

Das Dienolat von (*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxin-4(2*H*)-on – ein chirales Acetessigester-*d*⁴-Reagens**

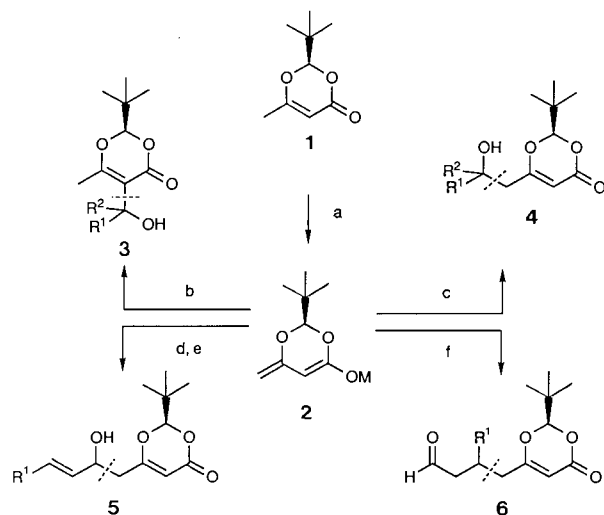
Von Dieter Seebach*, Ulf Mißlitz und Peter Uhlmann

Vor kurzem berichteten wir über die Herstellung der Titelverbindung **1** aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure^[1]. Inzwischen erwies sich der Heterocyclus **1** als wertvoller Baustein für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen (EPC-Synthese)^[2]: Cuprate, mit Kupfer(I)-iodid dotierte Grignard-Reagentien, Thiolate und katalytisch aktivierter Wasserstoff werden ausschließlich mit der relativen Topizität *ul*^[3] addiert.

Da *chirale* Syntheseäquivalente^[4a] des Acetessigester-Dianions^[4b] im Repertoire des Organikers bisher nur begrenzt zur Verfügung standen, erschien es uns vielversprechend, die Reaktivität der aus **1** leicht mit Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid erhältlichen Dienolate **2**, M = Li, Na, K, und der analogen, durch Silylierung zugänglichen Dienolsilylether **2**, M = SiMe₃, Si(*t*Bu)Me₂, zu untersuchen.

Während **2**, M = Li, mit Acetaldehyd bevorzugt^[5] an C-5 mit hoher Diastereoselektivität (20:1) zum Addukt **3a** reagiert, ergeben aromatische Aldehyde und Ketone C-1'-Hydroxybenzilylierungsprodukte **4a–h** mit nur mäßiger Stereoselektivität (≤ 3:1), die im Gegensatz zur Ausbeute praktisch nicht von der Substitution des Arens abhängt.

Überraschend verlief die Reaktion des Dienolates **2**, M = Li, mit Zimt- und Crotonaldehyd: diastereoselektiv (ca. 20:1) konnten in erster Linie^[5] die 1,4-Additionsprodukte **6a** bzw. **6b** erhalten werden (*a*³/*d*⁴-Kombination der Reaktanten). Die 1,2-Additionsprodukte **5** bildeten sich schließlich durch Umsetzung der Silylenolether **2**, M = SiMe₃ oder Si(*t*Bu)Me₂, mit α,β -ungesättigten, β -arylsubstituierten Aldehyden, z. B. Zimtaldehyd, in Gegenwart von Lewis-Säuren (siehe Schema 1 und Tabelle 1).



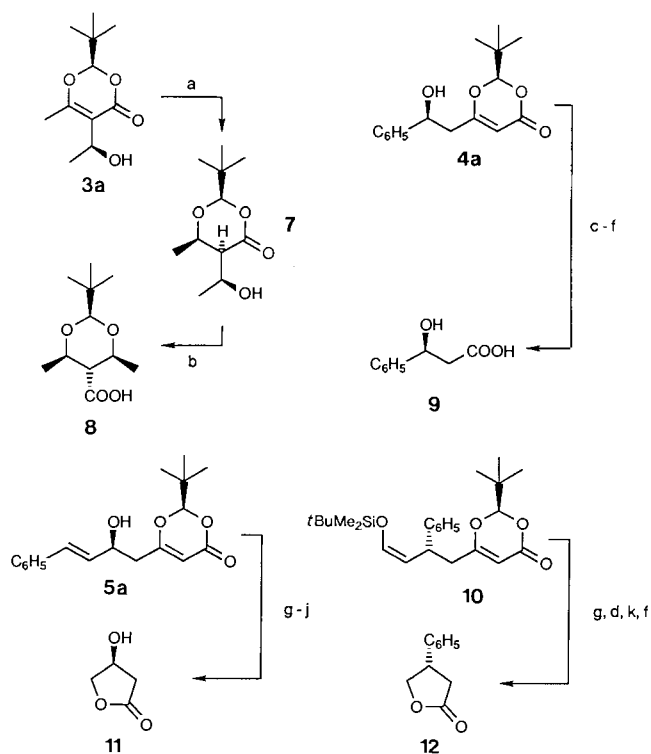
Schema 1. a) MN(SiMe₃)₂, M = Li, Na, K, THF, –75 °C, 1 h. b) Mit M = Li; Alkyl-CHO, –105 °C (R¹ = Alkyl, R² = H), 1 h. c) Mit M = Li; R¹R²CO, –105 °C (R¹ = Aryl, R² = H) oder –75 °C (R¹ = Aryl, R² ≠ H), 1 h. d) Me₃SiCl oder Me₂(*t*Bu)SiCl, –75 bis 0 °C, 16 h. e) Aryl-CH=CH-CHO, Lewis-Säure, CH₂Cl₂, –75 °C (R¹ = Aryl), 6 h. f) Mit M = Li, Na, K, R¹-CH=CH-CHO, –105 °C, 1 h.

Tabelle 1. Angaben über einige Produkte **3–6** aus dem Dioxinon **1** und Aldehyden oder Ketonen.

Verbindung	R ¹	R ²	M in 2	Ausb. [%]	Diastereomerenverhältnis
3a	CH ₃	H	Li	42	20:1 [a]
4a	Phenyl	H	Li	61	3:1 [b]
4b	Phenyl	CH ₃	Li	6	3:1
4c	Phenyl	CF ₃	Li	95	2:1 [c]
4d	<i>p</i> -Nitrophenyl	H	Li	72	3:2
4e	<i>p</i> -Nitrophenyl	CH ₃	Li	50	3:2
4f	<i>p</i> -Methoxyphenyl	H	Li	14	3:1
4g	Mesityl	H	Li	27	3:1
4h	1-Naphthyl	H	Li	60	3:1
5a	Phenyl	Si(<i>t</i> Bu)Me ₂ /TiCl ₄		47	3:2
5a	Phenyl	SiMe ₃ /SnCl ₄		43	1:1
5a	Phenyl	SiMe ₃ /BF ₃ · OEt ₂		52	1:1
6a	Phenyl	Li		43	20:1 [d]
6a	Phenyl	Na		50	3:2
6a	Phenyl	K		46	6:1
6b	CH ₃	Li		41	20:1 [e]

[a] Fp = 59–60 °C, [α]_D = –215 (*c* = 1.0, EtOH). [b] Hauptdiastereomer: Fp = 103–104 °C, [α]_D = –114 (*c* = 1.0, EtOH). [c] Hauptdiastereomer: Fp = 143–144 °C, [α]_D = –144 (*c* = 1.0, EtOH). [d] [α]_D = –65.0 (*c* = 1.5, CH₂Cl₂). [e] [α]_D = –132 (*c* = 2.4, CH₂Cl₂).

tuierten Aldehyden, z. B. Zimtaldehyd, in Gegenwart von Lewis-Säuren (siehe Schema 1 und Tabelle 1).



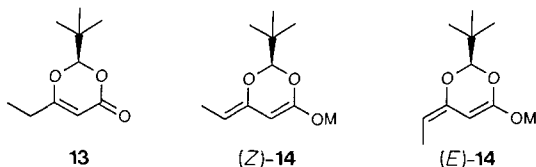
Schema 2. a) 5% Rh/Al₂O₃, EtOAc, 50 bar H₂, Raumtemperatur (RT), 24 h. b) CHCl₃, CF₃CO₂H, RT, 48 h. c) O₃, CH₂Cl₂, CH₃OH, –75 °C. d) P(OCH₃)₃, –75 bis +20 °C, 12 h. e) KOH, 6 h. f) HCl. g) O₃, CH₃OH, –75 °C. h) P(OCH₃)₃, –75 bis +20 °C, 1 h. i) NaBH₄, –75 bis +20 °C, 16 h. j) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, RT, 48 h. k) LiAlH₄, THF, 0 °C, 2 h, dann RT, 48 h.

Die Konfigurationen wurden exemplarisch von den Produkten **3a**, **4a** und **5a** sowie **10**, dem (*Z*)-Silylenoletherderivat von **6a**, bestimmt (Schema 2). So ließ sich die Konfiguration des neu entstandenen stereogenen Zentrums in **3a** durch diastereoselektive Hydrierung (→ **7**) und nachfolgende sauer katalysierte Umlagerung zur C₂-symmetrischen (optisch inaktiven) Dioxancarbonsäure **8** festlegen. Die relative Stellung

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

[**] Teil der Diplomarbeit von P. U., ETH Zürich, 1988. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch ein Postdoktoranden-Stipendium für U. M. (1987/1988) gefördert.

lung der Substituenten am Sechsring von **7** und **8** ist durch NOE-Messungen gestützt. Das diastereomerenreine Hauptprodukt **4a** wurde durch Ozonspaltung mit (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure **9** korreliert^[6]. Ebenfalls durch Ozonabbau wurden die Produkte **5a** und **10** mit (*S*)-3-Hydroxybutyrolacton **11**^[7] bzw. (*S*)-3-Phenylbutyrolacton **12**^[8] korreliert.



Um eine sinnvolle mechanistische Interpretation der zum Teil überraschenden Befunde vornehmen zu können, werden zur Zeit C-C-Verknüpfungsreaktionen der aus dem ethylsubstituierten^[1] Heterocyclus **13** erzeugten (*E/Z*)-Dienolate **14**, M = Li, Na, K, und der entsprechenden Dienolsilyl ether, M = SiMe₃, Si(*t*Bu)Me₂, untersucht^[9]. – Schließlich sei darauf hingewiesen, daß Strukturen vom Typ **4** und **5** im Zusammenhang mit Compactin-Synthesen^[10] interessieren.

Eingegangen am 18. November 1988 [Z 3057]

- [1] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1147; D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Proceedings of the Seventeenth Workshop Conference Hoechst*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 85–126; J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1104.
- [2] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4763.
- [3] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.
- [4] a) R. H. Schlessinger, E. J. Iwanowicz, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3070; b) Dienolat des achiralen Acetonids von Acetessigsäureenol: A. B. Smith, III, R. Scarborough, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4193.
- [5] Nicht identifizierte Nebenprodukte < 10%.
- [6] C. Schöpf, W. Wüst, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 626 (1959) 150.
- [7] R. E. Moore, A. J. Blackman, C. E. Cheuk, J. S. Mynderse, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2484.
- [8] I. W. Lawton, T. D. Inch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2629.
- [9] Welche Konfiguration hat das zu **3** führende Primäraddukt mit zwei neuen stereogenen Zentren und einer exocyclischen Doppelbindung? – Ist die *Z*-Konfiguration des bei der Bildung von **6** durchlaufenen Enolates (siehe **10**) ein Hinweis auf eine primäre 1,2-Addition von C-5 des Heterocyclus an den ungesättigten Aldehyd, gefolgt von einer Oxido-Cope-Umlagerung? – Ist **3** das Produkt kinetischer und **4** das Produkt thermodynamischer Steuerung?
- [10] T. Rosen, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* 42 (1986) 4909.

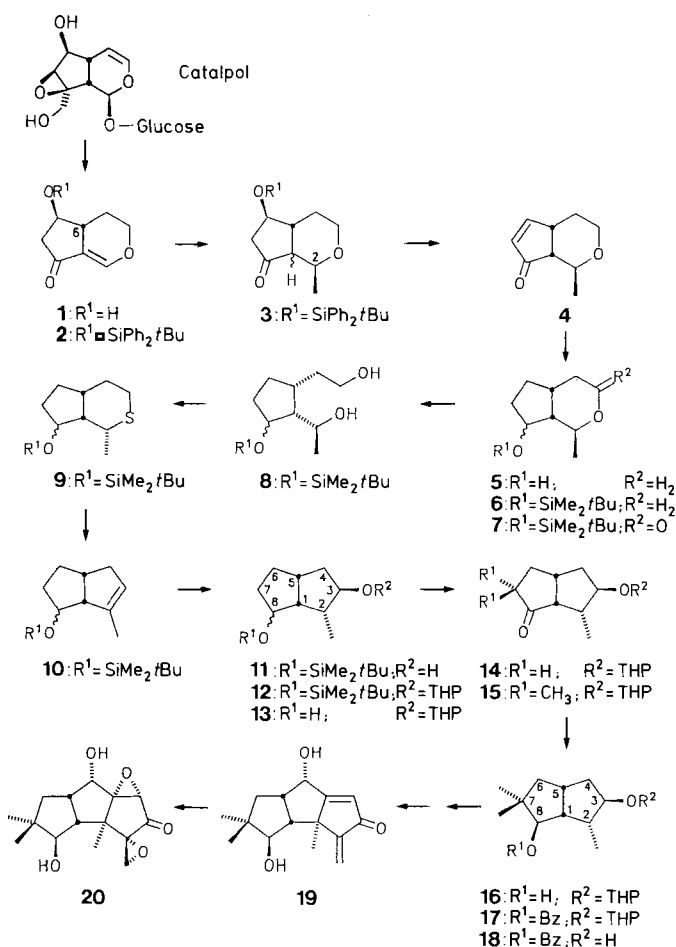
Chirale Bausteine zur Synthese von Triquinan-Sesquiterpenen: Derivate des 2-Methylbicyclo[3.3.0]octan-3-ols aus Catalpol**

Von Klaus Weinges*, Helene Iatridou, Hans-Georg Stammer und Johannes Weiss

Die wachsende Anzahl der in den letzten Jahren isolierten Naturstoffe mit angulärem oder linearem Triquinan-Koh-

lenstoffgerüst gab Anlaß zur Entwicklung allgemeiner Synthesemethoden^[1]. Aufgrund der besonderen biologischen Aktivität, die Triquinan-Sesquiterpene oftmals aufweisen, sind wir an ihrer Synthese in enantiomerenreiner Form interessiert. Dieses Vorhaben läßt sich durch die Überführung des Ketoenolethers **1**^[2a] in chirale Verbindungen realisieren, die geeignete Strukturmerkmale zur Synthese von Triquinan-Sesquiterpenen aufweisen. **1** kann nach einer inzwischen verbesserten Vorschrift^[2b] in 93proz. Ausbeute aus dem natürlich vorkommenden Catalpol hergestellt werden. Durch Cuprat-Addition an das Enon des Silyl ethers **2** (siehe Schema 1) wird der Methylsubstituent an C-2 eingeführt, der charakteristisch für eine Reihe von angulären und linearen Triquinanen^[1] ist.

Durch Ramberg-Bäcklund-Reaktion von **9** gelingt die Ringkontraktion^[3] zum Pentalen-Derivat **10**, das durch eine



Schema 1. Reaktionsbedingungen: **1** → **2**: *t*BuPh₂SiCl, Imidazol, DMF, RT (Raumtemperatur), 5 h, 71%; **2** → **3**: Me₂CuLi, Ether, – 75 °C, 1 h; ges. NH₄Cl-Lösung, – 75 °C → 20 °C, 87% *cis-trans*-**3** (3:2), keine Trennung; **3** → **4**: KOH in THF/MeOH, – 50 °C, 4 h, 83%; **4** → **5**: NaBH₄, EtOH, – 10 °C, 1.5 h, 88% *endo/exo*-Alkohol (93:7); **5** → **6**: *t*BuMe₂SiCl, Imidazol, DMF, RT, 2 h, 90%; **6** → **7**: RuO₂ · xH₂O, NaIO₄, H₂O/CCl₄/CH₃CN, 16 h, RT, 79%; **7** → **8**: LiAlH₄, THF, – 10 °C, 1 h, 94%; **8** → **9**: 1) CH₃SO₂Cl, Pyridin, – 15 °C → RT, 2.5 h, 2) Na₂S · xH₂O, EtOH, 80 °C, 2 h, 88%; **9** → **10**: 1) *m*-Chlorperbenzoesäure, CH₂Cl₂, – 15 °C → RT, 1 h, 65%, 2) K₂CO₃, *N*-Chlorsuccinimid, CH₂Cl₂, RT, max. 72 h, 3) *m*-Chlorperbenzoesäure, CH₂Cl₂, 24 h, RT, 81%, 4) *t*BuOK, THF, 0 °C → RT, 1 h, 64%; **10** → **11**: 1 M BH₃ · THF in THF, 0 °C, 1 h; 2 N NaOH, 30proz. H₂O₂, 30 min, 95%; **11** → **12**: 3,4-Dihydro-2H-pyran, *p*-Toluolsulfonsäure in THF, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 93%; **12** → **13**: (*n*Bu)₄NF · 3 H₂O, THF, RT, 72 h, 95%; **13** → **14**: Pyridiniumdichromat, DMF, RT, 2 h, 76%; **14** → **15**: *t*BuOK, THF, – 75 °C, 20 min; MeI, – 75 °C → 0 °C, 15 min, 65%; **15** → **16**: Li, NH₃, THF, *t*BuOH, – 75 °C, 20 min, 48% nach chromatographischer Trennung (Flash) vom *endo*-Alkohol (37%), der mit 70% Ausbeute zum Keton **15** zurückoxidiert werden kann; **16** → **17**: PhCOCl, Pyridin, – 10 °C → RT, 16 h, 86%; **17** → **18**: CH₃COOH/H₂O/THF, RT, 16 h, 84%.

[*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. H. Iatridou
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 3
Prof. Dr. J. Weiss^[+], Dipl.-Chem. H.-G. Stammer^[+]
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg

[+] Röntgenstrukturanalyse

[**] Chemie und Stereochemie der Iridoide, 11. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 10. Mitteilung: [3].