

Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert, im Vakuum destilliert oder chromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 24. Juli 1979 [Z 345]

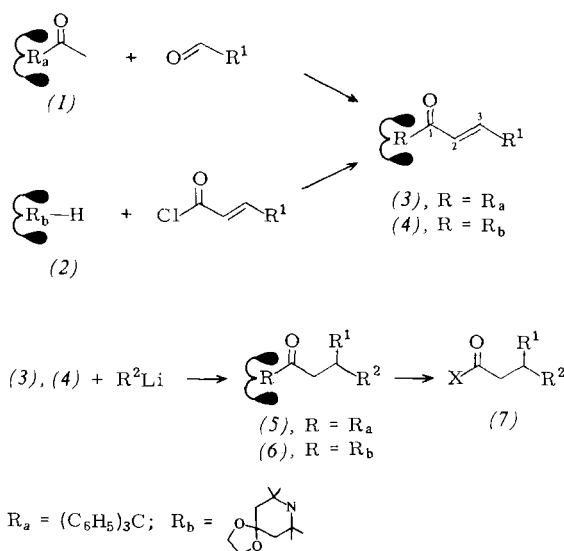
- [1] R. Urban, I. Ugi, *Angew. Chem.* 87, 67 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 61 (1975); R. Urban, D. Marquarding, I. Ugi, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 359, 1541 (1978); I. Ugi in E. Gross, J. Maidenhofer: *The Peptides*. Bd. II. Academic Press, New York, im Druck; J. Dugundji, R. Kopp, D. Marquarding, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* 75, 165 (1978); J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron* 33, 1353 (1977).
- [2] G. Eberle, I. Lagerlund, I. Ugi, R. Urban, *Tetrahedron* 34, 977 (1978); D. Marquarding, H. Burghard, I. Ugi, R. Urban, H. Klusacek, *J. Chem. Res.* 1977 (S) 82, (M) 915.
- [3] J. K. Lindsay, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* 22, 355 (1957).
- [4] T. D. Turbutt, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1974, 177, 185, zit. Lit.
- [5] E. G. Perevalova, T. V. Nikitina, *Organomet. React.* 4, 267, 393 (1972); E. W. Neuse, K. Koda, *J. Polym. Sci. A1*, 4, 2145 (1966); W. Reeve, E. F. Group, *J. Org. Chem.* 32, 122 (1967); M. Shiga, I. Motoyama, K. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41, 1891 (1968); A. N. Nesmeyanov, L. P. Yur'eva, O. T. Nikitin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1969, 1096; P. Dudnik, J. M. Tancredi, M. Rosenblum, *J. Organomet. Chem.* 18, 365 (1969); H. Valot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 36, 564 (1969); M. I. Bruce, F. G. A. Stone, B. J. Thomson, *J. Organomet. Chem.* 77, 77 (1974).
- [6] R. Herrmann, I. Ugi, *Angew. Chem.* 90, 734 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 689 (1978).
- [7] K. Schögl, M. Fried, *Monatsh. Chem.* 95, 558 (1964).
- [8] G. Gokel, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* 82, 77 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 64 (1970).
- [9] P. Dixneuf, R. Dabard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2847.
- [10] G. Eberle, Dissertation, Technische Universität München 1977.

α,β-Ungesättigte Carbonylverbindungen mit sterisch geschützter Carbonylgruppe — Erzwungene a³- versus a¹-Reaktivität

Von Dieter Seebach und Rita Locher^[*]

Der ambidente Charakter von Enonen sowie Acryl-, Croton- und Zimtsäure-Derivaten ist ein altes synthetisches Problem; allgemein bevorzugen Organolithium-Verbindungen die 1,2-^[1a] und Gilman-Reagentien die Michael-Addition^[1b]. Grignard-Verbindungen sind nicht selektiv. Sterische Behinderung der Carbonylgruppe verschiebt die Reaktivität in die β-Stellung^[1c].

Verbindungen vom Typ (3) und (4) mit leicht abspaltbaren sterischen Schutzgruppen^[2], die den elektronischen Effekt der CO-Gruppe nicht aufheben, sollten nur noch Addi-



[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. R. Locher
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten der durch Chromatographie an Silicagel und/oder Umkristallisation gereinigten Produkte vom Typ (3) bis (6). Reaktionen: (1)→(3); (2)→(4); (3)→(5); (4)→(6) (wenn nichts anderes vermerkt).

Produkt	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Fp [°C] Kp [°C/Torr]
(3a)	CH ₃		82	177
(3b)	C ₆ H ₅		54	153–154
(4a)	H		47 [a]	69
(4b)	CH ₃		83 [a]	76–77
(4c)	C ₆ H ₅		45 [a]	118
(5aa)	CH ₃	CH ₃	89	81
(5ab)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	90	Öl [b]
(5ac)	CH ₃	t-C ₄ H ₉	22	102–103
(5ad) ≡ (5ba)	CH ₃	C ₆ H ₅	78	120–121
(5ae)	CH ₃	1,3-Dithian-2-yl	59	112–113
(5ba) ≡ (5ad)	C ₆ H ₅	CH ₃	62	120–121
(5bb)	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	78	102–103
(5bc)	C ₆ H ₅	1,3-Dithian-2-yl	77	161
(5c) [c]	H	C ₆ H ₁₃	57	91
(6aa)	H	CH ₃	36 [d]	55/10 ⁻³
(6ab)	H	n-C ₄ H ₉	80	Öl [b]
(6ba)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	67	Öl [b]
(6ca)	C ₆ H ₅	CH ₃	87	Öl [b]
(6cb)	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	81	Öl [b]
(6d) [e]	H	C ₆ H ₁₃	98	80/10 ⁻²
R _b , COCH ₃ [f]			82 [a]	49

[a] Bezogen auf das Säurechlorid bei Umsetzung mit (2) im Molverhältnis 1:2 [2c]. [b] Nach Chromatographie an Silicagel mit Hexan/Essigester [bei Amiden (6)] oder Dichlormethan/Hexan [beim Keton (5ab)]. [c] Aus (1) und 1-Iodheptan. [d] Daneben 52% des „dimeren Methylierungsproduktes“ (6). R¹ = H, R² = CH(COR_b) (C₂H₅) in α-Stellung, Fp = 120–121 °C. [e] Aus R_b, COCH₃ und 1-Iodheptan. [f] Aus (2) und Acetylchlorid.

tion an die C=C-Doppelbindung zeigen. Wir stellten aus 1,1,1-Triphenylacetone (1)^[3a], das – wie erwartet – von Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) glatt deprotoniert wird, mit Acet- und Benzaldehyd durch Aldolkondensation die Enone (3a) bzw. (3b) her. Die Amide (4a) bis (4c) erhielten wir durch Acylierung der Base (2)^[2c] mit Säurechloriden (siehe Tabelle 1).

Tatsächlich sind die Enone (3) und Amide (4) außerordentlich aktive a³-Reagentien: Zwischen –80 und –40 °C addieren sie in THF Methyl-, n-Butyl-, Phenyl- und 1,3-Dithian-2-yl-lithium in hohen Ausbeuten zu den gesättigten Carbonylverbindungen (5) bzw. (6). Selbst mit tert-Butyllithium konnte ein Addukt [5ac] isoliert werden (siehe Tabelle 1). Durch Carbonyladdition (a¹-Reaktivität) entstandene Alkohole wurden nicht gefunden, Deprotonierung von (3a) in γ-Stellung, die zu einem Dienolat führen würde, findet überraschenderweise allenfalls als Nebenreaktion statt. Zur Spaltung von (5) nutzten wir die Eignung des Trityl-Anions als Abgangsgruppe^[4], zur Spaltung von (6) die Retro-Mannich-Reaktion der Gruppe R_b^[2c]. So erhält man aus den Tritylketonen (5c)^[3b] und (5bb) nach einer für schwer hydrolysierbare Carbonsäurederivate empfohlenen Vorschrift^[3c] Triphenylmethan (>96%) und die Säuren (7), X = OH [Nonan- (82%) bzw. 3-Phenylheptansäure (81%)]. Das Amid (6d)^[3d] wird durch ethanolische Salzsäure zu einem Gemisch aus Nonansäure (10%) und deren Ethylester (62%) gespalten^[3e]. Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch und elementaranalytisch identifiziert; Schmelzpunkte und Ausbeuten finden sich in Tabelle 1.

Die beschriebenen Versuche zeigen, daß Michael-Acceptoren vom Typ (3) und (4) nützliche Reagentien zur Synthese von Säurederivaten (7) sein können: Die auch mit Grignard-Verbindungen erhältlichen Addukte (5) kristallisieren meist gut und sind leicht isolierbar. Ihre Carbonylgruppe ist vor nucleophilem Angriff geschützt, kann aber zu Carbonsäurefunktionen umgewandelt werden.

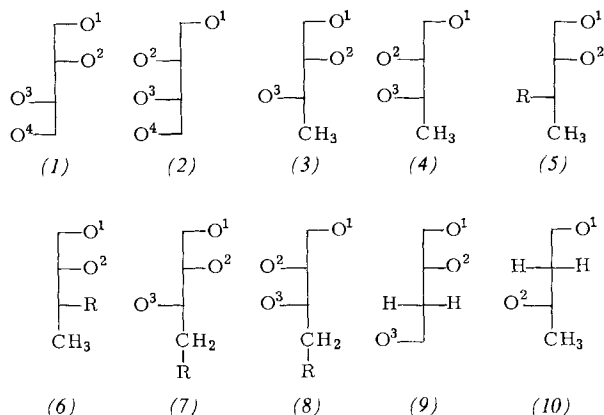
Eingegangen am 17. Juli 1979 [Z 351a]

- [1] a) Neuere Ausnahmen sind die Reaktionen von ungesättigten Thioamiden [Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, J. Am. Chem. Soc. 101, 1316 (1979)] und α,α' -Dicarbonylphosphoryliden [M. P. Cooke, Jr., R. Goswami, *ibid.* 99, 642 (1977)]; b) G. Posner, *Org. React.* 19, 1 (1972); c) Mesitylvinylketon ist z. B. ein reiner Michael-Acceptor gegenüber Grignard-Reagentien [W. A. De Meester, R. C. Fuson, *J. Org. Chem.* 30, 4332 (1965)].
- [2] a) (Trityl= R_a) R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* 61, 512 (1978); b) (2,4,6-Tri-*tert*-butylphenoxy=TBPO) D. Seebach, T. Hassel, *Angew. Chem.* 90, 296 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 274 (1978); c) (Acetal von 2,2,6,6-Tetramethyl-4-oxo-piperidin= R_b) T. Hassel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 61, 2237 (1978); *Angew. Chem.* 91, 427 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 399 (1979), *zit. Lit.*
- [3] a) J. Cason, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.* 25, 1293 (1960); b) aus (1)/BuLi und WS1-Iodheptan in THF, siehe Tabelle 1; c) *t*-BuOK/H₂O/24 h/20 °C, bzw. 72 h/50 °C, vgl. P. G. Gassmann, P. K. G. Hodgson, R. J. Balchunis, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1275 (1976); d) Aus R_b , COCH₃/BuLi und 1-Iodheptan in THF/Hexamethylphosphorsäuretriäthyl, siehe Tabelle 1; e) 5 N ethanolische HCl, 4 d, 60 °C.
- [4] D. J. Cram: *Fundamentals of Carbanion Chemistry*. Academic Press, New York 1965, Kap. 4 und dort *zit. Lit.* – Haller-Bauer-Spaltung: Übersicht K. E. Hamlin, A. W. Weston, *Org. React.* 9, 1 (1957).

Chirale Reagentien aus Weinsäure – 1-Benzyloxy-3,4-epoxy-2-butanol, ein vielseitiges Zwischenprodukt für die Enantiomerensynthese

Von Ernst Hungerbühler, Dieter Seebach und Daniel Wasmuth^[*]

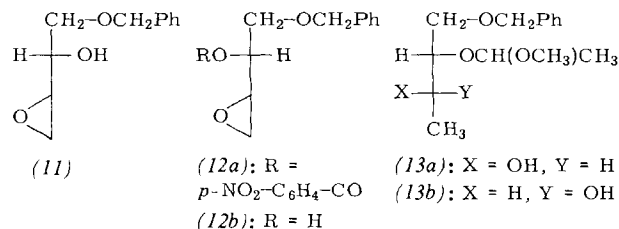
Die in beiden enantiomeren Formen leicht zugängliche Weinsäure hat sich schon mehrfach als Vorläufer für chirale Reagentien in der Naturstoffsynthese bewährt. Die Zahl möglicher Zielmoleküle würde sprunghaft ansteigen, wenn man an natürlicher (*R,R*)-Weinsäure die in (1)–(10) ange deuteten Strukturänderungen vornehmen könnte. Alle



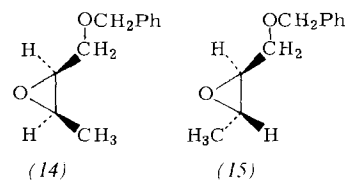
Transformationen müßten dabei in hohen Ausbeuten und großen Ansätzen durchzuführen sein. Aus nicht natürlicher Weinsäure wären dann auch *alle Strukturen (1)–(10) mit umgekehrtem Chiralitätssinn* herstellbar.

Wir beschreiben hier die Synthese der Schlüsselverbindung (11), über welche Strukturen vom Typ (1)–(8) zugänglich sind, sowie einen ergiebigen Weg von natürlicher Weinsäure zu nicht natürlicher Äpfelsäure [vgl. (9)] und von dieser zu einem 1,3-Butandiol-derivat [siehe (10)]. Die einzelnen Stufen mit Bedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 1 angegeben. Der Epoxyalkohol (11) [vgl. (1)] ist eine destil-

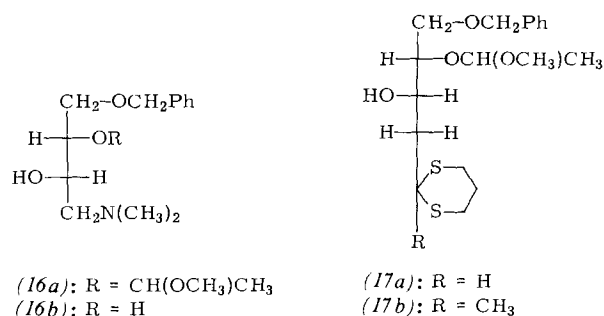
lierbare Flüssigkeit ($K_p = 130^\circ\text{C}/0.01$ Torr) und kann im Kühlschrank aufbewahrt werden, die Gesamtausbeute aus Weinsäureester beträgt 45%, die Zwischenprodukte (Tabelle 1) sind entweder destillierbar oder können – wie die Tosylate – roh weiterverarbeitet werden. Bei (11) gelingt die Inversion



an C-2 nach der Methode von Mitsunobu [Azodicarbonsäureester/Triphenylphosphan/RCOOH]^[1] [→ (12a)], wodurch das *erythro*-Isomer (12b) [vgl. (2)] zugänglich ist. Schützen der OH-Gruppe von (11) durch Umsetzung mit Methylvi-



nylether und Öffnen des Epoxidrings mit LiHB(C₂H₅)₃ [Tetrahydrofuran (THF), –40 bis 20 °C, 3 h, dann H₂O₂/NaOH] führt zum Triolderivat (13a) [79% aus (11)], dessen Epimer (13b) nach Mitsunobu^[1] über das Benzoat hergestellt wird [46% aus (11)]. – Tosylierung der freien Hydroxygruppe in den beiden Diastereomeren (13a) und (13b), Abspaltung der Methoxyethyl-Schutzgruppe und γ -Eliminierung mit KOH/CH₃OH ergibt die *cis/trans*-isomeren Epoxide (14) bzw. (15) [Ausbeute 69 bzw. 76% aus (13)]. In (13)–(15) sind die Strukturänderungen zu (3) und (4) verwirklicht. Die Oxirane (14) und (15) sind Vorläufer für Verzweigungen [siehe



(5) und (6)]; sie werden regioselektiv am methylierten C-Atom von Nucleophilen angegriffen^[2]. – Öffnen des Methoxyethyl-Derivats von (11) mit Dimethylamin oder 2-Lithio-1,3-dithianen ergibt das Benzyloxyaminodiol (16b) [62% aus (11)]^[3] bzw. die kettenverlängerten Verbindungen (17) [vgl. (7), (8)]. (17b) [78% aus (11)] ist ein Ketotriol mit drei verschiedenartig geschützten und einer freien funktionellen Gruppe; es leitet sich von einer 4,6-Didesoxyhexose ab, deren Derivate als Glykone von Makrolid-Antibiotica vorkommen^[4]. (17a) [82% aus (11)] ist ein Derivat der 2-Desoxy-L-

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. E. Hungerbühler, Dipl. sc. nat. D. Wasmuth
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)