

Chem. Ber. 116, 3413–3426 (1983)

Stereoselektive Synthese von Alkoholen, XV¹⁾**Stereoselektive Synthese von α -Alkyl- α,β -dihydroxy-carbonsäureester-Derivaten: Synthese der (+)-Viridiflorsäure***Wolfgang Ladner*Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg an der Lahn

Eingegangen am 8. Februar 1983

Aus den 1,3-Dioxolan-4-carbonsäureestern **2** konnten mit Lithium-diisopropylamid die Enolate **3** erzeugt und zu den Produkten **4** (bevorzugt) und **5** methyliert werden. Die Hydroxyalkylierung zeigte eine entgegengesetzte Stereoselektivität. So führte die Reaktion von (+)-**3e** mit Aceton unter thermodynamisch kontrollierter Reaktionsführung überwiegend zum Dioxolan **19**. Dieses wurde in vier Reaktionsschritten in die (+)-Viridiflorsäure übergeführt.

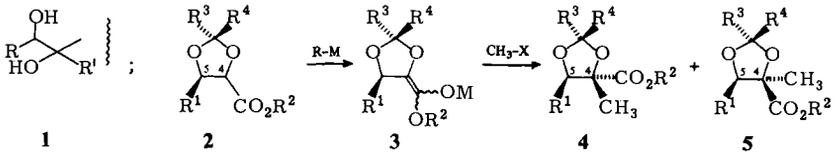
Stereoselective Synthesis of Alcohols, XV¹⁾**Stereoselective Synthesis of α -Alkyl- α,β -dihydroxycarboxylic Ester Derivatives:****Synthesis of (+)-Viridifloric Acid**

Reaction of the alkyl 1,3-dioxolan-4-carboxylates **2** with lithium diisopropylamide generated the enolates **3** which on reaction with methyl iodide yielded the products **4** (favoured) and **5**. The reaction of the enolate (+)-**3e** with acetone under thermodynamic control yielded almost exclusively compound **19**. This was transformed into (+)-viridifloric acid in four steps.

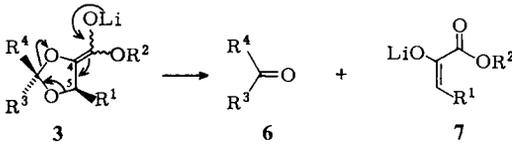
Das Strukturelement **1** ist in vielen Naturstoffen wie z. B. in Makrolid-Antibiotika²⁾, in verzweigten Zuckern³⁾ und in den Säurekomponenten von Nocio-Alkaloiden⁴⁾ anzutreffen. Die bisher publizierten Synthesen des Strukturelementes **1** reichen von der Bis-hydroxylierung α,β -ungesättigter Carbonsäuren⁵⁾ über die asymmetrische Epoxidierung von Allylalkoholen und deren Öffnung zu den Glycolen⁶⁾, sowie den mehr⁷⁾ oder weniger⁸⁾ selektiven Aldolreaktionen hin bis zur hochselektiven „chelation controlled“ Addition von Organometallverbindungen an chirale α -Alkoxyketone⁹⁾.

Der 1,3-Dioxolan-4-carbonsäureester **2** könnte eine geeignete Ausgangsverbindung zur Synthese von Verbindungen des Typs **1** sein, wenn es gelänge, das Enolat **3** zu erzeugen und dieses mit geeigneten Elektrophilen (Alkylhalogeniden, Carbonylverbindungen) umzusetzen. Der kritische Punkt bei der Durchführung dieses Vorhabens schien uns die Stabilität des Enolats **3** hinsichtlich einer Fragmentierung in **6** und **7** zu sein. Doch hofften wir, daß die geringe Ringgröße des Dioxolanringes das dafür notwendige Eindrehen der σ -C–O-Bindung an C-5 in die Ebene der Enolat- π -Orbitale verhindern würde^{10,11)}.

Diese Einschätzung erwies sich als richtig, da in jüngster Zeit ähnliche α -Alkoxyester-Enolate erzeugt und mit Carbonylverbindungen^{11–13)} und anderen reaktiven Elektrophilen¹¹⁾ umgesetzt worden waren.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	CH ₃ CH ₂	<i>n</i> -Bu	CH ₃	CH ₃	f	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃
b	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Bu	CH ₃	CH ₃	g	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	CH ₃	CH ₃	H	<i>t</i> -Bu	h		CH ₃	CH ₃	CH ₃
d	CH ₃	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -Bu					
e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃					



Wir berichten heute ausführlich über unsere Versuche zur Alkylierung und Hydroxyalkylierung der Ester-Enolate **3** sowie über die Diastereoselektivität dieser Reaktionen. Teile dieser Ergebnisse wurden bereits vorläufig¹⁴⁾ bzw. in anderem Zusammenhang¹⁵⁾ mitgeteilt.

1) Alkylierung der 1,3-Dioxolan-4-carbonester-Enolate **3**

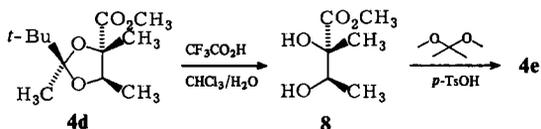
Die Enolate **3** konnten glatt aus den Estern **2** mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in THF/Hexan bei -80°C erzeugt und mit Methyljodid zur Reaktion gebracht werden. Dabei entstanden die Alkylierungsprodukte **4/5** in Ausbeuten zwischen 33 und 90%¹⁶⁾. Die gaschromatographisch bestimmten Diastereomerenverhältnisse lagen zwischen 87:13 und $>95: <5$ (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Ergebnisse der Umsetzungen der Ester-Enolate **3** mit Methyljodid

Dioxolan-carbonester	chem. Ausb. (%)	Diastereomerenzusammensetzung	
		4 (%)	5 (%)
2a	79	88	12
2c	76	70	30
2d	72	>95	<5
2e	66	88	12
2f	90	91	9
2g	83	87	13
2h	33	>95	<5

Die Strukturen der Produkte **4/5** konnten anhand der ¹³C-NMR-Signallagen der neu eingeführten Methylgruppe bestimmt werden. So erscheint das entsprechende Signal in den Dioxolanen der Struktur **4** generell zwischen $\delta = 18$ und 19 ppm. In den C-4-epi-

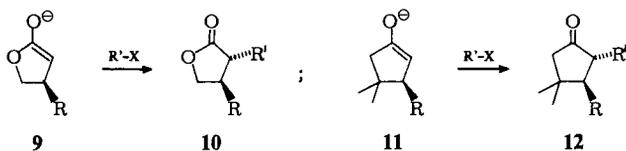
meren Dioxolanen **5** dagegen wird das Signal bei $\delta = 22-23$ ppm beobachtet. Diese allgemeine Zuordnung konnte zusätzlich im Falle von **4g/5g** und **4h** durch Vergleich mit Dioxolanen bekannter Struktur¹⁵⁾ gesichert werden. Die Konfiguration von **4d** wurde durch dessen Umwandlung in **4e** sichergestellt.



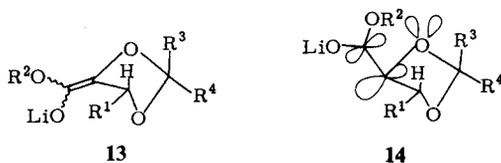
In dieser Reaktionssequenz erhielten wir den Ester **8** als Zwischenprodukt. Die **8**-grundliegende Säure ist ein Bestandteil der Alkaloide Germimetrin, Neogermudin und Protoveratrin C¹⁷⁾.

Zur Stereochemie der Alkylierung von **3**

In allen Fällen wurde, für uns überraschend, das Diastereomere **4** bevorzugt gebildet, in dem die neu eingetretene Methylgruppe *cis* zum Substituenten an C-5 steht. In Analogie zu anderen 1,2-Induktionen bei der Alkylierung an Fünfring-Enolaten^{18,19)}, z. B. **9** \rightarrow **10** oder **11** \rightarrow **12**,



hatten wir die bevorzugte Bildung des *trans*-Produktes **5** erwartet. Offensichtlich erfolgt hier jedoch die Alkylierung („kontrasterisch“²⁰⁾) gegen das Prinzip der geringsten sterischen Hinderung.



Zur Deutung dieses Verlaufs der Methylierung bieten sich zwei Alternativen an:

Die erste Interpretation geht davon aus, daß ein Enolat mit ebener Doppelbindung vorliegt. Wegen der Faltung des Dioxolanringes im Sinne von **13**, bei der die meisten Gruppen (R^1, R^4) pseudoäquatorial stehen, sollte die Alkylierungsrichtung durch 1,3-Induktion von R^3 bestimmt werden. Die Alkylierung sollte dann umso ausgeprägter *anti* zu R^3 erfolgen, je größer R^3 wird.

Es wäre aber auch denkbar, daß das Enolat **3** im Sinne von **14** abgewinkelt ist²¹⁾, um die Wechselwirkung des p-Orbitals an C-4 mit den lone-pair-Orbitalen an O-3 zu mini-

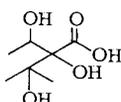
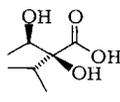
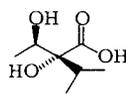
mieren. Damit würde **3** bevorzugt *cis* zu R^1 methyliert. Das Ausmaß der Stereoselektivität sollte dann aber von der Größe des Restes R^3 , wenn überhaupt, nur in dem Sinne abhängen, daß mit großem R^3 die Reaktion weniger selektiv wird.

Eine Unterscheidung zwischen den beiden Deutungsmöglichkeiten ist also dadurch möglich, daß man bei festgelegtem R^4 die Größe von R^3 variiert. Um R^4 in der äquatorialen Position festzulegen, wurde bei **3c** und **3d** $R^4 = \textit{tert}$ -Butyl gewählt. Beim Enolat **3c** ist $R^3 = \text{H}$, bei **3d** $R^3 = \text{Methyl}$.

Bei der Methylierung von **3d** ergab sich eine fast quantitative Diastereoselektivität zugunsten von **4d**, während **3c** unselektiv methyliert wurde. Dieser Befund steht mit der Deutung des Reaktionsablaufes über ein ebenes Enolat **13** im Einklang, während eine Erklärung über **14** zu Widersprüchen führt.

2) Hydroxyalkylierung der Dioxolancarboxester-Enolate

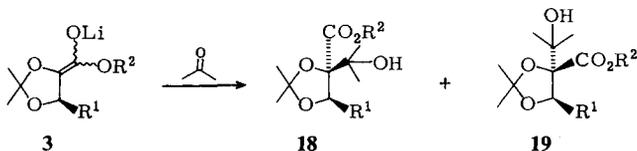
2-Substituierte 2,3-Dihydroxybuttersäuren wie z. B. **15**, **16** und **17** findet man neben anderen Säuren als Necinsäuren in den Senecioalkaloiden⁴⁾ (Pyrrolizidin-Alkaloide), einer Substanzklasse, die heute wieder verstärkt synthetisches^{22,23)} und pharmazeutisches²³⁾ Interesse erlangt hat.

**15****16****17**

Die Trachelanthsäure (**16**) ist ein potentielles Alkylierungsprodukt des Enolats **3e**. Uns erschien es daher reizvoll, zu prüfen, ob sich die Trachelanthsäure durch direkte Alkylierung von **3e** mit 2-Iodpropan gewinnen ließe. Dieser, vom Konzept her sehr kurze Weg zu **16** ließ sich jedoch nicht realisieren.

Ein anderer, wenn auch etwas längerer Weg zu **16** bot sich über eine Hydroxyalkylierung von **3e** an. Ausgehend von den primären Reaktionsprodukten **18/19**, die entweder Derivate der Asperumin- oder Echimidinsäuren (**15**) darstellen²⁴⁾, müßte man durch Entfernung der 1'-OH-Gruppe zur Trachelanthsäure (**16**) gelangen.

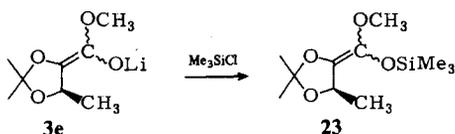
Bei der Umsetzung der Ester-Enolate **3e** und **3g** mit Aceton erhielt man mit 84 bzw. 85% Ausbeute das erwartete Hydroxyalkylierungsprodukt **18/19**. In beiden Fällen überwog ein Diastereomer, nämlich **19**, (s. unten) mit $>95: <5$. Damit wurde klar, daß man auf diesem Weg nicht zur Trachelanthsäure (**16**), sondern zur dazu isomeren Viridiflorsäure (**17**) gelangen würde.

**3****18****19**

Wie durch ein Kontrollexperiment gezeigt werden konnte, sind die erzielten hohen Selektivitäten eindeutig das Ergebnis thermodynamisch kontrollierter Reaktionen. Un-

Situation ist anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Eine entsprechende Argumentation wurde auch zur Erklärung des ebenfalls unterschiedlichen stereochemischen Reaktionsverhaltens von α -lithiierten Sulfoxiden bei der Alkylierung und Hydroxyalkylierung herangezogen³¹⁾.

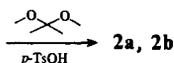
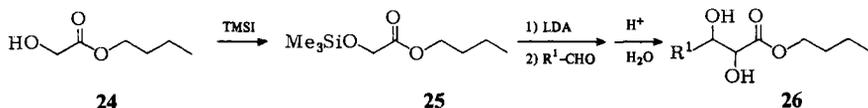
Eine weitere Beobachtung sei noch hinzugefügt: Durch Ablöschen des Enolates **3e** mit Chlortrimethylsilan erhält man ein *E/Z*-Gemisch der beiden Ketenacetale **23** im Verhältnis von $\approx 4:1$. Interessanterweise entstehen unter kinetisch kontrollierter Reaktionsführung die Produkte **18e** und **19e** aus dem Enolat **3e** im gleichen Verhältnis. Da die Produktverteilung in **23** das Verhältnis der *E/Z*-Isomeren im Enolat **3e** widerspiegelt³²⁾, kann man vermuten, daß das eine Enolat-Isomere überwiegend zu **18** und das andere überwiegend zu **19** reagiert.



3) Synthese der Dioxolancarbonsäureester 2

Die Nützlichkeit unserer Methode ist natürlich stark von der Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen **2** abhängig. Glücklicherweise sind die 1,3-Dioxolan-4-carbonsäureester **2** sowohl racemisch^{33,34)} als auch optisch aktiv^{35,36)} leicht zugänglich.

Von den eingesetzten Dioxolancarbonsäureestern wurden **2a** und **2b** auf folgendem Wege gewonnen:



Dabei wurden die roh anfallenden α,β -Dihydroxycarbonsäureester **26a**, **26b** ohne weitere Reinigung in die Dioxolane **2a** und **2b** übergeführt, die dabei als Diastereomerenmische im Verhältnis 60:40 bis 75:25 anfielen. Auf eine Zuordnung der relativen Konfigurationen wurde verzichtet, da diese für die geplante Anionisierung zu **3** irrelevant ist.

Die Dioxolane **2c** und **2d** konnten durch Acetalisierung von (2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxybuttersäure-methylester³⁷⁾ mit Pivalaldehyd bzw. 2,2-Dimethyl-3-butanon in hoher Diastereomerenreinheit (>95: <5) unter thermodynamisch kontrollierter Reaktionsführung gewonnen werden.

Die Struktur von **2d** wurde durch NOE-Differenz-Spektroskopie³⁸⁾ gesichert. Wie erwartet, ergab die Einstrahlung in die 2-*tert*-Butylgruppe eine Signalverstärkung des 4-H. Die Einstrahlung in die 2-Methylgruppe führt zur Signalverstärkung des 5-H. Zweifellos müssen damit die 2-Methylgruppe und der Wasserstoff an C-5 ebenso wie

die *tert*-Butylgruppe und der Wasserstoff an C-4 *cis*-ständig angeordnet sein. Offensichtlich bietet dieses Stereoisomere die günstigste Anordnung für die sperrige *tert*-Butylgruppe. Die Situation sollte analog für die Bildung von **2c** gelten. Deswegen nehmen wir an, daß das erhaltene Produkt die Konfiguration **2c** besitzt.

Das (3*S*,4*R*)-Dioxolan **2e** wurde nach Lit.³⁷⁾ dargestellt. Die Synthesen der Ester **2f** – **h** wurden bereits an anderer Stelle beschrieben¹⁵⁾.

Wir danken der *Degussa* für Chemikalienspenden. Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Der Autor dankt Herrn Prof. Dr. R. W. Hoffmann für seine freundliche Unterstützung und hilfreiche Diskussionen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. – NMR-Spektren: Varian T-60, XL-100, CFT-20, Bruker WH-400 und Jeol FX-100. – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 141. – Gaschromatographische Analysen: Perkin-Elmer F-900, 45 m × 0.025 cm-Kapillarsäule mit Ucon, 3.8 kg N₂/cm²; bzw. 3 m × 0.3 cm-Säulen auf Chromosorb G-AW-DMCS 60–80 mesh, 30 ml N₂/min. – Gaschromatographische Reinigungen und Trennungen: Wilkens Aerograph A-90-P3, 130 ml He/min, Trägermaterial Chromosorb G, AW-DMCS, 60–80 mesh; Säule A: 2.5 m × 0.63 cm mit 5% SE-30; Säule B: 2.5 m × 0.63 cm mit 5% Apiezon M; Säule C: 2.5 m × 0.63 cm mit 5% QF-1; Säule D: 1.5 m × 0.63 cm mit 5% Carbowax.

1. (*Trimethylsilyloxy*)essigsäure-*n*-butylester (**25**): Zu einer Lösung von 5.28 g (40 mmol) Glycolsäure-*n*-butylester (**24**) in 30 ml CCl₄ tropfte man innerhalb von 5 min 5.9 g (42 mmol) *N*-(Trimethylsilyl)imidazol und rührte 14 h bei Raumtemp. Nach Absaugen des Niederschlags wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Wasserstrahlvak. destilliert: 7.45 g (91%) **25** vom Sdp. 75–80°C/12 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.16 (s, 9H), 0.7–1.8 (m, 7H), 3.93–4.3 (m, 4H), – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 0.82, 13.37, 18.82, 30.41, 60.84, 64.33, 171.43.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule B, 100°C).

C₉H₂₀O₃Si (204.3) Ber. C 52.90 H 9.86 Gef. C 52.98 H 9.81

2. 5-Ethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*n*-butylester (**2a**): Aus 2.82 g (20 mmol) Cyclohexylisopropylamin in 20 ml wasserfreiem THF und 12.12 ml einer 1.65 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan wurde bei 0°C Lithium-cyclohexylisopropylamid hergestellt und auf –80°C abgekühlt. Dazu gab man innerhalb von 1 min 4.08 g (20 mmol) **25**, erwärmte auf –40°C und rührte 4 h bei dieser Temperatur. Nach abermaligem Abkühlen auf –80°C gab man zu der gelben Lösung 1.45 g (25 mmol) Propanal. Das kalte Reaktionsgemisch wurde in 20 ml einer 10proz. HCl/Eis-Mischung gegossen und 5 min intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase, nach Sättigung mit NaCl, fünfmal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden einmal mit 5 ml kalter 10proz. Salzsäure gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Filtration und Entfernen des Lösungsmittels ergaben 3.3 g (86%) farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung zum Dioxolan **2a** umgesetzt wurde. Eine gaschromatographisch gereinigte Probe (Säule A, 150°C) ergab folgende Daten: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73–1.9 (m, 12H), 2.93 (s, 2H), 3.55–3.9 (m, 1H), 4.03–4.33 (m, 3H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 9.95, 13.38, 18.82, 26.38, 30.35, 65.49, 72.82, 73.91, 173.65 (Signale des Hauptproduktes).

C₉H₁₈O₄ (190.2) Ber. C 56.82 H 9.54 Gef. C 56.75 H 9.85

3.3 g (17 mmol) rohes **26a** wurden in 30 ml Aceton gelöst, mit 2 Tropfen Perchlorsäure versetzt und 1 h stehengelassen. Anschließend wurde eine Spatelspitze Kaliumcarbonat zugesetzt, 15 min

intensiv gerührt, vom Niederschlag abfiltriert und das Aceton am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wurde bei 30°C/0.01 Torr umkondensiert. Man erhielt 3.68 g (97%) **2a** als farblose Flüssigkeit. Eine gaschromatographisch gereinigte Probe (Säule A, 140°C) ergab folgende Daten:

Hauptprodukt: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–1.2 (m, 6H), 1.2–2.0 (m, 12H), 4.05–4.5 (m, ca. 3.4H), 4.62 (d, ca. 0.6H, *J* = 7 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 10.77, 13.65, 19.17, 23.48, 25.71, 27.04, 30.65, 64.79, 77.47, 79.40, 110.31, 170.43.

Nebenprodukt: ¹³C-NMR (CDCl₃) (Auszug): δ = 9.75, 26.48, 27.21, 65.08, 78.85, 80.43, 110.76, 171.11.

C₁₂H₂₂O₄ (230.3) Ber. C 62.58 H 9.63 Gef. C 62.59 H 9.97

Das Diastereomerenverhältnis wurde am analytischen Gaschromatographen (SE 52, 4 min 80°, 8°/min) zu 74:26 bestimmt.

3. *2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-n-butylester (2b)* wurde wie unter 2. beschrieben, ausgehend von **25** und Benzaldehyd, mit 67% Ausbeute erhalten. Zur Reinigung des rohen **2b** wurde bei 95–110°C Badtemp. und 0.01 Torr umkondensiert. Eine gaschromatographisch gereinigte Probe (Säule A, 180°C) ergab folgende Daten:

Hauptprodukt: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7–1.6 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.25–3.9 (m, 1H), 4.18 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 4.8 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.41 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.2–7.5 (m, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.28, 18.57, 25.11, 26.35, 29.79, 64.17, 78.90, 79.62, 110.84, 126.49, 127.98, 128.13, 137.52, 170.08.

Nebenprodukt: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7–1.6 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.25–3.90 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 5.16 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.2–7.5 (m, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃) (Auszug): δ = 18.71, 25.52, 26.67, 30.26, 64.91, 80.60, 81.15, 111.26, 126.26, 127.98, 128.20, 137.52, 170.08.

C₁₆H₂₂O₄ (278.4) Ber. C 69.04 H 7.97 Gef. C 68.98 H 8.16

Laut ¹³C-NMR-Spektrum lagen die beiden Diastereomeren im Verhältnis 7:3 vor. Der Versuch, durch gaschromatographische Reinigung eine analytisch reine Probe des intermediär anfallenden α,β-Dihydroxyesters **26b** zu erhalten, scheiterte, da sich die Verbindung zersetzte.

4. *(2R,4S,5R)-5-Methyl-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (2c)*: 6.7 g (50 mmol) *(2S,3R)-2,3*-Dihydroxybuttersäure-methylester wurden zusammen mit 8.6 g (100 mmol) Pivalaldehyd in 60 ml Benzol gelöst, mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 Tage am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in 20 ml kalte 10proz. Na₂CO₃-Lösung gegossen, kräftig geschüttelt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wurde im Wasserstrahlvak. bei 110–140°C Badtemp. destilliert: 6.9 g (68%) **2c**, das laut analytischem Gaschromatogramm (SE 30, 110°C) zu >95% aus einem Produkt bestand. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (s, 9H), 1.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.04–4.09 (m, 1H), 4.79 (s, 3H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 18.28, 24.09, 33.90, 52.04, 76.50, 80.10, 111.27, 171.36. Eine gaschromatographisch gereinigte Probe (Säule A, 120°C) zeigte folgenden Drehwert: [α]_D = –23.0° (*c* = 3.57, CDCl₃).

5. *(2R,4S,5R)-2-(1,1-Dimethylethyl)-2,5-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (2d)* wurde wie unter 4. beschrieben, ausgehend von *(2S,3R)-2,3*-Dihydroxybuttersäure-methylester und 2,2-Dimethyl-3-butanon, in 54proz. Ausbeute dargestellt und durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 120–150°C, Sdp. 97–100°C/12 Torr) gereinigt. Laut analytischem Gaschromatogramm (Ucon, 100°C) bestand das Produkt zu >95% aus **2d**. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15–4.19 (m, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.38, 19.30, 24.95, 38.49, 52.11, 74.94, 81.17,

116.06, 171.07. Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch (Säule A, 130 °C) gereinigt: $[\alpha]_{589}^{24} = -31.6^\circ$ ($c = 4.02$, CDCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 61.16 H 9.16

6. *2,2,4,5-Tetramethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester* (**4e**, **5e**): Aus 1.1 g (11 mmol) Diisopropylamin in 20 ml wasserfreiem THF und 6.67 ml einer 1.65 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan wurde bei 0 °C Lithium-diisopropylamid hergestellt und auf -80 °C abgekühlt. Dazu tropfte man innerhalb von 1 min 1.74 g (10 mmol) **2e** in 3 ml THF. Nach 45 min bei -80 °C wurden in einem Zuge 2.12 g (15 mmol) Methyljodid zugegeben und nach weiteren 30 min auftauen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in 20 ml gesätt. wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden je einmal mit 5 ml gesätt. Natriumthiosulfatlösung, gesätt. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand fraktioniert: 1.24 g (66%) **4e**, **5e** vom Sdp. 70–75 °C/12 Torr. Das Diastereomerenverhältnis wurde an der Kapillarsäule (100 °C) zu 87.8:12.2 bestimmt.

Hauptprodukt (**4e**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.05$ (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 1.06 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 3.5 (s, 3 H), 4.09 (q, 1 H, $J = 6.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13.94$, 18.98, 24.75, 27.55, 51.59, 75.13, 82.01, 107.91, 172.77.

Nebenprodukt (**5e**): $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.36$, 21.70, 25.85, 25.94, 51.04, 79.39, 83.47, 108.83, 172.16.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 110 °C).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$ (188.2) Ber. C 57.43 H 8.57 Gef. C 57.34 H 8.44

7. *5-Ethyl-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-ethylester* (**4f**, **5f**) wurde wie unter 6. beschrieben, ausgehend von **2f** und Methyljodid, dargestellt. Man erhielt 90% **4f**, **5f** vom Sdp. 85 °C/12 Torr. Die Diastereomerenzusammensetzung wurde an der Kapillarsäule (120 °C) zu 90.7:9.3 bestimmt.

Hauptprodukt (**4f**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.3 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.2–2.0 (m, 2H), 4.1 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 4.21 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.74$, 13.77, 19.31, 22.52, 25.11, 27.92, 60.91, 81.48, 82.16, 108.38, 173.01.

Nebenprodukt (**5f**): $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (Auszug): $\delta = 10.91$, 10.95, 22.99, 26.19, 26.33, 60.65, 83.21, 85.62, 109.12, 172.31.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 130 °C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 61.22 H 9.37

8. *5-Ethyl-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*n*-butylester* (**4a**, **5a**) wurde wie unter 6. beschrieben, ausgehend von **2a** dargestellt. Nach Umkondensieren bei 40 °C Badtemp./0.01 Torr erhielt man 79% eines Gemisches von **4a** und **5a**. Das Diastereomerenverhältnis wurde an der Kapillarsäule (120 °C) zu 89:11 bestimmt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.82$ –1.06 (m, 6H), 1.23–1.91 (m, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), um 4.14 (m, 3H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.13$, 13.67, 19.10, 19.69, 22.85, 25.49, 28.29, 30.63, 65.13, 81.84, 82.57, 108.74, 173.40.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 140 °C).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (244.3) Ber. C 63.91 H 9.90 Gef. C 63.86 H 9.82

9. *(2R,4RS,5R)-2-(1,1-Dimethylethyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester* (**4c**, **5c**) wurde wie unter 6. beschrieben, ausgehend von **2c**, dargestellt. Nach Umkondensieren bei 30 °C Badtemp./0.01 Torr wurden 76% **4c**, **5c** erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu 70:30 bestimmt.

Hauptprodukt (**4c**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.94$ (s, 9H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.77$, 19.08, 24.28, 33.32, 52.26, 77.57, 81.90, 109.33, 174.27.

Nebenprodukt (**5c**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.40$, 22.03, 24.53, 33.54, 51.64, 82.17, 83.04, 109.25, 172.07.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 130°C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 61.15 H 9.32

10. (2*R*,4*S*,5*R*)-2-(1,1-Dimethylethyl)-2,4,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**4d**) wurde wie unter 6. beschrieben, ausgehend von **2d**, dargestellt. Nach dem Umkondensieren bei $120\text{--}130^\circ\text{C}/12$ Torr wurden 85% **4d** erhalten, das jedoch laut analytischem Gaschromatogramm noch zu 10–20% mit schwerer flüchtigen Komponenten verunreinigt war (korr. Ausb. 72%). **4d** konnte durch präparative Gaschromatographie (Säule C, 140°C) rein erhalten werden. Die Diastereomerenreinheit des Rohprodukts wurde zu >95% bestimmt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 9H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.75$, 18.20, 19.50, 25.33, 37.53, 52.30, 75.39, 82.13, 113.71, 174.85. $[\alpha]_{589}^{24} = -16.4^\circ$ ($c = 4.81$, CDCl_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (230.3) Ber. C 62.58 H 9.63 Gef. C 62.70 H 9.63

11. (4*R*,5*R*)-4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**19e**): Aus 1.3 g (13 mmol) Diisopropylamin in 20 ml trockenem THF und 7.65 ml einer 1.7 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan wurde bei 0°C Lithium-diisopropylamid hergestellt und auf -80°C abgekühlt. Dazu tropfte man innerhalb von 1 min 1.74 g (10 mmol) **2e** in 5 ml THF. Nach 1 h bei -80°C wurden in einem Zuge 0.78 g (14 mmol) Aceton zugegeben, nach 5 min das Kühlbad entfernt und nach Erwärmung auf Raumtemp. noch 30 min gerührt. Nach dem Eingießen des Reaktionsgemisches in 20 ml gesätt. wäßrige Ammoniumchloridlösung wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Man erhielt 1.95 g (84%) **19e** bei $90\text{--}100^\circ\text{C}$ Badtemp./0.1 Torr. Laut analytischem Gaschromatogramm (SE 52, 6 min 80° , $8^\circ/\text{min}$) war das Produktverhältnis zwischen **18e** und **19e** <5: >95. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3H), 1.33 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.07 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H), 4.49 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 17.24$, 25.25, 25.39, 26.28, 26.70, 51.63, 72.00, 74.58, 90.36, 109.25, 172.57.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 120°C): $[\alpha]_{589}^{22} = 1.6^\circ$ ($c = 5.07$, CDCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (232.3) Ber. C 56.88 H 8.68 Gef. C 57.04 H 8.72

11a) *Kontrollexperiment zur Bestimmung der Produktverhältnisse von 18e/19e unter kinetischen und thermodynamischen Reaktionsbedingungen*: Aus **2e** wurde wie unter 11. beschrieben das Enolat **3e** erzeugt und mit Aceton abgelöscht. Nach 5 min bei -80°C wurden ca. 2 ml des Reaktionsgemisches (durch Aufziehen in eine mit 2 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung gefüllte Spritze) gequencht und das Diastereomerenverhältnis von **19e** zu **18e** am analytischen Gaschromatographen (SE 52, 6 min 80° , $8^\circ/\text{min}$), zu 82.2:17.8 bestimmt. Während des Auftauens auf Raumtemp. wurden weitere Proben entnommen und vermessen. Demnach setzte ab -10 bis 0°C eine merkliche Verschiebung der Produktzusammensetzung ein. Nach 20 min bei 0°C betrug sie **19e**: **18e** = 93.5:6.5.

12. (4*R*,5*R*)-5-Ethyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**19g**) wurde wie unter 11. beschrieben, ausgehend von **2g** und Aceton, dargestellt. Es

wurden 85% **19g** vom Schmp. 120–124 °C/12 Torr erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde gaschromatographisch (SE 52, 6 min 80°, 8°/min) zu >95: <5 bestimmt. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.86 (m, 2H), 3.07 (s, 1H, OH), 3.77 (s, 3H), 4.20 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 1.95 Hz, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 11.58, 25.30, 25.35, 25.42, 26.33, 26.82, 51.63, 72.11, 80.44, 89.86, 109.54, 172.88.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule D, 140 °C): [α]_D²³ = +25.3° (*c* = 5.5, CDCl₃).

C₁₂H₂₂O₅ (246.3) Ber. C 58.52 H 9.00 Gef. C 58.83 H 9.20

13. (*4R,5R*)-2,2,5-Trimethyl-4-(1-methylethenyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**20**): 2.1 g (9.1 mmol) **19e** wurden in 15 ml Pyridin mit 2.1 ml (22.5 mmol) Phosphoroxidchlorid 72 h auf 60 °C erwärmt. Das schwarze Reaktionsgemisch wurde auf 20 ml eiskalte 5proz. NaOH-Lösung gegossen und sofort unter starkem Rühren mit 40 ml Petrolether (40/60 °C) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 20 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden nacheinander dreimal mit je 10 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, dreimal mit je 10 ml gesätt. NaCl-Lösung, einmal mit 10 ml gesätt. Ammoniumchloridlösung und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand bei 12 Torr und 80–90 °C Badtemp. destilliert: 1.6 g (83%) **20**. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.14 (s, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.23, 19.77, 25.76, 26.26, 51.89, 77.28, 87.87, 109.13, 112.55, 142.73, 171.10.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 100 °C): [α]_D²² = +11.2° (*c* = 4.3, CDCl₃).

C₁₁H₁₈O₄ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.83 H 8.50

14. (*4R,5R*)-2,2,5-Trimethyl-4-(1-methylethyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**21**): 1.1 g (5.1 mmol) **20** wurden in 5 ml Methylacetat mit ca. 10 mg 10% Pt/C bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor ergaben 1.0 g (90%) **21**. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.13 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.10, 16.74, 18.54, 26.50, 26.83, 32.38, 51.37, 75.84, 89.90, 108.73, 172.63.

Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch gereinigt (Säule A, 100 °C): [α]_D²² = –5.9° (*c* = 5.28, CDCl₃).

C₁₁H₂₀O₄ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.37 Gef. C 61.11 H 9.21

15. (*4R,5R*)-2,2,5-Trimethyl-4-(1-methylethyl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (**22**): 1.75 g (8.1 mmol) **21** wurden in 6.6 ml 1.84 M Kaliumhydroxid-Lösung in Methanol/Wasser (2:1) 60 h auf 80 °C erhitzt. Vom erkalteten Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvak. das Lösungsmittel entfernt. Zum Rückstand wurden 5 ml Wasser, 10 ml Dichlormethan und 1.9 g (10 mmol) Zitronensäure gegeben und 5 min intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt: 1.35 g (83%) **22** als farbloses Öl, das laut ¹H-NMR rein war. Nach der gaschromatographischen Reinigung (Säule B, 150 °C) kritallisierte die Säure aus: Schmp. 56–60 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.07 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.5–10 (breit, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃):

$\delta = 16.40, 17.00, 18.04, 26.04, 27.18, 33.52, 76.48, 89.63, 108.90, 174.29$. – $[\alpha]_D^{21} = +17.1^\circ$ ($c = 3.74, \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202.3) Ber. C 59.37 H 8.97 Gef. C 59.40 H 8.93

16. (2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-2-(1-methylethyl)buttersäure (17): 1.2 g (5.9 mmol) **22** wurden in 10 ml CHCl_3 gelöst, mit 5 ml Wasser und 20 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt und 5 d bei Raumtemp. intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvak. bei 30°C entfernt, der Rückstand in 80 ml Ether aufgenommen und unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor verblieben 0.85 g (71%) farblose Kristalle vom Schmp. $115 - 120^\circ\text{C}$. Umkristallisation aus ca. 50 ml Chloroform ergab Kristalle vom Schmp. $117 - 120^\circ\text{C}$. Rekrystallisation aus Ether/Petrolether ($40/60^\circ\text{C}$) und Sublimation bei $105^\circ\text{C}/10^{-2}$ Torr ergab analysenreine Kristalle vom Schmp. $117 - 119^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton + $\text{CDCl}_3 = 1 + 3$): $\delta = 0.71$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.0–3.7 (breit, 3H, OH), 3.82 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 16.85, 18.20$ (2C), 33.04, 71.59, 83.48, 175.5. – $[\alpha]_D^{25} = +1.8^\circ$ ($c = 2.73, \text{Wasser}$).

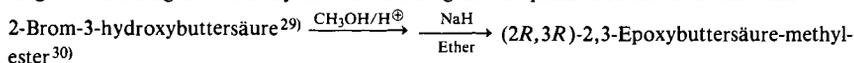
$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162.2) Ber. C 51.84 H 8.70 Gef. C 51.81 H 8.83

Aus **17** wurde das Brucinsalz dargestellt²⁵⁾ und einmal aus Ethanol umkristallisiert: Schmp. $182 - 184^\circ\text{C}$ (Lit. $183 - 186^\circ\text{C}$), $[\alpha]_D^{25} = -19.23^\circ\text{C}$ ($c = 2.08, \text{CDCl}_3$) (Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)).

17. (2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylbuttersäure-methylester (**8**): 1.15 g (5 mmol) **4d** wurden in 10 ml CHCl_3 gelöst, mit 2 ml Wasser und 30 Tropfen Trifluoressigsäure 3 Tage intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt. Es verblieben 0.7 g farbloses Öl, das laut $^1\text{H-NMR}$ zu etwa 80% **8** und zu etwa 20% aus (2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylbuttersäure bestand. Die Verunreinigung konnte durch präparative Gaschromatographie (Säule A, 150°C) abgetrennt werden: 333 mg (45%) **8**. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.94 (s, breit, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.15, 21.31, 52.63, 71.53, 77.43, 176.45$. – $[\alpha]_D^{23} = +1.0^\circ$ ($c = 6.67, \text{CDCl}_3$).

18. (4*R*,5*R*)-2,2,4,5-Tetramethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester (**4e**): 250 mg (1.7 mmol) **8** wurden in 1 ml trockenem Aceton gelöst, mit 208 mg (2 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und einem Kristall *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 3 h wurde eine kleine Spatelspitze Kaliumcarbonat zugefügt, aus einem Teil des Reaktionsgemisches das Dioxolan **4e** durch präparative Gaschromatographie isoliert und $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 0.57$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 0.57$ Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.35 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.65, 19.73, 25.46, 28.20, 52.43, 75.74, 82.71, 108.67, 173.62$. – $[\alpha]_D^{24} = -20.4^\circ$ ($c = 3.43, \text{CDCl}_3$).

- 1) XIV. Mitteil.: R. W. Hoffmann, A. Endesfelder und H.-J. Zeiß, eingereicht bei Carbohydr. Res.
- 2) S. Masamune, G. S. Bates und J. W. Corcoran, Angew. Chem. **89**, 602 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 585 (1977).
- 3) W. Pigman, D. Horton und J. D. Wander, The Carbohydrates, Bd. I, S. 778 ff., Academic Press 1980.
- 4) ^{4a}) K. Nakaniski, T. Goto, S. Ito, S. Natori und S. Nozoe, Natural Products Chemistry, Vol. 2, S. 299, Academic Press, Inc., New York und London; ^{4b}) D. J. Robins, Progr. Chem. Org. Natural Products **41**, 115 (1982).
- 5) L. D. Bergel'son, E. V. Dyatlovitskaya, M. Tichy und V. V. Voronkova, Izv. Akad. Nauk SSSR Otd. Khim. Nauk **1962**, 1612 [Chem. Abstr. **58**, 4416e (1963)].
- 6) T. Katsuki und K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5974 (1980); B. E. Rossiter, T. Katsuki und K. B. Sharpless, ebenda **103**, 464 (1981); V. S. Martin, S. S. Woodward, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda und K. B. Sharpless, ebenda **103**, 6237 (1981); T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham und F. J. Walker, J. Org. Chem. **47**, 1373 (1982).
- 7) C. H. Heathcock, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, M. C. Pirrung und S. D. Young, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4972 (1981); D. Seebach und R. Naef, Helv. Chim. Acta **64**, 2704 (1981).
- 8) C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White und D. Van Der-veer, J. Org. Chem. **45**, 3846 (1980); Ch. T. Ciochetto, D. E. Bergbreiter und M. Newcomb, J. Org. Chem. **42**, 2948 (1977).
- 9) W. C. Still und J. H. McDonald III, Tetrahedron Lett. **1980**, 1031.
- 10) J. Mulzer und T. Kerkman, J. Am. Chem. Soc. **102**, 3620 (1980). Die Autoren begründeten in einem ähnlichen Fall so die Stabilität ihres β -Lacton-enolates.
- 11) R. Naef und D. Seebach, Angew. Chem. **93**, 1113 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 1030 (1981). Die gleiche Begründung führten die Autoren für die Stabilität ihres Weinsäure-enolates an.
- 12) A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless und F. J. Walker, J. Am. Chem. Soc. **104**, 3515 (1982).
- 13) D. T. Williams und J. K. N. Jones, Can. J. Chem. **42**, 69 (1964); P.-T. Ho, Tetrahedron Lett. **1978**, 1623; C. T. White, PhD-Thesis, University of California, Berkeley 1980.
- 14) W. Ladner, Angew. Chem. **94**, 459 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 449 (1982).
- 15) R. W. Hoffmann und W. Ladner, Chem. Ber. **116**, 1631 (1983).
- 16) Eine Alkylierung von **2b** unter den gleichen Bedingungen gelang nicht. Die Gründe dafür sind unbekannt.
- 17) B. W. Christensen und A. Kjaer, Proc. Chem. Soc. London, **1962**, 307; A. K. Saksena und A. T. McPhail, Tetrahedron Lett. **1982**, 811.
- 18) A. R. Chamberlin und M. Dezube, Tetrahedron Lett. **1982**, 3055.
- 19) S. Danishefsky, K. Vaughan, R. Gadwood und K. Tsuzuki, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4136 (1981); W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton und P. Helquist, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4647 (1981).
- 20) Den Begriff „kontrasterische Alkylierung“ schlug Prof. Dr. B. M. Trost im Juni 1981 in einem Gespräch mit Prof. Dr. R. W. Hoffmann vor.
- 21) H. U. Reissig und I. Böhm, J. Am. Chem. Soc. **104**, 1735 (1982).
- 22) G. E. Keck und D. G. Nickell, J. Am. Chem. Soc. **102**, 3632 (1980); E. Vedejs und G. R. Martinez, ebenda **102**, 7993 (1980); A. R. Chamberlin und J. Y. L. Chung, Tetrahedron Lett. **1982**, 2619; D. J. Hart und T.-K. Yang, ebenda **1982**, 2761.
- 23) L. T. Gelbaum, M. M. Gordon, M. Miles und L. H. Zalkow, J. Org. Chem. **47**, 2501 (1982).
- 24) Z. V. Mel'kumova, M. V. Telezhenetskaya, S. Yu. Yunusov und I. V. Man'ko, Khim. Prir. Soedin. **1974**, 478 [Chem. Abstr. **82**, 54177z (1975)].
- 25) R. Adams und B. L. VanDuuren, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5349 (1952).
- 26) L. J. Dry und F. L. Warren, J. Chem. Soc. **1952**, 3445; A. M. Likhosherstov, V. N. Kulakov und N. K. Kochetkov, Zh. Obshch. Khim. **37**, 146 (1967) [Chem. Abstr. **66**, 85904h (1967)]; A. M. Likhosherstov, V. N. Kulakov und N. K. Kochetkov, Zh. Obshch. Khim. **37**, 1012 (1967) [Chem. Abstr. **68**, 3045h (1968)]; A. M. Likhosherstov, V. N. Kulakov und N. K. Kochetkov, Zh. Obshch. Khim. **39**, 1405 (1969) [Chem. Abstr. **71**, 70778z (1969)].
- 27) H. Shimasaki, Nippon Kagaku Zasshi **87**, 459 (1966) [Chem. Abstr. **65**, 15299c (1966)].
- 28) In größeren Mengen ist der Gycidester über folgende Sequenz darstellbar: L-Threonin \longrightarrow



- ²⁹ Y. Shimohigashi, M. Waki und N. Izumiya, Bull. Chem. Soc. Jpn. **52**, 949 (1979).
- ³⁰ U. Weidmann, geplante Dissertation, Univ. Marburg 1983; vgl. auch R. N. Harris III, P. Sundararaman und C. Djerassi, J. Am Chem. Soc. **105**, 2408 (1983).
- ³¹ T. Durst und M. Molin, Tetrahedron Lett. **1975**, 63; K. Nishihata und M. Nishio, ebenda **1976**, 1965; J. F. Biellmann und J. J. Vicens, ebenda **1978**, 467; G. Chassaing, R. Lett und A. Marquet, ebenda **1978**, 471.
- ³² C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn und J. Lampe, J. Org. Chem. **45**, 1066 (1980).
- ³³ A. M. Touzin, Tetrahedron Lett. **1975**, 1477; W. Adam und H. H. Fick, J. Org. Chem. **43**, 772 (1978); **43**, 4574 (1978); W. Adam und L. A. A. Encarnacion, Synthesis **1979**, 388; A. Wissner, ebenda **1979**, 27.
- ³⁴ M. S. Newman und B. J. Magerlein, Org. React. **5**, 413 (1949); M. Ballester, Chem. Rev. **55**, 283 (1955); G. Berti, Top. Stereochem. **7**, 210–218 (1973).
- ³⁵ G. A. Kraus und M. J. Taschner, Tetrahedron Lett. **1977**, 4575.
- ³⁶ Z. B. B. S. Deol, D. D. Ridley und G. W. Simpson, Austr. J. Chem. **29**, 2459 (1976).
- ³⁷ G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli und G. Marinoni, Tetrahedron Lett. **1979**, 3883.
- ³⁸ R. Richarz und K. Wüthrich, J. Magn. Reson. **30**, 147 (1978); G. E. Chapman, B. D. Abercrombie, P. D. Cary und E. M. Bradbury, ebenda **31**, 459 (1978); G. Kotovych, G. H. M. Aarts und K. Bock, Can. J. Chem. **58**, 1206 (1980); G. Kotovych und G. H. M. Aarts, ebenda **58**, 2649 (1980); G. Kotovych und G. H. M. Aarts, Org. Magn. Reson. **18**, 77 (1982).

[40/83]