32. Elektrochemische Oxidation von (*S*)-Äpfelsäure-Derivaten: ein Weg zu enantiomerenreinen alkylierten Malonaldehydsäure-estern

von **Philippe Renaud**[1]), **Marianne Hürzeler**[2]) und **Dieter Seebach***

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

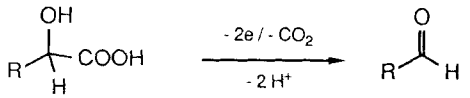
(18.XII.86)

Electrochemical Oxidation of (*S*)-Malic-Acid Derivatives: a Route to Enantiomerically Pure Alkylmalonaldehydic Esters

The 3,3-dialkylmalic-acid diesters, prepared by the previously described diastereoselective alkylations through dilithium alkoxide enolates, are saponified to the monoesters containing a free α-hydroxycarboxylic-acid moiety (*Scheme 3*). The monoesters are subjected to electrochemical oxidative decarboxylation in MeOH. If the intermediate monoacids are purified, the malonaldehydic esters (2-formyl-2-alkylcarboxylates) obtained by this procedure are enantiomerically pure; they have the same structural features, *i.e.* two enantiotopic functionalized branches on the (persubstituted) stereogenic center, as the well known 3-hydroxy-2-methylpropanoic acid ('*Roche* acid') which was employed frequently as a starting material for the preparation of either enantiomer of various target molecules.

Einleitung. – Im Rahmen unserer Arbeit über die Bereitstellung von chiralen, nicht racemischen Synthese-Bausteinen haben wir schon über die elektrochemische Oxidation von β-Hydroxycarbonsäuren [1] und von α-Aminocarbonsäuren [2] berichtet. Wir beschreiben hier eine Anwendung der elektrochemischen oxidativen Decarboxylierung von α-Hydroxycarbonsäuren zu Aldehyden (*Schema 1*). *Neuberg* hat wohl als erster eine analoge Reaktion schon 1908 durchgeführt, als er bei der Oxidation von D-Gluconsäure die Bildung von L-Arabinose festgestellt hatte [3].

Schema 1

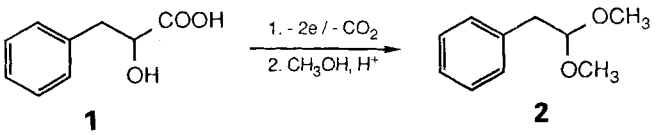


Die Oxidation von α-Hydroxycarbonsäuren kann auch mit klassischen Oxidationsmitteln durchgeführt werden [4]. Die elektrochemische Methode hat im Vergleich zu anderen Methoden viele Vorteile; sie ist sehr selektiv, sauber (umweltfreundlich), einfach durchführbar, und sie kann die Dimethyl-acetale von Aldehyden in einer Eintopfreaktion

[1]) Diss. ETH, Nr. 8155, 1986.
[2]) Diplomarbeit, 1985.

liefern (s. z. B. die Oxidation von Phenylmilchsäure **1** zum Phenylacetaldehyd-dimethylacetal (**2**; *Schema 2*)).

Schema 2



Bifunktionelle Bausteine des Typs **A** und **B** (alkylierte Malonsäure-Äquivalente) sind besonders interessant, weil durch 'Vertauschen' der beiden funktionalisierten C-Atome ('enantiotope Äste') beide Enantiomere einer Zielstruktur zugänglich sind. Die Bereitstellung von monosubstituierten Bausteinen **A** wurde sehr gut untersucht[3]).

Die Herstellung disubstituierter (R^1, R^2 = Alkyl) Bausteine **B** in enantiomerenreiner Form ist problematischer. Durch Hydrolyse von alkylierten Methylmalonsäure-estern mit Schweineleberesterase (PLE) oder α-Chymotrypsin als Katalysator erhielten *Björkling et al.* die Monoester in mässiger bis guter Enantiomerenreinheit [9]. *Katsuki* und Mitarbeiter haben ein chirales α-Cyanoessigsäure-Derivat dialkyliert [10]; nach Hydrolyse wurden Produkte von 80–90% ee isoliert.

In dieser Arbeit wird ein einfacher Weg zur Herstellung enantiomerenreiner Bausteine des Typs **A** und **B** aus billiger und leicht erhältlicher (*S*)-Äpfelsäure vorgestellt.

Herstellung von dialkylierten Formylessigsäure-ethylestern (Typ B). – Die gewählte Reaktionssequenz ist im *Schema 3* dargestellt. (*S*)-Äpfelsäure-diethylester wurde nach [11] zweimal alkyliert[4]). Ein Enolat-Alkoholat von **3** wurde mit 2,2-Äquiv. $LiN(i\text{-}Pr)_2$ erzeugt. Das erste Elektrophil war in allen Fällen MeI, durch Gebrauch von EtI, Allylbromid und Benzylbromid als zweites Elektrophil (RX) wurden die Diester **4** (93% ds), **5** (96% ds) bzw. **6** (95% ds) hergestellt[5]). Die Verseifung der Diester lieferte die Monocarbonsäuren **7**, **8** und **9** in 70 bis 97% Ausbeute. Diastereoisomerenreine Säuren **7** und **9** wurden nach Umkristallisation aus Et_2O/Pentan erhalten. Die Aldehyde **10**–**12** wurden aus den Hydroxysäuren **7**–**9** durch Elektrolyse in MeOH (180 mA/cm^2, Pt-Anode) erhal-

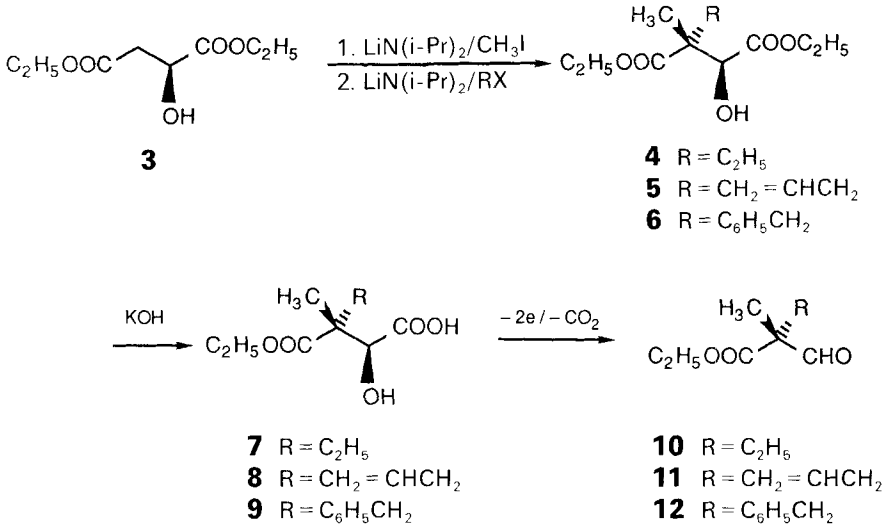
---

[3]) Zum Beispiel gelang es *Goodhue* und *Schaeffer* [5], Isobuttersäure mit *Pseudomonas putida* zur (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure ('*Roche*-Säure') zu hydroxylieren, seit einiger Zeit sind beide Enantiomere von 3-Hydroxy-2-methylpropionsäure-methylester käuflich. Ein anderer Weg zu optisch aktiven 3-Hydroxy-2-alkylpropionsäure-estern durch Reduktion mit Bäckerhefe von α-Formylestern wurde von uns [6] entwickelt. Auch wurden vielstufige und aufwendige Umwandlungen von (*S*)-Äpfelsäure für die Synthese solcher Bausteine angewendet [7]. Ein Zugang zu chiralen β-Dicarbonyl-Bausteinen wurde auch von *McGarvey et al.* und von *Evans et al.* entwickelt [8a]. Eine allgemeine Diskussion über biologisch-chemische Methoden zur Herstellung von β-Hydroxycarbonyl-Verbindungen findet sich in [8b].

[4]) S. auch [7] [8b] [12] für die Alkylierung von β-Hydroxysäuren.

[5]) Die Diastereoselektivität im ersten Schritt spielt keine Rolle, da das neu gebildete stereogene Zentrum bei der Deprotonierung für die Zweitalkylierung ja wieder aufgehoben wird!

Schema 3



ten. Die Ausbeuten betrugen 58–71%. Da es keinen Hinweis darauf gibt, dass bei der anodischen Oxidation von Carbonsäuren eine Epimerisierung an β-ständigen stereogenen Zentren stattfindet[6]), kann man annehmen, dass die (*R*)-2-Ethyl-2-methyl- und (*R*)-2-Benzyl-2-methylmalonaldehyd-ester **10** bzw. **12** über 97% enantiomerenrein sind, und dass die Enantiomerenreinheit von (*R*)-2-Allyl-2-methylmalonaldehyd-ester **11** *ca.* 92% beträgt (das Ausgangsmaterial **8** war ein (96:4)-Diastereoisomerengemisch).

Die absolute Konfiguration der erhaltenen Aldehyde ist bei dieser Methode durch die Reihenfolge der Alkylierungsschritte und die Wahl des Ausgangsmaterials (*R*)- oder (*S*)-Äpfelsäure festgelegt.

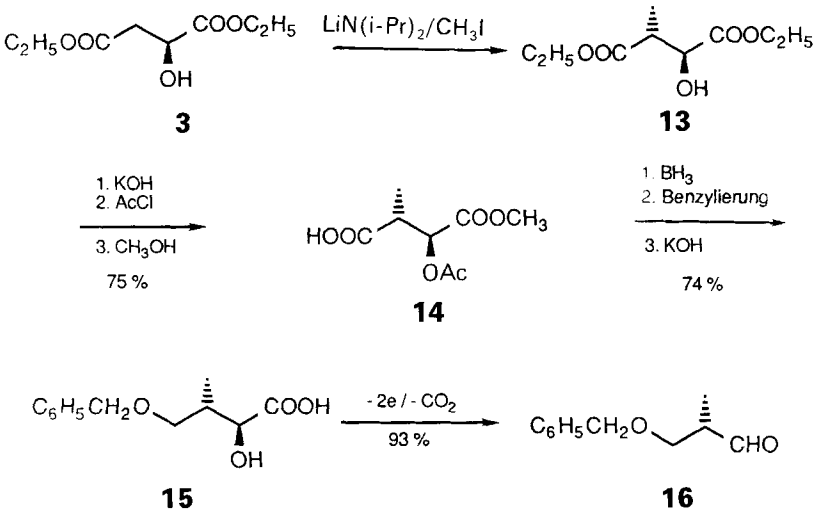
Herstellung von (*S*)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propanal (Typ A). – Monosubstituierte Bausteine **A** sind ebenfalls auf diese Weise aus Äpfelsäure erhältlich. Die Reaktionssequenz ist aber komplizierter und wurde nur für die Herstellung von (*S*)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propanal[7]) (**16**) angewendet (*Schema 4*). Der methylierte Äpfelsäure-diester **13** (90% ds [11]) konnte nicht selektiv (wie im Falle von dialkylierten Äpfelsäure-diestern) verseift werden. Die Monosäure **14** wurde erst nach Verseifung, Acetylierung/Anhydrid-Bildung und Methanolyse erhalten. Reduktion mit BH_3 in THF, gefolgt von Benzylierung mit Trichloriminoessigsäure-benzylester und Verseifung lieferte die α-Hydroxycarbonsäure **15**, die durch Elektrolyse in **16** umgewandelt wurde. Die Synthese wurde ohne Trennung der Diastereoisomeren durchgeführt, darum fiel **16** in 82% ee an (die beiden Diastereoisomeren von **14** sind durch 'flash'-Chromatographie trennbar). Die Gesamtausbeute von 51% aus **13** (über sieben Stufen) ist mit der Ausbeute von 36% eines 'klassischen Weges' ausgehend von Äpfelsäure zu vergleichen [7]. Natürlich ist die hier

---

[6]) S. z. B. [1] und [3] für Elektrolysen ohne Racemisierung von Carbonsäuren mit einem stereogenen Zentrum in β-Stellung.

[7]) Wichtiger Baustein für die Synthese von z. B. Rifamycin S [13] und von Di-*O*-methylelaiophyliden [7a] [14].

Schema 4



beschriebene Reaktionssequenz nicht 'konkurrenzfähig' mit der Herstellung von **16** aus '*Roche*-Säure' [13], sie sollte vielmehr als Demonstration für einen allgemeinen Zugang zu 2-substituierten 3-Hydroxypropanal-Derivaten angesehen werden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1] und [2] für verwendete Geräte, Reagenzien, Elektrolyse- und Arbeitstechniken.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Selektive Verseifung von dialkylierten Äpfelsäure-diethylestern. In $EtOH/H_2O$ (23 ml, 9:1) wurde der Diester (10 mmol) vorgelegt, bei RT. mit KOH (1,22 g, 22 mmol) in $EtOH/H_2O$ 9:1 (17 ml) versetzt, und die Lsg. bis zur vollständigen Reaktion des Ausgangsmaterials gerührt. Dann wurde die Lsg. in Et_2O (150 ml) und H_2O (150 ml) gegossen, mit 2N HCl angesäuert, die H_2O-Phase noch 3mal mit Et_2O (150 ml) extrahiert, die vereinigten Et_2O-Phasen 2mal mit 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft.

AAV 2: Elektrolyse von α-Hydroxycarbonsäuren. In MeOH (40 ml) wurde die α-Hydroxycarbonsäure (5 mmol) gelöst, mit 0,2N methanolischem Et_3N (2,5 ml, 0,5 mmol) versetzt und bei konstantem Strom [180 mA/cm^2, Pt-Elektrode (1,1 cm^2)] bis zum vollständigen Umsatz elektrolysiert (*ca.* 5 F/mol). Das MeOH wurde abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/AcOEt 9:1).

Phenylacetaldehyd-dimethyl-acetal (**2**). *Phenylmilchsäure* (**1**; 1,66 g, 10 mmol) wurde in Gegenwart von Et_3N (0,14 ml, 1 mmol) in MeOH (40 ml) elektrolysiert (i = 260 mA/cm^2, 2,6 F/mol). Zum Gemisch wurden Molekularsieb 4 Å (4 g) und Ionenaustauscher *Amberlyst* (stark sauer, H^+-Form, 1 g) gegeben. Die Lsg. wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und filtriert. Nach Abdampfen von MeOH lieferte der Rückstand nach Destillation reines **2** (1,13 g, 68%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 2,85 (*d*, J = 6, 2 H–C(1)); 3,30 (*s*, 2 CH_3O); 4,50 (*t*, J = 6,2 H–C(2)); 7,20 (*s*, 5 arom. H).

(2S,3R)-3-Ethyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**4**). Nach [11] hergestellt, 93% ds.

(2S,3R)-3-Allyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**5**). Nach [11] hergestellt, 93% ds.

(2S,3R)-3-Benzyl-3-methyläpfelsäure-diethylester (**6**). Nach der Vorschrift für **4** und **5** in [11] mit Benzylbromid **6** (95% ds[8])). IR ($CHCl_3$): 3530, 2980, 2940, 2910, 1720, 1605, 1450, 1370, 1230, 1105, 1080, 1020, 965, 915,

[8]) Aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum bestimmt: Hauptdiastereoisomere 75,04 ppm; Nebendiastereoisomere 74,11 ppm.

865, 700. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,12 (*s*, CH_3–C(3)); 1,25 (*q*, 2 CH_3CH_2O); 3,03, 3,07 (2*s*, $C_6H_5CH_2$); 3,67 (br., OH); 4,00–4,40 (*m*, 2 CH_3CH_2O, H–C(2)); 7,25 (*s*, 5 arom. H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): 13,62; 17,27; 40,80; 50,61; 60,58; 61,22; 75,04; 126,35; 127,72; 130,21; 136,21; 172,34; 174,06. MS: 203 (9), 191 (39), 157 (1), 147 (19), 145 (38), 131 (8), 129 (16), 117 (8), 91 (100), 78 (8), 65 (8), 43 (11), 29 (21). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}O_5$ (294,35): C 65,29, H 7,53; gef.: C 64,80, H 7,64.

(2S,3R)-3-Ethyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (**7**). Verseifung von **4** (2,90 g, 12,5 mmol) nach *AAV 1* lieferte nach Kugelrohr-Destillation **7** (1,99 g, 78%). Umkristallisation aus Et_2O/Pentan ergab diastereoisomerenreines **7** (nach ^{13}C-NMR). Sdp. 140°/10^{-4} mbar. Schmp. 51–53°. $[\alpha]_D^{RT.}$ = +2,5° (*c* = 0,98, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3500, 2980, 2940, 2880, 1720, 1460, 1380, 1365, 1335, 1220, 1155, 1135, 1090, 1050, 1020, 950, 860. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,88 (*t*, *J* = 7, CH_3CH_2–C(3)); 1,15–1,50 (*m*, CH_3CH_2O, CH_3–C(3)); 1,60–2,10 (*m*, CH_3CH_2–C(3)); 4,20 (*q*, *J* = 7, CH_3CH_2O); 4,37 (*s*, H–C(2)); 6,0–8,0 (br., OH, COOH). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): 8,71; 14,10; 16,89; 28,47; 50,67; 61,40; 75,02; 175,60; 176,51. MS: 205 (1, $M^{+\cdot}$ + 1), 159 (38), 130 (35), 129 (34), 113 (100), 101 (36), 85 (30), 57 (90), 45 (33), 43 (81), 41 (48), 29 (96). Anal. ber. für $C_9H_{16}O_5$ (204,22): C 52,93, H 7,90; gef.: C 53,09, H 8,08.

(2S,3R)-3-Allyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (**8**). Verseifung von **5** (4,34 g, 17,8 mmol, 96% diastereoisomerenrein) nach *AAV 1* und Kugelrohr-Destillation lieferten **8** (2,70 g, 70%). Sdp. 160°/10^{-4} Torr. $[\alpha]_D^{RT.}$ = +14,1° (*c* = 1,3, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3630, 3510, 2990, 2950, 2910, 1730, 1645, 1450, 1220, 1050. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,25 (*s*, CH_3–C(3)); 1,25 (*t*, CH_3CH_2–C(3)); 2,30–2,65 (*m*, CH_2=$CHCH_2$); 4,20 (*q*, CH_3CH_2O); 4,35 (*s*, H–C(2)); 4,95–5,25 (*m*, CH_2=$CHCH_2$); 5,50–6,00 (*m*, CH_2=CH); 6,0–8,5 (br., OH, COOH). MS: 175 (2), 142 (32), 141 (62), 125 (35), 113 (76), 95 (75), 69 (59), 43 (54), 41 (100), 39 (31), 29 (76), 27 (31). Anal. ber. für $C_{10}H_{16}O_5$ (216,23): C 55,55, H 7,46; gef.: C 54,96, H 7,53.

(2S,3R)-3-Benzyl-3-methyläpfelsäure-4-ethylester (**9**). Verseifung von **6** (4,6 g, 15,6 mmol) nach *AAV 1* lieferte rohes **9** (4,05 g, 97%). Umkristallisation aus Et_2O/Pentan ergab diastereoisomerenreines **9**. Schmp. 56–58°. $[\alpha]_D^{25}$ = +12,2° (*c* = 1, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3500, 2980, 2940, 1720, 1600, 1490, 1450, 1365, 1330, 1260, 1155, 1100, 1080, 1020, 960, 910, 860, 700. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,10–1,30 (*m*, CH_3–C(3), CH_3CH_2O); 3,07, 3,10 (2*s*, $PhCH_2$); 4,13 (*q*, *J* = 7, CH_3CH_2O); 4,27 (*s*, H–C(2)); 5,10 (br., OH, COOH); 7,23 (*s*, 5 arom. H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): 13,91; 17,62; 41,32; 51,12; 61,48; 74,70; 126,91; 128,17; 130,44; 136,06; 175,08; 176,60. MS: 266 (1, $M^{+\cdot}$), 191 (33), 175 (6), 147 (11), 145 (27), 131 (11), 129 (8), 117 (10), 91 (100), 78 (7), 65 (9), 29 (10). Anal. ber. für $C_{14}H_{18}O_5$ (266,29): C 63,15, H 6,81; gef.: C 63,15, H 7,09.

(R)-2-Formyl-2-methylbuttersäure-ethylester (**10**). Die Elektrolyse von **7** (1,02 g, 5 mmol) nach *AAV 2* lieferte **10** (460 mg, 58%). $[\alpha]_D^{RT.}$ = +3,7° (*c* = 1, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 2970, 2935, 2880, 1710, 1450, 1370, 1305, 1210, 1150, 1015, 925, 845, 750, 665, 625. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,88 (*t*, *J* = 7, 3 H–C(4)); 1,28 (*t*, *J* = 7,5, CH_3CH_2O); 1,28 (*s*, CH_3–C(2)); 1,60–2,00 (*m*, 2 H–C(3)); 4,22 (*q*, *J* = 7,5, CH_3CH_2O); 9,73 (*s*, CHO). MS: 131 (3), 130 (44), 115 (29), 87 (100), 84 (58), 69 (55), 57 (32), 55 (28), 43 (70), 29 (85).

Für die Mikroanalyse wurde **10** (100 mg) in EtOH (1 ml) gelöst und zu einer Lsg. von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 ml konz. H_2SO_4/H_2O/EtOH 2:3:10 gegeben. Das ausgefallene 2,4-Dinitrophenylhydrazon wurde aus EtOH umkristallisiert. Schmp. 98–99°. Anal. ber. für $C_{14}H_{18}N_4O_6$ (338,32): C 49,70, H 5,36, N 16,56; gef.: C 49,45, H 5,37, N 16,46.

(R)-2-Formyl-2-methyl-4-pentensäure-ethylester (**11**). Die Elektrolyse von **8** (1,08 g, 5 mmol) ergab **11** (520 mg, 61%). $[\alpha]_D^{RT.}$ = +12,4° (*c* = 1,2 $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3620, 3020, 2980, 2940, 1720, 1640, 1450, 1300, 1220, 1070, 880. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,20–1,40 (*m*, CH_3CH_2O, 3 H–C(1)); 2,50–2,60 (*m*, 2 H–C(3)); 4,22 (*q*, *J* = 7, CH_3CH_2O); 5,00–5,20 (*m*, 2 H–C(5)); 5,45–5,95 (*m*, H–C(4)); 9,73 (*s*, CHO). MS: 142 (39), 114 (47), 113 (28), 97 (37), 83 (28), 69 (90), 43 (32), 41 (100), 29 (57). Anal. ber. für $C_9H_{14}O_3$ (170,21): C 63,51, H 8,29; gef.: C 63,19, H 8,32.

(R)-2-Formyl-2-methyl-3-phenylpropionsäure-ethylester (**12**). Die Elektrolyse von **9** (1,33 g, 5 mmol) ergab **12** (778 mg, 71%). $[\alpha]_D^{RT.}$ = +13,0° (*c* = 1,8, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3090, 3070, 2990*m*, 2940*m*, 1880, 1720, 1450, 1390, 1220. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,01–1,30 (*m*, CH_3CH_2O, CH_3–C(2)); 3,12, 3,17 (2*s*, 2 H–C(3)); 4,17 (*q*, *J* = 7, CH_3CH_2O); 7,05–7,35 (*m*, 5 arom. H); 9,73 (*s*, CHO). MS: 220 (1, $M^{+\cdot}$), 192 (13), 147 (10), 117 (15), 91 (100), 78 (44). Anal. ber. für $C_{13}H_{16}O_3$ (220,27): C 70,89, H 7,32; gef.: C 70,52, H 7,40.

(2S,3R)-3-Methyläpfelsäure-diethylester (**13**). Nach [11] hergestellt, 90% ds.

(2S,3R)-2-Acetoxy-3-methylbernsteinsäure-1-methylester (**14**). Unter Eiskühlung wurde tropfenweise eine KOH-Lsg. (8,4 g in 100 ml MeOH/H_2O 8:2, 150 ml) zu **13** [11] (10,8 g, 53 mmol, 90% ds) in 100 ml MeOH/H_2O 8:2 gegeben. Nach 24 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf H_2O (500 ml) gegossen, mit Et_2O gewaschen, mit 4N HCl angesäuert und 24 h kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknung ($MgSO_4$) und Abdampfen des Lsgm. wurde die rohe Disäure (7,56 g) als gelbes Öl erhalten. Zur Disäure wurde AcCl (22,5 ml, 316 mmol) gegeben. Nach

1 h Rühren bei RT. und 2 h bei 60° wurde der Überschuss an AcCl und AcOH i.HV. (40°) abgedampft, der Rückstand auf 0° gekühlt und MeOH (2,6 ml, 64 mmol) zugegeben. Nach 10 min Rühren bei RT. wurde 1 h auf 60° erhitzt. Das MeOH wurde abgedampft (40°, HV.). 'flash'-Chromatographie (Et_2O/Pentan/AcOH 15:15:0,5) lieferte reines **14** (8,11 g, 75%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{RT.} = -12,5°$ (c = 1,3, $CHCl_3$). IR (Film): 3600–2500 (br.), 2960, 1750, 1720, 1440, 1380, 1225, 1070, 1020. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,23 (d, J = 7, CH_3–C(3)); 2,13 (s, CH_3CO); 3,13 (dq, J = 6, 7, H–C(3)); 3,77 (s, CH_3O); 5,30 (d, J = 6, H–C(2)); 10,50 (br., COOH). MS: 173 (3), 145 (45), 100 (11), 85 (91), 43 (100). Anal. ber. für $C_8H_{12}O_6$ (204,18): C 47,06, H 5,92; gef.: C 46,88, H 6,12.

(2S,3S)-4-Benzyloxy-2-hydroxy-3-methylbuttersäure (**15**). In THF (45 ml) wurde **14** (2,64 g, 12,9 mmol) gelöst und auf −78° gekühlt. Dazu wurde während 5 min eine 1M BH_3-Lsg. in THF (45 ml, 45 mmol) gegeben und die Lsg. wurde über Nacht auf RT. erwärmt. H_2O (150 ml) wurde zugegeben und die Lsg. mit Na_2CO_3 gesättigt. Vier Extraktionen mit Et_2O lieferten nach Trocknung ($MgSO_4$) und Abdampfen (< 25°) des Lsgm., den freien primären Alkohol (2,10 g, 11,1 mmol, 85%), dessen Lsg. in Cyclohexan/CH_2Cl_2 2:1 (110 ml) mit Trichloriminoessigsäure-benzylester [15] (3,53 g, 14 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0,5 ml) umgesetzt wurde. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. abgezogen. Der Rückstand lieferte nach 'flash'-Chromatographie (Et_2O/Pentan 2:1) reines benzyliertes Produkt (2,80 g) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{RT.} = -9,0°$ (c = 1,0, $CHCl_3$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,00 (d, J = 7, CH_3–C(3)); 2,10 (s, CH_3CO); 2,27–2,73 (m, H–C(3)); 3,27–3,80 (m, 2 H–C(4)); 3,60 (s, CH_3O); 4,50 (s, PhCH_2); 5,07 (d, J = 5, H–C(2)); 7,33 (s, 5 arom. H). Zum benzylierten Produkt (2,01 g, 7,2 mmol) wurde KOH (1,12 g, 20 mmol) in MeOH/H_2O 4:1 (25 ml) bei 0° gegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT. wurde die Lsg. auf H_2O gegossen, mit 4N HCl angesäuert und 4mal mit Et_2O extrahiert. Trockung ($MgSO_4$), Abdampfen des Lsgm. und Destillation ergaben reines **15** (1,56 g, 74%), Sdp. 180°/0,01 Torr, $[\alpha]_D^{RT.} = +1,85°$, $[\alpha]_{365} = +11,4°$ (c = 1,5, $CHCl_3$). IR (Film): 3680–2300 br., 3040, 2980, 2880, 1725, 1460, 1370, 1210, 1100, 750, 705. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,10 (d, J = 7,3 CH_3–C(3)); 2,17–2,57 (m, H–C(3)); 3,57 (d, J = 6, 2 H–C(4)); 4,17 (d, J = 3, H–C(2)); 4,50 (s, PhCH_2); 5,50–6,50 (br. OH, COOH); 7,30 (s, 5 arom. H). MS: 224 (2, $M^{+\cdot}$), 182 (1), 179 (1), 149 (1), 107 (49), 91 (100), 79 (8), 77 (4), 65 (10), 28 (14). Anal. ber. für $C_{12}H_{16}O_4$ (224,26): C 64,27, H 7,19; gef.: C 63,92, H 7,04.

(S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propanal (**16**). In MeOH (25 ml) wurde **15** (1,12 g, 5 mmol) mit einer 0,2N (in MeOH) Et_3N-Lsg. (15 ml, 3 mmol) teilweise neutralisiert und bei −10° mit einer Stromdichte von i = 180 mA/cm^2 (4 F/mol) elektrolysiert. Abdampfen des Lsgm. (< 25°) und Filtration des Rückstands über Kieselgel (Et_2O/Pentan 1:2) lieferten reines **16** (0,83 g, 93%), $[\alpha]_D^{RT.} = +24,6°$ (c = 1,3, $CHCl_3$; [7a]: $[\alpha]_D^{RT.} = +30°$ (c = 1,3, $CHCl_3$)). Alle anderen physikalischen Daten stimmen mit den Werten in [7a] überein.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] D. Seebach, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1985,** *68,* 2342.

[2] P. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986,** 424; P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986,** *98,* 836; *ibid. Int. Ed.* **1986,** *25,* 843; P. Renaud, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986,** *69,* 1704.

[3] C. Neuberg, *Biochem. Z.* **1908,** *7,* 527.

[4] P.H.J. Carlsen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1984,** *38,* 343.

[5] C.T. Goodhue, J.R. Schaeffer, *Biotechnol. Bioeng.* **1971,** *13,* 203.

[6] M.F. Züger, F. Giovannini, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983,** *95,* 1024; *ibid. Int. Ed.* **1983,** *22,* 1012; F. Giovannini, Dissertation ETH Nr. 8004, Zürich, 1986; J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986,** *40,* 172.

[7] a) R.F.W. Jackson, M.A. Sutter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1985,** 2313–2327; b) J.D. Aebi, M.A. Sutter, D. Wasmuth, D. Seebach, *ibid.* **1983,** 2114.

[8] a) G.J. McGarvey, R.N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1983,** 2733; G.J. McGarvey, J.M. Williams, R.N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986,** *108,* 4943; D.A. Evans, M.D. Ennis, T. Le, *ibid.* **1984,** *106,* 1154; b) D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Proceedings of the Workshop Conference', Hoechst, Reisensburg, October 8–11, 1986, Eds. R. Bartmann und K.B. Sharpless, Verlag Chemie, Weinheim, 1987, S. 85–126.

[9] F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Tetrahedron* **1985,** *41,* 1347.

[10] T. Hanamoto, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986,** 2463.

[11] D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985,** *63,* 109.

[12] J.L. Hermann, R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973,** 2429; G.A. Kraus, M.J. Taschner, *ibid.* **1977,** 4575; G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984,** *40,* 1269; G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979,** *62,* 2825, 2829; D. Seebach, D. Wasmuth, *ibid.* **1980,** *63,* 197; J.D. Aebi, M.A. Sutter, D. Wasmuth, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1984,** 407; M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980,** *63,* 2005; D. Wasmuth, D. Arigoni, D. Seebach, *ibid.* **1982,** *65,* 344, 620.

[13] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981,** *37,* 3873.

[14] D. Seebach, H.-F. Chow, R.F.W. Jackson, K. Lawson, M.A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1985,** *107,* 5292; D. Seebach, H.-K. Chow, R.F.W. Jackson, M.A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986,** 1281.

[15] A.J. Benton, M.G.B. Drew, D.A. Rice, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981,** 1240; F. Cramer, K. Pawelsky, H.J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958,** *91,* 1049.