

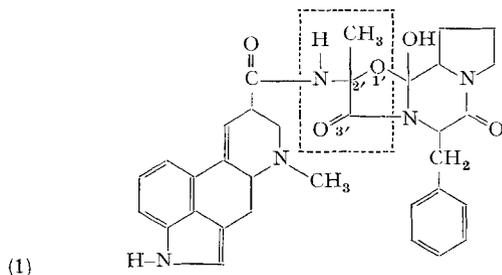
256. Herstellung der optisch aktiven Methyl-benzyloxy-malonsäurehalbester und Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration

57. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von P. A. Stadler, A. J. Frey und A. Hofmann

(26. VIII. 63)

Bei der Synthese des Ergotamins (1)²⁾ wurde für den Aufbau des Peptidteils dieses Alkaloids als Vorstufe der α -Hydroxy- α -aminosäure-Komponente racemischer Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2), bzw. das entsprechende Säurechlorid, verwendet. Dieser racemische Baustein lieferte dann nach der Kondensation mit (3S:9S)-Phenylalanyl-prolin-lactam zwei diastereomere Verbindungen, die im weiteren Verlauf der Synthese getrennt werden mussten.



Um die Synthese des Ergotamins rationeller zu gestalten und um gleichzeitig die absolute Konfiguration am C2' des Peptidteils dieses Alkaloids kennenzulernen, stellten wir uns die Aufgabe, die beiden optisch aktiven Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2a) und (2b) herzustellen (Schema 1) und mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration chemisch zu verknüpfen.

Der racemische Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2) wurde hergestellt durch Umsetzung von Brom-methyl-malonsäure-diäthylester mit Natriumbenzylat in Toluol und anschließender Verseifung des Reaktionsproduktes mit einem Mol alkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur.

Die Zerlegung dieses racemischen Produktes in die optischen Antipoden gelang einerseits mit Anhydropiposin, wobei allein das Salz des rechtsdrehenden Halbesters (2a) auskristallisierte und nach nochmaligem Umkristallisieren optisch rein erhalten wurde, und andererseits mit Cinchonidin, dessen Salz mit dem linksdrehenden Halbesther (2b) in Äthanol schwerer löslich ist als das des Antipoden.

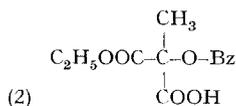
Die Ermittlung der absoluten Konfiguration der beiden Halbester (2a) und (2b) und damit auch diejenige der daraus mit Thionylchlorid/Dimethylformamid herge-

¹⁾ 56. Mitteilung: W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER & A. HOFMANN, *Experientia* 19, 397 (1963).

²⁾ A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* 17, 206 (1961).

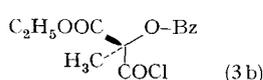
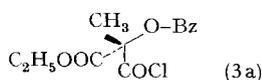
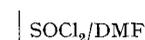
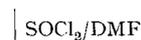
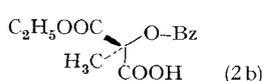
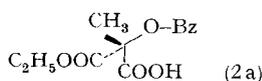
Schema 1

(Bz = -CH₂-C₆H₅)



Anhydripilosinsalz
des (+)-Halbesters

Cinchonidinsalz
des (-)-Halbesters

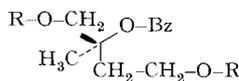
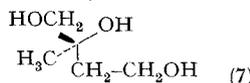
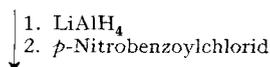
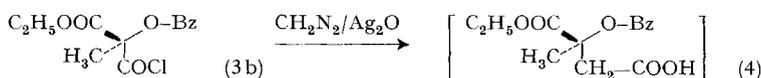


stellten Säurechloride (3a) und (3b), die in den Formelbildern von Schema 1 vorweggenommen ist, gelang durch Verknüpfung von (3b) mit S-(+)-Citramalsäure (9), deren absolute Konfiguration kürzlich von ARIGONI und Mitarbeitern³⁾ bestimmt wurde.

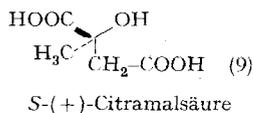
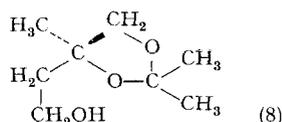
Der zu diesem Zweck eingeschlagene Weg ist aus dem Schema 2 ersichtlich.

Schema 2

(Bz = -CH₂-C₆H₅)



(5): R = p-Nitrobenzoyl
(6): R = H



³⁾ G. SETTIFY, H. WEBER & D. ARIGONI, *Helv. 46* (1963), in Vorbereitung. Wir danken Herrn Prof. ARIGONI auch an dieser Stelle bestens für die vorzeitige Bekanntgabe seiner Resultate.

(-)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3b) wurde mittels einer ARNDT-EISTERT-Synthese über das Diazoketon in die nächsthöhere homologe Säure, in den O-Benzyl-citramalsäure-monoäthylester (4) übergeführt. Da diese Reaktion nur mit schlechter Ausbeute verlief und zu einem komplexen Gemisch führte, wurde das Rohprodukt von (4) ohne weitere Reinigung mit LiAlH_4 reduziert und das entstandene Gemisch verschiedener Alkohole mit *p*-Nitrobenzoylchlorid verestert. Auf chromatographischem Wege gelang es, (+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4)-di-*p*-nitrobenzoat (5) von seinen Begleitsubstanzen weitgehend zu trennen und nach Kristallisation aus Benzol/Heptan rein zu erhalten. Nach Verseifung des Di-*p*-nitrobenzoesäure-esters (5) zum ölig anfallenden Diol (6) wurde in diesem die Benzylgruppe hydrogenolytisch entfernt. Man erhielt (-)-2-Methylbutantriol-(1,2,4) (7) in Form eines zähen, gut wasserlöslichen Öls, das durch Hochvakuumdestillation gereinigt werden konnte. Dieses Triol (7) stimmte mit der von ARIGONI *et al.*³⁾ aus S-(+)-Citramalsäure erhaltenen Verbindung in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften überein, und es konnte ihm somit die S-Konfiguration zugewiesen werden. Da das Triol (7) ölig ist und nur einen kleinen Drehwert aufweist, wurde, um eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu haben, aus dem Triol (7) das Acetonid (8) hergestellt. Auch dieses Derivat war mit der entsprechenden von ARIGONI und Mitarbeitern aus S-(+)-Citramalsäure gewonnenen Verbindung identisch.

Die optisch aktiven und in ihrer absoluten Konfiguration nun bekannten Methylbenzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chloride (3a) und (3b) dienten als Ausgangsmaterial für stereospezifische Synthesen in der Ergotamingruppe, worüber in der nächsten Publikation dieser Reihe⁴⁾ und weiteren nachfolgenden Veröffentlichungen berichtet werden wird.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die Sdp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 2) und die IR.-Absorptionsspektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer (Modell 21) aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN-NMR.-Spektrometer (Modell A-60) mit Tetramethylsilan (0 ppm) als interner Referenz. Bei der in ppm erfolgenden Beschreibung der NMR.-Signale bedeuten: *s* Singlett, *d* Dublett, *t* Triplett, *q* Quadruplett. *J* = Kupplungskonstante (in c/s). Die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Protonenzahl.

rac.-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2): Zu der Suspension von 133 g (2,8 Mol) 50-proz. Natriumhydrid in 5 l abs. Toluol wurden langsam 300 g (2,8 Mol) abs. Benzylalkohol getropft. Um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erhalten, wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf 10° abgekühlt. Zur breiartigen Suspension des Natriumbenzylates tropfte man innert 2 Std. 700 g (2,8 Mol) Brom-methyl-malonsäure-diäthylester, wobei allmählich eine bräunliche Lösung entstand, welche anschliessend 2 Std. auf 70° erwärmt wurde. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen zweimal mit Toluol extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz und Abtrennung von 35 g Paraffinöl (aus Natriumhydrid-Dispersion) als leichtere Schicht verblieben 680 g roher Methyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester, $n_D^{20} = 1,497$. Zur Lösung von 680 g (ca. 2,4 Mol) rohem Methyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester in 2 l abs. Alkohol wurden unter gutem Rühren innert 30 Min. 135 g (2,4 Mol) Kaliumhydroxid in 1,4 l abs. Alkohol bei 5–10° gefügt und die klare Lösung 12 Std. bei Raumtemperatur

⁴⁾ 58. Mitteilung über Mutterkornalkaloide, Helv. 46, 2306 (1963).

stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde zu einem dünnflüssigen Öl eingengt, dieses mit 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 300 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 700 ml Toluol extrahiert. Die wässrige Phase säuerte man mit kalter 30-proz. Phosphorsäure an und extrahierte dreimal mit Benzol. Die organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum bei höchstens 50° Badtemperatur befreit: 430 g roher Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2) als gelbliches Öl. Titration: 194 mg Öl verbrauchten 8,1 ml 0,1N Natronlauge; Äquivalentgew. 239 (ber. 252).

R-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2a): Zu einer heissen Lösung von 382 g (1,425 Mol) Anhydropilosin in 750 ml Isopropanol gab man in einem Guss 359 g (1,425 Mol) racemischen, rohen Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2) in 150 ml Isopropanol, kühlte auf 30° ab, impfte an und liess über Nacht bei Zimmertemperatur auskristallisieren. Die abgetrennten Kristallmassen wurden möglichst trocken abgenutscht und mit einem Gemisch von Isopropanol und Heptan nachgewaschen. Dann wurde nochmals aus einem Gemisch von 450 ml Isopropanol und 100 ml Heptan umkristallisiert. Man erhielt so nach dem Trocknen im Hochvakuum 215,7 g reines Anhydropilosinsalz des *R-(+)-Methylbenzyloxy-malonsäure-monoäthylesters*. Smp. 102–103°, $[\alpha]_D^{20} = +24,5^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).

$C_{29}H_{32}O_7N_2$	Ber. C 66,9	H 6,2	O 21,5	N 5,4%
(520,6)	Gef. „ 67,2	„ 6,2	„ 21,4	„ 5,6%

200,5 g (0,385 Mol) Anhydropilosinsalz des *R-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters* wurden zwischen 1,5 l Äther und 600 ml 2N Schwefelsäure solange geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Anschliessend wurde die Schwefelsäurelösung weitere zweimal mit je 1,5 l Äther extrahiert. Um das Anhydropilosin quantitativ vom Halbester abzutrennen, war es notwendig, die drei Ätherlösungen weitere viermal mit je 100 ml 2N H_2SO_4 auszuschütteln. Dann wurden die Ätherlösungen mit Wasser neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Man erhielt 97 g *R-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2a)* als schwach gelb gefärbtes Öl, $n_D^{20} = 1,5005$, $[\alpha]_D^{20} = +9,5^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,3)	Ber. C 61,9	H 6,4	O 31,7%	Gef. C 62,1	H 6,2	O 31,4%
---------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3a): Zu 27,0 g (0,107 Mol) *R-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2a)* in 50 ml abs. Methylenchlorid tropfte man unter Rühren bei +5° 8,6 g (0,118 Mol) abs. Dimethylformamid, gefolgt von 14 g (0,118 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvakuum bei einer Ölbadtemperatur bis zu 100° entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 27,1 g (93%) *S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3a)*, farbloses, ziemlich dünnflüssiges Öl, Sdp. 105–107°/0,01 Torr, $n_D^{21} = 1,5002$, $[\alpha]_D^{20} = +28,2^\circ$ ($c = 2$ in Benzol). NMR.-Spektrum: 1,30 ppm/t/s = 7 (3), 1,77 ppm/s/(3), 4,27 ppm/q/s = 7 (2), 4,68 ppm/s/(2), 7,33 ppm/s/(5) in CCl_4 .

$C_{13}H_{15}O_4Cl$	Ber. C 57,7	H 5,6	O 23,6	Cl 13,1%
(270,7)	Gef. „ 58,2	„ 5,6	„ 23,2	„ 13,1%

Rac.-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid wurde wie oben für die optisch aktive Form beschrieben hergestellt: farbloses Öl, Sdp. 110–120°/0,2 Torr, $n_D^{20} = 1,499$.

$C_{13}H_{15}O_4Cl$	Ber. C 57,7	H 5,6	O 23,6	Cl 13,1%
(270,7)	Gef. „ 57,0	„ 5,4	„ 22,7	„ 13,4%

S-(–)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2b): 465 g (1,84 Mol) *rac.-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester* und 542 g (1,84 Mol) Cinchonidin wurden in 1,8 l abs. Alkohol heiss gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten innert 3 Std. 383 g (38%) Cinchonidinsalz in farblosen Prismen. Smp. 155–156°; $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$ ($c = 2$ in Alkohol). Eine Probe dieses Salzes wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert, ohne dass sich dabei die spezifische Drehung änderte.

$C_{32}H_{38}O_6N_2$	Ber. C 70,3	H 7,0	O 17,6	N 5,1%
(546,6)	Gef. „ 70,3	„ 6,9	„ 17,8	„ 5,3%

190 g (0,348 Mol) *S-(–)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-Cinchonidinsalz* schüttelte man zwischen 1,5 l Äther und 600 ml 2N Schwefelsäure, bis alles in Lösung gegangen war. Anschliessend extrahierte man die Schwefelsäurelösung noch zweimal mit je 1 l Äther. Die

Ätherlösungen wurden zur vollständigen Abtrennung des Cinchonidins noch dreimal mit je 200 ml 2N H₂SO₄ ausgeschüttelt, dann mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 87,4 g S-(−)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2b) als zähflüssiges, praktisch farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,4990$, $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ ($c = 4,3$ in Äthanol).

C₁₃H₁₆O₅ (252,3) Ber. C 61,9 H 6,4 O 31,7% Gef. C 61,7 H 6,4 O 31,5%

R-(−)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3b): 177 g (0,7 Mol) S-(−)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (2b) wurden gleich wie beim optischen Antipoden (3a) beschrieben in das Säurechlorid übergeführt, wobei 162 g (86% der Theorie) R-(−)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3b) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde. Sdp. 98–106°/0,002 Torr; $n_D^{20} = 1,500$; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 5$ in Benzol). NMR.-Spektrum: identisch mit dem Spektrum von (3a).

C₁₃H₁₅O₄Cl Ber. C 57,7 H 5,6 O 23,6 N 13,1%
(270,7) Gef. „ 57,9 „ 5,6 „ 23,6 „ 13,5%

S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4)-di-p-nitrobenzoat (5): Zu 37 g (0,88 Mol) Diazomethan in 2,1 l abs. Äther tropfte man unter Rühren und Kühlen bei −5° bis 0° innert 15 Min. 60 g₁ (0,22 Mol) R-(−)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (3b) in 500 ml abs. Äther. Die gelbe Reaktionslösung wurde auf 20° erwärmt und 1 Std. weitergerührt. Dann wurden das überschüssige Diazomethan und der Äther im Vakuum ohne Erwärmen abgesaugt. Zurück blieb das Diazoketon als grüngelbes Öl, in welchem mit methanolischem Silbernitrat kein Chlor mehr nachweisbar war.

Die Lösung des rohen Diazoketons in 500 ml Dioxan liess man in raschem Strahl zu einer gut gerührten, 60° warmen Suspension von etwa 30 g frisch vorbereitetem, praktisch neutral reagierendem Silberoxid in 500 ml Wasser, welches 100 g Na₂S₂O₃ gelöst enthielt, tropfen. Der sich entwickelnde Stickstoff wurde zur Kontrolle der Reaktion in einer pneumatischen Wanne aufgefangen. Sobald die Stickstoffentwicklung nachliess, gab man portionenweise wieder frisches Silberoxid zum Reaktionsgemisch zu, worauf jedesmal die Stickstoffentwicklung erneut in Gang kam. Insgesamt wurden 115 g Ag₂O verbraucht. Nachdem etwa 7 l Gas, vorwiegend Stickstoff, entwichen waren, war bei erneuter Ag₂O-Zugabe keine weitere N₂-Entwicklung mehr festzustellen. Die ganze Umlagerungsreaktion benötigte ca. 45 Min. Dann wurde auf 20° abgekühlt, mit einem Überschuss von Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisch gestellt, vom Silberoxid abfiltriert und der Neutralteil durch dreimalige Extraktion mit Äther entfernt. Die wässerig-alkalische Lösung des sauren Teiles wurde dann mit eiskalter, verdünnter Phosphorsäure sauer gestellt und der saure Anteil mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 21 g gelbrotes Öl, $n_D^{23} = 1,5032$, $[\alpha]_D^{20} = -3,4^\circ$ ($c = 2,2$ in Benzol), welches sofort mit LiAlH₄ reduziert wurde.

Dazu suspendierte man 16 g LiAlH₄ in 500 ml abs. Äther und tropfte die 21 g des sauren Teils in 400 ml abs. Äther innert 30 Min. bei 20 bis 25° unter Rühren zu. Um den Umsatz möglichst vollständig zu machen, wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlte nun das Reaktionsgemisch auf 0° ab und zersetzte es unter heftigem Rühren durch Zutropfen eines Überschusses von eiskalter, verdünnter Salzsäure. Dann verdünnte man mit Eiswasser und arbeitete wie üblich mit Äther auf. Man erhielt 11,4 g Rohmaterial, das nach den Dünnschichtchromatogrammen aus mindestens 5 Komponenten bestand.

Dieses Rohprodukt löste man in 100 ml abs. Pyridin, kühlte auf +5° ab und trug portionenweise unter Rühren bei +5 bis +10° insgesamt 40 g fein pulverisiertes p-Nitrobenzoylchlorid ein, wobei sich rasch ein dicker Kristallbrei bildete. Man liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte dann mit Methylenchlorid, extrahierte zur Entfernung des Pyridins dreimal mit einem Überschuss von 2N HCl, anschliessend zur Entfernung eventuell gebildeter Säuren einmal mit Pottaschelösung und wusch dann mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 34 g eines teilweise kristallinen Rohproduktes, welches aus Benzol/Heptan umkristallisiert wurde, wobei 8 g p-Nitrobenzoesäure-anhydrid vom Smp. 185° abgetrennt werden konnten.

Die Mutterlauge wurde in 2 Portionen an der hundertfachen Menge Aluminiumoxid, Aktivität I, chromatographiert. Mit Benzol und anschliessend mit Benzol enthaltend 1% Aceton wurde das S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4)-di-p-nitrobenzoat (5) eluiert. Nach Kristallisation aus Benzol/Heptan 1,5 g (1,3%) praktisch farblose Nadeln, Smp. 122–123°, $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$

($c = 2$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 259 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,43$); Schultern bei 300 (3,65), 310 (3,42) und 350 $m\mu$ (2,67); Minimum bei 225 $m\mu$.

$C_{26}H_{24}O_9N_2$ Ber. C 61,4 H 4,8 O 28,3 N 5,5%
(508,5) Gef. „ 61,3 „ 4,7 „ 28,3 „ 5,7%

S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4) (6): 4,5 g (11,9 Millimol) S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4)-di-*p*-nitrobenzoat (5) wurden in 100 ml Benzol und 400 ml Äthanol mit einer Lösung von 20 g KOH in 50 ml Wasser versetzt. Die klare Lösung liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde der Grossteil des Äthanol und des Benzols im Vakuum bei 25° abgesaugt, der Rückstand mit Wasser auf 700 ml verdünnt und dreimal mit je 1 l Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,9 g eines farblosen Öls, welches an der 20fachen Menge Silicagel chromatographiert wurde. Mit Methylenchlorid, enthaltend 1% Methanol konnte das S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4) (6) in dünn-schichtchromatographisch reiner Form eluiert werden. Nach Trocknung im Hochvakuum erhielt man 1,89 g farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,5265$, $[\alpha]_D^{20} = +10,2^\circ$ ($c = 2,7$ in Chloroform), UV.-Spektrum: λ_{max} : 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,24$), 257,5 (2,33) und 263,5 (2,22), Schultern bei 237 (1,90), 242 (2,00), 247 (2,12) und 267 $m\mu$ (2,00); Minima bei 232,5, 254 und 262 $m\mu$ (in Methanol).

$C_{12}H_{18}O_3$ (210,3) Ber. C 68,5 H 8,6 O 22,8% Gef. C 67,7 H 8,1 O 24,1%

S(-)-2-Methyl-butantriol-(1,2,4) (7): 1,80 g (8,55 Millimol) S-(+)-2-Methyl-2-benzyloxy-butandiol-(1,4) (6) hydrierte man mit 1,8 g Palladium-Aluminiumoxid-Katalysator (5% Pd) in 70 ml Feinsprit, der noch 1,8 ml Eisessig enthielt. Nach dreistündiger Hydrierung kam die Reaktion nach einer Aufnahme von 188 ml Wasserstoff zum Stillstand. Zur Aufarbeitung wurde vom Katalysator abfiltriert, gut mit Äthanol nachgewaschen und die alkoholische Lösung zur Veresterung der vorhandenen Essigsäure mit Diazomethanlösung versetzt. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es hinterblieb 1,1 g eines farblosen, viskosen Öls, welches im Kugelrohr im Hochvakuum destillierbar war: Sdp. ca. 95°/0,005 Torr, $n_D^{24} = 1,4736$, $[\alpha]_D^{20} = -1,15^\circ$ ($c = 5,2$ in Äthanol), UV.-Spektrum: leer; IR.-Spektrum: Banden bei 3400–3200 (*s*, breit), 1468, 1430–1410, 1382 (*m*, breit, unscharf), 1290, 1270–1250, 1230–1220 (*w*, breit, unscharf), 1130–1120 (*m*), 1060–1045 (*s*), 1020 (Schulter), 970, 930, 910, 878 und 845 (*w*) cm^{-1} , in flüssigem Zustand aufgenommen, identisch mit dem Spektrum des Vergleichsmaterials aus S-(+)-Citramalsäure. NMR.-Spektrum: 1,3 ppm/*s*(3), 1,9 ppm/*t*/*J* = 7 (2), 3,6 ppm/*s*/(2), 3,9 ppm/*t*/*J* = 7/(2), in D_2O , Standard D_2O 4,8 ppm gegen Tetramethylsilan, identisch mit dem Spektrum des Vergleichsproduktes aus S-(+)-Citramalsäure.

$C_5H_{12}O_3$ (120,1) Ber. C 50,0 H 10,1 O 39,9% Gef. C 49,9 H 9,9 O 40,0%

S-(+)-2-Methyl-butan-1,2,4-triol-1,4-di-*p*-nitrobenzoesäureester: leicht gelb gefärbte Kristalle aus Benzol/Heptan, Smp. 127–128°, $[\alpha]_D^{20} = +10,3^\circ$ ($c = 3,5$ in Chloroform).

$C_{19}H_{18}O_9N_2$ Ber. C 54,5 H 4,3 O 34,4 N 6,7%
(418,3) Gef. „ 55,0 „ 4,3 „ 34,1 „ 6,7%

S(-)-2-Methyl-butan-1,2,4-triol-1,2-acetonid (8): 550 mg S(-)-2-Methyl-butantriol-(1,2,4) (7) rührte man in 50 ml abs. Aceton mit 5,5 g wasserfreiem Kupfersulfat 18 Std. bei Zimmertemperatur. Dann wurde vom Kupfersulfat abfiltriert, gut mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Die Hochvakuumdestillation des Rückstandes ergab 480 mg ziemlich dünnflüssiges Öl, Sdp. ca. 65° (0,15 Torr), $n_D^{20} = 1,4380$, $[\alpha]_D^{20} = -11,2^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -11,8^\circ$, $[\alpha]_{548}^{20} = -13,3^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = -22,2^\circ$, $[\alpha]_{406}^{20} = -26,0^\circ$, $[\alpha]_{384}^{20} = -33,9^\circ$ ($c = 4$ in Chloroform), IR.-Spektrum: identisch mit dem Spektrum des Acetonids aus S-(+)-Citramalsäure.

$C_8H_{16}O_3$ (160,2) Ber. C 60,0 H 10,1 O 30,0% Gef. C 59,9 H 10,0 O 30,2%

SUMMARY

The synthesis is described of the monoethyl ester chlorides of (*S*)- and (*R*)-methyl benzyloxy malonic acid which are intermediates in the synthesis of ergotamine. Their absolute configuration was determined by linking the levorotatory antipode with S-(+)-citramalic acid.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel