

Stereoselektive Synthese von Alkoholen, X¹⁾**Diastereoselektive Synthese von (–)- δ -Multistriatin**

Reinhard W. Hoffmann* und Wilfried Helbig

Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg an der Lahn

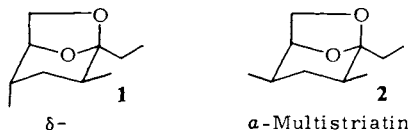
Eingegangen am 29. Oktober 1980

Aus Benzyloxyacetaldehyd (**3**) und dem chiralen Boronsäureester **4** erhielt man durch diastereoselektive C–C-Verknüpfung den Homoallylalkohol **5**. Daraus wurden durch Standardoperationen der Alkohol **8** und weiter (–)- δ -Multistriatin (**1**) von 97% Isomerenreinheit dargestellt.

Stereoselective Synthesis of Alcohols, X¹⁾**Diastereoselective Synthesis of (–)- δ -Multistriatin**

Benzyloxyacetaldehyde (**3**) and the chiral boronate **4** gave diastereoselectively the homoallyl alcohols **5**. This was transformed by standard operations into the alcohol **8** and ultimately into (–)- δ -multistriatin (**1**) of 97% isomeric purity.

Die Ulmenkäfer *Scolytus multistriatus* (Marsham) und *S. scolytus* (F.) sind die Überträger der von dem Pilz *Ceratocystis ulmi* hervorgerufenen Ulmenkrankheit²⁾. Das Ausmaß des dadurch verursachten Ulmensterbens ist so groß, daß eine Eindämmung dieser Krankheit dringend geboten ist. Eine Möglichkeit könnte in der Bekämpfung des Überträgers liegen³⁾. Deswegen fand die Entdeckung und Aufklärung des Aggregationspheromons von *S. multistriatus* große Bedeutung. Dieses Dreikomponenten-Bukett besteht aus „Multistriatin“, (–)-(3*S*,4*S*)-4-Methyl-3-heptanol⁴⁾ und (–)- α -Cubeben²⁾. Von den verschiedenen Stereoisomeren des Multistriatins wirkt das (–)- α -Isomere **2** auf die amerikanische Käferpopulation⁵⁾, während das (–)- δ -Isomere **1** bei der europäischen Population wirksam sein soll⁵⁾.

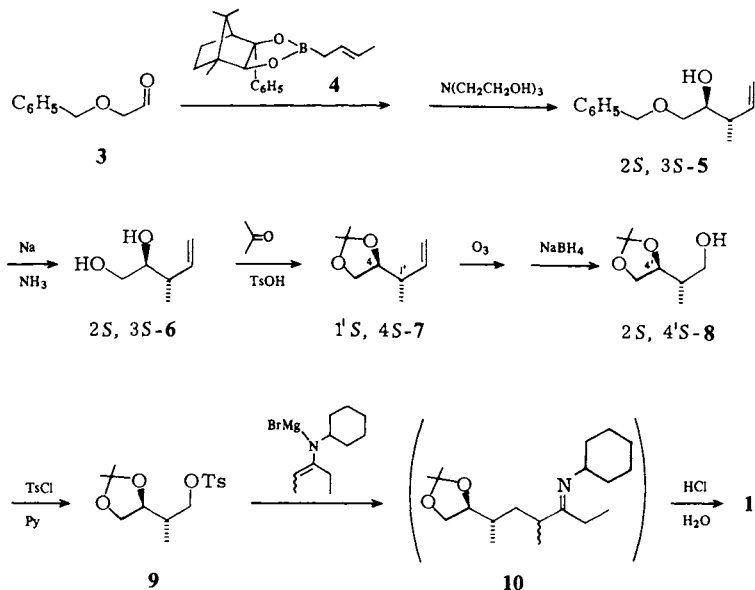


Nachdem daraufhin einige Synthesen für racemische Multistriatine entwickelt^{2,6)} worden waren, konzentrierten sich die Bemühungen auf die Gewinnung von optisch aktivem α -Multistriatin^{7,8)}. Wir beschäftigten uns mit der stereoselektiven Darstellung von optisch aktivem δ -Multistriatin (**1**). Unabhängig von uns wurden inzwischen zwei weitere Synthesen von **1** mitgeteilt^{8,9)}.

Bei unserem Synthesepan (vgl. Schema 1) konnten wir davon ausgehen, daß bei der Cyclisierung des Epimerengemisches **10** mit einer Selektivität von 97% das δ -Isomere

des Multistriatins entsteht⁷⁾. Wenn man sich die literaturbekannte Sequenz **8** → **9** → **1** zunutze machen will, reduziert sich eine stereoselektive Synthese von **1** auf die von **8**. Hier sahen wir eine Möglichkeit, die von uns entwickelte diastereoselektive Synthese von β -Methylhomoallylalkoholen¹⁰⁾ anzuwenden. Darüber hinaus sollte eine chirale Modifizierung der C – C-Verknüpfung optisch aktives Material ergeben¹¹⁾.

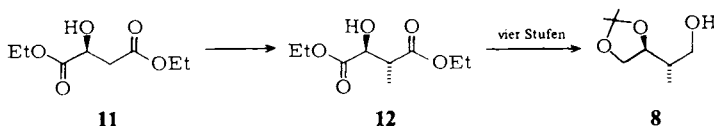
Schema 1



Um die Reaktionsschritte **5** – **8** zu erproben, wurde ein Diastereomerenmischung von **5** aus Benzyloxyacetaldehyd (**3**)¹²⁾ und Crotylmagnesiumchlorid dargestellt. Dessen Umwandlung in Diastereomerenmische von **6** (56%), **7** (85%) und **8** (71%) bereitete keine Schwierigkeit. Daraufhin wurde **3** mit dem chiralen Boronester **4** zum Homoallylalkohol **5** umgesetzt, der in einer Diastereomerenreinheit von > 95%¹⁰⁾ anfiel. Dabei sollte das Enantiomere mit der absoluten Konfiguration **5** überwiegen. Dies wurde letztlich durch die Umwandlung von **5** in (–)-**1** bestätigt. Die Enantiomerenreinheit von **5** wurde mit Hilfe von Eu(hfc)_3 zu $52 \pm 6\%$ bestimmt¹³⁾. Die weitere Reaktionsfolge führte in bekannter Weise zum Multistriatin. Die von vornherein hohe Isomerenreinheit erleichterte die gaschromatographische Abtrennung: **1** wurde in einer Isomerenreinheit von 97% (optische Reinheit 52%) erhalten und durch Vergleich der charakteristischen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren^{6,14)} als das δ -Isomere identifiziert.

Die hier entwickelte Synthese ist im Vergleich zu anderen stereoselektiven Synthesen optisch aktiver Isomere des Multistriatins kurz, wobei sich die Diastereoselektivität von 97% und die Gesamtausbeute von rund 7% hervorheben. Um allerdings enantiomerenreines Material zu erhalten, muß man doch auf längere Synthesefolgen zurückgreifen. So haben wir die kürzlich von Mori publizierte Umwandlung⁹⁾ von **12** in **8** benützt¹⁵⁾: Die Zwischenstufe **12** haben wir dabei vorteilhafter nach Seebach¹⁶⁾ aus Äpfelsäure-

ester **11** dargestellt. Selbst wenn wir bei der *Fráter*-Alkylierung¹⁷⁾ nur eine Diastereoselektivität von 9:1 erreichten, ließen sich auf diesem Wege noch Multigrammengen eines Isomerengemisches der Multistriatine von hoher optischer Reinheit erhalten. Das in diesem Gemisch zu 70–85% überwiegende δ -Isomere **1** wurde dann gaschromatographisch abgetrennt¹⁵⁾.



Die mit Hilfe der nunmehr verfügbaren größeren Substanzmengen an **1** ausgeführten biologischen Tests ergaben, daß entgegen den früheren Beobachtungen⁵⁾ die Anlock-Wirkung von (–)-**1** für den europäischen *Scolytus multistriatus* niedriger als die von *racem.* **2** war¹⁸⁾. Die europäische und amerikanische Population von *S. multistriatus* reagieren damit auf dasselbe Pheromon **2**.

Unser Dank gilt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die gewährte Unterstützung und der *BASF Aktiengesellschaft* für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin Elmer 157. – NMR-Spektren: Varian T 60, HA-100, CFT-20 und JEOL FX-100. – Drehwerte: Perkin Elmer-Polarimeter 141. – Gaschromatographische Bestimmungen: Perkin Elmer-F-900. – Gaschromatographische Trennungen: Wilkins Aerograph A-90-P-3, Perkin Elmer F 21.

1. *1-Benzyloxy-3-methyl-4-penten-2-ol* (**5**): Zu einer Grignard-Lösung aus 21.8 g (0.24 mol) 1-Chlor-2-buten und 5.83 g (0.24 mol) Magnesium-Spänen in 200 ml wasserfreiem THF wurden bei 0°C unter Stickstoff innerhalb von 30 min 25.9 g (0.17 mol) Benzyloxyacetaldehyd (**3**)¹²⁾ getropft. Nach 16 h bei Raumtemp. wurde 2 h unter Rückfluß gekocht und anschließend unter Eiskühlung mit 150 ml gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach Zugabe von weiteren 150 ml Wasser wurden die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die nach dem Befreien vom Lösungsmittel zurückbleibende gelbe Flüssigkeit wurde bei 10^{-1} Torr aus einem Bad von 110–130°C umkondensiert: 24.7 g (69%) als farbloses Öl. Zur Analyse wurde eine Probe gaschromatographisch an einer 1.5 m $\times$ 0.8 cm-Säule mit 5% SE 30 auf Chromosorb G, AW-DMCS, 170–180°C, 130 ml He/min gereinigt.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.80 Gef. C 75.61 H 8.93

2. *3-Methyl-4-penten-1,2-diol* (**6**): Zu einer Lösung von 10.8 g (52.6 mmol) **5** in 50 ml Ether und 120 ml Ammoniak wurde bei –78°C so lange Natrium gegeben, bis die blaue Farbe erhalten blieb. Nach 1 h Rühren wurde mit festem Ammoniumchlorid entfärbt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand in Ether aufgeschlämmt, abgesaugt und mit 50 ml Ether nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden nach Einengen über eine 30 cm $\times$ 2.9 cm-Säule mit Kieselgel 60 chromatographiert: Dabei wurden die Nebenprodukte mit 500 ml Chloroform eluiert. Das Produkt wurde dann mit 200 ml Ether erhalten. Nach Befreien vom Lösungsmittel und Umkondensieren bei 10^{-2} Torr aus einem Bad von 80–100°C: 3.40 g (55%) als farblose Flüssigkeit. Laut analytischer Gaschromatographie (3 m $\times$ 0.8 cm Säule mit 5% SE 52 auf Chromosorb

G, AW-DMCS, 80–230°C, 30 ml N₂/min) betrug die Reinheit der Substanz 94%, das Diastereomerenverhältnis war 1.3:1. Zur Analyse wurde eine Probe wie unter 1. gaschromatographisch bei 100°C gereinigt.

C₆H₁₂O₂ (116.2) Ber. C 62.04 H 10.41 Gef. C 62.06 H 10.44

3. 2,2-Dimethyl-4-(1-methyl-2-propenyl)-1,3-dioxolan (7): 0.93 g (8.0 mmol) 6 wurden in 15 ml Aceton mit 17 mg *p*-Toluolsulfonsäure 18 h bei Raumtemp. belassen. Es wurde 1.5 h mit 0.2 g K₂CO₃ gerührt, worauf das Aceton über eine Kolonne abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde zwischen 10 ml Ether und 5 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Befreien vom Lösungsmittel über eine Kolonne blieben 1.04 g (85%) als Öl zurück. Zur Analyse wurde eine Probe wie unter 1. gaschromatographisch bei 60–70°C gereinigt.

C₉H₁₆O₂ (152.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 69.15 H 10.33

4. 2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-propanol (8): In eine Lösung von 1.00 g (6.60 mmol) 7 in 50 ml wasserfreiem Methanol wurde bei –78°C Ozon bis zur bleibenden Blaufärbung eingeleitet (30 min). Das überschüssige Ozon wurde mit Stickstoff ausgeblasen und die Lösung auf 0°C erwärmt. Dann wurde vorsichtig mit 0.40 g (10.2 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 30 min wurden 10 ml Wasser zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde i. Vak. auf ein Viertel ihres Volumens eingeeengt. Jetzt wurde mit K₂CO₃ gesättigt und 5mal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit: 0.75 g (71%) als farbloses Öl. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.67 (2d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.2–1.8 (m, 1H), 3.0 (breit, 1H), 3.1–4.0 (m, 5H).

5. (2*S**,3*S**)-1-Benzoyloxy-3-methyl-4-penten-2-ol (2*S**,3*S**-5): Zu 0.38 g (3.25 mmol) 2,3-Dimethyl-2,3-butanediol in 5 ml wasserfreiem THF tropfte man 0.50 g (3.25 mmol) (*E*)-2-Butenylbis(dimethylamino)boran¹⁰⁾ und beließ 16 h bei Raumtemperatur. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde in 5 ml wasserfreiem Petrolether (40–60°C) aufgenommen. Dazu wurden bei –78°C unter Stickstoff 0.49 g (3.25 mmol) 3¹²⁾ gespritzt. Unter Rühren wurde über 14 h auf Raumtemp. erwärmt und anderntags i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 7 ml Ether aufgenommen und die Lösung mit 0.48 g (3.25 mol) Triethanolamin versetzt. Nach 4 h unter Rückfluß wurde der feinkörnige Niederschlag abgesaugt und 2mal mit je 2 ml Ether gewaschen. Das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende gelbe Öl wurde bei 10^{–2} Torr aus einem Bad von 130–160°C umkondensiert und das Produkt von dem mit übergegangenen Pinakol gaschromatographisch wie unter 1. bei 170–180°C abgetrennt. ¹H-NMR-Spektrum wie unter 6.

6. (–)-(2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-3-methyl-4-penten-2-ol (2*S*,3*S*-5): Zu 16.0 g (65 mmol) (+)-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-*endo*-Phenyl-2-*exo*-3-*exo*-bornandioldi¹¹⁾ in 45 ml wasserfreiem THF tropfte man bei Raumtemp. innerhalb von 45 min unter Stickstoff 9.80 g (65.0 mmol) (*E*)-2-Butenylbis(dimethylamino)boran¹⁰⁾. Anderntags wurde vom Lösungsmittel befreit und in 130 ml wasserfreiem Petrolether (40–60°C) aufgenommen. Bei –78°C versetzte man tropfenweise mit 9.75 g (65.0 mmol) 3¹²⁾. Unter Rühren wurde innerhalb von 14 h auf Raumtemp. erwärmt. Anderntags wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen und die Lösung mit 9.70 g (65.0 mmol) Triethanolamin 3 h unter Rückfluß gekocht. Der feinkörnige Niederschlag wurde abgesaugt und 2mal mit je 30 ml Ether gewaschen. Die Filtrate wurden vom Lösungsmittel befreit. Aus dem verbleibenden zähen Öl wurde das Produkt bei 0.01 Torr/Badtemp. 80–170°C abkondensiert: 11.5 g (86%), [α]_D²⁰ = –5.3 ± 0.6° (*c* = 1.51, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 (d, 3H), 2.0–2.8 (m, 2H), 3.2–3.75 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.80–6.20 (m, 3H), 7.37 (s, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 140.03, 127.68, 115.47, 73.50, 73.38, 72.51, 40.76, 16.11 und weitere. – Die Enantiomerenreinheit wurde anhand der Benzyl-

CH₂- und der Methyl-Signale in einer Lösung von 10 mg **5** und 3.67 mg Eu(hfc)₃ zu $52 \pm 6\%$ bestimmt¹³⁾.

7. (–)-(2*S*, 3*S*)-3-Methyl-4-penten-1,2-diol (2*S*,3*S*-**6**): 11.5 g (56.1 mmol) 2*S*,3*S*-**5** wurden wie unter 2. umgesetzt: Ausb. 3.0 g (46%), $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ ($c = 1.62$, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.9–2.4 (m, 1H), 3.1–3.7 (m, 5H), 4.75–6.0 (m, 3H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 140.09, 116.11, 75.04, 64.49, 41.06, 16.15$ und weitere.

8. (–)-(1'*S*,4'*S*)-2,2-Dimethyl-4-(1-methyl-2-propenyl)-1,3-dioxolan (1'*S*,4'*S*-**7**): 2.90 g (25.0 mmol) 2*S*,3*S*-**6** wurden wie unter 3. umgesetzt: Ausb. 2.72 g (70%), $[\alpha]_D^{20} = -2.5 \pm 0.8^\circ$ ($c = 1.21$, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.77$ (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.9–2.5 (m, 1H), 3.4–4.0 (m, 3H), 4.7–6.1 (m, 3H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 139.94, 114.91, 108.89, 79.27, 67.26, 40.74, 26.48, 25.41, 15.40$ und weitere.

9. (–)-(2*S*,4'*S*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-propanol (2*S*,4'*S*-**8**): 2.44 g 1'*S*,4'*S*-**7** wurden wie unter 4. umgesetzt: Ausb. 1.74 g (70%), $[\alpha]_D^{20} = +6.1^\circ$ ($c = 3.11$, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.77$ (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.5–2.0 (m, 1H), 2.5 (breit, 1H), 3.1–4.1 (m, 5H), vgl. Lit.⁹⁾.

10. (–)-(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-Ethyl-2,4-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan, (–)- δ -Multistriatin (**1**): 1.70 g 2*S*,4'*S*-**8** wurden wie unter Lit.⁹⁾ in das Tosylat **9** übergeführt. Zu einer Grignard-Lösung aus 0.50 g (20.5 mmol) Magnesium-Spänen, 1.50 g (13.8 mmol) Bromethan und 15 ml wasserfreiem THF wurden 2.00 g (12.0 mmol) *N*-(1-Ethylpropylen)cyclohexylamin gespritzt. Nach 3 h unter Rückfluß wurden 2.83 g (9.0 mmol) **9** auf einmal dazugegeben. Nach 2 h unter Rückfluß wurde abgesaugt und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde 30 min in der Siedehitze mit 2 *N* HCl behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und 6mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je 100 ml Wasser und 2mal mit je 100 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde vom Lösungsmittel befreit: 1.29 g einer gelblichen Flüssigkeit, die bei 18 Torr umkondensiert wurde: 0.64 g (42%) **1** als farblose Flüssigkeit. Laut Gaschromatogramm an einer 45 m $\times$ 0.25 mm Kapillarsäule mit UCON, 40 ml N₂/min, 90°C, zeigte das Rohprodukt neben 20% Nebenprodukten eine Isomerenreinheit von 97%. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.80$ (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.1–2.1 (m, 6H), 3.85 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4.2–4.35 (m, 1H); vgl. Lit.^{6a)}. – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 111.29, 78.83, 69.84, 33.41, 32.92, 32.42, 27.21, 17.81, 16.28, 6.97$, vgl. Lit.¹⁴⁾.

Zur Bestimmung des Drehwertes wurde eine kleine Probe an einer 9 m $\times$ 9.5 mm-Säule mit 5% Carbowax 20 M auf Chromosorb G, 150°C, 250 ml/ N₂/min, gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = -46.6 \pm 1.4^\circ$ ($c = 1.36$, *n*-Pentan). Eine von uns nach Lit.^{9,16)} hergestellte Vergleichsprobe zeigte $[\alpha]_D^{20} = -89.7^\circ$ ($c = 0.290$, *n*-Pentan); vgl. den berechneten Drehwert von 89° in Lit.^{7a)}.

¹⁾ IX. Mitteil.: R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt und G. Snatzke, Chem. Ber. **114**, 2786 (1981), vorstehend.

²⁾ G. T. Pearce, W. E. Gore, R. M. Silverstein, J. W. Peacock, R. A. Cuthbert, G. N. Lanier und J. B. Simeone, J. Chem. Ecol. **1**, 115 (1975).

³⁾ D. Schröder, Z. Angew. Entomol. **76**, 150 (1974); H. v. Keyserlingk, Ber. Ges. Naturf. Freunde Berlin **17**, 100 (1977).

⁴⁾ K. Mori, Tetrahedron **33**, 289 (1977); **36**, 2209 (1980).

⁵⁾ B. Gerken, S. Grüne, J. P. Vité und K. Mori, Naturwissenschaften **65**, 110 (1978).

⁶⁾ ^{6a)} W. E. Gore, G. T. Pearce und R. M. Silverstein, J. Org. Chem. **40**, 1705 (1975). – ^{6b)} W. J. Elliot und J. Fried, J. Org. Chem. **41**, 2475 (1976). – ^{6c)} P. A. Bartlett und J. Myerson, J. Org. Chem. **44**, 1625 (1979).

- ⁷⁾ ^{7a)} *G. T. Pearce, W. E. Gore und R. M. Silverstein*, J. Org. Chem. **41**, 2797 (1976). – ^{7b)} *G. J. Cernigliaro und P. J. Kocienski*, J. Org. Chem. **42**, 3622 (1977). – ^{7c)} *P. E. Sum und L. Weiler*, Can. J. Chem. **56**, 2700 (1978).
- ⁸⁾ *B. J. Fitzsimmons, D. E. Plaumann und B. Fraser-Reid*, Tetrahedron Lett. **1979**, 3925.
- ⁹⁾ *K. Mori und H. Iwasawa*, Tetrahedron **36**, 87 (1980).
- ¹⁰⁾ *R. W. Hoffmann und H. J. Zeiß*, Angew. Chem. **91**, 329 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 306 (1979); *R. W. Hoffmann und H. J. Zeiß*, J. Org. Chem. **46**, 1309 (1981).
- ¹¹⁾ *R. W. Hoffmann und W. Ladner*, Tetrahedron Lett. **1979**, 4653; *R. W. Hoffmann und H. J. Zeiß*, Angew. Chem. **92**, 218 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 218 (1980); *R. W. Hoffmann und T. Herold*, Chem. Ber. **114**, 375 (1981).
- ¹²⁾ *C. A. Grob und F. Reber*, Helv. Chim. Acta **33**, 1785 (1950).
- ¹³⁾ *H. L. Goering, J. N. Eikenberry und G. S. Koerner*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5913 (1971).
- ¹⁴⁾ *G. T. Pearce, W. E. Gore und R. M. Silverstein*, J. Magn. Reson. **27**, 497 (1977).
- ¹⁵⁾ *W. Helbig*, Diplomarbeit, Univ. Marburg 1980.
- ¹⁶⁾ *D. Seebach und D. Wasmuth*, Helv. Chim. Acta **63**, 197 (1980).
- ¹⁷⁾ *G. Fráter*, Helv. Chim. Acta **62**, 2825 (1979).
- ¹⁸⁾ *D. Klimetzek, E. J. Baader und W. Helbig*, eingereicht bei Mitt. Dtsch. Ges. Allg. Angew. Ent.,.

[358/80]