

## Eine flexible Synthese von 4-Oxobutansäure-methylestern und deren Derivaten

Thomas Kunz<sup>1</sup>, Agnes Janowitz<sup>2</sup>, Hans-Ulrich Reißig\*

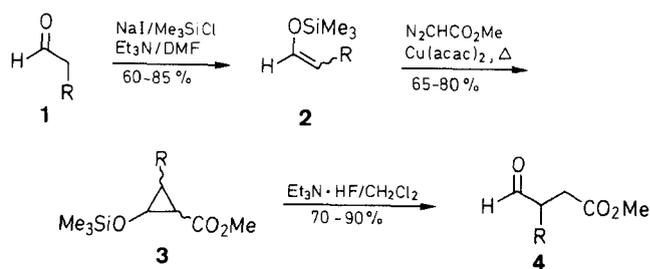
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt, Federal Republic of Germany

### A Flexible Synthesis of Methyl 4-Oxobutanoates and Their Derivatives

Ring cleavage of several methyl 2-trimethylsilyloxycyclopropanecarboxylates **3** provides rather sensitive methyl 4-oxobutanoates ( $\beta$ -formyl esters) **4** in excellent yields. Siloxycyclopropanes **3** are easily available either directly from the corresponding silyl enol ethers **2** and methyl diazoacetate or by alkylation of deprotonated cyclopropanes **3**. A highly efficient one-pot procedure affords methyl 4,4-dimethoxybutanoates **5**, which can be converted into protected 4-hydroxybutanals **7** and **8** by standard methods.

Für die chelat-kontrollierte Synthese von  $\gamma$ -Lactonen<sup>1-3</sup> benötigten wir verschiedene 4-Oxobutansäureester **4** mit Substituenten R entweder in  $\beta$ - oder in  $\alpha$ -Position. Außerdem sollten einige der entsprechenden Acetale verfügbar sein. Der von uns bereits vor Jahren entwickelte allgemeine Weg zu 4-Oxocarbonsäure-Derivaten<sup>4</sup>

über Trimethylsilyloxycyclopropane **3**<sup>5,6</sup> bietet auch für die säure- und oxidationsempfindlichen Zielmoleküle **4** eine befriedigende und flexible Lösung<sup>7</sup>.



Schema A

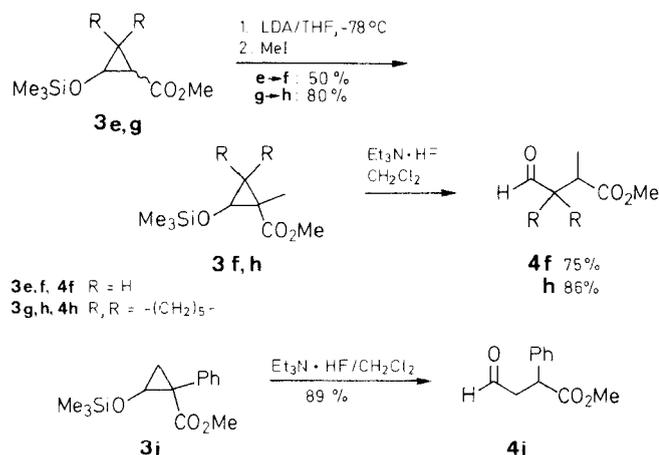
i-4	a	b	c	d
R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	Ph

Die  $\beta$ -alkyl- bzw.  $\beta$ -arylsubstituierten Derivate **4a–4d** können aus den Aldehyden **1** über die entsprechenden Silylenolether **2**<sup>8–10</sup> und Dreiringderivate **3** in guten Gesamtausbeuten hergestellt werden (Schema A). Wenn überhaupt bekannt, sind alternative Verfahren meist umständlicher oder für den Labormaßstab wenig geeignet<sup>11</sup>. Die Herstellung des Silylenolethers **2d** ist nicht ganz unproblematisch; reproduzierbare Ergebnisse erhielten wir nur mit unmittelbar vor der Reaktion destilliertem Phenylacetaldehyd **1d**. Die Stereochemie der Zwischenprodukte **2** und **3** (bis zu vier Diastereoisomere) spielt für die hier vorgestellten Synthesen von **4** keine Rolle.

Die Desilylierung und Ringöffnung von **3** zu den Aldehyden **4** erfordert besonders schonende Bedingungen. Deshalb wurde das üblicherweise verwendete<sup>4</sup>  $\text{NEt}_3 \cdot 2\text{HF}$ <sup>12</sup> beziehungsweise  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ <sup>13</sup> durch Zumischen entsprechender Mengen von Triethylamin auf die Stöchiometrie  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HF}$  eingestellt. Dieses Reagenz ist nur schwach sauer, so daß die empfindlichen 4-Oxobutansäureester **4** weder oligomerisieren noch zu den  $\gamma$ -Methoxy- $\gamma$ -lactonen<sup>4,14</sup> cyclisieren. Dennoch empfiehlt es sich, die Verbindungen **4** erst unmittelbar vor ihrer Verwendung aus **3** freizusetzen oder bei  $-30^\circ\text{C}$  zu lagern. Die Siloxycyclopropane **3** sind dagegen bei Feuchtigkeitsausschluß monatelang stabil<sup>15</sup>.

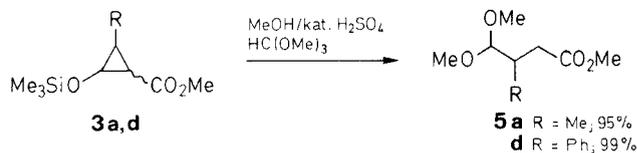
Die  $\alpha$ -methylsubstituierten 4-Oxobutansäureester **4f** und **4h** werden ganz analog durch Ringöffnung der entsprechenden Siloxycyclopropane **3f** und **3h** gewonnen (Schema B). Letztere sind durch Deprotonierung der an C-1 unsubstituierten Cyclopropan-carbonsäureester **3e** oder **3g** mit Lithiumdiisopropylamid und Umsetzung des resultierenden Ester-enolates mit Methyljodid zugänglich. Mit dieser Methode lassen sich auch andere Gruppen aus  $\text{S}_{\text{N}}2$ -aktiven Alkylierungsmitteln in **3** und damit auch in die  $\alpha$ -Position von **4** einführen<sup>6</sup>.

Dagegen muß die Herstellung des 1-phenylsubstituierten Cyclopropan **3i** durch  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ -katalysierte Reaktion von Phenyldiazoessigsäuremethylester mit Trimethylsilyloxyethen erfolgen. Das Siloxycyclopropan **3i** wird mit  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HF}$  glatt zu **4i** geöffnet. Obwohl das Zwischenprodukt **3i** nur in mäßiger Ausbeute anfällt, sind für die Synthese des Oxoesters **4i** keine günstigeren Alternativen bekannt.



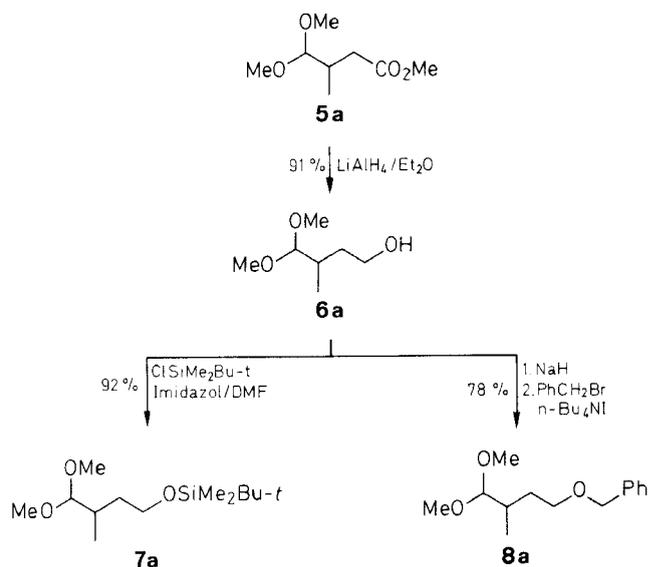
Schema B

Die Dimethylacetale **5a** und **5d** werden aus den entsprechenden Cyclopropanen **3a** beziehungsweise **3d** im Eintopfverfahren mit ausgezeichneten Ausbeuten hergestellt. Dazu werden die Siloxycyclopropane **3** in trockenem Methanol säurekatalysiert mit Orthoameisensäure-trimethylester umgesetzt<sup>4,16</sup>.



Schema C

Weitere Abkömmlinge von **5a** sind durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid sowie Einführen der gewünschten Schutzgruppen zugänglich. Die Synthesen der 4-Hydroxybutanal-Derivate **6a**, **7a** und **8a** gelingen in sehr guten Ausbeuten und sollten auch auf andere Substitutionsmuster glatt anwendbar sein.



Schema D

Die hier vorgestellten einfachen aber effizienten Verfahren demonstrieren, daß eine Reihe von 1,4-Dioxoverbindungen auf unterschiedlichem Oxidationsniveau über Siloxycyclopropane **3** leicht und in großer Vielfalt hergestellt werden können<sup>17</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian EM 360 oder Bruker WM 300 Spektrometer erhalten. Soweit bei den Trimethylsilyloxycyclopropanen **3** nicht anders angegeben, beziehen sich die angegebenen <sup>1</sup>H-NMR-Daten auf *cis/trans*-Diastereoisomerengemische. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WM 300 Spektrometer erhalten. IR-Spektren wurden mit dem Gerät IR 5 A der Fa. Beckman aufgenommen. Die angegebenen Siedepunkte für **4**, **5**, **6**, **7** und **8** beziehen sich auf die Ofentemperatur eines Kugelrohrfens.

Die Silylenolether wurden nach House<sup>9</sup> hergestellt, wobei NaI (5–8%) als Katalysator zugesetzt wurde: **2a**: 67% (75%<sup>8</sup>), **2b**: 84% (59%<sup>9</sup>), **2c**: 51% (84%<sup>10</sup>).

#### $\beta$ -Trimethylsilyloxyethyl (2d):

Eine Mischung aus NaI (2.50 g, 16.7 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (43.3 mL, 0.313 mol) und  $\text{ClSiMe}_3$  (31.3 mL, 0.250 mol) wird in trockenem

DMF (125 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf 120°C erhitzt. Dazu tropft man innerhalb von 30 min Phenylacetaldehyd (25.0 g, 0.208 mol; Aldrich, 95–98%, unmittelbar vorher destilliert) gelöst in DMF (40 mL). Unter kräftigem Rühren wird 7 h auf 120°C erhitzt und nach dem Abkühlen mit Pentan (85 mL) sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (170 mL) versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Pentan (je 85 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit eiskalter 2N HCl (20 mL) sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 mL) gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Nach Destillation über eine verspiegelte Füllkörperkolonne (40 cm) erhält man **2d** als Gemisch (60:40) der *Z/E*-Isomeren; Ausbeute: 23.3 g (58%); bp 40–45°C/0.1 Torr (Lit.<sup>10</sup> 64%; bp 109–111°C/11.5 Torr).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.75–7.05 (m, 5H, Ph), 7.00, 6.05 (2d, *J* = 12 Hz, je 0.4 H, *E*-CH=CH), 6.40, 5.35 (2d, *J* = 7 Hz, je 0.6 H, *Z*-CH=CH), 0.30 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>).

Die Siloxycyclopropane **3a–3d** wurden analog zu Lit.<sup>5</sup> hergestellt [dort beschrieben **3a** (73%); **3d** in Lit.<sup>18</sup>, Ausbeute auf 67% gesteigert].

#### 2-Ethyl-3-(trimethylsiloxy)cyclopropancarbonsäuremethylester (**3b**):

Eine Suspension von Cu(acac)<sub>2</sub> (0.70 g, 3.50 mmol) in **2b** (35.3 g, 0.250 mol) wird auf 90°C erhitzt. Dazu tropft man durch einen Rückflußkühler langsam (ca. 3 h) eine Lösung von Diazoessigsäure-methylester (17.0 g, 0.170 mol) in Benzol<sup>19</sup> (140 mL), wobei kontinuierliche N<sub>2</sub>-Entwicklung zu beobachten ist. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird durch Aluminiumoxid (60 g, neutral, Aktivitätsstufe III) mit Pentan als Solvens filtriert. Das Eluat wird eingengt und der Rückstand im Vakuum destilliert; Ausbeute: 29.3 g (80%) **3b** (vier Diastereomere) als farblose Flüssigkeit; bp 95–97°C/12–14 Torr.

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Si ber. C 55.52 H 9.32  
(216.4) gef. 55.83 9.27

IR (Film): ν = 2960, 2880 (CH), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.70 (mc, 1H, H-3), 3.55 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 1.90–0.60 (m, 7H, H-1, H-2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>).

#### 2-Isopropyl-3-(trimethylsiloxy)cyclopropancarbonsäuremethylester (**3c**):

Analog erfolgt die Umsetzung von **2c** (18.0 g, 114 mmol) und Cu(acac)<sub>2</sub> (0.546 g, 2.73 mmol) mit Diazoessigester (17.1 g, 171 mmol) in Benzol<sup>19</sup> (120 mL); Ausbeute: 17.0 g (65%) **3c** (vier Diastereomere); bp 100°C/3 Torr.

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Si ber. C 57.35 H 9.63  
(230.4) gef. 57.67 9.81

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 2960, 2870 (CH), 1710 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>Me).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.90–3.70 (m, 1H, H-3), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 1.80–0.75 (m, 9H, H-1, H-2, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 0.10 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>).

#### 1-Phenyl-2-(trimethylsiloxy)cyclopropancarbonsäure-methylester (**3i**):

Analog erfolgt die Umsetzung von Trimethylsiloxyethen (4.65 g, 40.2 mmol) mit Cu(acac)<sub>2</sub> (0.180 g, 0.687 mmol) und Phenyl diazoessigsäuremethylester<sup>20</sup> (3.54 g, 20.1 mmol) in Benzol (45 mL). Dabei wird die Hälfte der Silylenolethermenge mit der Diazoverbindung zur Reaktionsmischung zugetropft; Ausbeute: 2.32 g (44%) **3i** (*cis:trans* = 5:95); bp 100°C/0.015 Torr.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Si ber. C 63.60 H 7.62  
(264.4) gef. 63.82 7.74

IR (Film): ν = 3100–3000, 2960–2840 (CH), 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.30–7.15 (m, 5H, Ph), 4.00 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 0.95 H, *trans*-H-2), 3.80–3.78 (m, 0.05 H, *cis*-H-2), 3.60 (s, 0.2 H, *cis*-CO<sub>2</sub>Me), 3.56 (s, 2.8 H, *trans*-CO<sub>2</sub>Me), 2.04 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 6 Hz, 0.05 H, *cis*-H-3), 1.76 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 0.95 H, *trans*-H-3), 1.39 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 0.95 H, *trans*-H-3), 1.33 (dd, *J* = 6 Hz, *J* = 6.5 Hz, 0.05 H, *cis*-H-3), 0.18 (s, 0.6 H, *cis*-OSiMe<sub>3</sub>), 0.00 (s, 8.4 H, *trans*-OSiMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) *trans*-**3i** (in Klammern Werte für *cis*-**3i**): δ = 173.7 (s, C=O), 134.6 (s, *i*-Ph), 131.6, 127.5, 126.8 (129.8,

128.7, 127.0) (3d, Phenyl), 58.1 (59.1) (d, C-2), 52.1 (51.9) (q, CO<sub>2</sub>Me), 33.7 (s, C-1), 23.2 (21.0) (t, C-3), –0.40 (0.00) (q, OSiMe<sub>3</sub>).

Siloxycyclopropan **3f** wurde nach Lit.<sup>6</sup> hergestellt. [Ausbeutesteigerung auf 50%].

#### 1-Methyl-2-(trimethylsiloxy)spiro[2.5]octan-1-carbonsäuremethylester (**3h**):

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (18.8 mmol) in trockenem THF (70 mL) tropft man bei –78°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre das Siloxycyclopropan (**3g**)<sup>5</sup> (3.24 g, 12.6 mmol) zu. Nach 2 h bei dieser Temperatur gibt man MeI (6.71 g, 47.3 mmol) zu und rührt weiter (16 h, –78°C). Nach extraktiver Aufarbeitung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) wird das Rohprodukt durch Aluminiumoxid (10 g, neutral, Aktivitätsstufe III) filtriert und anschließend destilliert; Ausbeute: 2.72 g (80%) **3h** (*cis:trans* = 5:95); bp 100°C/0.07 Torr.

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si ber. C 62.18 H 9.69  
(270.4) gef. 62.51 9.96

IR (Film): ν = 2960–2860 (CH), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.68 (s, 0.95 H, *trans*-H-2), 3.63 (s, 2.85 H, *trans*-CO<sub>2</sub>Me), 3.60 (s, 0.15 H, *cis*-CO<sub>2</sub>Me), 3.00 (s, 0.05 H, *cis*-H-2), 1.50–1.32 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.22 (s, 0.15 H, *cis*-Me), 1.14 (s, 2.85 H, *trans*-Me), 0.12 (s, 0.45 H, *cis*-OSiMe<sub>3</sub>), 0.10 (s, 8.55 H, *trans*-OSiMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) *trans*-**3h** (in Klammern Werte für *cis*-**3h**): δ = 174.2 (s, C=O), 61.9 (66.8) (d, C-2), 51.4 (50.9) (q, CO<sub>2</sub>Me), 34.6, 31.2 (33.5, 30.7) (2s, C-1, C-3), 29.6, 26.4, 25.5, 25.1, 25.0 (31.0, 27.9, 26.3, 26.0, 25.4) (5t, CH<sub>2</sub>), 8.77 (16.1) (q, Me), –0.04 (0.00) (q, OSiMe<sub>3</sub>).

#### Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 4-Oxobutansäure-methylestern **4**:

Zu einer 0.5 molaren Lösung des Trimethylsiloxy-cyclopropan **3** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropft man mit zwei Spritzen gleichzeitig NEt<sub>3</sub> (2 Äquivalente) und NEt<sub>3</sub> · 3 HF (1 Äquivalent) und rührt bei Raumtemperatur (1 h). Man gibt Wasser (20 mL) zu, extrahiert dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), trocknet die organische Phase (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert im Vakuum. Destillation im Kugelrohr liefert die 4-Oxobutansäureester **4** als farblose Flüssigkeiten, die meist sofort weiter verwendet werden. Die Reaktionen wurden meist im 5–20 mmol Maßstab durchgeführt. Zu den Ausbeuten sowie spektroskopischen und analytischen Daten siehe Tabelle.

Das kristalline Reagenz NEt<sub>3</sub> · HF (Aldrich) ist nicht für die Umwandlung **3** → **4** geeignet!

#### 4,4-Dimethoxy-3-methylbutansäure-methylester (**5a**):

Eine Lösung von **3a** (6.06 g, 30.0 mmol) und Orthoameisensäure-trimethylester (3.18 g, 30.0 mmol) in trockenem MeOH (15 mL) wird auf 0°C gekühlt und mit 3 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt (20 h). Man gibt eine Spatelspitze K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu, filtriert, wäscht mit Et<sub>2</sub>O nach und konzentriert im Vakuum. Nach Kugelrohrdestillation erhält man **5a** als farblose Flüssigkeit; Ausbeute: 5.00 g (95%); bp 30°C/0.02 Torr.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> ber. C 54.53 H 9.15  
(176.2) gef. 54.15 9.01

IR (Film): ν = 2960, 2940, 2840 (CH), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.15–3.95 (m, 1H, H-4), 3.60 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.30 (s, 6H, 4-OMe), 2.70–1.95 (m, 3H, H-2, H-3), 1.00–0.80 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4,4-Dimethoxy-3-phenylbutansäure-methylester (**5d**):

Aus **3d** (3.96 g, 15.0 mmol) und Orthoameisensäure-trimethylester (1.59 g, 15.0 mmol) erhält man analog zur Herstellung von **5a** das Acetal **5d**; Ausbeute: 3.53 g (99%) farblose Flüssigkeit; bp 110°C/0.02 Torr.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> ber. C 65.53 H 7.61  
(238.3) gef. 65.54 7.71

IR (Film): ν = 3060, 3040 (=CH), 2960, 2840 (CH), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Tabelle. Hergestellte ( $\beta$ -Formylcarbonsäuremethylester) 4-Oxobutanocarbonsäure-methylester 4

Produkt <sup>a</sup>	Ausbeute (%)	bp (°C/Torr)	Summenformel (Molmasse)	IR (C=O) $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) $\delta$ , $J$ (Hz)
4a	91	60/0.1 49–51/0.3 <sup>11</sup>	–	1735	9.70 (s, 1H, H-4), 3.69 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 2.86 (sext, $J = 7$ , 1H, H-3), 2.74 (dd, $J = 7$ , $J = 16.5$ , 1H, H-2), 2.38 (dd, $J = 6.5$ , $J = 16.5$ , 1H, H-2), 1.20 (d, $J = 7$ , 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>
4b	84	100/0.1 <sup>c</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> <sup>d</sup> (144.2)	1710	9.70 (s, 1H, H-4), 3.65 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 2.95–1.25 (m, 5H, CH, CH <sub>2</sub> ), 0.90 (t, 3H, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>
4c	71	70/0.01 <sup>f</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> <sup>d</sup> (158.2)	1730	9.76 (s, 1H, H-4), 3.67 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 2.86 (ddd, $J = 4$ , $J = 5$ , $J = 9.5$ , 1H, H-3), 2.76 (dd, $J = 9.5$ , $J = 17$ , 1H, H-2), 2.34 (dd, $J = 4$ , $J = 17$ , 1H, H-2), 2.20 (dsept, $J = 5$ , $J = 7$ , 1H, CHMe <sub>2</sub> ), 1.04, 0.96 (2d, $J = 7$ , 6H, Me) <sup>b</sup>
4d	90	120/0.02 100/0.02 <sup>18</sup>	–	1730	9.69 (s, 1H, H-4), 7.41–7.18 (m, 5H, Ph), 4.16 (dd, $J = 6.5$ , $J = 8.5$ , 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 3.17 (dd, $J = 8.5$ , $J = 17$ , 1H, H-2), 2.61 (dd, $J = 6.5$ , $J = 17$ , 1H, H-2) <sup>b</sup>
4f	75	100/0.3	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> <sup>g</sup> (130.1)	– <sup>h</sup>	9.76 (s, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 3.22–2.25 (m, 3H, H-2, H-3), 1.26 (d, $J = 6$ , 3H, Me) <sup>e</sup>
4h	86	100/0.4	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> <sup>g</sup> (198.2)	– <sup>h</sup>	9.66 (s, 1H, H-4), 3.70 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me), 2.60 (q, $J = 8$ , 1H, H-2), 2.06–1.10 (mc, 10H, CH <sub>2</sub> ), 1.13 (d, 3H, $J = 8$ , 2-Me) <sup>e</sup>
4i	89	100/0.07	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> <sup>g</sup> (192.1)	– <sup>h</sup>	9.83 (s, 1H, H-4), 7.51–7.20 (m, 5H, Ph), 4.20, 3.46, 2.81 (ABX-System, $J_{BX} = 5$ , $J_{AX} = 9$ , $J_{AB} = 18$ , 3H, H-2, H-3), 3.76 (s, 3H, CO <sub>2</sub> Me) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> R siehe Schemata A und B.

<sup>b</sup> 300 MHz-NMR.

<sup>c</sup> 2,4-Dinitrophenylhydrazon: mp 98–99°C (EtOH).

<sup>d</sup> Zufriedenstellende Mikroanalyse für das 2,4-Dinitrophenylhydrazon: C  $\pm$  0.21, H  $\pm$  0.15, N  $\pm$  0.12.

<sup>e</sup> 60 MHz-NMR.

<sup>f</sup> 2,4-Dinitrophenylhydrazon: mp 112–113°C (EtOH).

<sup>g</sup> Wegen der großen Sauerstoffempfindlichkeit der Verbindungen wurden keine zufriedenstellenden Analysenwerte erhalten.

<sup>h</sup> Nicht aufgenommen; die NMR-spektroskopisch reinen Produkte wurden sofort weiterverwendet<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.30$  (s, 5H, Ph), 4.45 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, H-4), 3.60 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.60–3.30 (m, 1H, 3-H), 3.35, 3.30 (2s, 6H, 4-OMe), 2.75 (mc, 2H, H-2).

#### 4,4-Dimethoxy-3-methylbutanol (6a):

Zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (0.910 g, 24.0 mmol) in trockenem Et<sub>2</sub>O (28 mL) tropft man langsam (2 h) das Acetal 5a (5.00 g, 28.0 mmol; gelöst in 28 mL Et<sub>2</sub>O). Nach Rühren bei Raumtemperatur (3 h) wird zum Sieden erhitzt (2 h). Die abgekühlte Mischung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr beobachtet wird. Zum entstehenden Niederschlag gibt man soviel 30%ige NaOH, daß er sich auflöst. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Ether (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Rohprodukt (5.09 g) liefert nach Kugelrohrdestillation 6a als farblose Flüssigkeit; Ausbeute: 3.77 g (91%); bp 65°C/0.02 Torr.

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> ber. C 56.73 H 10.88  
(148.2) gef. 56.71 11.00

IR (Film):  $\nu = 3420$  (br, OH), 2940, 2840 cm<sup>-1</sup> (CH).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.50$  (d,  $J = 7$  Hz, 1H, H-4), 3.65 (mc, 2H, H-1), 3.30, 3.25 (2s, 6H, OMe), 2.25–1.20 (m, 4H, H-2, H-3, OH), 0.90 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, Me).

#### 4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1,1-dimethoxy-2-methylbutan (7a) (analog Lit.<sup>22</sup>):

Zu tert-Butyl-chlordimethylsilan (1.81 g, 12.0 mmol) wird eine Lösung von 6a (1.48 g, 10.0 mmol) und Imidazol (1.70 g, 25.0 mmol) in DMF (6 mL) getropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur (16 h) wird sechsmal mit Pentan (je 10 mL) extrahiert, die Pentanphase dreimal mit Wasser (je 10 mL) gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt; Ausbeute: 2.42 g (92%) 7a als farblose Flüssigkeit; bp 50°C/0.02 Torr.

C<sub>13</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si ber. C 59.49 H 11.52  
(262.5) gef. 59.38 11.69

IR (film):  $\nu = 2960$ , 2940, 2860, 2840 cm<sup>-1</sup> (CH).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.00$  (d,  $J = 7$  Hz, 1H, H-1), 3.60 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, H-4), 3.30 (s, 6H, OMe), 2.05–1.25 (m, 3H, 2-H, 3-H), 0.85 (s und d,  $J = 7$  Hz, 12H, t-Bu, 2-Me), 0.05 (s, 6H, OSiMe<sub>2</sub>).

#### 4-Benzyloxy-1,1-dimethoxy-2-methylbutan (8a) (analog Lit.<sup>21</sup>):

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.120 g, 5.00 mmol) in trockenem Ether (2.5 mL) wird bei 0°C unter Rühren Acetal 6a (0.740 g, 5.00 mmol) getropft. Dann werden Tetrabutylammoniumiodid (18.5 mg, 0.050 mmol) und Benzylbromid (0.855 g, 5.00 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (3.5 h). Man gibt Florisil (0.330 g) zu, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt mit Pentan (5 mL) und filtriert das Florisil ab. Nach gründlichem Waschen mit Pentan wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt (1.53 g) durch sorgfältige Kugelrohrdestillation gereinigt; Ausbeute: 0.933 g (78%) 8a als farblose Flüssigkeit; bp 105°C/0.02 Torr.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> ber. C 70.56 H 9.30  
(238.3) gef. 70.37 9.18

IR (Film):  $\nu = 3060$ , 3040 (=CH), 2950, 2900, 2860 cm<sup>-1</sup> (CH).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35$  (s, 5H, Ph), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.00 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, H-1), 3.45 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, H-4), 3.30 (s, 6H, OMe), 2.20–1.10 (m, 3H, H-2, H-3), 0.85 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, Me).

Für die Unterstützung unserer Arbeiten danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, den Freunden der Technischen Hochschule zu Darmstadt sowie der Karl-Winnacker-Stiftung (Hoechst AG, Frankfurt). Der Firma Riedel deHaen sind wir für Chemikalienspenden (NEt<sub>3</sub>·3HF) sehr dankbar.

Received: 28 March 1989; Revised: 26 July 1989

(1) Kunz, T. *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1989.

(2) Janowitz, A. *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt 1988.

- (3) Kunz, T.; Reißig, H.-U. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 268.  
Kunz, T.; Janowitz, A.; Reißig, H.-U. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2165.  
Janowitz, A.; Kunz, T.; Handke, G.; Reißig, H.-U. *Synlett* **1989**, 24.  
Zu Radikaladditionen an **4** siehe: Kunz, T.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 891.
- (4) Kunkel, E.; Reichelt, I.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 802.
- (5) Kunkel, E.; Reichelt, I.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 512.
- (6) Reichelt, I.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 531.
- (7) Übersichtsartikel: Reißig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73. Siehe auch Merck-Schuchardt, Darmstadt, MS-Info 88-2.
- (8) Heathcock, C.H.; Buse, C.T.; Kleschick, W.A.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.
- (9) House, H.O.; Czuba, L.J.; Gall, M.; Olmstead, H.D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.
- (10) Rubottom, G.M.; Marrero, R.; Gruber, J.M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 861.
- (11) **4a** kann durch Hydroformylierung von Crotonsäuremethyl-ester erhalten werden: Tanaka, M.; Hayashi, T.; Ogata, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2351. Eine neuere, ebenfalls mehrstufige Synthese ist auch für den Labormaßstab praktikabel: Simoneau, B., Brassard, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1015.
- (12) Hünig, S.; Wehner, G. *Synthesis* **1975**, 180.
- (13) Franz, R. *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 423;  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  ist bei der Firma Riedel deHaen kommerziell erhältlich.
- (14) Wenkert, E.; Mueller, R.A.; Reardon, E.J., Jr.; Sathe, S.S.; Scharf, D.J.; Tosi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7428.  
Kunz, H.; Lindig, M. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 220.
- (15) Siloxycyclopropan **3a** ist bei der Firma Merck-Schuchardt, Darmstadt, kommerziell erhältlich (Nr. 814374).
- (16) Saigo, K.; Okagawa, S.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3603.
- (17) Die chiralen 4-Oxobutansäureester **4** können auf diesem Weg naturgemäß nicht enantiomerenrein erhalten werden; siehe jedoch: Kunz, T., Reißig, H.-U. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2079.  
Vielstufige Verfahren zu einigen optisch aktiven Formylestern **4** sind bekannt: Asami, M., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1979**, 569.  
Bernardi, A., Cardani, S., Pilati, T., Poli, G., Scolastico, C., Villa, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1600.
- (18) Brückner, C., Reißig, H.-U. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 617.
- (19) Anstelle von Benzol als Lösungsmittel kann man bei fast gleich hohen Ausbeuten auch Essigsäureethylester<sup>5</sup> oder 1,2-Dichlorethan verwenden.
- (20) Moritani, I., Hosokawa, T., Obata, N. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 670.
- (21) Czernecki, S., Georgoulis, C., Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3535.
- (22) Corey, E.J., Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.