

17. Herstellung von *erythro*-2-Hydroxybernsteinsäure-Derivaten aus Äpfelsäureester

Vorläufige Mitteilung

von Dieter Seebach und Daniel Wasmuth

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

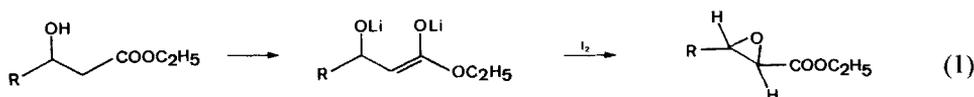
(19.XII.79)

Preparation for *erythro*-2-Hydroxy-succinic Acid Derivatives from Malic Esters

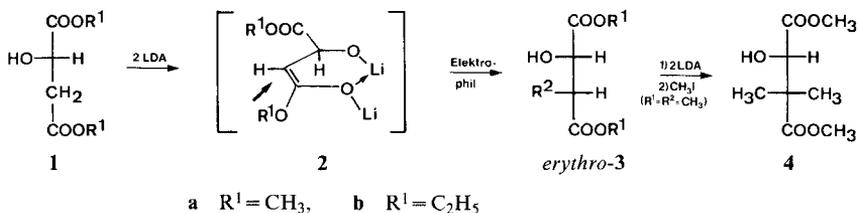
Summary

As a contribution to the much discussed diastereoselective synthesis of enantiomers of open chain compounds, >90% *erythro*-selective branching of malic esters by alkylation of the doubly deprotonated derivative **2** (alkoxide-enolate) with methyl, allyl, and benzyl halides in THF at -78° (\rightarrow **3aa**, **3ba**, **3bb**, **3bc**, Table 1) is described. A second alkylation (\rightarrow **4**) and addition of **2** to acetone (\rightarrow **5**) are also possible. Cyclization of **2** to the enantiomerically pure *trans*-epoxides **6** is achieved by treatment with iodine. Cuprate opening of **6b** furnishes the same product **3ba** obtained from the methylation of **2b**, establishing the configurational assignment.

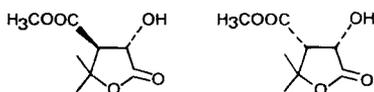
Auf unserer Suche nach möglichst vielseitig einsetzbaren chiralen Synthesebausteinen aus einfachen Hydroxysäuren [1] fanden wir nun, dass die in Gleichung (1) angegebene Methode von Kraus & Taschner [2] zur α -Funktionalisierung von β -Hydroxycarbonsäureestern auf Äpfelsäureester (**1**) anwendbar ist.



Versetzt man eine Lösung von 2,2-Mol-Äquiv. Lithium-diisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran (THF) bei -78° mit 1 Mol-Äquiv. (*S*)-(-)-Äpfelsäure-dimethyl- oder -diäthylester (**1**), so entsteht eine klare gelbe Lösung, die wir nach 30 bis 60 Min. mit Elektrophilen versetzten. Die isolierten Produkte bestehen überwiegend aus den *erythro*-Diastereomeren **3** (siehe Tab. 1), das heisst, das Alkoholat-Enolat **2** wird, wie in der Formel durch einen Pfeil angedeutet, diastereoselektiv vom Elektrophil angegriffen.



Mit überschüssigem Methyljodid werden zum Beispiel nach einer Reaktionsdauer von 24 bis 48 Std. bei -78° 65% des Methylesters **3aa** und 88% des Äthylesters **3ba** erhalten. Sorgfältige Inspektion der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren sowie der Kapillar-Gas-Chromatogramme (Carbowax) zeigt, dass die Diastereomeren im Verhältnis $>10:1$ entstanden sind. Unter gleichen Bedingungen werden auch das Allyl- **3bb** und Benzylderivat **3bc** mit ähnlich hoher Diastereoselektivität gewonnen. Geringer ist die Selektivität der Umsetzung von **2** mit Aceton; die diastereomeren Primäraddukte **3ab** gehen beim Destillieren in die Laktone **5** über, welche nach chromatographischer Trennung kristallin in dem in der *Tabelle 1* angegebenen Verhältnis anfallen. Auch eine Zweitalkylierung am C(3) des Hydrobernsteinsäureesters ist nach diesem Verfahren möglich (siehe **4**).



5

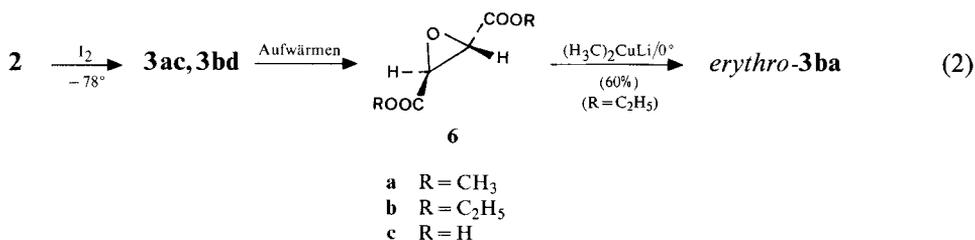


Tabelle 1. *Produkte (3) aus Äpfelsäuremethyl- und -äthylester und Elektrophilen*

	R^1	R^2	<i>erythro/threo-3</i>	Ausb. [%] ^{a)}
3aa	CH_3	CH_3	$> 10:1$	65%
3ab	CH_3	$\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	$3:1$ oder $1:3$	55%
3ac	CH_3	I		
3ba	C_2H_5	CH_3	$> 10:1$	88%
3bb	C_2H_5	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$> 20:1$	51%
3bc	C_2H_5	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	<i>ca.</i> $10:1$	48%
3bd	C_2H_5	I	<i>ca.</i> $2:1$	<i>ca.</i> 80%

a) An reinem Produkt nach der Chromatographie über Silicagel (Äther/Pentan).

Die Cyclisierung der Enolate **2** zu den Epoxiden **6** gelingt nach Gleichung (2) durch langsame Zugabe der Enolatlösung zur Lösung von einem Mol-Äquiv. Jod in THF bei -78° . Zugabe von Essigsäure sofort nach Mischen der Komponenten und Aufarbeitung liefert im Fall des Äthylesters das Jodid **3bd** (siehe *Tab. 1*). Entfernt man dagegen das Kühlbad und lässt vor dem Ansäuern und der Aufarbeitung auf $+10^\circ$ aufwärmen, so isoliert man die Epoxide **6**: den Methylester **6a** in 47% Ausbeute (kristallisiert direkt als Rohprodukt, Verluste durch Wasserlöslichkeit), den Äthylester **6b** in 53% Ausbeute (nach Chromatographie; Silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Alkalische Hydrolyse von **6b** ergab die Dicarbonsäure **6c**. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, Drehwert-, Drehsinn- und Schmelzpunktsvergleich mit Literaturdaten¹⁾ ist die Verbindung **6** diastereomeren- und enantiomerenrein (*S,S*). Wie in Gleichung (2) ebenfalls angegeben, kann der Äthylester **6b** mit Dimethylcuprat (vgl. [6]) geöffnet werden, wobei diastereomerenreines **3ba** entsteht.

Die Konfigurations-Zuordnungen beruhen bei den Jodiden **3ac** und **3bd** auf der Tatsache, dass sie in die *trans*-Epoxide übergehen, bei den methylierten Derivaten **3aa** und **3bc** auf dem Befund, dass die Methylierung von **2b** und die Cupratöffnung von **6b** (unter Inversion, s. [6]) identische Produkte liefern; die beiden anderen alkylierten Ester **3bb** und **3bc** sollten dieselbe Konfiguration besitzen; dies wird auch durch Ergebnisse von Fräter [7] erhärtet, der bei der Alkylierung von

Tabelle 2. Schmelzpunkte, spezifische Drehwerte, ^1H - oder ^{13}C -NMR.-Spektren der Verbindungen 3-6

Produkt	Physikalische Daten
3aa	$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,3 (<i>d</i> , $J = 7$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$); 3,02 (<i>m</i> , $\text{HC}-\text{CH}_3$); 3,68 und 3,78 (2 <i>s</i> , COOCH_3); 4,25 (<i>d</i> , $J = 4$ Hz, $\text{O}-\text{CH}$)
3ba	$^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 12,94 und 14,12 (3 CH_3); 43,27 ($\text{CH}-\text{CH}_3$); 60,80 und 61,83 (2 CH_2); 72,55 ($\text{HO}-\text{C}$); 172,81 und 173,26 (2 $\text{C}=\text{O}$)
3bb	$[\alpha]_D^{25} = +11,9^\circ$ ($c = 1,77$, CHCl_3)
3bc	$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,23 (<i>m</i> , 6 H); 3,15 (<i>m</i> , 4 H); 4,2 (<i>m</i> , 5 H); 7,3 (<i>m</i> , 5 H)
4	$[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c = 1,42$, CHCl_3)
5	<i>Diastereomer A</i> : Smp. 81° . $[\alpha]_D^{25} = +61,4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$.: $J_{\text{HC,CH}} = 10,5$ Hz <i>Diastereomer B</i> : Smp. 73° . $[\alpha]_D^{25} = +25,4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$.: $J_{\text{HC,CH}} = 7,5$ Hz
6a	Smp. $75-76^\circ$ (Lit. [5]: $74-75^\circ$). $[\alpha]_D^{25} = +140^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3OH) (Lit.: [3] 131° , [4] 134°)
6b	$[\alpha]_D^{25} = +114,7^\circ$ ($c = 0,91$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (Lit. [5]: 110°)
6c	Smp. 177° (Lit. [11]: 180°). $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ ($c = 2$, H_2O) (Lit. [9]: 100°)

- Die (*R,R*)-Enantiomeren **6** sind auch aus (*R,R*)-Mono-O-acetyl-weinsäureester (Überführen in Chloracetoxybernsteinsäureester, Esterhydrolyse und Ringschluss) [3] [4] sowie durch fermentativen Abbau von Glucose [5] zugänglich.
- Unter den in [7] verwendeten Bedingungen (-20 bis $+25^\circ$, THF/HMPT) lässt sich Äpfelsäureester nicht alkylieren. Wir danken Herrn Dr. G. Fräter für private Mitteilungen vor der Veröffentlichung.
- Die beobachteten vicinalen Kopplungskonstanten (s. *Tab. 2*) erlauben vorerst keine Zuordnung: In annähernd planaren Ringen ist die *cis*-Kopplung grösser als die *trans*-Kopplung, während in anderen Fällen das Umgekehrte beobachtet wird [8].

einfachen β -Hydroxycarbonsäureäthylestern ebenfalls *erythro*-Bevorzugung beobachtet²).

Eine Angabe über die Konfiguration der beiden Laktone **5** möchten wir uns bis zum Vorliegen weiterer Befunde vorbehalten³).

Einige charakteristische Daten der Verbindungen **3-6** sind in *Tabelle 2* angegeben. Da man aus dem natürlichen Weinsäureester in vier Stufen den unnatürlichen Äpfelsäureester⁴) leicht synthetisieren kann [1], sind auch die enantiomeren Formen aller hier beschriebenen Strukturen gut zugänglich.

Weitere Umsetzungen des doppeltdeprotonierten Esters **2** sowie Umwandlungen der Produkte zu anderen chiralen Reagentien sind in Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach & H. O. Kalinowski, *Nachr. chem. Techn.* 24, 415 (1976); E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth, *Angew. Chemie* 91, 1025 (1979); *ibid.* *Int. Ed. Engl.* 18, 958 (1979) und in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
- [2] G. A. Kraus & M. J. Taschner, *Tetrahedron Letters* 1977, 4575.
- [3] T. Kaneko & H. Katsura, *Chemistry & Ind.* 1960, 1188.
- [4] E. Hungerbühler, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich.
- [5] M. W. Miller, *J. medicin. Chemistry* 6, 233 (1963).
- [6] M. R. Johnson, T. Nakata & Y. Kishi, *Tetrahedron Letters* 1979, 4343; J. Fried, C. H. Lin, J. C. Sih, P. Dalven & G. F. Cooper, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 4342 (1972); K. Mori, S. Tamada & M. Matsui, *Tetrahedron Letters* 1978, 901.
- [7] G. Fräter, *Helv.* 62, 2825 (1979), und Vortrag bei der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, Oktober 1979.
- [8] L. M. Jackman & S. Sternhell, 'Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry', Pergamon Press, Oxford 1969, S. 280ff.
- [9] R. Kuhn & F. Ebel, *Chem. Ber.* 58, 929 (1925).

4) Unnatürliche Äpfelsäure ist zwar kommerziell erhältlich, aber sehr teuer.