

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*).

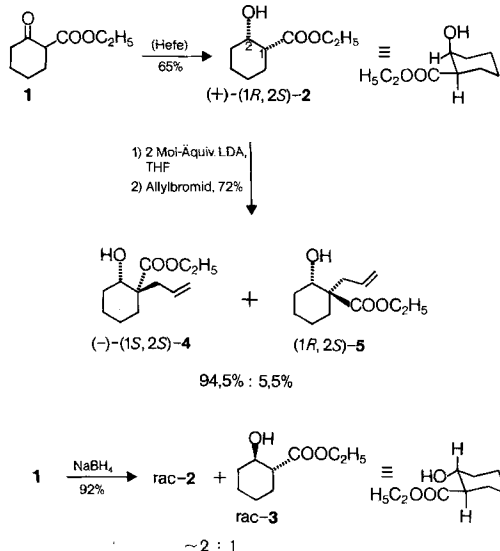
The alkylation of the dianionic intermediate shows a higher stereoselectivity (95%) from the pseudoequatorial side than that of 1-acetyl- or 1-cyano-4-*t*-butyl-cyclohexane (71% and 85%) [9] or that of ethyl 2-methyl-cyclohexanecarboxylate (82%). The stereochemical outcome of the above alkylation is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

Schema 1



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, $J(1,6_{ax})=11$ Hz und $J(1,6_{ä})=4$ 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 Eu(hfc)₃¹⁾ zu ca. 13:1 ermitteln (Enantiomerenüberschuss 86%).

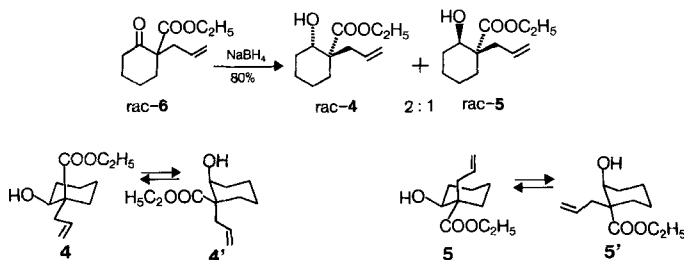
Sowohl für den gas-chromatographischen als auch für den NMR.-Vergleich benötigten wir den *trans*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester (3). Die Reduktion von 1 mit NaBH₄ ergibt ein ca. (2:1)-Gemisch von *rac*-2 und *rac*-3. Aus diesem Gemisch wurde nach Verseifung und Äquilibration die kristalline *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 NaBH₄-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⁾ Eu(hfc)₃ = Tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethyliden)-1-camphorato]europium.

Schema 2

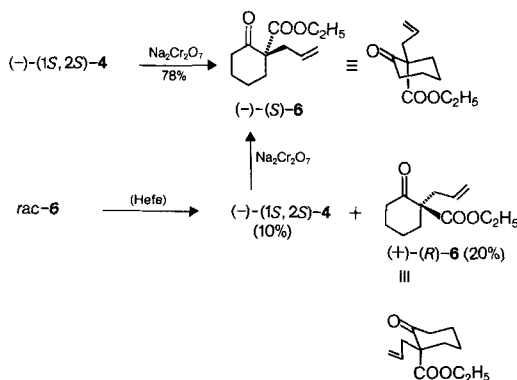


gleich zu H-C(2) in (+)-2 (4,16–4,12 ppm) und *rac*-3 (3,81–3,73 ppm) bei hohem Feld. Andererseits findet man H-C(2) von *rac*-5 im NMR. bei 3,95 ppm als ein $d \times d$ (nach Austausch mit D₂O) mit $J_1 = 9$ Hz und $J_2 = 4$ Hz, d. h. bei niedrigerem Feld und mit kleinerer Kopplungskonstante als H-C(2) von (–)-4. Die obigen NMR.-Daten, ferner die Tatsache, dass bei der Reduktion von *rac*-6 mit NaBH₄ *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 (–)-(1*S*)-1-Allyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester ((–)-(S)-6). Mit Hilfe von Eu(hfc)₃ konnte ein Enantiomerenverhältnis von 88% (1*S*)- und 12% (1*R*)-6 ermittelt werden²⁾ (Enantiomerenüberschuss 76%) (Schema 3).

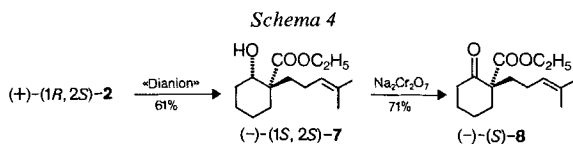
Unterwirft man *rac*-6 der Hefereduktion (nicht optimierte Bedingungen), so erhält man einerseits (–)-(1*S*,2*S*)-4, zwar in niedriger Ausbeute (10%) aber mit praktisch 100proz. Substrat- und Produkt-Enantioselektivität (für die Terminologie vgl. [7]), andererseits (+)-(R)-6 (20%) mit einem Enantiomerenüberschuss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

Schema 3



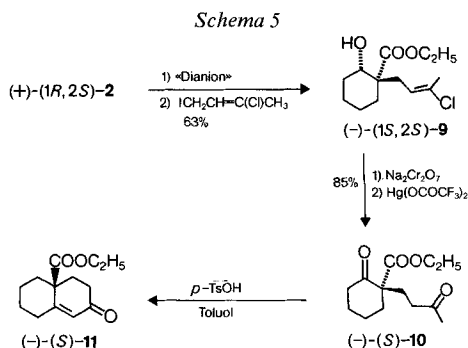
²⁾ Das durch Fiauld [6] mittels eines chiralen Phasentransferkatalysators hergestellte (–)-6 ist demnach das (1*S*)-Isomere mit ca. 6% enantiomeren Überschuss.

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 (–)-(1S)-8. NMR.-Experimente mit Eu(hfc)₃ zeigten, dass (–)-8 mit einem enantiomeren Überschuss von ca. 76%³⁾ entstanden war.

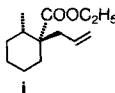
Zuletzt wurde (+)-(1R,2S)-2 mit Wichterle's Reagens [9] 3-Chlor-1-jod-2-buten, in 64% Ausbeute zu (–)-(1S,2S)-9 umgesetzt (Schema 5). Oxydation mit Na₂Cr₂O₇ und Behandlung mit Quecksilbertrifluoracetat [10] führte in 85% Ausbeute zu (–)-(S)-10, dessen Behandlung mit Säure (–)-(S)-11 ergab. Die NMR.-Spektren von (–)-(S)-10 bzw. (–)-(S)-11 in Gegenwart von Eu(hfc)₃¹⁾ zeigten ein Enantiomerenverhältnis von ca. 88:12 auf, entsprechend einem Enantiomerenüberschuss von ca. 76%. Aus [α]_D²⁵₇₈ (CCl₄, c = 1,03) = –76,2° 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 (enantiomerer Überschuss ca. 86%). Die rund 95proz. Stereoselektivität der Alkylierung würde, ausgehend von einem enantiomerenreinen (+)-2, Ketone mit 90% enantiomerem 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 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-methylcyclohexancarbonsäureäthylestern isoliert. Trotz der Trennung der beiden Isomeren (präp. GC.) erwies sich die Zuordnung als unsicher. Aus Analogiegründen nehmen wir an, dass das Hauptprodukt **i** 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 Oxydation 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. AWD MCS 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 (*dxdxt*, 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 (*dxdxd*, bei Zugabe von D₂O (*dxd*, *J*(2,3*ax*)=10, *J*(2,3*a*)=3,3, H-C(2)); 2,55 und 2,39 (je ein *dxdxt*, *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*, *dxdxd*, *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 (*dxdxd*, *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 *dxd*, *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, *dxd*, *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*, 13H).

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 (*dxdxt*, H-C(2')); 5,75-5,05 (*m*, 2 H-C(3')); 4,19 (*qa*, OCH₂); 2,62 und 2,34 (je ein *dxdxt*, *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*, 3H); 2,05-1,97 (*m*, 1H); 1,8-1,59 (*m*, 3H); 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: $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, $c=1,25$) = +35,38° bzw. ($c=1,07$) = +29,72° aus zwei Ansätzen.

(-)-4: $[\alpha]_D^{25}$ (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 oxydiert; $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, $c=0,76$) = -130,9°. Diese Probe erwies sich in Gegenwart von Eu(hfc)₃ im NMR. als einheitlich.

(-)-(1S,2S)-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. $[\alpha]_D^{25}$ (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 $d \times d$, $J(2,3ax)=10$, $J(2,3\alpha)=4$, H-C(2)); 3,5-3,43 (br., OH, wird ausgetauscht); 2,21-2,12 (m, 1H); 2,1-1,18 (m, 2H); 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%

(-)-(2S)-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. $[\alpha]_D^{25}$ (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.

(1S,2S)-1-(3-chlor-2-buten-1-yl)-2-hydroxy-cyclohexancarbonsäureäthylester ((1S,2S)-9). Zu der aus 5,05 g (0,05 mol) Diisopropylamin in 15 ml THF und 25 ml einer 2M 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 (1R,2S)-9. $[\alpha]_D^{25}$ (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). (1S,2S)-9 wurde in Analogie zu (-)-4 bzw. (-)-8 in 81% Ausbeute zu 1-(3-Chlor-2-buten-1-yl)-2-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester oxydiert. 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)). $[\alpha]_D^{25}$ (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).