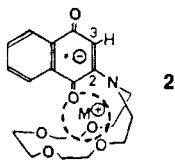


verwendet. Die Matrixelemente $P_{\mu\mu} = \sum_K a_K^2 P_{\mu\mu}^K$ der Konfigurationen K liefern für die einzelnen Zentren X nach $P_{XX}^{\text{Spin}} = \sum_{\mu} P_{\mu\mu}^{\text{Spin}}$ die Spinpopulationen und nach $P_{XX} = \sum_{\mu} P_{\mu\mu} - Z_X$ die Ladungsordnungen. Die Strukturen sind zusätzlich geometrieoptimiert worden. b) Triplett-Grundzustand (D_3): $\Delta H_{\text{AM1/Cl}}^{\text{AM1/Cl}} = 42 \text{ kJ mol}^{-1}$, $d_{\text{C}\cdots\text{C}} = 143 \text{ pm}$, $\omega = 29^\circ$, Ringe: $d_{\text{CC}} = 145, 137, 150 \text{ pm}$, CCC = 117, 124, 120, 118° , Eigenwert $\epsilon_j(e'')$: -5.56 eV . Erster angeregter Singulett-Zustand (C_2): $\Delta H_{\text{AM1/Cl}}^{\text{AM1/Cl}} = 78 \text{ kJ mol}^{-1}$, $d_{\text{C}\cdots\text{C}} = 147, 147, 136 \text{ pm}$, $\omega = 30, 30, 90^\circ$, Eigenwerte $\epsilon_j = -5.40, -5.68 \text{ eV}$. c) Closed-shell-Singulett-Zustand (C_2): $\Delta H_{\text{AM1}}^{\text{AM1}} = 144 \text{ kJ mol}^{-1}$, $d_{\text{C}\cdots\text{C}} = 146, 146, 134 \text{ pm}$, $\omega = 30, 30, 90^\circ$, Eigenwerte $\epsilon_j = -2.94 \text{ eV}$ (unbesetzt), -7.89 eV (doppelt besetzt).

[8] D. E. Williams, *Mol. Phys.* **1969**, *16*, 145.

[9] Vgl. W. Kutzelnigg, *Einführung in die Theoretische Chemie*, Bd. 1 und 2, Verlag Chemie, Weinheim, **1975** bzw. **1978**.

[10] Der oft komplexe Zusammenhang von Spin- und Ladungsverteilung läßt sich an den Kontaktionenpaaren des [15]Krone-5-2-aminonaphthosemichinon-Radikalanions **2** erläutern, welches wie die Titelverbindung **1** einen chinoiden Sechsring aufweist. Alkalimetall-Gegenkationen M^\oplus polarisieren



infolge ihrer verschiedenen effektiven Ionenladungen die kronenseitige Carbonylgruppe unterschiedlich stark, und es resultieren daher am Carbonylsauerstoff von Cs^\oplus zu Li^\oplus zunehmende negative Partialladungen. Die ENDOR-spektroskopisch bestimmten Ringprotonenkopplungen $a_{\text{H},3}$ belegen, daß die Spindichte im Chinon-Sechsring mit steigender negativer Partialladung am Sauerstoff-Zentrum zunimmt (Schema 2) und dessen Spinauteil daher sinkt (H. Bock, B. Hierholzer, F. Vögtle, G. Hollmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 74; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 57).

[11] J. Bretschneider, K. Wallenfels, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1063.

Enantioselektive Synthese von α -Aminoacetalen und α -Aminosäuren durch nucleophile 1,2-Addition an Diethoxyacetaldehyd-SAMP-Hydrazon**

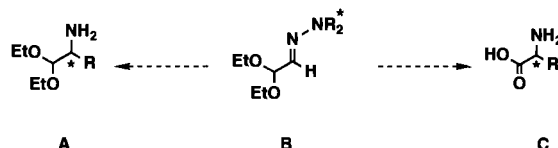
Von Dieter Enders*, Rudolf Funk, Martin Klatt, Gerhard Raabe und Eric R. Hovestreydt

Professor Joachim Goerdeler zum 80. Geburtstag gewidmet

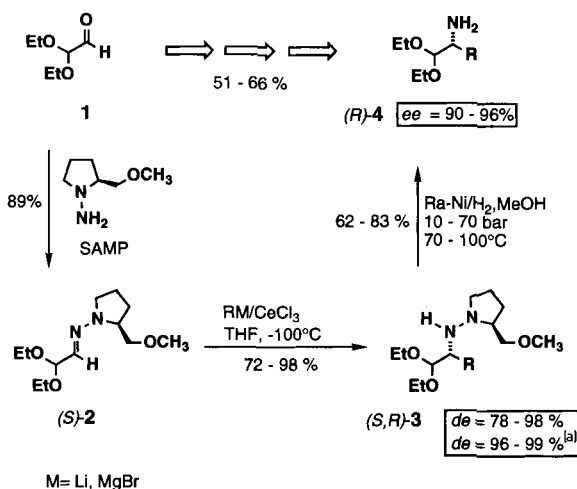
Geschützte, enantiomerenreine α -Aminoaldehyde sind aufgrund ihrer doppelten Funktionalität und der daraus resultierenden breiten Anwendbarkeit als chirale Synthesebausteine von großem Interesse^[1]. Während Synthesen und Anwendungen *N*-geschützter α -Aminoaldehyde gut beschrieben sind^[1], haben die carbonylgeschützten Analoga noch wenig Beachtung gefunden^[2–6]. Die gängigen Synthesen Carbonyl- und *N*-geschützter α -Aminoaldehyde gehen in der Regel von den natürlich vorkommenden α -Aminosäuren aus. Erst in jüngster Zeit sind asymmetrische Synthesen carbonylgeschützter α -Aminoaldehyde bekannt geworden^[7–9]. Die Addition von Organometallverbindungen an die CN-Doppelbindung^[10] von Iminen^[11], Acyliminen^[12], Nitronen^[13], Sulfenimininen^[14], Sulfonyliminen^[15], Sulfoxyimi-

nen^[16], Oximethern^[17] und Hydrazonen^[8, 9, 18–21] ist hierbei eine häufig benutzte Methode, um die Aminfunktion zu generieren, wobei man immer häufiger auf Organolanthanoidverbindungen zurückgreift^[22].

Wir berichten nun über eine enantioselektive Synthese von α -Aminoacetalen **A** ausgehend von α -SAMP- oder RAMP-Hydrazonacetalen **B**. Schlüsselschritt ist die diastereoselektive nucleophile 1,2-Addition von Organocer- und Organolithiumverbindungen an die Hydrazon-Doppelbindung. Durch oxidative Transformation der Acetal- in eine Säuregruppierung eröffnet sich damit auch ein neuer, hochenantioselektiver Zugang zu α -Aminosäuren **C**.



Die Reaktion von Diethoxyacetaldehyd **1**^[23] mit SAMP^[24] liefert in sehr guter Ausbeute das SAMP-Hydrazon (*S*)-**2**, das bei -100°C mit Organocer- und Organolithiumverbindungen in Tetrahydrofuran (THF) umgesetzt wird. Die Organocerverbindungen erhält man nach einem Verfahren von Imamoto et al.^[25], bei dem wasserfreies CeCl_3 in Tetrahydrofuran mit entsprechenden Organolithium- oder Grignard-Verbindungen umgesetzt wird. Die in sehr guten Ausbeuten (72–98%) und sehr hohen Diastereomerenüberschüssen (78–98%) verlaufenden 1,2-Additionen liefern nach wäßriger Aufarbeitung die empfindlichen Hydrazine (*S,R*)-**3**. Nach chromatographischer Abtrennung des Unterschubdiastereomers werden die nahezu diastereomerenreinen Hydrazine (*S,R*)-**3** mit Raney-Nickel/Wasserstoff in Methanol zu den α -Aminoacetalen (*R*)-**4** reaktiv gespalten. Das chirale Hilfsamin (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SMP, Rückgewinnung des Auxiliars) wird chromatographisch abgetrennt, und durch anschließende Kugelrohrdestillation erhält man die farblosen α -Aminoacetale (*R*)-**4** in reiner Form (Schema 1, Tabelle 1).



M = Li, MgBr

Schema 1. Enantioselektive Synthese von α -Aminoacetalen **4**. RM/CeCl₃ wird im Überschuß (5 Äquiv.) eingesetzt. [a] Nach Chromatographie.

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. R. Funk, Dipl.-Chem. M. Klatt, Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

Dr. E. R. Hovestreydt
Siemens AG, W-7500 Karlsruhe 21

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Sie enthält wesentliche Teile der Dissertation von R. F., Technische Hochschule Aachen, **1990**. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden. – SAMP = (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin.

Die hydrogenolytischen N-N-Bindungsspaltungen der Hydrazine (*S,R*)-**3** verlaufen unter geringer Racemisierung, so daß die Enantiomerenüberschüsse leicht unterhalb der Diastereomerenüberschüsse liegen. Bei der Hydrogenolyse der

Tabelle 1. Durch nucleophile 1,2-Addition an Diethoxyacetaldehyd-SAMP-Hydrason (*S*)-**2** dargestellte SAMP- α -Aminoacetale **3** und deren Spaltung zu **4**.

R	M/CeCl ₃	Ausb. an 3 [a]	de [b] [%]	Ausb. an 4 [%]	$[\alpha]_D^{RT}$ 4 (c, EtOH)	ee [c] [%]	
a	Me	Li	91	98	78	−18.9 (1.2) [d]	96.7 (<i>R</i>)
a [e]	Me	Li	92	97.5	62	+16.4 (1.0) [d]	95.3 (<i>S</i>)
b	Et [f]	MgBr	98	100 (94)	83	+1.4 (1.0)	94.0 (<i>R</i>)
c	<i>n</i> Pr [f]	MgBr	92	100 (86)	75	+8.8 (0.9)	90.0 (<i>R</i>)
d	<i>i</i> Pr	MgBr	89	100 (95)	80	−8.3 (1.2)	94.0 (<i>R</i>)
e	<i>n</i> Bu	Li	92	100 (95)	62	+8.3 (1.1)	91.0 (<i>R</i>)
f	<i>t</i> Bu	Li [g]	89	100 (78)	72	−26.0 (1.1)	94.0 (<i>R</i>)
g	Ph	MgBr	72	>96	80 [h]	+3.3 (neat)	96.0 (<i>R</i>)

[a] Ausbeute der Hauptdiastereomere (*R,S*)-**3a–h**. [b] Durch Gaschromatographie (GC) (OV-1-CB, FID) bestimmt, in Klammern *de*-Werte der rohen Hydrazine vor der chromatographischen Reinigung. [c] Durch ¹⁹F-NMR- oder GC-Analytik der MTPA-Amide bestimmt, absolute Konfiguration in Klammern. [d] Als Lösungsmittel wurde 0.1 N HCl verwendet. [e] Als chirales Auxiliar wurde RAMP verwendet. [f] Ausbeute beider Diastereomere. [g] Ohne Zugabe von CeCl₃. [h] R = *cyclo*-C₆H₁₁.

Verbindung (*R*)-**3g** wird auch der Phenylring hydriert. Die α -Aminoacetale sind, im Gegensatz zu vielen ihrer *N*-geschützten Analoga, vollkommen konfigurationsstabil. Selbst nach Wochen konnte bei Raumtemperatur kein Verlust an optischer Aktivität festgestellt werden. Die Enantiomerenüberschüsse der Aminoacetale (*R*)-**4** wurden in allen Fällen über die 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure-(MTPA)-amide^[26] gaschromatographisch und/oder NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit den Racematen bestimmt, die in analoger Weise über die entsprechenden Dimethylhydrazone synthetisiert wurden. Die absolute Konfiguration der α -Aminoacetale (*R*)-**4** konnte auf zwei unabhängigen Wegen ermittelt werden. Sowohl durch Drehwertvergleich mit der bekannten Verbindung (*S*)-**4a**^[3], als auch durch Röntgenstrukturanalyse des (*S*)-MTPA-Derivats der Verbindung (*R*)-**4g** ergibt sich die (*R*)-Konfiguration am neu erzeugten stereogenen Zentrum (Abb. 1)^[27, 28]. Die Enantio-

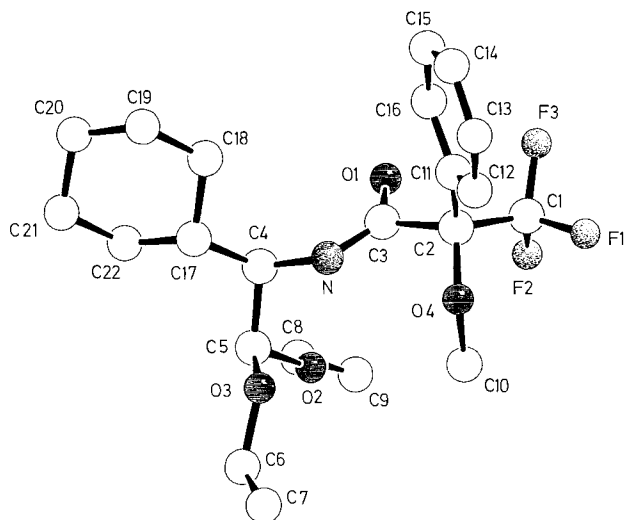
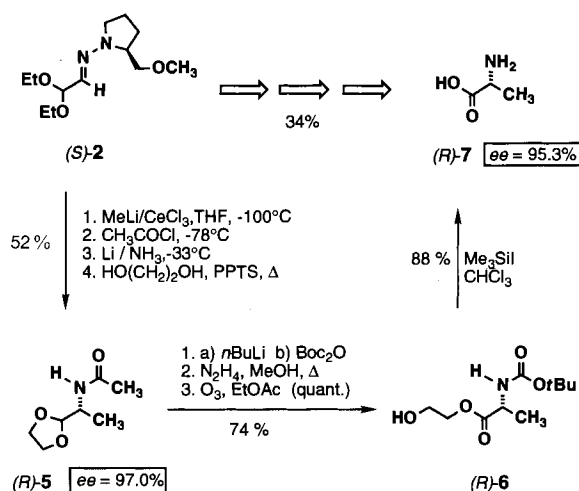


Abb. 1. Struktur des MTPA-Amids von **4g** im Kristall [27, 28].

mere (*S*)-**4** sind durch einfachen Wechsel des Auxiliars (RAMP anstelle von SAMP) zugänglich (siehe (*S*)-**4a**, Tabelle 1).

Wie in Schema 2 am Beispiel der enantioselektiven Synthese von (*R*)-Alanin (*R*)-**7** demonstriert wird, kann Diethoxyacetaldehyd-SAMP-Hydrason (*S*)-**2** auch als Äquivalent für

das Glycin-Kation dienen und somit einen neuen Zugang zu α -Aminosäuren eröffnen. Der Schlüssel zum Erfolg liegt in der ozonolytischen Spaltung des cyclischen Acetals mit 1,3-Dioxolanstruktur zum Hydroxyethylester nach der Methode von Deslongchamps et al.^[29]. Nach Addition der Organocerverbindung aus MeLi/CeCl₃ an (*S*)-**2** und Abfangen mit Acetylchlorid, wird die N-N-Bindung racemisierungsfrei mit Li/NH₃ reaktiv gespalten^[30]. Das *N*-acetylgeschützte α -Aminoacetal läßt sich anschließend in einer Ausbeute von 83% mit Ethylenglycol in das cyclische Acetal (*R*)-**5** (*ee* = 97.0%) überführen. Nach Einführung der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe mit (Boc)₂O und Hydrazinolyse erhält man das carbamatgeschützte α -Aminoacetal. Die bei -78 °C innerhalb weniger Minuten ablaufende Ozonolyse liefert quantitativ den α -Aminosäureester (*R*)-**6**. Mit drei Äquivalenten Trimethylsilyliodid lassen sich gleichzeitig die Schutzgruppe abspalten und die Estergruppierung hydrolysieren. Die Aminosäure wird nach Reinigung durch Ionenaustauschchromatographie (Lewatit SP 112) in einer Gesamtausbeute von 34% und einem Enantiomerenüberschuß von 95.3% erhalten^[31].



Schema 2. Enantioselektive Synthese von (*R*)-Alanin. PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat. Me₃SiI wird im Überschuß (3 Äquiv.) eingesetzt.

Die hier beschriebene Methode eröffnet einen neuen, hochenantioselektiven Zugang zu beiden Enantiomeren von α -Aminoacetalen und α -Aminosäuren. Erste Ergebnisse zeigen, daß das Verfahren auch bei homologen β -SAMP-Hydrasonacetalen anwendbar ist, was zu den entsprechenden β -Aminoacetalen bzw. β -Aminosäuren^[32] führt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

α -Aminoacetale **4**: Fünf Äquivalente CeCl₃ · 7H₂O werden in einem Schlenk-Kolben unter Rühren 2 h bei 140 °C/0.1 Torr getrocknet. Nach dem Abkühlen wird das wasserfreie CeCl₃ in wasserfreiem THF (3 mL mmol⁻¹ CeCl₃) unter Argon 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 1 h lang in einem Ultraschallbad beschallt. Die farblose Suspension wird auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit fünf Äquivalenten RLi oder RMgX versetzt. Bei der Zugabe von RLi erhält man leuchtendgelbe Suspensionen, während bei der Zugabe von RMgX die Farbe ins hellgraue übergeht. Nachdem die Suspension 2 h bei -78 °C gerührt wurde, kühlt man sie auf -100 °C (Ethanol/Stickstoff) ab. Das in wasserfreiem THF (3 mL mmol⁻¹) gelöste SAMP-Hydrason (*S*)-**2** wird sehr langsam mit einer Spritzenpumpe zugepumpt (10 mL h⁻¹). Die Reaktionsmischung wird zunächst 2 h bei -100 °C gehalten und dann innerhalb ca. 15 h aufgewärmt. Man hydrolysiert mit ca. 40 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert den Rückstand mehrfach mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt, in 50 mL Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen werden die empfindlichen Hydrazine (*R*)-**3** durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Ether: Petrolether 2:1 bis 1:3). Eine Lösung des Hydrazins in Methanol (5–10 mL mmol⁻¹) wird mit

frisch bereitetem Raney-Nickel [33] (0.5–1.0 g Ni-Al-Legierung pro mmol Hydrazin) versetzt und im Autoklaven unter Rühren bei 70–100 °C und einem Wasserstoffdruck von 70 bar 20 bis 60 h hydriert (dünn-schichtchromatographische Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Ether aufgenommen und die Etherlösung über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen werden die α -Aminoacetale durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, wasserfreies Methanol), Abdestillieren des Methanols und Kugelrohrdestillation gereinigt.

α -Aminosäuren 7: Nach nucleophiler 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (S)-**2** (siehe oben), fängt man bei –78 °C mit 5.5 Äquivalenten Acetylchlorid ab und läßt anschließend 1 h bei 0 °C rühren. Man arbeitet mit 40 mL gesättigter Na₂CO₃-Lösung/Ether auf und reinigt die Hydrazine durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether; Petrolether 2:1). Das in wasserfreiem THF (1 mL mmol^{–1}) gelöste *N*-acylierte Hydrazin wird bei –78 °C in Ammoniak (15 mL mmol^{–1}) gelöst und mit blankem Li-Draht (4 mmol mmol^{–1}) versetzt, wobei die Lösung schnell blau wird. Man entfernt das Kältebad, läßt die Lösung bei –33 °C 1 h rühren, beendet die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl (12 mmol mmol^{–1}) und läßt das Ammoniak verdampfen. Der Rückstand wird in 40 mL Wasser aufgenommen und mehrfach mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Phasen erhält man die *N*-acylierten α -Aminoacetale, die in Glycol (3 mL mmol^{–1}) gelöst, mit 0.1 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) versetzt und 3 h bei 80 °C gerührt werden. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile nimmt man in 40 mL Wasser auf, extrahiert über CH₂Cl₂, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, engt ein und reinigt die α -Aminoacetale (R)-**5** durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Essigester). Eine Lösung von (R)-**5** in wasserfreiem THF (5 mL mmol^{–1}) wird bei –78 °C mit 1.1 Äquivalenten *n*BuLi versetzt, 4 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Boc₂O (5 mmol mmol^{–1}) abgefangen. Nach Einengen der Rohlösung nimmt man in Methanol (5 mL mmol^{–1}) auf, versetzt mit wasserfreiem Hydrazin (3 mL mmol^{–1}) und läßt 4 h unter Rückfluß rühren. Nach wäßriger Aufarbeitung und Extraktion mit Ether erhält man die carbamatgeschützten α -Aminoacetale, die durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether; Petrolether 2:1) gereinigt werden. Man nimmt sie in Essigester (15 mL mmol^{–1}) auf, setzt bei –78 °C mit Ozon um (dünn-schichtchromatographische Kontrolle) und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels die reinen Ester (R)-**6**, die in CHCl₃ (5 mL mmol^{–1}) mit 3 Äquivalenten Trimethylsilyliodid unter Argon umgesetzt werden (3–5 min). Man arbeitet mit 1 *N* HCl auf und reinigt die Aminosäuren durch Ionenaustausch-Chromatographie (Lewatit SP 112, 2 *N* wäßrige NH₃-Lösung).

Eingegangen am 23. September 1992 [Z 5594]

- [1] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531; b) J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, 149; c) L. E. Fisher, J. M. Muchowski, *Org. Prep. Preced. Int.* **1990**, 22, 399.
- [2] a) E. Fischer, T. Kametaka, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 7; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 1019.
- [3] a) K. Balenovic, N. Bregant, D. Cerar, D. Fles, J. Jambresic, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 297; b) K. Balenovic, N. Bregant, T. Galijan, Z. Stefanac, V. Skaric, *ibid.*, **1956**, 21, 115.
- [4] M. Gacek, K. Undheim, *Tetrahedron* **1974**, 30, 4233.
- [5] a) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Heterocycles* **1987**, 26, 2805; b) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Chem. Lett.* **1987**, 1531.
- [6] G. Bringmann in *The Alkaloids*, Vol. 29 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 141.
- [7] G. Bringmann, J. P. Geisler, *Synthesis* **1989**, 608.
- [8] M. Thiam, F. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1429.
- [9] A. Alexakis, N. Lensen, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1171.
- [10] K. Harada in *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double-Bond* (Hrsg.: S. Patai), Interscience, London, **1970**.
- [11] Übersichten: a) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447; b) M.-J. Brown, *Heterocycles* **1989**, 29, 2225; c) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 243. Jüngere Beispiele: d) S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51; e) M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, M. Hübel, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 103; f) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3095; g) Y. Ukaji, J. Watai, T. Sumi, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1555; h) G. Cainelli, D. Giacomini, E. Mezzina, M. Pannuzio, P. Zantonello, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2967; i) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P. G. Cozzi, *ibid.*, **1992**, 33, 1113.
- [12] a) P. Münster, W. Steglich, *Synthesis* **1987**, 223; b) R. Kobes, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1985**, 1693; c) P. Erment, I. Meyer, C. Stucki, J. Schneebeli, J. P. Obrecht, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1265.
- [13] a) Z.-Y. Chang, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3475; b) M. A. Schwartz, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1689.
- [14] C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 909.
- [15] a) F. A. Davis, M. A. Giangiordano, W. E. Starnier, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3957; b) J. Siske, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 393.
- [16] D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. Iguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4.

- [17] H. Fujioka, M. Fuji, Y. Okaichi, T. Yoshida, H. Annoura, Y. Kita, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 602.
- [18] H. Takahashi, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4295, zit. Lit.
- [19] D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8265.
- [20] a) D. Enders, H. Schubert, C. Nübling, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1109; b) D. Enders, D. Bartsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 569.
- [21] a) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2224; b) S. E. Denmark, T. Weber, J. P. Edwards, *Synlett*, **1989**, 1, 20.
- [22] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 29.
- [23] H. Stetter, K. H. Mohrmann, *Synthesis* **1981**, 129.
- [24] a) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, USA **1984**, S. 275; b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, 65, 173, 183; b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Preced. Int.* **1985**, 17, 1.
- [25] a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763; b) T. Imamoto, Y. Sugiura, *J. Organomet. Chem.* **1985**, C21, 285; c) T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233; d) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904.
- [26] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
- [27] Geeignete Kristalle wurden bei –20 °C aus EtOAc/Cyclohexan (2:1) gewonnen. Monoklin, Raumgruppe *P*2₁(4), *a* = 10.758(5), *b* = 10.336(4), *c* = 11.720(6) Å, β = 113.73(4)°. Bei einem Zellvolumen von 1193.0(9) Å³, *Z* = 2 und *M* = 431.5 ergibt sich eine Dichte von ρ_{ber} = 1.201 g cm^{–3}. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle *F*(000) = 460, Mo_{K α} -Strahlung (λ = 0.71069 Å, Graphitmonochromator), μ = 0.91 cm^{–1}. Siemens-R3m/V-Vierkreisdiffraktometer, 2 θ -Scans, 23 °C. 2241 unabhängige Reflexe (+ *h* + *k* \pm *l*), davon 1074 beobachtet (*I* > 2 σ (*I*)), *R*_m = 0.07, sin $\theta/\lambda_{\text{max}}$ = 0.597. Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden (Siemens SHELXTL PLUS) und die Verfeinerung unter der Verwendung des XTAL3.0-Programmpakets [28]. Wasserstoffpositionen berechnet. 270 Parameter verfeinert, *R* = 0.073 (*R*_w = 0.029), Restelektronendichte 0.5 eÅ^{–3}. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56669, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [28] *XTAL3.0 User's Manual* (Hrsg.: S. R. Hall, J. M. Stewart), Universities of Western Australia and Maryland, **1990**.
- [29] P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Frehel, A. Malaval, C. Moreau, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3651.
- [30] a) C. Nübling, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen, **1987**; b) S. E. Denmark, O. Nicaise, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6219.
- [31] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen sowie passende IR-, NMR- und Massenspektren.
- [32] D. Enders, M. Klatt, R. Funk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [33] *Organikum*, 16. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**.

Enantioselektive Aldolreaktionen mit einem Phosphoenolpyruvat-Äquivalent: asymmetrische Synthese von 4-Hydroxy-2-oxocarbonsäureestern**

Von Dieter Enders*, Hubert Dyker und Gerhard Raabe

Professor Rudolf Hoppe zum 70. Geburtstag gewidmet

Für die stereoselektive Synthese 1,3-dioxygenerter Synthesebausteine wird bevorzugt die Aldolreaktion angewendet^[1]. Die enantiofaciale Differenzierung der Enolate läßt sich durch kovalent gebundene Auxiliare diastereoselektiv steuern; die Auxiliare ermöglichen den Aufbau von ein oder zwei stereogenen Zentren mit hoher Selektivität und vorher-sagbarer Konfiguration. Die Natur nutzt enzymatisch kataly-

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. H. Dyker, Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden. H. D. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.