

Radikalische Cyclisierung von Dienen, IX^[1]Über die Stereoselektivität der radikalischen 4-*exo*-trig-Cyclisierung von optisch aktiven (2*E*)-6-Oxohex-2-ensäureestern mit Samarium(II)-iodid

Klaus Weinges*, Stefan B. Schmidbauer und Hartmut Schick

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg, Germany

Eingegangen am 21. Januar 1994

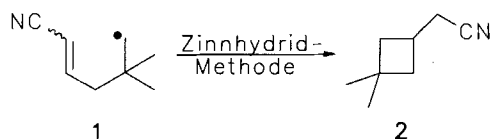
Key Words: Radicals / Cyclobutanes

Radical-Type Cyclization of Dienes, IX^[1]. – On the Stereoselectivity of the Radical 4-*exo*-trig-Cyclization of Optically Active Ethyl (2*E*)-6-Oxohex-2-enoates with Samarium(II) Iodide

Ethyl (5*R*,2*E*)-5-(benzyloxy)-4,4-dimethyl-6-oxohex-2-enoate (**9**) was prepared from (*R*)-(-)-pantolactone (**3**) by a series of straightforward reactions. The reaction of **9** with samarium(II) iodide produces enantiomerically pure ethyl (1*S*,3*R*,4*R*)-(-)-[3-(benzyloxy)-4-hydroxy-2,2-dimethylcyclobutyl]acetate (**10**) in 60% yield. The absolute configuration at C-1 and C-3 was confirmed by the conversion of **10** to the crystalline **15a**, whose absolute configuration is known from

its synthesis from (1*S*,5*S*)-(+)- α -pinene (**12**). The configuration of the hydroxy group at C-4 in **10** was determined from NOE studies on the epimeric **17**. The radical 4-*exo*-trig-cyclization of optically active (2*E*)-6-oxohex-2-enoates with samarium(II) iodide opens a new pathway to enantiomerically pure cyclobutanol and cyclobutanone derivatives, which are of interest as building blocks in natural products synthesis.

Bei der radikalischen Cyclisierung des Pent-4-enyl-Radikals tritt keine 4-*exo*-trig-Reaktion^[2] zu dem Cyclobutylmethyl-Radikal ein. Es ist jedoch bekannt, daß durch elektronenziehende Substituenten an der Doppelbindung die radikalischen *exo*-trig-Cyclisierungen allgemein günstig beeinflußt werden. So konnten Newcomb et al.^[3] aus dem 5-Cyan-2,2-dimethyl-4-pentenyl-Radikal (**1**), das nach der Zinnhydrid-Methode erzeugt wurde, durch eine 4-*exo*-trig-Cyclisierung das Cyclobutan-Derivat **2** herstellen.



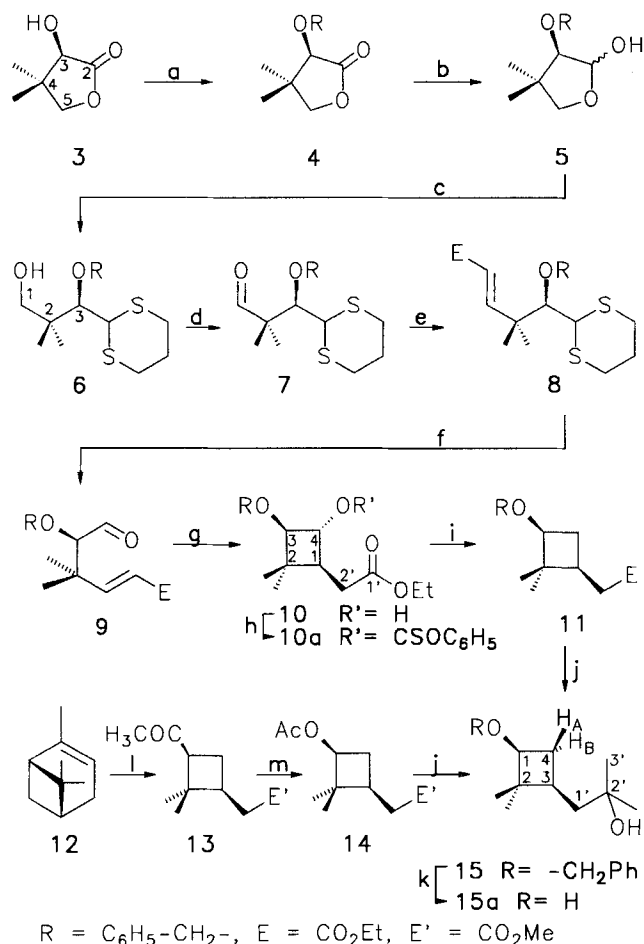
Über die Stereoselektivität dieser Cyclisierungen sind bisher keine Untersuchungen beschrieben worden. Aus diesem Grund haben wir aus enantiomerenreinem (*R*)-(-)-Pantolacton (**3**) durch einfache Reaktionen auf dem im Schema angegebenen Syntheseweg (5*R*,2*E*)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethyl-6-oxohex-2-ensäure-ethylester (**9**) hergestellt, bei dem durch die Ethoxycarbonylgruppe ein elektronenziehender Substituent an die Doppelbindung gebunden ist. Wird **9** mit Samarium(II)-iodid umgesetzt, so erhält man mit 60% Ausbeute durch eine radikalische 4-*exo*-trig-Reaktion enantiomerenreinen (1*S*,3*R*,4*R*)-(-)-[3-(Benzyloxy)-4-hydroxy-2,2-dimethylcyclobutyl]essigsäure-ethylester (**10**). Die Enantiomerenreinheit von **10** wurde durch NMR-spektroskopische Untersuchungen seines Mosher-Esters bewiesen. Produkte der 5-*endo*-trig-Reaktion wurden nicht gefunden.

Um die absolute Konfiguration von **10**, das als Öl anfällt, bestimmen zu können, wurde **10** in die kristalline Verbindung **15a** übergeführt. **15a** wurde schon von Mitra und Khanra^[4] aus α -Pinen (**12**) erhalten. Da jedoch die physikalischen Daten (Schmp. und spezif. Drehwert sowie die NMR-Daten) ungenügend übereinstimmten, haben wir **15a** aus käuflichen (+)- α -Pinen mit 99.5% Enantiomerenreinheit durch geringfügig abgeänderte Reaktionen selbst hergestellt. Da **15a** gut kristallisiert, wurde es bis zum konstanten spezif. Drehwert umkristallisiert, so daß es enantiomerenrein vorlag. Der Schmelzpunkt und spezif. Drehwert von dem aus **10** und **12** erhaltenen **15a** erwiesen sich als identisch. Die ¹H- und ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen (s. Tab. 1) von **15a** beweisen seine Struktur.

Die relative Stellung der Hydroxygruppe an C-4 in **10** zu den Substituenten an C-1 und C-3 wurde auf folgendem Weg bewiesen: Swern-Oxidation von **10** führt zum Cyclobutanon-Derivat **16**, das durch NaBH₄-Reduktion in Ethanol das C-4-Epimere **17** von **10** ergibt. NOE-Untersuchungen von den Epimeren **10** und **17** zeigten, daß die Protonen an C-1, C-3 und C-4 von **10** in *trans*- und die von **17** in *cis*-Stellung stehen, womit für **10** die absolute (1*S*,3*R*,4*R*)-Konfiguration bewiesen ist.

Diskussion der Ergebnisse

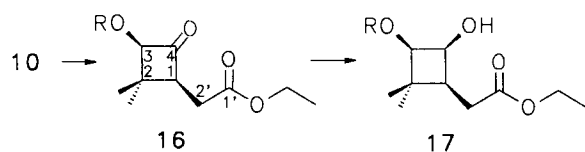
Die Herstellung von optisch aktiven Cyclobutanen beschränkte sich bisher auf [2 + 2]-Cycloadditionen mit anschließender Racematspaltung oder ging von natürlichem α -Pinen aus, in dem der chirale Vierring bereits vorgebildet ist. Die radikalische 4-*exo*-trig-Reaktion von optisch akti-



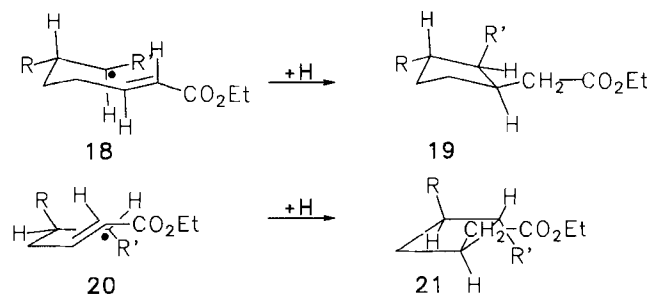
a: $Cl_3CCNHOCH_2Ph/F_3CSO_3H$. – b: $DIBAH/THF$. – c: $HS-[CH_2]_3SH/F_3CSO_3H$. – d: $DCC/TFA/DMSO/Pyridin$. – e: $(EtO)_2POCH_2CO_2Et/NaH/THF$. – f: $AgNO_3/NCS/CH_3CN$. – g: $SmI_2/HMPT/THF$. – h: $CICSO_3Ph/DMAP/Pyridin$. – i: $(Bu)_3SnH/AIBN/Toluol$. – j: $CH_3MgI/(C_2H_5)_2O$. – k: $Pd/C, H_2$. – l: $KMnO_4/(NH_4)_2SO_4/H_2O/CH_2N_2$. – m: $m-CPBA/KHCO_3$.

Tab. 1. 1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen (δ -Werte) von **15a** (200 bzw. 50.32 MHz). * Diese Werte sind vertauschbar

Proton	$CDCl_3$	$[D_6]DMSO$	C-Atom	$CDCl_3$	$[D_6]DMSO$
1-H	3.75 m	3.52 m	C-1	72.75	71.16
3-H	1.6-1.3 m	1.6-1.32 m	C-2	44.04	43.73
4-H _A	2.38m	2.18 m	C-3	32.66	32.30
4-H _B	1.6-1.3 m	1.6-1.32 m	C-4	37.01	36.43
1-OH	1.8-1.6 br	4.60 d	C-1'	43.61	43.73
2'-OH	"	3.98 s	C-2'	71.14	68.94
1'-H _A	1.6-1.3 m	1.6-1.32 m	C-3'	30.09*	30.30*
1'-H _B	1.25 m	1.20 m	CH ₃ (an C-2)	29.35*	29.13*
	0.91 s	0.79 s	CH ₃ (an C-2')	27.59*	27.81*
4 CH ₃	1.02 s	0.92 s	CH ₃ (an C-2)	15.05*	15.61*
	1.14 s	0.99 s			
	1.16 s	1.1 s			



ven (*5R* oder *5S,2E*)-6-Oxohex-2-ensäureestern mit Samarium(II)-iodid eröffnet einen neuen Weg zu enantiomerenreinen Cyclobutan-Derivaten, die als Synthese-Bausteine von Naturstoffen dienen können^[5]. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion führt zu den 1,2-*trans*-2,3-*trans*-Isomeren **21**. Im Gegensatz hierzu erhält man bei der 5-*exo*-trig-Reaktion das 1,2-*cis*-2,3-*trans*-Isomere **19**. Eine Erklärung für diese Stereoselektivität liefert die von Beckwith^[6] angegebene Konformation des Übergangszustandes **18**, bei der die großen Substituenten in der Sessel-Konformation äquatoriale Positionen einnehmen. In Analogie hierzu postulieren wir für die 4-*exo*-trig-Reaktion eine günstige Briefumschlag-Konformation **20**, bei der die großen Substituenten antiperiplanare Stellung einnehmen.



Die ungenügende Übereinstimmung der physikalischen Daten, die für **15a** aus α -Pinen (**12**) von den indischen Autoren^[4] beschrieben wurden, mit den von uns für **15a** erhaltenen, führen wir auf die Enantiomerenreinheit von **12** zurück. Bei substratkontrollierten EPC-Synthesen ist es unbedingt notwendig, die Enantiomerenreinheit der optisch aktiven Ausgangsverbindungen zu kennen. Verunreinigungen < 1% lassen sich beim Erhalten von kristallinen Zwischen- oder Endprodukten meist durch mehrmaliges Umkristallisieren bis zum konstanten spezifischen Drehwert abtrennen.

Wir danken der *Dr. Rainer Wild-Stiftung* für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Bestimmung in Kapillaren, Schmelzpunktsapparatur von Büchi (Tottoli). – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg. – IR: Bruker IFS66. – 1H - und ^{13}C -NMR^[7]: Bruker WH-300 und AC-200. – MS: Vacuum Generators ZAB-2F (70 eV). – R_f -Werte: DC-Fertigplatten Polygram SIL G/UV₂₅₄ (Macherey und Nagel). Betrachtung unter UV, Entwicklung a: durch Besprühen mit Molybdätophosphorsäurelösung (10% in Ethanol) und Erwärmen auf 120°C im Trockenschrank, oder b: durch Besprühen mit Formalin-Schwefelsäure (9:1) und Erwärmen auf 120°C im Trockenschrank oder c: für Carbonyl-Verbindungen durch Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (0.4% in 2 M HCl), oder d: durch Besprühen mit Hydroxylammoniumchlorid/Ethanol/Kaliumhydroxid-Lösung und anschließendes Besprühen mit Eisen(III)-chlorid/Salzsäure/Ether zur Detektion von Lactonen. – Drehwerte: Polarimeter 241, Perkin-Elmer; Lösungsmittel „Uvasol“ der Fa. Merck, Darmstadt. – Säulenchromatographie: „Flash-Chromatographie“ mit Glassäulen. Kieselgel ICN Biochemicals.

(*R*)-(+)-3-(*Benzyloxy*)-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-furan-2(3*H*)-*on* (**4**): Zu einer Lösung aus 15.0 g (115 mmol) (*R*)-(-)-Pantolacton^[8] (**3**) in 150 ml *n*-Hexan und 75 ml Dichlormethan und 35.0 g (138 mmol) Trichloracetimid-säure-benzylester^[9] werden unter starkem Rühren bei Raumtemp. 1.5 ml Trifluormethansulfonsäure getropft. Nach kurzer Induktionszeit setzt die Reaktion unter heftiger Wärmeentwicklung ein, und es entsteht ein Niederschlag von Trichloracetamid. Nach 1 h werden zur Neutralisation 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und die wäßrige Phase dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Man trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Nach säulenchromatographischer Reinigung [*n*-Hexan/Aceton (96:4)] erhält man farblose Kristalle, die sich aus *n*-Pentan umkristallisieren lassen; Ausb. 21.0 g (83%), Schmp. 48°C, $R_f = 0.39$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)], $[\alpha]_{25}^{20} = +121.4$, $[\alpha]_{25}^{30} = +126.5$, $[\alpha]_{25}^{40} = +144.3$, $[\alpha]_{25}^{50} = +245.1$, $[\alpha]_{25}^{60} = +381.2$ ($c = 1.03$ in CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1764, 1785 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.3): ber. C 70.88, H 7.32; gef. C 70.91, H 7.32.

(2*R*,3*R*)-3-(*Benzyloxy*)tetrahydro-4,4-dimethylfuran-2-ol (**5**): In einem ausgeflamten Dreihalskolben mit Tropftrichter werden unter N_2 12.0 g (54.5 mmol) **4** in 300 ml wasserfreiem THF gelöst. Man kühlt auf -78°C und tropft 50 ml einer 1.5 M Lösung von DIBAH in THF zu. Es wird solange gerührt, bis **4** vollständig umgesetzt ist (DC-Kontrolle). Anschließend werden vorsichtig 100 ml Wasser zugegeben. Man saugt die ausgefallenen anorganischen Salze ab und wäscht diese mit 750 ml Diethylether. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 300 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft, und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt [*n*-Hexan/Aceton 21 (96:4), 21 (9:1)]. **5** wird aus *n*-Pentan umkristallisiert; Ausb. 15.1 g (94%), Schmp. 73°C, $R_f = 0.30$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)]. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3497 \text{ cm}^{-1}$ (OH). – $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222.3): ber. C 70.24, H 8.16; gef. C 70.53, H 8.22.

(*R*)-(+)-3-(*Benzyloxy*)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (**6**): Man löst 18 g (81 mmol) **5** bei Raumtemp. in 450 ml wasserfreiem Dichlormethan und gibt 10 ml (90 mmol) Propan-1,3-dithiol zu. Unter starkem Rühren werden langsam 3 ml Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Nach 1 h erfolgt die Zugabe von 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man extrahiert dreimal mit je 150 ml Dichlormethan, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt säulenchromatographisch [*n*-Hexan/Aceton (95:5)]; Ausb. 20 g (79%), $R_f = 0.31$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)], $[\alpha]_{25}^{20} = +37.4$, $[\alpha]_{25}^{30} = +39.1$, $[\alpha]_{25}^{40} = +44.7$, $[\alpha]_{25}^{50} = +79.3$, $[\alpha]_{25}^{60} = +132.1$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: $\tilde{\nu} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ (OH). – MS, m/z (%): 312 (1.4) [M^+], 239 (0.4) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 204 (0.8) [$\text{M} - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 193 (34.6) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7\text{S}_2$], 108 (0.6) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 91 (100) [C_7H_7], 73 (3.4) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$]. – HR-MS: ber. 312.1218, gef. 312.1229. – $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$: ber. C 61.50, H 7.74, S 20.52; gef. C 61.66, H 7.83, S 20.39.

(*R*)-(+)-3-(*Benzyloxy*)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2,2-dimethylpropanaldehyd (**7**): Man löst 14 g (44.8 mmol) **6** in 85 ml wasserfreiem DMSO und 85 ml wasserfreiem Toluol. Bei Raumtemp. werden nacheinander 4.2 ml wasserfreies Pyridin, 4.2 ml TFA und 30.0 g (145 mmol) DCC zugegeben, wobei sich sofort Dicyclohexylharnstoff abscheidet. Nach 3 h wird die Lösung mit 1 l Diethylether überschichtet. Es werden 16 g Oxalsäure in 300 ml Methanol zugegeben, und nach beendeter Gasentwicklung wird die gesamte Lösung in 500 ml Wasser geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt

und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Aceton 99:1). Es entstehen farblose Kristalle; Ausb. 12.5 g (90%), Schmp. 51°C, $R_f = 0.42$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)], $[\alpha]_{25}^{20} = +35.8$, $[\alpha]_{25}^{30} = +37.5$, $[\alpha]_{25}^{40} = +43.6$, $[\alpha]_{25}^{50} = +82.3$, $[\alpha]_{25}^{60} = +158.1$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1728 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). – MS, m/z (%): 310 (0.4) [M^+], 238 (3.7) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$], 202 (2.4) [$\text{M} - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 191 (4.8) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7\text{S}_2$], 91 (100) [C_7H_7]. – HR-MS: ber. 310.1061, gef. 310.1041. – $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2$: ber. C 61.90, H 7.14, S 20.65; gef. C 61.88, H 7.04, S 20.71.

(5*R*,2*E*)-(+)-5-(*Benzyloxy*)-5-(1,3-dithian-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-ensäure-ethylester (**8**): In einem ausgeflamten Dreihalskolben mit Tropftrichter werden unter N_2 4.0 g (0.10 mol) Natriumhydrid (60% in Weißöl) in 300 ml wasserfreiem THF suspendiert. Bei Raumtemp. tropft man zu der intensiv gerührten Lösung 22.0 ml (0.11 mol) (Diethylphosphoryl)essigsäure-ethylester. Es wird gerührt, bis das gesamte Natriumhydrid reagiert hat und eine klare Lösung entstanden ist (ca. 1 h), zu der eine Lösung von 15 g (48.3 mmol) **7** in 150 ml wasserfreiem THF während 45 min getropft wird. Nach erfolgter Zugabe wird noch 10 min gerührt. Man fügt 300 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie [*n*-Hexan/Aceton 500 ml (100:0), 500 ml (98:2), 500 ml (97:3)]; Ausb. 16.1 g (88%), $R_f = 0.42$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)], $[\alpha]_{25}^{20} = +36.0$, $[\alpha]_{25}^{30} = +37.7$, $[\alpha]_{25}^{40} = +43.3$, $[\alpha]_{25}^{50} = +78.3$, $[\alpha]_{25}^{60} = +136.5$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 1717 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 1649 (C=C). – MS, m/z (%): 380 (0.5) [M^+], 335 (1.7) [$\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 262 (4.7) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_6\text{S}_2$], 91 (100) [C_7H_7]. – HR-MS: ber. 380.1560, gef. 380.1520. – $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}_2$: ber. C 63.12, H 7.42, S 16.85; gef. C 63.29, H 7.48, S 16.81.

(5*R*,2*E*)-5-(*Benzyloxy*)-4,4-dimethyl-6-oxohex-2-ensäure-ethylester (**9**): 19.5 g (146 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 27.3 g (160 mmol) Silbernitrat werden in 520 ml Acetonitril/Wasser (8:2) gelöst. Bei Raumtemp. tropft man eine Lösung von 15.6 g (41 mmol) **8** in 80 ml Acetonitril zu. Nach 5 min werden ca. 5 g festes Natriumsulfat zugegeben. Man rührt 1 min und gibt 50 ml einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung zu, extrahiert dreimal mit je 150 ml Ether, wäscht mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt [*n*-Hexan/Aceton (96:4)] und sofort in die nachfolgende Reaktion eingesetzt; Ausb. 7.1 g (60%), $R_f = 0.39$ [*n*-Hexan/Aceton (8:2)].

(1*S*,3*R*,4*R*)-(-)-[3-(*Benzyloxy*)-4-hydroxy-2,2-dimethylcyclobutyl]essigsäure-ethylester (**10**): 5.8 g (20 mmol) **9** werden unter Ar in 1000 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wird mit 50 ml HMPT versetzt. Bei 10°C werden nun 400 ml einer frisch hergestellten 0.1 M Samarium(II)-iodid-Lösung^[10] während 1 h zugegeben. Anschließend schüttelt man die Reaktionsmischung auf 500 ml einer ges. Natriumchlorid-Lösung (unter Zusatz von ca. 5 g Citronensäure), extrahiert mit Diethylether, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Nach säulenchromatographischer Reinigung [*n*-Hexan/Aceton (95:5)] erhält man ein farbloses Öl; Ausb. 3.5 g (60%), $R_f = 0.41$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)], $[\alpha]_{25}^{20} = -27.0$, $[\alpha]_{25}^{30} = -28.2$, $[\alpha]_{25}^{40} = -40.0$, $[\alpha]_{25}^{50} = -54.0$, $[\alpha]_{25}^{60} = -83.2$ ($c = 3.8$ in CHCl_3). – $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (292.4): ber. C 69.84, H 8.27; gef. C 70.05, H 8.28.

(1*S*,3*S*)-[3-(*Benzyloxy*)-2,2-dimethylcyclobutyl]essigsäure-ethylester (**11**): Eine Lösung von 300 mg (1.0 mmol) **10** in 5 ml wasserfreiem Pyridin und 5 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei Raumtemp. mit 0.2 ml (1.3 mmol) Chlorthioameisensäure-*O*-phe-

nylester versetzt. Anschließend fügt man noch eine katalytische Menge (ca. 5 mg) DMAP zu und rührt 1 h. Zur Aufarbeitung werden 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, und es wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kupfer(II)-sulfat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der verbleibende Rückstand wird nach Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid in 50 ml wasserfreiem Toluol gelöst, mit 0.53 ml (2 mmol) Tributylzinnhydrid und 100 mg Azobis(isobutyronitril) versetzt. Man erhitzt 6 h unter Rückfluß, läßt auf Raumtemp. abkühlen und fügt 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung zu. Es wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch [*n*-Hexan/Aceton (99.5:0.5)]; Ausb. 180 mg (65%), $R_f = 0.69$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)]. – HR-MS: ber. 276.1717, gef. 276.1716 für $C_{17}H_{24}O_3$.

(1*S*,3*S*)-(–)-3-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethylcyclobutanol (**15a**): In einem ausgeflamten Dreihalskolben werden unter Ar 50 mg (2.0 mmol) Magnesium in 15 ml wasserfreiem Diethylether vorgelegt. Anschließend wird ein Zehntel der insgesamt 0.12 ml (2 mmol) Iodmethan zugetropft, wobei die Reaktion anspringt. Dann gibt man den Rest Iodmethan zu. Nachdem alles Magnesium reagiert hat, erhitzt man 30 min unter Rückfluß und läßt auf Raumtemp. abkühlen. Eine Lösung von 180 mg (0.65 mmol) **11** in 10 ml wasserfreiem Diethylether wird zugetropft. Man rührt ca. 1 h (DC-Kontrolle $R_f = 0.59$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)] und fügt 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zu, extrahiert dreimal mit je 30 ml Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfat-Lösung und trocknet mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der verbleibende, farblose Rückstand in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Man gibt eine katalytische Menge (ca. 10 mg) Palladium/Kohle (10%, Pd) zu und rührt unter H_2 12 h bei Raumtemp. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [500 ml *n*-Hexan/Aceton (9:1), 500 ml (8:2)] erhält man feine farblose Nadeln von **15a**, die sich für eine Röntgenstrukturanalyse nicht eignen. Ausb. 100 mg (89%), Schmp. 79–81°C (Ethylacetat/*n*-Hexan) [Lit.^[4] 70–72°C], $R_f = 0.28$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)], $R_f = 0.26$ [Toluol/Aceton (7:3)], $[\alpha]_{D}^{25} = -17.4$, ($c = 2$ in $CHCl_3$) [Lit.^[4] $[\alpha]_{D}^{25} = -6.9$ (c und Lösungsmittel nicht angegeben)], – 1H - und ^{13}C -NMR s. Tab. 1. – HR-MS: ber. 172.1463, gef. 172.1443 für $C_{10}H_{20}O_2$.

(1*S*,3*S*)-(+)-(3-Acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)essigsäure-methylester (**13**): In einem 1-l-Kolben wird eine Mischung aus 31.6 g (0.20 mol) Kaliumpermanganat, 6.6 g Ammoniumsulfat, 20 ml Wasser und 300 g zerkleinertem Eis gegeben mit 13.6 g α -Pinen (**12**) versetzt. Zu Beginn wird geschüttelt, dann mit einem Magnetrührer gerührt. Nach 3–4 h ist kein Permanganat mehr zu erkennen. Das Mangandioxid wird abgesaugt und viermal mit ca. 30 ml Wasser gewaschen. Die alkalische wäßrige Lösung wird viermal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt, um die Neutralstoffe zu entfernen. Es wird mit Schwefelsäure angesäuert und fünfmal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, wobei das Produkt als Öl zurückbleibt. Nach Entfernen von Lösungsmittelresten im Hochvakuum kristallisiert die „Pinonsäure“. $R_f = 0.49$ [Toluol/Aceton (7:3)], Schmp. 55–57°C, $[\alpha]_{D}^{25} = +79$ ($c = 2.5$ in $CHCl_3$). – Die Kristalle werden in Aceton gelöst, und die Lösung wird bis zur bleibenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wird **13** säulenchromatographisch [Toluol/Aceton (7:3)] gerei-

nigt. $R_f = 0.72$ [Toluol/Aceton (7:3)], $[\alpha]_{D}^{25} = +72$ ($c = 2.5$ in $CHCl_3$).

(1*S*,3*S*)-(+)-(3-Acetoxy-2,2-dimethylcyclobutyl)essigsäure-methylester (**14**): Eine Lösung von 1.0 g (5.0 mmol) **13** in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 0.87 g (5.0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure und 0.50 g (5.0 mmol) Kaliumhydrogencarbonat versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird nochmals die gleiche Menge Reagens zugesetzt und weitere 24 h erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion werden zur Zersetzung überschüssiger Persäure 25 ml einer 10proz. Natriumhydrogensulfat-Lösung zugegeben, und es wird kräftig umgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kaliumcarbonat-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird **13** säulenchromatographisch [Toluol/Aceton (95:5)] gereinigt. $R_f = 0.74$ [Toluol/Aceton (7:3)], $[\alpha]_{D}^{25} = -37$ ($c = 2$ in $CHCl_3$).

(1*S*,3*S*)-(–)-3-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethylcyclobutanol (**15a**): In einem Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Rührer, werden zu 0.73 g (30 mmol) Magnesium in 5 ml wasserfreiem Ether, langsam 1.9 ml (4.3 g, 30 mmol) Iodmethan getropft. Nach 20 min und kurzem Erwärmen wird eine Lösung von 1.6 g (7.5 mmol) **14** in 30 ml wasserfreiem Ether zugetropft und 1 h gerührt. Nach Zugabe von ca. 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung wird die Etherphase abgetrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt, und die vereinigten Etherphasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen wird der Ether abgedampft, der Rückstand in Toluol/Aceton (95:5) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt [Toluol/Aceton (1:1) 95:5, 600 ml 9:1, 600 ml 8:2, 400 ml 7:3]. **15a** wurde aus *n*-Hexan bis zum konstanten spezifischen Drehwert umkristallisiert. Alle physikalischen Daten waren mit denen des aus **10** hergestellten **15a** identisch.

(1*S*,3*R*)-[3-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-4-oxocyclobutyl]essigsäure-ethylester (**16**): Zu einer Lösung aus 0.09 ml Oxalylchlorid in 2.25 ml wasserfreiem Dichlormethan tropft man langsam unter Rühren bei –50°C 0.15 ml DMSO in 0.45 ml wasserfreiem Dichlormethan. Nach 2 min. Rühren wird innerhalb von 5 min eine Lösung von 150 mg (0.51 mmol) **10** in 0.9 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft. Es wird 15 min weitergerührt. Anschließend werden 0.63 ml Triethylamin ebenfalls zugetropft. Man rührt weitere 5 min, wobei die Temp. auf –30°C steigt, gibt 20 ml Phosphat-Puffer (pH 7) zu und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Es wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird bei einer Badtemp. von 20°C i. Vak. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch [*n*-Hexan/Aceton (97:3)]; Ausb. 130 mg (88%), $R_f = 0.46$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)]. – MS, *m/z* (%): 262 (0.17) [$M - C=O$], 261 (0.24) [$M - C_2H_5$], 245 (0.12) [$M - OC_2H_5$], 199 (30.74) [$M - C_7H_7$], 183 (0.29) [$M - OC_7H_7$], 91 (100) [C_7H_7].

(1*S*,3*R*,4*S*)-(+)-(3-(Benzyloxy)-4-hydroxy-2,2-dimethylcyclobutyl]essigsäure-ethylester (**17**): Es werden 100 mg (0.30 mmol) **16** in 10 ml Ethanol gelöst und bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung von 30 mg (0.8 mmol) $NaBH_4$ in 25 ml Ethanol/Wasser (20:5) getropft. Man läßt 30 min bei 0°C rühren (DC-Kontrolle), versetzt dann mit 30 ml einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit je 30 ml Diethylether. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 ml einer ges. Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und wiederum dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen

Phasen mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Nach säulenchromatographischer Reinigung [*n*-Hexan/Aceton (97:3)] erhält man ein farbloses Öl; Ausb. 100 mg (quant.), $R_f = 0.43$ [*n*-Hexan/Aceton (6:4)], $[\alpha]_{589}^{21} = +11.9$, $[\alpha]_{578}^{21} = +12.3$, $[\alpha]_{546}^{21} = +14.4$, $[\alpha]_{436}^{21} = +25.8$, $[\alpha]_{365}^{21} = +42.6$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

- [¹] VIII. Mitteilung: K. Weinges, H. Reichert, R. Braun, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 549–550.
 [²] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
 [³] Seung-Un Park, T. R. Varick, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975–2978.
 [⁴] R. B. Mitra, A. S. Khanra, *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 245–250.

- [⁵] D. Bellus, B. Ernst, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 820–850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797–827.
 [⁶] A. L. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *31*, 3073–3100.
 [⁷] Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren aller Zwischenprodukte sind in der Dissertation von S. B. Schmidbauer, Universität Heidelberg, **1993**, abgebildet und können angefordert werden.
 [⁸] (*R*)-(–)-Pantolacton wurde von der *BASF AG*, Ludwigshafen, erhalten und mehrmals aus Ethanol bis zum konstanten spezifischen Drehwert umkristallisiert.
 [⁹] F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049–1054.
 [¹⁰] Samarium(II)-iodid muß nach der Vorschrift von P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698, frisch hergestellt werden.

[24/94]