendung der reaktionsfähigen Li-Verbindungen (2b) und (2g), in denen die Carbonylgruppe „maskiert“ und damit das Asymmetriezentrum vor Racemisierung geschützt vorliegt, wird der Anwendungsbereich der Methode noch erweitert.

Arbeitsvorschrift:

(R)-(-)-3-Methyl-2-nonanon: Zu einer Lösung von 20 mmol (5), R = CH₃, in 35 ml THF gibt man bei –60°C 17,1 mmol (4), [α]_D = +44,7° (ohne Lösungsmittel), verschließt das Reaktionsgefäß unter Argon und bewahrt es 72 Std. bei –30°C und 24 Std. bei –10°C auf. Man gießt in Wasser, extrahiert mit Pentan und destilliert: 5,8 mmol (5), R = CH₃, H statt Li, und 11,2 mmol (2i), Kp = 120°C/1 Torr, [α]_D²⁵ = +42,7° (c = 12, Äther). 2,71 g (11,0 mmol) (2i), 24,3 mmol HgCl₂, 12,2 mmol HgO und 140 ml 85 % wäßriges Methanol werden 3 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Man

[5] (4), höchster Wert, [α]_D²⁰ = 51,1° (o.Lm.), extrapoliert nach N. Kornblum et al., J. Amer. chem. Soc. 69, 307 (1947) u. [3e].

[6] P. D. Bartlett u. C. H. Stauffer, J. Amer. chem. Soc. 57, 2580 (1935).

[7] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Bell, London 1953, S. 386.

[8] (1c), optisch rein, [α]_D²⁵ = 35,1° (o.Lm.), nach L. Lardicci u. R. Rossi, Atti Soc. Toscana Sci. natur., Ser. A 68, 23 (1962); Chem. Abstr. 58, 6684 (1963).

[9] Inaktiv: Kp = 105°C/27 Torr: R. Heilmann u. R. Glent, Bull. Soc. chim. France 1954, 59.

[10] Vgl. dazu Lit. zit. bei M. Schlosser in W. Foerst: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1967, Bd. V, S. 210, u. bei R. E. Dessy u. W. Kitching, Advances organometallic Chem. 4, 267 (1966).

[11] Bezogen auf: a) Halogenid vom höchsten aus der Lit. extrapolierbaren Drehwert [4b, 5]; b) optisch reines (S)-(-3) [4a]; c) optisch reines (1a), [α]_D = 19,8° (o.Lm.).