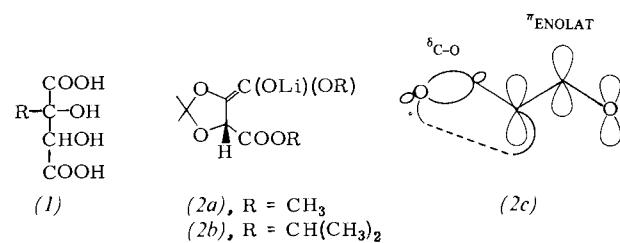


Direkte diastereoselektive Alkylierung der Weinsäure über ein Enolat

Von Reto Naef und Dieter Seebach^[*]

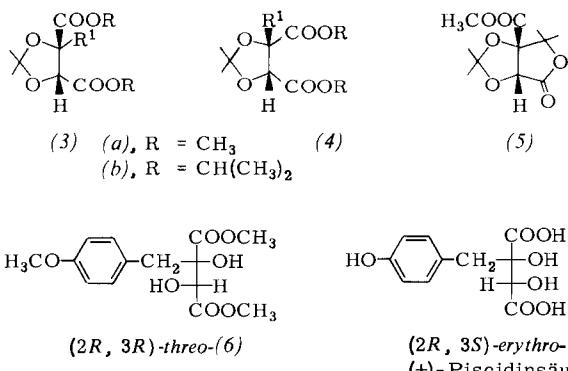
Die Nützlichkeit der (+)- und (-)-Weinsäure als chirales Ausgangsmaterial^[1] für Synthesen nähme beträchtlich zu, wenn eine direkte Alkylierung zu (1) gelänge. Zudem wären, je nach stereochemischem Verlauf einer solchen Umwandlung, auf diese Weise vielleicht Naturstoffe^[2] wie Piscidinsäure, Fukiinsäure oder Loroglossin mit *erythro*-(1)-Struktur, die bisher nur als (\pm)-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 Diastereomerieverhältnisse 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) ($F_p = 96\text{--}97^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ ($c = 0.95$, CHCl_3)). 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 Diastereomerengemisch (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) ($F_p = 107.0\text{--}107.5^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -26.3$ ($c = 0.57$, CHCl_3)); 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. Diastereomerieverhältnisse, Ausbeuten und spezifische Drehwerte der durch Alkylierung von (2) erhaltenen Produkte. Die Ausbeuten beziehen sich auf destillierte Proben (3)+(4), deren Drehwerte ohne Diastereomerenerreicherung angegeben sind.

Edukte (2)	El	R ¹	Produkte (3)/(4)		
			Ausb. [%]	(3):(4)	[\alpha]_D^{20}
(2a)	Allylbromid	(a) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	65	87:13	-19.1 (1.52)
(2a)	Crotylbromid	(b) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	46	78:22	-16.7 (1.08)
(2b)	1-Brom-3-methyl-2-butene	(c) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	75	82:18	-28.8 (0.58)
(2a)	Benzylbromid	(d) $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	54	84:16	-37.8 (1.00)
(2a)	<i>p</i> -Methoxybenzylbromid	(e) $\text{p-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	77	82:18	-38.8 (5.58)
(2a)	Aceton	(f) $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	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 MgSO_4 , Abziehen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und Kugelrohrdestillation ($165^\circ\text{C}/0.005$ 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. Segelborth, 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. Mülzer, T. Kerkemann, *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, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)