

**286. Stereospezifische Synthese von (+)-(3R,4R)-4-Methyl-3-heptanol,
das Enantiomere eines Pheromons des kleinen Ulmensplintkäfers
(*Scolytus multistriatus*)**

von György Fráter

Socar AG, Überlandstrasse 138, CH-8600 Dübendorf ZH

(29. VIII. 79)

**Stereospecific Synthesis of (+)-(3R,4R)-4-Methyl-3-heptanol, the Enantiomer of a Pheromone
of the Smaller European Elm Bark Beetle (*Scolytus multistriatus*)**

Summary

Reduction of **2** with actively fermenting baker's yeast gave (−)-**3**. Stereospecific alkylation [3] of (−)-**3** with propyl iodide furnished ethyl (+)-(2R,3R)-2-propyl-3-hydroxypentanoate ((+)-**4**, 58%) which was converted to the tetrahydropyranyl ether (−)-**5**, then the alcohol **6**, the *p*-toluenesulfonate **7** and the thiophenyl ether **8** to give the title compound (+)-**1**. The latter consisted of 97% of the *threo*- and 3% of the *erythro*-isomer. The above synthesis also correlates the absolute configuration of (−)-(R)-**3** with that of (+)-(R)-citronellic acid (see [2]).

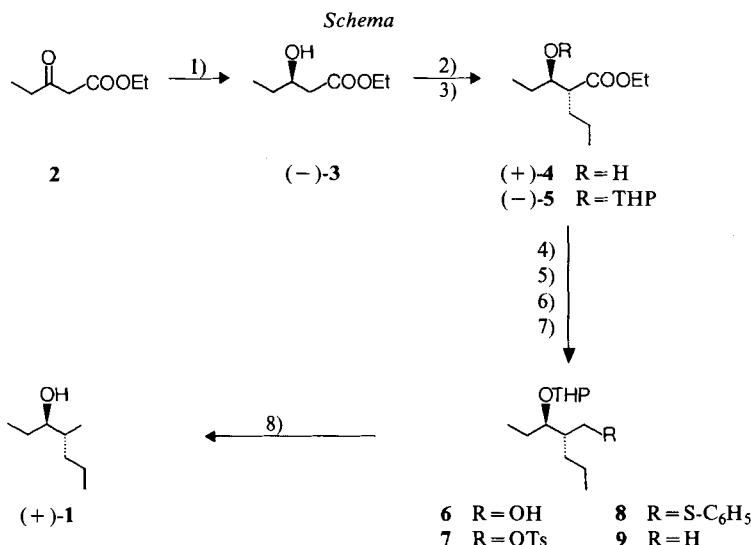
Kürzlich berichteten Pearce *et al.* [1] über die Zusammensetzung des Versammlungspheromons des kleinen Ulmensplintkäfers (*Scolytus multistriatus*). Eine der Komponenten wurde als (−)-4-Methyl-3-heptanol ((−)-**1**) und später von Mori [2] als das (3S,4S)-Isomere identifiziert.

Wir bearbeiten seit einiger Zeit die stereospezifische Alkylierung von β -Hydroxyestern [3]. Die Stereospezifität dieser Alkylierungen liegt im Bereich von 90–95% und die Diastereomeren-Reinheit kann durch Chromatographie oder Kristallisation auf 97–100% erhöht werden. Im Folgenden berichten wir über die Synthese von (+)-(3R,4R)-4-Methyl-3-heptanol ((+)-**1**)¹.

Hefe-Reduktion von 3-Ketovaleriansäure-äthylester (**2**) lieferte in 67% Ausbeute einen (−)-drehenden Alkohol **3**. Die NMR-Spektren, aufgenommen in Gegenwart von Eu(hfc)₃², zeigten, dass es sich dabei um ein (7:3)-Gemisch der beiden Enantiomeren handelt. Nach Abschluss der Synthese von **1** zeigte sich, dass das Hauptprodukt der Reduktion (−)-(R)-3-Hydroxyvaleriansäure-äthylester ((−)-**3**)

¹⁾ Wir haben auch (*rac*)-*threo*-**1** hergestellt. Es soll aber nur die Synthese von (+)-**1** beschrieben werden, zwecks Korrelation der absoluten Konfiguration des Hefereduktionsproduktes mit dem Produkt (−)-**1** von Mori [2] (*vide infra*).

²⁾ Eu(hfc)₃ = Tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethyliden)-1-camphorato]europium.



1) Hefe, 2) Lithiumdiisopropylamid, Propyljodid, 3) Dihydropyran, H⁺, 4) LiAlH₄, 5) TsCl, Pyridin, 6) C₆H₅SH, K₂CO₃, 7) Li, C₂H₅NH₂, 8) H₂SO₄.

ist³). Alkylierung von (–)-3 erfolgte durch Herstellung des Dianions von (–)-3 bei –50° und dessen Umsetzung mit Propyljodid bei –8° bis 45°. Das Produkt 4 (58%) bestand aus 94% des *threo*- und 6% des *erythro*-Isomeren. Durch Chromatographie wurde mehr als die Hälfte dieses Produktes in 97% Reinheit erhalten (vgl. exper. Teil); dabei handelt es sich um den (+)-(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-propyl-valeriansäure-äthylester ((+)-4).

Darauf wurde der nach der Methode von Miyashita *et al.* [7] aus (+)-4 hergestellte Tetrahydropyranyl-äther (–)-5 mit LiAlH₄ zu 6 reduziert, welches in das *p*-Toluolsulfonat 7 übergeführt wurde⁴). Umsetzung von 7 mit Thiophenol in Aceton in Gegenwart von K₂CO₃ lieferte 8 in 71% Gesamtausbeute ausgehend von (+)-4. Die NMR.-Spektren bzw. die Drehwerte der Verbindungen 5–9 haben wenig Aussagekraft, da es sich wegen des Tetrahydropyranyläthers durchwegs um ca. (1:1)-Diastereomerengemische handelte.

Die reduktive Spaltung des Thioäthers **8** erfolgte mit Li in Äthylamin [8] in 62% Ausbeute, wonach das Produkt **9** in wässriger H_2SO_4 -Lösung zu (+)-**1** umge-

3) 3-Ketobuttersäure-äthylester wird unter den gleichen Bedingungen zu (+)-(S)-3-Hydroxybuttersäure-äthylester reduziert (Enantiomerenüberschuss > 90%) [4] [5]. Andererseits wird 3-Ketohexansäure-äthylester in hoher Selektivität (> 90%) zum (-)-(R)-3-Hydroxyhexansäure-äthylester reduziert [5] (diese Zuordnung wurde vorläufig nur in Analogie zur Reduktion von 3-Ketohexansäure und 3-Ketoctansäure zu den entsprechenden (-)-(R)-3-Hydroxsäuren [6] getroffen). Die Reduktion von 2 ist scheinbar ein nicht stereospezifischer Übergang zwischen diesen beiden Extremen.

⁴⁾ Das *p*-Toluolsulfonat 7 wurde auch direkt mit LiAlH₄ in 9 übergeführt. Diese Reduktion war aber in Äther unter Rückfluss sehr langsam, ebenfalls in THF bei 55°, wobei sich ein Nebenprodukt bildete. Die Ausbeute an 9 betrug in einem Versuch (in THF) 19% (50% auf umgesetztes 7). Die Bedingungen wurden noch nicht optimiert.

wandelt wurde. Gas-chromatographische Analyse⁵⁾ zeigte, dass (+)-1 zu 97% diastereomerenrein ist. Andererseits wurde mit Hilfe von Verschiebungsreagentien in den NMR.-Spektren gezeigt, dass (+)-1 aus 70% des (3R,4R)- und 30% des (3S,4S)-Isomeren besteht. Der Drehwert $[\alpha]_D^{22} = +8,25^\circ$ ist damit in guter Übereinstimmung, wenn die berechnete spezifische Drehung von $+23^\circ$ [2] berücksichtigt wird.

Die oben beschriebene Synthese von (+)-(3R,4R)-4-Methyl-3-heptanol ((+)-1) (vgl. [2]) zeigt einerseits die hohe Stereospezifität des Alkylierungsschrittes (-)-3 → (+)-4, andererseits verknüpft sie auch die absolute Konfiguration von (-)-3 mit der von (+)-(R)-Citronellsäure (vgl. [2]).

Ich danke den Herren *W. Günther* und *U. Müller* für geschickte experimentelle Arbeit, Herrn Dr. *E. Billeter* für die Ausführung der NMR.-Spektren und Herrn Dr. *M. Hrivnac* für die Erstellung der Gas-Chromatogramme.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [9]. Die Drehungen wurden mit einem *Perkin-Elmer* 141 Polarimeter, die NMR.-Spektren auf einem *Bruker* WH 360 NMR.-Gerät aufgenommen.

Herstellung von (R)-3-Hydroxyvaleriansäure-äthylester ((-)-3). Eine Aufschämmung von 250 g Bäckerhefe⁶⁾ und 375 g Glucose in 2,5 l Wasser wurde gerührt und nach einsetzender Fermentation (15 Min.) mit 25 g 3-Ketovaleriansäure-äthylester (2) auf einmal versetzt. Nach 18 Std. wurden unter Rühren ca. 150-250 g *Hyflow* zugegeben. Dann wurde über eine Glasfilternutsche (G3) filtriert und das Filtrat 4mal mit Äther ausgeschüttelt (langsame Phasentrennung). Die Ätherphase enthielt 20 g Rohprodukt, welches bei 85°/10 Torr destilliert wurde: 17 g (67%) (-)-3, $[\alpha]_D^{22} = -13,44^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,2$). - $^1\text{H-NMR.}$: 4,18 (*qa*, 2 H); 3,98-3,9 (*m*, H-C(3)); 3,1-2,9 (*br. HO*); 2,52 ($d \times d$, $J(2,2') = 18$, $J(2,3) = 3$, H-C(2)); 2,4 ($d \times d$, $J(2,2') = 18$, $J(2',3) = 9$, H'-C(2)); 1,6-1,44 (*m*, 2 H-C(4)); 1,28 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,97 (*t*, 3 H-C(5)). Mit Hilfe von Eu(hfc)_3 wurde gezeigt, dass die Verbindung ein (7:3)-Gemisch der Enantiomeren darstellt.



Herstellung von (2R,3R)-3-Hydroxy-2-propylvaleriansäure-äthylester ((+)-4). Eine Lösung von 20,5 g (0,2 mol) Diisopropylamin in 100 ml trockenem THF wurde bei 0° mit 100 ml 2N Methyl-lithium in Äther (*Alpha Products*) versetzt. Nach Abkühlen auf -50° wurden 14,6 g (0,1 mol) 3 auf einmal zugegeben, wobei die Temp. auf -8° stieg. Nach 10 Min. bei dieser Temp. wurden 12 ml (0,12 mol) Propyljodid in 30 ml trockenem Hexamethylphosphortriamid (HMPA) auf einmal zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Min. bei RT. und 45 Min. bei 45° gerührt, dann auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (18 g) wurde auf Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert (gesamthaft wurden 10,9 g (58%) 4 erhalten; das Verhältnis (GC.) von (2R,3R)-4 und (2S,3R)-4 betrug 94:6); dabei wurden die beiden Diastereomeren teilweise getrennt und 5,8 g (2R,3R)-4 von 97proz. Reinheit (bezogen auf Diastereomere) isoliert, $[\alpha]_D^{22} = +2,02^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,18$). - $^1\text{H-NMR.}$: 4,18 (*qa*, 2 H); 3,63-3,54 (*m*, H-C(3), wird bei Zugabe von D_2O einfacher), 2,58 (d , HO); 2,46 ($d \times t$, $J(2,3) = 9,2$, $J(2,1') = 5,6$, H-C(2)); 1,78-1,31 (*m*, 6 H); 1,28 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,98 und 0,92 (*t*, 2 CH_3). In Gegenwart von Eu(hfc)_3 spaltet sich das Signal von $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ in zwei Triplette im Verhältnis von ca. 7:3 auf.



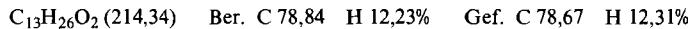
Herstellung von (1'R,2'R)-[1'-Äthyl-2'-methylpentyl]tetrahydropyranyläther (9). Eine Lösung von 5,64 g (0,03 mol) (+)-4 (s. oben) in 150 ml Methylenchlorid wurde mit 4,0 g Dihydropyran und 750 mg (3 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt. Nach 5 Std. Rühren bei RT. wurde mit Wasser

⁵⁾ Zum Vergleich haben wir ein ca. (1:1)-Gemisch der racemischen Diastereomeren von 4-Methyl-3-heptanol durch Propylierung von Diäthylketon und anschliessende NaBH_4 -Reduktion hergestellt.

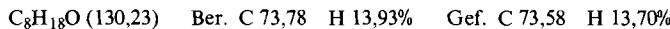
⁶⁾ *Klipfel & Cie. S.A.*, Rheinfelden.

ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (8,2 g (100%) (−)-5) bestand aus einem ca. (1:1)-Gemisch zweier Diastereomeren (NMR.), $[\alpha]_D^{22} = -5,08^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,27$). – Eine Lösung von 5 g (18 mmol) (−)-5 in 25 ml Äther wurde mit 0,5 g (5 mmol) LiAlH_4 bei 0–10° reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 3,7 g (89%) 6 vom Sdp. 90°/0,06 Torr isoliert.

Eine Lösung von 3 g (13 mmol) 6 in 20 ml Pyridin wurde bei 0° mit 2,47 g (13 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 16 Std. bei 0° wurde wie üblich aufgearbeitet und 4,5 g rohes, öliges *p*-Toluolsulfonat 7 isoliert. – Ein Gemisch von 3,8 g (10 mmol) 7, 2,1 g K_2CO_3 und 1,21 g (11 mmol) Thiophenol in 50 ml Aceton wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 2,8 g (89%) Phenylthioäther 8 isoliert. Ein Gemisch von 1,8 g (5,6 mmol) 8, 35 ml frisch dest. Äthylamin und 3,5 ml trockenem THF wurde bei −25° portionenweise mit 392 mg (56 mmol) Lithiumdraht (1% Na) versetzt. Gegen Ende der Reaktion trat Blaufärbung auf, worauf ca. 5 ml Methanol zugegeben wurden. Nach der Aufarbeitung mit Wasser/Äther wurde das zurückbleibende Öl bei 75–80°/0,04 Torr im KR. destilliert: 0,75 g (62,5%) 9. – NMR.: 4,68–4,64 und 4,64–4,6 (je $d \times d$, $J \approx 4$, je ca. 0,5 H, H–C(2)); 3,99–3,88 (*m*, H–C(1')); 3,52–3,34 (*m*, 2 H–C(6)); 1,9–1,03 (*m*, 13 H); 0,97–0,83 (*m*, 3 CH_3).



Herstellung von (+)-(3R,4R)-4-Methyl-3-heptanol (1). Ein Gemisch von 620 mg (2,9 mmol) 9 und 5 ml 30proz. H_2SO_4 -Lösung wurde 5 Min. bei RT. gerührt. Darauf wurde mit Wasser/Äther aufgearbeitet. Kleine Verunreinigungen wurden durch Chromatographie an 25 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 abgetrennt. Das resultierende, angenehm riechende Öl wurde bei 60–65°/15 Torr im KR. destilliert: 273 mg (72,5%) 1. Kapillar-GC. an einer 50-m-*Carbowax*-1000-Säule (90°, 1,0 atm. He, 60 ml He/Min.) zeigte, dass (3R,4R)-1 (Retentionszeit 8,05 Min.) mit nur 3% (3R,4S)-Isomerem ($R_t = 8,3$ Min.) verunreinigt war. $[\alpha]_D^{22} = +8,25^\circ$ (Hexan, $c = 0,97$). – NMR.: 3,45–3,39 (*m*, H–C(3)); 1,56 (br. *s*, HO); 1,55–1,12 (*m*, 7 H); 0,96 und 0,91 (2 *t*, 2 CH_3); 0,86 (*d*, $\text{H}_3\text{C–C}(4)$). In Gegenwart von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ wird das Signal von $\text{H}_3\text{C–C}(4)$ in 2 *d* aufgespalten, welche das ca. (7:3)-Verhältnis der Enantiomeren (3R,4R)/(3S,4S) wiedergeben. – MS.: 112 (6), 101 (21), 83 (18), 70 (11), 59 (100), 41 (20).



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. T. Pearce, W. E. Gore, R. M. Silverstein, J. W. Peacock, R. A. Cuthbert, G. N. Lanier & J. B. Simeone*, *J. chem. Ecol.* 1, 115 (1975).
- [2] *K. Mori*, *Tetrahedron* 33, 289 (1977).
- [3] *Gy. Fráter*, *Helv.* 62, 2825 (1979).
- [4] Siehe z. B. *B. S. Deol, D. D. Ridley & G. W. Simpson*, *Austral. J. Chemistry* 29, 2459 (1976).
- [5] *Gy. Fráter*, unveröffentlichte Resultate.
- [6] *R. U. Lemieux & J. Giguere*, *Canad. J. Chemistry* 29, 678 (1951).
- [7] *M. Miyashita, A. Yoshikoshi & P. A. Grieco*, *J. org. Chemistry* 42, 3772 (1977).
- [8] *W. E. Truce, D. P. Tate & D. N. Burdge*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2872 (1960) und private Mitteilung von Dr. *W.-D. Woggon*.
- [9] *Gy. Fráter*, *Helv.* 61, 2709 (1978).