

### 32. Elektrochemische Oxidation von (*S*)-Äpfelsäure-Derivaten: ein Weg zu enantiomerenreinen alkylierten Malonaldehydsäure-estern

von Philippe Renaud<sup>1)</sup>, Marianne Hürzeler<sup>2)</sup> und Dieter Seebach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,  
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

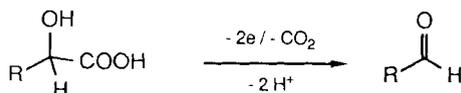
(18.XII.86)

#### Electrochemical Oxidation of (*S*)-Malic-Acid Derivatives: a Route to Enantiomerically Pure Alkylmalonaldehydic Esters

The 3,3-dialkylmalic-acid diesters, prepared by the previously described diastereoselective alkylations through dilithium alkoxide enolates, are saponified to the monoesters containing a free  $\alpha$ -hydroxycarboxylic-acid moiety (*Scheme 3*). The monoesters are subjected to electrochemical oxidative decarboxylation in MeOH. If the intermediate monoacids are purified, the malonaldehydic esters (2-formyl-2-alkylcarboxylates) obtained by this procedure are enantiomerically pure; they have the same structural features, *i.e.* two enantiotopic functionalized branches on the (persubstituted) stereogenic center, as the well known 3-hydroxy-2-methylpropanoic acid ('*Roche acid*') which was employed frequently as a starting material for the preparation of either enantiomer of various target molecules.

**Einleitung.** – Im Rahmen unserer Arbeit über die Bereitstellung von chiralen, nicht racemischen Synthese-Bausteinen haben wir schon über die elektrochemische Oxidation von  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren [1] und von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren [2] berichtet. Wir beschreiben hier eine Anwendung der elektrochemischen oxidativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren zu Aldehyden (*Schema 1*). *Neuberg* hat wohl als erster eine analoge Reaktion schon 1908 durchgeführt, als er bei der Oxidation von D-Gluconsäure die Bildung von L-Arabinose festgestellt hatte [3].

*Schema 1*

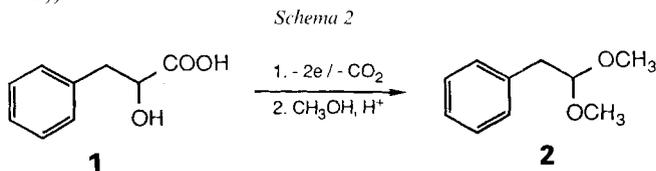


Die Oxidation von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren kann auch mit klassischen Oxidationsmitteln durchgeführt werden [4]. Die elektrochemische Methode hat im Vergleich zu anderen Methoden viele Vorteile; sie ist sehr selektiv, sauber (umweltfreundlich), einfach durchführbar, und sie kann die Dimethyl-acetale von Aldehyden in einer Eintopfreaktion

<sup>1)</sup> Diss. ETH, Nr. 8155, 1986.

<sup>2)</sup> Diplomarbeit, 1985.

liefern (s. z. B. die Oxidation von Phenylmilchsäure **1** zum Phenylacetaldehyd-dimethylacetal (**2**; *Schema 2*)).



Bifunktionelle Bausteine des Typs **A** und **B** (alkylierte Malonsäure-Äquivalente) sind besonders interessant, weil durch ‘Vertauschen’ der beiden funktionalisierten C-Atome (‘enantiotope Äste’) beide Enantiomere einer Zielstruktur zugänglich sind. Die Bereitstellung von monosubstituierten Bausteinen **A** wurde sehr gut untersucht<sup>3)</sup>.



Die Herstellung disubstituierter ( $R^1$ ,  $R^2$  = Alkyl) Bausteine **B** in enantiomerenreiner Form ist problematischer. Durch Hydrolyse von alkylierten Methylmalonsäure-estern mit Schweineleberesterase (PLE) oder  $\alpha$ -Chymotrypsin als Katalysator erhielten *Björkling et al.* die Monoester in mässiger bis guter Enantiomerenreinheit [9]. *Katsuki* und Mitarbeiter haben ein chirales  $\alpha$ -Cyanoessigsäure-Derivat dialkyliert [10]; nach Hydrolyse wurden Produkte von 80–90% ee isoliert.

In dieser Arbeit wird ein einfacher Weg zur Herstellung enantiomerenreiner Bausteine des Typs **A** und **B** aus billiger und leicht erhältlicher (*S*)-Äpfelsäure vorgestellt.

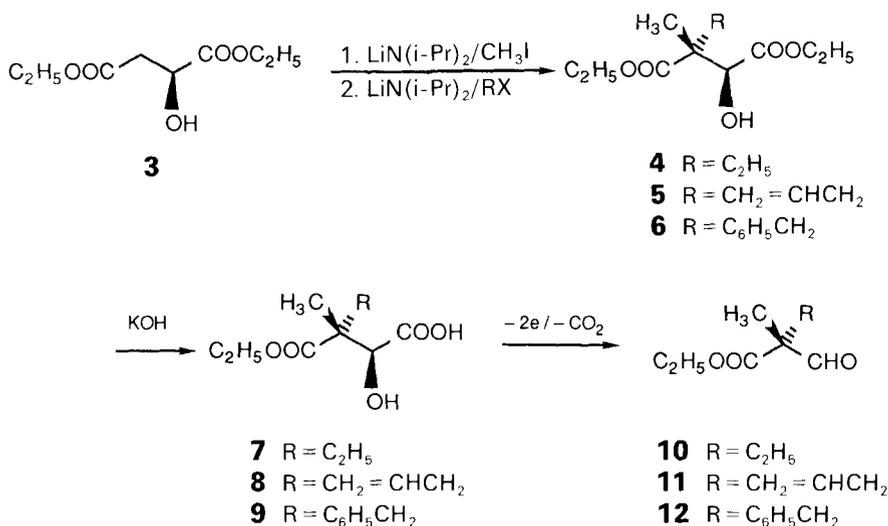
**Herstellung von dialkylierten Formylessigsäure-ethylestern (Typ B).** – Die gewählte Reaktionssequenz ist im *Schema 3* dargestellt. (*S*)-Äpfelsäure-diethylester wurde nach [11] zweimal alkyliert<sup>4)</sup>. Ein Enolat-Alkoholat von **3** wurde mit 2,2-Äquiv.  $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$  erzeugt. Das erste Elektrophil war in allen Fällen  $\text{MeI}$ , durch Gebrauch von  $\text{EtI}$ , Allylbromid und Benzylbromid als zweites Elektrophil ( $\text{RX}$ ) wurden die Diester **4** (93% ds), **5** (96% ds) bzw. **6** (95% ds) hergestellt<sup>5)</sup>. Die Verseifung der Diester lieferte die Monocarbonsäuren **7**, **8** und **9** in 70 bis 97% Ausbeute. Diastereoisomerenreine Säuren **7** und **9** wurden nach Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan erhalten. Die Aldehyde **10–12** wurden aus den Hydroxysäuren **7–9** durch Elektrolyse in  $\text{MeOH}$  (180  $\text{mA}/\text{cm}^2$ , Pt-Anode) erhal-

<sup>3)</sup> Zum Beispiel gelang es *Goodhue* und *Schaeffer* [5], Isobuttersäure mit *Pseudomonas putida* zur (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure (‘*Roche*-Säure’) zu hydroxylieren, seit einiger Zeit sind beide Enantiomere von 3-Hydroxy-2-methylpropionsäure-methylester käuflich. Ein anderer Weg zu optisch aktiven 3-Hydroxy-2-alkylpropionsäure-estern durch Reduktion mit Bäckerhefe von  $\alpha$ -Formylestern wurde von uns [6] entwickelt. Auch wurden vielstufige und aufwendige Umwandlungen von (*S*)-Äpfelsäure für die Synthese solcher Bausteine angewendet [7]. Ein Zugang zu chiralen  $\beta$ -Dicarbonyl-Bausteinen wurde auch von *McGarvey et al.* und von *Evans et al.* entwickelt [8a]. Eine allgemeine Diskussion über biologisch-chemische Methoden zur Herstellung von  $\beta$ -Hydroxycarbonyl-Verbindungen findet sich in [8b].

<sup>4)</sup> S. auch [7] [8b] [12] für die Alkylierung von  $\beta$ -Hydroxysäuren.

<sup>5)</sup> Die Diastereoselektivität im ersten Schritt spielt keine Rolle, da das neu gebildete stereogene Zentrum bei der Deprotonierung für die Zweitalkylierung ja wieder aufgehoben wird!

Schema 3



ten. Die Ausbeuten betragen 58–71%. Da es keinen Hinweis darauf gibt, dass bei der anodischen Oxidation von Carbonsäuren eine Epimerisierung an  $\beta$ -ständigen stereogenen Zentren stattfindet<sup>6)</sup>, kann man annehmen, dass die (*R*)-2-Ethyl-2-methyl- und (*R*)-2-Benzyl-2-methylmalonaldehyd-ester **10** bzw. **12** über 97% enantiomerenrein sind, und dass die Enantiomerenreinheit von (*R*)-2-Allyl-2-methylmalonaldehyd-ester **11** ca. 92% beträgt (das Ausgangsmaterial **8** war ein (96:4)-Diastereoisomerenmischung).

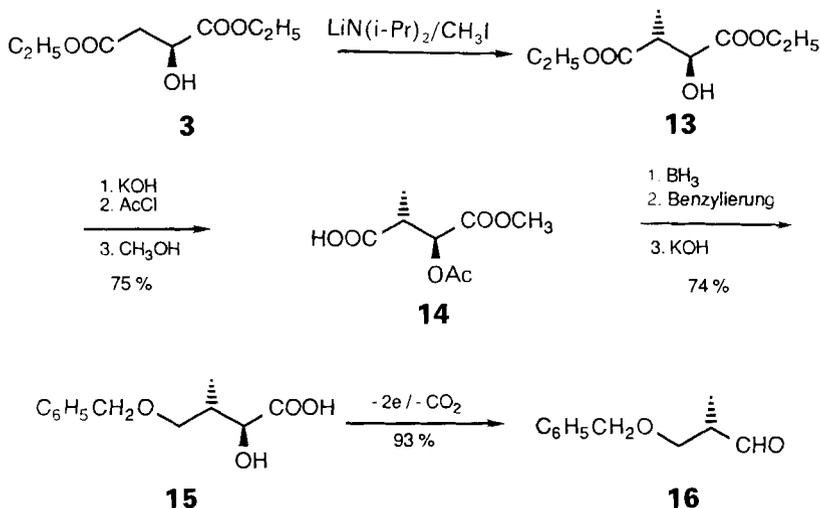
Die absolute Konfiguration der erhaltenen Aldehyde ist bei dieser Methode durch die Reihenfolge der Alkylierungsschritte und die Wahl des Ausgangsmaterials (*R*)- oder (*S*)-Äpfelsäure festgelegt.

**Herstellung von (*S*)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propanal (Typ A).** – Monosubstituierte Bausteine **A** sind ebenfalls auf diese Weise aus Äpfelsäure erhältlich. Die Reaktionssequenz ist aber komplizierter und wurde nur für die Herstellung von (*S*)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propanal<sup>7)</sup> (**16**) angewendet (Schema 4). Der methylierte Äpfelsäure-diester **13** (90% ds [11]) konnte nicht selektiv (wie im Falle von dialkylierten Äpfelsäure-diestern) verseift werden. Die Monosäure **14** wurde erst nach Verseifung, Acetylierung/Anhydridbildung und Methanolyse erhalten. Reduktion mit BH<sub>3</sub> in THF, gefolgt von Benzylieerung mit Trichloriminoessigsäure-benzylester und Verseifung lieferte die  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **15**, die durch Elektrolyse in **16** umgewandelt wurde. Die Synthese wurde ohne Trennung der Diastereoisomeren durchgeführt, darum fiel **16** in 82% ee an (die beiden Diastereoisomeren von **14** sind durch 'flash'-Chromatographie trennbar). Die Gesamtausbeute von 51% aus **13** (über sieben Stufen) ist mit der Ausbeute von 36% eines 'klassischen Weges' ausgehend von Äpfelsäure zu vergleichen [7]. Natürlich ist die hier

<sup>6)</sup> S. z. B. [1] und [3] für Elektrolysen ohne Racemisierung von Carbonsäuren mit einem stereogenen Zentrum in  $\beta$ -Stellung.

<sup>7)</sup> Wichtiger Baustein für die Synthese von z. B. Rifamycin S [13] und von Di-*O*-methylelaiophyliden [7a] [14].

Schema 4



beschriebene Reaktionssequenz nicht 'konkurrenzfähig' mit der Herstellung von **16** aus 'Roche-Säure' [13], sie sollte vielmehr als Demonstration für einen allgemeinen Zugang zu 2-substituierten 3-Hydroxypropanal-Derivaten angesehen werden.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [1] und [2] für verwendete Geräte, Reagenzien, Elektrolyse- und Arbeitstechniken.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Selektive Verseifung von dialkylierten Äpfelsäure-diethylestern.* In EtOH/H<sub>2</sub>O (23 ml, 9:1) wurde der Diester (10 mmol) vorgelegt, bei RT. mit KOH (1,22 g, 22 mmol) in EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (17 ml) versetzt, und die Lsg. bis zur vollständigen Reaktion des Ausgangsmaterials gerührt. Dann wurde die Lsg. in Et<sub>2</sub>O (150 ml) und H<sub>2</sub>O (150 ml) gegossen, mit 2N HCl angesäuert, die H<sub>2</sub>O-Phase noch 3mal mit Et<sub>2</sub>O (150 ml) extrahiert, die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Phasen 2mal mit 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft.

*AAV 2: Elektrolyse von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren.* In MeOH (40 ml) wurde die  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure (5 mmol) gelöst, mit 0,2N methanolischem Et<sub>3</sub>N (2,5 ml, 0,5 mmol) versetzt und bei konstantem Strom [180 mA/cm<sup>2</sup>, Pt-Elektrode (1,1 cm<sup>2</sup>)] bis zum vollständigen Umsatz elektrolysiert (ca. 5 F/mol). Das MeOH wurde abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/AcOEt 9:1).

*Phenylacetaldehyd-dimethyl-acetal (2). Phenylmilchsäure (1);* 1,66 g, 10 mmol) wurde in Gegenwart von Et<sub>3</sub>N (0,14 ml, 1 mmol) in MeOH (40 ml) elektrolysiert ( $i = 260 \text{ mA/cm}^2$ , 2,6 F/mol). Zum Gemisch wurden Molekularsieb 4 Å (4 g) und Ionenaustauscher Amberlyst (stark sauer, H<sup>+</sup>-Form, 1 g) gegeben. Die Lsg. wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und filtriert. Nach Abdampfen von MeOH lieferte der Rückstand nach Destillation reines **2** (1,13 g, 68%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 2,85 (d,  $J = 6$ , 2 H-C(1)); 3,30 (s, 2 CH<sub>3</sub>O); 4,50 (t,  $J = 6,2$  H-C(2)); 7,20 (s, 5 arom. H).

(2*S*,3*R*)-3-Ethyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**4**). Nach [11] hergestellt, 93% ds.

(2*S*,3*R*)-3-Allyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**5**). Nach [11] hergestellt, 93% ds.

(2*S*,3*R*)-3-Benzyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**6**). Nach der Vorschrift für **4** und **5** in [11] mit Benzylbromid **6** (95% ds<sup>8</sup>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3530, 2980, 2940, 2910, 1720, 1605, 1450, 1370, 1230, 1105, 1080, 1020, 965, 915,

<sup>8</sup>) Aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bestimmt: Hauptdiastereoisomere 75,04 ppm; Nebendiastereoisomere 74,11 ppm.

865, 700. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,12 (s, CH<sub>3</sub>-C(3)); 1,25 (q, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,03, 3,07 (2s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,67 (br., OH); 4,00-4,40 (m, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, H-C(2)); 7,25 (s, 5 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz): 13,62; 17,27; 40,80; 50,61; 60,58; 61,22; 75,04; 126,35; 127,72; 130,21; 136,21; 172,34; 174,06. MS: 203 (9), 191 (39), 157 (1), 147 (19), 145 (38), 131 (8), 129 (16), 117 (8), 91 (100), 78 (8), 65 (8), 43 (11), 29 (21). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (294,35): C 65,29, H 7,53; gef.: C 64,80, H 7,64.

(2S,3R)-3-Ethyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (7). Verseifung von 4 (2,90 g, 12,5 mmol) nach AAV 1 lieferte nach Kugelrohr-Destillation 7 (1,99 g, 78%). Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan ergab diastereoisomerenreines 7 (nach <sup>13</sup>C-NMR). Sdp. 140°/10<sup>-4</sup> mbar. Schmp. 51-53°. [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +2,5° (c = 0,98, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 2980, 2940, 2880, 1720, 1460, 1380, 1365, 1335, 1220, 1155, 1135, 1090, 1050, 1020, 950, 860. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 0,88 (t, J = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(3)); 1,15-1,50 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>-C(3)); 1,60 2,10 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(3)); 4,20 (q, J = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,37 (s, H-C(2)); 6,0-8,0 (br., OH, COOH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz): 8,71; 14,10; 16,89; 28,47; 50,67; 61,40; 75,02; 175,60; 176,51. MS: 205 (1, M<sup>+</sup> + 1), 159 (38), 130 (35), 129 (34), 113 (100), 101 (36), 85 (30), 57 (90), 45 (33), 43 (81), 41 (48), 29 (96). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (204,22): C 52,93, H 7,90; gef.: C 53,09, H 8,08.

(2S,3R)-3-Allyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (8). Verseifung von 5 (4,34 g, 17,8 mmol, 96% diastereoisomerenrein) nach AAV 1 und Kugelrohr-Destillation lieferten 8 (2,70 g, 70%). Sdp. 160°/10<sup>-4</sup> Torr. [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +14,1° (c = 1,3, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3630, 3510, 2990, 2950, 2910, 1730, 1645, 1450, 1220, 1050. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,25 (s, CH<sub>3</sub>-C(3)); 1,25 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(3)); 2,30-2,65 (m, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>); 4,20 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,35 (s, H-C(2)); 4,95-5,25 (m, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>); 5,50-6,00 (m, CH<sub>2</sub>=CH); 6,0-8,5 (br., OH, COOH). MS: 175 (2), 142 (32), 141 (62), 125 (35), 113 (76), 95 (75), 69 (59), 43 (54), 41 (100), 39 (31), 29 (76), 27 (31). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (216,23): C 55,55, H 7,46; gef.: C 54,96, H 7,53.

(2S,3R)-3-Benzyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (9). Verseifung von 6 (4,6 g, 15,6 mmol) nach AAV 1 lieferte rohes 9 (4,05 g, 97%). Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan ergab diastereoisomerenreines 9. Schmp. 56-58°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12,2° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 2980, 2940, 1720, 1600, 1490, 1450, 1365, 1330, 1260, 1155, 1100, 1080, 1020, 960, 910, 860, 700. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,10-1,30 (m, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,07, 3,10 (2s, PhCH<sub>2</sub>); 4,13 (q, J = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,27 (s, H-C(2)); 5,10 (br., OH, COOH); 7,23 (s, 5 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz): 13,91; 17,62; 41,32; 51,12; 61,48; 74,70; 126,91; 128,17; 130,44; 136,06; 175,08; 176,60. MS: 266 (1, M<sup>+</sup>), 191 (33), 175 (6), 147 (11), 145 (27), 131 (11), 129 (8), 117 (10), 91 (100), 78 (7), 65 (9), 29 (10). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (266,29): C 63,15, H 6,81; gef.: C 63,15, H 7,09.

(R)-2-Formyl-2-methylbuttersäure-ethylester (10). Die Elektrolyse von 7 (1,02 g, 5 mmol) nach AAV 2 lieferte 10 (460 mg, 58%). [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +3,7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 2970, 2935, 2880, 1710, 1450, 1370, 1305, 1210, 1150, 1015, 925, 845, 750, 665, 625. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 0,88 (t, J = 7, 3 H-C(4)); 1,28 (t, J = 7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1,28 (s, CH<sub>3</sub>-C(2)); 1,60-2,00 (m, 2 H-C(3)); 4,22 (q, J = 7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 9,73 (s, CHO). MS: 131 (3), 130 (44), 115 (29), 87 (100), 84 (58), 69 (55), 57 (32), 55 (28), 43 (70), 29 (85).

Für die Mikroanalyse wurde 10 (100 mg) in EtOH (1 ml) gelöst und zu einer Lsg. von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O/EtOH 2:3:10 gegeben. Das ausgefallene 2,4-Dinitrophenylhydrazon wurde aus EtOH umkristallisiert. Schmp. 98-99°. Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (338,32): C 49,70, H 5,36, N 16,56; gef.: C 49,45, H 5,37, N 16,46.

(R)-2-Formyl-2-methyl-4-pentensäure-ethylester (11). Die Elektrolyse von 8 (1,08 g, 5 mmol) ergab 11 (520 mg, 61%). [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +12,4° (c = 1,2 CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3620, 3020, 2980, 2940, 1720, 1640, 1450, 1300, 1220, 1070, 880. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,20-1,40 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, 3 H-C(1)); 2,50-2,60 (m, 2 H-C(3)); 4,22 (q, J = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,00-5,20 (m, 2 H-C(5)); 5,45-5,95 (m, H-C(4)); 9,73 (s, CHO). MS: 142 (39), 114 (47), 113 (28), 97 (37), 83 (28), 69 (90), 43 (32), 41 (100), 29 (57). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170,21): C 63,51, H 8,29; gef.: C 63,19, H 8,32.

(R)-2-Formyl-2-methyl-3-phenylpropionsäure-ethylester (12). Die Elektrolyse von 9 (1,33 g, 5 mmol) ergab 12 (778 mg, 71%). [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +13,0° (c = 1,8, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3090, 3070, 2990m, 2940m, 1880, 1720, 1450, 1390, 1220. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,01-1,30 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>-C(2)); 3,12, 3,17 (2s, 2 H-C(3)); 4,17 (q, J = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 7,05-7,35 (m, 5 arom. H); 9,73 (s, CHO). MS: 220 (1, M<sup>+</sup>), 192 (13), 147 (10), 117 (15), 91 (100), 78 (44). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (220,27): C 70,89, H 7,32; gef.: C 70,52, H 7,40.

(2S,3R)-3-Methyläpfelsäure-diethylester (13). Nach [11] hergestellt, 90% ds.

(2S,3R)-2-Acetoxy-3-methylbernsteinsäure-1-methylester (14). Unter Eiskühlung wurde tropfenweise eine KOH-Lsg. (8,4 g in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O 8:2, 150 ml) zu 13 [11] (10,8 g, 53 mmol, 90% ds) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O 8:2 gegeben. Nach 24 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf H<sub>2</sub>O (500 ml) gegossen, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, mit 4N HCl angesäuert und 24 h kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknung (MgSO<sub>4</sub>) und Abdampfen des Lsgm. wurde die rohe Disäure (7,56 g) als gelbes Öl erhalten. Zur Disäure wurde AcCl (22,5 ml, 316 mmol) gegeben. Nach

1 h Rühren bei RT. und 2 h bei 60° wurde der Überschuss an AcCl und AcOH i.HV. (40°) abgedampft, der Rückstand auf 0° gekühlt und MeOH (2,6 ml, 64 mmol) zugegeben. Nach 10 min Rühren bei RT. wurde 1 h auf 60° erhitzt. Das MeOH wurde abgedampft (40°, HV.). 'flash'-Chromatographie (Et<sub>2</sub>O/Pentan/AcOH 15:15:0.5) lieferte reines **14** (8,11 g, 75%) als farbloses Öl.  $[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ$  ( $c = 1,3$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 3600–2500 (br.), 2960, 1750, 1720, 1440, 1380, 1225, 1070, 1020. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,23 (*d*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>–C(3)); 2,13 (*s*, CH<sub>3</sub>CO); 3,13 (*dq*,  $J = 6, 7$ , H–C(3)); 3,77 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 5,30 (*d*,  $J = 6$ , H–C(2)); 10,50 (br., COOH). MS: 173 (3), 145 (45), 100 (11), 85 (91), 43 (100). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (204,18): C 47,06, H 5,92; gef.: C 46,88, H 6,12.

(2*S*,3*S*)-4-Benzoyloxy-2-hydroxy-3-methylbuttersäure (**15**). In THF (45 ml) wurde **14** (2,64 g, 12,9 mmol) gelöst und auf –78° gekühlt. Dazu wurde während 5 min eine 1*M* BH<sub>3</sub>-Lsg. in THF (45 ml, 45 mmol) gegeben und die Lsg. wurde über Nacht auf RT. erwärmt. H<sub>2</sub>O (150 ml) wurde zugegeben und die Lsg. mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt. Vier Extraktionen mit Et<sub>2</sub>O lieferten nach Trocknung (MgSO<sub>4</sub>) und Abdampfen (< 25°) des Lsgm., den freien primären Alkohol (2,10 g, 11,1 mmol, 85%), dessen Lsg. in Cyclohexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1 (110 ml) mit Trichloriminoessigsäure-benzylester [**15**] (3,53 g, 14 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0,5 ml) umgesetzt wurde. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. abgezogen. Der Rückstand lieferte nach 'flash'-Chromatographie (Et<sub>2</sub>O/Pentan 2:1) reines benzyliertes Produkt (2,80 g) als farbloses Öl.  $[\alpha]_D^{25} = -9,0^\circ$  ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,00 (*d*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>–C(3)); 2,10 (*s*, CH<sub>3</sub>CO); 2,27–2,73 (*m*, H–C(3)); 3,27–3,80 (*m*, 2 H–C(4)); 3,60 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 4,50 (*s*, PhCH<sub>2</sub>); 5,07 (*d*,  $J = 5$ , H–C(2)); 7,33 (*s*, 5 arom. H). Zum benzylierten Produkt (2,01 g, 7,2 mmol) wurde KOH (1,12 g, 20 mmol) in MeOH/H<sub>2</sub>O 4:1 (25 ml) bei 0° gegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT. wurde die Lsg. auf H<sub>2</sub>O gegossen, mit 4*N* HCl angesäuert und 4mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Trocknung (MgSO<sub>4</sub>), Abdampfen des Lsgm. und Destillation ergaben reines **15** (1,56 g, 74%), Sdp. 180°/0,01 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +1,85^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} = +11,4^\circ$  ( $c = 1,5$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (Film): 3680–2300 br., 3040, 2980, 2880, 1725, 1460, 1370, 1210, 1100, 750, 705. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,10 (*d*,  $J = 7,3$  CH<sub>3</sub>–C(3)); 2,17–2,57 (*m*, H–C(3)); 3,57 (*d*,  $J = 6, 2$  H–C(4)); 4,17 (*d*,  $J = 3$ , H–C(2)); 4,50 (*s*, PhCH<sub>2</sub>); 5,50–6,50 (br. OH, COOH); 7,30 (*s*, 5 arom. H). MS: 224 (2, M<sup>+</sup>), 182 (1), 179 (1), 149 (1), 107 (49), 91 (100), 79 (8), 77 (4), 65 (10), 28 (14). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (224,26): C 64,27, H 7,19; gef.: C 63,92, H 7,04.

(*S*)-3-Benzoyloxy-2-methyl-1-propanal (**16**). In MeOH (25 ml) wurde **15** (1,12 g, 5 mmol) mit einer 0,2*N* (in MeOH) Et<sub>3</sub>N-Lsg. (15 ml, 3 mmol) teilweise neutralisiert und bei –10° mit einer Stromdichte von  $i = 180$  mA/cm<sup>2</sup> (4 F/mol) elektrolysiert. Abdampfen des Lsgm. (< 25°) und Filtration des Rückstands über Kieselgel (Et<sub>2</sub>O/Pentan 1:2) lieferten reines **16** (0,83 g, 93%),  $[\alpha]_D^{25} = +24,6^\circ$  ( $c = 1,3$ , CHCl<sub>3</sub>; [7a];  $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$  ( $c = 1,3$ , CHCl<sub>3</sub>)). Alle anderen physikalischen Daten stimmen mit den Werten in [7a] überein.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2342.
- [2] P. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986**, 424; P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 836; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 843; P. Renaud, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1704.
- [3] C. Neuberg, *Biochem. Z.* **1908**, *7*, 527.
- [4] P. H. J. Carlsen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1984**, *38*, 343.
- [5] C. T. Goodhue, J. R. Schaeffer, *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203.
- [6] M. F. Züger, F. Giovannini, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 1024; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 1012; F. Giovannini, Dissertation ETH Nr. 8004, Zürich, 1986; J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, *40*, 172.
- [7] a) R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2313–2327; b) J. D. Aebi, M. A. Sutter, D. Wasmuth, D. Seebach, *ibid.* **1983**, 2114.
- [8] a) G. J. McGarvey, R. N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 2733; G. J. McGarvey, J. M. Williams, R. N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4943; D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, *ibid.* **1984**, *106*, 1154; b) D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Proceedings of the Workshop Conference', Hoechst, Reisensburg, October 8–11, 1986, Eds. R. Bartmann und K. B. Sharpless, Verlag Chemie, Weinheim, 1987, S. 85–126.
- [9] F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1347.
- [10] T. Hanamoto, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 2463.
- [11] D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 109.

- [12] J. L. Hermann, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2429; G. A. Kraus, M. J. Taschner, *ibid.* **1977**, 4575; G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269; G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825, 2829; D. Seebach, D. Wasmuth, *ibid.* **1980**, *63*, 197; J. D. Aebi, M. A. Sutter, D. Wasmuth, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 407; M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2005; D. Wasmuth, D. Arigoni, D. Seebach, *ibid.* **1982**, *65*, 344, 620.
- [13] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873.
- [14] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, K. Lawson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5292; D. Seebach, H.-K. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281.
- [15] A. J. Benton, M. G. B. Drew, D. A. Rice, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240; F. Cramer, K. Pawelsky, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049.