

34. Zum stereochemischen Verlauf der Biosynthese von 2-Oxo-pantolacton: Synthese von stereospezifisch indiziertem Pantolacton¹⁾ aus Äpfelsäure

von Daniel Wasmuth²⁾, Duilio Arigoni und Dieter Seebach

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

(3. XI. 81)

Summary

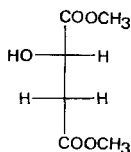
(+)-Pantolactone¹⁾ (**13**) has been synthesized from (–)-(*S*)-dimethyl malate (**7**) in 40% yield in a short sequence involving double alkylation (**7** → **10** → **11**), selective hydrolysis (**11** → **12**) and subsequent reduction (**12** → **13**). Through variation of the alkylating agents and preparation of the two diastereomeric 3-ethyl-3-methyl malates **14** and **15** it was possible to show that the diastereoselectivity of the second alkylation step is brought about by preferential attack from the *Re*-face of the critical enolate (**9**, see also *Scheme 1*). This knowledge, in turn, has been exploited for the synthesis of a sample of pantolactone specifically enriched with ¹³C in its *Si*-methyl group. Analysis of the ¹³C-NMR. spectrum of this sample together with the results of biosynthetic experiments previously reported by *Aberhart* demonstrates that the biological hydroxymethylation of 2-oxoisovaleric acid (**3**) to 2-oxopantoic acid (**4**), an important step in the biosynthesis of pantothenic acid, takes place in a retention mode (*cf.* *Scheme 2*).

(*R*)-Pantosäure¹⁾ (**1**) ist ein Vorläufer in der Biosynthese der Pantothensäure (**2**) auf dem Wege zur Bildung von Coenzym A. Verbindung **1** entsteht aus der enzymatischen Umsetzung von 2-Oxo-isovaleriansäure (**3**) mit dem biologischen Äquivalent von Formaldehyd, *N*⁵,*N*¹⁰-Methylen-tetrahydrofolsäure, und anschliessende Reduktion der gebildeten 2-Oxo-pantosäure (**4**) [1].

Aberhart hat durch Verwendung von stereospezifisch markiertem Valin gezeigt, dass die Identität der enantiotopen Methylgruppen der sich daraus ableitenden 2-Oxo-isovaleriansäure (**3**) beim Übergang zu Pantothensäure (**2**) erhalten bleibt [2]. Insbesondere konnte durch NMR.-Analyse des durch Hydrolyse von **2** gebildeten Pantolactons (**5**) nachgewiesen werden, dass jene Methylgruppe von **5**, welche für das ¹³C-NMR.-Signal bei $\delta = 22,6$ ppm verantwortlich ist, spezifisch aus der *Re*-

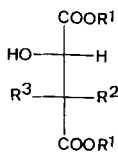
¹⁾ Pantolacton = γ -Lacton der Pantosäure (N-freier Säureteil der Pantothensäure).

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von *D. Wasmuth*, ETH Zürich, 1982.

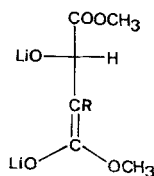


7

(-)-(*S*)-Äpfelsäure-
dimethylester
(natürliche Form)

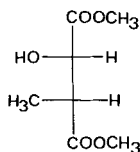


8

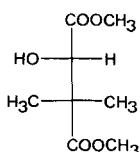


9

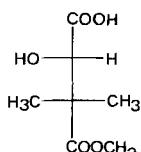
a R = H
b R = CH₃
c R = C₂H₅



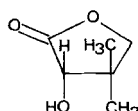
10



11



12



13

und durch ozonolytischen Abbau aus Actinioerythrin [15] gewonnen worden und zeigt bei entgegengesetztem Drehsinn innerhalb der Fehlergrenze den gleichen Drehwert wie unsere Probe. Behandlung des Diesters **11** mit methanolischer KOH-Lösung führte in 92proz. Ausbeute langsam zur selektiven Hydrolyse der weniger behinderten Estergruppe neben der Alkoholfunktion unter Bildung des Monoesters **12**, dessen Estergruppe schliesslich mit Lithium-triäthylborhydrid (*Selectrid*®) [16a] reduziert wurde. Bei der Aufarbeitung entstand direkt das (+)-Pantolacton⁷⁾ (**13**: 70% aus **12**, 40% aus **7**), welches nach Umkristallisation laut Vergleich mit dem Naturstoff enantiomerenrein war.

Als nächstes galt es herauszufinden, ob die chemisch leicht realisierbare Zweitalkylierung des Äpfelsäureesters ebenfalls, und wenn ja in welchem Sinne, diastereoselektiv verläuft. Hierzu wurde der methylierte Äpfelsäuredimethylester **10** über das Alkoholat-Enolat **9b** mit Äthyljodid zu einem (95:5)-Gemisch der beiden diastereomeren 3-Äthyl-3-methyl-äpfelsäureester **14** und **15** alkyliert. Zur Ermittlung der Konfiguration des bevorzugt gebildeten Stereoisomeren wurde das erhaltene Gemisch mit NaH/CS₂/CH₃I umgesetzt. Reduktion der anfallenden Methyl-

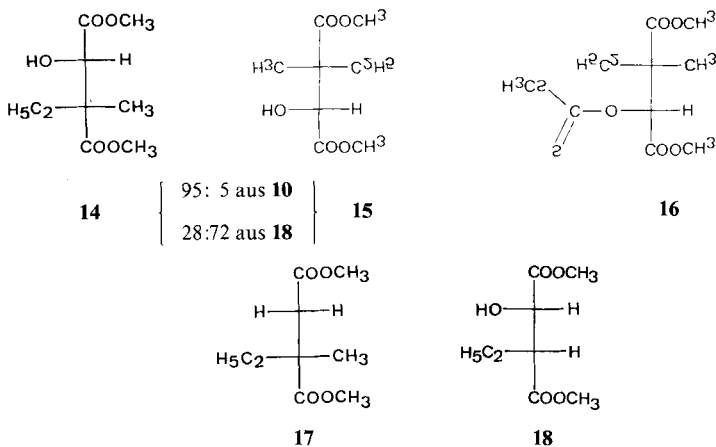
³⁾ Vergleiche auch die von G. Fräter beschriebenen [5], ähnlichen Alkylierungen anderer β -Hydroxycarbonsäureester.

⁴⁾ «EPC-Synthesen» [6] [7] von enantiomerenreinem Pantolacton sind schon früher beschrieben worden. In der einen wurde die aus Formaldehyd, Isobutyraldehyd und Blausäure zugängliche [8] ($\pm$)-Pantosäure mit [9] oder ohne [10] Rückführung in die Antipoden gespalten. In der anderen hydrierte man sog. Ketopantolacton – wie in der Biosynthese [1] [11] – enantioselektiv, z. B. mit einem von 4-Hydroxyprolin abgeleiteten Rh-Katalysator [12].

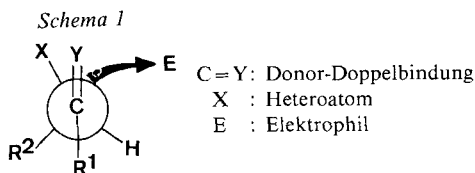
⁵⁾ Methylierung des Äpfelsäurediethylesters gelingt sogar zu 88% [4].

⁶⁾ Die relative Konfiguration von **10** ist auf zwei unabhängigen Wegen gesichert (siehe [13] und unsere Kurzmitteilung [4]).

⁷⁾ Die Enantiomeren der in den Formelbildern gezeigten, in vorliegender Arbeit ausschliesslich von der (-)-(*S*)-Äpfelsäure (s. **7**) abgeleiteten Produkte, somit auch das natürliche, linksdrehende Pantolacton, sind ebenfalls leicht zugänglich, wenn man berücksichtigt, dass der Methylester der unnatürlichen (+)-(*R*)-Äpfelsäure in einer Gesamtausbeute von 55% über drei Stufen aus dem wohlfeilen (+)-(*R,R*)-Weinsäureester-benzaldehydacetal herstellbar ist [6]; s. dazu auch die Übersicht [7].



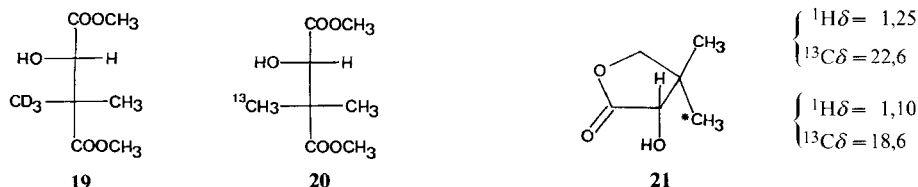
xanthogenate (**16** + Diastereomeres aus **15**) mit Bu_3SnH [16b] lieferte ein rechtsdrehendes Präparat von 2-Äthyl-2-methyl-bernsteinsäuredimethylester, welcher laut Drehwertvergleich mit Literaturdaten [17] zu >95% aus dem (*R*)-Enantiomeren **17** bestand. Damit ist gezeigt, dass die Zweitalkylierung des methylierten Äpfelsäureesters von der diastereotopen *Re*-Seite des Alkoholat-Enolats **9b** erfolgt, das heisst von der gleichen *relativen Seite* wie alle anderen, bisher in ihrem stereochemischen Verlauf bewiesenen [4] [5] Reaktionen von doppelt deprotonierten β -Hydroxycarbonsäureestern mit den verschiedenartigsten Elektrophilen. Damit fügt sich die Reaktion in das schon früher entworfene [4] [20], allgemeine Bild ein, das in *Schema 1* festgehalten ist.



Beispiele: 1) β -Hydroxycarbonsäurederivat: $\text{X} = \text{OLi}$; $\text{Y} = \text{C(OLi)(OR)}$; $\text{R}^1 = \text{H}$, Alkyl; $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{Cycloalkylene}$; $\text{E} = \text{Alkylhalogenid}$ [5], Nitro-olefin [4b]. 2) Äpfelsäurederivat: $\text{X} = \text{OLi}$; $\text{Y} = \text{C(OLi)(OR)}$; $\text{R}^1 = \text{H}$, Alkyl; $\text{R}^2 = \text{COOR}$; $\text{E} = \text{I}_2$ [4a], Alkylhalogenid ([4a] [18] und vorliegende Arbeit), $\text{H}^\oplus$ [18], Nitro-olefin [4b], Carbonylverbindung [4a]. 3) Asparaginsäurederivat: $\text{X} = \text{N}=\text{CHOLi}$; $\text{Y} = \text{C(OLi)(O-}i\text{-C}_4\text{H}_9\text{)}$; $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{COO-}i\text{-C}_4\text{H}_9$; $\text{E} = \text{Alkylhalogenid}$ [19]. 4) O-Silyl-nitroaldolderivat: $\text{X} = \text{OSi(CH}_3\text{)}_2(i\text{-C}_4\text{H}_9)$; $\text{Y} = \text{NO}_2\text{Li}$; $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$; $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$, Aryl; $\text{E} = \text{H}^\oplus$ [20].

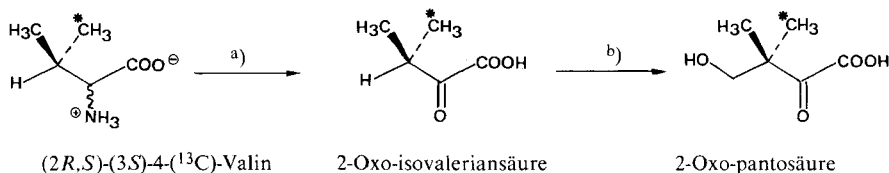
Zur weiteren Erhärtung dieser Regelmässigkeit wurde das Resultat einer umgekehrten Reihenfolge der zwei Alkylierungsschritte von Äpfelsäureester überprüft. Übliche Behandlung von **7** mit Äthyljodid (Aufwärmen bis +10°) ergab ein (9:1)-Gemisch von zwei 3-Äthyl-äpfelsäureestern; NMR.-Vergleich mit dem niederen Homologen **10** weist das Hauptprodukt als *erythro*-Isomeres **18** aus. Erneute Alkylierung mit Methyljodid (**18** → **9c** → **14** + **15**) lieferte ein Präparat, in welchem erwartungsgemäss das Diastereomere **15** vorherrschte (**15/14** = 72:28). Dadurch ist für den vorliegenden Fall bewiesen, dass die bevorzugte Angriffsrichtung des zweiten Alkylierungsschrittes von der Art der zwei Alkylierungsmittel unabhängig ist.

Mit dem so erlangten Wissen war es nun möglich, eine gezielte Synthese von stereospezifisch indiziertem Pantolacton zu verwirklichen: Alkylierung des 3-Methyl-äpfelsäuredimethylesters (**10**) mit $[^2\text{H}_3]$ Methyljodid erfolgte wiederum diastereoselektiv und ergab eine Probe von **19** ($\equiv [^2\text{H}_3]$ -**11**), in deren ^1H -NMR.-Spektrum das Methylsingulett bei 1,26 ppm achtmal so gross war wie jenes bei 1,18 ppm. Methylierte man mit $[^{13}\text{C}]$ Methyljodid zu **20** ($\equiv [^{13}\text{C}]$ -**11**) und überführte dieses wie oben beschrieben in Pantolacton (**13**), so war dessen ^{13}C -NMR.-Signal bei 18,6 ppm siebenmal höher als dasjenige bei 22,6 ppm. Daraus und aus der oben beschriebenen Korrelation geht die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Signale in den Spektren von Pantolacton klar hervor (siehe Formel **21**): das Signal bei 18,6 ppm gehört zur *Si*-Methylgruppe (*cis* zur OH), dasjenige bei 22,6 ppm zur *Re*-Methylgruppe (*trans* zur OH).



Übertragung dieser Resultate auf die von *Aberhart* beschriebenen Experimente [2] beweist nunmehr, dass die biologische Hydroxymethylierung von 2-Oxo-isovaleriänsäure zu 2-Oxo-pantosäure (**3** → **4**), wie von *Wightman* gedeutet [3] und wie in *Schema 2* dargestellt, unter *Retention* verläuft.

Schema 2



a) Oxydative Deaminierung (durch Transaminase).

b) Hydroxymethylierung mit N^5,N^{10} -Methylen-tetrahydrofolsäure (Ketopantoaldolase).

Wir danken der *Sandoz AG* (Basel) für grosszügige Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma *Boehringer* (Ingelheim) sind wir für die Überlassung von Äpfelsäure zu Dank verpflichtet. Wir danken auch den Damen und Herren der analytischen Abteilung des Laboratoriums *B. Brandenburg* und *K. Hiltbrunner* (^1H -NMR.), *L. Golgowsky* und Prof. *J. Seibl* (MS.), *D. Manser* (Elementaranalysen) sowie *A. Hidber* (^{13}C -NMR.) für ihre Hilfe.

Experimenteller Teil

Verwendete Abkürzungen: THF (Tetrahydrofuran), LDA (Lithiumdiisopropylamid), BuLi (1,55 bis 1,60M Lösung von Butyllithium in Hexan, frisch titriert [21]), RV. (Rotationsverdampfer), RT. (Raumtemperatur), HV. (Hochvakuum 10^{-2} – 10^{-3} Torr), GC. (Gas-Chromatographie).

1. Verwendete Geräte, Arbeitstechnik, Reagentien. – Folgende Apparate wurden benutzt: Schmelzpunkte: *Tottoli*-Apparatur (*Büchi*). Destillationen: Kugelrohröfen GKR-50 (*Büchi*, Angabe der Temperatur des Luftbades). Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer*-241 Polarimeter. IR.-Spektren: *Perkin-Elmer*-283 Spektrophotometer (Angaben in cm^{-1} , sämtliche Spektren sind – wenn nicht anders angegeben – in

CHCl_3 aufgenommen), Abkürzungen für die Intensitäten: *s*=stark, *m*=mittel, *w*=schwach, *br.*=breit. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Varian-CFT-20*. Alle chemischen Verschiebungen (in CDCl_3) sind in ppm bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (0 ppm), die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Folgende Abkürzungen werden für die Multiplizitäten verwendet: *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *qa*=Quadruplett und *m*=Multipllett. Massenspektren: *Hitachi-Perkin-Elmer* RMU-6M. Es werden alle wichtigen *m/z*-Werte angegeben und ihre relative Intensität in Klammern vermerkt. Gaschromatographie (GC.): *Fraktovap* 2450 für analyt. und präp. GC., *Fractovap* 2150 für Kapillar-GC. (*Carlo Erba*). Säulenchromatographie: In der Regel wurde die Flash-Chromatographie [22] unter Verwendung von Kieselgel 60 (*Merck*, Korngrösse 0,040–0,063 mm) benutzt. Für Filtrationen über Silicagel wurde Kieselgel 60 (*Merck*, Korngrösse 0,067–0,200 mm) eingesetzt. Lösungsmittel: *Fluka* (puriss.) Produkte oder über geeignete Trocknungsmittel destillierte Solventien. THF wird unter Ar über LAH destilliert. Alle Reaktionen mit metallorganischen Reagentien werden unter trockenem Ar durchgeführt.

Für Isotopenmarkierungsversuche wurden $[\text{H}_3]\text{Methyljodid}$ von *Fluka* (*purum* > 99 Atom % D) und $[\text{C}^{13}]\text{Methyljodid}$ (90% ^{13}C -markiert von *Stohler Isotope Chemicals*, Waltham, USA) verwendet. Die Markierungsversuche wurden analog den Vorschriften für die Herstellung der unmarkierten Verbindungen in ähnlichen chemischen Ausbeuten durchgeführt.

2. Herstellung des unnatürlichen (S)-Pantolactons (13) aus (S)-Äpfelsäuredimethylester (7).

2.1. (2S,3R)-2-Hydroxy-3-methyl-bernsteinsäuredimethylester (10). Unter Ar wurden 33 mmol LDA in 57 ml THF auf -78° abgekühlt. Über 1 Min. wurde eine Lösung von 2,43 g (15 mmol) (S)-Äpfelsäuredimethylester (7) zugegeben und die klare, gelbe Lösung während 1 Std. bei -78° gerührt. Dann wurden 5,8 g (40,9 mmol) frisch destilliertes Methyljodid während 1 Min. zugegeben und über Nacht bei -78° gerührt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 3,2 g (53,3 mmol) Essigsäure in 4 ml Äther bei -78° versetzt und in 300 ml Äther/30 ml verdünnter NaHSO_3 -Lösung aufgenommen. Nach Waschen der Ätherphase mit wenig gesättigter NaHCO_3 , dann mit wenig gesättigter NaCl -Lösung wurde diese über MgSO_4 getrocknet. Einengen im RV. und Trocknen im HV. ergab 2,21 g gelbliches, klares Öl. Noch vorhandenes Edukt 7 wurde chromatographisch abgetrennt (Kieselgel/Äther/Pentan 3:2). So wurden 1,72 g (65%) 10 als *erythro*/*threo*-Diastereomerenmischung (91:9, laut Kapillar-GC.) erhalten. Für analytische Zwecke wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert, Sdp. 90%/0,01 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -4,1^\circ$ ($c=1,035$, Äther). – IR.: 3530w, 2950w, 1735s, 1438m, 1380w, 1140s, 1095m, 1065m, 1005w, 835w. – $^1\text{H-NMR}$. (mit D_2O ausgetauscht): 1,3 (*d*, $J=7$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 3,03 (*qa* $\times$ *d*, $J_1=7$, $J_2=4$, 1 H, 1 H-C(3)); 3,68 (*s*, 3 H, COOCH_3); 3,78 (*s*, 3 H, COOCH_3); 4,27 (*d*, $J=4$, 1 H-C(2)). – $^{13}\text{C-NMR}$.: 13,09 (*qa*); 43,29 (*d*); 51,96 (*qa*); 52,67 (*qa*); 72,59 (*d*); 173,38 (*s*); 173,66 (*s*). – MS.: 149 (1), 145 (2), 118 (5), 117 (100), 116 (5), 88 (20), 85 (86), 61 (17), 59 (14), 58 (6), 57 (52), 56 (8), 55 (6), 43 (5), 33 (7), 31 (5), 29 (24), 28 (5).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87% Gef. C 47,89 H 6,89%

2.2 (S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-bernsteinsäuredimethylester (11) aus 10. Zu einer auf -78° abgekühlten Lösung von 7,7 mmol LDA in 18 ml THF wurde unter Ar eine Lösung von 617 mg (3,5 mmol) 10 in 3 ml THF während 1 Min. gegeben und während 90 Min. bei -78° gerührt. Der gelben, klaren Lösung wurden 1,5 g (10,6 mmol) Methyljodid zugefügt und weitere 24 Std. bei -78° gerührt. Dann wurden 0,9 g (15 mmol) Essigsäure in 3 ml THF dem heterogenen Gemisch zugespritzt; letzteres wurde in Äther/verdünnter NaHSO_3 -Lösung aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O /gesättigter NaHCO_3 /gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen im RV. und Trocknen im HV. wurden 625 mg (94%) 11 (nach $^1\text{H-NMR}$. einheitlich) als farbloses Öl erhalten. Für analytische Zwecke wurde eine Probe chromatographiert (Kieselgel, Äther/Pentan 3:2). Anschliessende Kugelrohrdestillation lieferte analysenreines Produkt 11; Sdp. 70°/0,01 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c=1,42$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} = +19,9^\circ$ ($c=2,37$, CH_3OH) (in [15] für Enantiomeres $[\alpha]_D^{23} = -18,7^\circ$ ($c=0,47$, CH_3OH)). – IR. 3520w, 2950w, 1730s, 1435m, 1270m, 1138m, 1090m, 985w. – $^1\text{H-NMR}$.: 1,18 (*s*, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}(3)$, *Re*-Methyl); 1,26 (*s*, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}(3)$, *Si*-Methyl); 3,16 (*d*, $J=6$, HO, austauschbar mit D_2O); 3,70 (*s*, 3 H, COOCH_3); 3,76 (*s*, 3 H, COOCH_3); 4,37 (*d*, $J=6$, 1 H, H-C(2)). – MS.: 159 (2), 149 (7), 131 (100), 102 (78), 101 (14), 99 (93), 90 (17), 87 (29), 73 (8), 71 (66), 70 (24), 69 (7), 61 (8), 59 (17), 57 (14), 55 (7), 43 (63), 42 (7), 41 (22), 33 (7), 31 (5), 29 (7), 27 (6).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ (190,19) Ber. C 50,52 H 7,42% Gef. C 50,60 H 7,28%

2.3 Vereinfachte Vorschrift für die Herstellung von 11 aus (S)-Äpfelsäuredimethylester (7). Einer auf -78° gekühlten Lösung von 66 mmol LDA in 140 ml THF wurde unter Ar innerhalb 1 Min. eine

Lösung von 4,86 g (30 mmol) (*S*)-Äpfelsäuredimethylester (**7**) in 20 ml THF zugegeben, die klare, gelbe Lösung 45 Min. gerührt, dann 6 ml (97 mmol) frisch destilliertes Methyljodid zugegeben und 24 Std. bei -78° weitergerührt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde mit 6 ml (105 mmol) Essigsäure in 10 ml Äther versetzt und wie unter *Abschnitt 2.1* aufgearbeitet. So wurden 4,96 g gelbes Öl erhalten, welches als Lösung in 20 ml THF zu einer auf -78° abgekühlten Lösung von 66 mmol LDA in 140 ml THF unter Ar innerhalb 1 Min. gegeben wurde. Während 45 Min. wurde die klare, gelbe Lösung gerührt, dann Methyljodid (6 ml, 97 mmol) zugegeben und das Gemisch 22 Std. bei -78° weitergerührt. Analoge Aufarbeitung lieferte 5,1 g Rohprodukt. Durch Chromatographie über Kieselgel (Äther/Pentan 3:2) wurden vom gewünschten dialkylierten Produkt **11** 3,19 g (56%) als farbloses Öl erhalten.

2.4. (2*S*)-3,3-Dimethylbernsteinsäure-4-methylester (**12**) aus **11**. Einer auf -40° abgekühlten Lösung von 1,9 g (10 mmol) **11** in 20 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 wurde eine Lösung von 1,2 g (21,5 mmol) KOH in 16 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 15:1 im Laufe von 1 Std. zugegeben. Während 2 Std. wurde das Gemisch auf RT. aufwärmen gelassen. Nach Ständigem Rühren bei RT. wurde die klare, farblose Lösung in Äther/gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit 2*N* HCl auf pH $\sim$ 2 gestellt und 4mal mit Äther extrahiert. Jede der Ätherphasen wurde mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann vereinigt über MgSO_4 getrocknet und i. RV. eingedampft. Nach Trocknen i. HV. wurden 1,63 g (92%) **12** als farbloses Öl erhalten (laut $^1\text{H-NMR}$. einheitlich). Analysenreines Material konnte nach Kugelrohrdestillation, Sdp. 150°/0,005 Torr, gewonnen werden. $[\alpha]_D^{20} = +16,3^{\circ}$ ($c=0,96$, Ethanol). – IR. 3600–2500 *m* br., 1720*s*, 1598*w*, 1458*w*, 1270*m*, 1135*m*, 1085*s*, 1035*w*. – $^1\text{H-NMR}$.: 1,26 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$, *Re*-Methyl); 1,34 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$, *Si*-Methyl); 3,75 (*s*, 3 H, COOCH_3); 4,42 (*s*, 1 H, 1 H-C(2)); 4,86–5,8 (br. 2 H, COOH und OH, austauschbar mit D_2O). – MS.: 149 (3), 145 (10), 131 (59), 117 (20), 114 (16), 102 (75), 101 (54), 99 (93), 87 (23), 85 (11), 83 (23), 73 (32), 72 (25), 71 (70), 70 (25), 69 (25), 61 (11), 59 (23), 57 (32), 55 (20), 43 (100), 42 (11), 41 (43), 39 (23), 29 (25), 27 (18), 18 (50).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87% Gef. C 47,68 H 6,94%

2.5. (+)-(*S*)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl- γ -butyrolakton[(+)-(*S*)-Pantolacton] (**13**) aus **12**. Vorgelegt wurden unter Ar 401 mg (2,28 mmol) Monoester **12** in 20 ml abs. THF. Nach Abkühlen auf -40° wurden innerhalb 2 Min. 13,6 ml (13,6 mmol) einer 1-molaren $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{LiBH}$ -Lösung (in THF) zugegeben. Über Nacht wurde das Gemisch auf RT. aufwärmen gelassen, dann die auf -10° gekühlte, klare Lösung tropfenweise mit 5 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde in Äther aufgenommen, der pH mit 2*N* HCl auf ca. 2 eingestellt, Benzol zugegeben und i. RV. eingedampft. Der weisse Rückstand wurde in wenig Äther suspendiert, über eine kurze Säule (Kieselgel/Äther) filtriert, das Filtrat i. RV. eingedampft und i. HV. getrocknet: 207 mg (70%) **13** als weisse Kristalle (nach $^1\text{H-NMR}$. rein). Für analytische Zwecke wurde eine Probe aus Äther/Pentan umkristallisiert, Smp. $89\text{--}90^{\circ}$ (in [9] Smp. $90\text{--}91^{\circ}$), $[\alpha]_D^{20} = +50^{\circ}$ ($c=0,94$, H_2O) (in [9] $[\alpha]_D^{20} = -50,7^{\circ}$ ($c=2,05$, H_2O)). – IR.: 2910*w*, 1778*s*, 1460*w*, 1108*s*, 1003*m*. – $^1\text{H-NMR}$.: 1,1 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$, *Si*-Methyl); 1,25 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$, *Re*-Methyl); 2,5 (*d*, $J=3$, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O); 3,97 (*s*, 1 H, 1 H-C(4)); 4,0 (*s*, 1 H, 1 H-C(4)); 4,12 (*d*, $J=3$, 1 H, 1 H-C(2)). – $^{13}\text{C-NMR}$.: 18,62 (*qa*, *Si*-Methyl); 22,61 (*qa*, *Re*-Methyl); 40,58 (*s*); 75,47, 76,30; 177,81 (*s*). – MS.: 86 (2), 85 (2), 73 (4), 72 (10), 71 (100), 68 (9), 58 (4), 57 (23), 56 (4), 55 (11), 53 (6), 43 (34), 41 (22), 39 (12), 29 (13), 27 (11), 18 (4).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130,14) Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,77 H 7,89%

3. Korrelation von (2*S*,3*R*)-3-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-bernsteinsäuredimethylester (**14**) mit (2*R*)-2-Äthyl-2-methyl-bernsteinsäuredimethylester (**17**).

3.1. (2*S*,3*R*)-3-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-bernsteinsäuredimethylester (**14**) aus **10**. Unter Ar wurden 42,5 mmol LDA in 100 ml THF auf -78° abgekühlt. Innerhalb 1 Min. wurden 3,4 g (19,3 mmol) **10** in 8 ml THF zugegeben und die klare, gelbliche Lösung wurde während 1 Std. gerührt. Nach Zugabe von 4,6 ml (57 mmol) Äthyljodid innerhalb 1 Min. wurde 20 Std. bei -78° weitergerührt. Das heterogene Gemisch wurde mittels einer Spritze mit einer Lösung von 5 ml (ca. 87 mmol) Essigsäure in 5 ml Äther versetzt, dann in 700 ml Äther/60 ml Wasser aufgenommen, die organische Phase mit NaHSO_3 -Lösung, 2mal mit NaHCO_3 - einmal mit NaCl-Lösung (alle gesättigt) gewaschen und schliesslich über MgSO_4 getrocknet. Eindampfen i. RV. und Trocknen i. HV. ergaben 3,33 g gelbes Öl (laut DC. (Kieselgel/Äther) **14** und unumgesetztes **10**). Nach chromatographischem Abtrennen (Kieselgel/Äther/Pentan 2:1) von Edukt **10** wurden 1,4 g (36%) **14** als farbloses Öl erhalten (laut ^{13}C - und $^1\text{H-NMR}$. Diastereomerenverhältnis 95:5). Kugelrohrdestillation lieferte analysenreines Material, Sdp. $60^{\circ}/0,01$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = +21,8^{\circ}$ ($c=0,99$, CHCl_3). – IR.: 3520*w*, 2950*w*, 1730*s*, 1453*m*, 1430*m*, 1153*m*, 1130*m*, 1085*m*, 980*w*. – $^1\text{H-NMR}$.: 0,9 (*t*, $J=7,5$, 3 H, CH_3-CH_2); 1,17 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,1–2,0 (*m*, 2 H, CH_3-CH_2); 3,34 (*d*, $J=8$, 1 H, –OH, mit D_2O austauschbar); 3,7 (*s*, 3 H, COOCH_3); 3,85 (*s*, 3 H, COOCH_3); 4,3 (*d*, $J=8$, 1 H, 1 H–

C(2)). – $^{13}\text{C-NMR.}$: 8,78 (*qa*); 16,65 (*qa*); 28,26 (*t*); 50,82 (*s*); 52,01 (*qa*); 52,36 (*qa*); 75,78 (*d*); 173,32 (*s*); 175,28 (*s*). – MS.: 173 (4), 146 (8), 145 (100), 144 (5), 127 (20), 117 (6), 116 (58), 115 (32), 113 (70), 101 (43), 90 (16), 88 (10), 85 (16), 84 (9), 83 (8), 71 (6), 69 (7), 59 (27), 57 (31), 55 (11), 43 (36), 41 (14), 29 (14), 18 (10).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ (204,22) Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 52,80 H 7,74%

3.2. (2*R*)-2-Äthyl-2-methyl-bernsteinsäuredimethylester (17) aus 14. Unter Ar wurden 0,9 g (4,4 mmol) 14 in 5 ml THF zu einer Suspension von 280 mg NaH (80proz. Dispersion, 9,3 mmol) und 5 mg Imidazol in 10 ml THF bei RT. getropft. Das Gemisch wurde nach 1 Std. Rühren bei RT. mit 2 ml (33 mmol) CS_2 versetzt. Halbstündiges Rühren bei RT. und 3ständiges Erhitzen unter Rückfluss ergaben ein tiefrotes Gemisch, welches sich nach Zugabe von 0,5 ml (8 mmol) Methyljodid zu einer gelben Suspension verfärbte. Diese wurde 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, dann auf 0° abgekühlt und mit 1,3 ml (23 mmol) Essigsäure versetzt. Das Gemisch wurde in Äther/Wasser aufgenommen, die organische Phase sukzessiv mit H_2O , NaHCO_3 und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und schliesslich über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen i. RV. und Trocknen i. HV. ergaben 1,3 g 16 (nach DC (Kieselgel, Äther) einheitlich) als dunkelgelbes Öl, welches in 40 ml Toluol gelöst wurde. Zu der unter Rückfluss erhitzten Lösung wurde im Laufe von 1 Std. unter Ar eine Lösung von 1,8 g (6,2 mmol) Tributylzinnhydrid in 30 ml Toluol getropft. Die klare Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann i. RV. eingedampft. Über eine kurze Kieselgelsäule wurden zuerst die Zinnverbindungen mit Pentan eluiert, das Produkt 17 wurde dann mit Äther ausgewaschen. Aus dem erhaltenen gelben Öl wurden mittels Kugelrohrdestillation 498 mg (60%) reines ($^1\text{H-NMR.}$) 17 als farbloses Öl erhalten, Sdp. 145°/12 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +6,4^\circ$ ($c=0,8$, CH_3OH) (in [17a] $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ ($c=0,7$, CH_3OH)). – IR.: 2940*m*, 1725*s*, 1455*m*, 1430*m*, 1380*w*, 1350*m*, 1168*m*, 1003*w*, 860*w*. – $^1\text{H-NMR.}$: 0,85 (*t*, $J=7,5$, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,23 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C(2)}$); 1,45–1,88 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,38 (*d*, $J=15$, 1 H, 1 H–C(3)); 2,78 (*d*, $J=15$, 1 H, 1 H–C(3)); 3,63 (*s*, 3 H, COOCH_3); 3,69 (*s*, 3 H, COOCH_3).

4. Herstellung von 18 und des zu 14 epimeren dialkylierten Bausteines 15.

4.1 (2*S*,3*R*)-3-Äthyl-2-hydroxy-bernsteinsäuredimethylester (18). Einer auf –78° abgekühlten Lösung von 33,9 mmol LDA in 50 ml THF wurden unter Ar 2,5 g (15,4 mmol) 7 in 8 ml THF innerhalb 1 Min. zugegeben und die hellgelbe, klare Lösung wurde 1 Std. bei –78° gerührt. Dann wurden innerhalb 1 Min. 5 ml (61,6 mmol) frisch (über Na) destilliertes Äthyljodid zugetropft. Nach 5 Std. Rühren bei –78° wurde das Gemisch innerhalb 12 Std. auf +10° aufwärmen gelassen. Nach erneutem Abkühlen auf –78° wurden 5 ml (87 mmol) Essigsäure zugespritzt. Dann wurde das Gemisch in Äther/verd. NaHSO_3 -Lösung aufgenommen, die organische Phase 2mal mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und 1mal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und schliesslich über MgSO_4 getrocknet. Eindampfen i. RV. und Trocknen i. HV. ergaben 2,74 g Rohprodukt. Chromatographisches Abtrennen (Kieselgel/Äther: Pentan 4:1) des unumgesetzten 7 lieferte 1,875 g (64%) 18 als farbloses Öl (Diastereomerenverhältnis laut $^1\text{H-NMR.}$: 9:1). Analysenreines Material wurde mittels Kugelrohrdestillation erhalten, Sdp. 80°/0,04 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +9,14^\circ$ ($c=1,05$, CHCl_3). – IR. (Film): 3523*w*, 2947*m*, 2870*w*, 1730*s*, 1433*s*, 1362*m*, 1133*s*, 1063*m*, 992*m*, 950*w*. – $^1\text{H-NMR.}$: 1,02 (*t*, $J=7,5$, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,53–2,11 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,82 (*t* × *d*, $J_1=7,5$, $J_2=3$, 1 H, 1 H–C(3)); 3,2 (*d*, $J=7,5$, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O); 3,7 (*s*, 3 H, COOCH_3); 3,83 (*s*, 3 H, COOCH_3); 4,33 (*d* × *d*, $J_1=7,5$, $J_2=3$, 1 H, 1 H–C(2)). – $^{13}\text{C-NMR.}$: 11,92 (*qa*); 21,39 (*t*); 50,29 (*d*); 51,81 (*t*); 52,59 (*t*); 70,85 (*d*); 173,24 (*s*); 173,92 (*s*). – MS.: 189 (2), 188 (10), 173 (1), 159 (4), 149 (5), 132 (7), 131 (100), 130 (6), 102 (10), 101 (8), 100 (6), 99 (88), 87 (20), 71 (26), 70 (5), 69 (8), 61 (14), 59 (13), 57 (9), 55 (9), 43 (41), 41 (11), 33 (8), 29 (8), 27 (7).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ (190,19) Ber. C 50,52 H 7,42% Gef. C 50,39 H 7,39%

4.2 (2*S*,3*S*)-3-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-bernsteinsäuredimethylester (15). Eine unter Ar hergestellte Lösung von 4,97 mmol LDA in 10 ml THF wurde abgekühlt, innerhalb 1 Min. mit einer Lösung von 430 mg (2,26 mmol) 18 in 4 ml THF versetzt (hellgelbe Farbe) und 2 Std. bei –78° gerührt, mit 0,6 ml (9,6 mmol) Methyljodid versetzt, 6 Std. bei –78° weitergerührt und dann über Nacht auf –40° gelassen. Durch Zuspritzen von 0,5 ml (8,7 mmol) Essigsäure in 2 ml Äther wurde die Reaktion gestoppt. Das Produkt wurde in Äther/verdünnter NaHSO_3 -Lösung aufgenommen, die organische Phase mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung (2mal) und dann mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Eindampfen i. RV. und anschliessende Kugelrohrdestillation ergaben 430 mg farbloses Öl (laut GC. 15/14 = 72:28). Für analytische Zwecke wurde mittels präp. GC. (10% OV 101, 4m × 8mm Glas) eine Probe diastereomerenreines 15 gewonnen, Sdp.: Kugelrohrtemp. 60°/0,01 Torr. – IR.: 3510*w*,

2940w, 1825w, 1728s, 1558m, 1430w, 1375m, 1155m, 1090m, 975w. – $^1\text{H-NMR}$: 0,86 (t, $J=7,5$, 3 H, CH_2-CH_3); 1,07 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,42–1,98 (m, 2 H, CH_2-CH_3); 3,0 (d, $J=6$, OH, mit D_2O austauschbar); 3,72 (s, 3 H, COOCH_3); 3,8 (s, 3 H, COOCH_3); 4,47 (d, $J=6$, 1 H, 1 H–C(2)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. M. Brown, in "Comprehensive Biochemistry", Vol. 21, Herausgeber M. Florkin & E. H. Stotz, Elsevier, N. Y. 1971, S. 73–80.
- [2] D. J. Aberhart, J. Am. Chem. Soc. 101, 1354 (1979).
- [3] R. H. Wightman, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 818.
- [4] a) D. Seebach & D. Wasmuth, Helv. Chim. Acta 63, 197 (1980); b) M. Züger, Th. Weller & D. Seebach, Helv. Chim. Acta 63, 2005 (1980).
- [5] G. Fráter, Helv. Chim. Acta 62, 2825 (1979); *ibid.* 63, 1383 (1980); G. Fráter, Tetrahedron Lett. 1981, 425.
- [6] E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth, Angew. Chem. 91, 1025 (1979); *ibid.* Int. Ed. Engl. 18, 958 (1979); E. Hungerbühler & D. Seebach, Helv. Chim. Acta 64, 687 (1981); E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth, Helv. Chim. Acta 64, 1467 (1981).
- [7] Übersicht: D. Seebach & E. Hungerbühler, "Modern Synthetic Methods 1980", Ed.: R. Scheffold, Salle + Sauerländer-Verlag Frankfurt und Aarau 1980, und dort zitierte Literatur.
- [8] E. Glaser, Monatsh. Chem. 25, 46 (1904); L. Wessley, Monatsh. Chem. 21, 216 (1900).
- [9] E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy & K. Folkers, J. Am. Chem. Soc. 62, 1785 (1940).
- [10] T. Reichstein, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta 23, 650 (1940); H. E. Carter & L. F. Ney, J. Am. Chem. Soc. 63, 312 (1941); J. Paust, S. Pfohl, W. Reif & W. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1024; F. Kagan, R. V. Heinselman, D. I. Weisblat & W. Greiner, J. Am. Chem. Soc. 79, 3545 (1957).
- [11] M. Purko, W. O. Nelson & W. A. Wood, J. Biol. Chem. 207, 51 (1954); G. M. Brown & J. J. Reynolds, Ann. Rev. Biochem. 32, 419 (1963).
- [12] I. Ojima, T. Kogure & T. Terasaki, J. Org. Chem. 43, 3444 (1978).
- [13] K. Mori & H. Nomi, Tetrahedron Lett. 1981, 1127; S. Tatsumi, M. Imaida & Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 39, 1818 (1966).
- [14] P. Briaucourt, J. P. Guetté & A. Horeau, C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C, 274, 1203 (1972).
- [15] P. S. Foss, P. J. Green & R. W. Rickards, Aust. J. Chem. 31, 1981 (1978).
- [16] a) H. C. Brown, S. C. Kim & S. Krishnamurthy, J. Org. Chem. 45, 1 (1980); b) D. H. R. Barton & S. W. Mc Combie, J. Chem. Soc., Perkin I, 1975, 1574.
- [17] a) M. R. Cox, G. A. Ellestad, A. J. Hannaford, J. R. Wallwork, W. B. Whalley & B. Sjöberg, J. Chem. Soc. 1965, 7257; b) A. I. Scott, S. A. Sutherland, D. W. Young, T. Guglielmetti, D. Arigoni & G. A. Sim, Proc. Chem. Soc. 1964, 19; c) J. Porath, Arkiv Kemi 3, 163 (1951).
- [18] D. Wasmuth & J. Aebi, bisher unveröffentlichte Ergebnisse, ETH Zürich, 1980/81; Diplomarbeit von J. A.
- [19] D. Seebach & D. Wasmuth, Angew. Chem. 93, 1007 (1981); *ibid.* Int. Ed. Engl. 20, 971 (1981).
- [20] D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller & E. W. Colvin, Angew. Chem. 93, 422 (1981); *ibid.* Int. Ed. Engl. 20, 397 (1981).
- [21] W. G. Kofron & L. M. Baclawski, J. Org. Chem. 41, 1879 (1976).
- [22] W. C. Still, M. Kahn & Abhijit Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).