

113. Synthese von vier chiralen, elektrophilen C₃- und C₄-Synthesebausteinen aus Hydroxycarbonsäuren

von Bernhard Seuring¹⁾ und Dieter Seebach²⁾

Institut für Organische Chemie, Fachbereich Chemie der Justus-Liebig-Universität Giessen
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Giessen

(7. III. 77)

Synthesis of four chiral electrophilic C₃- and C₄-synthons from hydroxycarboxylic acids

Summary

The chiral alkylating reagents **4**, **6c**, and **10a/b** are prepared from lactic, β -hydroxy butyric, and malic acid, respectively. Their use in natural product synthesis is referred too.

Die Natur stellt uns eine Vielzahl von einfachen, optisch reinen Verbindungen wie Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Aminosäuren und Zucker zur Verfügung, aus denen wir wie aus einer schier unerschöpflichen Quelle (chiral pool)³⁾ chirale Bausteine zur Synthese von komplizierteren Natur- und Wirkstoffen schöpfen können. Dieses Vorgehen bei der Synthese enantiomerenreiner Zielmolekeln umgeht sowohl die Enantiomerentrennung, als auch die Suche nach wirksamen enantioselektiven Umsetzungen [3]. Nachdem wir in früheren Arbeiten über Bausteine aus der – wegen der leichten Zugänglichkeit *beider* Antipoden – besonders «attraktiven» Weinsäure berichtet hatten [4], beschreiben wir hier Verfahren zur Überführung der Äthylester von (*S*)-(–)-Milchsäure (**1**, R = H), (*S*)-(+)–3-Hydroxybuttersäure (**5**, R = H) und (*S*)-(–)-Äpfelsäure (**7**, R = H) in die chiralen Alkylierungsmittel **4**, **6c** bzw. **10**. Diese sind z. B. nützlich für Synthesen- und Konfigurationszuordnungen von Makroliden wie Pyrenophorin [5], Vermiculin [5] und den Tetroliden der Actinreihe [6–8].

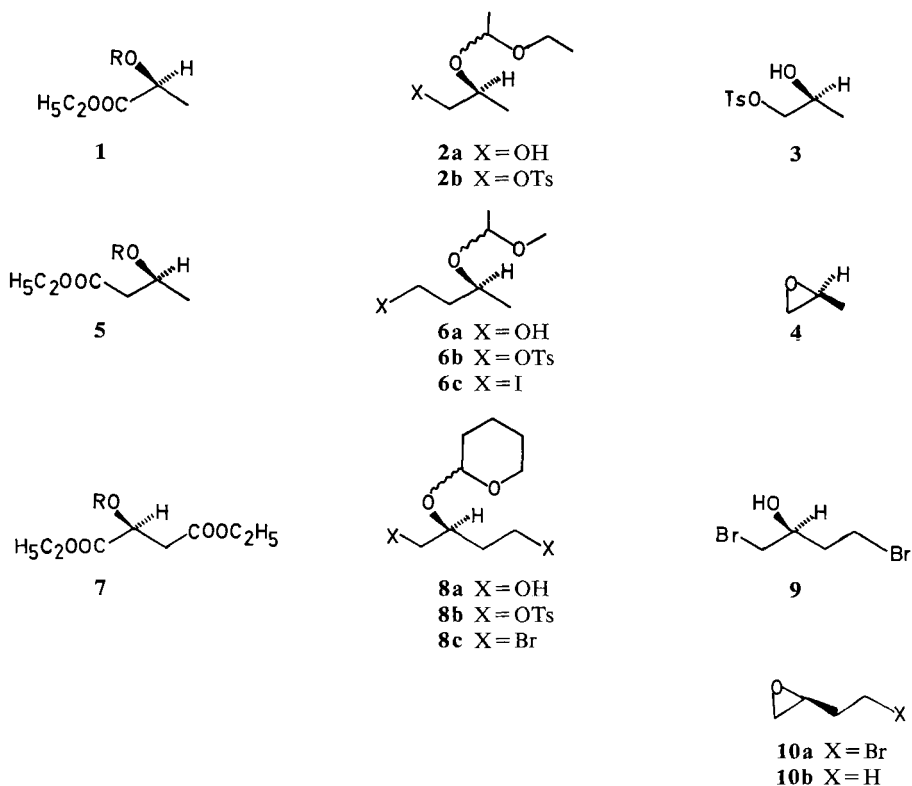
Die Herstellung des Epoxids **4** [9] und un- oder andersartig geschützter Halogenide vom Typ **6c** aus den angegebenen Hydroxyestern in geringeren Gesamtausbeuten und mit anderen Methoden wurde bereits publiziert [10]⁴⁾, während das Bromepoxid **10a**

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von B. Seuring, Universität Giessen, 1977.

²⁾ Korrespondenzautor; neue Adresse: Laboratorium für organische Chemie der ETH Zürich, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich.

³⁾ Für eine Übersicht siehe [1]. Einige neuere, in [1] nicht zitierte Beispiele sind die Herstellung von 4-Methyl-1,2-epoxypentan aus Leucin (beide Enantiomere) [2a], (*S*)-3-Benzoyloxy-1,2-epoxypentan aus D-Mannitol [2b]; (*S*)-2-Methyl-4,5-epoxy-2-pentanol aus D-Mannitol [2c] und 4-Tosyloxymethyl-butyrolacton aus Glutaminsäure [2d].

⁴⁾ Wir danken Herrn PD. Dr. H. Gerlach, Organisch-chemisches Laboratorium der ETH Zürich für die Mitteilung noch unveröffentlichter Ergebnisse.



mit zwei verschiedenen reaktiven elektrophilen Zentren bisher nur als *d,l*-Verbindung beschrieben ist [11]⁵⁾ und das Enantiomere des Epoxybutans **10b** durch Racematspaltung erhalten wurde [12].

Wir gingen in allen drei Fällen so vor, dass wir die OH-Gruppen der Hydroxyester vor der Lithiumalanat-Reduktion durch Reaktion mit Vinyläthern schützten. Die dann durch Reduktion erhaltenen Alkohole **2a**, **6a** bzw. **8a** wurden zu **2b**, **6b** bzw. **8b** tosyliert. Dadurch wurde die häufig nicht einfache Isolierung von niedermolekularen Polyolen nach Alanathydrierungen und die selektive Tosylierung von Polyolen vermieden. Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe von **2b** zu **3** und γ -Eliminierung mit Kalilauge lieferte das Propylenoxid **4** (Ausb. bezogen auf **1**, R = H, 46%). Das Tosylat **6b** wurde mit Natriumjodid, das Ditosylat **8b** mit Lithiumbromid in die entsprechenden Halogenide **6c** (Ausb. bezogen auf **5**, R = H, 55%) bzw. **8c** übergeführt. Saure Acetalhydrolyse von **8c** ergab den Dibromalkohol **9**, der – wiederum mit KOH – in das Bromepoxid **10a** umgewandelt wurde (Ausb. bezogen auf **7**, R = H, 50%). Das Butenoxid **10b** erhielten wir schliesslich durch Erhitzen von **10a** mit Tributylzinnhydrid in praktisch quantitativer Ausbeute.

Wegen des asymmetrischen Acetal-C-Atoms fallen die Derivate **2**, **6** und **8** natürlich als Diastereomeregemische an. Dies ist hier kein Nachteil, da es sich bei die-

⁵⁾ Für die Herstellung von *d,l*-**10a** durch Epoxydierung von 1-Brom-3-butan siehe [11]. Nach den Angaben von [11] ist diese Substanz nicht unzersetzt destillierbar.

sen Verbindungen – ausser bei den Tosylaten – um destillierbare Flüssigkeiten handelt. Die Methoxyäthylschutzgruppe in **6** hat den Vorteil, dass die NMR.-Spektren noch am einfachsten zu interpretieren sind; der einzusetzende Methylvinyläther ist bei Raumtemperatur ein Gas (Sdp. 6°). Die optische Reinheit der Endprodukte wurde auf verschiedene Arten geprüft: Den Drehwert von **4** verglichen wir mit Literaturangaben; **6c** überführten wir in sek. Butanol und verglichen dessen Drehwert mit Literaturangaben; **10a** wurde mit chiralem Verschiebungsreagens NMR.-spektroskopisch untersucht (siehe exper. Teil).

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma *Büchi* mit 50° Bereichs-Anschützthermometern bestimmt. Die IR.-Spektren (Absorptionsbanden in cm^{-1}) wurden mit dem *Perkin-Elmer* 225 Infrarotspektrometer, die NMR.-Spektren (δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard) mit den Geräten *Jeol* JNM-MH-100, *Varian* T60, XL 100 und CFT 20, die Drehwerte mit dem *Perkin-Elmer* 141 Polarimeter, die Brechungsindices mit dem *Abbé*-Refraktometer der Firma *Carl Zeiss* gemessen. Äthylvinyläther und Dihydropyran wurden von den Firmen *Fluka* und *Aldrich* bezogen und vor Gebrauch destilliert. Methylvinyläther wurde aus einem Zylinder der *BASF AG* in einen Vorratskolben kondensiert und in der Tiefkühltruhe aufbewahrt. – Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, i. V. = im Vakuum, RT. = Raumtemperatur, ges. = gesättigt.

(S)-(-)-1,2-Epoxypropan (**4**) aus (S)-(-)-Milchsäureester (**1**, $R=H$). Unter Feuchtigkeitsabschluss werden 88,5 g (0,75 mol) **4** (*Fluka AG*; $[\alpha]_{\text{D}} = -10,0^\circ$ (in Substanz), $[\alpha]_{546} = -11,5^\circ$ (in Substanz) ([13]: $[\alpha]_{546} = -12,0^\circ$ (in Substanz)) mit 250 ml frisch über K_2CO_3 destilliertem, eiskaltem Äthylvinyläther vermischt und bei 0° tropfenweise mit 1,6 ml CF_3COOH versetzt. Nach 20 Std. bei 0° und 0,5 Std. bei RT. werden 8,2 ml Triäthylamin zugegeben, noch 0,5 Std. gerührt und der überschüssige Äthylvinyläther i. V. entfernt. Der relativ leicht flüchtige Rückstand wird in 350 ml Äther und 170 ml Wasser aufgenommen, die organische Phase wird mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Äthers im RV. ergibt 143 g (100%) rohes Äthoxyäthylderivat als farbloses Öl, welches, mit 100 ml Äther verdünnt, zu einer gerührten Suspension von 18 g LAH in 1 l Äther getropft wird. Nach 15 Std. Erhitzen unter Rückfluss hydrolysiert man durch aufeinanderfolgende Zugabe von 18 ml Wasser, 18 ml 15proz. KOH-Lösung und 30 ml Wasser, saugt den Niederschlag ab und kocht ihn mit 300 ml Äther aus. Die vereinigten Filtrate werden über $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MgSO}_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im RV. bei 40°/30 Torr entfernt. Zurück bleiben 106 g rohes **2a** (95%, farbloses Öl), das in 130 ml Pyridin gelöst und bei 0° unter Rühren und Feuchtigkeitsabschluss tropfenweise mit einer Lösung von 143 g (0,75 mol) Tosylchlorid in ca. 350 ml CHCl_3 versetzt wird. Es wird noch 2 Std. bei 0° und 12 Std. bei RT. gerührt, auf eine Mischung von 800 g Eis und 70 ml konz. Salzsäure gegossen und 2mal mit je 400 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden nacheinander je einmal mit eiskalter 0,5N HCl, NaHCO_3 - und NaHSO_3 -Lösung gewaschen und über $\text{MgSO}_4/\text{Aktivkohle}$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei RT. erhält man ca. 200 g gelbliches Öl; zum vollständigen Abspalten der OH-Schutzgruppe von **2b** wird dieses in 500 ml THF gelöst und unter heftigem Rühren bis zur auftretenden Trübung mit Wasser und dann mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt. Darauf werden nach und nach unter schwachem Vakuum (zur Entfernung des entstehenden Acetaldehyds) noch ca. 100 ml Wasser so zugesetzt, dass die Lösung homogen bleibt. Anschließend wird noch 2 Std. gerührt, die flüchtigen Anteile bei RT. im RV. abgezogen, der Rückstand (zwei Phasen) mit NaHCO_3 neutralisiert und das Produkt 3mal mit CHCl_3 extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, worauf bei 30° Badtemp. das Lösungsmittel i. V. (bis 0,1 Torr) entfernt wird. Zurück bleiben 144 g rohes **3** (87%; gelbliches Öl, das im Kühlschrank durchkristallisiert). Durch Erwärmen auf 40–50° wird das rohe Tosylat **3** verflüssigt und warm durch einen Tropftrichter rasch zu 150 ml 50–60° warmer 50proz. KOH-Lösung getropft, die sich in einem 500 ml Dreihalskolben mit mechanischem Rührer und Destillationsaufsatz befindet. Es bildet sich ein dicker Brei, und eine farblose Flüssigkeit destilliert rasch in die gekühlte Vorlage (Eis/NaCl-Bad). Zum Schluss der Zugabe legt man noch kurz ein schwaches Vakuum (200 Torr) an. Das Destillat wird sofort von KOH-Plätzchen über eine 20 cm *Vigreux*-Kolonnen redestilliert. Man

erhält so 20,0 g **4**, Sdp. 34°/760 Torr (46% bezogen auf Milchsäureester **1**, R=H), $[\alpha]_D = -7,1^\circ$ ($c=2,66$, CHCl_3); $[\alpha]_D = -7,7^\circ$ ($c=16,4$, CHCl_3), $[\alpha]_D = -12,5^\circ$ (in Substanz) ([9]: $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$ ($c=5,0$, CHCl_3); [14]: $[\alpha]_D = -8,39^\circ$ (CDCl_3 , ohne Konzentrations-Angabe!)).

Die Zwischenprodukte können durch Destillation oder Umkristallisation analysenrein erhalten werden. Einige Daten sind im Folgenden angegeben.

α -Äthoxyäthyläther des (S)-(-)-Milchsäureäthylesters (1, R = CH(CH₃)(OC₂H₅)). Diastereomerenmisch (nach ¹H-NMR., ca. 1:1): Sdp. 80°/20 Torr; $n_D^{20} = 1,4092$; $[\alpha]_D = -68,7^\circ$ ($c=5$, CHCl_3). – IR. (Film): 2980, 2940, 2900, 1745, 1445, 1370, 1340, 1300, 1270, 1120, 1050, 1025, 965, 925, 890, 855, 755. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl_3): 4,83 (*qa*, 1H, HC–O); 4,5–4,0 (*m*, 3H, HC–O, H₂C–O); 3,60 (*m*, 2H, H₂C–O); 1,5–1,0 (*m*, 12H, 4H₃C).

C₉H₁₈O₄ (190,24) Ber. C 56,82 H 9,54% Gef. C 56,75 H 9,61%

(S)-2-(*l'*-Äthoxyäthoxy)-*l*-propanol (**2a**). Nach GC. und ¹³C-NMR. liegt ein ca. (1:1)-Diastereomerenmisch.vor. Sdp. 56°/1 Torr; $n_D^{20} = 1,4178$; $[\alpha]_D = +11,2^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 3430, 2980, 2930, 2880, 1480, 1450, 1375, 1335, 1240, 1130, 1050, 970, 920, 880, 840. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl_3): 4,78 (*m*, 1H, HC–O); 3,90–3,30 (*m*, 6H, 2H₂C–O, HC–O, H–O); 1,36–1,05 (*m*, 9H, 3H₃C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl_3): 99,8; 99,2; 74,3; 73,4; 66,8; 66,6; 60,5; 20,8; 20,6; 17,9; 17,2; 15,3.

C₇H₁₆O₃ (148,20) Ber. C 56,73 H 10,88% Gef. C 56,66 H 11,17%

(S)-(-)-*l*-Tosyloxy-2-propanol (**3**). Smp. 36° (Pentan/Essigester) ([9]: 48–50°, [19]: 35–36°); $[\alpha]_D = +10,3^\circ$ ($c=4,57$, CHCl_3), $[\alpha]_D = +11,3^\circ$ ($c=1,1$, CHCl_3) ([9]: $[\alpha]_D = +9,8^\circ$ ($c=4,72$, CHCl_3)). – IR. (Film): 3560, 3060, 2980, 2940, 1600, 1490, 1450, 1395, 1365, 1305, 1290, 1210, 1190, 1175, 1120, 1095, 1020, 1000, 980, 920, 900, 880, 810, 790, 760, 705, 690, 660. – Das ¹H-NMR. ist identisch mit dem in der Literatur angegebenen [9].

C₁₀H₁₄O₄S (230,28) Ber. C 52,16 H 6,13% Gef. C 52,23 H 6,05%

(S)-(+)-3-Hydroxybuttersäureäthylester (**5**, R=H) aus Acetessigester⁶). In einem 4-l-Kolben mit Blasenähler werden 200 g Bäckerhefe (FREY-Hefe) mit einer ca. 30° warmen Lösung von 300 g Saccharose in 1,6 l Wasser aufgeschlämmt und bei 25–30° stehen gelassen. Nach einer Std. gibt man 20 ml Acetessigester zu der heftig fermentierenden Suspension (2 Blasen/Sek.), schüttelt gut durch und lässt einen Tag bei RT. stehen. Nach Zugabe von 200 g Saccharose in 1 l ca. 40° warmem Wasser wird wieder eine Std. stehen gelassen (2 Blasen/Sek.), dann 20 ml Acetessigester zugesetzt, gut geschüttelt und 2 Tage bei RT. stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird zentrifugiert (2500 UPM) und die überstehende klare Flüssigkeit einmal mit 1 l und 2mal mit 0,5 l Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden durch eine 3 cm hohe und 8 cm breite *Celite*-Schicht filtriert, im RV. bei 40° eingengt, in 100 ml Benzol aufgenommen, auf 50 ml eingengt, filtriert und über eine 20 cm *Vigreux*-Kolonnen i. V. fraktioniert destilliert: 25,5 g (62%); Sdp. 47–48°/4–5 Torr; GC. einheitlich; $[\alpha]_D = +36,5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3); $\alpha_D = +15,7^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([15]: $[\alpha]_D = +38,5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)).

(S)-*l*-Iod-3-(*l'*-methoxyäthoxy)-butan (**6c**) aus **5** (R=H). 26,4 g (0,2 mol) **5** (R=H) ($[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c=1,6$; CHCl_3)) werden mit 80 ml flüssigem Methylvinyläther (Sdp. 6°) gemischt und unterhalb 0° tropfenweise mit 0,5 ml CF₃COOH versetzt. Man lässt den fest verschlossenen Kolben einen Tag bei +4° stehen, rührt noch 2 Std. bei RT., kühlt auf 0°, spritzt 2,5 ml Triäthylamin zu und lässt den überschüssigen Methylvinyläther im RV. verdunsten. Der Rückstand wird in 200 ml Pentan/Äther 4:1 aufgenommen, 2mal mit je 50 ml Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im RV. verbleiben 35 g rohes **5** (R=CH(CH₃)(OCH₃)) (ca. 90%), die, in 100 ml Äther gelöst, zu 5,5 g LAH in 250 ml Äther getropft werden. Nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluss und vorsichtiger Hydrolyse (schäumt stark!) auf die übliche Art (s. o.), Absaugen, Waschen des Niederschlags mit Äther, Trocknen über K₂CO₃/MgSO₄, Einengen und Vakuumdestillation (über K₂CO₃), Sdp. 58°/1,5 Torr, erhält man 22,6 g **6a** (83%).

19,2 g (0,13 mol) dieses Alkohols werden in 40 ml Pyridin und 120 ml CH₂Cl₂ bei –10° portionsweise mit 24,6 g Tosylchlorid versetzt. Nach langsamem Aufwärmenlassen wird noch 5 Std. bei RT. gerührt, auf 200 g Eis gegossen und mit insgesamt 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. V. ergibt 33,6 g (86%) **6b** als farbloses

⁶) Wir danken Herrn PD. Dr. Gerlach für Angaben über die Reduktion von Acetessigester zu **5** [15] mit Bäckerhefe.

Öl. Dieses wird mit 30 g NaI in 250 ml Aceton gelöst und nach Zusatz blanker Cu-Stückchen unter Lichtausschluss 14 Std. bei RT. und 7 Std. bei 40° gerührt. Man zentrifugiert den Niederschlag ab, wäscht ihn gut mit Aceton, engt die Lösung im RV. bei möglichst niedriger Temp. stark ein und nimmt mit Äther/Wasser auf. Waschen der Ätherphase mit wenig Na₂S₂O₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄, Einengen und Vakuumdestillation bei möglichst niedriger Temp. unter Zusatz von blanken Cu-Stückchen und K₂CO₃ in einer lichtgeschützten Destillationsapparatur ergibt 23,2 g (81%) **6c** als farbloses Öl; Sdp. 35°/0,01 Torr. Nach ¹³C-NMR. (Zusatz von Cr(acac)₃, Verhältnis der Signalintensitäten bei 100,2 und 98,0 bzw. 72,7 und 70,7) liegt ein Diastereomergemisch mit nahezu gleichen Anteilen beider Diastereomeren vor. **6c** ist eine empfindliche Substanz, unter Lichtausschluss über Kupferdraht im Kühlfach jedoch längere Zeit haltbar. Die Gesamtausbeute an **6c** bezogen auf **5** (R = H) beträgt 52%; **6c**: [α]_D = +58,4° (c = 1,5; CHCl₃). Reduktion einer Probe mit LAH oder Bu₃SnH und Abspalten der Schutzgruppe ergab (S)-2-Butanol, [α]_D = +12,1° (c = 4, C₂H₅OH) ([16]: +13,8 (c = 1, C₂H₅OH)). – IR. (Film): 2980, 2960, 2930, 2820, 1450, 1435, 1390, 1375, 1330, 1250, 1200, 1180, 1140, 1090, 1040, 1000, 950, 842, 832. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 4,62 (qa, 1H, HC–O); 3,7 (m, 1H, HC–O); 3,22 und 3,19 (2s, ca. 1:1, zusammen 3H, H₃C–O); 3,19 (m, 2H, H₂C–I); 1,9 (m, 2H, H₂C); 1,29–1,08 (m, 6H, 2H₃C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃): 100,3/98,2; 72,8/71,0; 51,8/51,4; 41,6/41,0; 20,7; 20,0; 19,9; 19,7; 2,4.

C₇H₁₅O₂I (258,10) Ber. C 32,58 H 5,86% Gef. C 32,28 H 5,82%

Proben der Zwischenprodukte **5** (R = CH(CH₃)(OCH₃)) und **6a** wurden isoliert und analysenrein erhalten. Einige physikalische und spektroskopische Daten folgen.

(S)-3-(1'-Methoxyäthoxy)-buttersäureäthylester (**5**, R = CH(CH₃)(OCH₃); Diastereomergemisch, etwa 1:1, siehe oben). Sdp. 52°/3 Torr, n_D²² = 1,4153; [α]_D = +11,1° (c = 3,8; CHCl₃). – IR. (Film): 2980, 2930, 2820, 1730, 1450, 1370, 1330, 1295, 1250, 1180, 1150–1030, 995, 970, 945, 880, 840. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 4,71 (m, 1H, H₃C–O); 4,29–4,02 (m, 3H, HC–O, H₂C–O); 3,27 und 3,24 (2s, zusammen 3H, H₃C–O); 2,73–2,22 (m, 2H, H₂C); 1,35–1,14 (m, 9H, 3H₃C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃): 171,1; 100,7; 99,1; 70,2; 68,8; 60,2; 51,6; 51,5; 42,9; 42,5; 21,5; 20,5; 20,1; 19,8; 14,3.

C₈H₁₈O₄ (190,24) Ber. C 56,82 H 9,54% Gef. C 56,63 H 9,53%

(S)-3-(1'-Methoxyäthoxy)-1-butanol (**6a**; Diastereomergemisch, siehe oben). Sdp. 44°/0,6 Torr; n_D²² = 1,4241; [α]_D = +42,5° (c = 4, CHCl₃). – IR. (Film): 3400, 2980, 2970, 2930, 2820, 1450, 1390, 1375, 1330, 1205, 1130, 1100, 1075, 1000, 965, 940, 905, 865, 845, 815. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 4,71 (m, 1H, HC–O); 4,1–3,5 (m, 4H, HC–O, H₂C–O, H–O); 3,33 (s, 3H, H₃C–O); 1,7 (m, 2H, H₂C); 1,27 (d, J = 5 Hz, 3H, H₃C); 1,15 (d, J = 7 Hz, 3H, H₃C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃): 100,5; 99,1; 71,1; 69,9; 59,3; 59,0; 52,1; 51,7; 40,2; 40,0; 21,3; 20,3; 20,0.

C₇H₁₆O₃ (148,20) Ber. C 56,32 H 10,88% Gef. C 56,73 H 11,06%

(S)-2-(2'-Tetrahydropyranloxy)-bernsteinsäurediäthylester (**7**, R = THP). 57 g (0,3 mol) (S)-(-)-Äpfelsäurediäthylester (**7**, R = H) [4b] ([α]_D = –10,3 ± 0,1° (in Substanz) ([20]: [α]_D²⁰ = –10,18° (in Substanz)), 300 ml Äther und 0,13 g p-TsOH werden in einem mit Aluminiumfolie umwickelten 500 ml Rundkolben mit 57 ml kaltem, frisch von K₂CO₃ destillierten 2,3-Dihydro-4H-pyran versetzt und 12 Std. bei RT. gerührt. Danach rührt man noch 3 Std. bei RT. mit 2 g K₂CO₃ und einem Plätzchen NaOH, filtriert und entfernt die flüchtigen Bestandteile im RV. bei RT. zum Schluss im Ölpumpenvakuum. Zurück bleiben 83 g (100%) **7**, R = THP, als farbloses Öl. Destillation ist möglich, doch wurde stets das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet: Sdp. 83°/0,005 Torr (von K₂CO₃). Nach ¹³C-NMR. (Vergleich der Signale bei 99,5 und 97,3 bzw. 73,7 und 70,7) liegt ein ca. (1:1)-Diastereomergemisch vor. n_D²² = 1,4466; [α]_D = –39,2° (c = 1,5, CHCl₃). – IR. (Film): 2980, 2950, 2880, 1745, 1470, 1455, 1445, 1390, 1370, 1350, 1325, 1270, 1210, 1170, 1130, 1100, 1070, 1040, 985, 820. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 4,76 (m, 1H, HC–O); 4,6–3,2 (m, 7H, HC–O, 3H₂C–O); 2,67 (m, 2H, H₂C–O); 1,9–1,4 (m, 6H, 3H₂C); 1,26 (m, 6H, 2H₃C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃): 171,4; 171,3; 170,0; 99,5; 97,3; 73,7; 72,7; 62,1; 61,9; 61,0; 60,7; 38,2; 37,9; 30,5; 30,3; 25,5; 19,0; 18,8; 14,2.

C₁₃H₂₂O₆ (274,32) Ber. C 56,92 H 8,08% Gef. C 56,71 H 8,19%

(S)-2-(2'-Tetrahydropyranloxy)-1,4-butandiol (**8a**). In einem 2 l Dreihalskolben wird zu einer heftig gerührten Suspension von 14 g LAH in 750 ml abs. Äther im Verlaufe von 3 Std. eine Lösung von 75,4 g (0,275 mol) rohem **7**, R = THP, in 200 ml Äther getropft. Anschliessend wird noch 40 Std. unter Rückfluss gerührt. Unter Eiskühlung wird das Gemisch durch vorsichtige, aufeinanderfolgende Zugabe von 14 ml H₂O, 14 ml 15proz. Kalilauge und 28 ml H₂O hydrolysiert und noch 1 Std. unter

Rückfluss gerührt. Der körnige Niederschlag wird abgenutscht, einmal mit 400 ml Äther ausgekocht und mehrfach mit wenig Äther gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden auf 300 ml eingengt, über $K_2CO_3/MgSO_4$ getrocknet und im RV. ($50^\circ/1$ Torr) vom Lösungsmittel befreit. 46,7 g (89%) farbloses, viskoses Öl bleiben zurück und werden direkt zu **8b** weiterverarbeitet. Eine Probe wurde destilliert: Sdp. $100^\circ/0,02$ Torr (von K_2CO_3), (1:1)-Diastereomerenmischung nach ^{13}C -NMR; $[\alpha]_D = -14,4^\circ$ ($c=1,4$, $CHCl_3$); $n_D^{25} = 1,4731$. – IR. (Film): 3400, 2940, 2870, 1465, 1450, 1440, 1400, 1350, 1320, 1205, 1195, 1175, 1155, 1130, 1110, 1070, 1020, 990, 900, 865, 805. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 4,62 (*m*, 1H, HC–O); 4,3–3,1 (*m*, 9H, 3H₂C–O, HC–O, 2H–O); 2,0–1,35 (*m*, 8H, 4H₂C). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$): 100,9; 99,6; 79,5; 75,6; 65,9; 64,7; 64,5; 64,3; 59,0; 58,8; 34,8; 31,4; 31,3; 25,3; 20,8.

$C_9H_{18}O_4$ (190,24) Ber. C 56,82 H 9,54% Gef. C 56,50 H 9,94%

(S)-2-(2'-Tetrahydropyranloxy)-tetramethylen-1,4-di(*p*-toluolsulfonat) (**8b**). In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer und Feststoffdosiertrichter werden 44,7 g (0,235 mol) rohes **8a** in 250 ml CH_2Cl_2 und 120 ml Pyridin gelöst und auf -15° gekühlt. Im Verlauf von 1,5 Std. werden 90,0 g (0,47 mol) Tosylchlorid so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -10° steigt. Man lässt während 14 Std. auf $+10^\circ$ aufwärmen und noch 5 Std. bei RT. rühren. Die Mischung wird auf 400 g Eis/60 ml konz. Salzsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen werden mit eiskalter 1N HCl, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ bei 0° getrocknet. Das Lösungsmittel wird zunächst bei RT. im RV. und später i. HV. entfernt. Man erhält 112,5 g (96%) eines schwach gelben, festen Rohproduktes. Das Ditosylat ist lichtempfindlich und kann durch Umkristallisation aus Pentan/Äther gereinigt werden, wobei grosse Verluste auftreten. Smp. 60 – 68° (Diastereomerenmischung). – IR. (Film): 2940, 2860, 1595, 1450, 1355, 1303, 1288, 1205, 1186, 1175, 1118, 1092, 1072, 1030, 1015, 970, 945, 810, 785, 763. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 7,81 und 7,38 (*d*, $J=12$ Hz, je 4H, AB-System der arom. H); 4,7–3,2 (*m*, 8H, 2HC–O, 3H₂C–O); 2,45 (*s*, 6H, 2H₃C); 2,0–1,2 (*m*, 8H, 4H₂C).

$C_{23}H_{20}O_8S_2$ (498,62) Ber. C 55,40 H 6,06% Gef. C 55,52 H 6,02%

(S)-1,4-Dibrom-2-(2'-tetrahydropyranloxy)-butan (**8c**). 70 g (0,8 mol) wasserfreies Lithiumbromid und 3 g $NaHCO_3$ werden in einem 1-l-Rundkolben unter Feuchtigkeitsausschluss und Kühlen in 0,9l Aceton gelöst. Bei RT. werden 44,9 g (90 mmol) des kristallinen, rohen Ditosylates **8b** zugegeben. In gut verschlossenem Kolben wird 2 Tage bei RT. und anschliessend so lange bei 50° gerührt, bis nach DC.-Analyse keine tosylhaltigen organischen Substanzen mehr vorliegen (*ca.* 50 Std.). Nach dem Abkühlen wird filtriert, der Rückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat bei RT. im RV. eingengt. Der Eindampfungsrückstand wird in 500 ml Äther/150 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Phase einmal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden je einmal mit a) einer Mischung aus ges. NaCl-Lösung/ges. $NaHCO_3$ -Lösung und b) ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ bei -20° getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei RT. erhält man 25,7 g (90%) rohes **8c** als gelbliches Öl, das im IR. eine schwache OH-Bande zeigt und sich bei der Destillation leicht zersetzt. Es wurde direkt in die folgende Reaktion eingesetzt. Sdp. $75^\circ/0,005$ Torr. – 1H -NMR. (60 MHz, CCl_4): 4,63 (*m*, 1H, HC–O); 4,1–3,2 (*m*, 7H, H₂C–O, HC–O, 2H₂C–Br); 2,13 (*q*, 2H, H₂C); 1,63 (*m*, 6H, 3H₂C).

(S)-(-)-1,4-Dibrom-2-butanol (**9**). 25,7 g (81 mmol) rohes **8c** werden in einer Mischung von 170 ml Aceton mit 120 ml CH_3OH gelöst und bei RT. unter heftigem Rühren innerhalb von 6 Std. portionsweise mit 120 ml 5proz. Salzsäure versetzt, so dass die Mischung homogen bleibt. Nach weiteren 4 Std. wird mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert, im RV. i. V. auf *ca.* 100 ml eingengt, mit 100 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Äther (250/100/50 ml) extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden nacheinander mit ges. NaCl-Lösung/ges. $NaHCO_3$ -Lösung, mit wenig Wasser und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels bleiben 18,5 g (97%) rohes **9** als gelbliches Öl, das im Kühlschrank völlig durchkristallisiert und für die folgende Reaktion genug sauber ist. Sdp. $50^\circ/0,01$ Torr (*d.*1: [17]: 110 – $112^\circ/10$ Torr); Smp. 28 – 30° (Äther/Pentan); $[\alpha]_D = -39,3^\circ$ ($c=7$, $CHCl_3$). – IR. (Film): 3400, 2960, 1420, 1300, 1285, 1255, 1225, 1203, 1043, 910, 665, 647. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 4,07 (*m*, 1H, HC–O); 3,84–3,33 (*m*, 4H, 2H₂C–Br); 2,49 (*d*, $J=6,5$ Hz, 1H, mit D_2O austauschbar, HO); 2,10 (*m*, 2H, H₂C). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$): 69,0; 39,3; 37,9; 29,5.

$C_4H_8Br_2O$ (231,93) Ber. C 20,76 H 3,48% Gef. C 21,06 H 3,38%

(S)-(-)-4-Brom-1,2-epoxybutan (**10a**)⁵). 10,5 g (45 mmol) Bromhydrin **9** werden zu einer 40° warmen, heftig gerührten Lösung von 3,0 g (52 mmol) KOH in 400 ml Wasser gegeben und noch 1 Std. bei 40° gerührt. Die Lösung wird mit festem NaCl gesättigt und nach Abkühlen mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ bei -20° getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels führt zu 6,3 g rohem **10a**. Destillation ergibt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit (GC. > 95%). Ausbeute: 5,2 g (76% bezogen auf **9**, 50% bezogen auf **7**, R=H). Sdp. 80°/50 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -23,9^\circ$ ($c=0,3$; CHCl₃). Dieses Epoxid besitzt nach NMR.-Verschiebungsversuchen (100 MHz, ca. 20 Mol.% Eu(TFC)₃) eine optische Reinheit von ca. 95%. – IR. (Film): 3050, 2995, 2970, 2920, 1482, 1445, 1420, 1408, 1310, 1275, 1265, 1213, 1195, 1193, 1130, 975, 947, 907, 855, 833, 810. – Das ¹H-NMR. ist identisch mit dem von Cruickshank [11] für die d,l-Verbindung angegebenen.

C₄H₇BrO (151,01) Ber. C 31,82 H 4,67% Gef. C 31,40 H 4,55%

(S)-(-)-1,2-Epoxybutan (**10b**). In einen 50 ml Rundkolben mit seitlichem Ansatz, Magnetrührer und aufgesetztem, U-förmigem Glasrohr, dessen anderes Ende in ein auf -78° gekühltes Schlenkrohr ragt, werden nacheinander 11,5 g (40 mmol) (*n*-C₄H₉)₃SnH [18] und 5,10 g (33,8 mmol) **10a** gegeben. Durch den seitlichen Ansatz wird nun *rasch* eine Kapillare zum langsamen Einleiten von Inertgas eingeführt und am Schlenkrohr ein schwaches Vakuum (ca. 200 Torr) angelegt. Der Rundkolben wird dann in ein 90° heisses Ölbad gebracht, wobei die Reaktion oft recht heftig abläuft. Es kondensiert sehr sauberes (99,7% nach GC.) Epoxid **10b** im Schlenkrohr. Ausbeute: 2,20 g (90%); $[\alpha]_D^{20} = -12,1^\circ$ ($c=5$, Dioxan) (Literaturdrehwert des (*R*)-Enantiomeren [12]: $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ ($c=6$, Dioxan)).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Se 158/11) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. Der Firma Boehringer (Ingelheim) danken wir für grössere Mengen Äpfelsäure, der Schering AG (Bergkamen) für Tributylzinnhydrid, der Metallgesellschaft Frankfurt (Dr. Habel, 3394-Langelsheim-1) für Lithiumaluminiumhydrid und der BASF AG für einen Zylinder mit Methylvinyläther.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach & H.-O. Kalinowski, Nachr. Chem. Techn. 24, 415 (1976).
- [2] a) K. Mori, Tetrahedron 32, 1101 (1976); b) K. Mori, M. Oda & M. Matsui, Tetrahedron Letters 1976, 3173; c) K. Mori, Tetrahedron Letters 1976, 1609; d) U. Ravid & R. M. Silverstein, Tetrahedron Letters 1977, 423.
- [3] A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976) und dort zit. Beispiele.
- [4] a) H. Meyer & D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. 1975, 2261; b) D. Seebach et al., Helv. 60, 301 (1977).
- [5] D. Seebach, B. Seuring, H.-O. Kalinowski, W. Lubosch & B. Renger, Angew. Chem. 89, 270 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1977).
- [6] U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger & H. Zak, Chem. Ber. 109, 2628 (1976) und dort zit. Lit.
- [7] M. J. Arco, M. H. Trammell & J. D. White, J. org. Chemistry 41, 2075 (1976).
- [8] a) W. Keller-Schierlein & H. Gerlach, Fortschr. chem. org. Naturst. 26, 161 (1968); b) W. Keller-Schierlein, ibid. 30, 313 (1973); W. D. Celmer, Pure appl. Chemistry 28, 419 (1971).
- [9] J. Gombos, E. Haslinger & U. Schmidt, Chem. Ber. 109, 2645 (1976) und dort zit. Lit.
- [10] H. Gerlach, H. Oertle & A. Thalmann, Helv. 59, 755 (1976).
- [11] P. A. Cruickshank & M. Fishman, J. org. Chemistry 34, 4060 (1969).
- [12] J. L. Coke & R. S. Shue, J. org. Chemistry 38, 2210 (1973).
- [13] Beilstein, Bd. 3, E III, S. 446.
- [14] B. Franzus & J. H. Surridge, J. org. Chemistry 31, 4286 (1966).
- [15] D. Ridley & M. Stralow, Chem. Commun. 1975, 400.
- [16] Beilstein, Bd. 1, E IV, S. 1567.
- [17] O. E. Schultz & A. Ziegler, Pharmazie 25, 472 (1970).
- [18] H. G. Kuivila, Synthesis 1970, 491.
- [19] T. D. Inch & G. J. Lewis, Carbohydrate Res. 16, 455 (1971).
- [20] R. Kuhn & Th. Wagner-Jauregg, Chem. Ber. 61, 504 (1928).