

Verbindungen wurden eindeutig durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-, IR- und MS-Spektroskopie charakterisiert<sup>[16]</sup>.

Eingegangen am 4. Oktober,  
veränderte Fassung am 25. November 1985 [Z 1485]

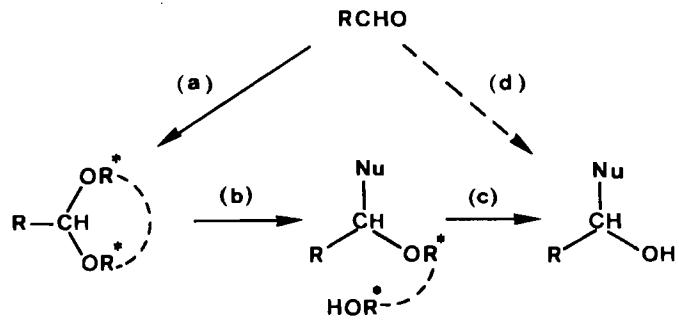
- [1] J. E. Casida (Hrsg.): *Pyrethrum, The Natural Insecticide*, Academic Press, New York 1973.
- [2] M. Elliott: *Synthetic Pyrethroids*, Am. Chem. Soc., Washington 1977.
- [3] R. Wegler (Hrsg.): *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Band 7*, Springer, Berlin 1981; D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 703.
- [4] M. Elliott, N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.* 7 (1978) 473.
- [5] H. Mack, *Dissertation*, Universität Tübingen 1985.
- [6] Die Derivate 2-4 und 8 sind zwar in einem japanischen Patent erwähnt, jedoch ohne Angaben über die Synthesewege und die physikalischen Daten. Siehe Y. Katsuda, J. P. 8240440, Japan Kokai, Tokyo Koho; *Chem. Abstr.* 97 (1982) 38559.
- [7] D. J. Burton, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3397.
- [8] J. T. Maynard, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1112; B. S. Farah, E. E. Gilbert, *ibid.* 30 (1965) 1241.
- [9] M. Levas, E. Levas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 26 (1959) 1800.
- [10] A. Reinik, J. Grendelman, DOS 2641356; Shell Internationale Research Maatschappij B.V.; *Chem. Abstr.* 87 (1977) 5398; C. L. Stevens, B. T. Gillis, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 3448; analoge Vorschrift zur Herstellung von 2-Chlor-2-methylpropanal.
- [11] H. Stetter, K. H. Mohrmann, *Synthesis* 1981, 129.
- [12] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 3351.
- [13] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3769.
- [14] H. Havant, *Res. Disc.* 219 (1982) 239, Nr. 21903.
- [15] D. A. Pulman, *Pestic. Sci.* 14 (1983) 182.
- [16] Anmerkung bei der Korrektur (21. Januar 1986): Nach Einreichen der Arbeit berichteten Kobayashi et al. (*Chem. Pharm. Bull.*, 33 (1985) 4085) über die Darstellung von Bis(trifluormethyl)cyclopropan-Derivaten aus Hexafluoracetosäureethylester.

## Optisch aktive Alkohole aus 1,3-Dioxan-4-onen; eine praktikable Variante der asymmetrischen Synthese unter nucleophiler Substitution an Acetalzentren\*\*

Von Dieter Seebach\*, René Imwinkelried und Gerhard Stucky

Die Herstellung von optisch aktiven sekundären Alkoholen über chirale, nicht racemische Acetale nach Schema 1 wurde in jüngster Zeit von mehreren Gruppen bearbeitet<sup>[1-8]</sup>. Da bei dieser Methode der chirale „Hilfsstoff“ verloren geht, hängt ihre Anwendung vor allem von dessen Preis ab. Die bisher verwendeten Verbindungen 2,3-Butandiol (A)<sup>[1,2,8]</sup>, 2,4-Pentandiol (B)<sup>[2,3,5,8]</sup>, Weinsäuretetramethylamid (C)<sup>[4]</sup>, Mandelsäure (D)<sup>[6]</sup> und 1-Phenylethanol (E)<sup>[7]</sup> haben folgende Nachteile: „Hilfsstoff“ viel zu teuer (A, B, E); schlechte Ausbeute bei der Herstellung der Acetale im Schritt (a) (D); ungenügende Stereoselektivität im Schritt (b) (A, D, E); Oxidation zur Spaltung im Schritt (c) notwendig (alle außer E); Abgangsgruppen bei der asymmetrischen Substitution (b) konstitutionell identisch („nur“ diastereotop) (A, B, C, E); Umsetzungen oft sehr empfindlich von Reaktionsbedingungen abhängig (siehe z. B. [3]).

Aufgrund unserer Erfahrungen<sup>[7,9]</sup> erschien uns die 1,3-Dioxan-4-one 1-7 als ideale Zwischenprodukte zur Realisierung der Umwandlung (d). (R)-3-Hydroxybuttersäure kann leicht aus dem wohlfeilen<sup>[10]</sup> Poly(hydroxybuttersäureester) hergestellt werden; das (S)-Enantiomer ist



Schema 1. (a) bis (d) siehe Text.

durch Hefereduktion von Acetessigester zugänglich<sup>[11]</sup>. Unter Säurekatalyse (5-10 Mol-% Pyridinium-4-toluolsulfonat) und azeotroper Entfernung des Reaktionswassers setzen sich *aliphatische Aldehyde*<sup>[12]</sup> mit 3-Hydroxybuttersäure in Benzol<sup>[13]</sup> zu den Dioxanonen 1-7 um, welche in Ausbeuten von 70-90% als *cis/trans*-Gemische (9:1) anfallen. Durch Umkristallisation aus Ether/Pentan<sup>[14]</sup> werden die *reinen cis*-Isomere erhalten (Tabelle 1).

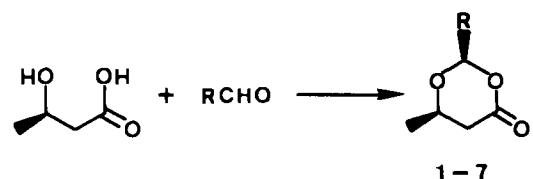


Tabelle 1. *cis*-1,3-Dioxan-4-one 1-7 aus (R)-3-Hydroxybuttersäure und Aldehyden; die Ausbeuten beziehen sich auf umkristallisierte, diastereomerenreine Proben (außer bei 1 und 5).

Produkt	R	Ausb. [%]	Fp [°C]
1	CH <sub>3</sub>	60	—
2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	61	ca. -25
3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	40	82.2-82.8
4	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	71	ca. -20
5	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	66	ca. -25
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66	49.7-50.9
7	CCl <sub>3</sub>	50	113.6-114.4

Umsetzung der Dioxanone 1-7 mit Silylnucleophilen  $\text{Me}_3\text{SiR}_{\text{Nu}}$  bei  $-75^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart von Titantrachlorid oder Isopropoxytitantrichlorid ergibt die  $\beta$ -Alkoxyäuren 8-13 in hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten<sup>[15]</sup> (Tabelle 2). Die Reaktion kann bei gängigen Konzentrationen (ca. 0.4 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und Mischungszeiten der Reagenzien – auch bei höherer Temperatur – durchgeführt werden (siehe Arbeitsvorschrift und Nr. 2 in Tabelle 2). Die anfallenden  $\beta$ -Alkoxyäuren werden durch basische Extraktion ohne Chromatographie chemisch rein erhalten. Die Dioxanone lassen sich sogar als *cis/trans*-Gemische (9:1) ohne Einbuße an Enantiomerenreinheit der Produkte einsetzen (siehe Nr. 4, 6, 9 in Tabelle 2; es ist noch nicht geklärt, ob die Acetale 1-7 unter den Reaktionsbedingungen aquilibrieren oder ob die Reaktion über Oxonium-Ionen 14 läuft<sup>[6]</sup>).

Der „chirale Hilfsstoff“ kann aus den  $\beta$ -Alkoxyäuren direkt durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran (THF) abgespalten werden, wobei die Alkohole 15-18 in >90% ee<sup>[16]</sup> isoliert werden (Tabelle 3); außerdem entsteht Crotonsäure, welche in wässriges Alkali extrahiert wird. Die optisch aktiven Alkohole 15-18 wurden durch Destillation gereinigt. Um eine Epimerisierung bei der basischen Elimination im Falle des Nitrils 12 zu ver-

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

[\*\*] Teil der geplanten Dissertation von R. I. und der Diplomarbeit (1985)  
von G. St., ETH Zürich.

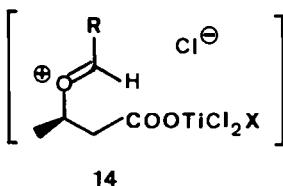
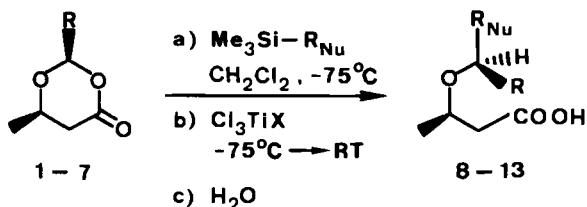


Tabelle 2. Herstellung der  $\beta$ -Alkoxyäuren 8-13 [15] unter Substitution am Acetal-C-Atom.

Nr.	Edukt	ds [%]	X in Cl <sub>3</sub> TiX	Produkt		
				R <sub>Nu</sub>	Ausb. [%]	ds [%]
1	6	>98	Cl	8	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	95 87
2	6	>98	OCHMe <sub>2</sub>	8	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	95 97 [4]
3	ent-6	>98 [b]	OCHMe <sub>2</sub>	ent-8	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	87 97
4	5	90	OCHMe <sub>2</sub>	9	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	99 96
5	6	>98	Cl	10	C≡C-H[c]	87 98
6	6	90	Cl	10	C≡C-H[c]	77 98
7	6	>98	Cl	11	C≡C-CH <sub>3</sub>	50 98
8	6	>98	Cl	12	CN	99 98
9	1	90	Cl	13	CN	65 98

[a] Umsetzung bei 0°C ergibt 95% ds. [b] 92% ee. [c] Umsetzung mit Me<sub>3</sub>Si-C≡C-SiMe<sub>3</sub>.

hindern, wurde dieses zuerst zum Amid hydrolysiert (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 1-Hexen)<sup>[17]</sup>, aus dem dann 18 ohne nachweisbare Racemisierung mit 3.0 Äquivalenten LDA (-78°C → RT) freigesetzt werden konnte.

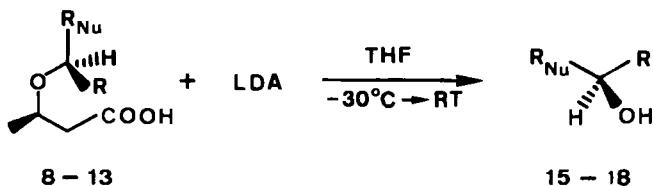


Tabelle 3. Spaltung der  $\beta$ -Alkoxykarbonsäuren 8-12 unter „Freisetzung“ der Alkohole 15-18 [16].

Edukt	LDA [Äquiv.]	Prod. (Konfig.)	Ausb. [%]	ee [%]	[α] <sub>D</sub>
8	2.2	15 (R)	80	94	+22.5 [i]
ent-8 [b]	2.2	ent-15 (S)	75	84	-20.5 [i]
9	2.2	16 (R)	78	92	+10.2 [i]
10	3.2	17	67	97	-19.2 [h]
12 [d]	3.0	18 (R)	68	96	+33.8 [c]

[a] In CHCl<sub>3</sub>, c = 2. [b] 92% ee. [c] In CCl<sub>4</sub>, c = 3.5. [d] 12, R<sub>Nu</sub> = CONH<sub>2</sub>. [e] In EtOH, c = 1.8.

Wir meinen, daß die hier vorgestellte Reaktionsfolge sich als praktikable Variante der asymmetrischen Synthese über Acetalderivate erweisen wird. Umsetzungen mit weiteren Nucleophilen sind möglich.

### Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 10 mmol 1,3-Dioxan-4-on 1-7 und 13 mmol Me<sub>3</sub>Si-R<sub>Nu</sub> in 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> läßt man bei -75°C innerhalb 7-10 min 5.5 mL (11 mmol) TiCl<sub>4</sub> (2 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tropfen [für R<sub>Nu</sub> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

wird Cl<sub>3</sub>Ti(OCHMe<sub>2</sub>)<sup>[18]</sup> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) verwendet]. Das Reaktionsgemisch wird in ca. 12 h auf Raumtemperatur erwärmt; anschließend wird mit 15 mL H<sub>2</sub>O hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die  $\beta$ -Alkoxyäuren 8-13 werden aus der Etherphase in 2 N NaOH extrahiert, durch Ansäubern mit konz. HCl freigesetzt, wieder in Ether aufgenommen und nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Abziehen des Lösungsmittels rein isoliert.

Eingegangen am 17. Oktober 1985 [Z 1501]

- [1] J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7371.
- [2] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3083.
- [3] J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 25 (1985) 2535, zit. Lit.
- [4] J. Fujiwara, Y. Fukutami, M. Hasegawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5004.
- [5] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* 285 (1985) 83.
- [6] S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2513.
- [7] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Angew. Chem.* 97 (1985) 781; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 765.
- [8] P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2088.
- [9] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 24 (1976) 415; D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, K. Lawson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5292.
- [10] Poly(hydroxybuttersäureester) ist von Marlborough Biopolymers Ltd. MBL, Elta House, Yarm Road, Stockton-on-Tees, Cleveland TS18 3RX, England, erhältlich. Der ständig fallende Preis liegt zur Zeit bei ca. \$ 50/kg. Vorschriften für die Depolymerisation: D. Seebach, M. F. Züger, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 495; *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2747. Enantiomere 3-Hydroxybuttersäurederivate sind auch – teure – Handelsprodukte.
- [11] Vorschrift und Übersicht: D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* 63 (1984) 1.
- [12] P. Aerás, K. Pihlaja, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4095.
- [13] Mit Aldehyden ohne  $\alpha$ -Verzweigung kann die Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt werden.
- [14] Bei Raumtemperatur flüssige 1,3-Dioxan-4-one können bei -78°C umkristallisiert werden.
- [15] Die ds-Werte von 8-13 wurden durch <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie der Säuren und GC-Analyse (OV-1701, 18 m Kapillarsäule) der Methylester aus den Rohprodukten bestimmt.
- [16] Die ee-Werte von 15-18 wurden durch GC- (OV-1701, 18 m Kapillarsäule) und/oder <sup>19</sup>F-NMR-Analyse ihrer Mosher-Ester (Ester von 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure, MTPA-Ester) erhalten. Die absolute Konfiguration wurde jeweils durch Vergleich des Vorzeichens von  $\alpha_D$  mit Literaturangaben bestimmt; 18 [7]; 16 [8]; 17 konnte noch nicht korriktiert werden; 18: V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1634.
- [17] E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2140.
- [18] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods 1983*, Vol. 3, Salle + Sauerländer, Frankfurt am Main/Aarau 1983.

### Heteronukleare Sterncluster:

[Ni<sub>2</sub>Pt<sub>2</sub>W<sub>4</sub>( $\mu_3$ -CPh)<sub>4</sub>(CO)<sub>8</sub>( $\eta$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>] und  
[Ni<sub>2</sub>Pt<sub>2</sub>W<sub>4</sub>( $\mu_2$ -CR)( $\mu_3$ -CR)<sub>3</sub>(CO)<sub>8</sub>( $\eta$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]  
(R = Ph oder p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)\*\*

Von *Gregory P. Elliott, Judith A. K. Howard, Takaya Mise, Christine M. Nunn und F. Gordon A. Stone\**

Metalcluster-Komplexe, in denen an die Metallatome  $\pi$ -Elektronenacceptoren wie CO,  $\eta$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, tertiäre Phosphane etc. gebunden sind, wurden in den vergangenen Jahren intensiv untersucht. Bei den meisten dieser Komplexe bilden die Metallgerüste Polyeder mit Dreiecksflächen<sup>[1]</sup>; Cluster mit Ketten von Metallatomen sind hingegen seltener. Die Kenntnis der Isolobal-Beziehung<sup>[2,3]</sup> ermöglichte es, Komplexe mit Ketten aus Platin- und Wolf-

[\*] Prof. Dr. F. G. A. Stone, G. P. Elliott, Dr. J. A. K. Howard, Dr. T. Mise, C. M. Nunn  
Department of Inorganic Chemistry, University of Bristol  
Bristol BS8 1TS (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom U.S.A.F. Office of Scientific Research und vom U. K. Science and Engineering Research Council gefördert.