

74. Notiz über die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbuttersäure

von Hansjürg Wetter

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

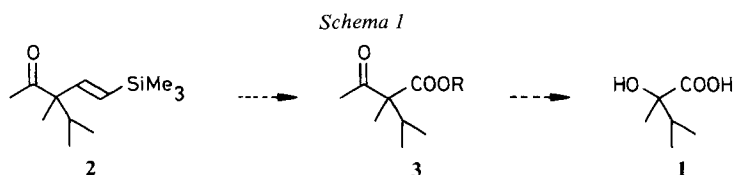
(30.1.81)

Note on the Determination of the Absolute Configuration of (+)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbutyric Acid

Summary

Chemical correlation of the title compound **1** with (*S*)-3-isopropyl-3-methyl-5-trimethylsilyl-4-penten-2-one (**2**) showed (+)-**1** to have (*S*)-configuration. Key step was the *Baeyer-Villiger* oxidation of a very hindered, optically active methyl keton to the corresponding acetoxy compound with trifluoroacetic acid using slightly modified buffer conditions. It is found, that the *erythro/threo* assignment of an *a.a.*-disubstituted β -hydroxyester intermediate can be based on the observation, that the $^1\text{H-NMR}$. signal of $\text{H-C}(\beta)$ of the *erythro* isomer appears at lower field than that of the *threo* isomer.

Zur Untersuchung des stereochemischen Ablaufs einer in vinylger Stellung induzierten Disilan/Disilylmethan Umlagerung¹⁾ benötigten wir die Kenntnis der absoluten Konfiguration von (+)-drehender 2-Hydroxy-2,3-dimethylbuttersäure (**1**). Wir entschlossen uns, das Vinylsilan **2**, welches in hoher optischer Reinheit und bekannter absoluter Konfiguration zur Verfügung stand [1], zum Ketoester **3** und durch *Baeyer-Villiger*-Oxydation weiter zur Hydroxysäure **1** abzubauen (*Schema 1*). Der direkteste Weg von **2** zu **3** würde über eine Desylierung und eine darauffolgende Ozonolyse²⁾ mit oxydativer Aufarbeitung zur entsprechenden



¹⁾ Vorgetragen an der Herbstversammlung 1980 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern.

²⁾ Direkte Ozonolyse von Vinylsilanen führt zu einem Gemisch von Oxydationsprodukten [2].

β -Ketosäure **3** (R=H) führen. Da jedoch die thermische Instabilität von α,α -disubstituierten β -Ketosäuren hinlänglich bekannt ist³⁾, wurde eine optisch aktive Relaisverbindung **5** hergestellt, welche sowohl mit einem Abbauprodukt von **2**, als auch mit dem Ketoester **3** verknüpft werden sollte, ohne dass eine β -Ketosäure als Zwischenprodukt auftritt.

Reduktion des Ketoesters **3**⁴⁾ (Schema 2) mit NaBH₄ in EtOH lieferte zwei diastereomere β -Hydroxyester **4a** und **4b** zu etwa gleichen Teilen. Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **4a** und **4b**⁵⁾ erfolgte aufgrund nachstehender Befunde: Reduktion von **3** mit Zn(BH₄)₂ in Et₂O bei 0° [5] ergab ein (8:92)-Gemisch von **4a/4b**⁶⁾; das ¹H-NMR.-Signal von H-C(β) von **4a** erschien bei 3.73 ppm, dasjenige von **4b** bei 4.00 ppm. Nakata & Oishi [5] haben aufgrund der ¹H-NMR.-Kopplungskonstanten J (H-C(α), H-C(β)) gezeigt, dass bei der Reduktion von α -monosubstituierten β -Ketoestern mit Zn(BH₄)₂ praktisch ausschliesslich das *erythro*-Isomere gebildet wird. Bei analogem Reaktionsablauf (Komplexierung des Zn²⁺ mit den beiden Carbonylgruppen in **3**, Angriff des BH₄⁻ von der sterisch weniger gehinderten Seite) muss sich ebenfalls bei der Reduktion von **3** bevorzugt das *erythro*-Isomere **4b** bilden. Des weiteren lässt sich bei der Durchsicht der ¹H-NMR.-Daten von *threo/erythro*-Paaren von β -Hydroxy-carbonyl-Verbindungen [6] [7] zeigen, dass nicht nur die Grösse der Kopplungskonstanten, sondern auch die chemische Verschiebung eine *threo/erythro*-Zuordnung zulässt⁷⁾. So erscheint H-C(β) des *erythro*-Isomeren (in CHCl₃) stets bei tieferem Feld⁸⁾. Deshalb wurde **4a** die *threo*- und **4b** die *erythro*-Konfiguration zugeordnet.

Das von **4a** durch Säulenchromatographie abgetrennte Diastereomere **4b** wurde mit Camphanoylchlorid⁹⁾ in Pyridin zu den entsprechenden Camphansäureestern **5** umgesetzt [10]. Das Isomere **5a** wurde durch Säulenchromatographie in hoher diastereomerer Reinheit¹⁰⁾ erhalten und durch LiAlH₄-Reduktion, gefolgt von Monoacetylierung und CrO₃-Oxydation in den (+)-drehenden Essigsäureester **6** umgewandelt (Schema 3). Die Verbindung (+)-**6** wurde ebenfalls durch

3) Siehe z. B. [3].

4) Ester **3** wurde entsprechend einer Vorschrift von Marshall & Cannon [4] hergestellt.

5) Wie aus Schema 3 hervorgeht, beeinflusst die Zuordnung der relativen Konfiguration zu **4a** und **4b** in keiner Weise die Korrelierung der absoluten Konfiguration von **2** mit **1**.

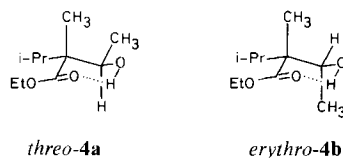
6) Mittels Gas-Chromatographie bestimmt, s. exper. Teil.

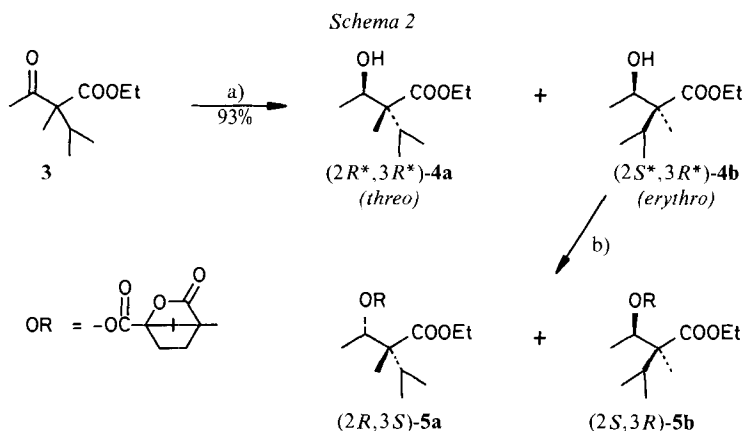
7) Dieselbe Beobachtung wurde auch von Vogel *et al.* gemacht, s. [7].

8) Da **4a** und **4b** in apolaren aprotischen Lösungsmitteln als intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbildende, cyclische Strukturen mit 6 Ring-Sesselkonformation vorliegen dürften [8], nimmt H-C(β) im *threo*-Isomeren **4a** axiale Lage, im *erythro*-Isomeren **4b** äquatoriale Lage ein. Die Verschiebung von H-C(β) des *erythro*-Isomeren nach tieferem Feld ist folglich im Einklang mit der Beobachtung, dass in substituierten Cyclohexanen mit fixierter Konformation die Protonen in äquatorialer Lage nach tieferem Feld verschoben sind [9].

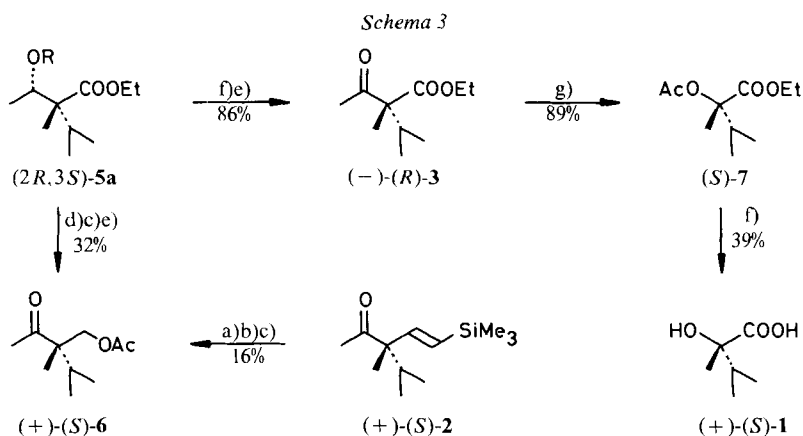
9) Wir danken Prof. H. Gerlach für eine Vorschrift zur einfachen Herstellung grösserer Mengen Camphanoylchlorid.

10) Die diastereomere Reinheit wurde gas-chromatographisch bestimmt, vgl. exper. Teil.





a) BH_4^- b) Camphanoylchlorid/Pyridin



R = Camphanoyl

a) CF_3COOH b) $\text{O}_3/\text{Me}_2\text{S}$, NaBH_4 c) Ac_2O d) LiAlH_4 e) CrO_3 f) NaOH g) $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}/\text{Na}_2\text{HPO}_4$

Umsetzung von Vinylsilan **2** von bekannter (*S*)-Konfiguration [**1**] mit CF_3COOH , $\text{O}_3/\text{Me}_2\text{S}$ und NaBH_4 , gefolgt von Acetylierung, erhalten. Durch diese Verknüpfung ist die absolute Konfiguration von (+)-**6** und somit auch von **5a**, nämlich (2*R*,3*S*), festgelegt. Wurde andererseits der Camphansäureester **5a** mit NaOH in Äthanol/Wasser verseift und der so erhaltene Alkohol mit CrO_3 -Lösung oxydiert, so entstand der (-)-drehende Ketoester **3**, dem zwingend die (*R*)-Konfiguration zukommt. *Baeyer-Villiger*-Oxydation ($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/90\text{proz. H}_2\text{O}_2\text{-Lösung}/\text{Na}_2\text{HPO}_4$)¹¹⁾

¹¹⁾ Es wurde mehrfach gezeigt, dass die *Baeyer-Villiger*-Oxydation von Methylketonen zu Acetoxyverbindungen mit Retention der Konfiguration am wandernden Zentrum verläuft [11], auch bei Verwendung des Systems $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}/\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [12]. Bei der *Baeyer-Villiger*-Oxydation von **3** wurde beobachtet, dass die Reaktion bei Verwendung von nur 1 Mol-Äquiv. Na_2HPO_4 pro $(\text{CF}_3\text{CO})\text{O}$ und 90proz. H_2O_2 -Lösung die Oxydation erheblich schneller und mit höheren Ausbeuten abläuft, als bei Verwendung von **2** und mehr Mol-Äquiv. Na_2HPO_4 , vgl. [13].

gefolgt von einer Verseifung lieferte schliesslich (+)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbuttersäure (**1**), der folglich (*S*)-Konfiguration zuzuordnen ist. Dies ist in Übereinstimmung mit der bekannten (*R*)-Konfiguration von (-)-2-Hydroxy-2-methylbuttersäure [14].

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung finanziell unterstützt (Projekt 2.231-0.79).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Abkürzungen: DC. bzw. GC.=Dünnschicht- bzw. Gas-Chromatographie; RT.=Raumtemperatur ($22 \pm 4^\circ$); RV.=Rotationsverdampfer; V. bzw. HV.=Wasserstrahlpumpen- bzw. Hochvakuum. - Ausgangsmaterialien: Substanzen, deren Herstellung hier nicht beschrieben oder deren Herstellungsvorschrift hier nicht zitiert wird, wurden im Handel bezogen (meist *Fluka AG*, Buchs, *EGA-Chemie*, Steinheim oder *Merck*, Darmstadt). - Luft- und Feuchtigkeitsschluss: Die übliche Inertgastechnik (mit N_2 oder Ar gefüllte Ballone als Inertgasreservoirs. cf. [15]) schützte Ansätze mit empfindlichen Verbindungen. Lösungsmittel und Reagentien wurden entweder durch Destillation unter N_2 über einem Trocknungsmittel oder durch Filtration durch eine kurze Säule Alox (basisch, *Woelm B*, Akt. I) oder durch Aufbewahren über Molekularsieb (\AA 4 bzw. \AA 3) getrocknet: CH_2Cl_2 (\AA 4), CH_3I (Alox), DMF (CaH_2), Et_2O (Alox), Pyridin (\AA 4), THF (Na/Benzophenon). - Säulen-chromatographie als 'flash chromatography' [16] an Kieselgel 60, *Merck*, 40-63 μm ; DC. auf Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} , *Merck*. - GC. mit Glaskapillaren nach *Grob* [17]; Diastereomerenverhältnisse wurden aufgrund automatischer Integration (HP 3380A Integrator) entsprechender Signalfächen bestimmt, wobei für diastereomere Verbindungen gleiche Detektionsempfindlichkeiten angenommen wurden. Die Angabe GC. (20 m, *Pluronic*, 160° , 0,3 atm H_2) bedeutet, dass die GC.-Analyse mit einer 20-m-langen, mit *Pluronic* beschichteten Glaskapillare bei einer Ofentemp. von 160° und einem Wasserstoff-Säulenansatzdruck von 0,3 atm durchgeführt wurde; t_R =Gesamtretentionszeit, in Klammern die prozentuale Intensität. - Schmelzbereiche wurden in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. Keine Druckangabe bei Destillationen bedeutet 720 ± 25 Torr. Bei Kugelrohrdestillationen wurde die Badtemp. angegeben. - IR.: in $CHCl_3$ (filtriert über Alox basisch); Angaben in cm^{-1} ; relative Bandenintensitäten *s*=stark, *m*=mittel, *w*=schwach. - 1H -NMR.: ohne weitere Angaben gilt: 100-MHz-Spektrum, in $CDCl_3$ mit Tetramethylsilan (=0 ppm) als internem Standard, Verschiebungen in ppm, Multiplizität *s*, *d*, *t*, *qa*, *m* (Singulett usw.), Kopplungskonstanten *J* in Hz. - ^{13}C -NMR.: ohne weitere Angaben gilt: 25,16-MHz-Spektrum, in $CDCl_3$; aufgeführt sind δ (ppm)-Werte der breitbandenkoppelten Spektren bezogen auf Tetramethylsilan (=0 ppm), in Klammern die Multiplizität der 'off-resonance'-entkoppelten Spektren und die daraus abgeleitete Zuordnung. - MS.: bei 70 eV Ionisationsspannung und einer Probentemp. von 120 - 200° bei direkter bzw. von 200° bei indirekter Zuführung; Angabe von *m/z*; die relativen Fragmentintensitäten (in %) sind nur bedingt vergleich- und reproduzierbar.

Herstellung von 2-Isopropyl-3-oxobuttersäureäthylester (cf. [18]). Unter N_2 wurde aus 2,3 g (0,1 mol) Natrium und 100 ml abs. EtOH eine NaOEt-Lösung hergestellt und bei 0° mit 12,6 ml (0,1 mol) Acetessigsäure-äthylester und 15 Min. später mit 10,4 ml (0,11 mol) Isopropylbromid versetzt. Nach 15 Std. Erhitzen der Lösung unter Rückfluss wurde zu einem Gemisch eingedampft, welches zwischen Et_2O , 2N H_2SO_4 und H_2O verteilt wurde. Die vereinigten Ätherphasen wurden eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst und nach Zugabe von 50 ml 2N H_2SO_4 2 Std. bei RT. gerührt. Das i.RV. eingeeigte Gemisch ergab nach Verteilung zwischen Et_2O und H_2O und Trocknen der vereinigten Ätherphasen mit $MgSO_4$ 11,6 g Rohprodukt, welches mit Hexan/Essigester 9:1 chromatographiert wurde: 7,54 g (44%) gelbliches Öl. Zur Analyse gelangte eine im Kugelrohr destillierte Probe ($65^\circ/11$ Torr). - IR.: 2970*m*, 2940*w*, 2875*w*, 1720*s*, 1510*w*, 1468*w*, 1420*m*, 1390*w*, 1370*m*, 1358*m*, 1202*s*, 1118*w*, 1092*w*, 1035*m*, 1020*w*, 925*m*, 847*m*. - 1H -NMR.: 0,91 und 0,95 (2 *d*, je *J*=7, 6 H, $(CH_3)_2CH$); 1,25 (*t*, *J*=7, 3 H, CH_3CH_2O); 2,18 (*s*, 3 H, 3 H-C(4)); 2,40 (*m*, 1 H, $(CH_3)_2CH$); 3,15 (*d*, *J*=9, 1 H, H-C(2)); 4,17 (*qa*, *J*=7, 2 H, CH_3CH_2O). - ^{13}C -NMR.: 14,2, 20,4 und 20,5 (3 *qa*, 3 CH_3); 28,6 (*d*, CH); 29,1 (*qa*, CH_3); 61,0 (*t*, CH_2); 67,5 (*d*, CH); 169,2 und 202,4 (2 *s*). - MS.: 130 (75), 127 (20), 115 (100), 87 (56), 85 (15), 69 (30), 43 (90).

Herstellung von 2-Isopropyl-2-methyl-3-oxobuttersäure-äthylester (3); analoge Vorschrift in [4]. Zur Suspension von 1,8 g (37,5 mmol) Natriumhydrid-Dispersion (50–60% in Öl) in 20 ml trockenem DMF wurde bei 0° die Lösung von 6,4 g (37,2 mmol) 2-Isopropyl-3-oxobuttersäure-äthylester getropft. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wurden bei 0° tropfenweise 2,4 ml (38,5 mmol) trockenes Methyljodid zugegeben. Die erstarrte Masse wurde auf 50° erwärmt und noch 1,5 Std. gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Die getrockneten Ätherphasen wurden i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Essigester 9:1 chromatographiert; 3,95 g (57%) **3**. Zur Analyse gelangte eine im Kugelrohr destillierte Probe (65°/11 Torr). - IR.: 3020m, 2970m, 2937m, 2902w, 2875w, 1708s, 1463m, 1445m, 1391m, 1375m, 1353m, 1295w, 1150m, 1128m, 1110m, 1081m, 1039w, 1012w, 960w, 920w, 858w. - ¹H-NMR.: 0,82 und 0,91 (2 d, je J=7, 6 H, (CH₃)₂CH); 1,22 (s, 3 H, H₃C-C(2)); 1,24 (t, J=7, 3 H, CH₃CH₂O); 2,12 (s, 3 H, 3 H-C(4)); 2,57 (m, J=7, 1 H, (CH₃)₂CH); 4,16 (qa, J=7, 2 H, CH₃CH₂O). - ¹³C-NMR.: 13,7, 14,1, 17,7, 18,4 und 26,4 (5 qa, 5 CH₃); 31,6 (d, CH); 61,2 (t, CH₂); 63,9, 172,4 und 205,1 (3 s). - MS.: 144 (85), 141 (14), 129 (100), 101 (65), 98 (15), 83 (24), 55 (15), 43 (77).

C₁₀H₁₈O₃ (186,25) Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,30 H 9,88%

Herstellung von 3-Hydroxy-2-isopropyl-2-methylbuttersäure-äthylester (4). Zur Suspension von 194 mg (5,1 mmol) NaBH₄ in abs. EtOH wurde bei 0° die Lösung von **3** (1,9 g, 10,2 mmol) in 5 ml abs. EtOH getropft. Nach 1,5 Std. Rühren bei RT. wurde die Lösung zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt, die getrockneten Ätherphasen eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert; 1,104 g (57%) **4a** (Rf 0,35, Hexan/Essigester 4:1) und 729 mg (38%) **4b** (Rf 0,28). Zur Analyse wurde je eine Probe im Kugelrohr destilliert (70°/20 Torr).

Daten von (2R,3R*)-4a¹².* - IR.: 3570w, 3515w, 2970s, 2935m, 2905m, 2875m, 1728s, 1690s, 1451m, 1392m, 1380m, 1337w, 1322w, 1283s, 1178m, 1149m, 1123s, 1100m, 1085s, 1062m, 1012m, 1003m, 909w, 888w. - ¹H-NMR.: 0,81 und 0,90 (2 d, je J=7, 6 H, (CH₃)₂CH); 0,94 (s, 3 H, H₃C-C(2)); 1,12 (d, J=7, 3 H, 3 H-C(4)); 1,28 (t, J=7, 3 H, CH₃CH₂O); 2,38 (m, J=7, 1 H, (CH₃)₂CH); 2,85 (d, J=10, 1 H, verschwindet beim Schütteln mit D₂O/HO); 3,73 (qa × d, J=7 und 10, 1 H, nach Schütteln mit D₂O qa, J=7, 1 H, H-C(3)); 4,18 (qa, J=7, 2 H, CH₃CH₂O). - ¹³C-NMR.: 13,1, 14,3, 16,6, 18,3 und 19,4 (5 qa, 5 CH₃); 31,1 (d, CH); 54,3 (s); 60,5 (t, CH₂); 70,5 (d, CH); 177,1 (s). - MS.: 144 (67), 129 (100), 115 (11), 101 (71), 98 (10), 83 (48), 71 (22), 55 (19), 45 (17), 43 (20), 41 (12).

C₁₀H₂₀O₃ (188,27) Ber. C 63,79 H 10,71% Gef. C 63,65 H 10,64%

Daten von (2S,3R*)-4b¹².* - IR.: 3610w, 3520w, 2975s, 2935s, 2902m, 2875m, 1717s, 1450m, 1378m, 1152s, 1123m, 1091s, 1052m, 1020m, 1000w, 910w, 890w. - ¹H-NMR.: 0,88 und 0,93 (2 d, je J=7, 6 H, (CH₃)₂CH); 1,10 (s, 3 H, H₃C-C(2)); 1,18 (d, J=7, 3 H, 3 H-C(4)); 1,25 (t, J=7, 3 H, CH₃CH₂O); 1,89 (br. s, 1 H, verschwindet beim Schütteln mit D₂O/HO); 2,09 (m, J=7, 1 H, (CH₃)₂CH); 3,8–4,2 (br. m, 1 H, nach Schütteln mit D₂O bei 4,00 qa, J=7, 1 H, H-C(3)); 4,13 (qa, J=7, 2 H, CH₃CH₂O). - ¹³C-NMR.: 13,4, 14,3, 17,7, 18,7 und 19,0 (5 qa, 5 CH₃); 32,3 (d, CH); 54,1 (s); 60,3 (t, CH₂); 71,1 (d, CH); 175,4 (s). - MS.: 144 (60), 129 (100), 115 (15), 101 (78), 98 (23), 83 (38), 71 (22), 55 (19), 45 (19), 43 (21).

C₁₀H₂₀O₃ (188,27) Ber. C 63,79 H 10,71% Gef. C 63,61 H 10,85%

Reduktion von 3 mit Zn(BH₄)₂ [5]. Eine ätherische Zn(BH₄)₂-Lösung (3,8 ml, 1 mmol) [19] wurde auf 0° gekühlt und tropfenweise mit 186 mg (1,0 mmol) **3** in 1 ml getrocknetem Et₂O versetzt. Nach 20 Min. Rühren bei 0° wurde das Gemisch zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt und die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft: 171 mg Öl, DC. (Hexan/Essigester 4:1): Rf 0,65 (kleiner Fleck, noch **3**), 0,31 (kleiner Fleck, **4a**), 0,24 (Hauptfleck, **4b**), GC. (18 m, SE 52, 81°, 0,3 atm H₂): t_R 4,14 Min. (4% **3**), 5,38 Min. (7,5% **4a**), 7,12 Min. (87% **4b**); die Zuordnung erfolgte aufgrund von Zumischen von reinen Isomeren.

Herstellung von (2R,3S)-3-Camphanoyloxy-2-isopropyl-2-methylbuttersäure-äthylester (5a)¹³ [10]. Das Gemisch aus 2,24 g (11,9 mmol) **4b**, 2,31 ml (28,6 mmol) Pyridin, 3,10 g (14,3 mmol) Camphanoylchlorid⁹ und 5 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde über Nacht bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde zwi-

¹²) Die Herleitung der relativen Konfiguration wird im allgemeinen Teil beschrieben.

¹³) Die Ableitung der absoluten Konfiguration erfolgt im allgemeinen Teil.

schen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt, die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft und der Rückstand (4,66 g) mit Hexan/CHCl₃/Essigester 7:1:1 chromatographiert: 832 mg **5a/5b** [Rf 0,26; *t_R* (18 m, *Pluronic L 64*, 190°, 0,3 atm H₂) 4,14 Min. (97,6% **5a**), 4,65 Min. (2,4% **5b**)] und 760 mg **5b/5a** [Rf 0,21; *t_R* (18 m, *Pluronic L 64*, 190°, 0,3 atm H₂) 4,11 Min. (6% **5a**), 4,74 Min. (94% **5b**)]. Durch sukzessive Kristallisation der eingeengten Mischfraktionen bzw. der eingeengten Mutterlaugen aus Hexan/Essigester 4:1 wurden folgende Fraktionen erhalten (Zusammensetzung gemäss GC.): Kristallisation 1: 300 mg **5a/5b** 1:9,9; Kristallisation 2: 172 mg **5a/5b** 1:4; Kristallisation 3: 238 mg **5a/5b** 1:1,1; eingeengte dritte Mutterlauge: 601 mg **5a/5b** 3,7:1.

Analytische Daten von 5a: Smp. 85–87°; [α]_D = -2,5° (c = 0,44, EtOH), [α]₄₃₆ = -17,6° (c = 0,44, EtOH), [α]_D = +0,7° (c = 1, Cyclohexan), [α]₄₃₆ = -1,6° (c = 1, Cyclohexan). - IR.: 3115w, 2975s, 2940m, 2880m, 1785s, 1728s, 1467m, 1448m, 1397m, 1385m, 1378m, 1365m, 1312m, 1275s, 1265s, 1169s, 1128m, 1106s, 1062s, 1018s, 993m, 958w, 932m, 898w. - ¹H-NMR.: 0,83, 0,90, 0,94, 1,02, 1,08 und 1,14 (6 s, 18 H, 6 CH₃); 1,26 (t, J = 7, 3 H, CH₃CH₂O); 1,27 (d, J = 6, 3 H, 3 H-C(4)); 1,4–2,6 (m, 5 H); 4,15 (qa, J = 7, 2 H, CH₃CH₂O); 5,33 (qa, J = 6, 1 H, H-C(3)). - ¹³C-NMR.: 9,7, 14,1, 14,3 und 15,9 (4 qa, 4 CH₃); 16,7 (qa, 2 CH₃); 17,5 und 18,2 (2 qa, 2 CH₃); 28,9 und 30,5 (2 t, 2 CH₂); 32,7 (d, CH); 52,9, 54,0 und 54,8 (3 s); 60,5 (t, CH₂); 75,3 (d, CH); 91,1, 166,8, 173,5 und 178,1 (4 s). - MS.: 368 (1, M⁺), 353 (1), 324 (18), 295 (13), 227 (7), 199 (10), 181 (4), 171 (58), 153 (32), 128 (59), 125 (72), 109 (36), 98 (48), 97 (100), 83 (86), 55 (41).

C₂₀H₃₂O₆ (368,48) Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,10 H 9,04%

Herstellung von Essigsäure-[2-isopropyl-2-methyl-3-oxobutyl]ester (6). - *Rac-6 ausgehend von rac-3*. Zur Suspension von 410 mg (10,8 mmol) LiAlH₄ in 10 ml trockenem THF wurde bei 0° die Lösung von 1,0 g (5,4 mmol) **3** in 2 ml THF getropft. Nach 5 Min. wurde das Gemisch zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt, die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Essigester 2:1 chromatographiert: 560 mg (71%) 2-Isopropyl-2-methyl-1,3-butandiol als Diastereomerenmischung, Rf 0,32 und 0,21 (Hexan/Essigester 2:1). Dieses Diolgemisch (3,8 mmol), gelöst in 4 ml trockenem CH₂Cl₂, wurde bei 0° mit 360 μ l (3,8 mmol) Ac₂O und 306 μ l (3,8 mmol) Pyridin versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Die Lösung wurde zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt, die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Essigester 3:1 chromatographiert: 341 mg (48%) Monoestergemisch. Oxydation erfolgte durch tropfenweise Zugabe von 740 μ l Jones-Reagens (2,7 mmol CrO₃) [20] zur Lösung des Monoesters (1,8 mmol) in 8 ml Aceton bei 0°. Nach 10 Min. wurde bei 0° mit 20 ml 12proz. NaHSO₃-Lösung versetzt und nach weiteren 15 Min. 2mal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Waschen der Ätherphasen mit kalter 2N NaOH und mit ges. NaCl-Lösung. Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen lieferte 283 mg Rohprodukt, welches säulenchromatographisch mit Hexan/Essigester 4:1 gereinigt wurde: 213 mg (63%) *rac-6*. Zur Analyse gelangte eine im Kugelrohr destillierte Probe (85°/HV.). - IR.: 2968m, 2900w, 2880w, 1735s, 1705s, 1463m, 1383m, 1372m, 1157m, 1138w, 1113w, 1062m, 1033m, 987w, 637w, 602w. - ¹H-NMR.: 0,80 und 0,88 (2 d, je J = 7, 6 H, (CH₃)₂CH); 1,05 (s, 3 H, H₃C-C(2)); 1,98 (s, 3 H); 2,06 (m, J = 7, 1 H, (CH₃)₂CH); 2,09 (s, 3 H); 4,11 und 4,21 (AB-System, J = 11, 2 H, 2 H-C(1)). - ¹³C-NMR.: 13,8, 17,3, 17,7, 20,7 und 26,2 (5 qa, 5 CH₃); 31,7 (d, CH); 54,2 (s); 68,9 (t, CH₂); 170,6 und 210,8 (2 s). - MS.: 144 (1), 126 (2), 111 (5), 103 (3), 101 (3), 99 (6), 84 (41), 83 (35), 69 (59), 53 (22), 43 (100).

C₁₀H₁₈O₃ (186,25) Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,66 H 9,77%

Herstellung von (+)-6 aus 5a. Die Lösung von 110 mg (0,3 mmol) **5a/5b** (GC.: **5a/5b** 97,6:2,4) in 3 ml trockenem THF wurde bei RT. zur Suspension von 76 mg (2,0 mmol) LiAlH₄ in 2 ml THF getropft und 45 Min. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Et₂O, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt, die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft und mit Hexan/Essigester 2:1 chromatographiert: 35 mg (81%) Diol. Dieses wurde mit 23 μ l (0,24 mmol) Ac₂O und 40 μ l (0,5 mmol) trockenem Pyridin in 1 ml CH₂Cl₂ über Nacht bei RT. behandelt. Da das DC. noch Reaktant anzeigte, wurde 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 0,5 mmol) zugegeben, 15 Min. bei RT. gerührt und wie oben aufgearbeitet. Das Monoester-Rohprodukt wurde in 2 ml Aceton gelöst und bei 0° mit CrO₃-Lösung (200 μ l, 0,72 mmol) [20] versetzt. Nach 5 Min. Rühren bei 0° wurde 1 ml 12proz. wässrige NaHSO₃-Lösung zugegeben und die resultierende grüne Lösung nach weiteren 5 Min. zwischen Et₂O und H₂O verteilt. Die getrockneten Ätherphasen wurden i.V. eingedampft und mit Hexan/Essigester 9:1

chromatographiert: 18 mg **6**, $[\alpha]_D = +3,2^\circ$ ($c=1$, Cyclohexan), $[\alpha]_{436} = +15,2^\circ$ ($c=1$, Cyclohexan). - IR.- und $^1\text{H-NMR.}$: identisch mit denjenigen von rac-**6**.

*Herstellung von (+)-**6** aus (+)-(S)-3-Isopropyl-3-methyl-5-trimethylsilyl-4-penten-2-on (2).* Zu (+)-(S)-**2** (1,0 mmol, 212 mg) [1] in 0,5 ml CD_2Cl_2 wurden 115 μl (1,5 mmol) Trifluoressigsäure und 100 μl (0,75 mmol) Trimethylsilyljodid gegeben. Ein $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum des Gemisches zeigte nach 20 Min. keine Signale von **2** mehr. Verteilung nach weiteren 20 Min. zwischen CH_2Cl_2 , H_2O und 12proz. NaHSO_3 -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 ergaben das desilylierte Keton, welches direkt bei -70° in 1 ml abs. MeOH mit einem O_3/O_2 -Gemisch ozonisiert wurde, bis sich die Lösung blau färbte (Entfärbung mittels Durchleiten von N_2). Bei -70° wurden 2 ml Dimethylsulfid zugegeben. Dann wurde die Lösung auf RT. erwärmt und nach 20 Min. mit NaBH_4 (6,2 mg, 0,25 mmol) versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde die Lösung zwischen Et_2O , 2N H_2SO_4 und H_2O verteilt und die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft. Das DC. zeigte noch unpolare Flecken, so dass der Eindampfrückstand in 2 ml abs. EtOH gelöst und nochmals 1 Std. mit 3,0 mg NaBH_4 bei RT. umgesetzt wurde. Aufarbeiten wie oben lieferte ein Rohprodukt, welches in 1 ml trockenem CH_2Cl_2 mit 244 mg (2,0 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin und 190 μl (2,0 mmol) Ac_2O 2 Std. bei RT. behandelt wurde. Das Gemisch wurde wie oben aufgearbeitet und lieferte nach Chromatographie mit Hexan/Essigester 9:1 30 mg **6**. Zur Analyse gelangte eine im Kugelrohr destillierte Probe, $[\alpha]_D = +3,3^\circ$ ($c=1$, Cyclohexan), $[\alpha]_{436} = +15,3^\circ$ ($c=1$, Cyclohexan). - IR.- und $^1\text{H-NMR.}$: identisch mit denjenigen von rac-**6**.

*Herstellung von (-)-(R)-**3** aus **5a**¹³.* Die Lösung von 515 mg (1,4 mmol) **5a/5b** (GC.: **5a/5b** 97,5:2,5) in 2,5 ml EtOH und 1,5 ml 2N NaOH wurde 0,5 Std. bei 60° unter N_2 gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Et_2O und H_2O verteilt und die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft: 386 mg Rohprodukt (2R,3S)-**4b**. Dieses wurde in 12 ml Aceton bei 0° tropfenweise mit 820 μl (3 mmol) CrO_3 -Lösung [20] versetzt und 5 Min. bei 0° und 15 Min. bei RT. gerührt. Anschliessende Zugabe von 15 ml 12proz. NaHSO_3 -Lösung erzeugte nach ca. 5 Min. eine klare grüne Lösung. Das Gemisch wurde wie oben aufgearbeitet und der Rückstand mit Hexan/Essigester 9:1 chromatographiert: 225 mg (86%) (R)-**3**, $[\alpha]_D = -28,4^\circ$ ($c=1,02$, Cyclohexan), $[\alpha]_{436} = -79,5^\circ$ ($c=1,02$, Cyclohexan). - IR.- und $^1\text{H-NMR.}$: identisch mit denjenigen von rac-**3**.

Herstellung von (S)-2-Acetoxy-2,3-dimethylbuttersäure-äthylester (7)¹¹. Das Gemisch von 60 μl (2,25 mmol) 90proz. Wasserstoffperoxid-Lösung und 1 ml trockenem CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 375 μl (2,7 mmol) Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und dann 10 Min. bei RT. gerührt. Diese Lösung wurde zur Suspension von 169 mg (0,91 mmol) (-)-**3** und 383 mg (2,7 mmol) wasserfreiem Na_2HPO_4 in 1 ml CH_2Cl_2 gegeben. Der resultierende weisse Brei wurde bei RT. über Nacht gerührt und anschliessend zwischen Et_2O und H_2O verteilt. Die getrockneten Ätherphasen wurden i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert: 162 mg (89%) (S)-**7**. - IR.: 3150w, 2973m, 2940m, 2910w, 2880w, 1735s, 1464m, 1446m, 1391m, 1372s, 1258s, 1166m, 1141s, 1122s, 1094m, 1047m, 1019m, 952w, 907w, 853w, 630w. - $^1\text{H-NMR.}$ (CD_2Cl_2): 0,87 und 0,96 (2 d, je $J=7$, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ und 3 H-C(4)); 1,21 (t, $J=7$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,43 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,97 (s, 3 H, AcO); 1,85-2,2 (m, 1H, H-C(3)); 4,12 (qa, $J=7$, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

*Herstellung von (+)-(S)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbuttersäure (1)¹³ aus (S)-**7**.* Die Lösung von 205 mg (1,0 mmol) (S)-**7** in 3,5 ml EtOH/2N NaOH 5:2 wurde 1 Std. auf 60° erhitzt. Das Gemisch wurde dann zwischen Et_2O , 2N H_2SO_4 und H_2O verteilt, die getrockneten Ätherphasen i.V. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert ($110^\circ/\text{HV.}$): 51 mg (39%) festes **1**, $[\alpha]_D = +7,7^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), $[\alpha]_{436} = +18,8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). - IR.: 3700-2400s, 3530w, 2970s, 2935s, 2878m, 1705s, 1600w, 1458m, 1387m, 1372m, 1340m, 1270s, 1183m, 1162s, 1116m, 1078m, 1038s, 947m, 850w, 640w. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,90 und 0,97 (2 d, je $J=7$, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ und 3 H-C(4)); 1,41 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,00 (m, $J=7$, 1H, H-C(3)); 6,6-7,2 (br. s, 2 H, verschwindet beim Schütteln mit $\text{D}_2\text{O}/\text{HO}$, COOH).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Wetter, P. Scherer & W. B. Schweizer*, *Helv. Chim. Acta* 62, 1985 (1979).
- [2] *G. Büchi & H. Wüest*, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 294 (1978).
- [3] *C. Schöpf & K. Thierfelder*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 518, 127 (1935); *M. Schechter, N. Green & F. B. LaForge*, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3165 (1949).
- [4] *F. J. Marshall & W. N. Cannon*, *J. Org. Chem.* 21, 245 (1956).
- [5] *T. Nakata & T. Oishi*, *Tetrahedron Lett.* 21, 1641 (1980).
- [6] *M. Stiles, R. R. Winkler, Y. Changand & L. Traynor*, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3337 (1964).
- [7] *D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel & T. R. Taber*, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [8] *H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi & H. D. Olmstead*, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3310 (1973).
- [9] *E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl & W. Simon*, «Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden», S. H 195, Springer-Verlag 1976.
- [10] *H. Gerlach*, *Helv. Chim. Acta* 51, 1987 (1968).
- [11] *R. B. Turner*, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 878 (1950); *T. F. Gallagher & T. H. Kritchewsky*, *ibid.* 72, 882 (1950); *K. Mislow & J. Brenner*, *ibid.* 75, 2318 (1953); *J. A. Berson & S. Suzuki*, *ibid.* 81, 4088 (1959).
- [12] *H. O. House & T. M. Bare*, *J. Org. Chem.* 33, 943 (1968).
- [13] *W. D. Emmons & G. B. Lucas*, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2287 (1955).
- [14] *N. Kater, S. Shibayama, K. Munakata & C. Katayama*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 1632; *B. W. Christensen & A. Kjaer*, *Acta Chem. Scand.* 16, 2466 (1962).
- [15] *G. W. Kramer, A. B. Levy & M. M. Midland*, in 'Organic Synthesis via Boranes', Hsg. H. C. Brown, J. Wiley & Sons, New York, 1975, S. 191ff.
- [16] *W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, *J. Org. Chem.* 43, 2923 (1978).
- [17] *K. Grob & G. Grob*, *J. Chromatogr.* 125, 471 (1976); *K. Grob, G. Grob & K. Grob, jr.*, *Chromatographia* 10, 181 (1977).
- [18] *R. B. Miller & B. F. Smith*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 5037.
- [19] *W. J. Gensler, F. Johnson & A. O. B. Sloan*, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 6074 (1960).
- [20] *E. J. Eisenbraun*, *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, 310 (1973).