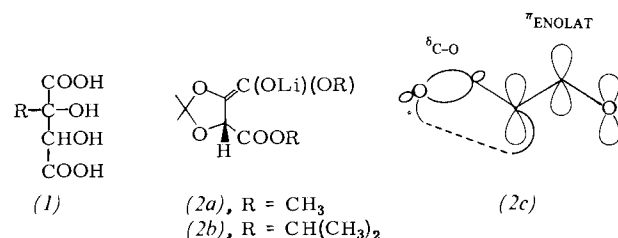


Direkte diastereoselektive Alkylierung der Weinsäure über ein Enolat

Von Reto Naef und Dieter Seebach^[*]

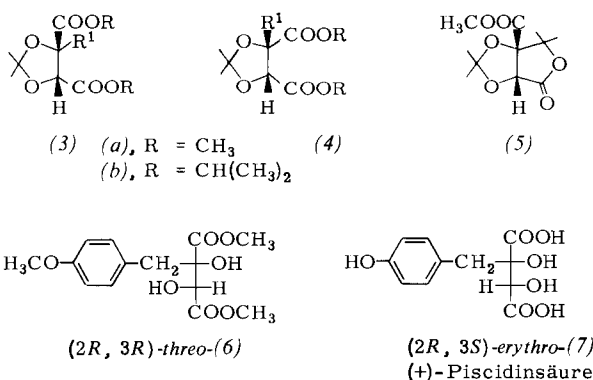
Die Nützlichkeit der (+)- und (-)-Weinsäure als chirales Ausgangsmaterial^[1] für Synthesen nähme beträchtlich zu, wenn eine direkte Alkylierung zu (1) gelänge. Zudem wären, je nach stereochemischem Verlauf einer solchen Umwandlung, auf diese Weise vielleicht Naturstoffe^[2] wie Piscidinsäure, Fukiinsäure oder Loriglossin mit *erythro*-(1)-Struktur, die bisher nur als (±)-Gemische synthetisiert wurden, einfacher enantiomerenrein zugänglich.

Es ist uns jetzt gelungen, Lithiumenolate (2a) und (2b) aus (*R,R*)-Weinsäureester-Acetoniden^[3] mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)-haltigem Tetrahydrofuran (THF) zu erzeugen und in Ausbeuten zwischen 40 und 80% mit reaktiven



Elektrophilen zu pentasubstituierten *trans*- und *cis*-Dioxolanen (3) bzw. (4) zu alkylieren (Tabelle 1); die Diastereomerenverhältnisse von ca. 80:20 gehen aus den ¹H-NMR-Spektren hervor. Die für Allylierungen und Benzylierungen, aber nicht für *n*-Alkylierungen ausreichende Stabilität der Enolate (2a) und (2b) führen wir darauf zurück, daß im starren Acetonidgerüst das Enolat- π -System und die in einem „Aldolabstand“ vorhandene C—O- σ -Bindung senkrecht zueinander sind [(2c)^[4]], so daß keine β -Eliminierung eintritt.

Auch mit Aceton setzt sich das Enolat (2a) um: in 60% Ausbeute isoliert man ein 4:1-Gemisch aus dem Dicarbonsäureester (4f) und dem spontan auskristallisierenden Lactonester (5) (Fp = 96–97 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = –11.0 (*c* = 0.95, CHCl₃)). Das Nebenprodukt (5) muß ein *cis*-Bicyclo[3.3.0]-System sein und sich von einem *trans*-konfigurierten Acetoniddicarbonsäureester (3) ableiten. Somit hat Aceton das



Enolat (2a) bevorzugt von der *Re*-Seite angegriffen. Die *p*-Methoxybenzylierung muß dagegen von der *Si*-Seite erfolgt sein: das Diastereomergemisch (3e)/(4e) wurde mit

0.1 N Salzsäure (Methanol/Wasser 1:1) zum Dihydroxyester hydrolysiert und das Hauptisomer durch Kristallisation abgetrennt. Laut ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, nach Ergebnissen von NMR-Messungen in Gegenwart von chiralem Verschiebungsreagens und durch Vergleich mit einer authentischen Probe^[2a,5] handelt es sich beim so erhaltenen Produkt um das zu 97% enantiomerenreine *threo*-Isomer (6) (Fp = 107.0–107.5 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = –26.3 (*c* = 0.57, CHCl₃)); die natürliche Piscidinsäure (7) ist *erythro*-konfiguriert. Wir nehmen an, daß alle Hauptprodukte der Allylierungen und Benzylierungen von (2) *trans*-konfiguriert sind (Tabelle 1), daß also das Wasserstoffatom in α -Stellung zur Carbonylgruppe der Weinsäure unter *Retention* ausgetauscht wird.

Tabelle 1. Diastereomerenverhältnisse, Ausbeuten und spezifische Drehwerte der durch Alkylierung von (2) erhaltenen Produkte. Die Ausbeuten beziehen sich auf destillierte Proben (3)+(4), deren Drehwerte ohne Diastereomerenanreicherung angegeben sind.

(2)	Edukte	R ¹	Produkte (3)/(4)		
			Ausb. [%]	(3):(4)	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> in CHCl ₃)
(2a)	Allylbromid	(a) CH ₂ CH=CH ₂	65	87:13	–19.1 (1.52)
(2a)	Crotylbromid	(b) CH ₃ CH=CHCH ₃	46	78:22	–16.7 (1.08)
(2b)	1-Brom-3-methyl-2-buten	(c) CH ₃ CH=C(CH ₃) ₂	75	82:18	–28.8 (0.58)
(2a)	Benzylbromid	(d) CH ₂ C ₆ H ₅	54	84:16	–37.8 (1.00)
(2a)	<i>p</i> -Methoxybenzylbromid	(e) <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₃	77	82:18	–38.8 (5.58)
(2a)	Aceton	(f) C(OH)(CH ₃) ₂	60 [a]	—	+15.2 (2.57) [b]

[a] Gesamtausbeute an (4f) und (5), Verhältnis 4:1. [b] Drehwert von reinem (4f).

Arbeitsvorschrift

(3d)/(4d): Eine bei –78 °C unter Argon gerührte Lösung von 3.27 g (15 mmol) (*R,R*)-Weinsäure-dimethylester-Acetonid^[3] und 3.06 g (18 mmol) Benzylbromid in 50 mL THF/10 mL HMPT wird innerhalb 30 min mit einer –70 °C kalten Lösung von 16 mmol LDA in 50 mL THF versetzt. Die in 6 h auf –10 °C aufgewärmte Reaktionslösung wird in 300 mL Diethylether aufgenommen und fünfmal mit je 200 mL Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Abziehen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und Kugelrohrdestillation (165 °C/0.005 Torr) erhält man 2.5 g (54%) Produktgemisch (3d)/(4d) (84:16) als gelbes Harz.

Eingegangen am 6. Juli 1981 [Z 939]

- [1] D. Seebach, E. Hungerbühler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2, Salle und Sauerländer, Aarau 1980, S. 91.
- [2] a) A. Nordal, G. Haustreit, J. Grether, *Medd. Nor. Farm. Selsk.* 28, 225 (1966); b) S. Sakamura, T. Yoshihara, K. Toyoda, *Agric. Biol. Chem.* 37, 1915 (1973); 33, 1795 (1969); c) R. W. Gray, A. Guggisberg, K. P. Segebarth, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 59, 645 (1976).
- [3] Vorläufer von (2a): M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* 33, 2171 (1968); D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. Du Preez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmitt, *Helv. Chim. Acta* 60, 301 (1977); J. A. Musich, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4865 (1978); – Vorläufer von (2b) durch Titanat-katalysierte Umesterung des Methylesters: D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis*, im Druck.
- [4] Vgl. A. B. Smith, III, P. J. Jerris, *Synth. Commun.* 8, 421 (1978); J. Mulzer, T. Kerkmann, *Angew. Chem.* 92, 470 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 466 (1980); J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734, 736, 738.
- [5] W. Heller, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 57, 1766 (1974). Wir danken Prof. Ch. Tamm, Universität Basel, für eine Probe von (2R,3S)-(+)-4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester.

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