

[1] a) Neuere Ausnahmen sind die Reaktionen von ungesättigten Thioamiden [Y. Tamari, T. Harada, Z. Yoshida, J. Am. Chem. Soc. 101, 1316 (1979)] und  $\alpha,\alpha'$ -Dicarbonylphosphorylen [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=  $R_3$ ) R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, Helv. Chim. Acta 61, 512 (1978); b) (2,4,6-Tri-*tert*-butylphenoxo = 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-piperidyl =  $R_3$ ) 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.

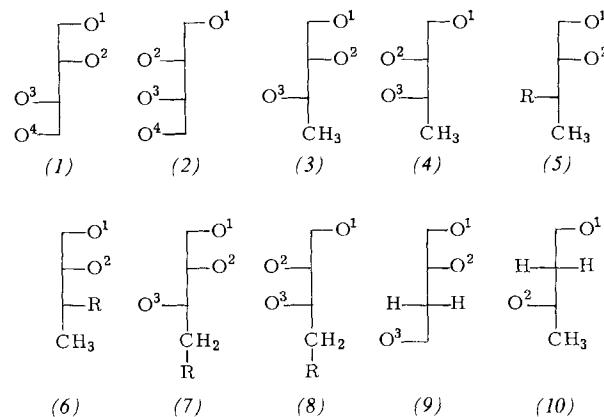
[3] a) J. Cason, F. J. Schmitz, J. Org. Chem. 25, 1293 (1960); b) aus (1)/BuLi und W\$1-Iodheptan in THF, siehe Tabelle 1; c) *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O/24 h/20 °C, bzw. 72 h/50 °C, vgl. P. G. Gassmann, P. K. G. Hodgson, R. J. Balchunis, J. Am. Chem. Soc. 98, 1275 (1976); d) Aus  $R_6$  COCH<sub>3</sub>/BuLi und 1-Iodheptan in THF/Hexamethylphosphorsäuretriamid, 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-Benzylxyloxy-3,4-epoxy-2-butanol, ein vielseitiges Zwischenprodukt für die Enantiomerensynthese

Von Ernst Hungerbühler, Dieter Seebach und Daniel Wasmuth<sup>[\*]</sup>

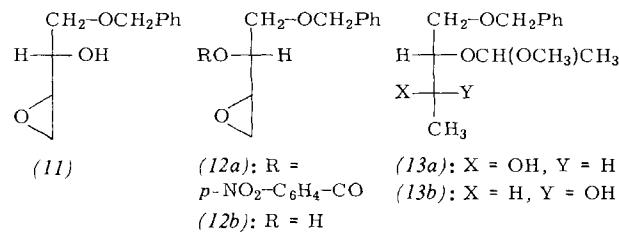
Die in *beiden enantiomeren Formen* leicht zugängliche Weinsäure hat sich schon mehrfach als Vorläufer für chirale Reagentien in der Naturstoffsynthese bewährt. Die Zahl möglicher Zielmoleküle würde sprunghaft ansteigen, wenn man an natürlicher (*R,R*)-Weinsäure die in (1)–(10) ange deuteten Strukturänderungen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



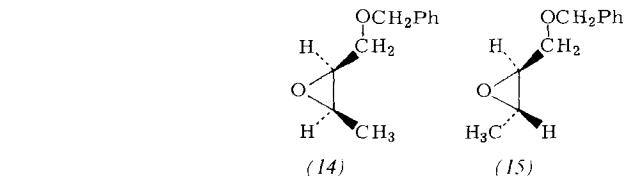
Transformationen müssten dabei in hohen Ausbeuten und großen Ansätzen durchzuführen sein. Aus nicht natürlicher Weinsäure wären dann auch *alle Strukturen (1)–(10) mit umgekehrtem Chiralitätsinn* herstellbar.

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-Butandiolderivat [siehe (10)]. Die einzelnen Stufen mit Bedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 1 angegeben. Der Epoxyalkohol (11) [vgl. (1)] ist eine destil-

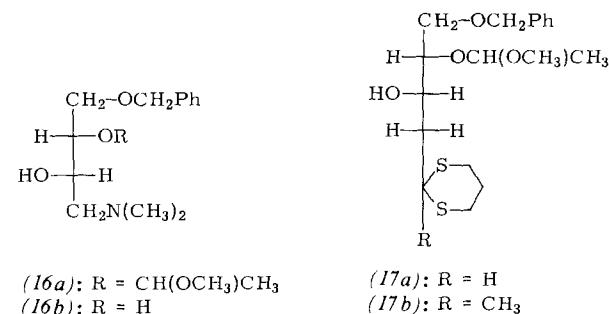
lierbare Flüssigkeit ( $K_p = 130^\circ\text{C}/0.01$  Torr) und kann im Kühlschrank aufbewahrt werden, die Gesamtausbeute aus Weinsäureester beträgt 45%, die Zwischenprodukte (Tabelle 1) sind entweder destillierbar oder können – wie die Tosylate – roh weiterverarbeitet werden. Bei (11) gelingt die Inversion



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



nylother und Öffnen des Epoxidrings mit LiHB(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> [Tetrahydrofuran (THF), –40 bis 20 °C, 3 h, dann H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH] führt zum Triolderivat (13a) [79% aus (11)], dessen Epimer (13b) nach *Mitsunobu*<sup>[1]</sup> über das Benzoat hergestellt wird [46% aus (11)]. – Tosylierung der freien Hydroxygruppe in den beiden Diastereomeren (13a) und (13b), Abspaltung der Methoxyethyl-Schutzgruppe und  $\gamma$ -Eliminierung mit KOH/CH<sub>3</sub>OH 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<sup>[2]</sup>. – Öffnen des Methoxyethyl-Derivats von (11) mit Dimethylamin oder 2-Lithio-1,3-dithianen ergibt das Benzylxyaminodiol (16b) [62% aus (11)]<sup>[3]</sup> 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<sup>[4]</sup>. (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)

Tabelle 1. Synthese des Epoxids (11), des (R)-Äpfelsäuremethylesters [vgl. (9)] und des (S)-4-Methyl-2-phenyl-1,3-dioxans (1,3-Butandiol-acetal) [vgl. (10)] aus (R,R)-Weinsäureestern.

	Verbindung	Reagens zur Umwandlung in die links darunterstehende Verbindung	Ausb.
	(R,R)-Weinsäuremethyl- oder -ethylester 2,3-Di-O-(1-methoxyethyl)weinsäureethylester R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> Ph, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> , R <sup>4</sup> = H R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> Ph, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> , R <sup>4</sup> = Tos R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> Ph, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = Tos (11)	CH <sub>2</sub> =CH OCH <sub>3</sub> /H <sup>0</sup> LiAlH <sub>4</sub> /Et <sub>2</sub> O NaH/PhCH <sub>2</sub> Br [a] TosCl/Pyridin/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [b] H <sub>2</sub> O/H <sup>0</sup> /Aceton [c] KOH/CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O [d]	(98%) (92%) (84%) ↓ (59%)
	R <sup>1</sup> = H, X = OH, Y = H [(R,R)-Weinsäure-methylester] R <sup>1</sup> = OCOCH <sub>3</sub> , X = OH, Y = H R <sup>1</sup> = OCOCH <sub>3</sub> , X = H, Y = Cl R <sup>1</sup> = OCOCH <sub>3</sub> , X = Y = H R <sup>1</sup> = X = Y = H [(R)-Äpfelsäure-methylester] [e] R <sup>1</sup> = CH(OCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>3</sub> , X = Y = H CH <sub>2</sub> OH statt COOCH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> = CH(OCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>3</sub> , X = Y = H CH <sub>2</sub> OH statt COOCH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> = X = Y = H	CH <sub>3</sub> COCl SOCl <sub>2</sub> /Pyridin HSnBu <sub>3</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> OH/H <sup>0</sup> CH <sub>2</sub> =CH OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /H <sup>0</sup> LiAlH <sub>4</sub> /Et <sub>2</sub> O H <sup>0</sup> /CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O PhCHO/H <sup>0</sup>	(61%) (79%) (94%) (97%) (99%) (96%) (70%) (91%)
	X = OH X = OTos X = H [f]	TosCl/Pyridin LiHB <sub>2</sub> Et <sub>3</sub> /THF	(56%) (95%)

[a] Abtrennung von dibenzyliertem Produkt durch Destillation im Kugelrohr (K<sub>p</sub> = 145 °C/0.005 Torr). [b] Vor der Aufarbeitung muß überschüssiges TosCl durch tropfenweise Zugabe von Wasser hydrolysiert werden. [c] Die Hydrolyse muß in homogener Lösung durchgeführt werden, da sich sonst sehr schwer hydrolysierbare cyclische Acetaldehydacetale bilden. [d] Destillation von (11) aus dem Rohprodukt ist ohne Zersetzung nur möglich, wenn es keine Tosylate enthält ('H-NMR-Kontrolle). Tosylate können chromatographisch (Silicagel, Ether) entfernt werden. [e] Die Korrelation von Weinsäure mit Äpfelsäure beschrieb Freudenberg bereits 1922 [6]. Umwandlung [7] von Äpfelsäure-methylester in 1-Brom-3,4-epoxy-butan und Verwendung für Vermiculinsynthese siehe [8]. [f] Verwendung des zugrundeliegenden Diols für Pyrenophorinsynthesen siehe [8, 9].

lyxose; aus dem Spiegelbild von (12b) würde entsprechend ein Thioacetal der 2-Desoxy-L-ribose entstehen.

Einige charakteristische Daten der Verbindungen (11), (12), (14)–(17) sind in Tabelle 2 enthalten. Abgesehen von der durch die Methoxyethyl-Schutzgruppen in (13), (16a) und (17) verursachten Diastereomerie sind die Verbindungen laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren diastereomeren- und damit im vorliegenden Fall auch enantiomerenrein; (11) und (14) haben wir in beiden enantiomeren Formen hergestellt.

Tabelle 2. Charakteristische physikalische Daten der aus (R,R)-Weinsäure erhaltenen Verbindungen (11), (12), (14)–(17). <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, IR- und MS-Daten sind mit den angegebenen Strukturen vereinbar.

Verb.	Kp, Fp, spez. Drehung (ca. 1, CHCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ), δ-Werte, Kopplungen [Hz]
(11)	130 °C/0.01 Torr	4.55 (s, CH <sub>2</sub> Ph), 3.08 (q, J = 4, 3-H), 2.4 (d, J = 6, OH [a]) [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +13.5° [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -12.5° [aus (S,S)-Weinsäure]
(12a)	72–73 °C, [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +2.8°	5.16 (q, J = 5, 2-H), 2.82 (m, 2,4-H)
(12b)	[α] <sub>D</sub> = -10.5°	4.55 (s, CH <sub>2</sub> Ph), 2.9–3.15 (m, 3-H), 2.34 (d, J = 4, OH [a])
(14)	75 °C/0.05 Torr	4.4 und 4.3 (AB, J = 12, CH <sub>2</sub> Ph), 2.66 (q × d, J <sub>q</sub> = 5.5, J <sub>d</sub> = 4, 3-H) [b]
(15)	75 °C/0.05 Torr	4.4 und 4.33 (AB, J = 11, CH <sub>2</sub> Ph), 2.54 (q × d, J <sub>q</sub> = 5.5, J <sub>d</sub> = 2, 3-H) [b]
(16b)	53–54 °C	4.54 (s, CH <sub>2</sub> Ph), 3.1–3.4 (m, 2 OH [a]), 1.25 (s, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
(17a)		4.51 (s, CH <sub>2</sub> Ph), 2.6 (d, J = 7, OH [a])
(17b)		4.52 (s, CH <sub>2</sub> Ph), 3.3 und 3.28 (je 1 s, OCH <sub>3</sub> (Diastereomerenverhältnis 1:1)), 3.15 (d, J = 4) und 3.06 (d, J = 5, OH [a]), 1.65 (s, 3-H)

[a] Mit D<sub>2</sub>O austauschbar. [b] Zusätzlich wurden 360 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub> und in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> aufgenommen.

Die enantiomeren Weinsäuren<sup>[5]</sup> werden durch die hier beschriebenen Reagentien zu einer vielseitigen Chiralitätsquelle. Im Gegensatz zu den bisher meist verwendeten Kohlenhydraten (siehe in<sup>[8]</sup> zitierte Literatur) hat die wohlseile Weinsäure<sup>[5]</sup> nur zwei Arten (C<sub>2</sub>-Achse!) funktioneller Gruppen, deren Zahl man auf einfache Weise gezielt verdoppeln

kann [siehe (1), (2)]; außerdem läßt sich eine C<sub>4</sub>-Einheit mit weniger Aufwand in eine größere Zahl von Zielmolekülen einbauen als ein C<sub>6</sub>-Baustein.

Eingegangen am 21. August 1979 [Z 351 b]

- [1] O. Mitsunobu et al., Tetrahedron Lett. 1976, 2455; H. Leibner, E. Zbiral, Helv. Chim. Acta 59, 2100 (1976); 60, 417 (1977).
- [2] E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 100, 4618 (1978); G. Shtacher, R. Rubenstein, J. Med. Chem. 21, 678 (1978).
- [3] Vgl. J. A. Musich, H. Rappoport, J. Am. Chem. Soc. 100, 4865 (1978).
- [4] W. Keller-Schierlein, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 313 (1973).
- [5] Bei Abnahme von 100 kg sind die natürliche (R,R)- und die nicht natürliche (S,S)-Weinsäure zu sFr. 5.— bzw. sFr. 170.— pro kg. erhältlich. Wir danken der Chemischen Fabrik Uetikon (CH-8707 Uetikon) für großzügige Hochschullieferungen von Weinsäuredimethylester. Die Zucker sind meist nur in einer enantiomeren Form zugänglich und mit wenigen Ausnahmen sehr teuer.
- [6] K. Freudenberg, F. Brauns, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 1339 (1922).
- [7] B. Seuring, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 60, 1175 (1977); D. Seebach, H. O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976).
- [8] B. Seuring, D. Seebach, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 2044; D. Seebach, B. Seuring, H.-O. Kalinowski, W. Lubosch, B. Renger, Angew. Chem. 89, 270 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 264 (1977).
- [9] H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 60, 2860 (1977); 59, 755 (1976).

### Die $\mu_3$ -( $\eta^3$ C<sub>n</sub><sup>2</sup>O)-Brücke, ein neuartiger Koordinationstyp in der Strukturchemie von Carbonylmethallverbindungen<sup>[1]</sup>

Von Wolfgang A. Herrmann, Manfred L. Ziegler, Klaus Weidenhammer und Helmut Biersack<sup>[\*]</sup>

Seit Hock und Mills 1961 erstmals dem später von Cotton interpretierten Phänomen der „semibriddging“ Carbonyl-Liganden begegneten<sup>[2,3]</sup>, ist die Strukturchemie der Carbonylmethallverbindungen um eine Herausforderung reicher ge-

[\*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, H. Biersack  
Chemisches Institut der Universität  
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg 1  
Prof. Dr. M. L. Ziegler, Dr. K. Weidenhammer  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1