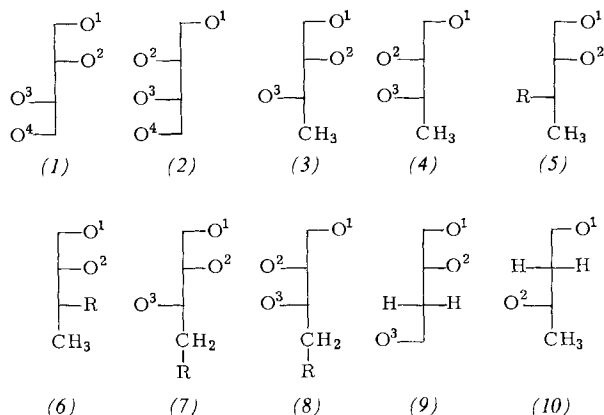


- [1] a) Neuere Ausnahmen sind die Reaktionen von ungesättigten Thioamiden [Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, J. Am. Chem. Soc. 101, 1316 (1979)] und α,α' -Dicarbonylphosphoryliden [M. P. Cooke, Jr., R. Goswami, *ibid.* 99, 642 (1977)]; b) G. Posner, *Org. React.* 19, 1 (1972); c) Mesitylvinylketon ist 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^[*]

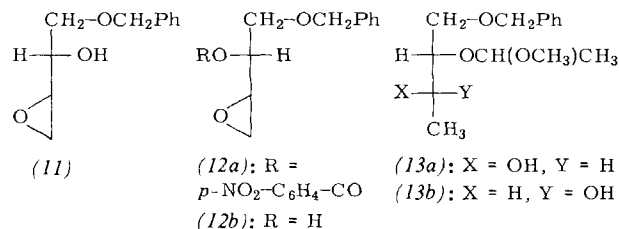
Die in beiden enantiomeren Formen leicht zugängliche Weinsäure hat sich schon mehrfach als Vorläufer für chirale Reagentien in der Naturstoffsynthese bewährt. Die Zahl möglicher Zielmoleküle würde sprunghaft ansteigen, wenn man an natürlicher (*R,R*)-Weinsäure die in (1)–(10) ange deuteten Strukturänderungen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



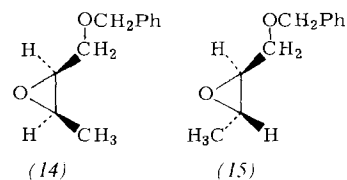
Transformationen müßten dabei in hohen Ausbeuten und großen Ansätzen durchzuführen sein. Aus nicht natürlicher Weinsäure wären dann auch alle Strukturen (1)–(10) mit umgekehrtem Chiralitätssinn herstellbar.

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

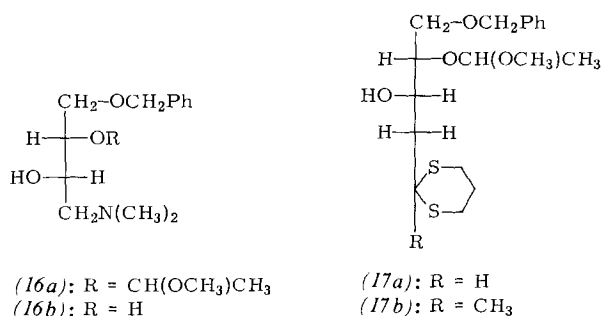
lierbare Flüssigkeit ($K_p = 130^\circ\text{C}/0.01$ Torr) und kann im Kühlschrank aufbewahrt werden, die Gesamtausbeute aus Weinsäureester beträgt 45%, die Zwischenprodukte (Tabelle 1) sind entweder destillierbar oder können – wie die Tosylate – roh weiterverarbeitet werden. Bei (11) gelingt die Inversion



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



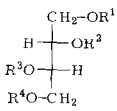
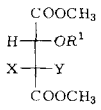
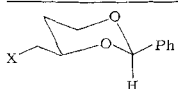
nylether und Öffnen des Epoxidrings mit LiHB(C₂H₅)₃ [Tetrahydrofuran (THF), -40 bis 20°C , 3 h, dann H₂O₂/NaOH] führt zum Triolderivat (13a) [79% aus (11)], dessen Epimer (13b) nach Mitsunobu^[1] über das Benzoat hergestellt wird [46% aus (11)]. – Tosylierung der freien Hydroxygruppe in den beiden Diastereomeren (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)

Tabelle 1. Synthese des Epoxids (11), des (R,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 $R^1 = R^4 = H, R^2 = R^3 = CH(OCH_3)CH_3$ $R^1 = CH_2Ph, R^2 = R^3 = CH(OCH_3)CH_3, R^4 = H$ $R^1 = CH_2Ph, R^2 = R^3 = CH(OCH_3)CH_3, R^4 = Tos$ $R^1 = CH_2Ph, R^2 = R^3 = H, R^4 = Tos$ (11)	$CH_2=CH OCH_3/H^+$ (98%) $LiAlH_4/Et_2O$ (92%) $NaH/PhCH_2Br$ [a] (84%) $TosCl/Pyridin/CH_2Cl_2$ [b] $H_2O/H^+/Aceton$ [c] $KOH/CH_3OH/H_2O$ [d] (59%)
	$R^1 = H, X = OH, Y = H$ [(R,R)-Weinsäure-methylester] $R^1 = OCOCH_3, X = OH, Y = H$ $R^1 = OCOCH_3, X = H, Y = Cl$ $R^1 = OCOCH_3, X = Y = H$ $R^1 = X = Y = H$ [(R)-Äpfelsäure-methylester] [e] $R^1 = CH(OC_2H_5)CH_3, X = Y = H$ CH_2OH statt $COOCH_3, R^1 = CH(OC_2H_5)CH_3, X = Y = H$ CH_2OH statt $COOCH_3, R^1 = X = Y = H$	CH_3COCl (61%) $SOCl_2/Pyridin$ (79%) $H_2SnBu_3/C_6H_5CH_3$ (94%) CH_3OH/H^+ (97%) $CH_2=CH OC_2H_5/H^+$ (99%) $LiAlH_4/Et_2O$ (96%) $H^+/CH_3OH/H_2O$ (70%) $PhCHO/H^+$ (91%)
	$X = OH$ $X = OTos$ $X = H$ [f]	$TosCl/Pyridin$ (56%) $LiHBEt_3/THF$ (95%)

[a] Abtrennung von dibenzyliertem Produkt durch Destillation im Kugelrohr ($K_p = 145^\circ C/0.005$ 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 (1H -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 1H - und ^{13}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). 1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, IR- und MS-Daten sind mit den angegebenen Strukturen vereinbar.

Verb.	Kp, Fp, spez. Drehung (ca. 1, $CHCl_3$)	1H -NMR ($CDCl_3$), δ -Werte, Kopplungen [Hz]
(11)	130°C/0.01 Torr [α] _D ²⁵ = +13.5° [α] _D ²⁰ = -12.5° [aus (S,S)-Weinsäure]	4.55 (s, CH_2Ph), 3.08 (q, $J = 4, 3-H$), 2.4 (d, $J = 6, OH$ [a])
(12a)	72–73°C, [α] _D ²⁵ = +2.8°	5.16 (q, $J = 5, 2-H$), 2.82 (m, 2 4-H)
(12b)	[α] _D = -10.5°	4.55 (s, CH_2Ph), 2.9–3.15 (m, 3-H), 2.34 (d, $J = 4, OH$ [a])
(14)	75°C/0.05 Torr [α] _D ²⁵ = +17.7°	4.4 und 4.3 (AB, $J = 12, CH_2Ph$), 2.66 (q × d, $J_4 = 5.5, J_4 = 4, 3-H$) [b]
(15)	75°C/0.05 Torr [α] _D ²⁵ = -14.0°	4.4 und 4.33 (AB, $J = 11, CH_2Ph$), 2.54 (q × d, $J_4 = 5.5, J_4 = 2, 3-H$) [b]
(16b)	53–54°C [α] _D ²⁵ = -18.4°	4.54 (s, CH_2Ph), 3.1–3.4 (m, 2 OH [a]), 1.25 (s, $N(CH_3)_2$)
(17a)		4.51 (s, CH_2Ph), 2.6 (d, $J = 7, OH$ [a])
(17b)		4.52 (s, CH_2Ph), 3.3 und 3.28 (je 1 s, OCH_3 (Diastereomerenverhältnis 1:1)), 3.15 (d, $J = 4$) und 3.06 (d, $J = 5, OH$ [a]), 1.65 (s, 3 6-H)

[a] Mit D_2O austauschbar. [b] Zusätzlich wurden 360 MHz- 1H -NMR-Spektren in $CDCl_3$ und in C_6D_6 aufgenommen.

Die enantiomeren Weinsäuren^[5] werden durch die hier beschriebenen Reagentien zu einer vielseitigen Chiralitätsquelle. Im Gegensatz zu den bisher meist verwendeten Kohlenhydraten (siehe in [8] zitierte Literatur) hat die wohlfeile Weinsäure^[5] nur zwei Arten (C_2 -Achse!) funktioneller Gruppen, deren Zahl man auf einfache Weise gezielt verdoppeln

kann [siehe (1), (2)]; außerdem läßt sich eine C_4 -Einheit mit weniger Aufwand in eine größere Zahl von Zielmolekülen einbauen als ein C_6 -Baustein.

Eingegangen am 21. August 1979 [Z 351b]

- [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. Rubinstein, J. Med. Chem. 21, 678 (1978).
- [3] Vgl. J. A. Musich, H. Rappoport, J. Am. Chem. Soc. 100, 4865 (1978).
- [4] W. Keller-Schierlein, Fortsch. 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 μ_3 -($\eta^3C\eta^2O$)-Brücke, ein neuartiger Koordinationstyp in der Strukturchemie von Carbonylmetallverbindungen^[1]

Von Wolfgang A. Herrmann, Manfred L. Ziegler, Klaus Weidenhammer und Helmut Biersack^[*]

Seit Hock und Mills 1961 erstmals dem später von Cotton interpretierten Phänomen der „semibridging“ Carbonyl-Liganden begegneten^[2,3], ist die Strukturchemie der Carbonylmetallverbindungen 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