

144. Über die Stereoselektivität der α -Alkylierung von (1*R*,2*S*)(+)-*cis*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester

von György Fráter

SOCAR AG, Überlandstrasse 138, CH-8600 Dübendorf ZH

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(14.V.80)

The Stereoselectivity of the α -Alkylation of (+)-(1*R*,2*S*)-*cis*-Ethyl-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylate

Summary

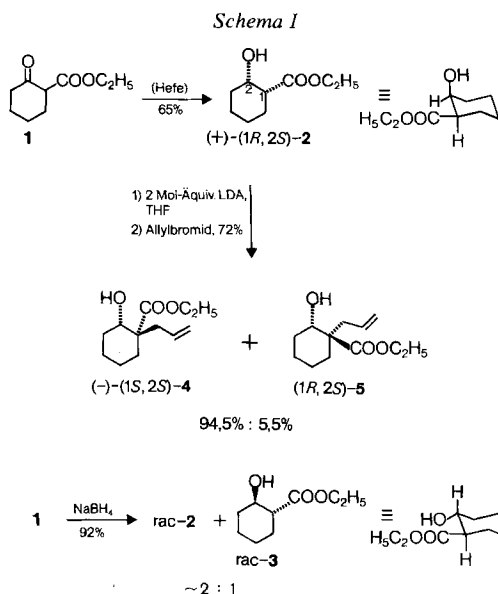
In continuation of our work on the stereoselectivity of the α -alkylation of β -hydroxyesters [1] [2], we studied this reaction with the title compound (+)-**2**. The latter was prepared through reduction of **1** with baker's yeast. Alkylation of the dianion of (+)-**2** furnished (-)-**4** in 72% chemical yield (*Scheme 1*) and with a stereoselectivity of 95%. Analogously, (-)-**7** was prepared with similar yields. Oxidation of (-)-**4** and (-)-**7** respectively furnished the ketones (-)-**6** (*Scheme 3*) and (-)-**8** (*Scheme 4*) respectively, each with about 76% enantiomeric excess (NMR.). It is noteworthy that yeast reduction of *rac*-**6** (*Scheme 3*) is completely enantioselective with respect to substrate and product and gives optically pure (-)-**4** in 10% yield, which was converted into optically pure (-)-**6** (*Scheme 3*).

The alkylation of the dianionic intermediate shows a higher stereoselectivity (95%) from the pseudoequatorial side than that of 1-acetyl- or 1-cyano-4-*t*-butyl-cyclohexane (71% and 85%) [9] or that of ethyl 2-methyl-cyclohexanecarboxylate (82%). The stereochemical outcome of the above alkylation is comparable with that found in open chain examples [1] [2].

Finally (+)-(1*R*,2*S*)-**2** was also alkylated with *Wichterle's* reagent to give (-)-(1*S*,2*S*)-**9** in 64% yield. The latter was transformed into (-)-(*S*)-**10** and further into (-)-(*S*)-**11** (*Scheme 5*). (-)-(*S*)-**10** and (-)-(*S*)-**11** showed an e.e. of 76-78% (see also [11]). Comparison of these results with those in [11] confirmed our former stereochemical assignment concerning the alkylation step.

In Weiterführung unserer Untersuchungen über stereoselektive Alkylierungen [1] [2] berichten wir in dieser Arbeit über die Resultate im Fall cyclischer β -Hydroxycarbonsäureester.

Die Reduktion von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (**1**) mit Bäckerhefe lieferte in 65% Ausbeute den gas-chromatographisch einheitlichen (+)-(1*R*,2*S*)-*cis*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester ((+)-**2**) [3]. Im NMR.-Spektrum von (+)-**2** ist das *m* von H-C(2) bei 4,16-4,12 ppm verdeckt von dem *qa* der



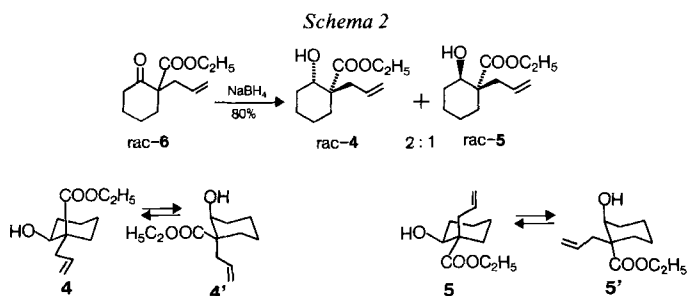
O-CH₂-CH₃-Gruppe. H-C(1) erscheint bei 2,48 ppm als ein $d \times d \times d$, mit $J(1,2) = 3$ Hz, $J(1,6ax) = 11$ Hz und $J(1,6ä) = 4$ Hz. Dies beweist die Konformation von (+)-2, d.h. die OH-Gruppe liegt axial und die Estergruppe äquatorial (*Schema 1*). Das Enantiomerenverhältnis von (+)-2 liess sich mit Hilfe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3^1$ zu ca. 13:1 ermitteln (Enantiomerenüberschuss 86%).

Sowohl für den gas-chromatographischen als auch für den NMR.-Vergleich benötigten wir den *trans*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester (3). Die Reduktion von 1 mit NaBH_4 ergibt ein ca. (2:1)-Gemisch von *rac*-2 und *rac*-3. Aus diesem Gemisch wurde nach Verseifung und Äquilibrierung die kristalline *trans*-2-Hydroxycyclohexancarbonsäure (Smp. 108–108,5°) nach [4] hergestellt und zu *rac*-3 verestert. Das NMR.-Spektrum ist in Übereinstimmung mit der äquatorialen Lage beider Substituenten. H-C(2) erscheint bei 3,81 bis 3,73 ppm als ein $d \times d \times d$, also bei etwas höherem Feld als in (+)-2.

Die Allylierung des aus (+)-2 hergestellten Dianions lieferte in 72% Ausbeute ein Gemisch bestehend aus 94,5% (-)-4 (*Schema 1*) und 5,5% des Isomeren 5. Eine Trennung wurde nicht vorgenommen. Zum Vergleich am GC. und im NMR. wurde aber ein (2:1)-Gemisch von *rac*-4 und *rac*-5 durch NaBH_4 -Reduktion von 1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (*rac*-6) hergestellt (vgl. *Schema 2*).

Die Konfiguration von (-)-4 wurde wie folgt abgeleitet: die Alkylierung von (+)-2 führt entweder zu (-)-4 oder zu 5; konformationsanalytische Überlegungen lassen 4 in Vergleich zu 4' als die wesentlich stabilere Konformation erwarten, während sich die Konformationen 5 und 5' energetisch nicht stark unterscheiden (vgl. dazu [5]). H-C(2) von (-)-4 erscheint im NMR.-Spektrum nach Austausch mit D₂O als ein $d \times d$ mit $J_1 = 10$ Hz und $J_2 = 3,2$ Hz bei 3,44 ppm, d.h. im Ver-

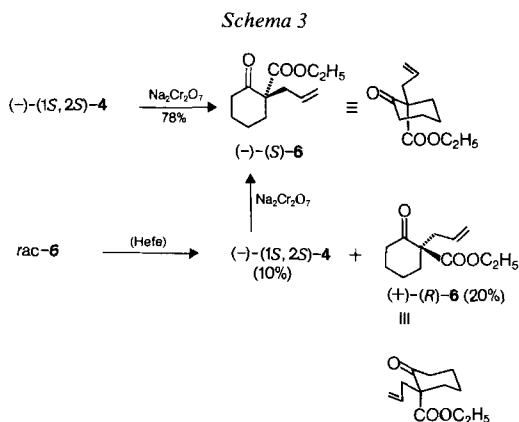
¹⁾ $\text{Eu}(\text{hfc})_3 = \text{Tris}[3\text{-(heptafluoropropylhydroxymethyliden)-1-camphorato}]$ europium.



gleich zu H-C(2) in (+)-**2** (4,16–4,12 ppm) und *rac-3* (3,81–3,73 ppm) bei hohem Feld. Andererseits findet man H-C(2) von *rac-5* im NMR, bei 3,95 ppm als ein $d \times d$ (nach Austausch mit D_2O) mit $J_1 = 9$ Hz und $J_2 = 4$ Hz, d. h. bei niedrigerem Feld und mit kleinerer Kopplungskonstante als H-C(2) von (–)-**4**. Die obigen NMR.-Daten, ferner die Tatsache, dass bei der Reduktion von *rac-6* mit NaBH_4 *rac-4* als Haupt-, *rac-5* aber als Nebenprodukt gebildet wird (vgl. [5] und *Schema 2*), bestätigt die im *Schema 1* für (–)-**4** angegebene Konfiguration (siehe auch die chemische Korrelation durch die Synthese von (–)-(*S*)-**11** (*Schema 5*)).

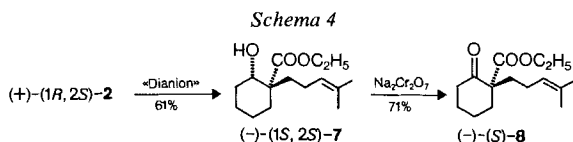
Die Oxydation des oben erhaltenen (–)-**4** mit Natriumbichromat gab in 78% Ausbeute (–)-(*1S*)-1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester ((–)-(*S*)-**6**). Mit Hilfe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ konnte ein Enantiomerenverhältnis von 88% (*1S*)- und 12% (*1R*)-**6** ermittelt werden²⁾ (Enantiomerenüberschuss 76%) (*Schema 3*).

Unterwirft man *rac-6* der Hefereduktion (nicht optimierte Bedingungen), so erhält man einerseits (–)-(*1S,2S*)-**4**, zwar in niedriger Ausbeute (10%) aber mit praktisch 100proz. Substrat- und Produkt-Enantioselektivität (für die Terminologie vgl. [7]), andererseits (+)-(*R*)-**6** (20%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 27%. Die Oxydation des aus diesem Ansatz erhaltenen (–)-**4** lieferte optisch reines (–)-(*S*)-**6** (vgl. *Schema 3*).



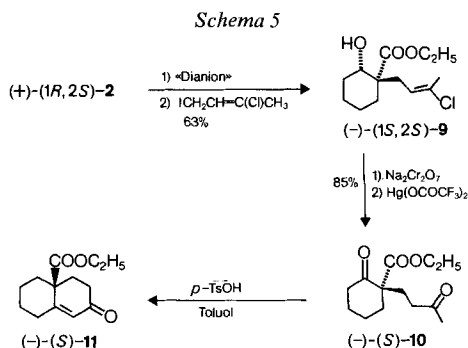
²⁾ Das durch *Fiauld* [6] mittels eines chiralen Phasentransferkatalysators hergestellte (–)-**6** ist demnach das (*1S*)-Isomere mit ca. 6% enantiomerem Überschuss.

Erwähnenswert sind die CD.-Spektren der beiden zuletzt genannten Cyclohexanone: Das optisch reine (-)-(S)-6 zeigt in CH₃OH ein zwischen +20 und -60° im wesentlichen temperaturunabhängiges CD. mit $\Delta\epsilon(294\text{ nm}) = -1,83$ und $\Delta\epsilon(219\text{ nm}) = -2,57$, während (+)-(R)-6 (ca. 27% Enantiomerenüberschuss) ein CD. (CH₃OH) mit positivem Cotton-Effekt mit $\Delta\epsilon(293\text{ nm}) = +0,42$ aufweist. Neben der guten Übereinstimmung zwischen der aus dem NMR.- und dem CD.-Spektrum ermittelten optischen Reinheit für (+)-(R)-6 zeigt das Vorzeichen der beobachteten Cotton-Effekte auch, dass in 6 die Allylgruppe äquatorial und die Alkoxy-carbonylgruppe axial liegen.



In einem zweiten Beispiel (Schema 4) wurde das aus (+)-2 hergestellte Dianion mit Homoprenyljodid [8] alkyliert. Das in 61,8% Ausbeute erhaltene Produkt war zu 95% (GC.) einheitlich, und stellt, in Analogie zu (-)-(1S,2S)-4, (-)-(1S,2S)-7 dar. Die Verunreinigung ist aller Wahrscheinlichkeit nach das (1R,2S)-Isomere. Oxydation des obigen Gemisches führte in 81% Ausbeute zu dem gas-chromatographisch einheitlichen Keton (-)-(S)-8. NMR.-Experimente mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ zeigten, dass (-)-8 mit einem enantiomeren Überschuss von ca. 76%³⁾ entstanden war.

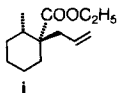
Zuletzt wurde (+)-(1R,2S)-2 mit Wichterle's Reagens [9] 3-Chlor-1-jod-2-buten, in 64% Ausbeute zu (-)-(1S,2S)-9 umgesetzt (Schema 5). Oxydation mit $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ und Behandlung mit Quecksilbertrifluoracetat [10] führte in 85% Ausbeute zu (-)-(S)-10, dessen Behandlung mit Säure (-)-(S)-11 ergab. Die NMR.-Spektren von (-)-(S)-10 bzw. (-)-(S)-11 in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ¹⁾ zeigten ein Enantiomerenverhältnis von ca. 88:12 auf, entsprechend einem Enantiomerenüberschuss von ca. 76%. Aus $[\alpha]_{578}^{22}(\text{CCl}_4, c = 1,03) = -76,2^\circ$ für (-)-(S)-10 und dem gemessenen Enantiomerenverhältnis von 88:12 berechnet sich die spezifische Drehung für reines (-)-(S)-10 zu -97° . Dieser Wert ist etwas höher als derjenige von Hermann & Wynberg [11] für (+)-(R)-10 angegebene (81°).



³⁾ Die enantiomere Reinheit der Ketone (-)-6 und (-)-8 ist hauptsächlich bedingt durch die enantiomere Reinheit von (+)-2 (enantiomeres Überschuss ca. 86%). Die rund 95proz. Stereoselektivität der Alkylierung würde, ausgehend von einem enantiomerenreinen (+)-2, Ketone mit 90% enantiomeren Überschuss liefern.

Die oben beschriebenen Resultate demonstrieren die hohe Stereoselektivität der Alkylierung von 2-Hydroxycyclohexancarbonsäureestern. Die Alkylierung erfolgt zu 95% *trans* zur Hydroxylgruppe und entspricht der Stereochemie der zu den *threo*-Aldolen führenden α -Alkylierung von offenkettigen β -Hydroxycarbonsäureestern [1]. Bezüglich des Cyclohexanringes bedeutet dies eine bevorzugte äquatoriale Alkylierung im Einklang mit derjenigen von 1-Acetyl- bzw. 1-Cyano-4-*t*-butylcyclohexan [12]. Bei diesen Verbindungen war die äquatoriale Alkylierung zu 71% bzw. 85% bevorzugt.

Um einen Vergleich zwischen der Stereoselektivität der Alkylierung von (+)-2 und von 1-Acetyl- bzw. 1-Cyano-4-*t*-butylcyclohexan zu ermöglichen, haben wir das aus 2-Methylcyclohexancarbonsäureäthylester (hergestellt aus dem Gemisch von *cis*- und *trans*-2-Methyl-1,2,3,6-tetrahydrobenzaldehyd (*Fluka*) mit LDA gewonnene Anion mit Allylbromid alkyliert. Dabei wurde in 86% Ausbeute ein *ca.* (82:18)-Gemisch bestehend aus den zwei Isomeren 1-Allyl-2-methylcyclohexancarbonsäureäthylester isoliert. Trotz der Trennung der beiden Isomeren (präp. GC.) erwies sich die Zuordnung als unsicher. Aus Analogiegründen nehmen wir an, dass das Hauptprodukt **1** darstellt. Die Stereoselektivität der Alkylierung von 2-Methylcyclohexancarbonsäureäthylester ist also im wesentlichen gleich wie diejenige in [12], und niedriger als diejenige von (+)-2.



Die Kombination von Hefereduktion, stereoselektiver Alkylierung und Oxidation führte in guten chemischen und optischen Ausbeuten (76%)⁴⁾ zu den Verbindungen (-)-(S)-**6**, (-)-(S)-**8** und (-)-(S)-**10** mit einem tetrasubstituierten chiralen Zentrum. Diese und ähnliche Verbindungen sind geeignete Reaktanten für enantioselektive Totalsynthesen von Naturstoffen.

Ich danke den Herren *W. Günther* und *U. Müller* für die geschickte experimentelle Arbeit, Herrn Dr. *E. Billeter* für die NMR.-Spektren, Herrn Dr. *M. Hrivnac* für das präp. GLC. und Herrn Dr. *K. Noack* für die CD.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: s. [2].

(+)-(1R,2S)-*cis*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester ((+)-2). Eine Aufschlammung von 300 g Bäckerhefe (*Klipfel & Cie. AG*, Rheinfelden) und 450 g Zucker in 2,5 l Wasser wurde *ca.* 30 Min. gerührt und danach mit 30 g 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (**1**) und 600 mg Triton X 114 versetzt. Das Ganze wurde 50 Std. gerührt und dann wie folgt aufgearbeitet: unter ständigem Rühren wurden *ca.* 100 g *Hyflow* in Portionen zugegeben und durch eine G2 Glasnutsche filtriert. Das Filtrat wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde bei 125° und 10 Torr destilliert. Die Ausbeute betrug 19,6 g (65%). Das Produkt ist gas-chromatographisch (3 m XE-60 2% an Chrom. G. AWDMCS und 3 m XF 1,5% Gas-chrom Q) einheitlich. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, *c*=1,45)=+24,25°. - ¹H-NMR. (360 MHz, CDCl₃): 4,18 (*qa*, OCH₂); *ca.* 4,16-4,12 (*qa*, *m*, unter dem H-C(2)); 3,21 (*br. d.*, wird ausgetauscht durch D₂O, OH); 2,48 (*d* × *d* × *d*, *J*(1,2)=3, *J*(1,6 α)=11, *J*(1,6 β)=4; Einstrahlung bei 4,14 ppm vereinfacht das Signal zu einem *d* × *d*, H-C(1)); 1,96-1,3 (*m*, 8 H); 1,28 (*t*, CH₃CH₂). Dieses Produkt zeigte im NMR. mit Hilfe von Eu(hfc)₃ ein Enantiomerenverhältnis von *ca.* 13:1.

C₉H₁₆O₃ (172,22) Ber. C 62,77 H 9,36% Gef. C 62,72 H 9,33%

⁴⁾ Für Definitionen, wie optische Ausbeute, vgl. [13].

(-)-(1*S*,2*S*)-1-Allyl-2-hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester ((-)-4). Zu einer aus 8,4 g (83 mmol) Diisopropylamin in 30 ml THF und 42 ml einer 2*M* Lösung von Methylolithium in THF bereiteten LDA-Lösung, wurden 6 g (34 mmol) (+)-2 bei -50° auf einmal gegeben. Dabei stieg die Temperatur auf -15°. Nach 10 Min. wurden bei dieser Temperatur 5,3 g (44 mmol) Allylbromid in 25 ml HMPA auf einmal zugegeben, wobei die Temperatur rasch auf 32° stieg. Nach 30 Min. bei ca. 30° wurde auf ges. NH₄Cl-Lösung gegossen und ausgeäthert. Das Rohprodukt (8,1 g) wurde auf 200 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Nach Abtrennung von schnell eluierten Kohlenwasserstoffen und etwas Allylbromid wurden 5,3 g (-)-4 isoliert und bei 85°/0,05 Torr destilliert. Die Ausbeute betrug 5,2 g (71,2%). Die gas-chromatographische Analyse zeigte, dass es sich um ein Gemisch von 94,5% (-)-4 und 5,5% des am C(1) epimeren 5 handelte. Das Verhältnis dieser beiden Verbindungen änderte sich während der Chromatographie nicht. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, *c*=1,14) = -17,7°. - IR. (Film): 3500 (OH), 1705, 1725 (Sch., Carbonyl). - NMR. (360 MHz): 5,88-5,75 (*d* × *d* × *t*, H-C(2')); 5,11-5,04 (*m*, 2 H-C(3')); 4,25-4,15 (*ABX*₃-*m*, OCH₂CH₃); 3,55 (*d*, *J*(OH,2)=10, wird durch D₂O ausgetauscht, OH); 3,44 (*d* × *d* × *d*, bei Zugabe von D₂O (*d* × *d*, *J*(2,3*ax*)=10, *J*(2,3*a*)=3,3, H-C(2)); 2,55 und 2,39 (je ein *d* × *d* × *t*, *J*_{gem}=14, *J*(1',2')=7, *J*(1',3')~0,5, 2 H-C(1')); 2,17-2,09 (*m*, 1H); 1,94-1,85 (*m*, 1H); 1,75-1,15 (*m*, 9H); 1,29 (*t*, CH₃CH₂).

C₁₂H₂₀O₃ (212,29) Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,98 H 9,70%

rac-trans-2-Hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester (*rac*-3). Eine Lösung von 5,1 g (30 mmol) 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (1) in 75 ml Äthanol wurde bei RT. portionenweise mit 2,3 g (60 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 20 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet und das Öl bei 105°/10 Torr destilliert. Die Ausbeute betrug 4,8 g (92%). Das Produkt stellt ein ca. (1:2)-Gemisch von *rac*-3 und *rac*-2 dar, wobei *rac*-2 das Hauptprodukt ist (GC., NMR.). Daraus wurde *rac*-3 nach [4] hergestellt: Das Gemisch wurde mit 7,5*N* KOH verseift, bei 100° äquilibriert und die *trans*-2-Hydroxycyclohexancarbonsäure (Smp. 108-108,5°) zu *rac*-3 verestert. - NMR. (360 MHz): 4,18 (*qa*, OCH₂CH₃); 3,81-3,73 (*m*, *d* × *d* × *d*, *J*(2,1)~*J*(2,3*ax*)~10, *J*(2,3*a*)~4,5, H-C(2)); 2,84 (*br.*, OH); 2,3-2,21 (*d* × *d* × *d*, *J*(1,2)~10, *J*(1,6*ax*)~12, *J*(1,6*a*)~4, H-C(1)); 2,1-1,99 (*m*, 2H); 1,82-1,68 (*m*, 2H); 1,4-1,19 (*m*, 7H); 1,28 (*t*, CH₃CH₂).

C₉H₁₆O₃ (172,22) Ber. C 62,77 H 9,36% Gef. C 62,81 H 9,28%

Reduktion von 1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (*rac*-6) mit NaBH₄ zu *rac*-4 und rac-trans-1-Allyl-2-hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester (*rac*-5). Eine Lösung von 2,1 g (10 mmol) *rac*-6 in 10 ml Äthanol wurde bei 0° portionenweise mit 380 mg (100 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 10 Min. wurde mit Wasser/Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,9 g) wurde bei 105°/10 Torr destilliert. Die Ausbeute betrug 1,7 g (80%). Gas-chromatographische Analyse zeigte ein ca. (1:2)-Gemisch von *rac*-4 als Hauptprodukt mit der kürzeren R_f und *rac*-5 als Nebenprodukt. - NMR. (100 MHz): 6,05-5,55 (*m*, CH=); 5,2-4,95 (*m*, =CH₂); 4,22 und 4,18 (je ein *qa*, OCH₂); 3,93-4,0 (*m*, nach Zugabe von D₂O *d* × *d*, *J*₁=9, *J*₂=4, H-C(2) von *rac*-5, ca. 0,3 H); 3,6-3,4 (*m*, nach Zugabe von D₂O, *d* × *d*, *J*=10, *J*=3,3, H-C(2) von *rac*-4, ca. 0,7 H); 2,92 (*d*, *J*(OH,2)=4, OH von *rac*-5); 2,6-1,1 (*m*, 13 H).

C₁₂H₂₀O₃ (219,29) Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,51 H 9,60%

(-)-(1*S*)-1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester ((-)-6). Eine Lösung von 530 mg (2,5 mmol) (-)-4 in 3 ml Äther wurde bei 0-5° mit einer Lösung von 750 mg Na₂Cr₂O₇ und 695 mg konz. Schwefelsäure in 2 ml Wasser versetzt [14]. Nach 15 Min. wurde mit Wasser, Äther und ges. NaHCO₃-Lösung aufgearbeitet. Das Rohprodukt (555 mg) wurde auf 50 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Das so gereinigte Produkt (410 mg, 78%) wurde bei 70°/0,05 Torr destilliert (Kugelrohr). Am GC. war das Produkt einheitlich. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, *c*=0,87) = -100,4°. - IR. (Film): 1715, 1740 (Sch.). - NMR. (360 MHz): 5,81-5,68 (*d* × *d* × *t*, H-C(2)); 5,75-5,05 (*m*, 2 H-C(3)); 4,19 (*qa*, OCH₂); 2,62 und 2,34 (je ein *d* × *d* × *t*, *ABX*-Signal von 2 H-C(1',1); *J*_{gem}=14, *J*(1',2')=7, *J*(1',3')~0,5); 2,52-2,42 (*m*, 3 H); 2,05-1,97 (*m*, 1H); 1,8-1,59 (*m*, 3 H); 1,52-1,42 (*m*, 1H); 1,26 (*t*, CH₃CH₂). Mit Hilfe von Eu(hfc)₃ konnte man zeigen, dass das Produkt zu ca. 88% aus dem (1*S*) und zu ca. 12% aus dem (1*R*)-Isomeren bestand.

C₁₂H₁₈O₃ (210,27) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,36 H 8,62%

Enantioselektive Reduktion von 1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (rac-6) zu (-)-4 und (+)-6. Ein Gemisch von 50 g Bäckerhefe und 75 g Zucker wurde in 400 ml Wasser aufgeschlämmt. Nach 15 Min. wurden zu der stark fermentierenden Lösung 5 g *rac-6* gegeben. Das Gemisch wurde 44 Std. bei RT. gerührt und anschliessend wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2 g, 40%) wurde auf Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Zuerst wurden 1,0 g (20%) (+)-6, anschliessend 0,5 g (10%) (-)-4 eluiert.

(+)-6: $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,25$) = +35,38° bzw. ($c=1,07$) = +29,72° aus zwei Ansätzen.

(-)-4: $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,01$) = -21,18° bzw. ($c=1,04$) = -21,15°.

Das so erhaltene (-)-4 wurde analog zu dem obigen Experiment zu (-)-6 in 75% Ausbeute oxidiert; $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=0,76$) = -130,9°. Diese Probe erwies sich in Gegenwart von Eu(hfc)₃ im NMR. als einheitlich.

(-)-(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-(4-methyl-3-penten-1-yl)-cyclohexancarbonsäureäthylester ((-)-7). Analog zur Herstellung von (-)-4 wurde aus (+)-2 und Homoprenyljodid anstelle von Allylbromid (-)-7 in 61% Ausbeute und 95% Reinheit (GC.) erhalten: Sdp. 120°/0,3 Torr. $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,41$) = -4,65°. - NMR. (360 MHz, CDCl₃): 5,11-5,04 (*m*, H-C(3')); 4,25-4,15 (*m*, OCH₂); 3,47 (nach Austausch mit D₂O $d \times d$, $J(2,3ax)=10$, $J(2,3\bar{a})=4$, H-C(2)); 3,5-3,43 (*br.*, OH, wird ausgetauscht); 2,21-2,12 (*m*, 1H); 2,1-1,18 (*m*, 20H); 1,67 und 1,58 (je ein *br. s.* 2 CH₃-C(4')); 1,3 (*t*, CH₃CH₂).

C₁₅H₂₆O₃ (254,37) Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,63 H 10,39%

(-)-(2*S*)-1-(4-Methyl-3-penten-1-yl)-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester ((-)-8). Eine Lösung von 3,8 g (15 mmol) (-)-7 in 20 ml Äther wurde mit einem Gemisch von 4,5 g Na₂Cr₂O₇, 4,2 g konz. Schwefelsäure und 12 ml Wasser bei höchstens 5° tropfenweise versetzt. Nach 1 weiteren Std. bei RT. wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (3,6 g) wurde auf 100 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Es wurden 3 g (80%) bei 70°/0,05 Torr destilliert. Das Produkt war gas-chromatographisch einheitlich. $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,36$) = -68,87°. - NMR. (360 MHz, CDCl₃): 5,11-5,04 (*m*, H-C(3')); 4,2 (*qa*, OCH₂); 2,57-2,4 (*m*, 3H); 2,05-1,5 (*m*, 14H); 1,67 und 1,58 (*br. s.* 2 CH₃-C(4')); 1,51-1,4 (*m*, 1H); 1,27 (*t*, CH₃CH₂). - NMR.-Spektren in Gegenwart von Eu(hfc)₃ zeigten, dass die Substanz ein *ca.* (7,5:1)-Gemisch der beiden Antipoden darstellt, d.h. mit einem enantiomeren Überschuss von 76% entstanden ist.

(1*S*,2*S*)-1-(3-chlor-2-buten-1-yl)-2-hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester ((1*S*,2*S*)-9). Zu der aus 5,05 g (0,05 mol) Diisopropylamin in 15 ml THF und 25 ml einer 2*M* Lösung von Methylolithium in THF bereiteten Lösung von LDA wurden 3,4 g (0,02 mol) (+)-2 bei -50° getropft. Dabei erwärmte sich die Lösung auf *ca.* -10°. Nach 5 Min. wurde wiederum auf -50° abgekühlt und 6,3 g 3-Chlor-1-jod-2-buten⁵⁾, in 5 ml HMPTA so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -20° stieg. Bei dieser Temperatur wurde 30 Min. weiter gerührt. Es wurde analog zu (-)-4 aufgearbeitet. Das Rohprodukt (5,3 g dunkelbraunes Öl) wurde bei 65-85°/0,05 Torr destilliert und das resultierende gelbe Öl (4,9 g) auf 130 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Das Produkt destillierte bei 75-80°/0,05 Torr, 3,3 g (64%). Das Verhältnis der Isomeren änderte sich durch die Chromatographie nicht (GC.), und betrug 85:15. Dabei überlagern sich im GC. die (*Z*)-Verbindung (vgl. Fussnote 5) und das Nebenprodukt (1*R*,2*S*)-9. $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,24$) = -18,97°. - NMR. (360 MHz, CDCl₃): 5,67-5,61 (*t* \times *qa*, 1 Vinyl-H der (*Z*)-Verbindung, ~0,1H); 5,54-5,47 (*t* \times *qa*, 1 Vinyl-H der (*E*)-Verbindung, ~0,9H); 4,16-4,25 (*m*, OCH₂); 3,51-3,44 (*m*, 2H); nach Zugabe von D₂O 3,46 (*d* \times *d*, $J_1=10$ Hz, $J_2=3$ Hz, H-C(2)); 2,72 und 2,49 (je ein *d* \times *d* \times *qa*, *AB*-System, 2 H-C(1')); 2,21-2,05 (*m*, 4H); 1,95-1,86 (*m*, 1H); 1,65-1,75 (*m*, 1H); 1,57-1,17 (*m*, 8H). Neben dem Vinylsignal (5,67-5,61 ppm) erkennt man im Spektrum auch andere Signale von der (*Z*)-Verbindung.

C₁₃H₂₁ClO₃ (260,76) Ber. C 59,88 H 8,12 Cl 13,60% Gef. C 59,72 H 8,27 Cl 13,51%

(-)-(S)-2-Oxo-1-(3-oxo-1-butyl)-cyclohexancarbonsäureäthylester (-)-(S)-10). (1*S*,2*S*)-9 wurde in Analogie zu (-)-4 bzw. (-)-8 in 81% Ausbeute zu 1-(3-Chlor-2-buten-1-yl)-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester oxidiert. Sdp. 85-90°/0,05 Torr. Das Produkt stellt ein Gemisch dar, bestehend aus *ca.* 90% der (*E*)- und *ca.* 10% der (*Z*)-Verbindung (vgl. Fussnote 5). $[\alpha]_D^{22}$ (CHCl₃, $c=1,60$) = -91,75°.

5) Hergestellt aus 1,3-Dichlor-2-buten (K&K Laboratories) mit Natriumjodid in Aceton (20°, 20') in 95% Ausbeute. Dieses Produkt stellt ein Gemisch von *ca.* 90% (*E*)- und 10% (*Z*)-3-Chlor-1-jod-2-buten dar.

Eine Lösung von 1,43 g (0,055 mol) des obigen Ketons in 21 ml Nitromethan wurde bei RT. mit 3,58 g (0,084 mol) Quecksilbertrifluoracetat versetzt und 1 Std. weitergerührt [10]. Nach Aufarbeitung mit 1N HCl und Äther und Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 betrug die Ausbeute 1,05 g (80,5%). Sdp.: 105°/0,05 Torr. $[\alpha]_D^{22}$ (CCl₄, $c=1,03 = -72,7$, $[\alpha]_{578}^{22}$ (CCl₄, $c=1,03 = -76,2^\circ$ (vgl. [11]). - NMR. (CDCl₃, 360 MHz): 4,25-4,16 (*m*, OCH₂); 2,63-2,3 (*m*, 5 H); 2,12 (*s*, CH₃(4')); 2,11-2,05 (*m*, 1H); 2,05-1,96 (*m*, 1H); 1,9-1,81 (*m*, 1H); 1,8-1,73 (*m*, 1H); 1,70-1,59 (*m*, 2 H); 1,51-1,42 (*m*, 1H); 1,36 (*s*, CH₃). In Gegenwart von Eu(hfc)₃ spaltet die CH₃(4')-Gruppe im Verhältnis von 88:12 in zwei *s* auf.

C₁₃H₂₀O₄ (240,30) Ber. C 64,98 H 8,39% Gef. C 64,81 H 8,55%

2-Oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4a-naphthalincarbonsäureäthylester ((-)-(S)-11). Die (-)-(S)-10 wurde nach [11] in 90proz. Ausbeute zu (-)-(S)-11 cyclisiert. Sdp. 95-100°/0,05 Torr. $[\alpha]_D^{22}$ (CCl₄, $c=1,57 = -184,8^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22}$ (CCl₄, $c=1,57 = -196,1^\circ$ (vgl. [11]). - IR. (Film): 1728, 1680. - NMR. (CDCl₃, 360 MHz): 5,93 (*br. s*, 1 Vinylproton); 4,18-4,27 (*m*, OCH₂); 2,28-2,48 (*m*, 6 H); 1,84-1,96 (*m*, 2 H); 1,68-1,78 (*m*, 1H); 1,31-1,5 (*m*, 3 H); 1,27 (*t*, CH₃). In Gegenwart von Eu(hfc)₃ wird die Ester/Methyl-Gruppe im Verhältnis von 89:11 in zwei *t* aufgespalten. Somit besitzt das Produkt einen enantiomeren Überschuss von 78%.

C₁₃H₁₈O₃ (222,28) Ber. C 70,25 H 8,16% Gef. C 69,92 H 8,02%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Gy. Fráter, *Helv.* 62, 2825 (1979).
- [2] Gy. Fráter, *Helv.* 62, 2829 (1979).
- [3] B. S. Deol, D. D. Ridley & G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* 29, 2459 (1976).
- [4] J. Pascual, J. Sistaré & A. Regas, *J. Chem. Soc.* 1949, 1943.
- [5] F. Nerdel, D. Frank & G. Barth, *Chem. Ber.* 102, 395 (1969).
- [6] J.-C. Fiauld, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3495.
- [7] J. B. Jones, C. J. Sih & D. Perlman, in 'Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry', Part 1, p. 73, A. Weissberger, Editor, John Wiley & Sons, New York 1976.
- [8] J. P. McCormick & D. Barton, *Chem. Commun.* 1975, 303.
- [9] O. Wichterle, J. Prochaska & J. Hoffmann, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 13, 300 (1948); vgl. auch M. E. Jung, *Tetrahedron* 32, 3 (1976).
- [10] H. Yoshioka, K. Takasaki, M. Kobayashi & T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3489.
- [11] K. Hermann & H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 44, 2238 (1979).
- [12] H. House & Th. M. Bare, *J. Org. Chem.* 33, 943 (1968).
- [13] H. B. Kagan, «Organische Stereochemie», Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- [14] R. Kaiser, A. Kappeler & D. Lamparsky, *Helv.* 61, 387 (1978).