

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

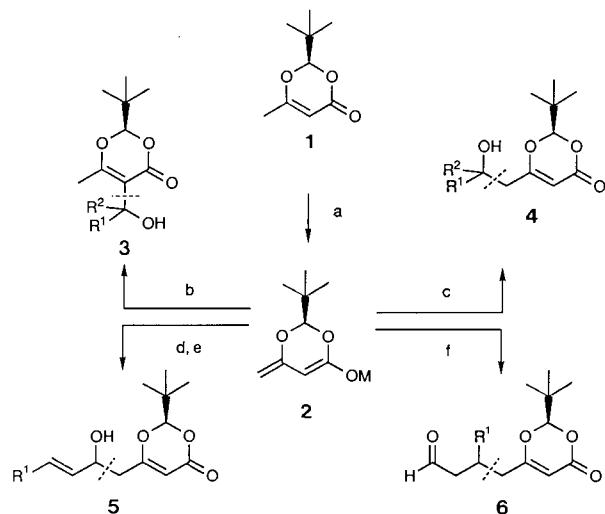
Von Dieter Seebach\*, Ulf Mißlitz und Peter Uhlmann

Vor kurzem berichteten wir über die Herstellung der Titelverbindung **1** aus (R)-3-Hydroxybuttersäure<sup>[11]</sup>. Inzwischen erwies sich der Heterocyclo **1** als wertvoller Baustein für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen (EPC-Synthese)<sup>[12]</sup>: Cuprate, mit Kupfer(I)-iodid dotierte Grignard-Reagentien, Thiolate und katalytisch aktiver Wasserstoff werden ausschließlich mit der relativen Topizität *u*<sup>[13]</sup> addiert.

Da *chirale* Syntheseäquivalente<sup>[4 a]</sup> des Acetessigester-Dianions<sup>[4 b]</sup> 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 Dienolsilsylether **2**, M = SiMe<sub>3</sub>, Si(*t*Bu)Me<sub>2</sub>, zu untersuchen.

Während **2**, M = Li, mit Acetaldehyd bevorzugt<sup>[5]</sup> an C-5 mit hoher Diastereoselektivität (20:1) zum Addukt **3a** reagiert, ergeben aromatische Aldehyde und Ketone C-1'-Hydroxybenzylierungsprodukte **4a–h** mit nur mäßiger Stereoselektivität ( $\leq 3:1$ ), 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<sup>[5]</sup> die 1,4-Additionsprodukte **6a** bzw. **6b** erhalten werden (*a*<sup>3</sup>/*d*<sup>4</sup>-Kombination der Reaktanten). Die 1,2-Additionsprodukte **5** bildeten sich schließlich durch Umsetzung der Silylenolether **2**, M = SiMe<sub>3</sub> oder Si(*t*Bu)Me<sub>2</sub>, mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten,  $\beta$ -arylsubsti-



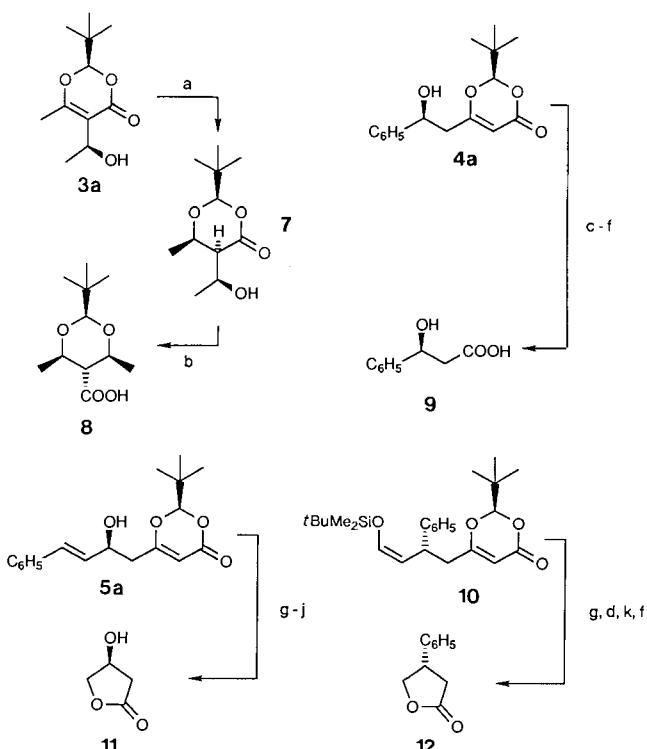
Schema 1. a)  $MN(SiMe_3)_2$ , M = Li, Na, K, THF,  $-75^\circ C$ , 1 h. b) Mit M = Li; Alkyl-CHO,  $-105^\circ C$  ( $R^1 = \text{Alkyl}$ ,  $R^2 = H$ ), 1 h. c) Mit M = Li;  $R^1R^2CO$ ,  $-105^\circ C$  ( $R^1 = \text{Aryl}$ ,  $R^2 = H$ ) oder  $-75^\circ C$  ( $R^1 = \text{Aryl}$ ,  $R^2 \neq H$ ), 1 h. d)  $Me_3SiCl$  oder  $Me_2(tBu)SiCl$ ,  $-75$  bis  $0^\circ C$ , 16 h. e) Aryl- $CH=CH-CHO$ , Lewis-Säure,  $CH_2Cl_2$ ,  $-75^\circ C$  ( $R^1 = \text{Aryl}$ ), 6 h. f) Mit M = Li, Na, K,  $R^1-CH = CH-CHO$ ,  $-105^\circ C$ , 1 h.

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

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

[a]  $F_p = 59$ – $60^\circ C$ ,  $[\alpha]_D = -215$  ( $c = 1.0$ , EtOH). [b] Hauptdiastereomer:  $F_p = 103$ – $104^\circ C$ ,  $[\alpha]_D = -114$  ( $c = 1.0$ , EtOH). [c] Hauptdiastereomer:  $F_p = 143$ – $144^\circ C$ ,  $[\alpha]_D = -144$  ( $c = 1.0$ , EtOH). [d]  $[\alpha]_D = -65.0$  ( $c = 1.5$ ,  $CH_2Cl_2$ ). [e]  $[\alpha]_D = -132$  ( $c = 2.4$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

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



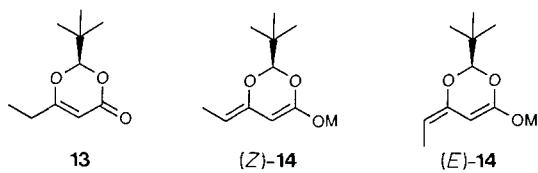
Schema 2. a) 5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, EtOAc, 50 bar H<sub>2</sub>, Raumtemperatur (RT), 24 h. b) CHCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, RT, 48 h. c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH,  $-75^\circ C$ . d) P(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $-75$  bis  $+20^\circ C$ , 12 h. e) KOH, 6 h. f) O<sub>3</sub>, 12 h. g) O<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH,  $-75^\circ C$ . h) P(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $-75$  bis  $+20^\circ C$ , 1 h. i) NaBH<sub>4</sub>,  $-75$  bis  $+20^\circ C$ , 16 h. j) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 48 h. k) LiAlH<sub>4</sub>, THF,  $0^\circ C$ , 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 ( $\rightarrow$  **7**) und nachfolgende sauer katalysierte Umlagerung zur *C*<sub>5</sub>-symmetrischen (optisch inaktiven) Dioxancarbonsäure **8** festlegen. Die relative Stel-

[\*] 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<sup>[6]</sup>. Ebenfalls durch Ozonabbau wurden die Produkte **5a** und **10** mit (S)-3-Hydroxybutyrolacton **11**<sup>[7]</sup> bzw. (S)-3-Phenylbutyrolacton **12**<sup>[8]</sup> korreliert.



Um eine sinnvolle mechanistische Interpretation der zum Teil überraschenden Befunde vornehmen zu können, werden zur Zeit C-C-Verknüpfungsreaktionen der aus dem ethylsubstituierten<sup>[1]</sup> Heterocyclo **13** erzeugten (E/Z)-Dienolate **14**, M = Li, Na, K, und der entsprechenden Dienolsilylether, M = SiMe<sub>3</sub>, Si(*t*Bu)Me<sub>2</sub>, untersucht<sup>[9]</sup>. – Schließlich sei darauf hingewiesen, daß Strukturen vom Typ **4** und **5** im Zusammenhang mit Compactin-Synthesen<sup>[10]</sup> 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 Liebigs 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. Lawston, T. D. Inch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2629.
- [9] Welche Konfiguration hat das zu **3** führende Primäradukt 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 Heterocyclo an den ungesättigten Aldehyd, gefolgt von einer Oido-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 Stammel und Johannes Weiss

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

[\*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. H. Iatridou  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

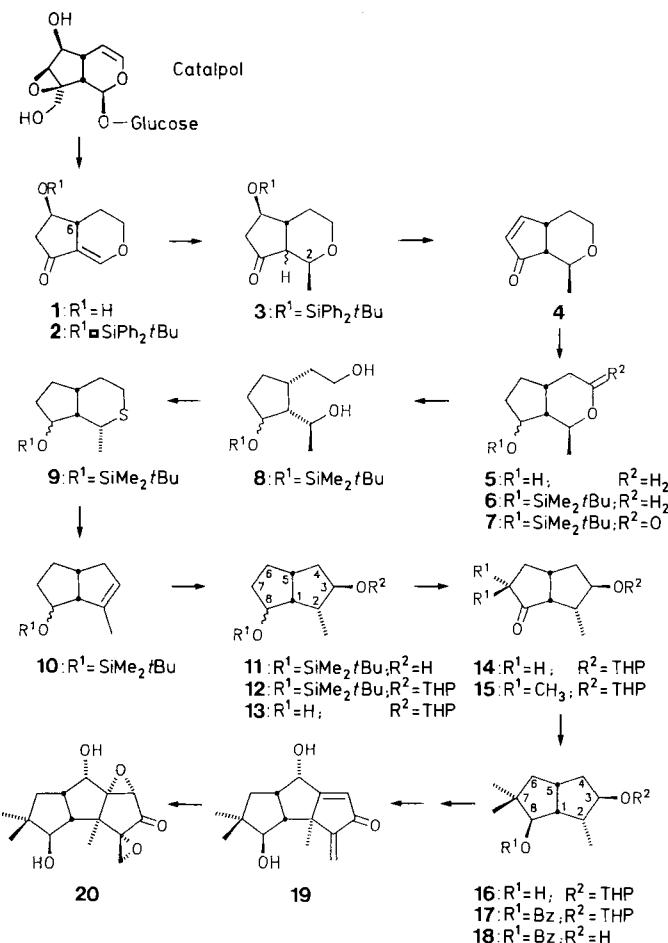
Prof. Dr. J. Weiss<sup>[+]</sup>, Dipl.-Chem. H.-G. Stammel<sup>[+]</sup>  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg

[+] Röntgenstrukturanalyse

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

lenstoffgerüst gab Anlaß zur Entwicklung allgemeiner Synthesemethoden<sup>[1]</sup>. 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 Ketoolethers **1**<sup>[2a]</sup> in chirale Verbindungen realisieren, die geeignete Strukturmerkmale zur Synthese von Triquinan-Sesquiterpenen aufweisen. **1** kann nach einer inzwischen verbesserten Vorschrift<sup>[2b]</sup> in 93proz. Ausbeute aus dem natürlich vorkommenden Catalpol hergestellt werden. Durch Cuprat-Addition an das Enon des Silylethers **2** (siehe Schema 1) wird der Methylsubstituent an C-2 eingeführt, der charakteristisch für eine Reihe von angulären und linearen Triquinanen<sup>[1]</sup> ist.

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



Schema 1. Reaktionsbedingungen: **1** → **2**: *t*BuPh<sub>2</sub>SiCl, Imidazol, DMF, RT (Raumtemperatur), 5 h, 71%; **2** → **3**: Me<sub>3</sub>CuLi, Ether, -75 °C, 1 h; ges. NH<sub>4</sub>Cl-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**: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -10 °C, 1,5 h, 88% *endo/exo*-Alkohol (9:3:7); **5** → **6**: *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl, Imidazol, DMF, RT, 2 h, 90%; **6** → **7**: RuO<sub>2</sub> · xH<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, 16 h, RT, 79%; **7** → **8**: LiAlH<sub>4</sub>, THF, -10 °C, 1 h, 94%; **8** → **9**: 1) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Pyridin, -15 °C → RT, 2,5 h, 2) Na<sub>2</sub>S · xH<sub>2</sub>O, EtOH, 80 °C, 2 h, 88%; **9** → **10**: 1) *m*-Chlorperbenzoësäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C → RT, 1 h, 65%, 2) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N*-Chlorsuccinimid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, max. 72 h, 3) *m*-Chlorperbenzoësäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h, RT, 81%, 4) *t*BuOK, THF, 0 °C → RT, 1 h, 64%; **10** → **11**: 1 M BH<sub>3</sub> · THF in THF, 0 °C, 1 h; 2 M NaOH, 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 30 min, 95%; **11** → **12**: 3,4-Dihydro-2H-pyran, *p*-Toluisulfonsäure in THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 93%; **12** → **13**: (*n*Bu)<sub>4</sub>NF · 3 H<sub>2</sub>O, THF, RT, 72 h, 95%; **13** → **14**: Pyridiniumdichromat, DMF, RT, 2 h, 76%; **14** → **15**: *t*BuOK, THF, -75 °C, 20 min; Mel, -75 °C → 0 °C, 15 min, 65%; **15** → **16**: Li, NH<sub>3</sub>, 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**: CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O/THF, RT, 16 h, 84%.