

Dabei ist das Chiralitätszentrum bei tertiären Alkoholen selbst unter alkalischen Bedingungen konfigurationsstabil. Leider sind im "chiral pool" der Natur α -Hydroxycarbonsäuren mit tertiärem (OH-tragendem) Chiralitätszentrum kaum anzutreffen². Man kennt aber chirale Hilfsgruppen, die sich von (1*S*,3*R*)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure [(+)-**2a**] ableiten und sich durch hohes Induktionsvermögen auszeichnen^{3,4}. Mit dem Derivat (+)-**2e** ließ sich z. B. eine 94:6-Stereoselektion erreichen⁴ (bei asymmetrischen Synthesen mit *N*-Acyliminium-Ionen).

Bisher hat man diese chiralen Hilfsreagenzien [z. B. (+)-**2e**] nicht aus (–)-Camphansäure [(–)-**1**] entwickelt sondern aus Amidien, welche die prochirale Einheit bereits enthielten⁴. Als Schlüsselverbindungen wurden Amide⁵ der Carbonsäure (+)-**2a** durchlaufen⁶; diese Carbonsäure ist einschließlich ihrer Derivate (+)-**2b** – (+)-**2e** noch unbekannt.

Um das oben erwähnte asymmetrische Syntheseverfahren zu vereinfachen [durch Einbau der fertigen Hilfsgruppe (+)-**2e**], haben wir Synthesen der Verbindungen (+)-**2a** – (+)-**2e** bearbeitet. Ausgehend von (–)-Camphansäure [(–)-**1**; die Säure **1** ist in beiden enantiomeren Formen im Handel] ließ sich die α -Hydroxycarbonsäure (+)-**2a** einfach und in guter Ausbeute (68%) durch reduktive Lacton-Spaltung mit Lithium-triethylboranat erhalten. Methylierungen von (–)-**2a** konnten wir nach Deprotonierung mit Natriumhydrid (2 equiv) durch Wahl des Alkylierungsmittels lenken. Während mit Dimethylsulfat unter Veretherung der primären OH-Gruppe und Veresterung der Carboxy-Gruppe (+)-**2c** gebildet wurde (78%), ließ sich bei der Umsetzung mit Methyljodid die *O*-methylierte Carbonsäure (+)-**2b** als Hauptprodukt (77% Ausbeute) erhalten. Der Ester (+)-**2c** war dabei zu < 10% (nach ¹H-NMR-Analyse) entstanden. Mittels Kaliumhydrid/Benzylbromid wurde (+)-**2c** zusätzlich *O*-benzilyliert (63%), danach die Ester-Funktion durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Methanol gespalten und nach Ansäuern die Säure (+)-**2e** in Form farbloser Kristalle in 91%iger Ausbeute erhalten.

Neue chirale Hilfsgruppen: Herstellung optisch aktiver Cyclopentancarbonsäuren aus (–)-Camphansäure

Klaus Th. Wanner,* Annerose Kärtner

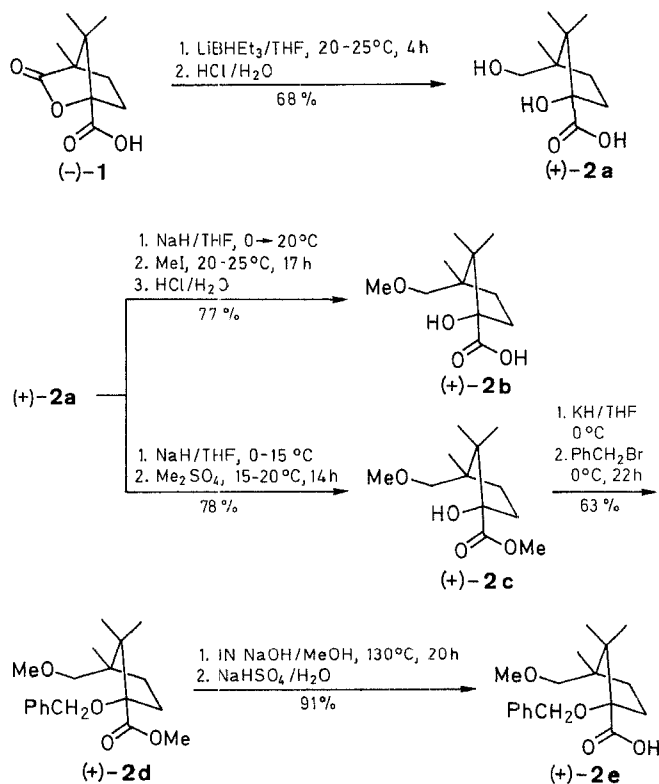
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D-8000 München 2, Federal Republic of Germany

New Chiral Auxiliaries: Synthesis of Optically Active Cyclopentancarboxylic Acids from (–)-Camphanic Acid

A general entry into novel chiral auxiliaries derived from 1-hydroxy-3-hydroxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarboxylic acid consists of reduction of camphanic acid followed by regioselective *O*-alkylation reactions as exemplified by the synthesis of (1*S*,3*R*)-1-benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarboxylic acid.

Der Erfolg einer asymmetrischen Synthese kann wesentlich von der Natur der chiralen Hilfsgruppe abhängen: Diese Gruppe sollte hohes Induktionsvermögen besitzen, das die Gruppe liefernde Reagenz sollte einfach und möglichst in beiden enantiomeren Formen zugänglich sein, und sie muß sich nach der asymmetrischen Reaktion leicht abspalten lassen unter Rückgewinnung des asymmetrischen Reagenzes.

Carbonsäuren mit einem α -ständigen und OH-tragenden Chiralitätszentrum sollten für diese Zwecke gut geeignet sein. Durch Derivatisierung der α -OH-Funktion läßt sich in gewünschter Weise der sterische Anspruch der chiralen Hilfsgruppe festlegen.



Es ist anzunehmen, daß die Produkte (+)-**2a** – (+)-**2e** [wie das Edukt (–)-**1**] enantiomeren-rein sind, denn unter den gewählten Reaktionsbedingungen ist eine Racemisierung auszuschließen.

Schmelzpunkte wurden am Schmelzpunktsapparat 510 (Büchi) bestimmt (nicht korrigiert). Drehwerte: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0,5 dm Rohr, Raumtemperatur. „Flash-Chromatographie“⁷: Kieselgel 32–63 µm (Merck-Schuchardt). C,H,N-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). Massenspektren: CH 7 Varian. IR-Spektren: Beckman Acculab 6. ¹H-NMR Spektren: Jeol GX 400 (400 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. – ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 80 (20 MHz), Lösungsmittel als interner Standard.

Alle Reagenzien waren handelsüblicher Qualität. THF wurde mit LiAlH₄ getrocknet und vor Gebrauch unter N₂ frisch abdestilliert. NaH und KH wurden durch dreimaliges Waschen aus ihren Suspensionen befreit, im Ölpumpen-Vakuum getrocknet und unter N₂ aufbewahrt. Alle Versuche (außer **2d** → **2e**) wurden unter N₂ durchgeführt.

(1S,3R)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure [(+)-2a**]:**

Zu einer Lösung von (–)-Camphansäure [(–)-**1**; 3.964 g, 20 mmol] in absolutem THF (40 mL) spritzt man unter Eiskühlung vorsichtig (H₂-Entwicklung!) eine 1 M Lösung (100 mL) von LiBHET₃ in THF. Das Eisbad wird entfernt, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 4 h gerührt. Überschüssiges LiBHET₃ wird anschließend unter Eiskühlung durch langsame Zugabe einer ausreichenden Menge H₂O (2 mL) zersetzt (H₂-Entwicklung!). Man gibt wäßrige 6 M HCl (20 mL) zu und engt das Gemisch bei vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird in Ether (150 mL) gelöst, diese Lösung getrocknet (MgSO₄) und das Solvens bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mehrmals mit MeOH (5 × 30 mL) versetzt und im Rotationsverdampfer wieder eingengt, um Borsäureester zu entfernen, und dann aus Toluol umkristallisiert; Ausbeute: 2.7647 g (68%); farblose Kristalle, mp 171–172 °C; [α]₅₄₆ + 19.1°, [α]₅₇₈ + 17.8° (c = 1.58, MeOH).

C₁₀H₁₈O₄ ber. C 59.39 H 8.97
(202.2) gef. 59.32 8.68

MS (70 eV): *m/z* = 202 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3600–2200, 1720, 1685, 1240 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 0.74 (s, 3 H, CH₃); 0.82 (s, 3 H, CH₃); 0.91 (s, 3 H, CH₃); 1.30 (ddd, 1 H, *J* = 5.9/11.0/13 Hz, CH₂CH₂); 1.55 (ddd, 1 H, *J* = 5.9/9.55/14 Hz, CH₂CH₂); 1.88 (ddd, 1 H, *J* = 6.6/9.55/13 Hz, CH₂CH₂); 2.47 (ddd, 1 H, *J* = 6.6/11.0/14 Hz, CH₂CH₂); 3.06 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, CH₂O); 3.58 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, CH₂O); 4.89 (br s, 1 H, OH); 5.34 (br s, 1 H, OH), 12.23 (br s, 1 H, CO₂H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 17.0, 20.4, 24.0 (3q, 3CH₃); 31.6, 33.8 (2t, CH₂CH₂); 48.5, 48.8 [2s, CH₃, C(CH₃)₂]; 66.9 (t, CH₂O); 86.8 (s, C=O); 175.4 (s, C=O).

(1S,3R)-1-Hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure [(+)-2b**]:**

Zu einer gerührten Suspension von NaH (0.3047 g, 12.7 mmol) in THF (6.2 mL) spritzt man unter Eiskühlung langsam eine Lösung der Carbonsäure (+)-**2a** (1.2235 g, 6.05 mmol) in THF (5.1 mL). Nach Abklingen der H₂-Entwicklung wird noch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird MeI (4.2955 g, 30.26 mmol) zugespritzt und das Reaktionsgemisch 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger 2N HCl (4 mL) wird bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in Et₂O (35 mL) + NaCl-gesättigter 36% NaHSO₃-Lösung (15 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit NaCl-gesättigter NaHSO₃-Lösung (1 × 15 mL) geschüttelt und dann mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (4 × 15 mL) extrahiert. Der alkalische wäßrige Extrakt wird mit NaHSO₄ auf pH 2–3 eingestellt, mit NaCl gesättigt und mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Der organische Extrakt wird getrocknet (MgSO₄) und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/AcOH, 9:1). Das Produkt (+)-**2b** ist ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit zu kristallisieren beginnt; Ausbeute: 1.0025 g (77%); farblose Kristalle; mp 54–57 °C; [α]₅₄₆ + 6.1°, [α]₅₇₈ + 5.8° (c = 3.1, MeOH).

C₁₁H₂₀O₄ ber. C 61.09 H 9.32
(216.3) gef. 60.98 9.22

MS (70 eV): *m/z* = 216 (M⁺).

IR (KBr): ν = 1710, 1285, 1110 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3 H, CH₃); 0.95 (s, 3 H, CH₃); 0.96 (s, 3 H, CH₃); 1.62–1.80 (m, 2 H, CH₂CH₂); 1.99 (dt, 1 H, *J* ≈ 9/12.8 Hz, CH₂CH₂); 2.62 (ddd, 1 H, *J* = 8.1/11.0/13.9 Hz, CH₂CH₂); 3.07 (d, *J* = 9.5 Hz, CH₂O); 3.30 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, CH₂O); 3.43 (s, 3 H, OCH₃); 6.4–7.0 (1 H, OH); CO₂H nicht nachgewiesen.

Methyl-(1S,3R)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarboxylat [(+)-2c**]:**

Zu einer gerührten Suspension von NaH (0.7491 g, 31.2 mmol) in absolutem THF (11.9 mL) läßt man unter Eiskühlung eine Lösung der Säure (+)-**2a** (3.053 g, 14.86 mmol) in absolutem THF (13.4 mL) tropfen. Das Gemisch wird dann auf ≈ 15 °C erwärmt und Me₂SO₄ (5.6229 g, 44.58 mmol) zugespritzt. Es wird 14 h gerührt und dann mit Et₂O (200 mL) verdünnt. Man schüttelt mit kaltem wäßrigem 4N NH₃ (2 × 150 mL), mit gesättigter NaHSO₄-Lösung (1 × 150 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 100 mL), trocknet (MgSO₄) engt die Lösung bei vermindertem Druck ein und reinigt den Rückstand durch Säulen-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 8:2); Ausbeute: 2.6776 g (78%); farbloses Öl, [α]₅₄₆ + 10.7°, [α]₅₇₈ 9.3° (c = 2.53, MeOH).

C₁₂H₂₂O₄ ber. C 62.58 H 9.63
(230.3) gef. 62.93 9.27

MS (70 eV): *m/z* = 230 (M⁺).

IR (Film): ν = 1720, 1235, 1105 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.79 (s, 3 H, CH₃); 0.89 (s, 3 H, CH₃); 0.99 (s, 3 H, CH₃); 1.57 (ddd, 1 H, *J* = 5.5/11.0/13 Hz, CH₂CH₂); 1.75 (ddd, 1 H, *J* = 5.5/9.5/14 Hz, CH₂CH₂); 1.98 (ddd, 1 H, *J* = 7.3/9.5/13 Hz, CH₂CH₂); 2.67 (ddd, 1 H, *J* = 7.3/11.0/14 Hz, CH₂CH₂); 3.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, CH₂O); 3.36 (s, d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, CH₂O); 3.37 (s, 3 H, CH₃OCH₂); 3.75 (s, 3 H, CO₂CH₃); 5.04 (s, 1 H, OH).

Methyl-(1S,3R)-1-benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarboxylat [(+)-2d**]:**

Zu einer gerührten Suspension von KH (0.3674 g, 9.161 mmol) in absolutem THF (9.25 mL) läßt man unter Eiskühlung eine Lösung des Esters (+)-**2c** (1.9185 g, 8.33 mmol) in absolutem THF (8.1 mL) tropfen. Nach 25 min wird PhCH₂Br (2.8497 g, 16.66 mmol) zugespritzt und anschließend 22 h bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wird dann bei 0 °C mit H₂O (30 mL) und nach 15 min mit Et₂O (90 mL) versetzt. Es wird mit NaCl gesättigt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingengt. Säulen-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 95:5) des Rückstandes ergibt (+)-**2d** als farbloses Öl; Ausbeute: 1.6760 g (63%); [α]₅₄₆ + 34.8°, [α]₅₇₈ + 31.2° (c = 2.33, MeOH).

C₁₉H₂₈O₄ ber. C 71.22 H 8.81
(320.4) gef. 71.50 8.53

MS (70 eV): *m/z* = 320 (M⁺).

IR (Film): ν = 1730, 1450, 1105 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3 H, CH₃); 0.98 (s, 3 H, CH₃); 1.04 (s, 3 H, CH₃); 1.50 (ddd, 1 H, *J* ≈ 6/10/13 Hz, CH₂CH₂); 1.91–2.07 (m, 2 H, CH₂CH₂); 2.54 (ddd, 1 H, *J* ≈ 6/10/14 Hz, CH₂CH₂); 3.11 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, CH₂OCH₃); 3.25 (s, 3 H, CH₂OCH₃); 3.61 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, CH₂OCH₃); 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃); 4.16 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, CH₂Ph); 4.43 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, CH₂Ph); 7.23–7.38 (m, 5 H_{arom}).

(1S,3R)-1-Benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure [(+)-2e**]:**

Der Ester (+)-**1d** (443.8 mg, 1.347 mmol) wird in MeOH (13.47 mL)/wäßriger 1N NaOH (13.47 mL) in einem verschlossenen Druckrohr 20 h auf 130 °C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen wird das Solvens bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit H₂O (30 mL) versetzt und mit Et₂O (4 × 20 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit NaHSO₄ (≈ 3.13 g, ≈ 25 mmol) angesäuert und nochmals mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte der sauren Wasserphase werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei vermindertem Druck eingengt. Nach mehrtägigem Stehen bilden sich farblose Kristalle; Ausbeute: 0.376 g (91%); mp 54–57 °C; [α]₅₄₆ + 35.6°, [α]₅₇₈ + 32.7° (c = 2.02, MeOH).

C₁₈H₂₆O₄ ber. C 70.56 H 8.55
(306.4) gef. 70.69 8.42

IR (KBr): ν = 1725, 1215, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3 H, CH₃); 1.00 (s, 3 H, CH₃); 1.04 (s, 3 H, CH₃); 1.55 (ddd, 1 H, *J* = 6/10/13.5 Hz, CH₂CH₂); 1.96 (ddd, 1 H, *J* = 6.5/9/13.5 Hz, CH₂CH₂); 2.10 (ddd, 1 H, *J* = 6/9/14.5 Hz,

CH₂CH₂); 2.54 (ddd, 1 H, $J = 6.5/10/14.5$ Hz, CH₂CH₂); 3.13 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 1 H, CH₂OCH₃); 3.27 (s, 3 H, OCH₃); 3.57 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, CH₂OCH₃); 4.23 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, CH₂Ph); 4.54 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 7.25–7.39 (m, 5 H_{arom}).

Herrn Prof. F. Eiden und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und der Firma Merck Schuchardt, Hohenbrunn, für die Camphansäure. Herrn F. Paintner schulden wir Dank für seine Hilfe beim Experimentieren.

Received: 29 April 1988; revised: 18 July 1988

- (1) Eliel, E. L., in: *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. (ed.), Academic Press, New York, 1984, Vol. 2, p. 138.
- (2) Vgl. hierzu Scott, J. W., in: *Lit.* 1, Vol. 4, p. 1.
- (3) Vorgetragen auf der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1987 in München: Wanner, K. Th. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 893.
- (4) Wanner, K. Th., Kärtner, A., Wadenstorfer, E. *Heterocycles*, im Druck.
- (5) Wanner, K. Th., Kärtner, A. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1050.
- (6) Abgesehen davon ist als Amid von (+)-**2a** nur das *N*-unsubstituierte Amid bekannt: Snatzke, G., Angeli, C., Decorte, E., Moimas, F., Kojic-Prodic, B., Ruzic-Toros, Z., Sunjic, V. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 734.
- (7) Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.