

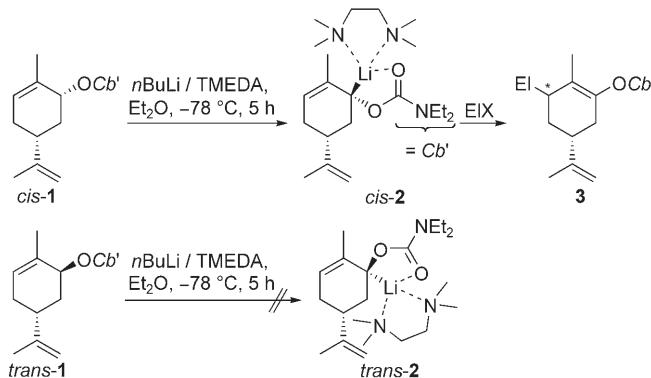
Vorhersage der kinetischen Acidität durch Konformationsanalyse der Substrate – stereochemischer Verlauf der Deprotonierung von Cyclohexenylcarbamaten**

Jochen Becker, Stefan Grimme,* Roland Fröhlich und Dieter Hoppe*

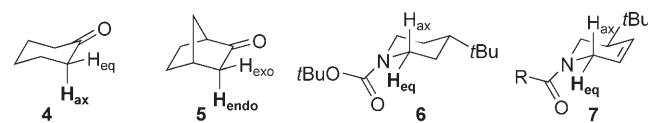
Professor Gerhard Erker zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale lithiierte 2-Alkenylcarbamate sind wertvolle Syntheseintermediate für enantioselektive Homoaldolreaktionen.^[1] Sie sind durch (–)-Spartein-vermittelte enantiotopos-differenzierende α -Deprotonierung achiraler primärer 2-Alkenylcarbamate,^[2] γ -Deprotonierung von 1-Alkenylcarbamaten^[3] oder stereospezifische Deprotonierung von enantiomerenangereicherten sekundären 2-Alkenylcarbamaten^[4] zugänglich. Bei unseren vorangegangenen Untersuchungen stellte sich heraus, dass *cis*-Carveyl-*N,N*-diethylcarbamat (**1**) durch *n*-Butyllithium/*N,N,N',N'*-Tetramethylthylethylenediamin (TMEDA) in Diethylether rasch deprotoniert wurde, wobei sich der Lithium-Komplex *cis*-**2** bildete, der nach Abfangreaktionen die γ -Produkte **3** lieferte (Schema 1).^[5] Das entsprechende *trans*-Diastereomer *trans*-**1** wurde unter identischer Reaktionsführung hingegen nicht lithiiert (Schema 1).^[6] Wir vermuteten, dass dies aus einer ungenügenden kinetischen Acidität des allylischen α -Protons resultiert, da die sich aufbauende negative Ladung hier wahrscheinlich nur geringfügig von der angrenzenden Doppelbindung stabilisiert wird.

Frühe Arbeiten von Corey und Sneed sowie Ireland et al. zeigten bereits, dass stereoelektronische Effekte einen großen Einfluss auf die Acidität cyclischer Carbonylverbindungen ausüben.^[7,8] Die Übergangszustände der Deprotonierung von Cyclohexanonen werden durch die σ - π^* -Delokalisierung der aufzulösenden C-H-Bindung und der Carbonyldoppelbindung stabilisiert. Wegen der besseren Orbitalüberlappung wird hier bevorzugt das axiale Proton abstrahiert (Schema 2).



Schema 1. Deprotonierung von Carveyl-*N,N*-diethylcarbamaten. *Cb'*: $\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$, *El*: Elektrophil.



Schema 2. Stereoelektronische Acidifizierung in cyclischen Verbindungen.

Die durch DFT-Rechnungen ermittelte Energiedifferenz zwischen axialer und äquatorialer Deprotonierung von Cyclohexanon (**4**) und Norcampher (**5**) beträgt etwa 3 kcal mol⁻¹.^[9]

Interessanterweise wurde nach Deprotonierung und Carbonyladdition am Piperidincarbamat **6** ausschließlich *syn*-äquatoriale Substitution beobachtet.^[10] Die Amidkonjugation im Übergangszustand und die Konformation der dirigierenden *N*-Boc-Gruppe leiten die Base zu einer Abstraktion des äquatorialen Protons.^[11] Das Verhältnis von pseudoäquatorialer zu pseudoaxialer Deprotonierung des konformativ fixierten Δ^3 -Piperidinylamids **7** beträgt 2.4 zu 1; demzufolge ist die Aktivierung durch das olefinische π -System hier relativ gering.^[12] Es stellte sich nun die Frage, inwieweit die Acidität von Cyclohexenylcarbamaten des Typs **8** durch stereoelektronische Effekte zwischen dem α -Proton und der allylischen Doppelbindung beeinflusst wird.

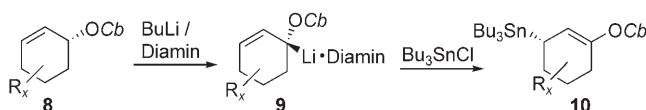
Wir untersuchten systematisch die Deprotonierung einer Reihe von substituierten Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diisopropylcarbamaten **8** (Schema 3), berechneten ihre Vorzugskonformationen und stellten fest, dass ihre Lithiierbarkeit durch eine Konformationsanalyse der Substrate **8** vorhersagbar ist.

[*] J. Becker, Prof. Dr. S. Grimme, Dr. R. Fröhlich,^[†] Prof. Dr. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+ 49) 251-833-6531
E-Mail: grimmes@uni-muenster.de
dhoppe@uni-muenster.de

[†] Röntgenstrukturanalyse.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 424) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für J.B.) unterstützt. Wir danken Dr. K. Bergander für die temperaturabhängigen NMR-Messungen und M. Renger für ihre experimentelle Unterstützung.

Experimentelle Details zu den Substitutionsreaktionen sowie detaillierte Ergebnisse der DFT-Rechnungen sind in den Hintergrundinformationen beschrieben. Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 3. Stereochemischer Verlauf der Stannylierungsreaktionen. Cb: $\text{C}(\text{O})\text{NiPr}_2$.

Diese simple und in der Synthese brauchbare Vorhersage wurde ebenfalls durch DFT-Rechnungen der energetischen Verhältnisse der Deprotonierungsschritte beider Diastereomere *cis*-8c und *trans*-8c untersucht und bestätigt. Weiterhin wurde der stereochemische Verlauf von Stannylierungsreaktionen an einigen Lithium-Komplexen aufgeklärt.

Die *N,N*-Diisopropylcarbamate 8 wurden unter einer der folgenden Bedingungen bei Reaktionszeiten zwischen 2 und 6 h in Diethylether bei -78°C deprotoniert: A) sBuLi und TMEDA, B) sBuLi und *rac-trans*-1,2-Bis(dimethylamino)cyclohexan (TMCDA), C) nBuLi und TMEDA oder D) nBuLi und TMCDA. Die intermediären Lithium-Komplexe wurden mit einem Überschuss Tributylzinnchlorid abgefangen, woraufhin die Stannane 10 erhalten wurden (Schema 3, Tabelle 1).^[13] Nur die Cyclohexene *rac*-8a, *rac-cis*-

8b, *rac-trans*-8b, *cis*-8c und *rac-trans*-8d lieferten Stannane des Typs 10, was darauf hindeutet, dass nur aus diesen stabile Lithiumintermediate 9 gebildet wurden. Die Verbindungen *trans*-8c, *rac-cis*-8d und *trans*-8e gingen Zersetzungreaktionen ein oder wurden nicht lithiiert (Tabelle 1).^[14,15]

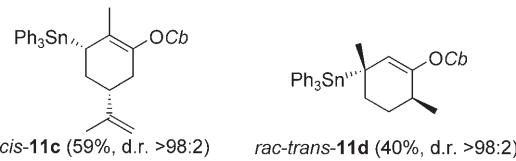
Obwohl die Stannylierung von lithiierten Allylcarbamaten im Allgemeinen unter einem *anti*- S_{E}' -Mechanismus verläuft,^[16,3a] lieferte *cis*-8b eine 2:1-Mischung der Stannane *cis*-10b und *trans*-10b, die jedoch durch Chromatographie getrennt werden konnten. Offensichtlich wird der stereochemisch bevorzugte *anti*-Angriff an *cis*-9b durch die sterische Abschirmung der vicinalen Isopropylgruppe gehindert, wodurch teilweise ein *syn*- S_{E}' -Angriff erfolgt.

Um die Konfiguration der Allylstannane aufzuklären, wurden die Intermediate *cis*-9c und *rac-trans*-9d mit Triphenylzinnchlorid in Toluol umgesetzt, wobei die kristallinen Produkte *cis*-11c und *rac-trans*-11d erhalten wurden (Schema 4). Die Absolutkonfiguration von *cis*-11c und die Relativkonfiguration von *rac-trans*-11d wurden durch Röntgenstrukturanalysen gesichert.^[17-19]

Tabelle 1: Ergebnisse der Stannylierungsreaktionen.

| Substrat | Produkt (Ausb.) | Methode, t [h] | $\Phi^{[a]}$ |
|----------------------|---|----------------|-----------------------------------|
| <i>rac</i> -8a | <i>rac</i> -10a (75%) | D, 4 | 105.3° (135.6°) ^[b] |
| <i>rac-cis</i> -8b | <i>rac-cis</i> -10b (42% + 20% <i>rac-trans</i> -10b) | D, 6 | 135.0° (100.2°) ^[c] |
| <i>rac-trans</i> -8b | <i>rac-trans</i> -10b (82%) | A, 2 | 106.1° |
| <i>cis</i> -8c | <i>cis</i> -10c (85%) | A, 2 | 108.6° |
| <i>trans</i> -8c | (<i>trans</i> -10c) (-) | A, 2 | 133.9° |
| <i>rac-trans</i> -8d | <i>rac-trans</i> -10d (73%) | B, 2 | 110.2° |
| <i>rac-cis</i> -8d | (<i>rac-cis</i> -10d) (-) | B, 2 | 138.7° |
| <i>trans</i> -8e | (<i>trans</i> -10e) (-) | C, 5 | 118.7° ^[d] |

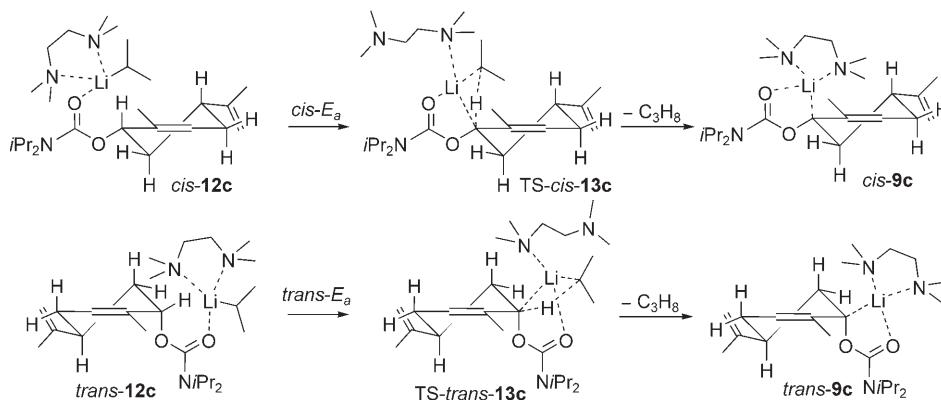
[a] Diederwinkel Φ (siehe Abbildung 1) der energiegünstigsten Konforme (B3LYP/6-31G*). [b] Konformer B. [c] Konformer F. [d] Eine röntgenkristallographische Untersuchung von *trans*-8e ergab einen Winkel von $\Phi = 118^\circ$ im Festkörper.^[20]



Schema 4. Relativkonfigurationen der Triphenylstannane.

Die Aktivierungsenergien E_a für die Deprotonierung der ternären Präkomplexe, *cis*-12c \rightarrow TS-*cis*-13c und *trans*-12c \rightarrow TS-*trans*-13c (TS: Übergangszustand; Schema 5) wurden durch Geometrieoptimierungen auf DFT-Niveau unter Berücksichtigung intramolekularer Van-der-Waals-Wechselwirkungen berechnet (DFT-D-PBE/TZVP,^[21] Programm Turbo-mole^[22]). Sie betragen 12.4 kcal mol⁻¹ für *cis*-12c und 16.2 kcal mol⁻¹ für *trans*-12c,^[23,24] somit ist die Aktivierungsenergie für die Deprotonierung von *cis*-12c um 3.8 kcal mol⁻¹ niedriger als für die Deprotonierung von *trans*-12c (Schema 5). Interessanterweise zeigen die Rechnungen, dass TMEDA im Übergangszustand als einzähniger Ligand fungiert.^[25] Der resultierende Lithium-Komplex *cis*-9c ist um 3.9 kcal mol⁻¹ energieärmer als *trans*-9c, was darauf hindeutet, dass die Konformation von *cis*-9c eine bessere Stabilisierung der negativen Ladung durch die allylische Doppelbindung ermöglicht.

Die Tatsache, dass die dreidimensionalen Strukturen der Grundzustände 8c, der Präkomplexe 12c und der Übergangszustände 13c übereinstimmen, belegt, dass sich die Konformation des Cyclohexenrings im Reaktionsverlauf nicht signifikant ändert. Dies bedeutet, dass die stereoelektronischen Präferenzen nicht ausreichen, um eine Umkehrung der Vorzugskonformation der substituierten Cyclohexenringe 8 zu erreichen. Weiterhin lässt sich erwägen, dass die Betrachtung der Diederwinkel Φ ^[26] zwischen dem α -Proton und dem angrenzenden π -System in den Vorzugskonformationen der Ausgangsverbindungen 8 einen einfacheren Zugang zur Vorhersage der kinetischen Acidität bieten sollte.



Schema 5. Deprotonierung der Carveylcarbamate *cis*-12c und *trans*-12c; Aktivierungsenergien: *cis*- E_a = 12.4, *trans*- E_a = 16.2 kcal mol⁻¹, ΔE_a = 3.8 kcal mol⁻¹. Der Komplex *cis*-9c ist um 3.9 kcal mol⁻¹ energieärmer als *trans*-9c.

als die Aktivierungsenergien. Die Energien und Strukturen von **8** wurden auf DFT-Niveau (B3LYP/6-31G*^[27] Gaussian 03^[28]) berechnet und vollständig optimiert. Die günstigsten Orbitalwechselwirkungen und demnach geringsten Aktivierungsenergien werden erreicht, wenn die α -C-H-Bindung und die Doppelbindungsebene orthogonal zueinander stehen ($\Phi = 90^\circ$, Abbildung 1, Tabelle 1). Eine ausreichende kinetische Acidität ist dann gegeben, wenn der Diederwinkel Φ kleiner als 110° ist. Bei einem Diederwinkel um $\Phi = 119^\circ$ (*cis*-8e) wird kein Allyllithium **9** gebildet.

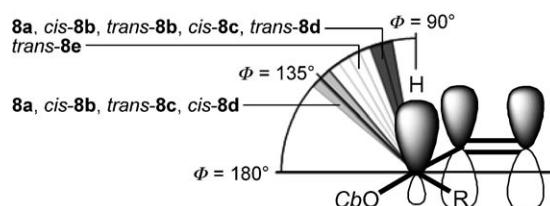
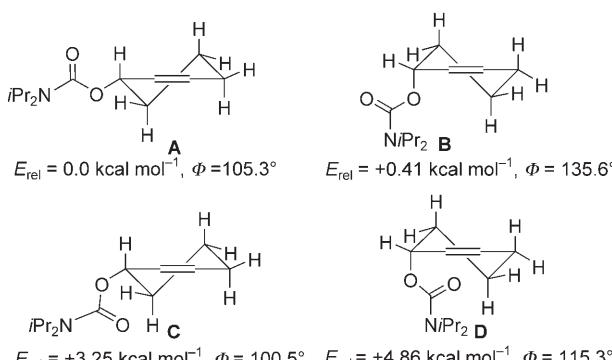


Abbildung 1. Beziehung zwischen Diederwinkel Φ ^[26] der Carbamate **8** und deren kinetischer Acidität. Dunkelgrau: α -Lithiierung ist möglich; grauer (pseudoäquatoriales α -Proton) und weißer Bereich: geringe Acidität der α -CH-Gruppe.

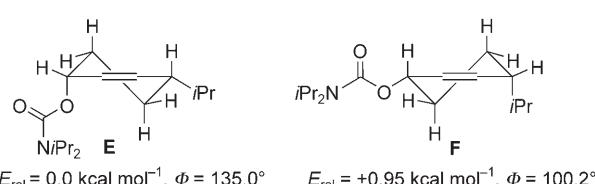
Für **8a** wurden vier energetisch günstige Konformationen **A–D** lokalisiert (Schema 6).^[29] Das energieärmste Konformer



Schema 6. Energiegünstigste Konformationen von **8a**.

A weist eine pseudoäquatoriale OCb -Gruppe und eine pseudo-axiale α -C-H-Bindung auf,^[30] und der Diederwinkel von $\Phi = 105.3^\circ$ lässt eine rasche Deprotonierung zu. Das ebenfalls energiegünstige Konformer **B** mit invertiertem Cyclohexenring enthält eine pseudoäquatoriale α -C-H-Bindung mit $\Phi = 135.6^\circ$, die keine effiziente Konjugation des entstehenden freien Elektronenpaares mit dem angrenzenden π -System der Doppelbindung ermöglicht. In allen Substraten **8** und in den Präkomplexen *cis*-12c und *trans*-12c ist die *syn*-Orientierung des Carbonylsauerstoffs zum α -Proton energetisch begünstigt. Neben der erhöhten Acidifizierung durch die Präkomplexierung mit der Base (complex-induced proximity effect, CIPE),^[11] ermöglicht dies eine dirigierte Lithiierung, ohne dass eine Änderung der Vorzugskonformation der chelatisierenden Carbamoylgruppe erfolgen muss. Somit sind stereoelektronische Effekte der Carbamoyloxygruppe hier von geringerer Bedeutung als bei den Piperidinen **6** und **7** (Schema 2), bei denen die Konformation der Amidgruppe einen beherrschenden Einfluss auf die kinetische Acidifizierung ausübt.

Das Derivat *cis*-8b liegt in Form zweier konkurrierender Konformere **E** ($E_{\text{rel}} = 0.0$ kcal mol⁻¹, $\Phi = 135.0^\circ$) und **F** ($E_{\text{rel}} = +0.95$ kcal mol⁻¹, $\Phi = 100.2^\circ$) vor (Schema 7). Beide Kon-



Schema 7. Energiegünstigste Konformationen von *cis*-8b.

formere wurden durch temperaturabhängige ¹H-NMR-Untersuchungen detektiert. Die Energiebarriere $\Delta\Delta G^\ddagger$ der Konformationsinversion des Cyclohexenrings bei -80°C in Toluol wurde durch Linienformanalysen bestimmt. Die Werte von $\Delta\Delta G^\ddagger = 9.5$ und 10.1 kcal mol⁻¹ (± 0.1) lassen zu, dass das reaktive Konformer **F** selbst bei -78°C ständig nachgebildet wird.

Wir berichteten, dass Cyclohex-2-enylcarbamate **8** rasch unter Bildung des konfigurativ stabilen Allyllithiums **9** deprotoniert werden, sofern ausreichende Orbitalwechselwirkungen zwischen der α -C-H-Bindung und dem angrenzenden π -System der Doppelbindung vorliegen. Eine qualitative Vorhersage der kinetischen Acidität der allylischen Carbamate wird durch eine einfach durchzuführende Konformationsanalyse erreicht. Diese Vorhersage sollte sich auch auf komplexere C-H-Säuren wie Cycloalkenylverbindungen

mit mittleren Ringgrößen anwenden lassen.^[31] Weiterhin könnte diese Betrachtung zur Interpretation anderer Reaktionen wie die des Allylamids **7** dienen (Schema 2), in denen eine Protonenabstraktion der entscheidende Elementarschritt ist.^[12,32]

eingegangen am 16. August 2006,
veränderte Fassung am 27. September 2006
Online veröffentlicht am 19. Januar 2007

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Carbanionen · C-H-Acidität · Dichtefunktionalrechnungen · Konformation

[1] Übersichtsartikel: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; b) H. Ahlbrecht, U. Beyer, *Synthesis* **1999**, 365; c) D. Hoppe, F. Marr, M. Brüggemann, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, *6*, 61; d) P. Beak, T. A. Johnson, D. D. Kim, S. H. Lim, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, *6*, 134; e) D. Hoppe, G. Christoph in *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**, S. 1055.

[2] a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69; b) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657; c) D. Hoppe, M. Özluqedik, J. Kristensen, B. Wibbeling, R. Fröhlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 414.

[3] a) M. Seppi, R. Kalkofen, J. Reupohl, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1423; b) J. Reuber, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 783; c) R. Bou Chedid, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3061.

[4] D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 160.

[5] a) D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 625; b) D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 1024.

[6] Die Ausgangsverbindung *trans*-**1** wurde wiedergewonnen.

[7] E. J. Corey, R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6269.

[8] Vorgeschlagene Übergangszustände bei Ester-Enolisierungen: R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

[9] S. M. Behnam, S. E. Behnam, K. Ando, N. S. Green, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8970.

[10] P. Beak, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578; siehe auch: N. G. Rodan, K. N. Houk, P. Beak, W. J. Zajdel, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4108.

[11] Aktueller Übersichtsartikel: M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2206.

[12] P. Beak, B. Lee, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 458.

[13] Die Methoden A, B, C oder D wurden zur Optimierung der Ausbeute herangezogen; das prinzipielle Ergebnis der Umsetzung ist bei allen Varianten identisch.

[14] Die Verwendung des Basenpaares sBuLi/Diamin führt bei -78°C zu einer raschen Zersetzung (1 h) der Ausgangsverbindungen **8** unter Eliminierung der Carbamoyloxygruppe. Mit *n*BuLi/Diamin wird nach kurzen Zeiten keine Reaktion beobachtet (DC, GC, MS). Bei fortschreitender Reaktionszeit treten jedoch vermehrt Zersetzungreaktionen auf.

[15] Die Reaktionen wurden mit diastereomerenreinen Carbamaten ausgeführt, ausgenommen die Umsetzung von *rac-trans*-**8d** und *rac-cis*-**8d**, die weder durch Flash- und HPLC-Chromatographie noch durch fraktionierende Destillation getrennt werden konnten. Die Deprotonierung der Diastereomerenmischung lieferte jedoch das diastereomerenreine Allylstannan *rac-trans*-**10d**, da sich das Nebendiastereomer *rac-cis*-**8d** zersetzte.

[16] a) O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8377; b) H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141.

[17] Einkristallstrukturanalyse von *cis*-**11c**: $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Sn}$, $M = 628.39$, farbloser Kristall $0.30 \times 0.25 \times 0.15 \text{ mm}$, $a = 11.832(1)$, $b = 11.953(1)$, $c = 22.935(1) \text{ \AA}$, $V = 3243.6(4) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.287 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.817 \text{ mm}^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur ($0.792 \leq T \leq 0.887$), $Z = 4$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 198 \text{ K}$, ω - und ϕ -Scans, 17411 Reflexe gesammelt ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $(\sin \theta)/\lambda = 0.66 \text{ \AA}^{-1}$, 7495 unabhängige ($R_{\text{int.}} = 0.039$) und 6327 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 358 verfeinerte Parameter, $R = 0.038$, $wR^2 = 0.087$, Flack-Parameter $-0.04(2)$, max./min. Restelektronendichte $0.61/-0.93 \text{ e \AA}^{-3}$, Wasserstoffatome wurden berechnet und als Reiteratome verfeinert.

[18] Einkristallstrukturanalyse von *rac-trans*-**11d**: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Sn}$, $M = 602.36$, farbloser Kristall $0.35 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$, $a = 10.127(1)$, $b = 11.259(1)$, $c = 13.926(1) \text{ \AA}$, $a = 96.94(1)$, $\beta = 100.81(1)$, $\gamma = 102.87(1)^\circ$, $V = 1498.4(2) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.335 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.881 \text{ mm}^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur ($0.748 \leq T \leq 0.917$), $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 198 \text{ K}$, ω - und ϕ -Scans, 13806 Reflexe gesammelt ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $(\sin \theta)/\lambda = 0.67 \text{ \AA}^{-1}$, 7160 unabhängige ($R_{\text{int.}} = 0.032$) und 6493 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 340 verfeinerte Parameter, $R = 0.027$, $wR^2 = 0.066$, max./min. Restelektronendichte $0.73/-0.75 \text{ e \AA}^{-3}$, Wasserstoffatome wurden berechnet und als Reiteratome verfeinert.

[19] Die Datensätze wurden mit einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer aufgenommen (Mo-Strahlung; rotierender Anodengenerator). Verwendete Programme: Datenaufnahme Collect (Nonius BV, **1998**), Datenreduktion Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307), Absorptionskorrektur Sortav (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 33; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 421) und Denzo (Z. Otwinowski, D. Borek, W. Majewski, W. Minor, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2003**, *59*, 228), Strukturlösung Shelxs-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467), Strukturverfeinerung Shelxl-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), Graphik Schakal (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). CCDC-616268 bis -616270 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.

[20] Einkristallstrukturanalyse von *trans*-**8e**: $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$, $M = 279.41$, farbloser Kristall $0.45 \times 0.30 \times 0.30 \text{ mm}$, $a = 11.016(1)$, $b = 11.932(1)$, $c = 13.227(1) \text{ \AA}$, $V = 1738.6(3) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.067 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.536 \text{ mm}^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur ($0.795 \leq T \leq 0.856$), $Z = 4$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, $T = 223 \text{ K}$, ω - und ϕ -Scans, 7631 Reflexe gesammelt ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $(\sin \theta)/\lambda = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$, 2943 unabhängige ($R_{\text{int.}} = 0.030$) und 2814 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 188 verfeinerte Parameter, $R = 0.044$, $wR^2 = 0.121$, Flack-Parameter $0.1(3)$, max./min. Restelektronendichte $0.18/-0.13 \text{ e \AA}^{-3}$, Wasserstoffatome wurden berechnet und als Reiteratome verfeinert.

[21] a) S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463; b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Enzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 385; c) A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829; zur Bedeutung intramolekulärer Van-der-Waals-Wechselwirkungen in organischen Reaktionen: d) S. Grimme, C. Dietrich, M. Korth, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 625; e) S. Grimme, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460.

[22] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165; Turbomole (Vers. 5.6): R. Ahlrichs et al., Universität Karlsruhe, **2003**; <http://www.turbomole.com>.

[23] Berechnungen der Übergangszustände der (–)-Spartein-vermittelten Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin und *N*-Boc-Piperidin: K. B. Wiberg, W. F. Bailey, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2127; K. B. Wiberg, W. F. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8231; W. F. Bailey, P. Beak, S. T. Kerrick, S. Ma, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889.

[24] Die berechnete Aktivierungsenergie (B3LYP/6-31G*) der Deprotonierung von Ethylcarbamat mit *i*PrLi/(–)-Spartein beträgt 14.35 kcal mol^{–1} und für das allylische 1-Cyclohexenylmethylcarbamat 10.78 kcal mol^{–1}: E.-U. Würthwein, D. Hoppe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4443.

[25] Beispiele von Organolithium-Komplexen mit einzähnigem TMEDA: D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448, zit. Lit.

[26] Φ ist als der Betrag des Diederwinkels C3=C2-C1-H definiert.

[27] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chablowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.

[28] Gaussian 03, Revision C.01, M. J. Frisch et al., Gaussian Inc., Wallingford CT, **2004**.

[29] Für Cyclohex-2-enol wurden auf B3LYP/6-31G*-Niveau sechs lokale Minima identifiziert: M. Freccero, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amadè, A. Rastelli, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8948.

[30] Die geometrieoptimierten Strukturen von *trans*-**8b**, *cis*-**8c** und *trans*-**8d** sind konformativ ähnlich zu **A**, während *trans*-**8c** und *cis*-**8d** ähnlich zu **B** sind.

[31] a) D. W. Boerth, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 750; b) A. Streitwieser, Jr., D. W. Boerth, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 755.

[32] a) J. Blümel, F. H. Köhler, G. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4846; b) G. G. Lavoie, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2450; c) G. Bassioni, F. H. Köhler, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2795, zit. Lit.