

- [5] Raumgruppe $P2_1/n$, $a=767.8(4)$, $b=1456(1)$, $c=1791(1)$ pm, $\beta=97.25(4)^\circ$, $Z=4$. Verfeinerung bis $R_1=0.104$. Die nicht sonderlich gute Strukturbestimmung wird zum Teil durch die bisher nur geringe Qualität der Einkristalle beeinträchtigt. Daher ist eine Diskussion der Bindungslängen nicht ratsam. Über Konstitution und Geometrie läßt die Kristallstrukturanalyse aber eindeutige Aussagen zu. Sie bestätigt insbesondere die aus den spektroskopischen Daten abgeleiteten Befunde. Ortskoordinaten und Parameter der Temperaturfaktoren sind beim Cambridge Crystallography Data Center abrufbar.
- [6] Die vollständige Beschreibung unserer Ergebnisse soll in Inorg. Chem. zusammen mit den Resultaten von Parry et al. [4] erscheinen.
- [7] P. I. Paetzold, A. Richter, T. Thijssen, S. Württemberg, Chem. Ber. 112, 3811 (1979).
- [8] Alle Verbindungen (1)–(4) wurden durch Elementaranalyse und NMR-Spektroskopie (^1H , ^{13}C , ^{27}Al) charakterisiert.

Synthese von enantiomerenreinen (R)- und (S)- α -Hydroxyketonen und vicinalen Diolen; asymmetrische nucleophile Carbamoylierung^[**]

Von Dieter Enders und Hermann Lotter^[*]

Professor Rolf Appel zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Verwendung von maskierten nucleophilen Acylierungsmitteln gehört in der organischen Synthese zum Repertoire^[1]. Auch Reagentien zur direkten nucleophilen Acylierung gewinnen zunehmend an Bedeutung^[2]. Während enzymatische Varianten der Cyanhydrin-Synthese und die Acyloinaddition zum Teil bereits erfolgreich genutzt wurden^[3], stehen allgemein anwendbare Methoden zur asymmetrischen CC-Verknüpfung mit chiralen Carbo-nyl-d¹-Reagentien^[4] noch nicht zur Verfügung^[5].

Gibt man Lithium-tetramethylpiperidid (Li-TMP) bei -100°C zu einem Gemisch aus Keton (1) und chira-lem Formamid (2) in Tetrahydrofuran (THF), Ether und *n*-Pentan=4:4:1, so erhält man unter asymmetrischer nucleophiler Carbamoylierung in guten Ausbeuten die α -Hydroxycarbonsäureamide (3). Die intermediär gebildeten chiralen Carbamoyllithium-Verbindungen des Typs (4), $\text{R}=\text{CH}_3$, sind hochreaktiv und die Diastereomerenüberschüsse in den Hydroxyamiden (3) nur gering ($de=5$ –20%)^[6]. Die Hydroxyamide lassen sich jedoch problemlos durch einfache Säulenchromatographie oder schneller durch präparative Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) in die reinen Diastereomere (SS)-(3) und

(SR)-(3) trennen. Dies ermöglicht durch anschließende Umsetzung mit Methylolithium die Herstellung der enantiomerenreinen α -Hydroxyketone (5) und der vicinalen Diolen (6), und zwar jeweils beider Enantiomere (siehe Tabelle 1).

Die Methylolithium-Spaltung der Amide (3) gelingt in allen Fällen vollständig; je nach Reaktionsbedingungen kann viel Hydroxyketon (5) oder viel Diol (6) erhalten werden^[7]. (5) und (6) werden durch Säulenchromatographie getrennt.

Da die Diole (6) kristallin sind, können auch bei Verzicht auf eine Diastereomeren-Trennung bereits nach zweimaliger Umkristallisation (*n*-Pentan) *ee*-Werte von $>90\%$ erreicht werden.

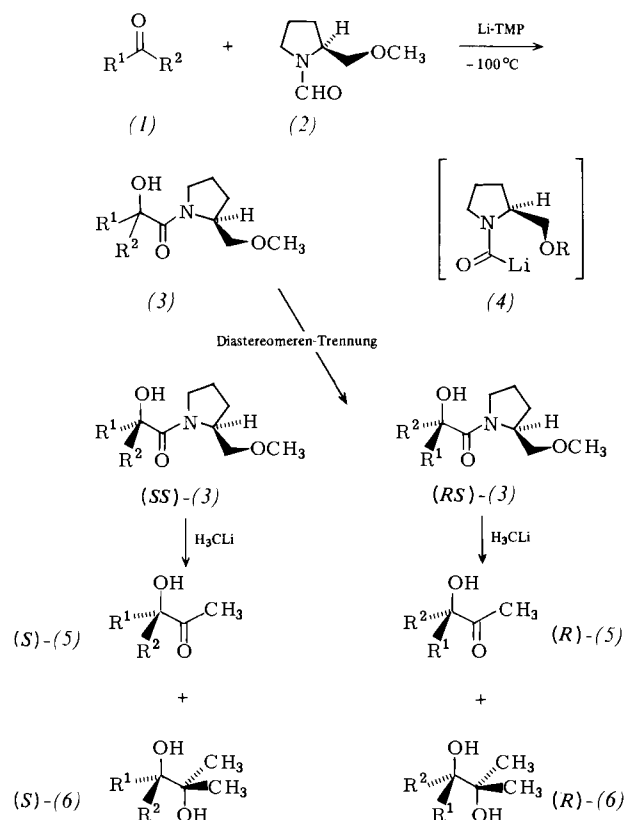


Tabelle 1. Durch Kombination asymmetrische CC-Verknüpfung/chromatographische Diastereomeren-Trennung hergestellte Hydroxyamide (3) sowie enantiomerenreine [a] α -Hydroxyketone (5) und vicinale Diole (6).

	R ¹	R ²	(3) Ausb. [%] [b]	(RS)-/(SS)-(3)		(R)-/(S)-(5)		(R)-/(S)-(6)	
				Fp [°C] Kp [°C/Torr] [c]	[α] _D ²⁰ (c, C ₆ H ₆)	Kp [°C/Torr] [c]	[α] _D ²⁰ (c, EtOH)	Fp [°C] [c]	[α] _D ²⁰ (c, EtOH)
(a)	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	80 (90)	90–91 113/0.1	– 47.8 (1.8) + 22.5 (1.5)	81–82/15 89/25	– 49.9 (1.8) + 51.0 (1.7)	48.5–49.5 48.0–48.5	– 13.3 (2.5) + 13.1 (1.8)
(b) [d]	C ₆ H ₅	CH ₃	71 (84)	108.5–109 82–83	– 103.2 (2.2) – 15.5 (2.3)	99–102/5 103–105/5	+ 152.1 (2.0) – 150.6 (2.1)	60.5–61.5 60.0–61.0	– 19.8 (2.8) + 19.6 (1.7) [e]
(c)	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	77 (80)	84.5–85 80.5–81	– 82.5 (2.3) – 30.1 (2.3)	94–95/2 96–98/2	– 298.7 (1.8) [f] + 302.2 (1.9) [f]	75.0–76.0 75.0–75.5	– 44.8 (2.4) + 44.7 (2.4)

[a] NMR-spektroskopisch mit dem chiralen Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluor-1-hydroxybutyliden)-(+)–camphorato]europium(III) überprüft ($ee \geq 97\%$). [b] In Klammern Rohausbeute. [c] Ofentemperatur bei Kugelrohrdestillation. [d] Durch Röntgen-Strukturanalyse des Hydroxyamids und Vergleich mit Literaturangaben [e] gelingt die Zuordnung der absoluten Konfiguration [obere Zeile: (RS)-(3), (R)-(5) und (R)-(6); untere Zeile: (SS)-(3), (S)-(5) und (S)-(6)]. [e] D. J. Cram, L. K. Gaston, H. Jäger, J. Am. Chem. Soc. 83, 2183 (1961): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.34$ (c=3.2, EtOH), (S)-Konfiguration. [f] In Benzol; (5c) zeigt in Ethanol Mutarotation.

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. H. Lotter
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Diese Arbeit (Teil der geplanten Dissertation von H. L.) wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Degussa, Hanau, unterstützt. Teilweise 1980 vorgetragen (u. a. Chemiedozententagung, Erlangen, ACS-Meeting, Las Vegas, und Arbeitsgruppe Organische Chemie, Bad Nauheim).

Die Hydrolyse der Amide (3) zu den Säuren gelingt allerdings nur unter recht drastischen Bedingungen (Kochen mit konz. HCl); z. B. wurde so 2-Hydroxy-2-methyl-3-phenylpropionsäure in 67% Ausbeute aus (3), $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, erhalten.

Die hier beschriebene Variante – CC-Verknüpfung, gefolgt von chromatographischer Diastereomeren-Trennung

– ermöglicht letztlich die asymmetrische nucleophile Acylierung oder Hydroxyalkylierung von Ketonen und ist insbesondere dann interessant, wenn beide Enantiomere rein hergestellt werden müssen.

Die Optimierung der Diastereoselektivität der asymmetrischen Carbamoylierung ist im Gange. Beispielsweise tritt bei Verwendung der Lithiumverbindungen (4), $R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, bereits eine Verdopplung der Diastereomerenüberschüsse auf ($de \approx 30\%$)^[8].

Arbeitsvorschrift

(SS)- und (RS)-(3): Zu einer Lösung von 20 mmol (1) und 20 mmol (2) in 135 mL THF : *n*-Pentan = 4 : 4 : 1 tropft man unter Schutzgas bei -100°C in 20–60 min eine auf -70°C vorgekühlte Lösung von 22 mmol Li-TMP in 50 mL THF [hergestellt aus 3.74 mL (22 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin und 13.8 mL einer 1.59 *N* *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan]. Man rührt noch 3–5 h bei dieser Temperatur, läßt auf 0°C kommen und arbeitet nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit verdünnter HCl mit Ether/gesättigter NaCl-Lösung wie üblich auf. Die rohen Diastereomeregemische werden säulenchromatographisch [Silicagel, *n*-Pentan/THF (5 : 1, (3a)) oder Essigester/*n*-Pentan (0.5–10 : 1)] oder durch präparative HPLC [präp. HPLC-System 830, DuPont, Bad Nauheim, Zorbax SIL-Säule, 2.4×25 cm, *n*-Pentan/THF (5 : 1), 60 bar (3a) oder *n*-Pentan/Essigester (4–6 : 1), 60–120 bar] in die reinen Diastereomere (SS)- und (RS)-(3) getrennt, Trennfaktoren $\alpha = 1.5$ –2.0.

(S)- oder (R)-(5) und (S)- oder (R)-(6): Zu 22.5 mmol Methylolithium (13.6 mL einer 1.65 *N* Lösung in Ether) gelöst in 22.5 mL THF tropft man in 5–10 min bei -10°C unter Schutzgas und Rühren 5 mmol (SS)- oder (RS)-(3) gelöst in 5 mL THF. Nach 24 h bei 20°C ist die Spaltung vollständig (DC-Kontrolle). Man arbeitet wie üblich mit Ether/gesättigter NaCl-Lösung auf und trennt das Gemisch säulenchromatographisch (Silicagel, *n*-Pentan/Ether).

Eingegangen am 18. Februar 1981 [Z 857]

Einfache Elektrosynthese von 1,2,4-Triazolin-3,5-dionen^[**]

Von Heinrich Wamhoff und Gerhard Kunz^[*]

Professor Herbert Grunewald zum 60. Geburtstag gewidmet

1,2,4-Triazolin-3,5-dione (2a–c) („4-R-TAD“) sind als extrem reaktive Dienophile^[1] vielseitige Synthesebausteine^[2]; sie lassen sich allgemein durch Oxidation der Urazole (1a–c) mit *tert*-Butylhypochlorit^[3a], Trichloracetylisocyanat^[3b], Distickstofftetroxid^[3c] und besonders einfach mit *N*-Bromsuccinimid^[3d] herstellen. Während bei diesen Synthesemethoden die Abtrennung von Nebenprodukten problematisch sein kann, bietet sich die präparative Elektrolyse von (1a–c) an der Pt-Elektrode als überraschend einfacher und problemloser Zugang zu den Triazolindionen (2a–c) an. Auch Bis(triazolindione) mit Brückenglied^[4], z. B. (4), sind auf diese Weise leicht zu erhalten (Tabelle 1).

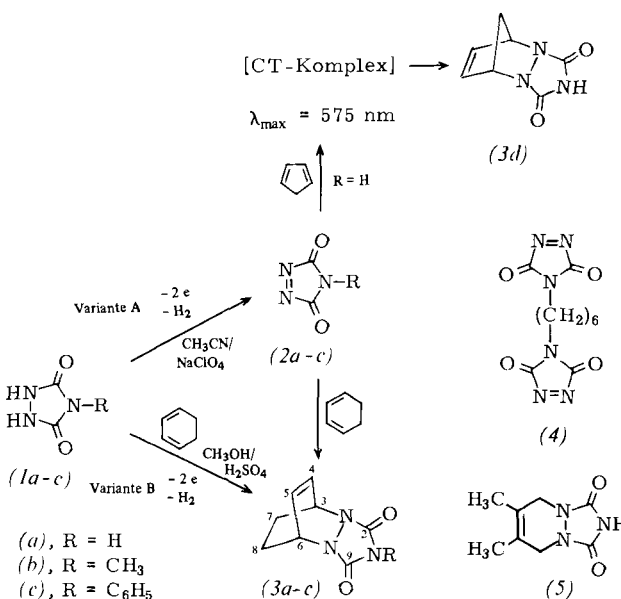


Tabelle 1. Einige Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen.

Verb.	Ausb. [%]	Fp	Spektraldaten
	A	B [a]	[°C]
(2a)	29		
(3a)	50	75	202–204
(3d)	35		214–215 [c]
(4)	12		145 [d]
(5)		62	215–216 [e]

[a] Variante A und B. [b] Lit. [6a]: $\lambda_{\text{max}} = 562, 539, 518, 500$ sh nm. [c] Lit. [6b]: 214–216 °C. [d] K. B. Wagener, S. R. Turner, G. B. Buller, J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed. 1972, 805. [e] Lit. [6b]: 216–217 °C.

[*] Prof. Dr. H. Wamhoff, Dipl.-Chem. G. Kunz
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Diese Arbeit wurde vom Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sowie von der Bayer AG unterstützt.

- [1] Übersichten: D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17; *Angew. Chem.* 81, 690 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 639 (1969); D. Seebach, M. Kolb, *Chem. Ind. (London)* 1974, 687; O. W. Lever, *Tetrahedron* 32, 1943 (1976); B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* 1977, 357.
- [2] D. Seebach, W. Lubosch, D. Enders, *Chem. Ber.* 109, 1309 (1976), zit. Lit.: U. Schöllkopf, H. Beckhaus, *Angew. Chem.* 88, 296 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 293 (1976); A. S. Fletcher, K. Smith, K. Swaminathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 1881; V. Rautenstrauch, M. Joyeux, *Angew. Chem.* 91, 72, 73 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 83, 85 (1979); V. Rautenstrauch, F. Delay, *ibid.* 92, 764 (1980) bzw. 19, 726 (1980); T. Tsuda, M. Miwa, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* 44, 3734 (1979).
- [3] J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1971, zit. Lit.; J. Mathieu, J. Weill-Raynal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 1211, zit. Lit.
- [4] Zur d/a-Nomenklatur siehe: D. Seebach, *Angew. Chem.* 91, 259 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 239 (1979).
- [5] Über einen ersten vielversprechenden Test siehe: L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, G. Guanti, E. Narisano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 591; vgl. auch: N. Hirowatari, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* 39, 604 (1974); E. L. Eliel et al., *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1614 (1978); *J. Org. Chem.* 44, 3598 (1979).
- [6] Die Abkürzung *de* für Diastereomeren-Überschuß (englisch: *diastereomeric excess*) benutzen wir in Analogie zum inzwischen international eingebürgerten Kürzel *ee*.
- [7] Zum Beispiel (RS)-(3b) → (R)-(5b)/(R)-(6b): a) 4.5 Äquiv. H_3CLi , 24 h, 20°C , (5):(6) = 29 : 71; b) 3 Äquiv. H_3CLi , 16 h, 0°C , (5):(6) = 65 : 35.
- [8] Die Reaktion (1b) + (2) → (3b) (43%, *de* = 10%) wurde unabhängig in Göttingen durchgeführt; E. Krauthausen, Dissertation, Universität Göttingen 1978; U. Schöllkopf, persönliche Mitteilung.