

Totalsynthese von (+)-3-Oxacarbacyclin
mittels
asymmetrischer Olefinierungs- und
Deprotonierungs-Reaktionen

Rainer Karl Ludwig Ossenkamp

Totalsynthese von (+)-3-Oxacarbacyclin
mittels
asymmetrischer Olefinierungs- und
Deprotonierungs-Reaktionen

Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Rainer Karl Ludwig Ossenkamp

aus Mönchengladbach

Referent: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Gais

Korreferent: Universitätsprofessor Dr. D. Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 6. August 1997

Meinen Eltern, die immer hinter mir standen

Alice was beginning to get very tired of sitting by her sister on the bank, and of having nothing to do: once or twice she had peeped into the book her sister was reading, but it had no pictures or conversations in it, “and what is the use of a book”, thought Alice, “without pictures or conversations?”

Lewis Carroll, *Alice in Wonderland*

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1992 bis April 1997 am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen unter Anleitung von Prof. Dr. H.-J. Gais durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Gais danke ich für die zahlreichen und kritischen Diskussionen, sein Gewähren lassen, seine Förderung meiner forschersichen Freiheiten und seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die konstruktive Arbeitsatmosphäre.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

H.-J. Gais, G. Schmiedl, R. K. L. Ossenkamp, "Total Synthesis of (+)-3-Oxcarbacyclin. 1. Retrosynthesis and Asymmetric Olefination through Horner-Wadsworth-Emmons, Peterson and Martin Reactions", *Liebigs Annalen* **1997**, 2419-2431.

R. K. L. Ossenkamp, H.-J. Gais, "Total Synthesis of (+)-3-Oxcarbacyclin. 2. Stereoselective Deprotonation and Completion of the Synthesis", *Liebigs Annalen* **1997**, 2433-2441.

Inhaltsverzeichnis

A	Theoretischer Teil	1
1	EINFÜHRUNG	1
2	ZIELSETZUNG	10
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	12
3.1	Darstellung des <i>cis</i>-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion-Monoketals <u>9</u>	12
3.2	Einführung der α-Seitenkette mittels asymmetrischer HWE-Reaktion	14
3.2.1	Auswahl und Darstellung der chiralen Phosphonate	14
3.2.2	Asymmetrische HWE-Reaktion	21
3.2.3	Darstellung einer geeigneten Schlüsselverbindung zur Einführung der ω -Seitenkette	42
3.3	Einführung der ω-Seitenkette mittels asymmetrischer Deprotonierung	47
3.3.1	Auswahl und Darstellung der chiralen Amine	47
3.3.2	Asymmetrische Deprotonierung	56
3.4	Reduktion vom β-Hydroxyketon zum Diol	85
3.5	Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hydroxy-Gruppe	90
3.5.1	Selektive Oxidation	90
3.5.2	Selektive Esterspaltung	99
3.5.3	Selektive Schutzgruppen	102
3.6	Darstellung des Aldehyds <u>135</u>	104
3.7	Aufbau der ω-Seitenkette	105

3.8	Reduktion der Ketofunktion in der ω -Seitenkette	108
3.9	Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (<u>28</u>)	111
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	112
B	Experimenteller Teil	116
1	ALLGEMEINES	116
1.1	Analytik und Geräte	116
1.2	Lösungsmittel und Reagenzien	119
1.3	Arbeitstechnik	120
1.4	Danksagungen	120
2	SYNTHESEN	122
2.1	Darstellung von <i>cis</i> -Tetrahydro-5,5,5'',5''-tetramethyldispiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen-5'(3' <i>H</i>),2''-[1'',3'']dioxan] (<u>30</u>)	122
2.2	Darstellung von <i>cis</i> -Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-on (<u>29</u>)	123
2.3	Einführung der α-Seitenkette durch HWE-Reaktion	125
2.3.1	Darstellung der Phosphonate	125
2.3.1.1	Darstellung von (1 <i>S</i> - <i>trans</i>)-(Dimethoxyphosphinyl)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (<u>52</u>)	125

2.3.1.2	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,2 b ,5 a)]-(Dimethoxyphosphinyl)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (<u>21</u>)	130
2.3.1.3	Darstellung von 1,3:4,6-Bis- <i>O</i> -(phenylmethylen)cyclisch(2-ethoxy-2-oxo-ethyl)- <i>D</i> -mannitolphosphonat (<u>40</u>)	132
2.3.1.4	Darstellung von (3 <i>aR-trans</i>)-1,3-Dimethyloctahydro-2-oxo-1 <i>H</i> -1,3,2-benzodiazaphosphol-2-essigsäureethylester (<u>43</u>)	136
2.3.1.5	Darstellung von (<i>R</i>)-4-Oxo-dinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-essigsäureethylester (<u>46</u>)	140
2.3.2	HWE-Reaktionen	141
2.3.2.1	Darstellung von [3' <i>aR</i> -[3' <i>a</i> a ,5' <i>E</i> ,(1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*]),6' <i>a</i> a]]-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-yliden)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (<u>67</u>)	142
2.3.2.2	Darstellung von [1 <i>S</i> -[1 a (3' <i>aR</i> [*] ,5' <i>E</i> ,6' <i>aS</i> [*]),2 b ,5 a]]-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-yliden)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (<u>66</u>)	152
2.3.2.3	Darstellung von (±)- <i>cis</i> -(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'-(1' <i>H</i>)-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-yliden)essigsäureethylester (rac- <u>59</u>)	156
2.3.2.4	Darstellung des Ethylesters <u>59</u> mit 1,3:4,6-Bis- <i>O</i> -(phenylmethylen)cyclisch-(2-ethoxy-2-oxoethyl)- <i>D</i> -mannitolphosphonat (<u>40</u>)	158
2.3.2.5	Darstellung des Ethylesters <u>59</u> mit (3 <i>aR-trans</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-1 <i>H</i> -1,3,2-benzodiazaphosphol-2-essigsäureethylester (<u>43</u>)	159
2.3.2.6	Darstellung des Ethylesters <u>59</u> mit (<i>R</i>)-4-Oxodinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>]-[1,3,2]dioxaphosphepin-4-essigsäureethylester (<u>46</u>)	161
2.4	Darstellung von [3'<i>aR</i>-(3'<i>a</i>a,5'<i>E</i>,6'<i>a</i>a)]-2-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'<i>H</i>)-pentalen]-5'(3'<i>H</i>)-yliden)ethanol (<u>73</u>)	161
2.4.1	Darstellung des Allylalkohols <u>73</u> aus dem Ester <u>67</u> (AAV 7)	162
2.4.2	Darstellung des Allylalkohols <u>73</u> aus dem Ester <u>66</u>	163
2.4.3	Darstellung des Allylalkohols rac- <u>73</u>	164
2.5	Darstellung von [3<i>aR</i>-(3<i>a</i>a,5<i>E</i>,6<i>a</i>a)]-(Hexahydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2(1<i>H</i>)-pentalenon (<u>71</u>)	164

2.5.1	Darstellung des Ketons <u>71</u> (AAV 8)	164
2.5.2	Darstellung des Ketons rac- <u>71</u>	166
2.6	Darstellung von [3aR-(3aa,5E,6aa)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-2(1H)-pentalenon (<u>72</u>)	166
2.6.1	Darstellung des Silylethers <u>72</u> (AAV 9)	166
2.6.2	Darstellung des Silylethers rac- <u>72</u>	167
2.7	Einführung der w-Seitenkette durch asymmetrische Deprotonierung	168
2.7.1	Darstellung der enantiomerenreinen Amine	168
2.7.1.1	Darstellung von [<i>R</i> -(<i>R</i> [*] , <i>R</i> [*])]- a -Methyl- <i>N</i> -(1-phenylethyl)benzenmethanamin (<u>19</u>)	168
2.7.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> - <i>trans</i>)-2,5-Bis(methoxymethyl)pyrrolidin (<u>84</u>)	170
2.7.1.3	Darstellung von [3a <i>R</i> -(3a a ,4a b ,7a b ,7b a)]-Decahydro-1 <i>H</i> -dicyclopenta[<i>b,d</i>]-pyrrol (<u>85</u>)	178
2.7.1.4	Darstellung von (<i>S</i>)- a -Phenyl- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroethyl)-1-piperidinethanamin (<u>79</u>)	181
2.7.1.5	Darstellung von (1 <i>S</i> - <i>trans</i>)- <i>N,N'</i> -Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ent- <u>36</u>)	189
2.7.2	Asymmetrische Deprotonierung	192
2.7.2.1	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,3a a ,5E,6a a)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenon (<i>E</i> - <u>110</u>) (,EQ + LiCl ⁺) (AAV 10)	192
2.7.2.2	Darstellung von (±)-(1 a ,3a a ,5E,6a a)- und (±)-(1 a ,3a a ,5Z,6a a)-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenon (rac- <i>E</i> - <u>110</u> und rac- <i>Z</i> - <u>110</u>) (,EQ ⁺)	194
2.7.2.3	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,3a a ,5E,6a a)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenon und [1 <i>S</i> -(1 a ,3a a ,5Z,6a a)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenon (<i>E</i> - <u>110</u> und <i>Z</i> - <u>110</u>) (,EQ + LiCl ⁺)	195

- 2.7.2.4 Darstellung von [1*R*-(1**a**,3a**a**,5*E*,6a**a**)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-pentalenon und [1*R*-(1**a**,3a**a**,5*Z*,6a**a**)]-5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-pentalenon (ent-*E*-110 und ent-*Z*-110) („EQ + LiCl“) 196
- 2.7.2.5 Darstellung von (±)-(2*E*,3a**a**,6a**a**)- und (±)-(2*Z*,3a**a**,6a**a**)-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (rac-*E*-98 und rac-*Z*-98) mit Lithiumdiisopropylamid („IQ“) 196
- 2.7.2.6 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3a*S*-(2*Z*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (*E*-98 und *Z*-98) („EQ + LiCl“) (AAV 11) 198
- 2.7.2.7 Darstellung von [3a*R*-(2*E*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3a*R*-(2*Z*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (ent-*E*-98 und ent-*Z*-98) („IQ“) 199
- 2.7.2.8 Darstellung von [3a*R*-(2*E*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3a*R*-(2*Z*,3a**a**,6a**a**)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (ent-*E*-98 und ent-*Z*-98) („EQ + LiBr“) 199
- 2.7.2.9 Darstellung von [3'a*S*-(3'a**a**,4'a**a**,6'a**a**)]-Tetrahydro-4'-(hydroxymethyl)-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-on (108) aus dem Monoketon 29 und Formaldehyd 200
- 2.7.2.10 Darstellung von (3'a*R*-*cis*)-Trimethyl[(3',3'a,4',6'a-tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'-yl)oxy]silan (20) aus dem Monoketon 29 und TMSCl (AAV 13) 213
- 2.8 Reduktion vom b-Hydroxyketon zum Diol 217**

2.8.1	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,2 b ,3a a ,5 <i>E</i> ,6a a)]-5-[2-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxy]-1-pentalenmethanol (<u>112</u>)	217
2.8.2	Darstellung von (±)-[3' <i>aS</i> -(3' a ,4' a ,5' b ,6' a)]-Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-4'-methanol (rac- <u>113</u>)	219
2.9	Chemische Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hydroxygruppe	221
2.9.1	Differenzierung durch Schutzgruppen	221
2.9.1.1	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[hexahydro-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-4-[[[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (<u>146</u>)	221
2.9.1.2	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-2-[Hexahydro-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-4-[[[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethanol (<u>147</u>)	222
2.9.1.3	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[Hexahydro-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-4-[[[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>148</u>)	224
2.9.1.4	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>111</u>)	225
2.9.1.5	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[4-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-5-hydroxy-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]-essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>149</u>) und [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-1,1-Dimethylethyl-[2-[5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]-essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>77</u>)	227
2.9.1.6	Darstellung von [3a <i>S</i> -(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[4-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>150</u>)	230

2.9.1.7	Darstellung von [3aS-(2 <i>E</i> ,3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[Hexahydro-4-(hydroxymethyl)-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>134</u>)	231
2.9.2	Selektive Esterspaltung	232
2.9.2.1	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,2 b ,3a a ,6a a)]-2-(Acetyloxy)-5-[2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-1-pentalenmethylacetat (<i>E</i> - <u>151</u> und <i>Z</i> - <u>151</u>)	232
2.9.2.2	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 a ,2 b ,3a a ,6a a)]-2-(Acetyloxy)octahydro-5-(2-hydroxyethyliden)-1-pentalenmethylacetat (<i>E</i> - <u>128</u> und <i>Z</i> - <u>128</u>)	233
2.9.2.3	Versuch der Darstellung von [3aS-(3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[5-(Acetyloxy)-4-[(acetyloxy)methyl]hexahydro-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäuremethylester (<i>E</i> - <u>129</u> und <i>Z</i> - <u>129</u>)	234
2.9.2.4	Darstellung von [3aS-(3a a ,4 a ,5 b ,6a a)]-[2-[5-(Acetyloxy)-4-[(acetyloxy)methyl]hexahydro-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>132</u>)	237
2.9.3	Selektive Oxidation	238
2.9.3.1	Darstellung von [1 <i>R</i> -(1 a ,2 b ,3a a ,6a a)]-5-[2-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxy-1-pentalencarboxaldehyd (<i>E</i> - <u>114</u> / <i>Z</i> - <u>114</u>) mit CaH ₂ bei RT (AAV 14) (5 Äquivalente TEMPO)	238
2.9.3.2	Darstellung des Aldehyds <i>E</i> - <u>114</u> / <i>Z</i> - <u>114</u> mit Tetramethylpiperidin bei RT (5 Äquivalente TEMPO)	239
2.9.3.3	Darstellung von Aldehyd <i>E</i> - <u>114</u> / <i>Z</i> - <u>114</u> mit Tetramethylpiperidin bei 0 °C (2 Äquivalente TEMPO)	240
2.9.3.4	Darstellung von [3'a <i>S</i> -(3'α,4'α,5'β,6'α)]-Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-4'-carboxaldehyd (<u>116</u>)	240
2.10	Darstellung von [3aS-(2<i>E</i>,3aa,4a,5b,6aa)]-[2-[4-Formylhexahydro-5-[(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl)oxy]-2(1<i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>135</u>)	246
2.11	Aufbau der w-Seitenkette durch HWE-Reaktion	247

2.11.1	Darstellung von [3a <i>S</i> -[2 <i>E</i> ,3a <i>a</i> ,4 <i>a</i> (<i>E</i>),5 <i>b</i> ,6a <i>a</i>]]-[2-[Hexahydro-4-(3-oxo-1-octenyl)-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]-essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>136</u>)	247
2.11.2	Darstellung von [1 <i>S</i> -(1 <i>a</i> (<i>E</i>),2 <i>b</i> ,3a <i>a</i> ,6a <i>a</i>)]-1-[5-[2-[[1,1-Dimethylethyl)-dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxypentalenyl]-1-octen-3-on (<u>124</u>)	249
2.11.3	Darstellung von [3' <i>a</i> <i>S</i> -[3' <i>a</i> <i>a</i> ,4' <i>a</i> (<i>E</i>),5' <i>b</i> ,6' <i>a</i> <i>a</i>]]-1-[Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-4'-yl]-1-octen-3-on (<u>123</u>)	251
2.12	Darstellung von [3a<i>S</i>-[2<i>E</i>,3a<i>a</i>,4<i>a</i>(<i>E</i>),5<i>b</i>,6a<i>a</i>]]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-oxo-1-octenyl)-2(1<i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>139</u>)	253
2.13	Reduktion der Ketofunktion in der w-Seitenkette	255
2.13.1	Darstellung von [3a <i>S</i> -[2 <i>E</i> ,3a <i>a</i> ,4 <i>a</i> (1 <i>E</i> ,3 <i>R</i> [*]),5 <i>b</i> ,6a <i>a</i>]]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-1-octenyl)-2(1 <i>H</i>)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (<u>141</u>)	267
2.13.2	Darstellung von [3' <i>a</i> <i>S</i> -[3' <i>a</i> <i>a</i> ,4' <i>a</i> (1 <i>E</i> ,3 <i>R</i> [*]),5' <i>b</i> ,6' <i>a</i> <i>a</i>]]-1-[Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1' <i>H</i>)-pentalen]-4'-yl]-1-octen-3-ol (<u>140</u>)	257
2.14	Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (<u>28</u>)	258
C	Literatur	260

Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetat
Ag(fod)	Silber(I)-7,7-dimethyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-4,6-octandionat
Ar	Aromat
Äq	Äquivalente
BINAL-H	[T-4-(S)]-Lithium-[[1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diolato(2-)-O,O']ethoxyhydroaluminat(1-) in n-Hexan
^t Butyl	tertiär Butyl
CA	Chemical Abstracts
d	Tag/e
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethyleessigester
Eu(hfc) ₃	Tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-camphorato]-europium
Eu(tfc) ₃	Tris-[3-(trifluormethyl-hydroxymethylen)-camphorato]-europium
„EQ“	Externe Abfangreaktion
GC	Gaschromatogramm
ges.	gesättigt
HP	Hauptprodukt
HD	Hauptdiastereoisomer
HS	Hauptstereoisomer
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
„IQ“	Interne Abfangreaktion
i	ipso
J	Kopplungskonstante
kap.	kapillar
konz.	konzentriert

min	Minute/n
ND	Nebendiastereoisomer
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NP	Nebenprodukt
NS	Nebens stereoisomer
Pip	Piperidiny l
PPTS	Pyridiniumtoluol-4-sulfonat
Pr(tfc) ₃	Tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen-camphorato)]-praeseodym
Pyr	Pyridin
RP	Umkehrphase
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde/n
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethy lndiamin
TMS	Tetramethylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
UV	Ultraviolett

Anmerkungen

Die im Text hochgestellten Zahlen weisen auf Literaturzitate hin. Unterstrichene Ziffern nach Verbindungsnamen beziehen sich auf die entsprechenden Strukturformeln. Einfache Reaktionsgleichungen werden mit großen römischen Zahlen, Strukturformeln und umfangreichere Reaktionsgleichungssysteme mit Ab bildungsnummern versehen.

Die Namen der Verbindungen in den Überschriften des experimentellen Teils sind nach der CA-Nomenklatur erstellt. Die Numerierung in den zugehörigen Strukturformeln zur Auswertung der Spektren entspricht aber nicht immer der CA-Nomenklatur. Es wurde ein eigenes System gewählt, welches eine eindeutige Zuordnung und eine Übertragung der Numerierung zu verwandten Verbindungen erlaubt. Sollten sich die Numerierungen beider Systeme unterscheiden, sind zusätzlich kleinere, kursive Nummern angegeben, die die CA-Namensgebung nachvollziehbar machen.

A Theoretischer Teil

1 Einführung

Ein Mimetikum des Prostacyclins¹ (1) ist das Carbacyclin (2), welches formal aus ersterem durch Austausch des Enolether-Sauerstoffatoms gegen eine Methylengruppe entsteht (Abb. 1). Prostacyclin (1) wiederum ist ein Stoffwechselzwischenprodukt der Arachidonsäurekaskade, aus der auch Prostaglandine², Thromboxane und Leukotriene hervorgehen.

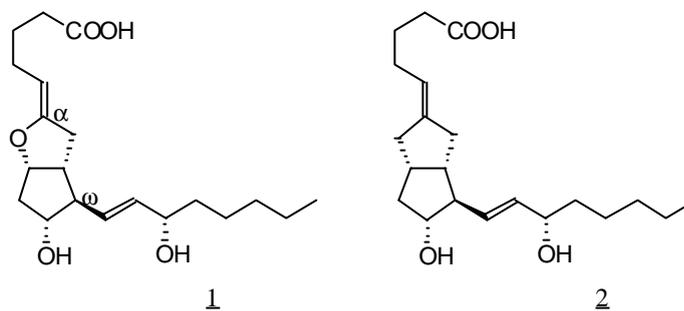


Abb. 1: Prostacyclin (1) und Carbacyclin (2).

Moncada, Gryglewski, Bunting und Vane³ entdeckten 1976 das Prostacyclin (PGX, PGI₂) (1), dessen Struktur kurz darauf aufgeklärt wurde.⁴ Es wird in den Blutgefäßwänden gebildet und spielt eine wesentliche Rolle im Blutkreislauf des menschlichen Organismus als Gefäßerweiterer mit antithrombotischer Wirkung. Der Wirkstoff ist ein Gegenspieler des in den Blutplättchen gebildeten Thromboxans (TXA₂) (3) (Abb. 2), welches die Aggregation der Thrombozyten auslöst. Auf diese Weise werden im gesunden Organismus die Blutgefäße gegen gefährliche Ablagerungen von Blutplättchenaggregaten geschützt, aber im Fall einer Verletzung kommt es an der verletzten Stelle sofort zur schützenden Blutgerinnung.

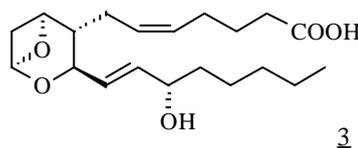
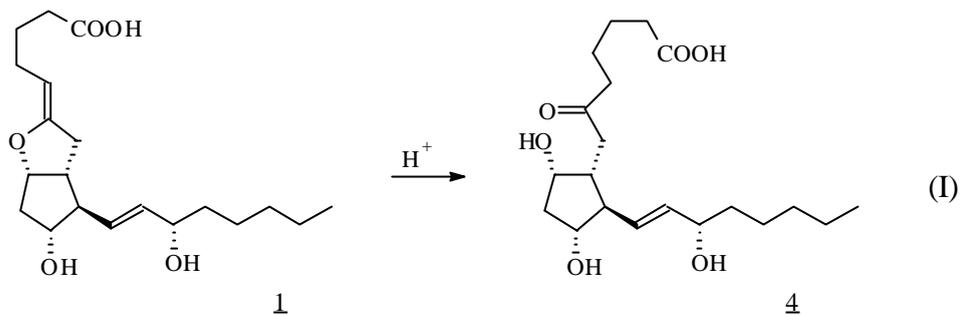


Abb. 2: Thromboxan (3).

Aufgrund seiner Eigenschaften wäre Prostacyclin (1) eine pharmakologisch interessante Verbindung zur Bekämpfung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Arteriosklerose und weiteren Krankheiten, die auf arteriellen Verschuß zurückzuführen sind. Weitere Anwendungsmöglichkeiten

könnten die Verhinderung einer Aggregation von Blutplättchen an künstlichen Oberflächen (z. B. Bypass-Operation) oder der Einsatz bei der Dialyse sein.

Allerdings ist eine medizinische Anwendung von Prostacyclin (1) mit einer Halbwertszeit von 2-3 Minuten unter physiologischen Bedingungen⁵ nur bedingt möglich. Die Instabilität wird durch Protonierung und anschließende Hydrolyse der Enolether-Funktion hervorgerufen, wobei das biologisch inaktive 6-Keto-PGF_{1α} (4) entsteht (I).



Durch Modifizierung der Struktur von Prostacyclin (1) wurden bereits biologisch aktive Analoga mit entscheidend verlängerten Halbwertszeiten erhalten. In Abb. 3 sind einige Möglichkeiten der Strukturveränderungen^{1,6,7} dargestellt. Die meisten Variationen haben aber zu einem Wirkverlust geführt, dessen physiologische Ursachen noch ungeklärt sind. So besitzt das durch Vermeidung des Enolethersystems deutlich stabilere Carbacyclin (2) nur 1/10-1/30 der Wirkung des Prostacyclins (1), hat aber keine cardiovascularen Nebeneffekte (Erweiterung der Herzkranzgefäße mit starker Blutdrucksenkung). Es wurde 1978 unabhängig von Morton, Gandolfi, Nicolaou und Kojima synthetisiert.⁸

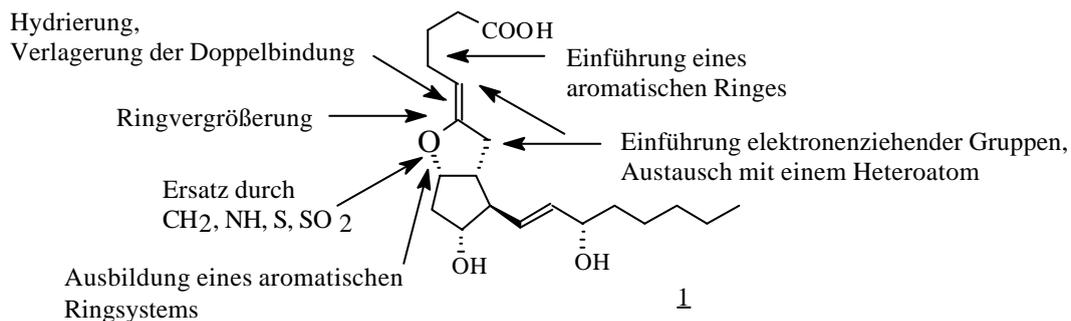


Abb. 3: Perspektiven zur Gewinnung von chemisch stabilen Prostacyclin-Analoga.

Neben der chemischen Stabilität wird die Halbwertszeit durch die metabolische Stabilität, bedingt durch enzymatische Modifizierung der α - und ω -Seitenkette, beeinflusst. Der Abbau der oberen Kette durch β -Oxidation (Abspaltung einer Essigsäureeinheit unter Bildung einer neuen (n - 2)-Carbonsäure) und die Oxidation der sekundären Hydroxygruppe in der ω -Seitenkette zur Carbonylgruppe sind die wesentlichen Metabolismen, die zum schnellen

Wirkverlust führen (Abb. 4). Als Auswirkung daraus resultiert eine biologische Halbwertszeit von Carbacyclin (2) von nur 30 Minuten.

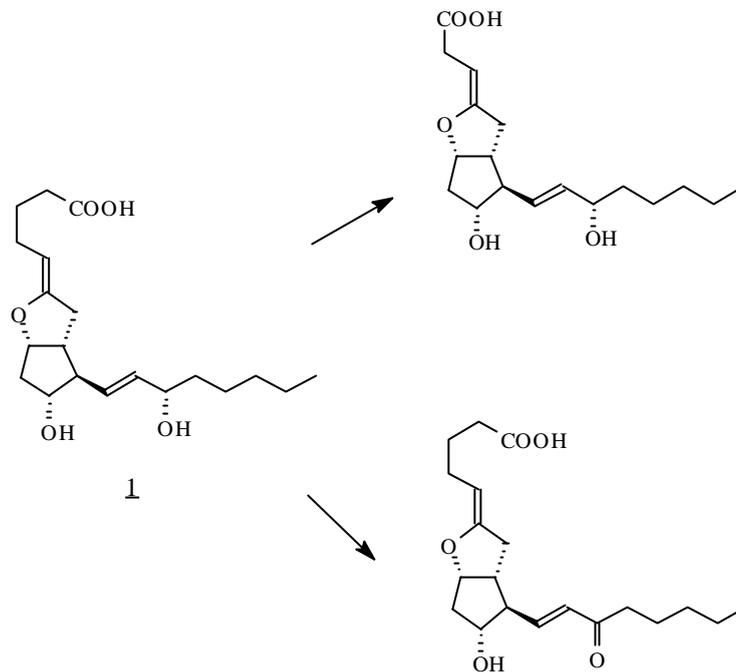


Abb. 4: Metabolismus der Seitenketten von Prostacyclin (1).

Aufgrund von gezielten Modifizierungen in beiden Seitenketten kann nicht nur die Stabilität, sondern auch die Wirksamkeit des Analogons gesteigert werden. Eine Möglichkeit, die β -Oxidation zu unterbinden,⁹ stellt der Einbau von Sauerstoff¹⁰ in die α -Seitenkette dar. Durch Veränderung der ω -Seitenkette in der Umgebung der Hydroxygruppe wird nicht nur die Oxidation vermieden, sondern auch die Wirkstärke erhöht. Ein Beispiel dazu ist das von der Schering AG entwickelte Cicaprost (5), welches die beschriebenen Modifizierungen in sich vereinigt (Abb. 5). Es ist vom Wirkprofil dem Prostacyclin (1) vergleichbar.¹¹

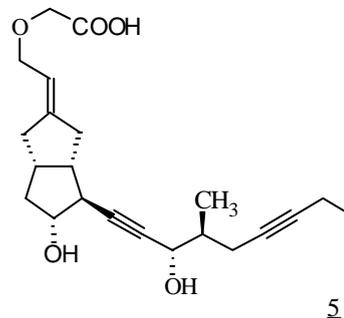


Abb. 5: Cicaprost (5).

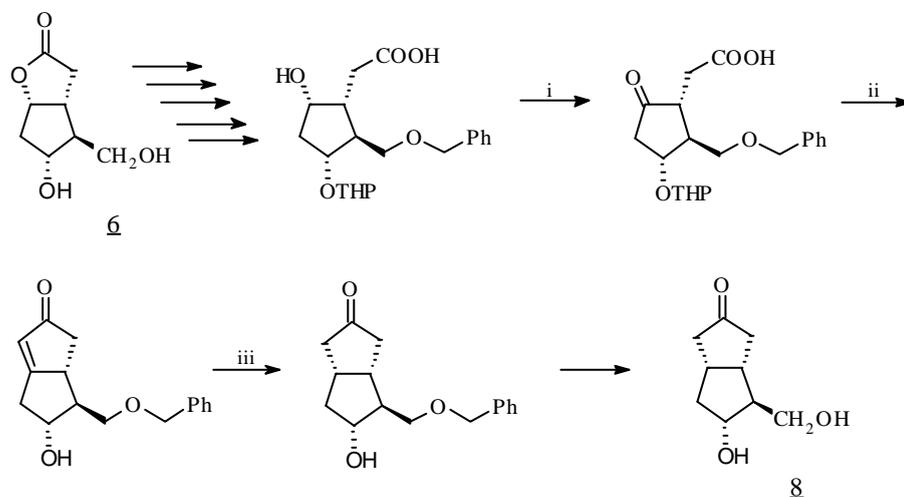
In der Literatur sind zahlreiche Carbacyclin-Synthesen beschrieben worden.^{1,12,13} Die Synthesen erstrecken sich in der Regel über viele Stufen mit entsprechend geringen Gesamtausbeuten. Deshalb

wird gerade in letzter Zeit verstärkt Wert auf die Entwicklung ökonomischer Synthesewege gelegt. Der wohl größte Aufwand und damit die hohen Kosten der Carbacyclin-Synthese gehen auf den Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts zurück.¹⁴

Bei allen bisher beschriebenen Wegen sind zwei Syntheseansätze besonders charakteristisch:

- Synthese über ein chirales monocyclisches Grundgerüst, wie z. B. durch Öffnen des Corey-Lactons¹⁵ (6), welches kommerziell erhältlich ist, und
- Synthese über einen achiralen Bicyclus, wie das Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7).

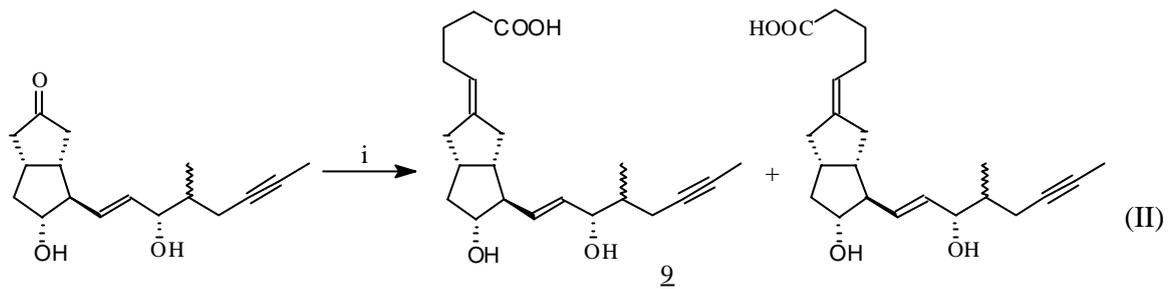
Im ersten Fall (Abb. 6) wird das geschützte Corey-Lacton (6) geöffnet, um nach mehreren Schritten das bicyclische Carbacyclingrundgerüst zu erhalten. Der Einsatz des syntheseaufwendigen Lactons 6 wird zum Teil durch die gewünschte sterische Lage der unteren Seitenketten kompensiert, so daß nur noch die obere Kette mit der exocyclischen Doppelbindung diastereoselektiv eingeführt oder nach einer unselektiven Olefinierung ungewünschtes diastereomeres Olefinierungsprodukt abgetrennt werden muß. Das „Carbalacton“ (8) stellt somit das Syntheseäquivalent zum Corey-Lacton (6) für alle Carbacycline dar. Diese Methode der Carbacyclindarstellung eignet sich besonders dann, wenn kleine Mengen unterschiedlicher Derivate in möglichst wenigen Syntheseschritten hergestellt werden sollen.



i: CrO₃-Aceton-Celite, - 30 °C; ii: Ph₃P=C=C=NPh, Ethylacetat, Rückfluß, EtOH/Toluol, Rückfluß; iii: NEt₃·HCOOH, Pd/C, Toluol, 70 °C

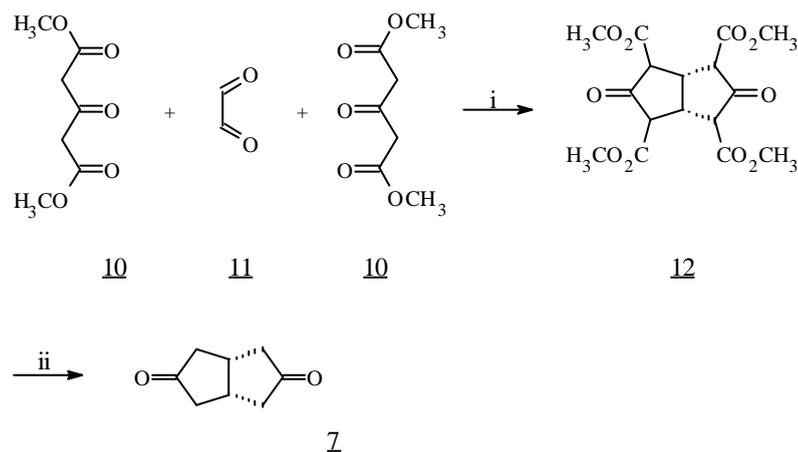
Abb. 6: Darstellung von „Carbalacton“ (8) aus dem Corey-Lacton (6).

Die Einführung der Doppelbindung der α -Seitenkette ist mit einem achiralen Phosphonat bis zu einem de-Wert von 80 % - abhängig von der Art der Substitution der unteren Seitenketten und den Reaktionsbedingungen - möglich, wobei die Diastereomere chromatographisch getrennt werden können. Auf diesem Weg stellte Westermann¹⁶ Iloprost (9) dar (II).



i: $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}^-/\text{KO}^t\text{Bu}$, DME, 0°C , Gesamtausbeute 90 %, de 80 %

Der zweite Syntheseweg zur Darstellung von Carbacyclinen gründet auf der leichten Zugänglichkeit des achiralen, bicyclischen Grundgerüsts von Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion-derivaten über die Weiss-Reaktion¹⁷. Reagieren 2 Äquivalente Dimethyl-3-ketoglutarat (10) mit Glyoxal (11) bei Raumtemperatur, dann entsteht das bicyclische Tetracarboxylat 12. Dieses kann unter saurer Hydrolyse mit nachfolgender Decarboxylierung zu *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7) in einer Gesamtausbeute von 58 % umgesetzt werden¹⁸ (Abb. 7).



i: H_2O , pH 8,6, 25°C , Ausbeute 75 %; ii: 1 M HCl, AcOH, Rückfluß, Ausbeute 77 %

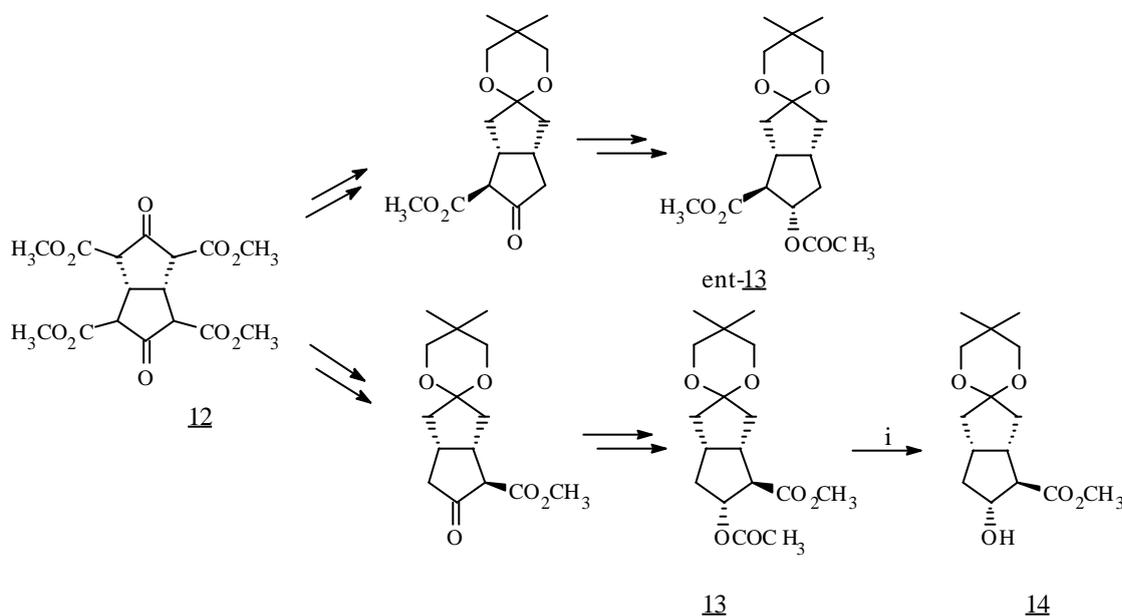
Abb. 7: Darstellung von *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7).

Im Unterschied zum beschriebenen Syntheseweg über das Corey-Lacton (6) müssen am achiralen Bicyclooctanbaustein alle stereogenen Elemente noch aufgebaut werden. Hier scheinen sich in der Literatur zwei Lösungsansätze herauszukristallisieren:

- Selektive partielle Decarboxylierung des Tetracarboxylats 12 mit nachfolgender enzymatischer Racematspaltung und
- stereoselektive Einführung der Seitenketten an den achiralen Bicyclus 7.

Für die erste Synthesestrategie werden hier zwei Verfahren vorgestellt:

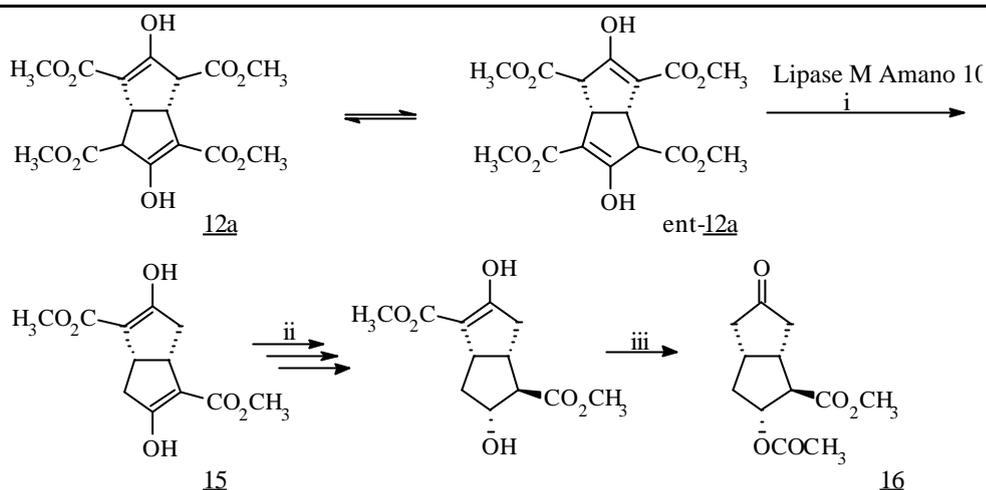
a) Der Tetracarbonsäureester 12 wird zum racemischen Acetat rac-13 umgesetzt, aber nur das Enantiomer 13 wird durch eine enzymatisch-mikrobiologische Hydrolyse in den enantiomerenreinen Alkohol 14 überführt (Abb. 8).¹⁹ Aufgrund des unvermeidbaren Verlustes des Synthesematerials bei einer Racematspaltung von mindestens 50 % ist die Gesamtausbeute bei der Darstellung der enantiomerenreinen Carbacyclinzwischenstufe 14 mit 40 % vergleichsweise niedrig. Trotzdem wird dieses Verfahren im technischen Maßstab von der Schering AG durchgeführt, da es unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten und technischer Durchführbarkeit als das zur Zeit beste erscheint. Aus dem Alkohol 14 sind bereits zahlreiche enantiomerenreine Carbacyclin-Derivate dargestellt worden.²⁰



i: *Alcaligenes paradoxus* ATCC 17713, Ausbeute 40 %, ee 98 %

Abb. 8: Darstellung des enantiomerenreinen Alkohols 14.

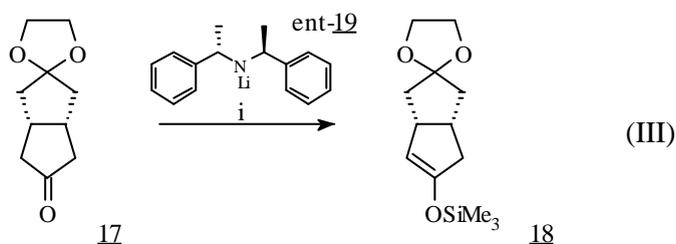
b) Um den zwangsläufigen Verlust von 50 % Synthesematerial bei der Racematspaltung zu vermeiden, schlagen M. Node et al.²¹ ein alternatives Verfahren vor (Abb. 9). Hierbei wird ausgenutzt, daß das Enolat 12a des Ketons 12 unter basischen Bedingungen über eine Keto-Enol-Tautomerie im Gleichgewicht mit seinem Enantiomer ent-12a vorliegt. Aus diesem Gemisch wird selektiv mit einem ee-Wert von 90 % und einer Ausbeute von 20 % mit Lipase M von Amano der C₂-symmetrische Diester 15 gewonnen. Anschließend läßt sich aufgrund des Gleichgewichts des Tetracarboxylats 12a und ent-12a das nicht umgesetzte Enantiomer ent-12a racemisieren und die Racematspaltung erneut durchführen. Bei der anschließenden unselektiven Hydrierung einer der beiden Doppelbindungen des Diesters 15 entsteht aufgrund der Symmetrie nur ein Produkt, welches in wenigen Schritten mit guten Ausbeuten zur Carbacyclinzwischenstufe 16 umgesetzt werden kann.



i: Ausbeute 20 %, ee 90 %; ii: NaBH(OEt)₃, Ausbeute 94 %; LiOH, THF-H₂O; 1 N HCl; CH₂N₂, Ausbeute 73 % (3 Stufen); iii: Ac₂O-Pyridin, Ausbeute 85 %

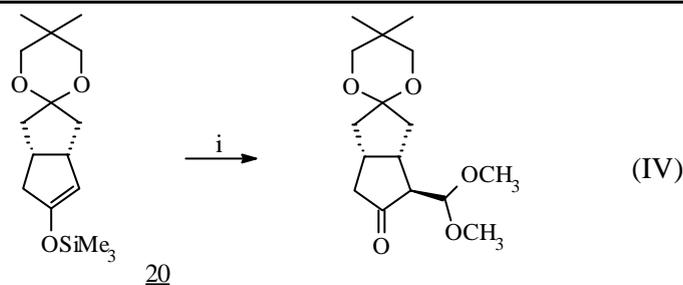
Abb. 9: Darstellung des enantiomerenreinen Diesters 16.

Die zweite Synthesestrategie ist durch eine stereoselektive Anbindung der Seitenketten an den achiralen Bicyclus gekennzeichnet. Gais et al.^{22,23} beschreiben als erste eine Möglichkeit zur Einführung der ω -Seitenkette an den *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-Baustein durch asymmetrische Deprotonierung des Ketons 17 mit guter Stereoselektivität.²⁴ Sie erhielten den Silylenolether 18 mit einem ee-Wert von 80 % (III). Koga et al. erzielten kurz darauf ee-Werte bis zu 94 % unter gleichen Reaktionsbedingungen, aber mit anderen chiralen Lithiumamiden,²⁵ wogegen Leonard²⁶ bislang Enantiomerenüberschüsse bis maximal 72 % erreichte.



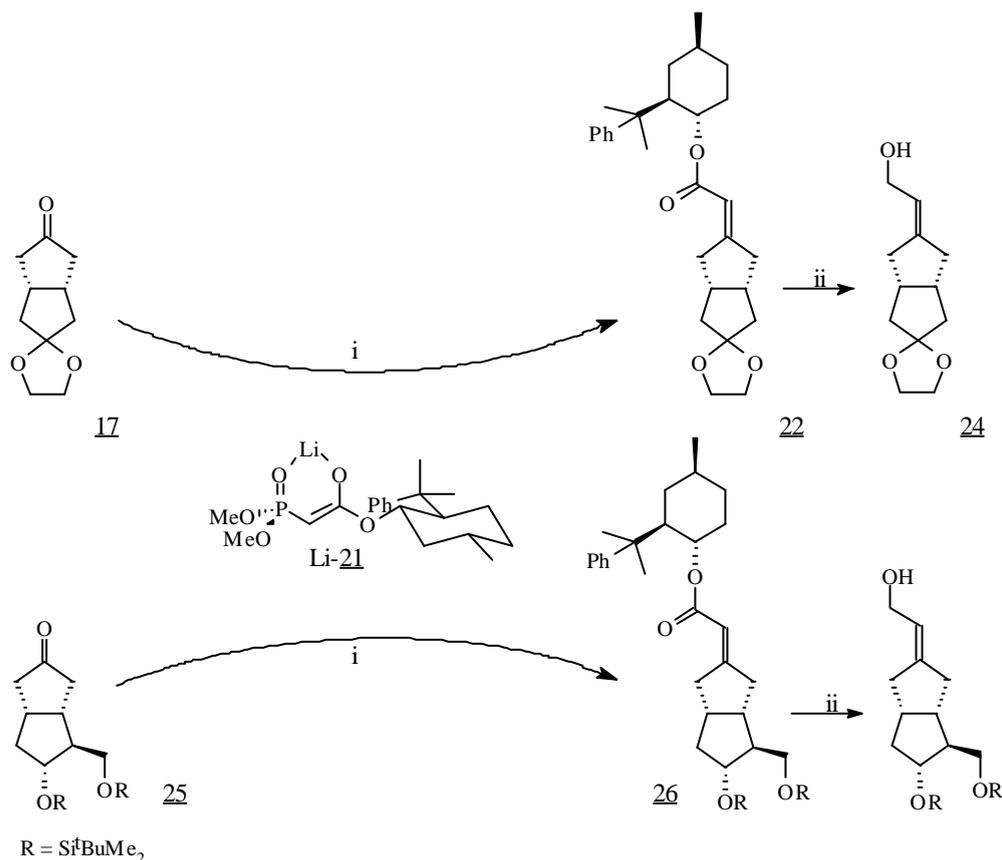
i: TMSCl, Ausbeute 80 %, ee 80 %

Durch Verwendung von Lithium-bis[(*R*)-1-phenylethyl]amid (19) gewann Reuter den stereoisomeren Silylenolether ent-18, der in weiteren Stufen zum gewünschten Carbacyclin-Vorläufer aufgebaut werden kann. Eine Möglichkeit, die ω -Seitenkette einzuführen, könnte die Reaktion des Silylenolether 20 mit Trimethoxymethan und Titan-tetrachlorid sein (IV). Bislang wurde von Reuter²³ noch nicht untersucht, ob der Enantiomerenüberschuß im Reaktionsprodukt erhalten bleibt. Unter den Reaktionsbedingungen nach Mukaiyama²⁷ sollte jedoch keine Racemisierung zu erwarten sein.



i: $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , Ausbeute: 78 %

Auch die α -Seitenkette kann stereoselektiv an den *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-Baustein angebunden werden. Schmiedl²⁸ führte die stereoselektive C-C-Verknüpfung an den Ketonen 17 und 25 mittels einer asymmetrischen HWE-Reaktion durch. Er setzte dabei das chirale Phosphonat 21 mit 8-Phenylmenthol (23) als chiraalem Auxiliar ein. Das Olefin 22 wurde nach 4 d mit einem Diastereomenüberschuß von 90 % und einer Ausbeute von 93 % isoliert (Abb. 10). Die Diastereomeren ließen sich aber nicht säulenchromatographisch trennen.



i: -60°C , THF, Ausbeute 93 %; ii: DIBAH, Ausbeute 90 %

Abb. 10: Diastereoselektive HWE-Reaktionen am *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-Baustein.

Durch Reduktion von 22 mit DIBAH konnte das schwer zugängliche 8-Phenylmenthol (23) mit einer Ausbeute von 96 % racemisierungsfrei zurückgewonnen werden. Der gebildete Allylalkohol 24

entstand ohne Chiralitätsverlust und konnte als Synthesebaustein für die 3-Oxacarbacyclinsynthese dienen. Die Anwesenheit der ω -Seitenkette bei der HWE-Reaktion des Ketons 25 wirkte sich auf die Stereoselektivität nachteilig aus, da das resultierende Olefin 26 mit vergleichbar schlechterem *de*-Wert gebildet wurde (*de* 72 %) (Abb. 10).

Auch eine Modifizierung der unteren Seitenketten von 25 (R = H, *S*[†]BuMe₂ oder Trityl, in verschiedenen Kombinationen) bzw. veränderte Auxiliare (Mentholderivate^{*}) können die Selektivität der asymmetrischen HWE-Reaktion nach Untersuchungen von Rehwinkel et al.²⁹ nicht wesentlich steigern (bester Enantiomerenüberschuß: 82 %).

* 8-Phenylmenthol 23 zeigt eine deutlich bessere Induktion als Menthol. Durch den Wechsel des Auxiliars läßt sich der Diastereomerenüberschuß des jeweiligen aus der HWE-Reaktion gewonnenen Olefins von 44 % auf 72 % steigern.

2 Zielsetzung

In dieser Arbeit sollte aufbauend auf den Ergebnissen von Schmiedl²⁸ und Reuter^{22,23} eine neue asymmetrische Totalsynthese von 3-Oxacarbacyclinen realisiert werden.

Ausgehend vom *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7) beginnt diese Syntheseroute - im Gegensatz zu den bislang publizierten Verfahren - mit der stereoselektiven Einführung der α -Seitenkette mittels einer asymmetrischen HWE-Reaktion. Erst danach soll die ω -Seitenkette durch eine asymmetrische Deprotonierung eingeführt werden. Dabei müßte die bisher bei der Deprotonierung des Monoketons 17 (Abb. 12) erreichte Selektivität durch Induktion der *E*-konfigurierten Doppelbindung in der α -Seitenkette weiter gesteigert werden.

Wichtigste Kriterien für die Realisierung einer weiteren Totalsynthese von Carbacyclinen sind ein möglichst ökonomischer Syntheseweg, hohe Stereoselektivität und Flexibilität bei der Anbindung unterschiedlichster α - und ω -Seitenketten. Retrosynthetisch gesehen (Abb. 11), wäre deshalb der chirale Vorläufer 27 wünschenswert, der schon die entscheidenden 5 stereogenen Elemente am Bicyclus besitzt. Die Aldehydfunktion in der ω -Seitenkette würde einen universellen Aufbau der Seitenkette erlauben, so daß neben 3-Oxacarbacyclin (28) unter anderem auch Cicaprost (5) dargestellt werden könnte. Durch Variationen bei der Veretherung der Hydroxyfunktion in der α -Seitenkette erhält man einen breiten Zugang zu 3-Oxacarbacyclinderivaten. Somit kann die Verbindung 27 auch als das „3-Oxacarbacyclin“-Syntheseäquivalent des Corey-Lactons aufgefaßt werden.

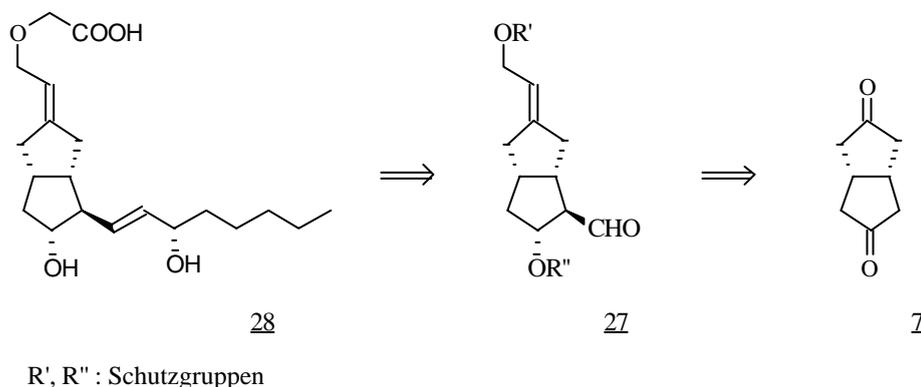
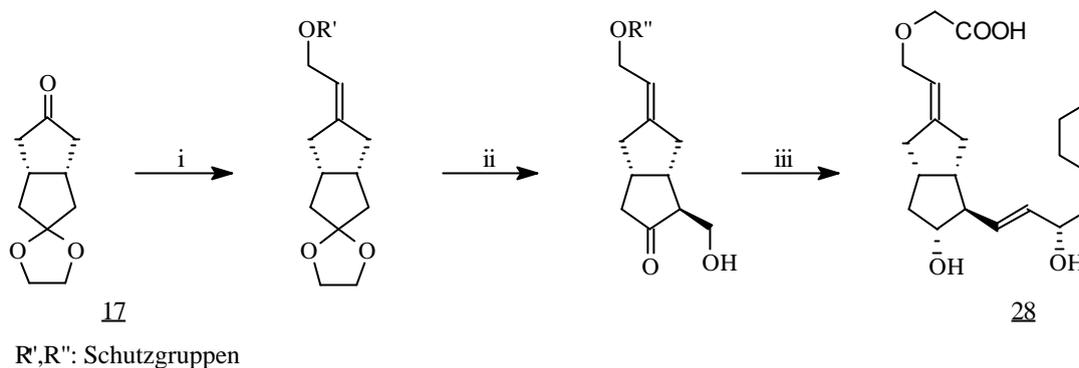


Abb. 11: Retrosynthese von 3-Oxacarbacyclin (28).

Als Zielmolekül der Totalsynthese wurde 3-Oxacarbacyclin (28) - mit der natürlichen ω -Seitenkette des Prostacyclins (1) - gewählt, weil deren Aufbau bereits synthetisch gut untersucht ist

und Modellcharakter für eine große Zahl anderer Seitenketten hat. Der geplante Syntheseweg zur Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28) ist in Abb. 12 skizziert.



i: Asymmetrische HWE-Reaktion; ii: asymmetrische Deprotonierung; iii: Aufbauschritte

Abb. 12: Geplante Synthese von 3-Oxacarbacyclin (28).

Die HWE-Reaktion zum Aufbau der α -Seitenkette sollte neben hoher Stereoselektivität besonders im Hinblick auf Ökonomie optimiert werden. Wichtigste Kriterien waren die Suche nach einem wirtschaftlicheren Auxiliar als das bislang verwendete (+)-8-Phenylmenthol (23) und ein hoher Umsatz bei schneller Reaktionszeit.

Die Einführung der ω -Seitenkette durch asymmetrische Deprotonierung sollte eine Möglichkeit zur Anbindung der gewünschten Aldehydgruppe an den Bicyclooctanbaustein in hohen Ausbeuten und möglichst hoher Stereoselektivität gewährleisten.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Darstellung des *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion-Monoketals 29

Seit der Veröffentlichung der Weiss-Reaktion im Jahr 1968, durch die zahlreiche Bicyclen und Polycyclen leicht zugänglich geworden sind, basieren diverse Naturstoffsynthesen auf dieser Grundlage.^{17,30} Bei der Darstellung von Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7) (Abb. 13) wird - bedingt durch die erhöhte Ringspannung beim *trans*-Isomeren - ausschließlich das *cis*-Isomere gebildet.³¹ Aufgrund der Symmetrie dieser Verbindung sind beide Carbonylfunktionen ununterscheidbar, wodurch die Reaktionsprodukte einer Monosubstitution jeweils identisch werden.

Um jedoch bei Reaktionen mit der Carbonylfunktion ausschließlich monosubstituierte Produkte zu erhalten, sollte eine der beiden Gruppen zuvor geschützt werden. In der Regel wird dazu eine spiegelsymmetrische Ketalschutzgruppe verwendet, wodurch das resultierende Monoketal trotz der zwei in den Brückenköpfen entstehenden Chiralitätszentren aufgrund seiner meso-Form achiral bleibt.

Die Wahl der Schutzgruppe fällt hierbei auf das 5,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-Ketal, weil das Monoketal 29 kristallin ist. Es lässt sich bei der Darstellung durch Umkristallisation leichter aufreinigen und ist bei der Lagerung stabiler gegen Umketalisierung als das häufiger eingesetzte, ölig-viskose 1,3-Dioxolan-Ketal 17 (Abb. 13). Die beiden zusätzlichen Methylgruppen in 29 versprechen eine Verbesserung der Selektivität der nachfolgenden stereoselektiven Reaktionen, weil sie den konkaven Halbraum des Bicyclus noch stärker abschirmen sollten.

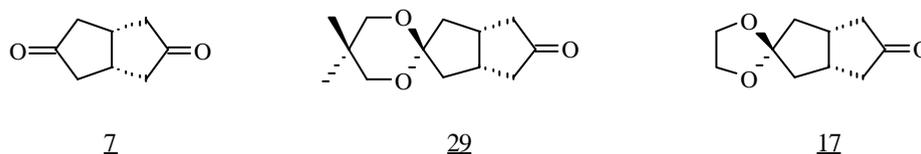


Abb. 13: Dion 7, Monoketal 29 und Ketal 17.

Zur Darstellung des Ketals 29 werden zuerst beide Carbonylgruppen ketalisiert und anschließend eine Schutzgruppe selektiv abgespalten (Abb. 14). Diese Zweistufensynthese²³ nutzt die kinetisch kontrollierte Deketalisierung, da sich beim Diketal 30 eine Schutzgruppe statistisch ca. 2 mal

schneller als beim Monoketal 29 abspalten läßt. Dadurch kann die Reaktion so gesteuert werden, daß sich fast kein Diketal 30 mehr in der Reaktionsmischung befindet. Anderenfalls erhält man bei der einstufigen Reaktion des Dions 7 mit einem Äquivalent 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol durch Gleichgewichtseinstellung Dion : Monoketal : Diketal im Verhältnis von 25 : 50 : 25.³² Das Gemisch kann zwar chromatographisch aufgetrennt werden, aber die Ausbeute am Monoketal 29 ist insgesamt niedriger, und die Aufreinigung ist aufwendiger, da der Anteil am Diketal 30 und Dion 7 größer ist. Beide Verbindungen können allerdings - jeweils unabhängig vom Syntheseweg - erneut in die Ketalisierungsreaktion eingesetzt werden.

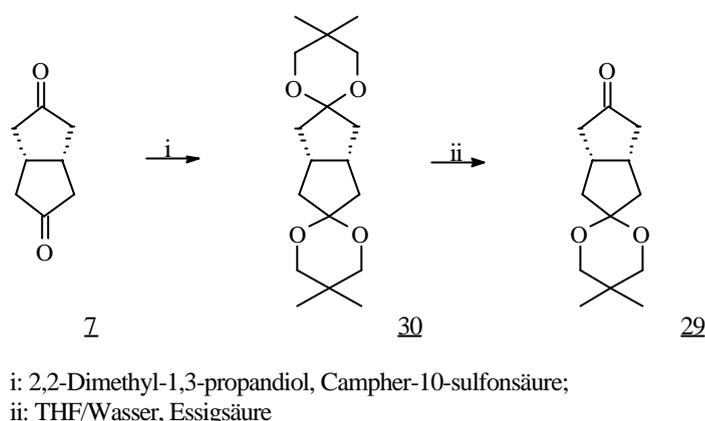


Abb. 14: Darstellung des Monoketals 29.

Bei der Durchführung der zweistufigen Darstellung des Monoketals 29 erhielt man das Diketal 30 mit einer Ausbeute von 82 % und das Produkt 29 in der zweiten Stufe mit einer Ausbeute von 32 %, also mit einer Gesamtausbeute von nur 26 %. Dieses unerwartet schlechte Reaktionsergebnis war auf apparativ bedingte, geringe Temperaturschwankungen zurückzuführen, die sich auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Deketalisierung sehr stark auswirkten. Dadurch war eine genaue Reaktionskontrolle nicht möglich. Da die Reaktion - zur Vereinfachung der chromatographischen Aufreinigung des Monoketals 29 - erst abgebrochen wurde, als nur noch wenig Diketal 30 im Reaktionsgemisch vorhanden war, fand man bereits einen erhöhten Anteil an Dion 7 vor. Die von Reuter²³ beschriebene Gesamtausbeute von 55 % wurde nicht erreicht, wobei allerdings das deketalisierte Dion 7 fast quantitativ zurückgewonnen werden konnte. Das Monoketal 29 ließ sich über mehrere Jahre bei + 4 °C ohne Anzeichen einer Zersetzung lagern.

3.2 Einführung der α -Seitenkette mittels asymmetrischer HWE-Reaktion

3.2.1 Auswahl und Darstellung der chiralen Phosphonate

Die leichte Zugänglichkeit des bicyclischen Monoketals 29 ist mit der meso-Struktur untrennbar verbunden, welche den Verlauf der in dieser Arbeit durchgeführten Totalsynthese von 3-Oxacarbacyclin (28) prägt und den entscheidenden Unterschied im Vergleich zu den literaturbekannten Synthesen darstellt. Die neue Synthese beginnt mit dem Bruch der Symmetrie des Monoketons 29 durch den stereoselektiven Aufbau der α -Seitenkette.

Dazu sind zahlreiche Möglichkeiten denkbar, die α -Seitenkette am Monoketon 29 unter Ausbildung einer Doppelbindung stereoselektiv einzuführen, wobei bislang nur wenige reagenzkontrollierte Methoden für achirale Ketone in der Literatur bekannt sind.^{10a,13c,33} Als erster und bisher einziger hat Schmiedl Untersuchungen zur asymmetrischen Einführung einer Doppelbindung am achiralen Monoketal 17 mittels einer asymmetrischen HWE-Reaktion (siehe Kapitel 1) beschrieben.²⁸ Weitere asymmetrische HWE-Reaktionen mit anderen prochiralen Ketonen sind kaum bekannt und in der Regel nur an Cyclohexanonderivaten untersucht.^{13c,34,35,36,37}

Um die gewünschte stereoselektive Anknüpfung der Doppelbindung zu erreichen, wird ein induzierendes Auxiliar an ein Phosphonat angebunden, wobei hierbei im allgemeinen zwei verschiedene Strategien verfolgt werden. Entweder kann das Auxiliar an die Kohlenstoffkette des Phosphonats (z. B. über einen Ester) oder direkt an den Phosphor gebunden werden.³⁸ Das führt dann bei der Olefinierung dazu, daß das Auxiliar im ersten Fall auf das Reaktionsprodukt übertragen wird und im zweiten Fall am Phosphor verbleibt. Im ersten Fall können die entstehenden Stereoisomere des Olefins häufig leichter im Hinblick auf Selektivität untersucht werden, da sie Diastereomere sind; das Reaktionsprodukt muß dann allerdings in einem zusätzlichen Schritt vom Auxiliar befreit werden, wobei letzteres in der Regel racemisierungsfrei zurückgewonnen werden kann. Anhand eines literaturbekannten Beispiels soll jede dieser beiden Strategien, der stereoselektiven Einführung der C-C-Doppelbindung durch eine asymmetrische HWE-Reaktion, kurz erläutert werden:

Tömösközi beschrieb 1962 die erste asymmetrische HWE-Reaktion eines prochiralen Ketons.³⁹ Er verwendete enantiomerenreinen Diethoxyphosphorylessigsäurementhylester (31) bei der Reaktion

mit 4-Methylcyclohexanon (32) und erhielt die beiden diastereomeren Ester 33, die anschließend verseift wurden. Das resultierende Essigsäurederivat 34 will er mit einer optischen Reinheit von 56 % erhalten haben (Abb. 15), wobei spätere Untersuchungen von Hanessian^{34a} zeigten, daß die ee-Werte deutlich geringer ausfallen.

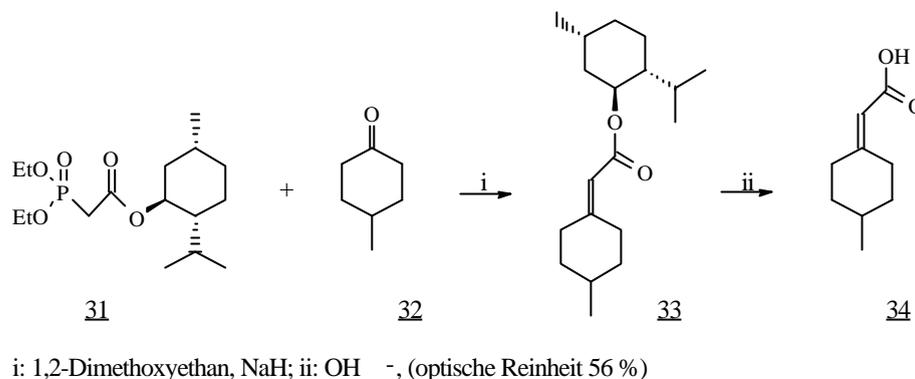
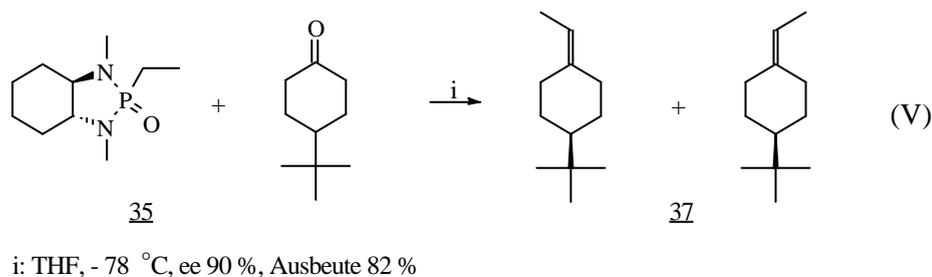


Abb. 15: Asymmetrische HWE-Reaktion nach Tömösközi mit Menthol als chiraalem Auxiliar.

Hanessian et al.^{34a} verwendeten das bicyclische enantiomerenreine Phosphonamid 35 aus dem C₂-symmetrischen, chiralen *trans*-Cyclohexandiamin 36 (Abb. 18). Mit einem Enantiomerenüberschuß von 90 % und in einer Reaktionszeit von 1 h entstand das axial chirale Reaktionsprodukt 37 in guten Ausbeuten (V). Eine entsprechende asymmetrische HWE-Reaktion zur Synthese chiraler α,β -ungesättigter Ester, die die gleichzeitige Einführung des Sauerstoffs in die 3-Position der α -Seitenkette ermöglicht, wurde bislang nicht beschrieben.



Im Vergleich zu diesen beiden Beispielen mangelt es dem Phosphonat 21 von Schmiedl (Kapitel 1) zur Synthese chiraler α,β -ungesättigter Ester bislang an schlechter Verfügbarkeit* des (+)-8-Phenylmenthols (23) und langen Reaktionszeiten der HWE-Reaktion. Zur erfolgreichen Durchführung der 3-Oxacarbacyclin-Totalsynthese sind neben preiswertem Zugang und kurzer Reaktionszeit auch hohe Induktion und Ausbeute entscheidende Anforderungen an die Auswahl des Phosphonats.

* Die Darstellung erfolgt in 8 Stufen ausgehend von (-)-Citronellol nach Corey bzw. Scharf mit einer maximalen Gesamtausbeute von 20 %.

Auf der Suche nach einem Phosphonat mit diesen Anforderungen überzeugt Hanessian mit kurzen Reaktionszeiten bei hohen e_e -Werten. Deshalb wurden zu Phosphonat 43 verwandte Phosphonate dargestellt, um die asymmetrische HWE-Reaktion am Monoketon 29 näher zu untersuchen. Bei der Auswahl der Phosphonate wurden verschiedene Aspekte berücksichtigt:

- Sitzt das Auxiliar bzw. dessen chirales Zentrum in unmittelbarer Umgebung zum Phosphor, sollte der Einfluß des Chiralitätszentrums auf die Induktion größer sein als bei der vergleichsweise entfernten Anbindung nach Tömösközi über eine Esterfunktion.
- Cyclische Phosphonate⁴⁰ können aufgrund eines unbeweglicheren Ringgerüsts nur eine eingeschränktere Zahl von Übergangszuständen einnehmen. Dadurch sollte die Trajektorie des angreifenden Reagenzes sterisch weniger gehindert sein, was die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Zusätzlich wird die Reaktion durch Aufhebung der Ringspannung beim Übergang vom tetraedrischen zum trigonal-bipyramidal-substituierten Phosphor im Oxaphosphetan beschleunigt.⁴¹ Dieser Effekt ist bei 5-Ringen am stärksten und wirkt sich im Vergleich zu offenkettigen Systemen durch eine Reaktionsgeschwindigkeitssteigerung um den Faktor 20 aus. Durch die erhöhte Geschwindigkeit wird die Gleichgewichtseinstellung bzw. Rückreaktion der Zwischenprodukte vermindert, und die Produkte werden eher kinetisch gebildet, was zu einem veränderten *E/Z*-Verhältnis führt.
- Eine Verbesserung der Induktion kann auch durch ein symmetrisches Auxiliar bewirkt werden. Durch eine C_2 -Symmetrie wird das Phosphoratom im cyclischen Phosphonat nicht chiral, so daß bei dessen Darstellung ausschließlich ein Stereoisomer entstehen kann. Dadurch wird die Zahl der diastereomeren Übergangszustände bei der HWE-Reaktion eingeschränkt.

Für ein entsprechendes Phosphonat mit diesen Eigenschaften empfiehlt sich also ein chirales C_2 -symmetrisches Diol oder Diamin als Auxiliar.⁴² Dieses kann nach Hanessian³⁴ mit einem Phosphordichlorid unter Ausbildung eines cyclischen Phosphonats reagieren, wobei das frei werdende HCl mit einem tertiären Amin abgefangen wird. Zusätzlich sollte das Phosphonat in β -Position eine Esterfunktion^{34d} besitzen. Auf diese Weise wird der gewünschte Sauerstoff in die α -Seitenkette des darzustellenden 3-Oxacarbacyclins (28) plaziert und zusätzlich die Acidität und damit die Stabilität des Phosphonats erhöht, was zu höheren Ausbeuten der HWE-Reaktion führen sollte.

Das für den Ringaufbau des Phosphonats benötigte Dichlorid 38 kann in großen Mengen aus preiswertem Triethylphosphonoacetat (39) durch Erhitzen in Phosphorpentachlorid mit Ausbeuten über 90 % gewonnen werden (Abb. 16).⁴³ Es stellt damit einen universellen und in großen Mengen zugänglichen Synthesebaustein zur Bildung von cyclischen Phosphonaten dar. Bei der Auswahl

chiraler Diole oder Diamine mit C_2 -Symmetrie ist besonders zu beachten, daß sie möglichst leicht und in größeren Mengen zugänglich sein sollten.

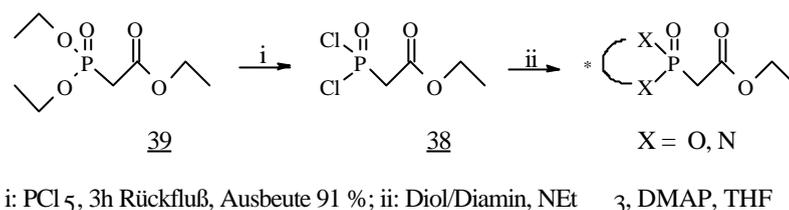


Abb. 16: Darstellung des Dichlorophosphonoacetats 38 zur Gewinnung cyclischer Phosphonate.

Unter Berücksichtigung der dargelegten Kriterien wurden drei Auxiliare zur Darstellung von Phosphonaten ausgewählt, die im folgenden vorgestellt werden:

a) Darstellung des Mannitolphosphonats 40

Unter saurer Katalyse wurde Mannitol (41) mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd zum Diketal 42 umgesetzt,⁴⁴ welches durch Umkristallisation gereinigt wurde. Dieses wurde vorläufig nur in 3 % Ausbeute (5.1 g) rein isoliert, da weitere Kristallisationsfraktionen immer noch Verunreinigungen enthielten. Die reinen Kristalle wurden nach Narasaka³⁵ mit 2.6 Äquivalenten Dichlorophosphonat 38, 5 Äquivalenten Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP 24 h in THF bis zum vollständigen Umsatz des Diols 42 erhitzt. Man erhielt das Phosphonat 40 als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 18 % (0.87 g). Da die Synthese nicht optimiert und bei der Aufreinigung durch Kristallisation nur die erste Fraktion des Diols 42 verwendet wurde, können beide Ausbeuten deutlich gesteigert werden (Abb. 17).

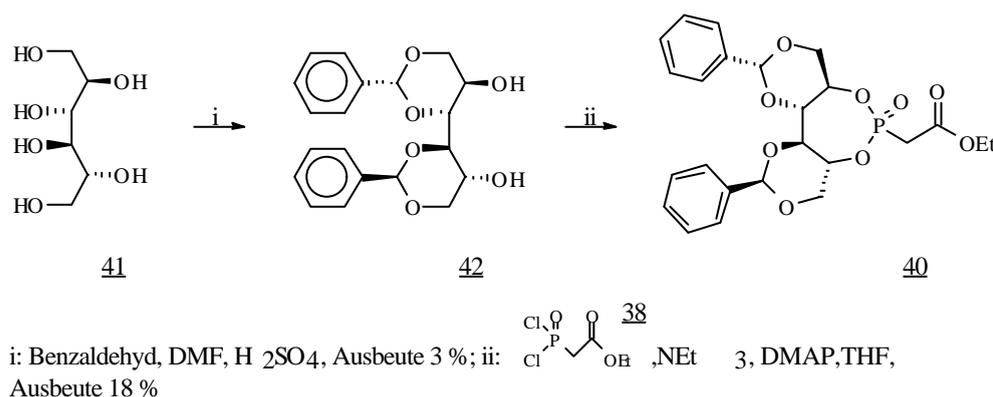


Abb. 17: Darstellung des Mannitolphosphonats 40.

b) Darstellung des Cyclohexanphosphonsäurediamids 43

Mit natürlicher Weinsäure wurde *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (*rac*-44) nach Gasbol⁴⁵ racematgespalten und das gewonnene *R,R*-Diamin 44 mit einer Ausbeute von 63 % gewonnen.

Die Gewinnung des *S,S*-Enantiomeren ent-44, ebenfalls durch Racematspaltung mit natürlicher Weinsäure, wäre im Anschluß möglich, so daß beide Enantiomere zugänglich sind. Anschließend wurde das Bisformamid 45 durch Umesterung in siedendem Ameisensäureethylester mit einer Ausbeute von 76 % gewonnen. Dieses reduzierte man mit LAH in Ether und erhielt das sekundäre Diamin⁴⁶ 36, welches mit einer unidentifizierten, nicht abtrennbaren Verbindung verunreinigt war, mit einer korrigierten Ausbeute (nach Gaschromatographie) von 23 %. Schließlich setzte man das Produktgemisch nach Hanessian³⁴ mit dem Dichlorophosphonat 38 in THF bei 0 °C um, wobei nur Phosphonat 43 neu entstand. Durch Säulenchromatographie konnte die unidentifizierte Verbindung abgetrennt und Verbindung 43 vorgereinigt werden. Schließlich erhielt man durch Umkondensation bei 150 °C und 0.005 mbar das reine Phosphonat 43 in einer Ausbeute von 21 % (1.20 g) (Abb. 18).

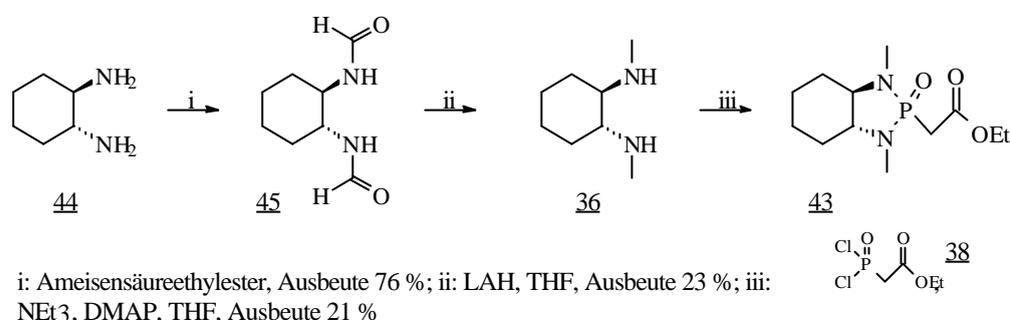
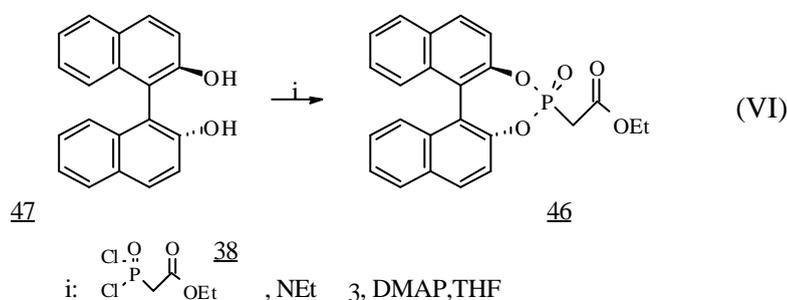


Abb. 18: Darstellung des Cyclohexanphosphonsäurediamids 43.

c) Darstellung des Binaphtholphosphonats 46

Enantiomerenreines, käufliches (*R*)-Binaphthol⁴⁷ (47) wurde mit dem Dichlorophosphonat 38 nach Fuji³⁶ umgesetzt. Das Produktgemisch konnte aber weder durch verschiedene chromatographische Methoden noch durch Kristallisation gereinigt werden, so daß man nur das ungereinigte Phosphonat 46 zur Verfügung hatte (VI).



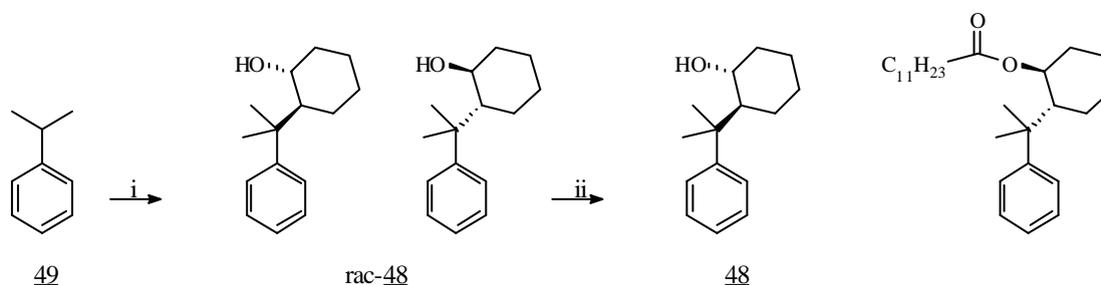
Die schlechten Ausbeuten^{54b} der beschriebenen Darstellungen der cyclischen Phosphonate beruhen wahrscheinlich auf Polymerisationsreaktionen der Edukte oder Zersetzung der Phosphonate bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische. Ein unvollständiger Umsatz kann hingegen

ausgeschlossen werden, da beim Abbruch der Reaktion mit dem Dichlorophosphonat 38 das Auxiliar immer abreagiert war (DC). Eine Steigerung der Ausbeute der Phosphonate ist bei Verwendung des Dichlorophosphonats 38 sicherlich möglich,⁴⁸ wobei eine stärkere Verdünnung des Reaktionsgemisches besonders vielversprechend ist. Außerdem kann eine gesteigerte Zugabe eines tertiären Hilfsamins eine Hydrochlorierung und die damit verbundene Deaktivierung des chiralen Amins - mit dem bei der Cyclisierung gebildeten HCl - weitestgehend verhindern.

Die hohen ee-Werte und die guten Ausbeuten der von Schmiedl durchgeführten HWE-Reaktionen regen an, durch Modifizierung des Phosphonats 21 die entsprechende HWE-Reaktion wirtschaftlicher zu gestalten. Hierzu sollte 8-Phenylmenthol (23) durch ein ähnliches leichter zugängliches Auxiliar substituiert werden. Außerdem könnte durch gezielte Veränderungen der Reaktionsbedingungen die Geschwindigkeit der Reaktion unter Beibehaltung der Stereoselektivität gesteigert und somit dem zweiten wesentlichen Manko dieser Reaktion entgegengewirkt werden.

Ein vielversprechendes, leicht modifiziertes Auxiliar wäre das 8-Phenylnormenthol (48), dessen Darstellung von Comins et al.⁴⁹ (s. auch Whitesell⁵⁰) beschrieben ist und enantiomerenrein im Multigramm-Maßstab durch enzymatische Racematspaltung in 2 Stufen gewonnen werden kann. Im Vergleich zum 8-Phenylmenthol (23) unterscheidet sich die Verbindung lediglich durch das Fehlen der Methylgruppe am Cyclohexanring.

Das 8-Phenylnormenthol (*rac*-48) wurde aus Cumol (49), Lochmann-Schlosser-Base⁵¹ und Cyclohexenoxid dargestellt (75 % Ausbeute, 204 g), wobei ausschließlich die *trans*-konfigurierte Verbindung *rac*-48 entstand (Bestätigung der relativen Konfiguration durch die Kopplungskonstante im ¹H-NMR-Spektrum zwischen den Cyclohexan-Protonen an C-1 und C-2). Aus dem Racemat wurde selektiv das nicht gewünschte Enantiomer *ent*-48 mit Laurinsäure und Anwesenheit von Amano Lipase AY 30 verestert.

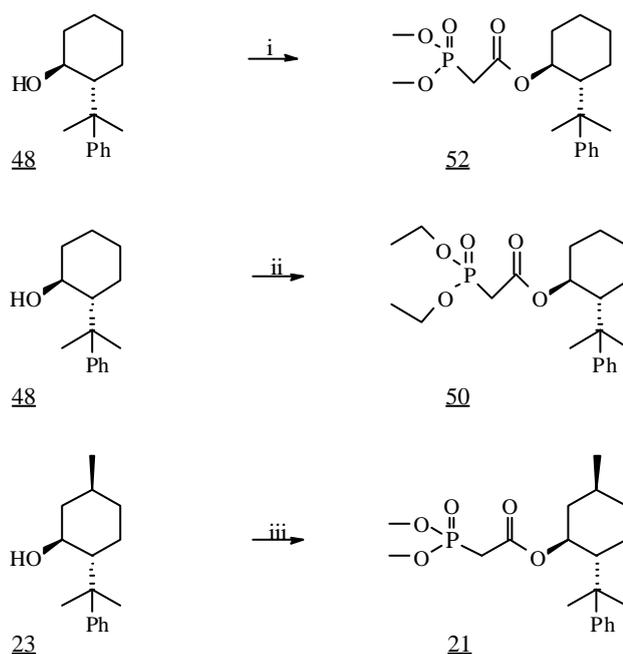


i: 1. KO^tBu, BuLi, Cyclohexan, 2 d, 2. Cyclohexenoxid, 3 h, Ausbeute 75 %; ii: 3mal: Laurinsäure, Amano Lipase AY, 3d, Cyclohexan, Gesamtausbeute 85 %, ee > 98 %

Abb. 19: Darstellung des enantiomerenreinen 8-Phenylnormenthols (48).

Anschließend wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol 48 zusammen mit der überschüssigen Laurinsäure destillativ aus dem Gemisch abgetrennt. Die Enantiomerentrennung wurde zwei weitere Male durchgeführt, bis man den Alkohol 48 (≥ 98 % ee, Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit (+)-Pr(tfc) $_3$ in CDCl_3) enantiomerenrein mit 85 % Ausbeute erhielt (Abb. 19). Der dritte und letzte Durchgang der Enantiomerentrennung wäre vermeidbar gewesen, wenn man beim ersten Durchgang die Esterbildung bis zu einem höheren Umsatz hätte laufen lassen.

8-Phenylnormenthol (rac-48 bzw. 48) wurde mit Trimethylphosphonoacetat (51) nach der Vorschrift von Takano et al.⁵² umgesetzt. Man erhielt das Phosphonat rac-52 bzw. 52 nach 5 d Erhitzen mit jeweils 80 % Ausbeute. Unter identischen Bedingungen wurde daraufhin das racemische 8-Phenylnormenthol (rac-48) mit dem preiswerteren Triethylphosphonoacetat (39) zu 50 umgesetzt (31 % Ausbeute). Schließlich ließ man das enantiomerenreine 8-Phenylmenthol (23) mit Trimethylphosphonoacetat (51) reagieren. 21 wurde in 99%iger Ausbeute isoliert (Abb. 20). Das für die Synthese von 21 benötigte enantiomerenreine 8-Phenylmenthol (23) war zuvor nach einer Vorschrift von Scharf et al.⁶³ hergestellt worden.



i: Trimethylphosphonoacetat, DMAP, Toluol, Ausbeute 80 %; ii: Triethylphosphonoacetat, DMAP, Toluol, Ausbeute 31 %; iii: Trimethylphosphonoacetat, DMAP, Toluol, Ausbeute 99 %

Abb. 20: Darstellung der 8-Phenylmenthol- und 8-Phenylnormentholphosphonate 52, 50 und 21.

Besonders erwähnenswert ist, daß außer dem Mannitolphosphonat 40 beide Enantiomere der Phosphonate ähnlich gut zugänglich sind und somit eine Flexibilität bei der Darstellung beider möglichen enantiomeren Olefine gewährleistet ist.

3.2.2 Asymmetrische HWE-Reaktion

Die HWE-Reaktion ist als eine der wichtigsten Methoden zur C-C-Verknüpfung weit verbreitet.⁵³ Sie läuft in der Regel noch bei tiefer Temperatur mit hoher Ausbeute ab und ist mit einer größeren Variationsbreite an Carbonylverbindungen einsetzbar als die Wittig-Reaktion. Außerdem wird als Nebenprodukt nicht Triphenylphosphinoxid, sondern ein Phosphatester gebildet, der wasserlöslich ist und daher leichter bei der Aufarbeitung abgetrennt werden kann. Trotz häufiger Anwendung der HWE-Reaktion existieren nur wenige Beispiele zu asymmetrischen HWE-Reaktionen achiraler Ketone;^{37a,54} sie sind von Rein⁵⁵ jüngst zusammengefaßt worden.

Um die Stereoselektivität asymmetrischer HWE-Reaktionen zu erklären, schlägt Hanessian³⁴ einen Mechanismus für die Reaktion des 4-Methylcyclohexanons (32) mit dem chiralen cyclischen Phosphonat 35 vor. Nach dessen Deprotonierung greift das Phosphonatanion 53 bevorzugt die sterisch weniger gehinderte Seite des prochiralen Ketons an und reagiert zu den zwei konformativ stabilen Oxianionen* 54, die zueinander - aufgrund des Auxiliars - diastereomer sind. Die Anionen 54 zerfallen über eine viergliedrige Zwischenstufe (Oxaphosphetananion 55), in der sich das Sauerstoffanion äquatorial und die elektronegativen Stickstoffe apical ausrichten, zu den enantiomeren Olefinen 56 (Abb. 21).

Die Konfiguration der entstehenden Doppelbindung hängt bei diesem vorgeschlagenen Mechanismus von der Stereoselektivität des ersten Schrittes bei der Ausbildung der C-C-Bindung bzw. bei Reversibilität von der Rückreaktion der Oxianionen 54 in die Edukte ab. Ob allerdings ein Gleichgewicht vorliegt oder eine Rolle spielt, ist bislang nicht endgültig gesichert. Letztlich kann die Bildung der Doppelbindung nur dann erfolgen, wenn Phosphor und Carbonylsauerstoff syn zueinander stehen. Zur Veranschaulichung sind deshalb beide Oxianionen 54 nochmals aus einer anderen räumlichen Perspektive abgebildet. Ausgehend von einer Bevorzugung der äquatorialen Lage der Methylgruppe des Ketons 32 aus energetischen Gründen, sollte der Angriff des Phosphonats 35 nur von einer Seite stattfinden und das entsprechende Olefin 56 im Überschuß entstehen.

* Insgesamt sind 4 diastereomere Oxyanionen denkbar.

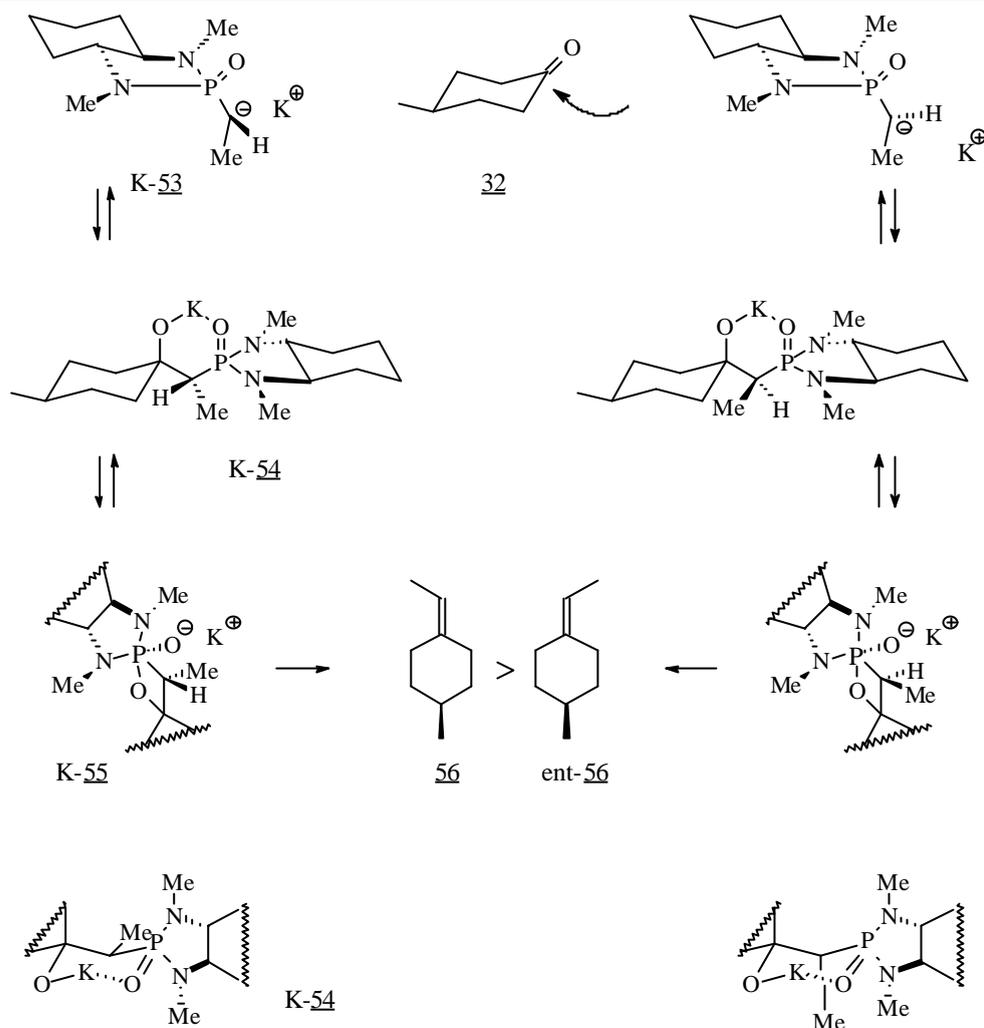


Abb. 21: HWE-Reaktionsmechanismus mit dem cyclischen Phosphonat **35** nach Hanessian.

Neben Größe und Art der Substituenten ist die Stereoselektivität aber auch vom Lösungsmittel, Kation und von der Temperatur abhängig. Hauptsächlich wirken sich diese Reaktionsparameter auf den ersten Schritt der HWE-Reaktion aus. Keiner dieser Faktoren ist besonders groß, aber die Kombination aller Effekte führt letztendlich zu einem unterschiedlichen Ausmaß der Bildung der einzelnen Stereoisomere.

Asymmetrische HWE-Reaktion mit cyclischen Phosphonaten sind bislang am Monoketon **29** noch nicht untersucht worden. Wird der von Hanessian vorgeschlagene Mechanismus auf den Bicyclus übertragen (Abb. 22), dann lassen sich auch mit dem Anion des Phosphonoacetats **43** jeweils zwei diastereomere Oxianionen **57** und Oxaphosphetananionen **58** formulieren. Bei der Gegenüberstellung mit 4-Methylcyclohexanon (**32**) zeigt sich das Monoketon **29** von der konkaven Seite sterisch noch stärker gehindert, und eine vergleichsweise gesteigerte Selektivität bei der Annäherung beider Verbindungen ist zu erwarten. Ebenso sollte der sterische Anspruch des Phosphonats **43** aufgrund des Austauschs der Methylestergruppe gegen eine

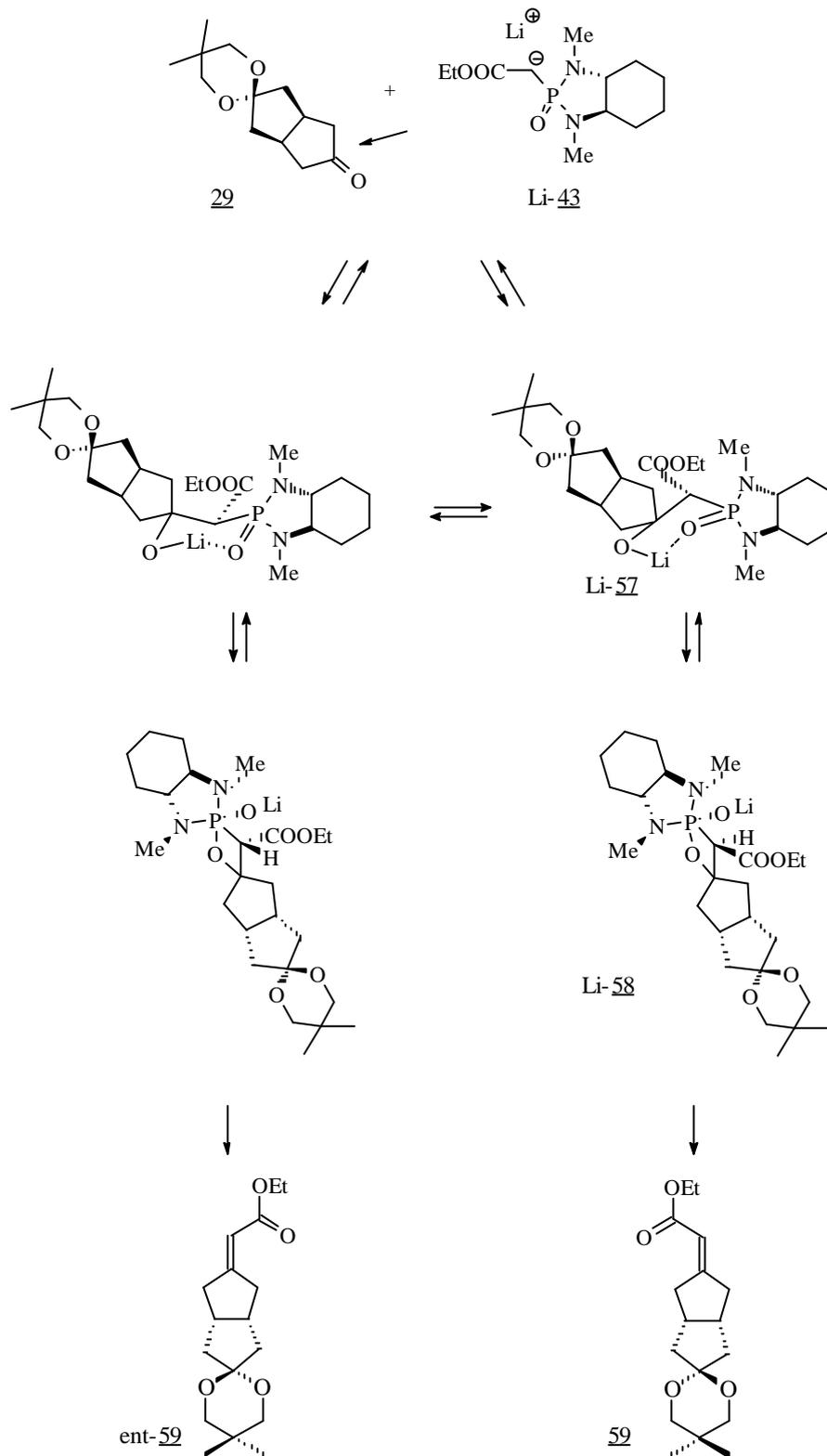


Abb. 22: Mechanismus der HWE-Reaktion des Monoketons **29** mit dem Anion des Phosphonats **43** in Anlehnung an den von Hanessian vorgeschlagenen Mechanismus (vgl. Abb. 21).

Ethylesterfunktion steigen. Dadurch wird aus energetischen Gründen der sesselförmige Sechsring so

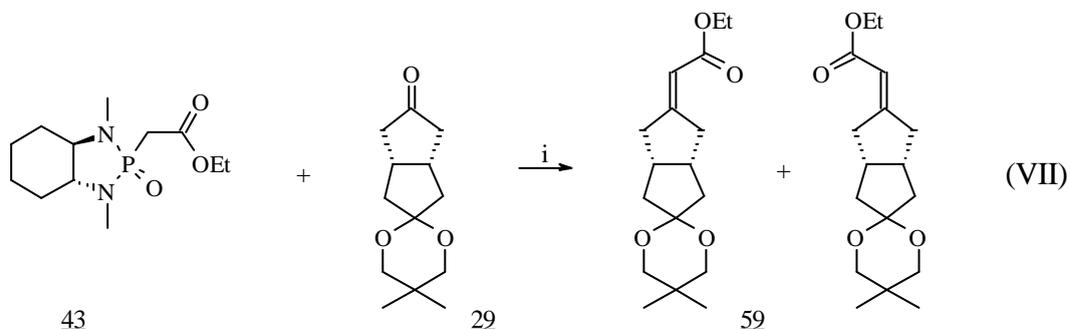
umklappen, daß die Ethylestergruppe in der äquatorialen Position zu liegen kommt.

Daß die Ketalschutzgruppe vom Monoketon 29 den konkaven Halbraum durch ihre Lage zusätzlich abschirmt - wie von Reuter und Schmiedl vermutet - bleibt durch Tieftemperatur-NMR-Untersuchungen in THF bei - 60 °C und - 100 °C allerdings unbestätigt. Die Spektren zeigen eine uneingeschränkte Beweglichkeit der beiden 5-Ringe des Bicyclus auf der NMR-Zeitskala, wogegen der 6-Ring eingefroren ist. Aufgrund der dachartigen Struktur des Bicyclus erscheint es aus dynamischen Überlegungen trotzdem plausibel, statistisch mit einer erhöhten Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Ketalschutzgruppe auf der konkaven Seite zu rechnen. Außerdem sollte der sterische Anspruch der auf der konkaven Seite des Bicyclus enger zusammengedrängten Protonen nicht unterschätzt werden.

Zur Überprüfung des postulierten Mechanismus wurde die Reaktivität und Selektivität der asymmetrischen HWE-Reaktion cyclischer Phosphonate am Monoketon 29 bestimmt. Dazu wurden die dargestellten Phosphonate bei verschiedenen Reaktionstemperaturen untersucht.

Mit dem *trans*-Cyclohexanphosphonsäurediamid 43 stellte man unter Reaktionsbedingungen in Analogie zu Hanessian bei - 78 °C auch nach 70 h keinen Umsatz des Monoketons 29 fest. Deshalb mußte die Reaktionstemperatur auf - 50 °C erhöht werden, und man erhielt das Olefin 59 mit einer Ausbeute von 17 % nach 7 d und einem ee-Wert von 61 % (Shift-¹H-NMR-Spektrum, (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol in C₆D₆) (VII). Bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C stieg die Ausbeute auf 33 % nach nur 17 h; der ee-Wert sank jedoch auf 14 %. Das nicht umgesetzte Monoketon 29 ließ sich in allen Fällen unzersetzt zurückgewinnen.

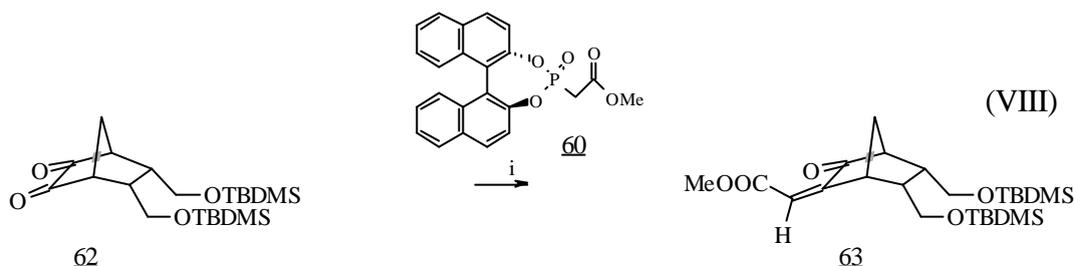
Da bei Untersuchungen von Beaudoin⁵⁶ verwandte HWE-Reaktionen von methylsubstituierten Cyclopentanonderivaten mit Derivaten des Phosphonamids 35 zu ähnlich schlechten Umsätzen und Selektivitäten führten, wird die Annahme gefestigt, daß auch das Phosphonat 43 für asymmetrische HWE-Reaktion an 5-Ring-Systemen nicht geeignet ist.⁵⁶



i: THF, BuLi, - 50 °C, 7 d, ee 61 %, Ausbeute 17 %

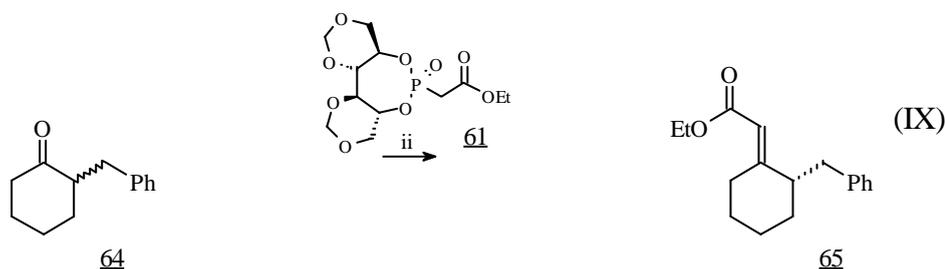
Durch eine Vergrößerung des Rings des cyclischen Phosphonats könnten Übergangszustände ermöglicht werden, die beim Cyclohexanphosphonsäurediamid 43 aufgrund der geringeren Beweglichkeit des 5-gliedrigen Rings kaum vorstellbar sind. Im Unterschied zum *trans*-Cyclohexanphosphonsäurediamid 43 ist der Phosphor beim Binaphtholphosphonat 46 nicht in einem 5-gliedrigen sondern in einem 6-gliedrigen und beim Mannitolphosphonat 40 in einem 7-gliedrigen Ring eingebunden. Die zu erwartende Reaktivitätssteigerung dieser Phosphonate mit erhöhter Ringgröße sollte trotzdem die Selektivität weniger beeinflussen als ein Wechsel von rigiden cyclischen zu offenkettigen Phosphonaten ist.⁵⁷

Binaphtholphosphonat 60 und Mannitolphosphonat 61 sind bereits mit gutem Erfolg in stereoselektiven HWE-Reaktionen eingesetzt worden. Bei der Reaktion mit ersterem erhält Fuji⁵⁸ mit dem Diketon 62 nur das Monoolefinierungsprodukt 63, wobei der *Z*-konfigurierte Ester 63 mit einem ee-Wert von 98 % und einem de-Wert von 96 % gebildet wird (VIII).³⁶



i: NaH, -78 °C, THF, 1 h, Ausbeute 95 %, ee 98 %

Narasaka beschreibt, daß aus dem racemischen Keton 64 mit dem Mannitolphosphonat 61 bevorzugt nur ein Enantiomer unter Bildung des *E*-(*S*)-Isomeren 65 (ee-Wert 89 %) reagiert, wobei das Edukt unter den basischen HWE-Bedingungen laufend nachracemisiert (IX).³⁵



ii: LDA, 0 °C, THF-HMPA, 72 h, Ausbeute 42 %, ee 89 %

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Phosphonate 40 und 46 sind mit denen von Narasaka und Fuji eng verwandt (Abb. 23). Das Mannitolphosphonat 40 wurde im Vergleich zum Phosphonat 61 mit zwei zusätzlichen Phenylgruppen versehen, die äquatorial an beiden Dioxan-Ringen angeordnet sind, wodurch das Konformerengleichgewicht zugunsten eines Konformeren

gesteigert wird. Dabei wird gleichzeitig in Kauf genommen, daß durch die Einführung der Phenylgruppen zwei neue stereogene Zentren entstehen, deren stereochemischer Einfluß nicht vorhersagbar ist. Das Binaphtholphosphonat 46 verfügt nicht - wie das von Fuji - über eine Methylesterfunktion, sondern wird als Ethylester eingesetzt. Somit unterscheiden sich alle drei in der HWE-Reaktion zu untersuchenden cyclischen Phosphonate dieser Arbeit nur durch das Auxiliar. Da als Reaktionsprodukt mit dem Monoketon 29 jeweils der identische Ethylester 59 entsteht, der sich nur durch Ausbeute und ee-Wert unterscheidet, wird die Analytik stark vereinfacht.

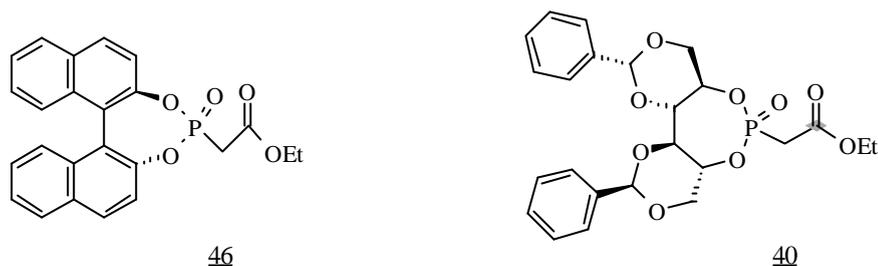


Abb. 23: Binaphtholphosphonat 46 und Mannitolphosphonat 40

Zum besseren Vergleich der Ergebnisse wurden die HWE-Reaktionen mit den cyclischen Phosphonaten 46, 40 und 43 unter folgenden Standardbedingungen durchgeführt. Das jeweilige Phosphonat wurde in THF gelöst, mit n-BuLi deprotoniert und langsam zu in THF gelöstem Monoketon 29 gegeben, wobei verschiedene Reaktionstemperaturen untersucht wurden. Schließlich wurden die Enantiomerenüberschüsse indirekt durch Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Esters 66, der durch Umesterung⁵⁹ des Ethylesters 59 mit (+)-8-Phenylmenthol (23) erhalten wurde, im Gaschromatogramm ermittelt. Das Verhältnis der Enantiomere wurde außerdem im Shift-¹H-NMR-Spektrum mit (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol in C₆D₆ als Shift-Reagenz bestimmt, wobei beide Methoden zu vergleichbaren Ergebnissen führten (Abb. 24).

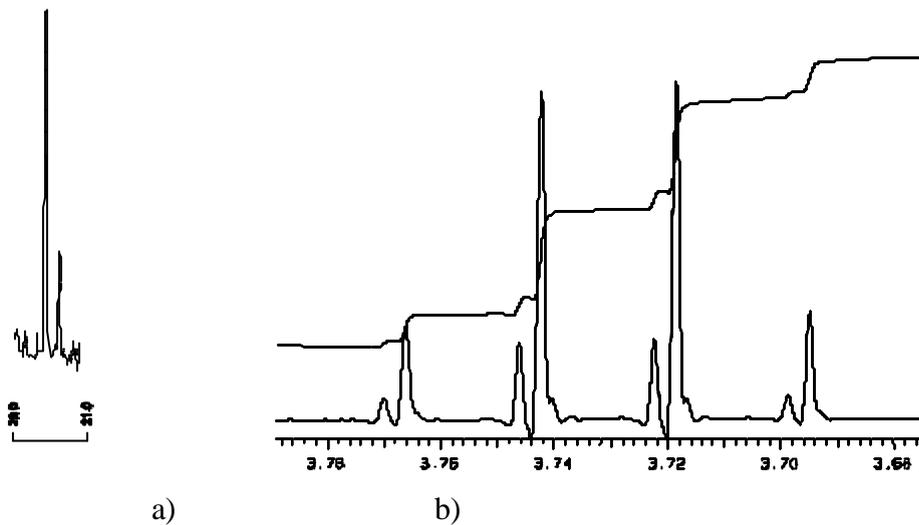


Abb. 24: a) Gaschromatogramm des Esters 66 aus dem mit (+)-8-Phenylmenthol (23) umgeesterten Enantiomergemisch des Ethylesters 59 (53 % de) und b) Ausschnitt aus dem Shift- ^1H -NMR-Spektrum des Esters 59 (OCH_2CH_3) in Gegenwart von (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol in C_6D_6 (61 % ee).

Aufgrund der Verunreinigung des Binaphtholphosphonats 46 waren die Ausbeuten der HWE-Reaktion mit dem Monoketal 29 sehr niedrig. Bei + 20 °C erhielt man nach 16 h das Alken 59 mit einer Ausbeute von 5 % und einem ee-Wert von 11 % und bei 0 °C nach 14 h eine Ausbeute von 11 % und einem ee-Wert von 81 %. Dieser Wert kann allerdings fehlerhaft sein, da dessen Bestimmung im Gaschromatogramm nicht eindeutig war und aufgrund der geringen Produktmenge nur einmal bestimmt werden konnte.

Das Mannitolphosphonat 40 ließ man bei Reaktionstemperaturen von + 10 °C, - 10 °C und - 40 °C mit dem Monoketon 29 zum Ethylester 59 reagieren. Den besten ee-Wert (40 %) erhielt man erwartungsgemäß bei der tiefsten Temperatur (- 40 °C), aber die Ausbeute betrug nur 28 % bei einer Reaktionszeit von 5 d. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse (+ 10 °C, 28 % ee; - 10 °C 31 % ee) ist eine wesentliche Verbesserung des ee-Wertes durch weitere Temperaturniedrigung kaum zu erwarten. Hinzu kommt, daß die bereits sehr niedrigen Ausbeuten keine weitere Temperaturniedrigung erlauben. Die Ergebnisse der untersuchten asymmetrischen HWE-Reaktionen mit den cyclischen Phosphonaten 43, 46 und 40 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tab. 1: Ausbeuten und ee-Werte des Alkens 59 aus der HWE-Reaktion der cyclischen Phosphonate 43, 46 und 40 mit dem Monoketon 29.

Phosphonat	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute	ee
Cyclohexanphosphonsäurediamid <u>43</u>	+ 0 °C	17 h	33 %	17 %
	- 50 °C	7 d	17 %	61 %
Binaphtholphosphonat <u>46</u>	+ 20 °C	16 h	5 %	11 %
	+ 0 °C	14 h	11 %	81 %
Mannitolphosphonat <u>40</u>	+ 10 °C	65 h	44 %	28 %
	- 10 °C	18 h	29 %	31 %
	- 40 °C	5 d	28 %	40 %

Beim Vergleich der erhaltenen Ergebnisse der HWE-Reaktionen mit denen von Schmiedl (vgl. Kapitel 1) stellt man fest, daß die ee-Werte und die Ausbeuten der HWE-Reaktionsprodukte der untersuchten cyclischen Phosphonate deutlich schlechter sind. Deshalb wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen, die Reaktionsergebnisse durch Veränderung von Lösungsmittel, Zusätzen und Basen zu verbessern. Eine Beschleunigung der HWE-Reaktion wäre auch durch Substitution der Ethylgruppe im Phosphonat durch eine sterisch anspruchslosere Gruppe vorstellbar (z. B. CN), denn aus Untersuchungen von Kryshal'⁶⁰ geht hervor, daß das Van-der-Waals-Volumen dieses Substituenten entscheidend die Reaktivität beeinflusst. Außerdem werden mit der CN-Gruppe in der Regel vergleichbar höhere Selektivitäten erzielt, die auch auf den elektronischen Effekt dieser funktionellen Gruppe zurückgeführt werden können.

Da das Cyclohexanphosphonsäurediamid 43 für 5-Ring-Carbonylverbindungen anscheinend nicht geeignet ist, das Binaphtholphosphonat 46 sich nicht ohne Zersetzung aufreinigen ließ und das Mannitolphosphonat 40 nur mit mäßiger Selektivität und niedrigem Umsatz mit dem Monoketal 29 reagierte, wurden die Untersuchungen zur asymmetrischen Olefinierung mit cyclischen Phosphonaten nicht weiter verfolgt.

Statt dessen wurde die HWE-Reaktion mit dem acyclischen 8-Phenylnormentholphosphonat 52 in Anlehnung an Schmiedl untersucht. Weil das Auxiliar bei der HWE-Reaktion auf das Olefin übertragen wird, entstehen mit dem Monoketon 29 - aufgrund seiner meso-Konfiguration - die stereoisomeren Alkene *E*-67 und *Z*-67 als diastereomere Enantiomerenpaare. Die *E*- und *Z*-Konfiguration der Doppelbindung läßt sich eindeutig - aber aufgrund der Symmetrie des Bicyclus nur

formal - zuordnen. Aufgrund dieser Besonderheit kann das Auxiliar ohne Auswirkung auf die Bestimmung der Stereoselektivitäten der HWE-Reaktion sowohl racemisch, enantiomerenangereicht als auch enantiomerenrein vorliegen, da die beiden enantiomeren Auxiliare die Reaktion jeweils spiegelbildlich steuern. Deshalb sind auch die jeweils gebildeten Überschuß- und Unterschußolefine zueinander enantiomer und die Selektivität der Reaktion kann aus dem Diastereomerenverhältnis von 67 bestimmt werden (Abb. 25).

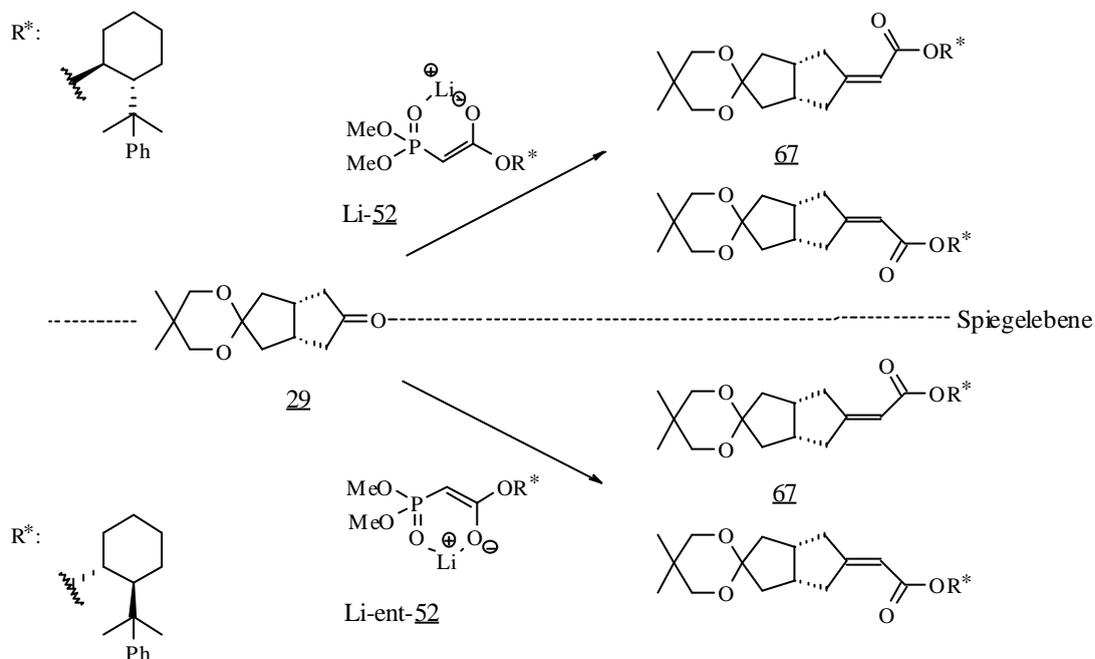


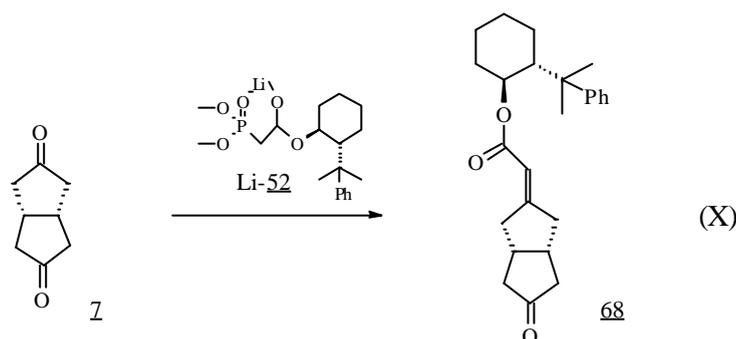
Abb. 25: HWE-Reaktion des Monoketons 29 mit dem Phosphonat rac-52 zum Olefin 67 unter Berücksichtigung der möglichen Stereoisomere.

Voraussetzung bei diesem Vorgehen ist allerdings die Annahme, daß die Enantiomere 52 und ent-52 miteinander keine diastereomeren Komplexe bilden. Diese könnten ähnlich zu der Chiralitätsverstärkung nach Noyori⁶¹ mit anderer Selektivität reagieren als monomeres oder komplexiertes enantiomerenreines Phosphonat 52.

Zur Beschleunigung der HWE-Reaktion wurde das Phosphonat 52 im doppelten Überschuß eingesetzt, wodurch die Ausbeute - bezogen auf den Bicyclooctanbaustein 29 und damit auch die Gesamtausbeute der Totalsynthese - steigt. Eine effizientere, aber bislang nicht durchgeführte Alternative wäre, das leicht zugängliche Monoketon 29 anstelle des enantiomerenreinen Phosphonats 52 im Überschuß einzusetzen. Dadurch würde so erreichen, daß das schwerer zugängliche und damit wertvollere chirale Reagenz nahezu vollständig abreagieren, wobei allerdings die Ausbeute formal niedriger angegeben werden müßte. Da die Molmasse des Monoketons 29 60 % geringer als die Molmasse des Phosphonats 52 ist, sollte aufgrund der Mengenverhältnisse eine chromatographische

Trennung des Reaktionsproduktgemisches leichter möglich sein. Bei größeren Ansätzen ließe sich Monoketon 29 im erheblichen Maß durch Kristallisation abtrennen.

Ein interessanter Ansatz wäre auch anstelle des Monoketons 29 das Bicyclooctandion 7 im Überschuß zu verwenden. Durch die Symmetrie des Moleküls wären die Monoreaktionsprodukte 68 jeweils identisch⁶² (X). Die doppelte Anzahl an reaktiven Carbonylgruppen und eine um die Hälfte geringere Molmasse im Vergleich zum Monoketon 29 sollten sich vorteilhaft auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirken. Ohne Schutzgruppe kann allerdings das Doppelreaktionsprodukt des Dions 7 entstehen und sich die Selektivität verschlechtern, da der konkave Halbraum nicht weiter abgeschirmt wird. Allerdings wäre durch Verwendung von 7 im Überschuß und durch die sterische Hinderung des neu eingeführten Substituenten beim Monoolefinierungsprodukt eine Zweitolefinierung vermeidbar. Insgesamt ließe sich bei erfolgreicher Verwendung des Dions 7 drei Schritte der Totalsynthese zur Einführung und Abspaltung der Schutzgruppe einsparen - allerdings wurde in dieser Arbeit zur Vermeidung von Doppelreaktionsprodukten diese Synthesestrategie bislang noch nicht verfolgt.



Die Phosphonate 21, rac-52 und 52 aus enantiomerenreinem (+)-8-Phenylmenthol (23), racemischem und enantiomerenreinem 8-Phenylnormenthol (rac-48 und 48) wurden jeweils unter gleichen Reaktionsbedingungen und verschiedenen Reaktionstemperaturen mit dem Monoketon 29 in einer HWE-Reaktion umgesetzt (Abb. 26) und die Ergebnisse untereinander und mit den Werten von Schmiidl verglichen. Die Konfiguration der Doppelbindung des Olefins 22 wurde bereits indirekt von Schmiidl durch NOE-Messungen bestimmt (siehe Kapitel 2.3.2).

Alle Reaktionen wurden in THF mit 2 Äquivalenten Phosphonat, welches mit n-BuLi in n-Hexan deprotoniert wurde, und dem Monoketon 29 durchgeführt. Zum Abbruch der Reaktion hydrolysierte man durch vorsichtige Zugabe von Wasser-gesättigtem THF das Lithiumphosphonat, wodurch eine unerwünschte Weiterreaktion beim Aufwärmen des Reaktionsgemisches vermieden wurde. Schließlich wurde das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt, wobei eine Trennung der diastereomeren Olefine in keinem Fall möglich war.

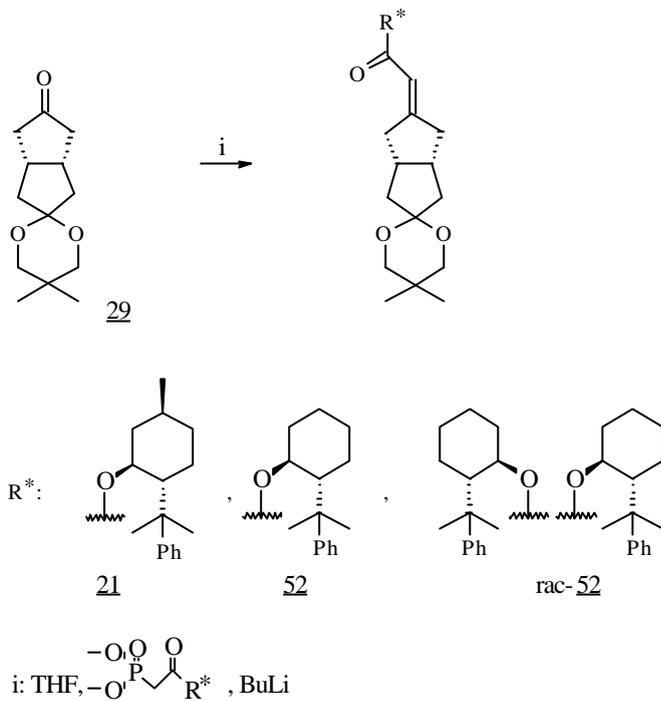


Abb. 26: HWE-Reaktionen mit den Phosponaten 21, 52 und rac-52.

Für das Alken 66, das aus der HWE-Reaktion mit dem 8-Phenylmentholphosphonat 21 bei 6 °C entsteht, sind beispielhaft NMR-Spektrum und Gaschromatogramm abgebildet (Abb. 27). Das Verhältnis der Stereoisomeren läßt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit C_6D_6 als Lösungsmittel aus den Integralen des aufgespaltenen Signals für das olefinische Proton bestimmen. Vorteilhaft ist, daß im Bereich von 5.4-5.5 ppm keine Überlagerungen mit Signalen anderer Protonen stören. In der Regel wurden die Diastereomerenüberschüsse aber über Gaschromatographie bestimmt, wobei die Meßwerte ausgezeichnet mit den aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelten Werten korrelieren. Hierbei muß das Reaktionsgemisch nicht aufgearbeitet werden, womit die Gefahr einer Antrennung bei der säulenchromatographischen Aufreinigung vollkommen ausgeschlossen wird. Auch der mittels Gaschromatographie bestimmte Umsatz ist nahezu identisch mit den isolierten Ausbeuten und bei den meist kleinen Reaktionsansätzen wahrscheinlich exakter.

Beim Vergleich der Ergebnisse der HWE-Reaktionen der verschiedenen Phosponate 21 und 52 stellt man für die jeweils gleiche Reaktionstemperatur nur geringe Unterschiede fest (Tab. 2). Erfreulicherweise scheint die Verwendung des 8-Phenylnormenthylphosphonats 52 anstelle des 8-Phenylmenthol-Phosphonats 21 nicht nur zu gleichen, sondern zu leicht verbesserten Diastereoselektivitäten zu führen. Mit der Übertragbarkeit der Reaktionsergebnisse geht aber auch dieselbe lange Reaktionszeit von knapp einer Woche einher, wenn Diastereoselektivitäten von 90 % und Ausbeuten von über 80 % erreicht werden sollen. Quantitative Umsätze werden bei 0 °C schon

nach wenigen Stunden - allerdings nur mit einem de-Wert von 56 % - erreicht.

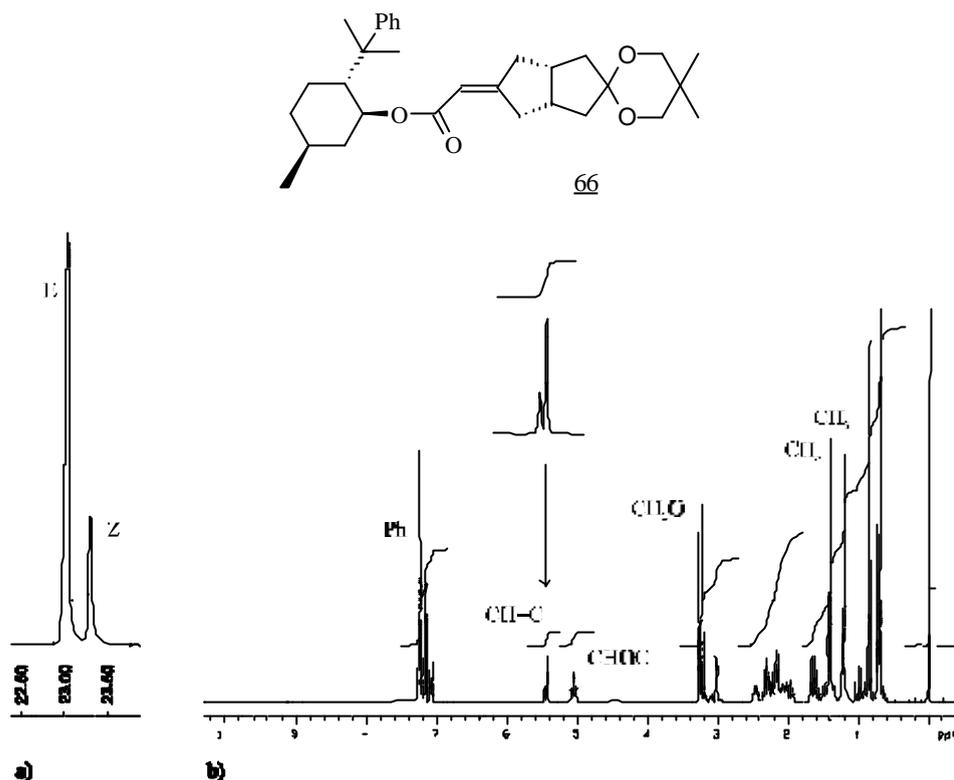


Abb. 27: Beispiel zur de-Wert-Bestimmung der Alkene *E*-66 und *Z*-66 aus der HWE-Reaktion des Phosphonats 21 mit dem Monoketon 29 bei + 6 °C: a) Gaschromatogramm, 46 % de; b) ¹H-NMR-Spektrum in C₆D₆, 46 % de ($\text{CH}=\text{C}$, 5.45 bzw. 5.48 ppm).

Besonders interessant ist der Vergleich der Reaktionsergebnisse für das racemische und das enantiomerenreine 8-Phenylnormentholphosphonat 52. Bei - 40 °C erhält man den gleichen Diastereomerenüberschuß von 84 bzw. 85 % und nach 6 ½ d die gleiche Ausbeute von 93 bzw. 92 %. Damit wird die Annahme bestätigt, daß die Selektivitätsuntersuchungen unter den verwendeten Standardreaktionsbedingungen auch mit der racemischen Verbindung durchgeführt werden können.

Allgemein findet man für die HWE-Reaktion mit dem 8-Phenylnormentholphosphonat 52 und dem Monoketon 29, daß mit steigender Reaktionstemperatur die Reaktionsgeschwindigkeit höher und die Selektivität schlechter werden. Da bei tiefen Temperaturen die Selektivität zwar höher wird, aber die Reaktionszeiten auf über eine Woche steigen, muß die gewählte Reaktionstemperatur als Folge eines Kompromisses aus Reaktivität und Selektivität verstanden werden.

Die Ergebnisse der HWE-Reaktionen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tab. 2: HWE-Reaktionen der Phosphonate 52, rac-52 und 21 mit dem Monoketon 29.^[a]

Phosphonat	Temperatur	Reaktionszeit	Produkt	Ausbeute	de
(+) -8-Phenylmenthol-Phosphonat <u>21</u> (Schmiedl) ^[b]	+ 20 °C	2.5 h	<u>66</u>	85 %	42 %
	+ 0 °C	4 h	<u>66</u>	99 %	56 %
	- 20 °C	6 h	<u>66</u>	85 %	72 %
	- 40 °C	24 h	<u>66</u>	91 %	84 %
	- 60 °C	6 d	<u>66</u>	82 %	90 %
	- 75 °C	6 d	<u>66</u>	16 %	84 % ^[c]
(+) -8-Phenylmenthol-Phosphonat <u>21</u>	+ 41 °C	5 h	<u>66</u>	87 %	6 %
	+ 6 °C	20 h	<u>66</u>	87 %	46 %
	- 36 °C	3 d	<u>66</u>	90 %	80 %
	- 46 °C	3 d	<u>66</u>	86 %	84 %
	- 57 °C	5 d	<u>66</u>	95 %	70 % ^[c]
	- 71 °C	8 d	<u>66</u>	20 %	94 %
(±) -8-Phenylnormentholphosphonat rac- <u>52</u>	- 25 °C	37 h	rac- <u>67</u>	92 %	75 %
	- 40 °C	6 ½ d	rac- <u>67</u>	93 %	84 %
	- 55 °C	5 ½ d	rac- <u>67</u>	65 %	91 %
	- 55 °C	4 d	rac- <u>67</u>	46 %	90 %
	- 61 °C	6 ½ d	rac- <u>67</u>	50 %	93 %
(+) -8-Phenylnormentholphosphonat <u>52</u>	- 40 °C	6 ½ d	<u>67</u>	92 %	85 %

[a]: Standardreaktionsbedingungen: 2 Äquivalente Phosphonat, 2 Äquivalente n-BuLi, 1 Äquivalent Monoketon 29, THF.

[b]: Schmiedl verwendete zum Schutz der Ketofunktion eine 1,3-Dioxolan-Gruppe.

[c]: Dieser de-Wert ist aufgrund erhöhter Reaktionstemperaturen durch die Wärmetönung der Hydrolyse wahrscheinlich fehlerhaft.

Weil sich die Ergebnisse schlecht aufgrund unterschiedlicher Reaktionstemperaturen miteinander vergleichen lassen, können sie in ein Eyring-Diagramm⁶³ eingetragen, in dem die Diastereomerüberschüsse jeweils eines Auxiliars auf einer Gerade liegen sollten (Abb. 28). Bis auf zwei Ausreißer befinden sich alle Meßwerte in unmittelbarer Nähe zur Geraden, wodurch sich für jede beliebige Reaktionstemperatur der entsprechende zu erwartende de-Wert gut abschätzen läßt. Die Streuung der Meßpunkte kommt wahrscheinlich durch Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des de-Wertes zustande, wobei aufgrund der logarithmischen Auftragung sich schon Meßwertschwankungen von 1 % deutlich im Bereich über 90 % Diastereomerüberschuß durch eine deutliche Streuung im Diagramm bemerkbar machen. Der lineare Verlauf der Meßpunkte bestätigt außerdem die Reproduzierbarkeit der HWE-Reaktion und damit auch die Vollständigkeit

der Hydrolyse des Lithiumphosphonats. Die beiden, nicht auf der Gerade liegenden Meßwerte mit niedrigerer Selektivität lassen sich durch eine erhöhte Wärmetönung bei der zu schnell durchgeführten Hydrolyse des Reaktionsgemisches erklären.

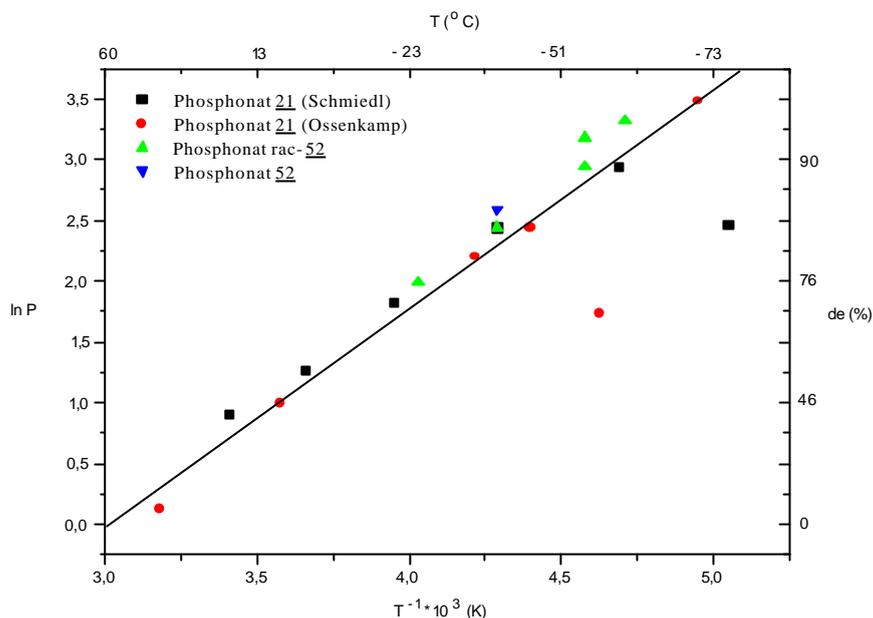


Abb. 28: Eyring-Diagramm zum Vergleich der Diastereoselektivitäten der Olefine 67, rac-67 und 66 bei den HWE-Reaktionen der Phosphonate 52, rac-52 und 21 mit dem Monoketon 29 (s. Tab. 2) (P ist das Verhältnis von Überschußdiastereomer zu Unterschlußdiastereomer).

Zusammenfassend lassen sich drei Faktoren als Beiträge zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der untersuchten HWE-Reaktionen herausstellen:

- Sowohl mit dem Phosphonat rac-52 aus (\pm)-8-Phenylnormenthol (rac-48) als auch mit 52 ((+)-8-Phenylnormenthol (48) als Auxiliar) werden unter identischen Reaktionsbedingungen gleiche Ergebnisse erzielt. Dies deutet darauf hin, daß das jeweilige Lithiumphosphonat nicht als Dimer oder mehrkerniger Komplex, sondern als Monomer mit dem Monoketon 29 reagiert.
- Unabhängig von der Verwendung der 1,3-Dioxolan-^{*} oder der 2,2-Dimethyl-1,3-dioxanschutzgruppe erhält man jeweils gleiche de -Werte und Ausbeuten. Da sich hierbei keine Unterschiede bemerkbar machen, scheint die Ketalschutzgruppe keinen entscheidenden Einfluß auf die Abschirmung der konkaven Seite zu haben; allein der Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite des Bicyclus ist entscheidend.
- Das Fehlen der Methylgruppe im 8-Phenylnormenthol (48) verändert die Reaktionsergebnisse nicht. Sie hat keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf.

^{*} Untersuchungen von Schmiedl.

Mit 8-Phenylnormenthol (48) ist ein gut zugänglicher Ersatz für 8-Phenylmenthol (23) gefunden worden. Allerdings bleibt als wesentlicher Nachteil die geringe Reaktionsgeschwindigkeit der HWE-Reaktion. Deshalb wurde im folgenden der Einfluß der Substituenten am Phosphor, des Lösungsmittels, der Base bzw. des Gegenions, von Zusätzen und Konzentrationen der Edukte auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Stereoselektivität untersucht.

Zuerst wurde bei der HWE-Reaktion des Phosphonats 52 mit dem Monoketon 29 untersucht, ob sich die Veränderung der Konzentrationen von Edukten und Produkten im Reaktionsgemisch mit fortschreitendem Umsatz auf den de-Wert auswirkt. Dazu wurden unter Standardbedingungen bei -50 °C nach 14 h, 25 h, 2 d, 3 d, 4 d und 5 ½ d Proben aus dem Reaktionsgemisch entnommen. Außerdem wurden Umsatz und de-Wert für einen Ansatz, dem 2 Äquivalente LiCl beigefügt wurden, und einen Ansatz, der 2 Äquivalente LiCl sowie drei statt zwei Äquivalente Phosphonat 52 enthielt, bestimmt (Tab. 3).

Tab. 3: Reaktionszeit und erfolgter Umsatz der HWE-Reaktion des Monoketons 29 mit dem 8-Phenylnormentholphosphonat 52 in THF bei -50 °C zur Darstellung des Olefins 67 (de-Werte siehe Tabelle 4).

Reaktionszeit	Ausbeute an <u>67</u>		
	2 Äq Phosphonat <u>52</u>	2 Äq Phosphonat <u>52</u> 2 Äq LiCl	3 Äq Phosphonat <u>52</u> 2 Äq LiCl
14 h	16 %	26 %	34 %
25 h	23 %	40 %	50 %
2 d	39 %	57 %	73 %
3 d	65 %	69 %	87 %
4 d	64 %	77 %	89 %
5 ½ d	70 %	86 %	93 %

Da sich die de-Werte im Verlauf der Reaktion nicht änderten (de-Wert-Schwankungen $< \pm 2$ % durch Meßungenauigkeiten), sind sie zusammen mit den anderen Reaktionsergebnissen der HWE-Reaktion in Tab. 4 (Einträge 5, 6, 7) zusammengefaßt und werden im folgenden Abschnitt diskutiert. Die Selektivitäten waren weder von der Abnahme/Zunahme der Konzentrationen der Edukte/Produkte noch von der Reaktionsdauer abhängig; eine Racemisierung des Olefins im Verlauf der Reaktion unter den basischen Reaktionsbedingungen ist also auszuschließen. Die in Tab. 3

zusammengefaßten Meßwerte sind in Abb. 29 durch drei Kurven, die den zeitabhängigen Verlauf des Umsatzes beschreiben, dargestellt.

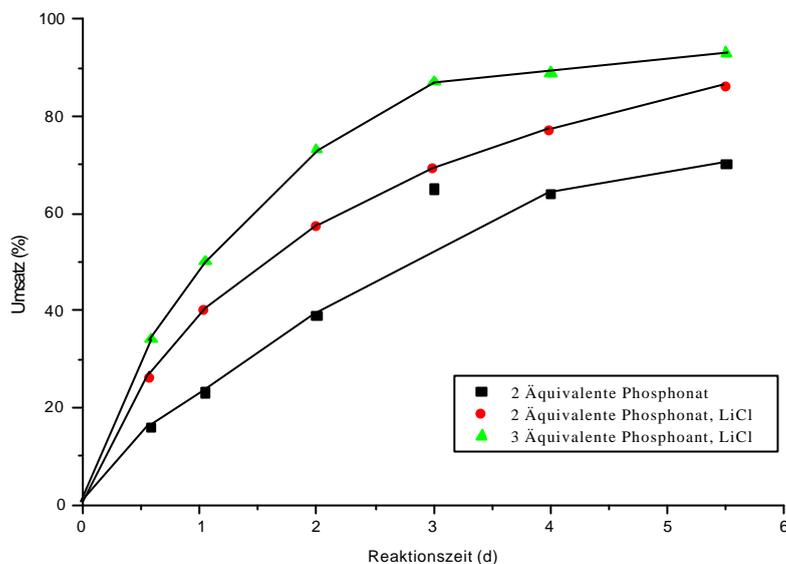


Abb. 29: Zeitabhängiger Verlauf des Umsatzes des Monoketons 29 mit dem Lithium-8-phenylnormenthylphosphonat Li-52 in THF bei - 50 °C unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Durch Zusatz von LiCl (Salzeffekt⁶⁴) verbesserte sich der de-Wert von 67 um 4 % (von 88 % auf 92 % de nach Gaschromatographie, jeweils Mittelwerte aus 6 Meßwerten) (Tab. 4, Eintrag 5, 6). Seidel⁶⁵ und Masamune⁶⁶ beobachten bei HWE-Reaktionen ebenfalls Selektivitätssteigerungen mit LiCl. Dagegen findet Patois⁶⁷, allerdings bei cyclischen Phosphonaten, eine schlechtere Selektivität. Die Vermutung liegt nahe, daß aufgrund der erhöhten Konzentration an Lithium-Kationen in der Lösung das Dissoziationsgleichgewicht des Lithiumphosphonats mehr zu einem Kontaktionenpaar verschoben wird und damit der von Schmiedl vorgeschlagene 6-gliedrige Übergangszustand eher ausgebildet werden kann (Abb. 30). Für die Existenz eines solchen *E*-Enolats - als reaktive Spezies bei 8-Phenylmenthol-gesteuerten HWE-Reaktionen - liegen bereits einige Hinweise vor.²⁸ Zusätzlich könnte zugesetztes LiCl eine Deaggregation von eventuell vorhandenen Dimeren zu reaktiven gemischten Dimeren fördern, wodurch sich die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit erklären ließe.

Durch den Einsatz von 3 Äquivalenten des Phosphonats 52 fand man - wie erwartet - einen erhöhten Umsatz, der zu einer Ausbeute von 87 % nach 3 d Reaktionszeit bei - 50 °C führte (Abb. 29). Allerdings fällt der de-Wert von 92 % auf 90 % (Tab. 4, Eintrag 7, jeweils Mittelwert aus 6 Meßwerten). Dieser - wenngleich geringe - Konzentrationseffekt⁶⁸ deutet auf ein Gleichgewichtsgemisch verschiedener Lithiumphosphonate hin, wobei sich die Gleichgewichte⁶⁹ zwischen den kinetisch gebildeten, diastereomeren Oxianionen 69 anscheinend langsamer ausbilden,

als die Weiterreaktion zum Oxaphosphetananion 70 erfolgt. Ebenfalls ist eine Beeinflussung durch die Wahl des Kations⁷⁰ und der Reaktionstemperatur⁷¹ auf die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung möglich. Da sich die Gleichgewichte bei tieferen Temperaturen langsam einstellen, sollten die Reaktionsprodukte eher kinetisch kontrolliert sein, d. h., die sterische Abschirmung sollte der eigentliche Grund für die Selektivitäten bei der HWE-Reaktion sein.

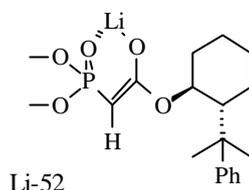


Abb. 30: *E*-Enolat des Lithium-Phosphonats Li-52 als reaktive Spezies bei 8-Phenylnormenthol-gesteuerten HWE-Reaktionen.

In Abb. 31 ist ein möglicher Mechanismus vorgeschlagen, der den Verlauf der HWE-Reaktion des Lithiumphosphonats Li-52 mit dem Monoketon 29 schildert. Dieser entspricht weitgehend dem von Hanessian vorgeschlagenen Mechanismus und erklärt die bevorzugte Entstehung des *E*-Olefins 67. Der Einfluß vom Metallion auf die Reaktivität und Selektivität^{37a} ließe sich durch die Ausbildung eines quasi-planaren sechsgliedrigen Lithiumphosphonats erklären, wobei durch die chelatisierende Wirkung des Lithiums das Phosphonat Li-52 in *E*-Konfiguration vorliegen müßte. Da die Phenylgruppe des Auxiliars wahrscheinlich einen Halbraum abschirmt, wird das Lithiumphosphonat Li-52 nur von der re-Seite angegriffen. Solange das Ketal 29 dann das Phosphonat Li-52 bevorzugt mit seiner konvexen Seite angreift, sollte man eine hohe Selektivität bei der HWE-Reaktion erwarten. Inwieweit neben diesen kinetischen Faktoren thermodynamische Effekte durch Gleichgewichtsausbildung eine Rolle spielen, hängt von der Stabilität des Oxianions/Oxaphosphetans ab. Auf die Gleichgewichte kann durch Veränderung der Reaktionsparameter Einfluß genommen werden, aber aufgrund der Komplexität des Vorganges kann nicht wirklich eine Voraussage gemacht werden. Da bis heute Intermediate der HWE-Reaktion nicht beobachtet wurden, dienen nur einige kinetische Studien und NMR-Spektren von Lithiumphosphonaten als Grundlage dieser Interpretation des Mechanismus.

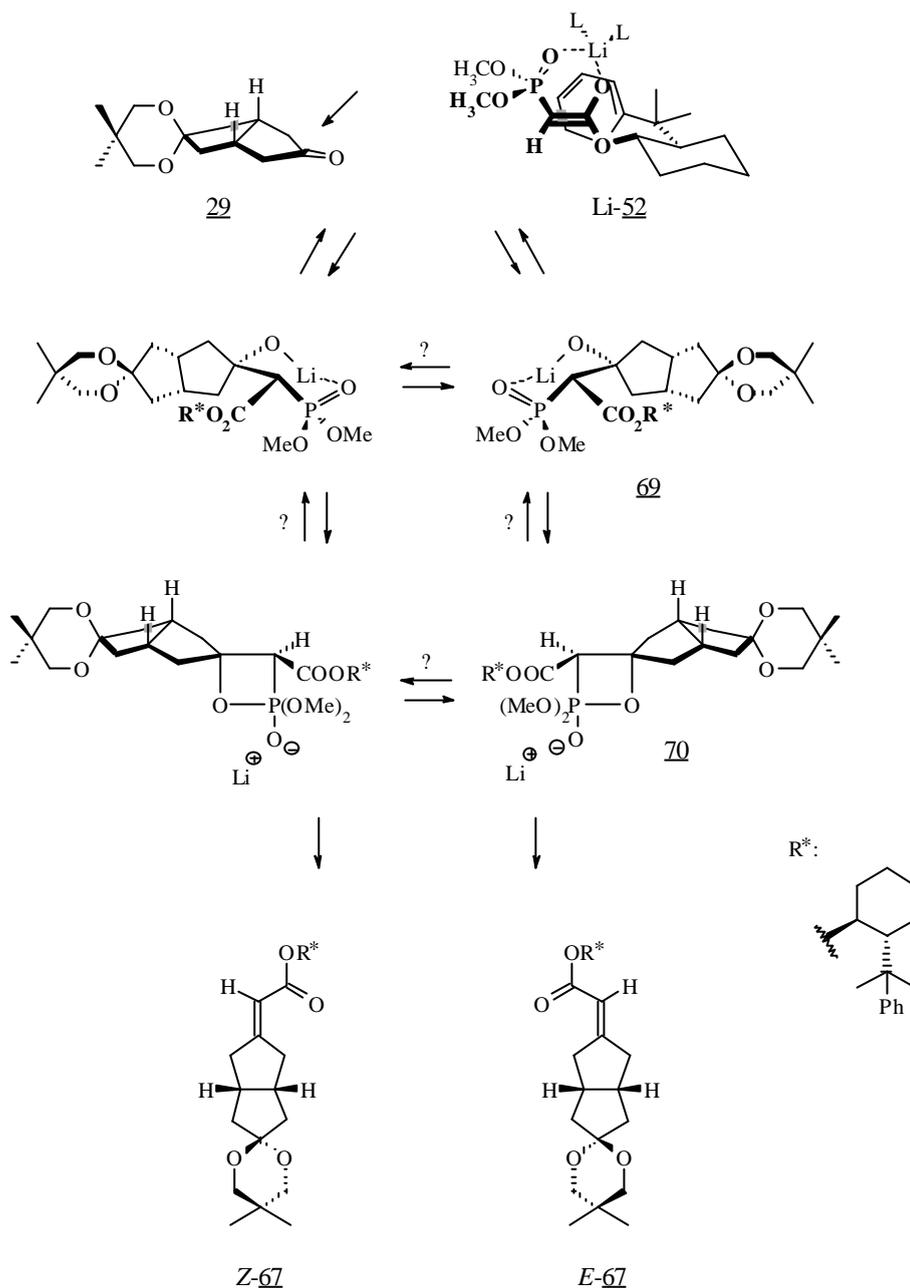


Abb. 31: Angenommener Mechanismus der HWE-Reaktion des Monoketons **29** mit dem Lithiumphosphonat **Li-52**.

Die erhöhte Selektivität der HWE-Reaktion durch Zugabe von $LiCl$ könnte auch genutzt werden, durch Reaktionstemperaturerhöhung die Reaktionsgeschwindigkeit weiter zu steigern. Dazu wurde die Temperaturabhängigkeit des d_e -Wertes ermittelt (Tab. 4, Einträge 1, 3). Man erhielt bei der Reaktion von **29** mit 2 Äquivalenten $LiCl$ und 2 Äquivalenten Lithiumphosphonat **Li-rac-52** bei -55 °C nach $5\frac{1}{2}$ d das Olefin **rac-67** in einer Ausbeute von 77 % mit einem d_e -Wert von 94 %. Die gleiche Reaktion lieferte bei -40 °C nach einer Reaktionszeit von $6\frac{1}{2}$ d **rac-67** in einer Ausbeute von 92 % mit einem d_e -Wert von 89 %. Mit 6 statt 2 Äquivalenten $LiCl$ ließ sich weder die

Ausbeute noch der de-Wert weiter steigern (Tab. 4, Eintrag 4). Bei einem geforderten Diastereomerenüberschuß von mindestens 90 % wäre eine Reaktionstemperatur von - 40 °C bereits ausreichend, und das Olefin 67 ließe sich nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen mit einer Ausbeute von ca. 80 % erhalten.

Im Anschluß an die Versuche zur Temperaturabhängigkeit wurde der Einfluß der Base untersucht (Tab. 4, Eintrag 2). Die Verwendung von KO^tBu verschlechterte sowohl den de-Wert (81 %, - 55 °C) als auch die Ausbeute (53 %, 5 ½ d Reaktionszeit) des Olefins rac-67. Verursacht wird dieses Ergebnis wahrscheinlich durch das Kation, da der ¹Butylalkohol mit dem THF aufgrund seiner Größe und Konzentration bei der Koordinierung an das Kaliumphosphonat K-52 nicht konkurrieren kann und deshalb eine untergeordnete Rolle beim Reaktionsablauf spielen sollte. Wenn man allerdings die Existenz des cyclischen 6-gliedrigen Phosphonatanions annimmt, wäre der entscheidende selektivitätsverändernde Einfluß des Kations bei der Chelatisierung zu suchen. Die Stabilität des Komplexes und damit die Selektivität wäre dann von der effektiven Größe des von Lösungsmitteln solvatisierten Kations abhängig, wobei die optimale Größe jeweils vom chelatisierenden Phosphonat bzw. Oxianion abhängt.⁷¹ Auch die Reaktivität des Phosphonats ist von der effektiven Größe und der Art des Kations (z. B. Metall-Kation, Tetraalkylammonium-Kation) abhängig, wobei der Einfluß des Lösungsmittels durch unterschiedlich starke Koordination eine besonders ausgeprägte Rolle spielt.

Die Verwendung von LDA als Base ergab einen de-Wert von 85 % (- 40 °C) und eine Ausbeute von 80 % (3 ½ d) (Tab. 4, Eintrag 9). Hinsichtlich Ausbeute und Selektivität unterschied sich damit die HWE-Reaktion unter Beteiligung von LDA kaum von den HWE-Reaktionen, bei denen n-BuLi verwendet wurde. Dies festigt die Annahme, daß das Diisopropylamin aus den gleichen Gründen wie der ¹Butylalkohol keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf nimmt.

Der Ersatz von LiCl durch ZnCl₂⁷² (Tab. 4, Eintrag 8) verschlechterte überraschenderweise die Ausbeute an 67 von 92 % auf 4 % (- 40 °C) und den de-Wert von 89 % auf 22 %. Da Zn²⁺ bei einem ähnlichen Ionenradius wie Li⁺ durch die doppelte Ladungsdichte besser chelatisiert werden sollte, wird bei der Zugabe von ZnCl₂ das vom Phosphonat koordinierte Lithium verdrängt werden. Mit dem Zn²⁺ könnten sich dann unreaktive Aggregate ausbilden, die langsamer und über einen anderen Mechanismus reagieren.

Wie erwartet, hat die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel einen gravierenden Einfluß auf den de-Wert. Man erhält 67 mit einer Ausbeute von 94 % und einem de-Wert von 1 % (Tab. 4, Eintrag 11). Denmark^{37c} und Kryshital⁷³ finden bei HWE-Reaktionen in schwächer polaren

Lösungsmitteln, wie Benzol oder Hexan, neben vergleichsweise höheren Reaktionsgeschwindigkeiten niedrigere Selektivitäten. Da das Lithium vom unpolaren Lösungsmittel Toluol weniger stark koordiniert und dafür vom Phosphonat-Anion intensiver chelatisiert werden sollte, scheinen sich aufgrund der gefundenen Ergebnisse die Selektivitäten der HWE-Reaktion durch die effektive Größe des solvatisierten Kations interpretieren zu lassen; denn dieses hat im schwächer solvatisierenden Toluol einen deutlich geringeren Umfang als in THF. Verbesserte Selektivitäten durch vorhergehende Zugabe von Kronenethern^{37b} - unabhängig vom Lösungsmittel - bestätigen die Notwendigkeit eines bestimmten Umfangs des Kations. Offensichtlich wird nicht das Kation direkt sondern das solvatisierte Metallion vom Phosphonatanion chelatisiert.

Im Lösungsmittel Toluol hat der Wechsel der Base von n-BuLi zu LDA erwartungsgemäß keinen Einfluß auf das Reaktionsergebnis (Tab. 4, Eintrag 10). Da ein Äquivalent Diisopropylamin in Toluol nur eine Koordinationsstelle des Li besetzen sollte, wird der Radius des Metallkations nicht wesentlich beeinflusst.

Bei Verwendung von einem Äquivalent TMEDA⁷⁴ in Toluol (Tab. 4, Eintrag 12) werden die 2 freien Koordinationsstellen am Lithiumphosphonat Li-52 besetzt, wie es bereits im Reaktionsmechanismus in Abb. 31 formuliert ist, wobei das TMEDA das koordinierende polare Lösungsmittel simuliert. Aus der weiterhin niedrig bleibenden Diastereoselektivität von 7 % ist zu schließen, daß das Modell der Solvatisierung des Lithiums komplexer als angenommen ist und das Lithium von mehr als 2 Lösungsmittelmolekülen solvatisiert wird.

Die Verwendung von LDA als Base und TMEDA als Zusatz (Tab. 4, Eintrag 13) verbessert interessanterweise den de-Wert bereits auf 39 %. Dies deutet auf einen koordinierenden Effekt beider Amine hin, die das Lithium solvatisieren und am Übergangszustand beteiligt sein müssen. Wenn die Koordination der Amine vollständig ist, sollte das Lithium statistisch nur noch eine freie Koordinationsstelle für das Phosphonatanion besitzen und sterisch anspruchsvoller sein.

Ebenfalls hat die Veränderung der Alkoxygruppe am Phosphor-Atom einen Einfluß auf die Reaktivität.⁷⁵ Dieser ist meist geringer als Lösungsmittel- und Kationeneffekte. Im allgemeinen ist der Effekt vom sterischen Anspruch der verwendeten Gruppen abhängig. Der Austausch der Methoxygruppen gegen Ethoxygruppen (Diethylphosphonat rac-50) führte allerdings (Tab. 4, Eintrag 14) zu einer Verringerung der Ausbeute auf 4 % (- 60 °C, 4 ½ d) und ergab einen de-Wert von 83 %. Die starke Verringerung der Reaktivität durch die größeren Ethoxy-Gruppen^{37b} könnte durch eine sterische Überfrachtung des Übergangszustandes zustandekommen.

Eine Steigerung der Reaktivität durch elektronenziehende Gruppen (elektronischer Effekt) in den

Alkoxygruppen am Phosphor⁷⁶ wurde nicht untersucht. Diese könnte ebenfalls die Selektivität beeinflussen, da die HWE-Reaktion aufgrund einer schnelleren Reaktion der Zwischenstufen (Oxianion, Oxaphosphetan) eher kinetisch kontrolliert wäre.

Alle erhaltenen Ergebnisse der HWE-Reaktion des Monoketons 29 mit dem Phosphonat 52 zeigen, daß die Veränderung der Reaktionsparameter einen großen Einfluß auf die Selektivität und die Ausbeute hat.⁷⁷ Durch die mangelnde Kenntnis des Mechanismus der HWE-Reaktion müßten zur weiteren Optimierung aufgrund der großen Variationsbreite der Reaktionsparameter weitere Experimente gemacht werden, da sich viele Faktoren gegenseitig beeinflussen.

Tab. 4: Reaktionsbedingungen^[a] und die erhaltenen Ergebnisse der HWE-Reaktion des Monoketons 29 mit den 8-Phenylnormentholphosphonaten 52 und 50.

Nr.	Base	Phosphonat	Lösungsm.	Additiv	Temperatur (°C)	Zeit (d)	Ausbeute (%)	de-Wert (%)
1	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	LiCl	- 55	5 ½	77	94
2	KO ^t Bu	rac- <u>52</u>	THF	-	- 55	5 ½	53	81
3	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	LiCl	- 40	6 ½	92	89
4	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	6 Äq LiCl	- 40	6 ½	92	89
5	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	-	- 50	5 ½	70	88
6	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	LiCl	- 50	5 ½	86	92
7	BuLi	3 Äq rac- <u>52</u>	THF	LiCl	- 50	5 ½	93	90
8	BuLi	rac- <u>52</u>	THF	ZnCl ₂	- 40	6 ½	4	22
9	LDA	rac- <u>52</u>	THF	-	- 40	3 ½	80	85
10	LDA	rac- <u>52</u>	Toluol	-	- 40	3 ½	92	8 ^[b]
11	BuLi	rac- <u>52</u>	Toluol	-	- 40	3 ½	94	1
12	BuLi	rac- <u>52</u>	Toluol	TMEDA	- 40	3 ½	83	7
13	LDA	rac- <u>52</u>	Toluol	TMEDA	- 40	3 ½	91	39
14	BuLi	rac- <u>50</u>	THF	-	- 60	4 ½	4	83
15	BuLi	1 Äq <u>52</u>	THF	LiCl	- 50	6 d	72	91

[a]: Alle Reaktionen wurden unter Standardreaktionsbedingungen durch Verwendung von 2 Äquivalenten Phosphonat 52 bzw. 50, 2 Äquivalenten n-BuLi, 2 Äquivalenten LiCl und 1 Äquivalent Monoketon 29 durchgeführt.

[b]: Man erhielt Z-67 im Überschuß.

Aus Zeitgründen gab man sich mit den gewonnenen Ergebnissen zufrieden und führte die HWE-Reaktion der Totalsynthese bei - 50 °C durch (Tab. 4, Eintrag 15), wobei das enantiomerenreine 8-Phenylnormentholdimethylphosphonoacetat 52 zuerst in THF gelöst, mit n-BuLi deprotoniert und mit LiCl versetzt wurde. Dann wurde zu der gekühlten Lösung in THF gelöstes Monoketon 29 zugetropft. Das Reaktionsprodukt erhielt man schließlich in einer Ausbeute von 72 % (22.37 g) nach 6 d mit einem de-Wert von 91 %. Da nur ein Äquivalent Lithiumphosphonat Li-52 eingesetzt wurde, war die Ausbeute erwartungsgemäß schlechter als bei den Vorversuchen mit 2 Äquivalenten Phosphonat. Die nicht umgesetzten Edukte konnten aber quantitativ zurückgewonnen werden.

Alle Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der HWE-Reaktion des Monoketals 29 mit den Phosphonaten 52 und 50 sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Da die Ergebnisse je nach Base bzw. Metallkation, Zusätzen, Lösungsmittel und Substituenten am Phosphor häufig überraschen, sind Optimierungen im allgemeinen schwer abzuschätzen. Den größten Effekt auf die Verkürzung der Reaktionszeit unter Selektivitätsbeibehaltung wird aber die Verwendung von stärker polaren Lösungsmitteln haben, z. B. Acetonitril oder DMSO. Der Einsatz anderer Basenkationen unter Berücksichtigung des effektiven Kationenradius im jeweiligen Lösungsmittel ist für das Erreichen einer hohen Selektivität mitentscheidend. Auf die hohe Selektivität ist man angewiesen, da eine Anreicherung der resultierenden Diastereomere auf säulenchromatographischem Weg nicht möglich ist.

3.2.3 Darstellung einer geeigneten Schlüsselverbindung zur Einführung der ω -Seitenkette

Für die Funktionalisierung des Olefins 67 kommen zur Einführung der ω -Seitenkette in den Bicyclus zwei naheliegende Syntheserouten in Betracht:

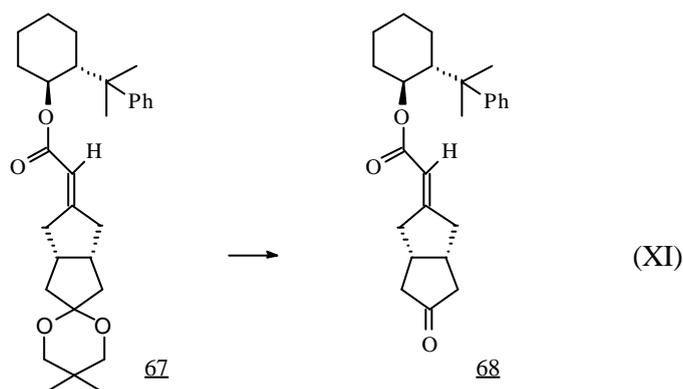
- direkte Einführung, d. h. nach Abspaltung der Ketalschutzgruppe oder
- indirekte Einführung, d. h. nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars, Deketalisierung und Schutz des resultierenden Allylalkohols 71.

Die schon in der Einleitung erwähnte asymmetrische Deprotonierung bietet sich sicherlich für beide Fälle als Möglichkeit an. Dabei stellen die Untersuchungen und Ergebnisse von Reuter²³ und Koga²⁵ am Monoketon 29 eine gute Grundlage für die Experimente an den vorliegenden

Verbindungen dar. Das zu erreichende Ziel wäre die Übertragung der dabei erhaltenen Ausbeuten von > 80 % und ee-Werte von > 90 % auf die Ketone 68 und 72 (Abb. 38), um den anschließenden Aufbau der Seitenkette fortzuführen.

Da beim Ester 68 aufgrund der verhältnismäßig aciden - zur Doppelbindung α -ständigen - Ringprotonen eine Isomerisierung der Doppelbindung unter den stark basischen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Deprotonierung nicht auszuschließen war, wurde auf Untersuchungen zu einer direkten Einführung der ω -Seitenkette gänzlich verzichtet.

Ob und in welchem Umfang eine Isomerisierung unter den Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Deprotonierung (- 100 °C) wirklich eintritt, können nur weitere Experimente zeigen. Die Perspektive, innerhalb der Totalsynthese zwei Schutzgruppenschritte vermeiden zu können, sollte ein wichtiger Aspekt sein, dazu künftig Untersuchungen durchzuführen. Außerdem könnte dann auch das aus dem Diketon 7 entstehende HWE-Produkt 68 - ohne jegliche Schutzgruppenoperationen - direkt eingesetzt werden (XI).



Die indirekte Einführung der ω -Seitenkette kann mit der reduktiven Abspaltung des Auxiliars unter Bildung des Allylalkohols 73 beginnen (Abb. 34). Das entscheidende Kriterium dieser Reaktion muß aber der racemisierungsfreie Verlauf dieser Reaktion sein.

Anhand der reduktiven Spaltung der Ester 26 und 74 (Abb. 32) mit DIBAH⁷⁸ fand Schmiedel, daß sowohl das Auxiliar (+)-8-Phenylmenthol (23) als auch die entstehenden Allylalkohole 75 und 76 racemisierungsfrei entstehen und sich beide Komponenten in ausgezeichneten Ausbeuten gewinnen lassen (Abb. 33). Das Auxiliar kann unmittelbar zur erneuten Darstellung des Phosphonats 21 eingesetzt werden, wodurch sich die Kosten zum Zugang dieser chiralen Verbindung relativieren.

Der de-Wert der HWE-Produktmischung aus 26 und 74 kann durch ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Nach der Reduktion in die entsprechende Allylalkoholmischung aus 75 und 76 stellt man den gleichen de-Wert fest (Abb. 33). 75 und 76 können säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Die Erhaltung des

Diastereomerenüberschusses finden auch Rehwinkel et al.²⁹ und Abiko et al.^{37b,79} bei der Reduktion vergleichbarer Ester.

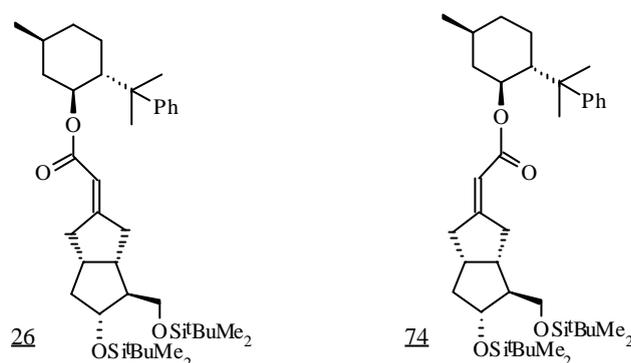


Abb. 32: Die Olefine 26 und 74 aus den HWE-Untersuchungen von Schmiedl.

Die bereits eingeführte ω -Seitenkette erlaubte die Bestimmung der Absolutkonfiguration und damit die Zuordnung der Konfiguration der Doppelbindung der Allylalkohole 75 und 76. Aufgrund der ω -Seitenkette können die Doppelbindungsisomere von Iloprost (9) im ¹³C-NMR-Spektrum durch Interpretation des γ -Effektes⁸⁰ und von Carbacyclin (2) durch Interpretation der NOE-Experimente der Protonen der α -Seitenkette zu Protonen der ω -Seitenkette zugeordnet werden.

Am chromatographisch aufgereinigten Allylalkohol 76 konnte Schmiedl²⁸ ebenfalls anhand von NOE-Experimenten zeigen, daß man bei der HWE-Reaktion - mit (-)-8-Phenylmenthol (ent-23) als Auxiliar - das Z-konfigurierte Olefin im Überschuß erhält. Die einschlägigen NOE's beim entsprechend mit (+)-8-Phenylmenthol (23) gewonnenen E-Olefin 26 treten nicht auf. Aufgrund der bekannten Absolutkonfiguration des verwendeten Eduktes¹⁹ ist damit nicht nur die relative, sondern auch die absolute Konfiguration der Doppelbindung bestimmbar.

Da vergleichbare NOE-Untersuchungen am Allylalkohol 73 wegen der fehlenden ω -Seitenkette nicht durchgeführt werden können, ist ein direkter Nachweis der E-Konfiguration der Doppelbindung des im Überschuß gebildeten Olefins 66 nicht möglich. Allerdings hat die Silylthermethylengruppe auf den δ -Wert der bei der HWE-Reaktion gebildeten epimeren Ester 26 und 74 nur einen geringen Einfluß. Der Diastereomerenüberschuß unterscheidet sich nur geringfügig bei Verwendung der enantiomeren 8-Phenylmenthol-Phosphonate 21 und ent-21. Daher sollte das E-konfigurierte Olefin bei der HWE-Reaktion - auch unabhängig von der Existenz einer ω -Seitenkette - bevorzugt gebildet werden. Ebenso sollte man annehmen, daß auch der Allylalkohol 73 - unabhängig von einer ω -Seitenkette - racemisierungsfrei aus der reduktiven Spaltung hervorgeht (Abb. 33).

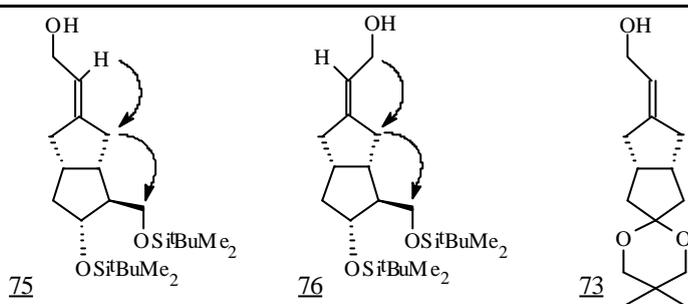


Abb. 33: Allylalkohole 75, 76 und 73. Die Pfeile illustrieren die NOE-Effekte, die zur Zuordnung der Konfiguration der Doppelbindung verwendet wurden.

Verwendet man das (+)-8-Phenylmenthol (23) und das (+)-8-Phenylnormenthol (48) als Auxiliar bei der HWE-Reaktion des entsprechenden Phosponats mit dem Monoketon 29, dann erhält man nach der Reduktion mit DIBAH jeweils die gleichen Allylalkohole 73 mit dem gleichen Vorzeichen beim Drehwert. Da demzufolge bei der Reduktion jeweils das gleiche Enantiomer⁸¹ des Allylalkohols 73 im Überschuß gebildet wird, muß die *E*-konfigurierte Doppelbindung unabhängig vom Auxiliar (+)-8-Phenylmenthol (23) und (+)-8-Phenylnormenthol (48) ausgebildet worden sein.

Die beschriebene indirekte Bestimmung der Absolutkonfiguration von 73 ist zwar für die Fortführung der Totalsynthese hinreichend sicher, eine Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgt aber erst im Verlauf der weiteren Synthese durch Drehwertvergleich des bereits Literatur-bekanntem Disilylethers 77 (Abb. 68) (s. Kapitel 3.5.3).

Nach der Abspaltung der Ketalschutzgruppe muß schließlich der Allylalkohol 71 geschützt werden, um Nebenreaktionen unter den basischen Reaktionsbedingungen der nun folgenden asymmetrischen Deprotonierung auszuschließen. Dafür bietet sich eine Silyletherschutzgruppe an, die sich unter milden Bedingungen anbinden und selektiv abspalten läßt. Sehr geeignet erscheint dafür die ^tButyldimethylsilylschutzgruppe⁸², die einen Kompromiß aus Stabilität und Abspaltbarkeit darstellt. Die mit dieser Gruppe geschützte Verbindung 72 sollte sich ohne Zersetzung säulenchromatographisch reinigen lassen und unter basischen und leicht reduktiven Bedingungen stabil sein, was für die nachfolgenden Reaktionsschritte Voraussetzung ist. Trotzdem läßt sich die Schutzgruppe in der Regel schon unter schwach sauren Bedingungen oder sehr selektiv mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid abspalten. Die zum weiteren Aufbau der α -Seitenkette von 3-Oxacarbacyclin 28 benötigte Hydroxyfunktion kann zum gewünschten Zeitpunkt freigesetzt und durch Veretherung individuell aufgebaut werden. Der geplante Syntheseweg ist in der Abb. 34 dargestellt.

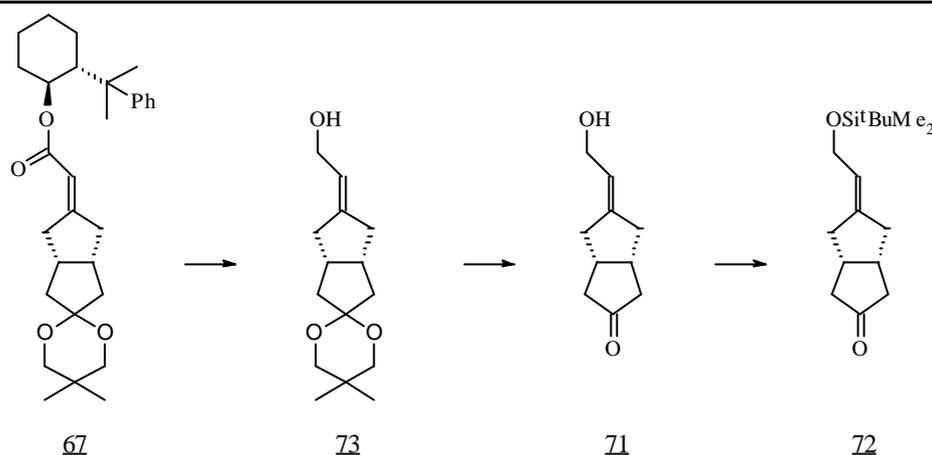


Abb. 34: Geplante Syntheseroute für das Keton 72.

Der Planung entsprechend wurde die Totalsynthese durch Reduktion des Esters 67 mit DIBAH bei RT weitergeführt. Nach der Aufarbeitung erhielt man den gewünschten Allylalkohol 73 mit 89 % Ausbeute und das (+)-8-Phenylnormenthol (48) mit 95 % Ausbeute. Durch das Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des (+)-8-Phenylnormenthols (48) ((+)-Eu(hfc)₃ in CDCl₃) konnte gezeigt werden, daß das Auxiliar unter den Reaktionsbedingungen der Reduktion mit DIBAH nicht racemisierte. Der Alkohol 48 zeigte nach der Rückgewinnung den gleichen Drehwert wie bei seiner Darstellung.

Durch Umketalisierung des Ketals 73 in Aceton mit PPTS als Katalysator wurde die Ketalenschutzgruppe abgespalten.⁸³ Die bei Raumtemperatur durchgeführte Reaktion führte trotz der milden Reaktionsbedingungen mit dem schwach sauren Salz PPTS zur Bildung einiger Nebenprodukte (DC). Keton 71 wurde in einer Ausbeute von 74 % führten. Eine Isomerisierung der Doppelbindung sollte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stattfinden, wobei man den Nachweis aber erst in der nachfolgenden Stufe - am Silylether 72 - durch ein Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ((+)-Eu(hfc)₃ in CDCl₃) erbringen konnte.

Dieser Silylether 72 wurde unter Standardbedingungen mit DMF als Lösungsmittel, Imidazol als Base und t Butyldimethylsilylchlorid als Silylierungsmittel aus dem Keton 71 dargestellt. Auch hier machte sich die Instabilität des Allylalkohols 71 bemerkbar, da ebenfalls eine Reihe Zersetzungsprodukte zu beobachten waren (DC). Man erhielt den Silylether 72, und damit die Schlüsselverbindung zur Einführung der ω -Seitenkette, mit einer Ausbeute von 73 %.

Aufgrund der Zersetzlichkeit des Allylalkohols 71 stellt sich natürlich die Frage nach Alternativen der Synthese, da die einzelnen Schutzgruppenoperationen zur Synthese von 72 unter den gewählten Reaktionsbedingungen vergleichbar schlechte Ausbeuten ergaben. Weil die gewählten Reaktionsbedingungen der Deketalisierung zu den mildesten Literatur-bekanntesten Methoden gehören,

wäre nur noch eine Verbesserung der Silylierungsreaktion, z. B. durch Verwendung von Li_2S in Acetonitril, die unter fast neutralen Bedingungen abläuft, vorstellbar.⁸⁴

Bei weiteren Untersuchungen wäre es daher interessant, die asymmetrische Deprotonierung direkt am deketalisierten Ester 68 zu untersuchen, da durch Vermeidung von Schutzgruppenoperationen die Ausbeute deutlich gesteigert werden könnte.

3.3 Einführung der ω -Seitenkette mittels asymmetrischer Deprotonierung

3.3.1 Auswahl und Darstellung der chiralen Amine

Wie schon in der Zielsetzung erwähnt, sollte die asymmetrische Deprotonierung eine effiziente Möglichkeit sein, die ω -Seitenkette stereoselektiv und mit - im Vergleich zu anderen denkbaren Möglichkeiten - geringem Aufwand in das Keton 72 einzuführen.²⁸

Die in der Literatur beschriebenen asymmetrischen Deprotonierungen^{24a,85,86,87} werden in der Regel mit chiralen, sekundären Lithium-Amiden (pK_A der Amine ≈ 40) durchgeführt, welche prochirale Ketone ($\text{pK}_A \approx 20$) stereoselektiv deprotonieren; das intermediär entstehende chirale Enolat wird schließlich mit einem Elektrophil abgefangen. Andere Basen* erweisen sich bis heute als recht unselektiv oder addieren sich an die Carbonylgruppe.

Besonders auffällig bei der asymmetrischen Deprotonierung ist die häufige Verwendung von

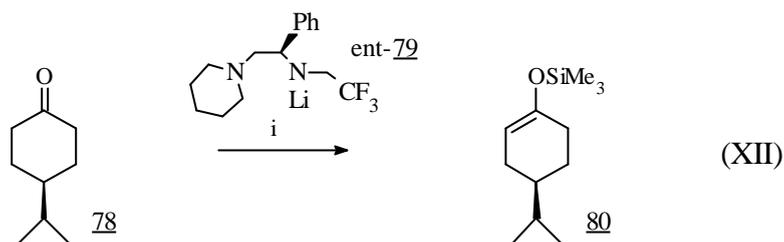
- Ketonen, die eine Symmetrieebene aufzuweisen haben, und/oder
- chiralen, sekundären Amiden, die C_2 -Symmetrie⁸⁸ besitzen.

Dieses Vorgehen erweist sich häufig als erfolgreich, was sich an den meist hohen Stereoselektivitäten der Deprotonierung zeigt. Außerdem läßt sich die asymmetrische Deprotonierung durch Verwendung symmetrischer Ketone unabhängig von „matched/mismatched“-Effekten untersuchen.

Koga et al. deprotonierten 4-ⁱPropylcyclohexanon (78) stereoselektiv mit dem Lithiumamid des - allerdings unsymmetrischen - Trifluoroethylamins ent-79 in Anwesenheit von HMPA und

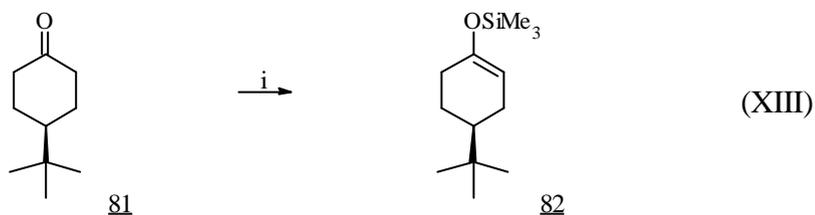
* Ein interessantes Beispiel ist die asymmetrische Deprotonierung mit 8-Phenylmenthyllithium: M. J. Siwek, J. R. Green, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1996**, 2359.

Trimethylsilylchlorid.⁸⁹ Sie erhielten den chiralen Silylenolether 80 durch Abfangen des chiralen Enolats mit TMSCl bei - 100 °C in 92 % Ausbeute und mit einem ee-Wert von 95 % (XII).



i: TMSCl, THF, - 100 °C, HMPA, ee 95 %, Ausbeute 92 %

Mit dem C₂-symmetrischen Bis(phenylethyl)amid Li-19 deprotonierte Simpkins et al. 4-^tButylcyclohexanon 81 bei - 90 °C und erhielt den Trimethylsilylenolether 82 mit einem Enantiomerenüberschuß von 88 % und einer Ausbeute von 66 % (XIII).^{86o}



i: TMSCl, THF, - 90 °C, , ee 88 %, Ausbeute 66 %

Reuter^{22,23,87} konnte als erster diese Reaktion auf das meso-Monoketon 29 übertragen (unabhängig von diesen Untersuchungen kurz darauf Koga²⁵) und erhielt je nach Verwendung des (*R,R*)- oder (*S,S*)-Bis(phenylethyl)amins (19 bzw. ent-19) die enantiomeren Silylenolether 20 und ent-20 mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 86 % (Abb. 35). Auch mit anderen chiralen Amidien können so die entsprechenden enantiomeren Silylenolether 20 und ent-20 in jeweils gleicher Ausbeute und Selektivität gewonnen werden.

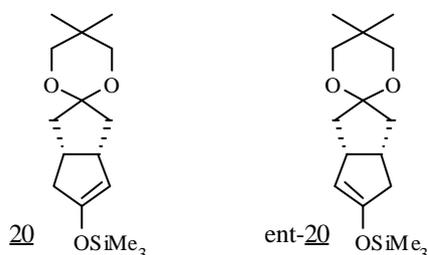


Abb. 35: Die Silylenolether 20 und ent-20.

Im Verlauf der letzten 16 Jahre⁹⁰ ist eine größere Anzahl von chiralen Aminen in der Literatur beschrieben worden, die für asymmetrische Deprotonierungen als Amide⁹¹ verwendet werden. Die

zur Deprotonierung der Monoketone 29 und 17 eingesetzten Amine sind in Abb. 36 mit erzielten Ausbeuten und Selektivitäten wiedergegeben.

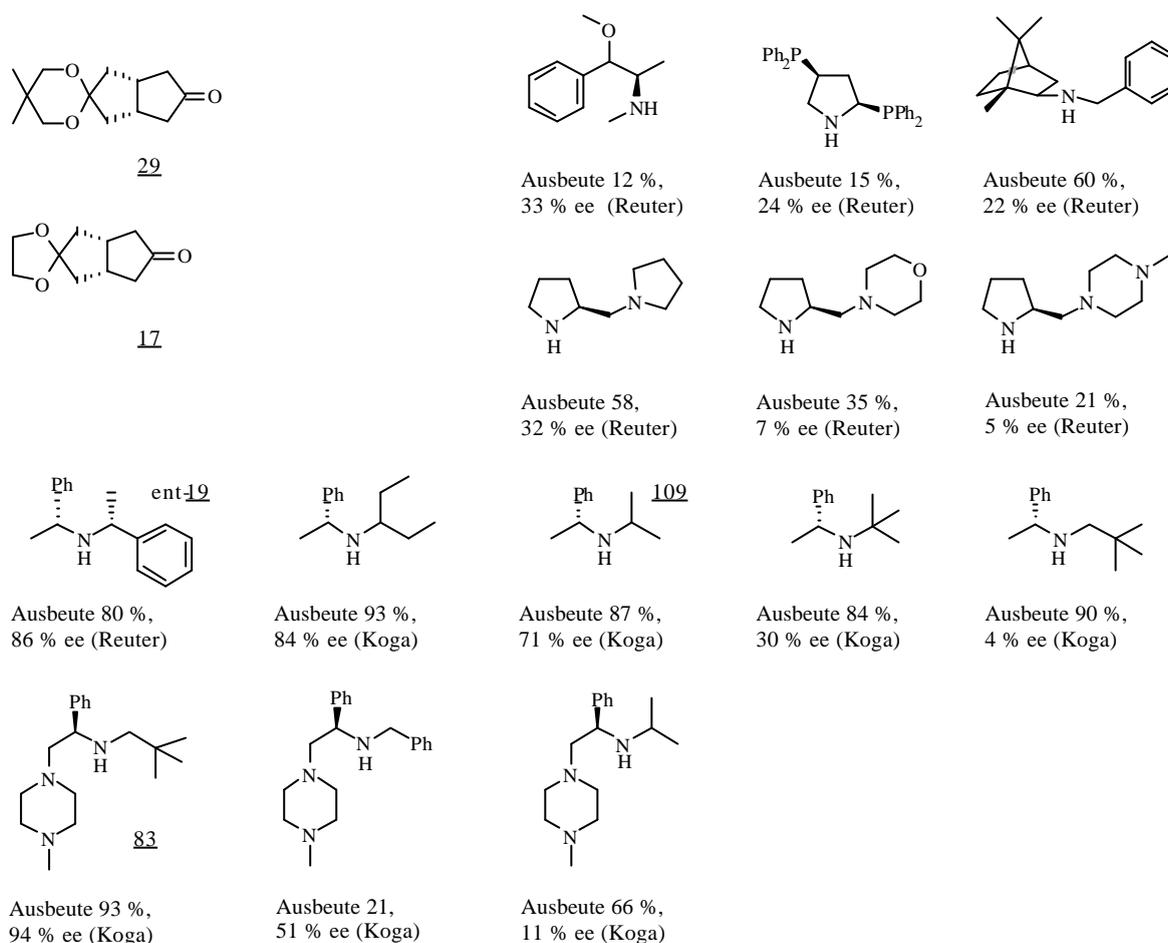


Abb. 36: Die zur asymmetrischen Deprotonierung der Monoketone 29 und 17 in Anwesenheit von Trimethylsilylchlorid („IQ“) von Reuter²³ und Koga²⁵ benutzten chiralen Amine.

Hohe Selektivitäten (bis zu 94 % ee) scheinen vor allem erreicht zu werden, wenn ein Amid mit einem Stereozentrum direkt in α -Position zum Stickstoff verwendet wird und dieses eine Phenylgruppe trägt.⁹² Der Einfluß der anderen Substituenten bleibt aber weiterhin entscheidend. Auffällig ist die vergleichbar bessere Induktion mit dem C₂-symmetrischen Bis(phenylethyl)amin 19 in der Reihe der Phenylethylamine. Allerdings wird der höchste Enantiomerenüberschuß mit dem unsymmetrischen Amin 83 erzielt. Ein Vergleich der Ergebnisse ist jedoch nur bedingt möglich, da die Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zusätze) nicht immer identisch sind.

Die Verwendung von meso-Ketonen führt aus stereochemischer Sicht - gerade auch für die Anforderungen an die Amine - zu Besonderheiten, die am Monoketon 29 erläutert werden sollen: die Protonen, die sich im Bicyclus jeweils am gleichen Kohlenstoffatom befinden, sind zueinander diastereotop; zudem sind die - aufgrund des meso-Charakters⁹³ durch die Spiegelebene ineinander

überführbaren - Protonen, z. B. die beiden Brückenkopfprotonen, enantiotop (Abb. 37). Ob die Base bei der stereoselektiven Deprotonierung zwischen den diastereotopen Protonen eines Kohlenstoffatoms unterscheidet, wäre nur mit selektiv deuteriertem Keton feststellbar,⁹⁴ da aufgrund einer anzunehmenden sp^2 -Hybridisierung des Kohlenstoffs jeweils das gleiche enantiomere Enolat gebildet wird. Unabhängig von der Diastereoselektivität beruht die Enantioselektivität der Base bei der Deprotonierung von meso-Ketonen auf deren bevorzugtem Angriff an einer der beiden enantiotopen Seiten. Die schwierige Differenzierung zwischen den sterisch anspruchslosen Protonen eines Kohlenstoffs ist somit nicht nötig, und die Enantioselektivität reduziert sich auf die Toposdifferenzierung des Monoketons 29. Außerdem wird die unterschiedliche Reaktivität der diastereotopen Protonen eines Kohlenstoffatoms, die je nach Konformation des Bicyclus variieren dürfte, weitgehend nebensächlich. Trotzdem sollte man annehmen, daß das Lithiumamid aufgrund sterischer Hinderung den dachförmig gebauten Bicyclus bevorzugt von der konvexen Seite angreift. Durch die Ketalschutzgruppe, die im Mittel eher die konkave Seite abdecken dürfte,* sollte dieser Effekt verstärkt werden.

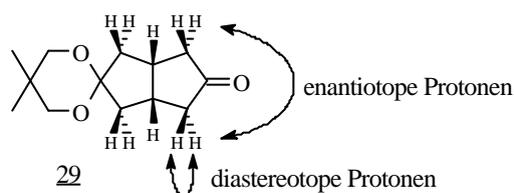


Abb. 37: Das Monoketon 29 unter besonderer Berücksichtigung der Topographie der Protonen.

Die Verwendung von C_2 -symmetrischen Amiden könnte sich vorteilhaft auf die Stereoselektivität auswirken:

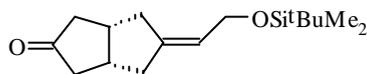
- Beide Seiten des Amids gleichen sich und lassen sich durch Drehung um 180° ineinander überführen. Die Zahl der möglichen Übergangszustände wird durch die C_2 -Symmetrie halbiert.
- Alle Atome, die auf der C_2 -Achse liegen, sind chirotop aber nicht stereogen, wodurch keine neuen Stereozentren entstehen, die Verhältnisse komplizieren könnten. Der tetraedrisch koordinierte Stickstoff bildet deshalb kein Stereozentrum.

* Vgl. dazu auch die Diskussion zu den Tieftemperatur-NMR-Untersuchungen von Monoketon

29 in Kapitel 3.2.2.

Durch die C_2 -Symmetrie wird die Zahl der realisierbaren Übergangszustände reduziert. Die Stereoselektivität hängt aber weiterhin von der energetischen Differenz der miteinander konkurrierenden diastereomeren Übergangszustände ab, so daß die Symmetrie allein noch keine hohen Selektivitäten bewirkt.

Bei Verwendung des Ketons 72 mit geschützter Allylkoholfunktion (Abb. 38) sind die vergleichbaren - ehemals enantiotopen Protonen des Monoketons 29 - diastereotop. Demzufolge sind die bei der Deprotonierung entstehenden zwei möglichen Lithiumenolate zueinander diastereomer. Es handelt sich in diesem Fall also nicht mehr um eine enantioselektive, sondern um eine diastereoselektive Deprotonierung. Die dadurch veränderten Energiedifferenzen zwischen den möglichen Reaktionsprodukten könnten demzufolge zu einer veränderten Stereoisomerenverteilung führen.⁹⁵ Möglich wäre neben dieser thermodynamischen Auswirkung ein kinetischer Effekt - verursacht von der großen Silylschutzgruppe. Hier wäre eine erhöhte Abschirmung der syn-ständigen Protonen des Bicyclus vorstellbar. Da die α -Seitenkette allerdings räumlich entfernt ist, sollte deren sterischer Einfluß auf die Selektivität der Deprotonierung eher gering sein und mit den Ergebnissen am Monoketon 29 vergleichbar sein.



72

Abb. 38: Das Keton 72 als Schlüsselverbindung der Totalsynthese zur Einführung der ω -Seitenkette.

Eine größere Anzahl Literatur-bekannter chiraler Amide wäre zur asymmetrischen Deprotonierung des Ketons 72 denkbar.^{42c,46,96,97} Wichtig bei der Auswahl eines Amids ist allerdings, daß die Deprotonierung in guten Ausbeuten und mit hohem Enantiomerenüberschuß (> 90 %) erfolgt und die Amine im Multigramm-Maßstab mit vertretbarem Aufwand erhältlich sind. Dabei helfen die Erfahrungen an den Monoketonen 29 und 17, diese Kriterien abzuschätzen.^{23,25,26,98} Amine, die noch nicht in der asymmetrischen Deprotonierung als Amide eingesetzt worden sind, wurden nach ihrem Erfolg in der asymmetrischen Synthese^{35,97d} bewertet. Zudem sollte eine wirtschaftliche Abschätzung berücksichtigen, daß die chiralen Amine nach der Reaktion zurückgewonnen werden können, wodurch sich der Aufwand der Synthese relativiert. C_2 -symmetrische Amide versprechen eine erhöhte Selektivität. Die Erzeugung der meist in α -Stellung sitzenden stereogenen Zentren erschwert aber die Synthese C_2 -symmetrischer Amine, da C-N-Verknüpfungen mit einem chiralen Amin in der Regel mäßig stereoselektiv verlaufen; meist muß eine

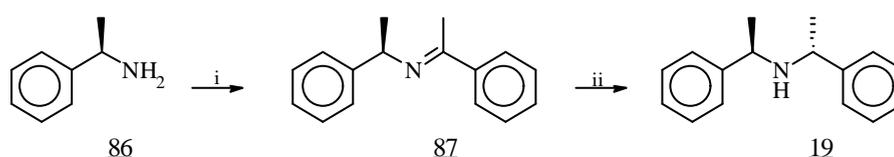
Diastereomerentrennung angeschlossen werden.^{86q}

Bei der Auswahl der Amine fällt besonders das Bis(phenylethyl)amin 19 auf, welches in 2 Stufen in großen Mengen zugänglich ist und bereits mit Erfolg in der asymmetrischen Deprotonierung eingesetzt worden ist. Die bereits am Monoketon 29 gefundene Selektivität der Deprotonierung von 86 % ee²³ könnte optimiert werden. Deutlich schwerer zugänglich ist das Trifluoroethylamin 79 von Koga, welches allerdings durch die höheren Enantiomerenüberschüsse von über 90 % besticht (das vielversprechendste Amin 83 wurde bereits parallel von Schmitz⁹⁹ dargestellt).⁸⁹ Noch nicht untersucht sind die C₂-symmetrischen, chiralen Amine *trans*-2,5-Bis(methoxymethyl)pyrrolidin (84), Decahydro-1H-dicyclopenta[b,d]-pyrrol (85) und *trans*-N,N-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (36). Sie haben sich als Auxiliare in anderen asymmetrischen Reaktionen bewährt. Alle Amine sind ähnlich leicht in beiden Enantiomeren zugänglich.

a) Darstellung des (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amins 19 nach Overberger¹⁰⁰ und Simpkins^{86q}

(*R*)-Phenylethylamin (86) und Acetophenon wurden in Toluol mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt und die erhaltene Schiffsche Base 87 mit H₂ an 10 % Pd-C hydriert (Abb.39). Nach Aufreinigung des C₂-symmetrischen Amins 19 durch Umkristallisation des Hydrochlorids erhielt man das gewünschte Amin 19 diastereomerenrein mit einer Gesamtausbeute von 44 %.

Verluste lassen sich durch die Zersetzlichkeit der Schiffsbasis 87 bei der Aufreinigung durch Destillation und durch die Entstehung des unerwünschten Diastereomeren bzw. dessen Abtrennung erklären. Das Amin 19 kann im 100-g-Maßstab gewonnen werden.



i: Acetophenon, Toluol, *p*-Toluolsulfonsäure, Ausbeute 76 %; ii: 10 % Pd-C, THF; 0.5 M HCl Ausbeute 58 %

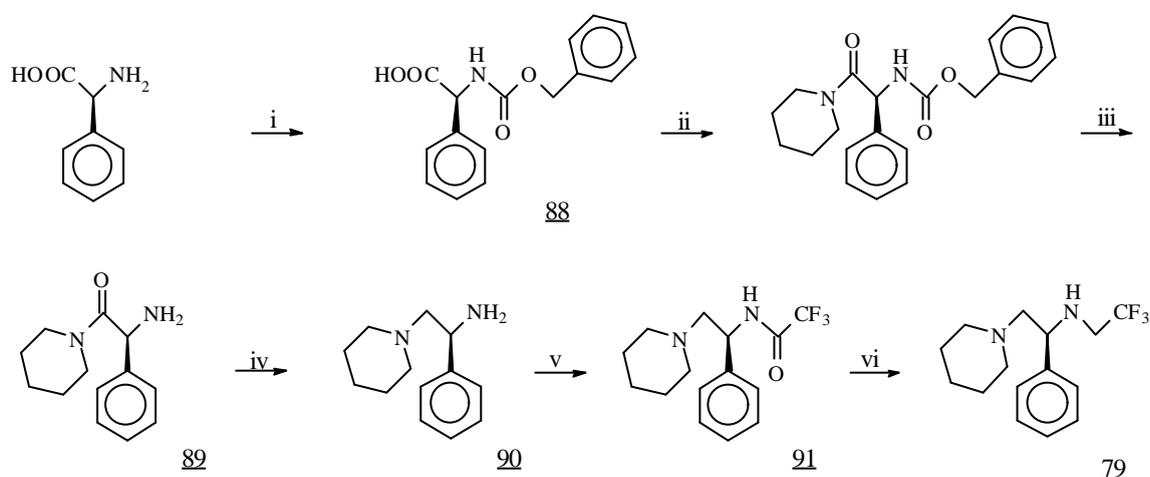
Abb. 39: Darstellung des Bis(phenylethyl)amins 19.

b) Darstellung des Trifluoroethylamins 79 nach Koga¹⁰¹

(*S*)-Phenylglycin wurde mit Chlorameisensäurebenzylester in 4 M Natronlauge zu *Z*-Phenylglycin (88) umgesetzt und dieses im nächsten Schritt mit Piperidin verknüpft. Abgespalten wurde die *Z*-Schutzgruppe mit Cyclohexen/10 % Pd-C¹⁰². Anschließend wurde das resultierende Amid 89 mit LiAlH₄ in THF reduziert. Das Amin 90 setzte man mit Trifluoressigsäureanhydrid um und reduzierte das erhaltene Amid 91 mit LiAlH₄. Man erhielt das gewünschte Trifluoroethylamin 79

enantiomerenrein (Drehwert) in einer Gesamtausbeute von weniger als 2 % (Abb. 40). Allerdings waren die erhaltenen 2.3 g Amin 79 für erste Untersuchungen der asymmetrischen Deprotonierung ausreichend.

Die größten Probleme und Ausbeuteverluste traten bei der Anbindung und Abspaltung der Z-Schutzgruppe auf; aber die Ausbeuten der anderen Stufen waren auch recht niedrig. Sicherlich sind Ausbeutesteigerungen durch Optimierungen möglich. Diese sind aber erst dann sinnvoll, wenn das Amin 79 sehr erfolgreich in der asymmetrischen Deprotonierung sein sollte. Doch bleibt der Nachteil einer aufwendigen 6-Stufen-Synthese, die einen leichten Zugang zu diesem Amin 79 unmöglich macht. Allein die Möglichkeit, das Amin 79 nach der asymmetrischen Deprotonierung wiederzuverwenden, könnte dieses Manko teilweise ausgleichen.



i: 4 M NaOH, 0 °C, Chlorameisensäurebenzylester, Ausbeute 32 %; ii: THF, - 15 °C, Chlorameisensäureisobutylester, N-Methylmorpholin, Piperidin, Ausbeute 81 %; iii: EtOH, Cyclohexen, 10 % Pd-C, Ausbeute 49 %; iv: THF, LAH, Ausbeute 47 %; v: Ether, Triethylamin, Trifluoressigsäureanhydrid, Ausbeute 41 %; vi: THF, LAH, Ausbeute 73 %

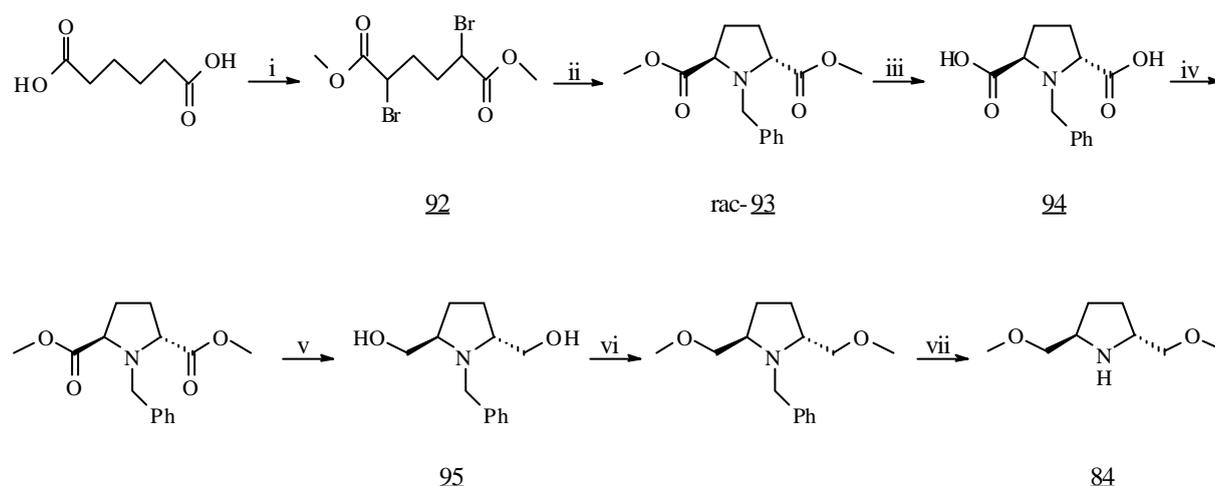
Abb. 40: Darstellung des Trifluoroethylamins 79 nach Koga.

c) Darstellung des Bis(methoxymethyl)pyrrolidins 84 nach Ghosez^{7a}

Unter Rückfluß wurden Adipinsäure und Thionylchlorid erhitzt. Das entstandene Säuredichlorid wurde jeweils in α -Stellung bromiert und anschließend mit Methanol verestert. Mit Benzylamin wurde das rohe Dibromid 92 in Toluol zu den Pyrrolidinderivaten *rac*-93 und *cis*-93 cyclisiert. Die entstandenen Diastereomere wurden mittels MPLC getrennt. Das *trans*-Isomere *rac*-93 detaillierte man mit Kalilauge/Methanol und führte eine Racematspaltung der Säure *rac*-94 mit Ephedrin durch. Die enantiomerenreine Dicarbonsäure 94 wurde wieder mit Thionylchlorid und Methanol verestert, der Diester mit LAH in THF zum Diol 95 reduziert und dieses mit NaH und MeI in THF verethert. Schließlich erhielt man das Amin 84 nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe unter Verwendung von H₂/10%-Pd-C mit einer Gesamtausbeute von 1.9 % über 7 Stufen (Abb. 41). Die erhaltenen

1.93 g Amin 84 reichten für erste Untersuchungen in der asymmetrischen Deprotonierung aus.

Die größten Ausbeuteverluste traten bei der Trennung der *trans*- und meso-Pyrrolidinisomere 93 und bei der Racematspaltung von 94 auf. Zur Vermeidung dieser Problematik ist mittlerweile eine verbesserte Methode von Yamamoto et al.¹⁰³ veröffentlicht worden, in der anstelle von Benzylamin (*S*)-1-Phenylethylamin verwendet wird. Nach dieser Methode können die *cis*-Pyrrolidinderivate selektiv hydrolysiert und die *trans*-Isomere durch Kristallisation voneinander getrennt werden. Zwar bleibt der Verlust durch Abtrennung der Diastereomere, aber die aufwendige Trennung mittels MPLC und die Racematspaltung mit Ephedrin entfällt.



i: Thionylchlorid, 60 °C; Brom; Methanol, Ausbeute 85 %; ii: Toluol, Benzylamin; MPLC Ausbeute 21 %; iii: Kalilauge, Methanol; Ephedrin Ausbeute 25 %; iv: Methanol, Thionylchlorid, Rückfluß, Ausbeute 81 %; v: THF, LAH, RT, Ausbeute 92 %; vi: THF, NaH, MeI, Ausbeute 82 %; vii: Ether, 10 % Pd-C, Essigsäure, Methanol, H₂, Ausbeute 69 %

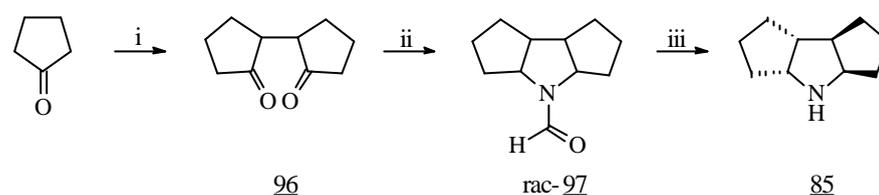
Abb. 41: Darstellung des Bis(methoxymethyl)pyrrolidins 84 nach Ghosez.

d) Darstellung des Tricyclamins 85 nach Whitesell¹⁰⁴

Im Autoklaven wurde Cyclopentanon mit Di-^tbutylperoxid 5 h bei 150 °C erwärmt und das resultierende Gemisch aus meso- und *trans*-Dion 96 mit Ameisensäure und Formamid bei 165 °C erhitzt. Anschließend wurde das meso-Amid meso-97 selektiv mit Kalilauge/Ethanol verseift, abgetrennt und schließlich das verbleibende *trans*-Amid rac-97 deacyliert. Nach Racematspaltung von rac-85 mit (*S*)-Mandelsäure erhielt man das enantiomerenreine Tricyclamin 85 in einer Gesamtausbeute von weniger als 1 % (1.78 g) in 3 Stufen (Abb. 42).

Die schlechten Ausbeuten wurden vor allem durch die Dimerisierungsreaktion des Cyclopentanons verursacht, welche nur mit 2 % Ausbeute verlief. Aber auch bei der Bildung des Amids 97 entstanden unter den drastischen Reaktionsbedingungen zahlreiche Nebenprodukte. Wie beim Bis(methoxymethyl)pyrrolidin 84 mußten nicht nur die Enantiomere, sondern auch die

Diastereomere meso-97 und rac-97 voneinander getrennt werden, was die Ausbeute ebenfalls deutlich verschlechterte. Allerdings sind die eingesetzten Edukte preiswert, und die nicht umgesetzten Verbindungen können wieder zurückgewonnen werden.

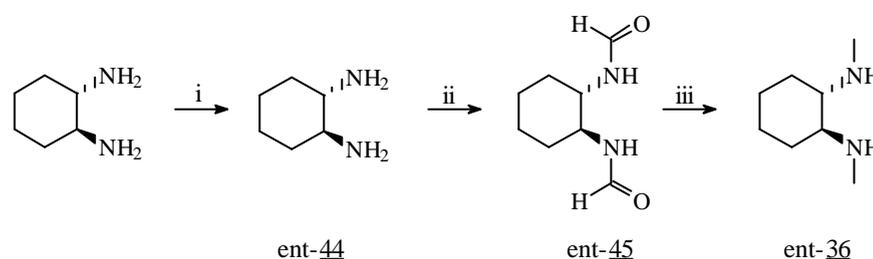


i: Di-*t*butylperoxid, 150 °C, 5 h, Ausbeute 2 %; ii: Ameisensäure, Formamid, 165 °C, 3 h, Ausbeute 37 %; iii: 0.5 eq KOH, EtOH, 78 °C, 15 h; 1.5 Äq KOH, EtOH, 78 °C, 16 h; (S)-Mandelsäure Ausbeute 11 %

Abb. 42: Darstellung des Tricyclamins 85 nach Whitesell.

e) Darstellung des *trans*-1,2-Cyclohexandiamins ent-36 nach Seebach⁴⁶

(1*S*-*trans*)-1,2-Cyclohexandiamin (ent-44) gewann man enantiomerenrein durch Enantiomerentrennung⁴⁵ mit L-Weinsäure, wozu man die Mutterlösung aus der Racematspaltung des (1*R*-*trans*)-Diamins 44 heranzog (Seite 17). Anschließend erhitze man das Diamin ent-44 in Ameisensäureethylester unter Rückfluß. Das entstandene Diformylamid ent-45 wurde schließlich in Ether mit LAH reduziert und das Diamin ent-36 als Hydrochlorid umkristallisiert. Man erhielt das Amin ent-36 in einer Gesamtausbeute von 6 % in 3 Stufen (8 g) (Abb. 43).



i: (L)-Weinsäure, Ausbeute 25 %; ii: Ameisensäureethylester, Rückfluß, 6 h, Ausbeute 72 %; iii: Ether, LAH, 0 °C - Rückfluß, 18 h, Ausbeute 31 %

Abb. 43: Darstellung des *trans*-1,2-Cyclohexandiamins ent-36 nach Seebach.

Das Amin 36 bzw. ent-36 ist in großen Mengen darstellbar, da die Aufreinigung der Zwischenstufen ohne großen Aufwand durch Destillation oder Umkristallisation erfolgt. Die Ausbeuten sind mit denen von Seebach⁴⁶ angegebenen vergleichbar.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Amine besitzen bis auf das Trifluoroethylamin 79 C₂-Symmetrie. Das Cyclohexandiamin ent-36 verfügt als einziges Amin über zwei Aminofunktionen. Bei allen Aminen sind beide Enantiomere ähnlich gut zugänglich. Das Bis(phenylethyl)amin 19 ist mit dem geringsten Aufwand und den höchsten Ausbeuten zugänglich. Zum einen muß keine Racematspaltung durchgeführt werden, wodurch der Verlust des Synthesematerials von mindestens 50 % entfällt; zum

anderen erfolgt seine Darstellung in lediglich 2 Stufen, und damit kann es in entsprechend guten Ausbeuten hergestellt werden.

3.3.2 Asymmetrische Deprotonierung⁸⁶

Bei der asymmetrischen Deprotonierung des Silylethers 72 stellte sich zuerst die Frage nach der Durchführbarkeit und Selektivität der Reaktion. Deshalb wurde zuerst der racemische Silylether rac-72 dargestellt, um leichter Zugang zu einer größeren Menge Substanz zu bekommen und alle möglichen Stereoisomere nach der Deprotonierung für die Analytik zu erhalten. Die Darstellung von rac-72 erfolgte analog zum Enantiomer 72, aber das Monoketon 29 wurde diesmal mit Triethylphosphonoacetat olefiniert. Anschließend wurde der entstehende Ester rac-59 mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Allylalkohol rac-73 reduziert und die Ketalschutzgruppe abgespalten. Die Darstellung des Silylethers rac-72, ausgehend vom Monoketon 29, erfolgte mit einer Gesamtausbeute von 45 % (Abb. 44).

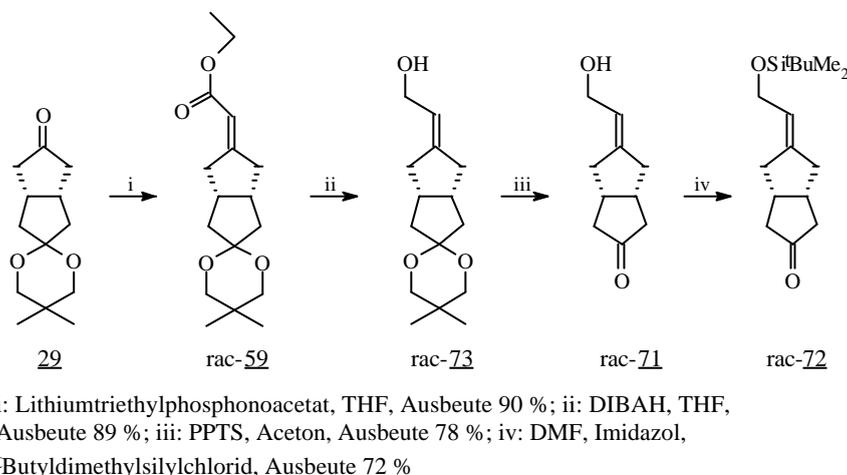
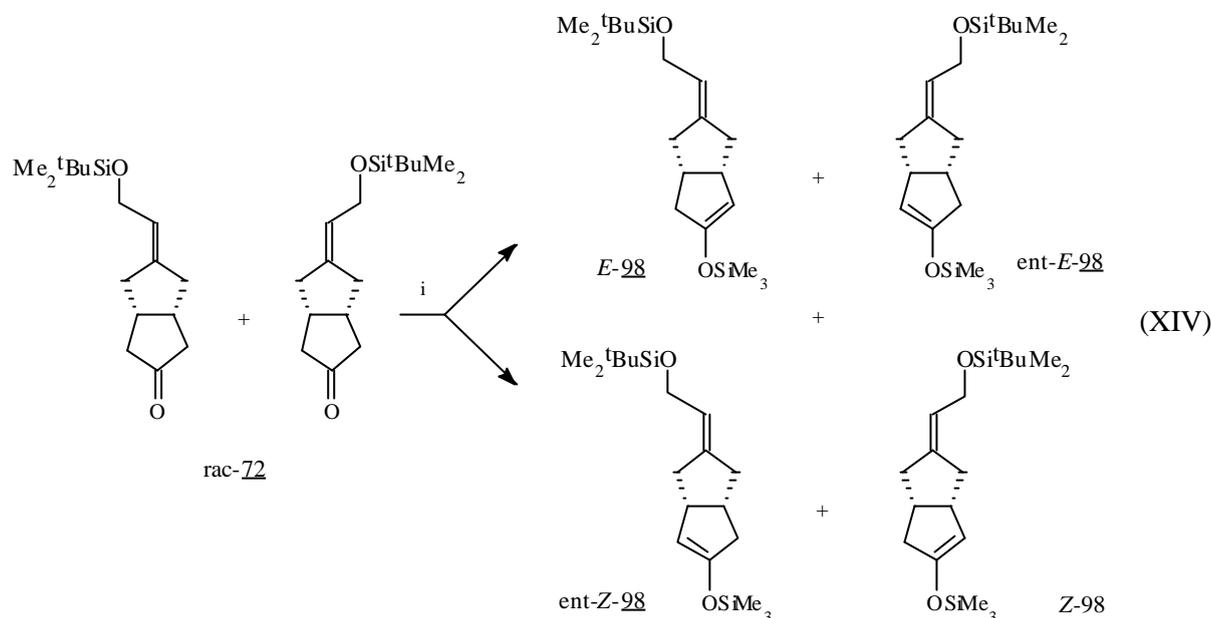


Abb. 44: Darstellung des Silylethers rac-72.

Eine Deprotonierung des racemischen Silylethers rac-72 mit Diisopropylamid und Abreaktion des intermediär entstehenden Enolats mit Trimethylsilylchlorid sollte zu zwei diastereomeren Racematen führen. Bei - 80 °C erhielt man mit einer Gesamtausbeute von 53 % 4 Stereoisomere (E-98/ent-E-98/Z-98/ent-Z-98) im Verhältnis von 24 : 23 : 27 : 26 (XIV).

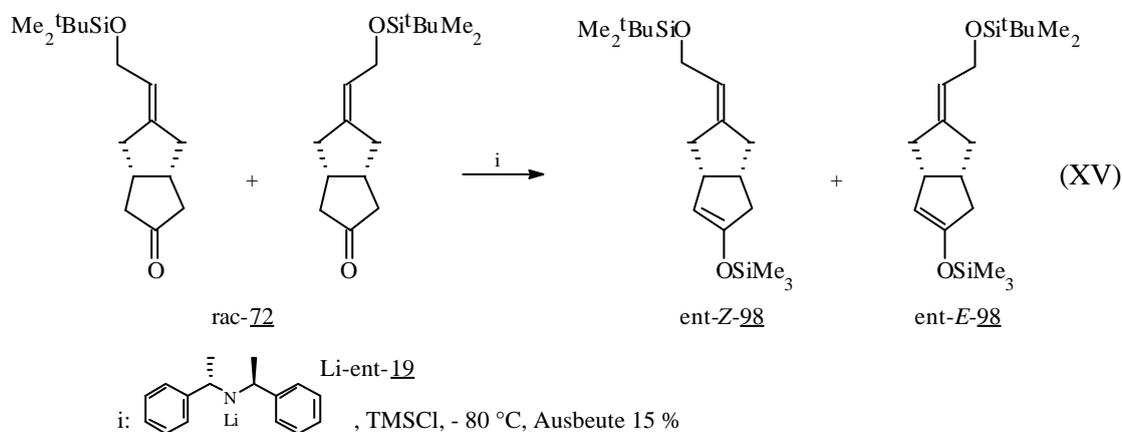
Das Isomerenverhältnis wurde nach Reuter²³ durch ein Shift-¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ mit Ag(fod)/Pr(tfc)₃ bestimmt. Man fand 4 basisliniengetrennte Signale für das olefinische Proton der Silylenolethergruppe bei einer chemischen Verschiebung im Bereich von 4.05-4.35 ppm. Ebenfalls

war eine Separierung der Stereoisomere durch Gaschromatographie-Analyse über eine Permethy- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP) möglich, wobei allerdings die erwarteten 4 Peaks nicht basisliniengetreunt waren. Dadurch war nur ein qualitativer Vergleich möglich, der jedoch die Daten aus dem Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum absicherte (Abb. 45).



i: Lithiumdiisopropylamid, TMSCl, - 80 °C, Ausbeute 53 %

Verwendete man statt Lithiumdiisopropylamid zur Deprotonierung das chirale (*S,S*)-Bis(phenylethyl)amid Li-ent-19 bei - 80 °C („IQ“), so erhielt man ent-*E*-98 und ent-*Z*-98 (XV) als Hauptprodukte mit einer unerwartet niedrigen Gesamtausbeute von 15 %, die auf Zersetzung des empfindlichen Silylenolethers bei der Säulenchromatographie zurückzuführen war. Durch die asymmetrische Induktion des chiralen Amids Li-ent-19 erhielt man nun eine geänderte Stereoisomerenverteilung gemäß Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 46 : 3 : 46 : 5.



Wurde das (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amid Li-19 als Base verwendet, so erhielt man die entsprechenden Enantiomere *E*-98 und *Z*-98 als Hauptprodukte. In Abb. 45 sind die mit Shift-Reagenz aufgespaltenen ¹H-NMR-Signale ((+)-Pr(tfc)₃/AgFOD in CDCl₃) und Gaschromatogramm-Peaks (Permethyl-β-cyclodextrin-Säule) exemplarisch abgebildet; die Integrale der im Shift-¹H-NMR-Spektrum separierten Signale liegen im Verhältnis von 47 : 2 : 48 : 3 vor. Die Darstellung von *E*-98 und *Z*-98 wird auf Seite 63 beschrieben.

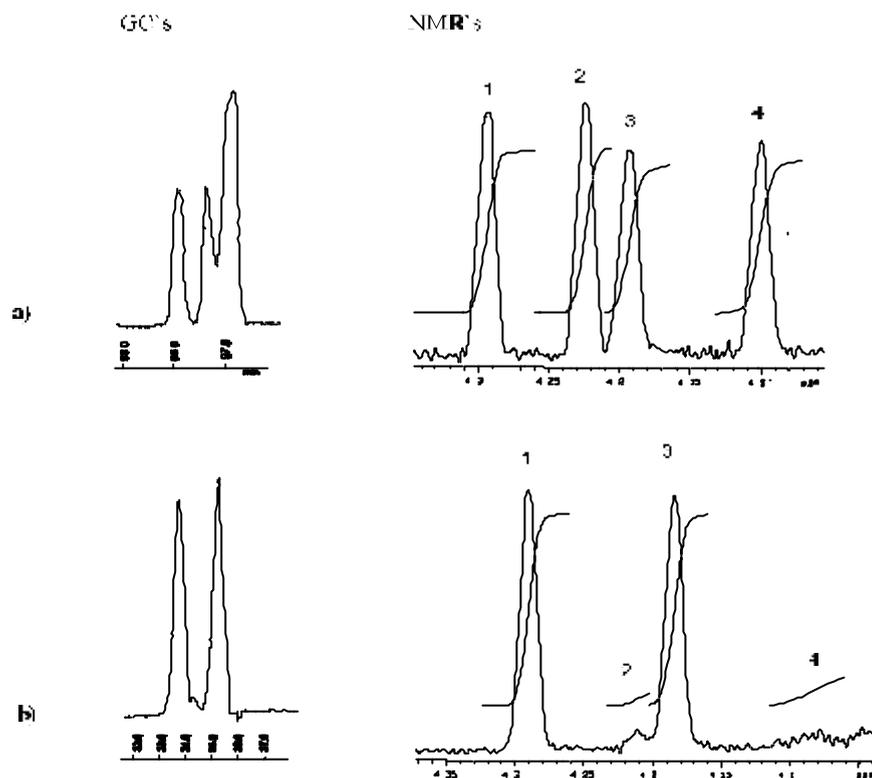


Abb. 45: Gaschromatogramme (Permethyl-β-cyclodextrin-Säule (βI-CP)) und Ausschnitte aus den Shift-¹H-NMR-Spektren (Ag(fod)/Pr(tfc)₃ in CDCl₃) der Silylenolether a) *rac*-*E*-98 und *rac*-*Z*-98 (Signale 1/2 bzw. 3/4) und b) *E*-98 und *Z*-98 als Hauptstereoisomere (Signale 1/3).

Da der Silylether *rac*-72 bislang noch nicht enantiomerenrein eingesetzt wurde, konnten die Signale den *E*- bzw. *Z*-konfigurierten Enantiomerenpaaren nicht zugeordnet werden. Aufgrund einer ähnlichen chemischen Verschiebung können jeweils zwei der vier Signale des separierten olefinischen Protons der Silylenolethergruppe im Shift-¹H-NMR-Spektrum einem Enantiomerenpaar zugeordnet (Signale 1/2 und 3/4 in Abb. 45) und die zugehörigen *ee*-Werte bestimmt werden. Geht man beim Silylether *rac*-72 und Monoketon 29 von der gleichen Richtung der asymmetrischen Induktion bei der Deprotonierung mit dem (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amid Li-19 aus (Abb. 46), kann die Zuordnung der bekannten Absolutkonfiguration des Silylenolethers 20 (Koga²⁵) genutzt werden, diese - bei Verwendung des gleichen Amids Li-19 - auf die Silylenolether *E*-98 und *Z*-98 zu übertragen. Die

Konfiguration der Silylenolether 20 und 18, die durch Deprotonierung der Monoketone 29 oder 17 mit dem (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amid Li-19 erhalten wurden, konnte durch Überführung von 20 und 18 in den Ester 99, dessen Absolutkonfiguration bekannt ist, bestimmt werden.

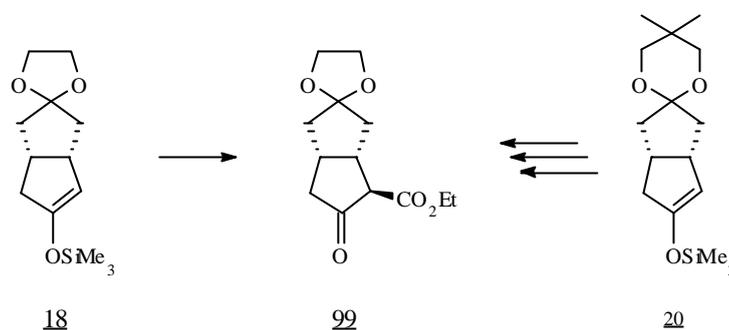


Abb. 46: Zuordnung der Absolutkonfiguration der Silylenolether 18 und 20 durch chemische Korrelation.

Wenn man die *E*- und *Z*-Isomere von 98 separat zur Verfügung hätte, sollte es mit NOE-Messungen möglich sein, die Absolutkonfiguration der Silylenolether *E*-98, ent-*E*-98, *Z*-98 und ent-*Z*-98 den jeweiligen Signalen zuzuordnen (vgl. Abb. 58). Diese Untersuchungen konnten aber nicht durchgeführt werden, da das Keton 72 nur als Racemat in die asymmetrische Deprotonierung eingesetzt wurde.

Die gefundenen Enantiomerenüberschüsse der Silylenolether ent-*E*-98 und ent-*Z*-98 aus der Deprotonierung des Ketons rac-72 mit dem (*S,S*)-Bis(phenylethyl)amid Li-ent-19 bei - 80 °C von 86 % bzw. 80 % („IQ“) sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Reuter²³ bei der Darstellung des Silylenolethers 18 (Seite 7) unter identischen Reaktionsbedingungen. Die Differenz zwischen beiden Enantiomerenüberschüssen von ent-*E*-98 und ent-*Z*-98 beträgt 6 % und sollte damit noch im Fehlerbereich des Shift-¹H-NMR-Spektrums liegen. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, daß beide diastereomeren Überschüssenantimere ent-*E*-98 und ent-*Z*-98 gemäß Shift-¹H-NMR-Spektrum in identischer Menge gebildet wurden.

Der Diastereomerenüberschuß zwischen *E*-98/ent-*E*-98 und *Z*-98/ent-*Z*-98 ist das Ergebnis des Einflusses der α -Seitenkette bei der Deprotonierung und läßt sich außer aus dem Shift-¹H-NMR-Spektrum auch aus dem Gaschromatogramm und ¹³C-NMR-Spektrum (Signal der $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$ -Gruppe im Bicyclus) ermitteln. Allerdings fallen entgegen der Erwartung die diastereomeren Isomere in nahezu gleichen Mengen an, unabhängig davon, ob Lithiumdiisopropylamid oder das Bis(phenylethyl)amid Li-ent-19 verwendet wurde. Deshalb ist ein konkreter Einfluß der Konfiguration der Doppelbindung auf die asymmetrische Deprotonierung kaum erkennbar. Die aus

NMR-Spektren und Gaschromatogrammen ermittelten Diastereomerenüberschüsse liegen mit ca. 2-4 % im Rahmen der Meßgenauigkeit.

Da die Untersuchungen zur Deprotonierung ausschließlich an rac-72 durchgeführt wurden, konnte nicht nachgeprüft werden, ob die Doppelbindung unter den basischen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Deprotonierung konfiguratativ stabil ist. Bei Reaktionstemperaturen von weniger als -80 °C sollte dies für den geschützten Allylalkohol 72 aber zu erwarten sein.

Das Keton rac-72 ließ sich mit fast gleichen Selektivitäten wie das Monoketon 29 vom Amid Li-19 deprotonieren. Ein Einfluß der Konfiguration der Doppelbindung von 72 war hierbei kaum zu erkennen. Deshalb sind die Ergebnisse der Untersuchungen an den Ketonen 72 und 29 sehr ähnlich. Das Monoketon 29 bietet sich deshalb - als leicht zugängliche Modellverbindung - für weitere Untersuchungen an.

Außerdem stellt das Monoketon 29 eine potentielle Ausgangsverbindung der Carbacyclinsynthese dar. In umgekehrter Reihenfolge als beim geplanten Syntheseweg könnte zuerst die ω -Seitenkette und nach der Abspaltung der Ketalschutzgruppe die α -Seitenkette eingeführt werden. Deshalb können die Ergebnisse, die man am Silylether 72 gewonnen hat, auch für diesen alternativen Syntheseweg zur Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28) genutzt werden (Abb. 47).

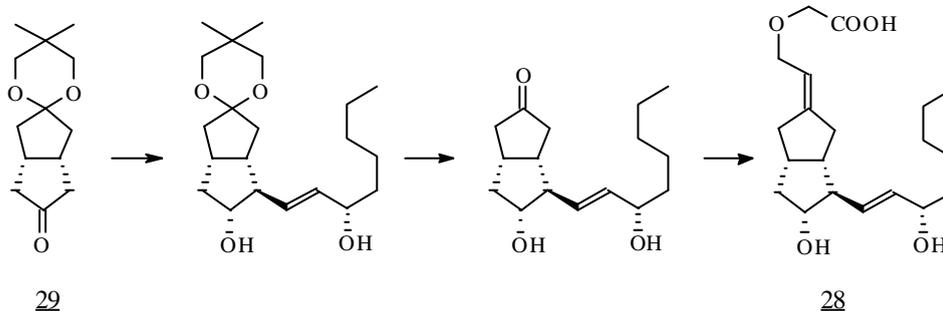


Abb. 47: Alternative Syntheseroute zur Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28).

Laut Literatur scheinen die beschriebenen Selektivitäten der asymmetrischen Deprotonierung neben der naheliegenden Abhängigkeit von Substrat und chiraler Base von weiteren Faktoren abhängig zu sein. Die wichtigsten sind:

- Art des Abfangreagenzes,
- Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien,
- Zugabe von Salzen bzw. Zusätzen¹⁰⁵.

In den meisten Fällen wird TMSCl zum Abfangen des chiralen Enolats eingesetzt. Es reagiert bei Reaktionstemperaturen von -80 °C bis -100 °C zügig mit Reaktionszeiten, die in der Regel deutlich unter einer Stunde liegen. Außerdem kann TMSCl meist zusammen mit der Base vorgelegt werden,

ohne daß es zu einer Reaktion kommt.

Corey et al.¹⁰⁶ fanden, daß entgegen den Erwartungen TMSCl bei - 78 °C nicht mit Lithiumdiisopropylamid reagiert. Weiterhin stellten sie fest, daß das bei der Deprotonierung des Ketons kinetisch gebildete Enolat in Anwesenheit von TMSCl quantitativ und direkt während der Entstehung als Silylenolether abgefangen wird, ohne daß sich thermodynamisch stabileres Produkt bilden könnte. Aufgrund dieser Ergebnisse bei der direkten Abfangreaktion sollte die Reaktionsgeschwindigkeit eher vom Deprotonierungsschritt abhängen. Diese neue Methode zur Verbesserung der Selektivitäten durch kinetische Kontrolle bei der Darstellung von Silylenolethern, wird von Corey als „Internal Quench“ („IQ“) bezeichnet. Dieser Begriff impliziert im allgemeinen, daß bei einer Reaktion das Abfangreagenz vorgelegt wird.

Ein Beispiel von Corey für eine gesteigerte kinetische Kontrolle durch „Internal Quench“ - mit TMSCl als Abfangreagenz - ist die Deprotonierung von Phenylaceton (100) mit Lithiumdiisopropylamid bei - 78 °C (Abb. 48), wobei die kinetisch und thermodynamisch kontrollierten Produkte 101 und 102 im Verhältnis von 1 : 1 entstehen. Verfährt Corey nach der „External Quench“-Methode („EQ“), bei der das Abfangreagenz erst nach der Deprotonierung zugegeben wird, so erhält er ausschließlich das thermodynamisch stabilere Produkt 102.*

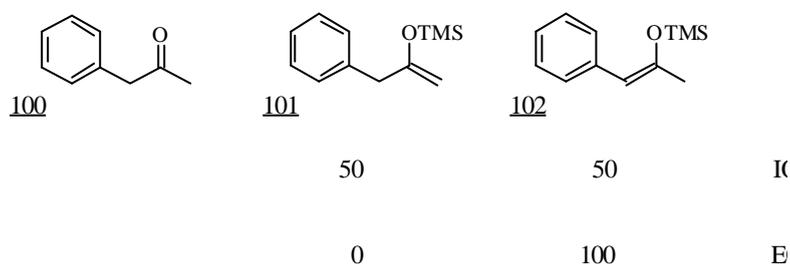
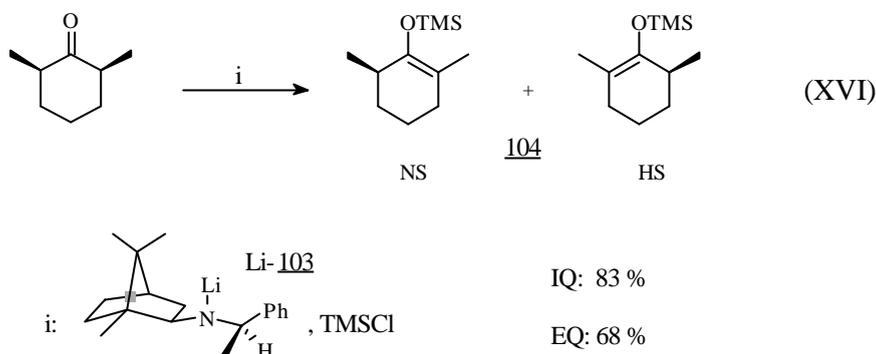


Abb. 48: Darstellung der Silylenolether 101 und 102 durch Deprotonierung von Phenylaceton (100) mit Diisopropylamid bei - 78 °C in THF mit der gefundenen Produktverteilung bei „Internal Quench“ („IQ“) und „External Quench“ („EQ“) mit TMSCl.

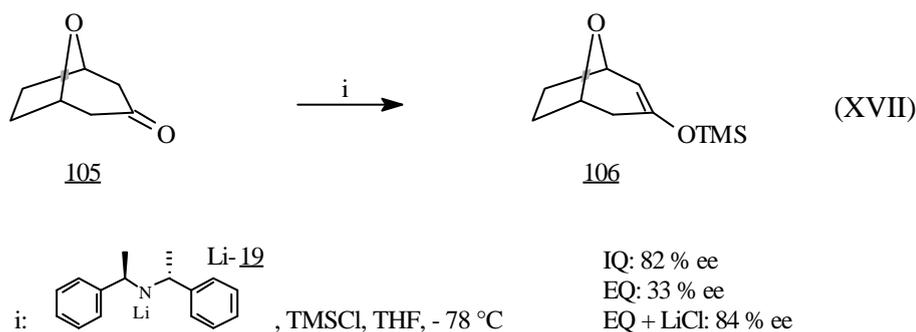
Die „IQ“-Methode wurde von Koga^{86f} aufgegriffen und mit ausgezeichnetem Erfolg erstmals mit chiralen Amidinen durchgeführt. So erhielt er chirale Silylenolether aus 4-Alkylcyclohexanon mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 97 %. Selektivitäten der asymmetrischen Deprotonierung nach der „External Quench“-Methode werden aber nicht beschrieben, so daß ein Vergleich zwischen beiden Methoden nicht möglich ist.

* Entgegen der Annahme von Corey ist das intermediär entstehende Lithiumchlorid für die veränderte Selektivität verantwortlich, vgl. P. L. Hall, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571.

Simpkins^{86o,107} verglich dagegen die Selektivitäten beider Verfahren anhand der Deprotonierung von *cis*-2,6-Dimethylcyclohexanon mit dem Amid Li-103. Er konnte durch Wechsel von „EQ“ zu „IQ“ den Enantiomerenüberschuß von 104 von 68 % um 15 % auf 83 % ee steigern (XVI).



Die Variation der „EQ“-Methode von Simpkins et al.¹⁰⁸ durch den Zusatz von LiCl zum Lithiumamid Li-19 vor Zugabe des Ketons ergab beim „External Quench“ eine deutliche Steigerung der Enantioselektivität der asymmetrischen Deprotonierung des Ketons 105 („EQ + LiCl“-Methode) (XVII), die von der zugegebenen Menge des Salzes abhängig war.



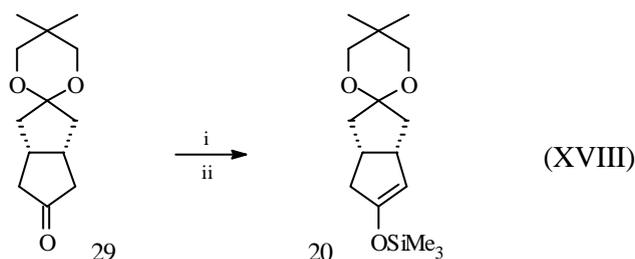
Der Einfluß von Lithiumsalzen auf Reaktivität und Selektivität bei metallorganischen Reaktionen ist als LiX-Effekt^{*,122} bereits bekannt und wird in der Literatur für zahlreiche Reaktionen beschrieben.^{97j,109}

Die von Simpkins¹⁰⁸ am Silylenolether 106 gefundenen Selektivitäten, die bei der Deprotonierung des Ketons 105 mit dem Amid Li-19 erreicht wurden („IQ“: 82 % ee, „EQ“: 33 % ee, „EQ + LiCl“: 84 % ee), konnten unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen auch auf den Silylenolether 20 übertragen werden. Obwohl diese Deprotonierungen bei einer um 22 °C niedrigeren Reaktionstemperatur durchgeführt wurden, unterscheiden sich die Selektivitäten des Lithiumbis(phenylethyl)amids Li-19 nicht allzu sehr. Eine Verbesserung des Enantiomeren-

* Ein schwacher LiX-Effekt wurde auch innerhalb dieser Arbeit bei der HWE-Reaktion des Phosphonats Li-52 mit dem Monoketon 29 gefunden.

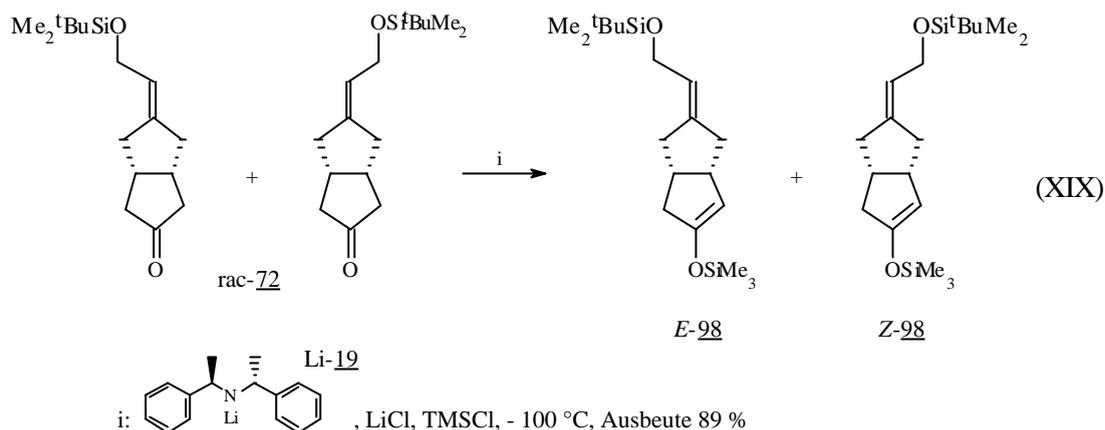
überschusses des Silylenolethers 20 um ca. 5-10 % allein durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur von - 78 °C auf - 100 °C ist basierend auf verschiedenen Ergebnissen der Deprotonierungsuntersuchungen (z. B. asymmetrische Deprotonierung des Monoketons 29 mit Li-19 bei - 70 °C und - 100 °C (Tab. 6)) zu erwarten.

Den Silylenolether 20 erhielt man ohne vorherige Zugabe von TMSCl und ohne LiCl-Zusatz mit 62 % Ausbeute („EQ“) und - gemäß Gaschromatographie über eine Permethy-β-cyclodextrin-Säule (βI-CP) - mit einem ee-Wert von nur 30 %. Allein durch Zusatz von 0.75 Äquivalenten LiCl (bezogen auf das Amid) zum Lithiumamid Li-19 („EQ + LiCl“) konnte unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen der Enantiomerenüberschuß auf 93 % ee (83 % Ausbeute) um 63 % gesteigert werden; die Verwendung von nur 0.5 Äquivalenten LiCl brachte ein fast gleiches Reaktionsergebnis (92 % ee, 67 % Ausbeute) (XVIII). Führt man einen „Internal Quench“ mit zugesetztem LiCl durch, welches vor der Deprotonierung zugesetzt wurde („IQ + LiCl“), findet man einen Enantiomerenüberschuß von 92 %, der mit dem nach der „EQ + LiCl“-Methode (93 %) vergleichbar ist.



i: Lithiumbis((*R*)-1-phenylethyl)amid Li- 19 + 0.5 Äquivalente LiCl; ii: TMSCl, Ausbeute 67 %, ee 92 %

Wie erwartet, ließ sich dieses Ergebnis der „EQ + LiCl“-Methode auch auf die Deprotonierung des Ketons rac-72 übertragen. Die *E*- und *Z*-konfigurierten Enantiomerenpaare (*E*-98/ent-*E*-98 und *Z*-98/ent-*Z*-98, vgl. Abb. 45) entstanden in nahezu gleichem Verhältnis von 51 : 49, einer Gesamtausbeute von 89 % und mit einem jeweiligen Enantiomerenüberschuß gemäß Shift-¹H-NMR-Spektrum (Ag(fod)/Pr(tfc)₃ in CDCl₃) von 91 % bzw. 88 % (Abb. 45) (XIX). Aus den schon genannten Gründen konnte allerdings keine Zuordnung dieser ee-Werte zum jeweiligen *E*- und *Z*-Enantiomerenpaar gemacht werden. Beide ee-Werte entsprechen aber nahezu den Resultaten am Monoketon 29, da sich der Einfluß der α-Seitenkette - auch mit zugesetztem LiCl - als allenfalls sehr gering erweist. Die Enantiomerenüberschüsse sind aber im Vergleich zur oben beschriebenen „IQ“-Variante bei - 80 °C um 5 % bzw. 8 % höher, was sich auch auf die um 22 °C niedrigere Reaktionstemperatur zurückführen läßt.



Die Zugabe von TMSCl erfolgte bei allen asymmetrischen Deprotonierungen in der Regel 15 min nach der Zugabe der Base. Entgegen den Erwartungen blieb der Enantiomerenüberschuß des Silylenolethers 20 erhalten, auch wenn das TMSCl erst nach 1 h (92 % ee) zugegeben wurde. Die leichte Verschlechterung des ee-Wertes nach 2 h (88 % ee) um 4 % könnte neben einer möglichen Racemisierung auch das Ergebnis kleiner Unterschiede in den Versuchsbedingungen sein, wie z. B. Genauigkeit der Einhaltung der Reaktionstemperatur durch Kühlung des Kühlbads mit flüssigem Stickstoff, unterschiedliche Wärmetönung bedingt durch die Zugabegeschwindigkeit der Lösung des Monoketons 29 und Ungenauigkeiten bei der Ermittlung des ee-Wertes aus dem Shift-¹H-NMR-Spektrum. Da der Enantiomerenüberschuß auch nach 1 h - wie oben beschrieben - erhalten bleibt, ist für den ee-Wert nicht von entscheidender Bedeutung, ob das Enolat 107 direkt vom TMSCl abgefangen wird („IQ“), da die vermutete Racemisierung nicht eintritt. Das TMSCl hat also durch eine schnelle Abfangreaktion keinen erkennbaren¹¹⁰ Einfluß auf die asymmetrische Deprotonierung.

Wenn aber die Reaktionsgeschwindigkeit der Abfangreaktion mit TMSCl nicht entscheidend ist, so ist die hohe Selektivität beim „IQ“ zunächst erstaunlich, da sie mit dem Ergebnis des „EQ + LiCl“ und nicht mit dem vom „EQ“ vergleichbar ist. Die Anwesenheit von LiCl beim „IQ“ vor der Deprotonierung, welches durch Reaktion eines Teils des vorgelegten Lithiumamids mit TMSCl zum silylierten Amin entstehen könnte, kann aufgrund von NMR-Untersuchungen von Lipshutz et al. als kaum vorhanden angenommen werden.¹¹¹ Lithiumchlorid entsteht allerdings bei der Bildung des Silylenolethers aus Lithiumenolat und TMSCl, wobei sich die Menge an LiCl im Verlauf des Umsatzes kontinuierlich steigert. Da aber eine Selektivitätsveränderung bei der Deprotonierung mit dem Amid Li-19 beim „EQ“ nicht erkennbar ist, muß beim „IQ“ schon das anfänglich im geringen Umfang gebildete LiCl eine Selektivitätssteigerung verursachen. Das bedeutet, daß schon geringe Mengen LiCl, die anfänglich gebildet werden, ausreichen, um die Selektivität des Lithiumbis(phenylethyl)amids Li-19 enorm zu steigern.¹¹² So sind für die „EQ + LiCl“-Methode

vermutlich deutlich weniger als 0.5 Äquivalente LiCl nötig; dies war allerdings die kleinste Menge, die im Rahmen dieser Untersuchungen eingesetzt wurde. Simpkins¹⁰⁸ zeigte bei Untersuchungen zur Deprotonierung des Ketons 105, daß bereits 0.1 Äquivalente zugesetztes LiCl ausreichend sind, um die maximale Selektivität beim „EQ“ zu erzielen.

Setzt man in einem „EQ“-Experiment mit dem Bis(phenylethyl)amid Li-19 vor der Zugabe des Ketons rac-72 bei - 100 °C statt LiCl LiBr¹¹³ zu („EQ + LiBr“), erhält man die diastereomeren Enantiomerenpaare des Silylenolethers 98 (vgl. Reaktionsgleichung XV) mit einem Enantiomerenüberschuß von jeweils nur 26 %. Der Einfluß der α -Seitenkette ist aufgrund des Diastereomerenüberschusses von 8 % der bislang größte, der bei der Darstellung der Silylenolether 98 gefunden wurde (¹H-NMR, (+)-Pr(tfc)₃, AgFOD in CDCl₃).

Da sich die Reaktionsführung dieser asymmetrischen Deprotonierung nur durch Austausch des Halogenid-Anions unterscheidet, sollte sich der Einfluß auf die Selektivität des Bis(phenylethyl)amids Li-19 auf das Chlorid zurückführen lassen. Untersuchungen von Simpkins¹¹⁴ zeigen aber, daß der Austausch des Kations - bis auf Zn²⁺¹¹⁵ - zu deutlichen Verschlechterungen der Selektivitäten des Lithiumamids Li-19 führten. Fazit dieser Untersuchungen ist also, daß eine Kombination von Kation und Anion für die Selektivitätsveränderungen verantwortlich ist.

Koga¹¹⁶ folgert aus NMR-Untersuchungen von LiCl und dem Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 in THF das Vorliegen gemischter Aggregate (4 Signale im ⁶Li- bzw. ¹⁵N-NMR-Spektrum); je mehr von einer bestimmten Spezies vorhanden ist, um so selektiver verläuft die Deprotonierung. In Anlehnung aus Daten der Röntgenstrukturanalyse^{117,97g} und NMR-¹¹⁸ bzw. MNDO-¹¹⁹Untersuchungen sollten die in Abb. 49 wiedergegebenen solvatisierten Spezies der Lithiumamid-LiCl Aggregate B, C und D und Monomer A von Li-19 vorliegen. Für die erhöhte Selektivität scheint das Aggregat D, welches bei Zugabe eines Überschusses an LiCl vollständig vorliegt, verantwortlich zu sein.

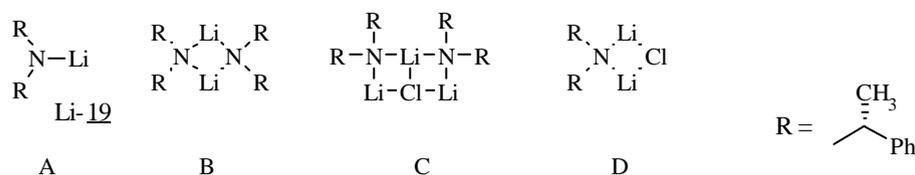


Abb. 49: Laut ⁶Li- und ¹⁵N-NMR-Spektrum vorliegende Lithiumamidaggregate in einer Lösung des Lithiumbis(phenylethyl)amids Li-19 und LiCl in THF bei - 115 °C.

Der Selektivitätswandel der asymmetrischen Deprotonierung eines Substrates ist also mit der Veränderung der Lösungsstruktur¹²⁰ einer Kombination aus Amid, Lösungsmittel,^{107,121} Anion¹²² und

Kation verbunden. Da ein Austausch jeder dieser Komponenten in der Regel zur Verschlechterung der Selektivität führt, aber erstaunlicherweise die Konzentration von Anion und Kation (des Salzes) im weiten Rahmen variabel ist (0.1-1.5 Äquivalente), sollte man aufgrund der Stöchiometrie der Komponenten die Existenz variabler Anteile an den verschiedenen Lithiumamidaggregaten annehmen. Jede Lithiumamid-Spezies sollte in der Reaktionsmischung mit anderen in der Lösung vorliegenden Aggregaten bei der asymmetrischen Deprotonierung konkurrieren, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Selektivität reagieren¹²³ und durch Gleichgewichtseinstellungen immer wieder neu nachgebildet werden. Entscheidend für die Selektivität ist dann, welche Spezies bei der Deprotonierungsreaktion die wesentliche Rolle spielt.

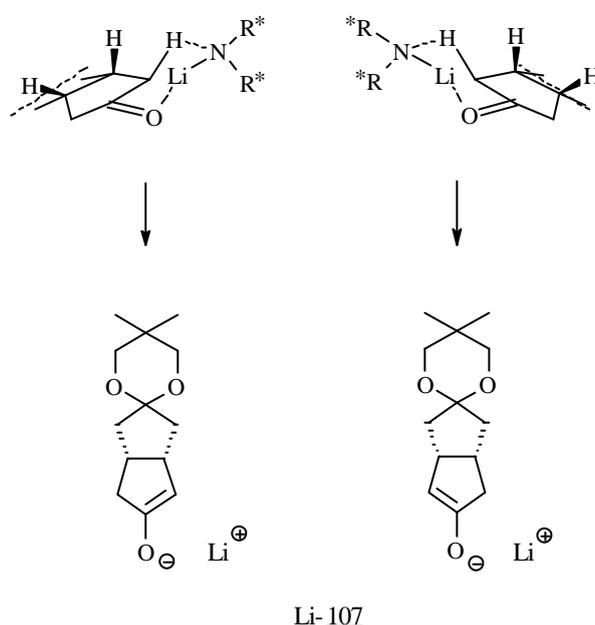


Abb. 50: Diastereomorphe Übergangszustände aus chiralem Lithiumamid und Keton 29 nach Ireland und die daraus resultierenden Enolate Li- 107 (R^* : chiraler Rest).

In Anlehnung zum Ireland-Modell¹²⁴ ist ein sechsgliedriger Übergangszustand¹²⁵ zwischen chiralem Lithiumamid und dem Keton 29 bzw. 72 vorstellbar (Abb. 50).¹²⁶ Dieses Modell liefert einen Beitrag zur Erklärung der hohen Stereoselektivität der asymmetrischen Deprotonierung,¹²⁷ bindet aber die Einflüsse von Zusätzen und Lösungsmittel nicht ein. Diese haben sicherlich nicht nur auf die Aggregation¹²⁸ des Lithiumamids, sondern auch auf die Struktur des Übergangszustands Auswirkungen. Ein Angriff des Amids - unabhängig von den Reaktionsbedingungen - sollte an der konvexen Seite des Monoketons 29 aus sterischen Gründen bevorzugt sein.

Neben der Beeinflussung der asymmetrischen Deprotonierung durch oben genannte Faktoren könnte auch durch Verwendung von Natrium-¹²⁹ bzw. Kaliumamiden eine Veränderung der

Selektivität eintreten, weil diese Basen andere Reaktivitäten und Lösungsstrukturen besitzen sollten.¹³⁰ Sie wurden aber im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

Alle Ergebnisse der asymmetrischen Deprotonierung der Ketone 29 und rac-72 mit TMSCl als Abfangreagenz sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Tab. 5: Darstellung der Silylenolether 98 und 20 durch asymmetrische Deprotonierung von 29 und rac-72 mit dem Bis(phenylethyl)amid Li-19 in Anwesenheit von TMSCl.

Methode	Reaktionsbedingungen ^[a]	Keton	Ausbeute	ee (NMR)	de (NMR)
EQ + LiCl	- 100 °C, 15 min ^[b]	<u>29</u>	83 %	93 %	
IQ + LiCl	- 100 °C	<u>29</u>	88 %	92 %	
EQ + LiCl	- 100 °C, 60 min ^[b]	<u>29</u>	73 %	92 %	
EQ + LiCl	- 100 °C, 120 min ^[b]	<u>29</u>	23 %	88 %	
EQ + LiCl	- 100 °C, 1 Äq LiCl ^[d] , 15 min ^[b]	<u>29</u>	67 %	92 %	
EQ	- 100 °C, 15 min ^[b]	<u>29</u>	62 %	30 %	
IQ	- 80 °C, LDA ^[c]	<u>rac-72</u>	53 %	2 %	2 %
EQ + LiCl	- 100 °C, 15 min ^[b]	<u>rac-72</u>	89 %	91 %/88 %	2 %
IQ	- 80 °C	<u>rac-72</u>	15 %	86 %/80 %	4 %
EQ + LiBr	- 100 °C, 0.5 Äq LiBr ^[e] , 15 min ^[b]	<u>rac-72</u>	61 %	26 %/26 %	8 %

[a]: Reaktionsbedingungen: 5 Äquivalente TMSCl (bezogen auf das Keton), 2 Äquivalente Amid Li-19 (bezogen auf das Keton), 0.75 Äquivalente LiCl (bezogen auf das Amid).

[b]: Wartezeit zwischen Zugabe von Amid und TMSCl zum Reaktionsgemisch.

[c]: Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 wurde durch LDA ersetzt.

[d]: Veränderte LiCl-Menge.

[e]: Keine Zugabe von LiCl.

Trotz dieser erfreulichen Ergebnisse der asymmetrischen Deprotonierung mit Enantioselektivitäten bis zu 93 % hat die Verwendung von TMSCl einige Nachteile:

- Die Silylenolether 20 und 98 entstehen zwar in der Regel quantitativ (Gaschromatographie-Untersuchungen), zersetzen sich aber teilweise auf Kieselgel bei der säulenchromatographischen Aufreinigung, wobei wieder die Ketone 29 und 72 entstehen. Die Ausbeute ist deshalb stark abhängig von der für die Chromatographie benötigten Zeit. Legt man zur Verkürzung der Verweildauer des Silylenolethers auf dem Kieselgel bei der präparativen Chromatographie einen Überdruck von ca. 0.2 bar an, kann man Ausbeuten bis ca. 90 % erhalten. Bei größeren Mengen zu trennendem Reaktionsgemisch sinkt mit steigender Chromatographiezeit die Ausbeute deutlich.
- Der Einfluß von LiCl auf die Selektivität der asymmetrischen Deprotonierung kann nicht eindeutig

untersucht werden, da LiCl bei der Reaktion des TMSCl mit dem Lithiumenolat entsteht. Die sich dadurch laufend verändernde Konzentration von LiCl läßt eine konkrete Aussage zur Beziehung zwischen Konzentration des Salzes und Selektivität der Deprotonierung nicht zu.

- Da TMSCl bei Temperaturen um - 100 °C nur relativ langsam reagiert (Reaktionszeiten von ca. 1 h^{86q}), können bei der Interpretation des Zusammenhangs von Selektivität und Reaktionsbedingung kaum Aussagen zur Kinetik und Thermodynamik des Reaktionsverlaufs gemacht werden.
- Zum Aufbau der ω -Seitenkette muß die Silylschutzgruppe des Silylenolethers unter Erhalt der Konfiguration der Doppelbindung der Enoletherfunktion abgespalten werden (z. B. mit MeLi¹³¹ oder mittels der Mukaiyama-Reaktion²⁷). Dadurch sind bei Verwendung von TMSCl als Abfangreagenz nach der Deprotonierung zwei Reaktionsschritte mit den entsprechenden Ausbeuteverlusten notwendig, um die gewünschte C-C-Verknüpfung zur Einführung der ω -Seitenkette durchzuführen.

Würde man die C-C-Verknüpfung zur Einführung der ω -Seitenkette direkt am intermediär gebildeten chiralen Enolat durchführen, könnte man die Abfangreaktion mit TMSCl und nachfolgende Abspaltung der Trimethylsilylgruppe des Silylenolethers vermeiden. Als Abfangreagenz wäre eine Verbindung ideal, durch die bei der Reaktion keine weiteren Nebenprodukte entstehen, welche einen unbekanntem Einfluß auf Reaktivität und Selektivität der asymmetrischen Deprotonierung ausüben könnten. Außerdem sollten keine weiteren stereogenen Zentren - außer dem gewünschten bei der C-C-Verknüpfung - gebildet werden, das Reagenz sollte schnell reagieren, das resultierende Reaktionsprodukt stabil sein und den weiteren Aufbau der ω -Seitenkette ermöglichen.

Die Anzahl der Verbindungen, die diese Kriterien erfüllen, ist aufgrund der gewünschten Anforderungen stark eingeschränkt, wobei monomerer Formaldehyd in THF dem angestrebten Ideal am nächsten kommt. Dessen hohe Reaktivität geht aber mit der schlechten Handhabbarkeit des Reagenzes einher: die Lösung muß aus Paraformaldehyd frisch hergestellt werden und ist nur eine begrenzte Zeit - auch bei tiefer Temperatur - lagerbar. Deshalb wird monomerer Formaldehyd als Reagenz nur sehr selten verwendet¹³² und wurde hier zum ersten Mal in der asymmetrischen Deprotonierung eingesetzt.

Mit dem Enolat 107 - dargestellt durch Deprotonierung des Monoketons 29 - können bei der Reaktion mit Formaldehyd im Gegensatz zu TMSCl nicht nur zwei Enantiomere, sondern zwei diastereomere Enantiomerenpaare entstehen. Die möglichen stereoisomeren Produkte sind in Abb. 51 dargestellt.

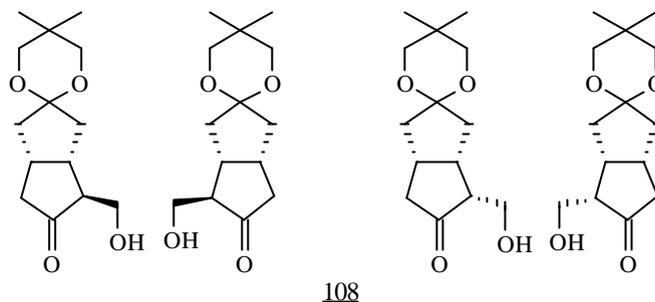
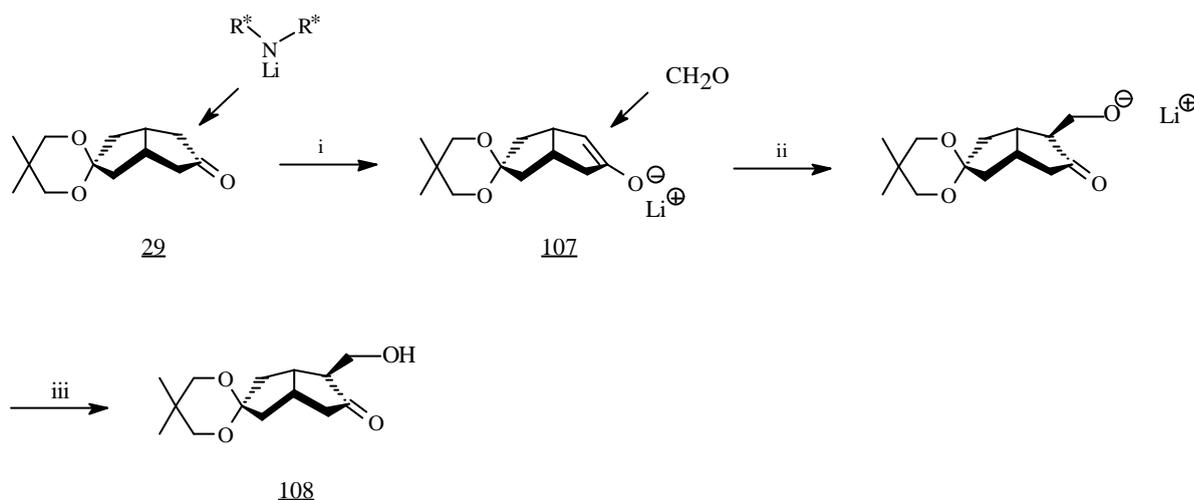


Abb. 51: Mögliche stereoisomere Aldolprodukte 108 durch Reaktion des Enolats 107 mit monomerem Formaldehyd.

Für die Interpretation der Stereoisomerenverteilung der Hydroxyalkylierungsprodukte 108 ist sehr wichtig, daß auf dem Weg zur Bildung der Produkte zwei - voneinander unabhängige - Reaktionsschritte der Stereoselektivität durchlaufen werden:

- Im ersten Schritt findet die asymmetrische Deprotonierung durch die chirale Base statt, wobei diese zwischen den enantiotopen Seiten des Monoketons 29 bzw. zwischen den enantiotopen Methylengruppen, α -ständig zur Ketofunktion, differenziert (Abb. 52). Durch Ausbildung der Doppelbindung im Enolat 107 kann nicht nachvollzogen werden, welches der beiden diastereotopen Protonen abgespalten wurde.
- Im Folgeschritt kann sich der Formaldehyd dem Bicyclus von der konkaven oder konvexen Seite nähern; das Enolat 107 sollte aber eher von der leichter zugänglichen Seite (konvexen Seite) angegriffen werden (Abb. 52). Da anzunehmen ist, daß die Übergangszustände beider enantiomeren Enolate 107 mit dem Formaldehyd jeweils - für den Angriff von der konvexen oder konkaven Seite - enantiomorph sind, sollte der durch die asymmetrische Deprotonierung verursachte Enantiomerenüberschuß nicht bei der Hydroxyalkylierung beeinflusst werden. Die energetisch gleichen, enantiomorphen Übergangszustände schließen einen Einfluß auf ein eventuell vorhandenes Gleichgewicht zwischen den enantiomeren Enolaten 107 und ent-107 aus. Der zweite Reaktionsschritt (der Formaldehydangriff) bestimmt also ausschließlich den Diastereomerenüberschuß der Reaktion, vorausgesetzt, daß keine Racemisierung des Enolats 107 eintritt. Diese sollte aber aufgrund der Untersuchungen bei der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketals 29 mit TMSCl als Abfangreagenz nicht zu erwarten sein.

Obwohl es sich bei der Darstellung von 108 auf den ersten Blick um eine asymmetrische Aldolreaktion^{97j,133} handelt, muß aufgrund der zwei voneinander differenzierbaren Selektivitätsschritte von einer kombinierten asymmetrischen Deprotonierungs- und Aldolreaktion* gesprochen werden.¹³⁴ Die Enantioselektivität der Reaktion wird ausschließlich von der Differenzierung zwischen den enantiotopen Seiten des Monoketons 29 von der chiralen Base gesteuert. Die Diastereoselektivität läßt sich auf den bevorzugten Angriff des Formaldehyds an die sterisch weniger gehinderte, konvexe Seite des Bicyclus[†] zurückführen (Abb. 52).



i: Chirales Lithiumamid, THF, - 100 °C; ii: Formaldehyd, THF, - 100 °C, iii: wässrige Phosphatpufferlsg.

Abb. 52: Darstellung des β -Hydroxyketons 108 aus dem Monoketon 29 durch asymmetrische Deprotonierung mit chiralem Lithiumamid und Formaldehyd als Abfangreagenz.

Zur Ermittlung der Reaktionsbedingungen der Aldolreaktion wurde das Lithiumenolat Li-107 aus dem Monoketon 29 mit dem Amid Li-19 nach der „EQ“-Methode erzeugt und bei - 100 °C mit Formaldehydlösung in THF versetzt. Diese stellte man nach Schlosser et al.¹³⁵ dar, indem man eine Suspension aus Paraformaldehyd und *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid in THF über eine Vigreux-Kolonnen destillierte und das Destillat tropfenweise in einer auf - 100 °C gekühlten Vorlage auffing. Durch Zugabe von unterschiedlichen Volumina dieser immer gleich hergestellten Formaldehyd-Lösung zum Reaktionsgemisch mit bekanntem Enolat-Gehalt, wurde die benötigte Menge für einen quantitativen Umsatz des Enolats 107 ermittelt. Da infolge von Polymerisierung des Formaldehyds der Gehalt der Lösung an Monomeren nicht genau bestimmt werden kann und es außerdem unter den basischen Bedingungen in der Reaktionsmischung zur Polymerisation des Formaldehyds kommt,

* Vgl. mit enantioselektiver Michaelreaktion: K. Yasuda, M. Shindo, D. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6343.

† Vgl. Diskussion zu den Tieftemperatur-NMR-Untersuchungen von Monoketon 29 in Kapitel 3.2.2.

kann ein quantitativer Umsatz des Lithiumenolats Li-107 nur durch einen großen Überschuß an Formaldehydlösung sichergestellt werden. Aus der verwendeten Menge der Reagenzien zur Darstellung des Formaldehyds würde sich ein maximaler Gehalt von 1.67 mmol/ml Formaldehyd in der Lösung ergeben. Zum quantitativen Ablauf der Aldolreaktion wurde allerdings - berechnet auf diesen Maximalgehalt der Lösung - der 25fache molare Überschuß an Formaldehyd bezogen auf das Lithiumenolat Li-107 benötigt.

Nachdem man den quantitativen Ablauf der Aldolreaktion sicherstellen konnte, wurde nun die Reaktionsdauer ermittelt. Dazu versetzte man das durch Deprotonierung gebildete Lithiumenolat Li-107 zügig mit Formaldehyd und hydrolysierte das Gemisch jeweils nach unterschiedlichen Reaktionszeiten. Man stellte fest, daß sich das Lithiumenolat Li-107 schon nach einer Minute mit dem Formaldehyd quantitativ umgesetzt hatte. Dieser Befund stimmt auch mit dem Verlauf der Wärmetönung bei Zugabe der Formaldehydlösung zum Reaktionsgemisch überein, wobei nur nach den ersten 15 s nach der Zugabe eine Erwärmung des Reaktionsgemisches zu beobachten ist. Da es erste nicht näher untersuchte experimentelle Hinweise gibt, daß wesentlich längere Reaktionszeiten infolge von Polymerisierung des Hydroxyalkylierungsprodukts 108 zu Ausbeuteverschlechterungen führen, wurde die Reaktionslösung in der Regel 2 min nach Zugabe des Formaldehyds vorsichtig und unter Schütteln mit einer Ammoniumchloridlösung versetzt. Dabei wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches bei - 100 °C gehalten, um Polymerisationen, Retro-Aldol-Reaktionen und Zersetzungen des Reaktionsprodukts zu vermeiden.

Zur Bestimmung der Reaktionsdauer bei der Darstellung von 108 war ebenfalls von Interesse, die Reaktionszeit der Deprotonierung des Monoketons 29 (2 Äquivalente des Bis(phenylethyl)amids Li-19, LiCl-Zusatz, THF) bei - 100 °C zu ermitteln. Durch Variation der Zeit zwischen Basen- und Formaldehydzugabe, stellte man fest, daß die Deprotonierung schon nach maximal 7 ½ min abgeschlossen war. Anhand der Wärmetönung - bei Zugabe des Monoketons 29 zur Amidlösung - ist aber davon auszugehen, daß das Enolat 108 tatsächlich schon in wenigen Sekunden nach der Zugabe der Base entstanden ist.

Um eine geeignete Methode zur Bestimmung des Enantiomerentüberschusses des Aldolprodukts 108 zu finden, wurde dieses zunächst racemisch hergestellt. Dazu deprotonierte man das Monoketon 29 mit Lithiumdiisopropylamid und fing das gebildete Lithiumenolat Li-rac-107 mit Formaldehydlösung ab. Das Racemat rac-108 konnte mittels Gaschromatographie an einer Permethy- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP) aufgetrennt werden (Abb. 53). Im Shift- ^1H -NMR-Spektrum ((+)-Pr(tfc)₃ in CDCl₃, beide CH₃-Gruppen) waren die Signale der Enantiomere 108 und ent-108

basisliniensepariert. Außer den zwei Signalen für die beiden Enantiomeren war aber im Gaschromatogramm noch ein dritter Peak mit einer ähnlichen Retentionszeit zu erkennen (Abb. 53). Dieser Peak konnte auch mittels Gaschromatographie an achiraler Phase mit gleichem Integral detektiert werden. Ebenso konnte man anhand verschiedener separierter Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum - und besonders aufgrund der Aufspaltung der basisliniengetrennten Multipletts im ^1H -NMR-Spektrum bei 1.73-1.81/1.50-1.59 (HP/NP, an C-1' gebundenes Proton) auf die Existenz eines Diastereomeren mit einem Anteil von ca. 7 % (86 % de) schließen. Hierbei korrelieren die aus Gaschromatogramm und NMR-Spektrum ermittelten Verhältnisse von Haupt- und Nebenprodukt (Abb. 53). Wahrscheinlich handelt es sich bei der fraglichen Verbindung um das Epimer, bei dem die durch Formaldehyd-Addition eingeführte Hydroxymethylengruppe zur konkaven Seite des Bicyclus weist. Bei der Darstellung von rac-108 konnte man nur eine Ausbeute von 50 % erzielen, die sich auf Zersetzungsreaktionen bei der Aufarbeitung des basenempfindlichen β -Hydroxyketons 108 durch Anwesenheit von Diisopropylamin zurückführen läßt.

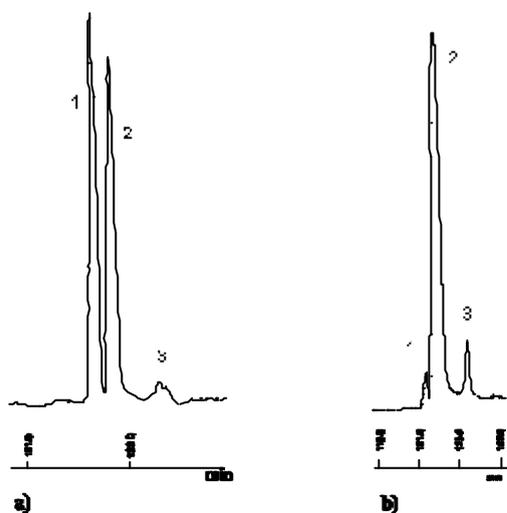


Abb. 53: Gaschromatogramm (Permethyln- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP)) der Aldolprodukte a) rac-108 (Signale 1/2), Epimer epi-108 (Signal 3) und b) 108 (Signale 1/2, 92 % ee), Epimer epi-108 (Signal 3).

Aus dem Monoketon 29 erhielt man unter Standardbedingungen (zwei Äquivalente des Lithiumbis(phenylethyl)amids Li-19, - 100 °C, THF) mit 1.2 Äquivalenten LiCl-Zusatz durch asymmetrische Deprotonierung in 73 % Ausbeute das Aldolprodukt 108, mit einem ee-Wert gemäß Gaschromatogramm (Permethyln- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP)) von 92 % und einem de-Wert von 84 %. Da der Silylenolether 20 unter denselben Reaktionsbedingungen, aber durch Wechsel des Abfangreagenzes von Formaldehyd zu TMSCl, mit dem gleichen Enantiomerenüberschuß entsteht (s.

Tab. 5), sollte der ee-Wert unabhängig von der Art des Abfangreagenzes sein. Das TMSCl leistet also selber keinen Beitrag zum Enantiomerenüberschuß des Silylenolethers 20. Ebenso hat auch LiCl, welches bei der Reaktion von TMSCl mit dem Lithiumenolat Li-107 nach dem asymmetrischen Deprotonierungsschritt („EQ“-Methode) entsteht, keinen Einfluß auf die Selektivität.¹³⁶

Wenn man die asymmetrische Deprotonierung nach der „External Quench“-Methode unter Standardbedingungen aber ohne Zugabe von LiCl vor der Deprotonierung durchführte, erhielt man das Aldolprodukt 108 mit einem Enantiomerenüberschuß von 24 % (Ausbeute 71 %). Wurde unter denselben Reaktionsbedingungen das Lithiumenolat Li-107 mit TMSCl anstelle von Formaldehyd abgefangen, erhielt man den Silylenolether 20 mit einem vergleichbaren ee-Wert von 30 % (vgl. Tab. 5). Die Differenz von 6 % zwischen den beiden aus dem Gaschromatogramm ermittelten Werten liegt im Rahmen der Meßgenauigkeit. Man erhält also - wie erwartet - unabhängig vom Abfangreagenz (TMSCl bzw. Formaldehyd) das jeweilige Reaktionsprodukt mit den gleichen Enantiomerenüberschuß.

Wenn der Enantiomerenüberschuß thermodynamisch - auch bei einer Reaktionstemperatur von -100 °C und einer Reaktionszeit von 2 min - bedingt wäre,¹³⁷ sollten eventuell vorhandene Enantiomergleichgewichte des Lithiumenolats Li-107 abhängig von der Konzentration des chiralen Lithiumamids Li-19 sein, da sich Amin/Lithiumenolat-Keton/Lithiumamid-Gleichgewichte^{97j,126} bei Erniedrigung der Amidkonzentration langsamer einstellen. Untersuchungen der asymmetrischen Deprotonierung unter Standardbedingungen mit 1.2 im Vergleich zu 3 Äquivalenten Amid Li-19 in der Reaktionsmischung führten aber zu gleichen Stereoselektivitäten der Base. Der ermittelte Enantiomerenüberschuß des hierbei entstandenen β -Hydroxyketons 108 von 92 % ist vergleichbar mit dem Enantiomerenüberschuß des Silylenolethers 20, der unter gleichen Reaktionsbedingungen durch asymmetrische Deprotonierung des Monoketons 29 mit dem Bis(phenylethyl)amid Li-19 gewonnen wurde. Der Enantiomerenüberschuß ist dabei unabhängig von der Zeit, die zwischen asymmetrischer Deprotonierungsreaktion und Abfangreaktion vergeht. Diese kann ohne Verschlechterung des ee-Wertes von 2 min auf 15 min, 1 h oder 2 h erhöht werden (s. Tab. 5). Da eine Gleichgewichtseinstellung innerhalb von 2 min bei einer Temperatur von -100 °C und bei Verwendung von nur 1.2 Äquivalenten Lithiumamid Li-19 kaum vorstellbar ist, sollte eine kinetische Steuerung der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 anzunehmen sein.

Durch Aufwärmen des Reaktionsgemisches nach der asymmetrischen Deprotonierung kann diese Annahme bestätigt werden, wenn der Enantiomerenüberschuß des chiralen Lithiumenolats Li-107 erhalten bleibt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches sollte sich allerdings in einem Bereich

befinden, bei dem das Lithiumenolat Li-107 noch stabil ist, um die Bildung von Eliminierungsprodukten unter den basischen Reaktionsbedingungen zu vermeiden.¹³⁸ Sollte der Enantiomerenüberschuß des Aldolprodukts 108 durch die Temperaturerhöhung vergleichsweise schlechter ausfallen als unter Standardbedingungen bei - 100 °C, würde dies auf einen thermodynamischen Effekt hinweisen. Zur Klärung dieser Frage wurde das Monoketon 29 unter Standardbedingungen (- 100 °C, THF) mit dem Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 deprotoniert und das Reaktionsgemisch anschließend auf - 70 °C aufgewärmt. Nach 30 min ließ man das Lithiumenolat Li-107 mit Formaldehyd-Lösung reagieren und erhielt das Aldolprodukt 108 mit einem ee-Wert gemäß Gaschromatographie (Permethy- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP)) von 91 %. Der Enantiomerenüberschuß des Aldolprodukts 108 verschlechtert sich also trotz Aufwärmens des Reaktionsgemisches nicht. Offensichtlich stellt sich auch bei - 70 °C kein Gleichgewicht ein, da ansonsten ein Enantiomerenüberschuß des Aldolprodukts 108 für eine Deprotonierungstemperatur von - 70 °C zu erwarten wäre. Bei dieser Temperatur erhält man das Aldolprodukt 108 mit einem ee-Wert von nur 82 % nach Gaschromatogramm (50 % Ausbeute). Zusammengefaßt zeigt sich, daß die Reaktionstemperatur der asymmetrischen Deprotonierung für den Enantiomerenüberschuß von 108 entscheidend ist und dieser Reaktionsschritt kinetisch kontrolliert ist.¹³⁹

Die Möglichkeit - ohne Verschlechterung des Enantiomerenüberschusses des Reaktionsprodukts -, die Abfangreaktion über einen längeren Zeitraum hinauszuzögern und das Reaktionsgemisch nach der Deprotonierung aufzuwärmen, kann genutzt werden, um Reaktionen mit weniger reaktiven Elektrophilen bei längeren Reaktionszeiten und höheren Reaktionstemperaturen durchzuführen. Durch diesen Spielraum wird die asymmetrische Deprotonierung breiter einsetzbar, da das Spektrum an potentiellen Abfangreagenzien deutlich ausgedehnt werden kann. Auch sollte die Erwärmung des Reaktionsgemisches auf - 70 °C, die bei schneller Zugabe der Formaldehydlösung zum Enolat durch Wärmetönung der Aldolreaktion auftreten kann, keinen nachteiligen Einfluß auf den Enantiomerenüberschuß von 108 nehmen.

Weil die Deprotonierung selbst bei - 100 °C immer noch sehr schnell abläuft, wäre eine niedrigere Reaktionstemperatur bei der Deprotonierung zur Steigerung des Enantiomerenüberschusses nur durch den Schmelzpunkt des Lösungsmittels begrenzt. Das bislang verwendete THF wird bei - 108 °C fest, so daß niedrigere Reaktionstemperaturen nur mit anderen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylether (Schmelzpunkt - 141 °C) oder Lösungsmittelgemischen, erreicht werden können.¹⁴⁰

Inwieweit sich die Selektivität einer chiralen Base aber durch die Verwendung eines anderen Lösungsmittels verändert,¹⁴¹ kann nur experimentell bestimmt werden. Ähnliche Selektivitäten der

asymmetrischen Deprotonierung wie in THF sollten am ehesten für ein Lösungsmittelgemisch aus THF und einem unpolaren Lösungsmittel zu erwarten sein, da anzunehmen ist, daß die Lithiumamid-THF-Komplexe dadurch nicht beeinträchtigt werden. Geringe Mengen n-Hexan, die durch Zugabe von n-BuLi in die Reaktionsmischung gelangen, haben jedenfalls keinen Einfluß auf die Selektivität der asymmetrischen Deprotonierung, denn die Reaktionsergebnisse verändern sich nicht, wenn das n-Hexan vorher entfernt wird.

Die Verwendung von LiBr (0.78 Äquivalente) als Zusatz beim „External Quench“ („EQ + LiBr“) führt bei der Darstellung des Aldolprodukts 108 unter Standardreaktionsbedingungen zu einem ee-Wert von 47 % (83 % Ausbeute). Durch diesen Zusatz konnte der Enantiomerenüberschuß von 108 also um 23 % gesteigert werden. Der Zuwachs fällt aber deutlich geringer aus als mit zugegebenem LiCl (Steigerung um 68 %).

Der Zusatz von LiBr (0.50 Äq) bei der Darstellung des Silylenolethers 98 („EQ + LiBr“, TMSCl) (vgl. Tab. 5) führt dagegen zu einem Enantiomerenüberschuß von 26 % ee bei der Darstellung von 108 (Ausbeute 61 %), der mit dem ee-Wert unter gleichen Reaktionsbedingungen, aber ohne Salzzusatz („EQ“, TMSCl), vergleichbar ist. Ursache für die - aufgrund der vorangegangenen Versuche nicht zu erwartenden Unterschiede der Enantiomerenüberschüsse zwischen dem Aldolprodukt 108 und Silylenolether 98 (s. Tab. 5) - könnte die unterschiedliche Konzentration an zugesetztem LiBr sein. Es wäre vorstellbar, daß LiBr erst bei deutlich höheren Konzentrationen als LiCl einen Einfluß auf die Selektivität der Deprotonierung nimmt.

Gibt man unter „EQ“-Standardreaktionsbedingungen LiBr erst nach der asymmetrischen Deprotonierung zum Reaktionsgemisch zu und fängt 30 min später das Lithiumenolat Li-107 mit Formaldehyd ab, so erhält man das Aldolprodukt 108 mit einem Enantiomerenüberschuß von 28 % (83 % Ausbeute), der vergleichbar mit dem ee-Wert von 108 nach der „EQ-Methode“ ohne Salzzusatz ist. Das zeigt wiederum, daß sich der einmal bei der asymmetrischen Deprotonierung eingestellte Enantiomerenüberschuß des Lithiumenolats Li-107 durch Gleichgewichtseinstellung nicht ändert und eine nachträgliche Beeinflussung des ee-Wertes auch durch zugefügtes oder gebildetes Salz auszuschließen ist.

Der Diastereomerenüberschuß des Aldolprodukts 108 bleibt - unabhängig von der verwendeten Base (Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 oder Lithiumdiisopropylamid) - gleich. Ein Einfluß auf die Angriffsrichtung des Formaldehyds durch eine denkbare Vorkomplexierung mit einem Aggregat^{109a,142} aus Lithiumamid, Amin und Lithiumenolat ist nicht zu erkennen. Stattdessen scheint die Stereoselektivität alleine durch den gewölbten Bau des Bicyclus des Monoketons 29 induziert zu werden.

Tab. 6: Darstellung des Aldolprodukts 108 durch asymmetrische Deprotonierung des Monoketons 29 mit dem Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 und Abfangreaktion mit Formaldehyd nach 15 min.

Methode	Änderungen der Standardbedingungen ^[a]	Ausbeute von <u>108</u>	ee (GC) von <u>108</u>	de (GC) von <u>108</u>
EQ + LiCl	1.2, Äq Amid, 1.2 Äq LiCl	73 %	92 %	84 %
EQ	LDA ^[b] , ohne LiCl-Zusatz	50 %	3 %	86 %
EQ + LiCl	3 Äq Amid, 0.5 Äq LiCl	52 %	92 %	80 %
EQ + LiCl	- 100 °C → - 70 °C, ^[c] 30 min ^[d]	65 %	91 %	82 %
EQ + LiCl	- 70 °C, 30 min ^[d]	50 %	82 %	82 %
EQ	ohne LiCl-Zusatz	71 %	24 %	82 %
EQ + LiBr	30 min ^[d]	95 %	47 %	92 %
EQ	LiBr ^[e] , 30 min ^[d]	83 %	28 %	84 %
EQ + LiCl	ohne n-Hexan	85 %	93 %	86 %

[a]: Standardbedingungen: - 100 °C, 2 Äquivalente Amid Li-19 (bezogen auf das Keton 29), 0.75 Äquivalente LiCl (bezogen auf das Amid 19), Formaldehydzugabe 15 min nach Amid-Zugabe.

[b]: Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 wurde durch LDA ersetzt.

[c]: 15 min nach der Deprotonierung wurde die Reaktionsgemischtemperatur auf - 70 °C erhöht.

[d]: Wartezeit zwischen Zugabe von Amid und TMSCl zum Reaktionsgemisch.

[e]: Austausch von LiCl durch LiBr.

Die Ausbeute an Aldolprodukt 108 liegt in der Regel um 70 %; schlechtere Ergebnisse sind auf Zersetzungsreaktionen des Aldolprodukts 108 bei der Aufarbeitung bzw. Chromatographie und auf unvollständigen Umsatz bzw. Nebenreaktionen des Lithiumenolats Li-107 mit dem Formaldehyd zurückzuführen. Aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen zur asymmetrischen Deprotonierung mit dem Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19, Monoketon 29 und TMSCl kann von der Vollständigkeit der Deprotonierungsreaktion - auch aufgrund des eingesetzten Überschusses an Base - ausgegangen werden.

Alle beschriebenen Ergebnisse der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 mit dem Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 und Formaldehyd als Abfangreagenz sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Der Enantiomerenüberschuß des Aldolprodukts 108 könnte außer durch Verwendung von Zusätzen (z. B. LiCl) auch durch andere chirale Basen beeinflußt werden. Deshalb wurden verschiedene Amine, deren Darstellung in Abschnitt 3.3.1 beschrieben ist, als Lithiumamid zur asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 nach der „EQ“-Methode - jeweils einmal mit und ohne LiCl-Zusatz - eingesetzt; das gebildete Enolat 107 wurde mit Formaldehyd abgefangen. Das „EQ“-Verfahren mit Formaldehyd als Abfangreagenz wurde bei diesen Untersuchungen dem „IQ“-Verfahren mit TMSCl als Abfangreagenz vorgezogen, um Silylierungen der Amide mit TMSCl zu vermeiden, denn sterisch weniger gehinderte Amide sind mit der „IQ“-Methode nicht kompatibel.^{86q,111} Außerdem konnte so der Einfluß von LiCl auf die Selektivität der asymmetrischen Deprotonierung der jeweiligen Base eindeutig untersucht werden. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden alle Untersuchungen am Monoketon 29 durchgeführt. Der Enantiomerenüberschuß von 108 wurde über Gaschromatographie an einer Permethy- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP) bestimmt.

Mit dem Lithiumamid des Pyrrolidins 84 erhielt man das Aldolprodukt 108 ohne LiCl-Zusatz („EQ“) mit einen Enantiomerenüberschuß von 11 % (13 % Ausbeute) und mit LiCl-Zusatz („EQ + LiCl“) mit 66 % ee (26 % Ausbeute). Man erhielt bei beiden Reaktionen außergewöhnlich schlechte Ausbeuten, die mit einer langsamen Deprotonierungsgeschwindigkeit des Monoketons 29 mit dem Amid Li-84 erklärt werden können. Interessanterweise läßt sich durch LiCl nicht nur die Selektivität der asymmetrischen Deprotonierung, sondern auch die Ausbeute an Aldolprodukt 108 steigern. Man sollte deshalb annehmen, daß durch den LiCl-Zusatz eine selektivere und reaktivere Lithiumamidspezies im Reaktionsgemisch vorliegen muß.

Die asymmetrische Deprotonierung des Monoketons 29 mit dem Lithiumamid des Tricyclamins 85 ergab ohne LiCl-Zusatz („EQ“) ent-108 mit 15 % ee (76 % Ausbeute) und mit LiCl-Zusatz („EQ + LiCl“) 108 mit 18 % ee (83 % Ausbeute), wobei der Wechsel des Überschußenantiomeren des Aldolprodukts 108 allein durch den LiCl-Zusatz verursacht wird.

Bei der Verwendung des Lithiumcyclohexandiamids Li-ent-36 zur Deprotonierung von 29 machte man ebenfalls die Beobachtung, daß durch LiCl-Zusatz das Überschußenantimere wechselte: man erhielt ohne LiCl-Zusatz („EQ“) ent-108 mit 52 % ee (71 % Ausbeute) und mit LiCl-Zusatz („EQ + LiCl“) 108 mit 18 % ee (83 % Ausbeute).

Die Verwendung des Piperidinethanamids Li-79 zur asymmetrischen Deprotonierung von 29

fürte zum Aldolprodukt 108 mit einem Enantiomerenüberschuß von 55 % (76 % Ausbeute) ohne („EQ“) und 46 % (53 % Ausbeute) mit LiCl-Zusatz („EQ + LiCl“). Durch den LiCl-Zusatz verschlechterte sich die Selektivität des Amids Li-79 bei der Deprotonierung des Monoketons 29 um 10 %.

Aus den Ergebnissen folgt, daß sich beim Stand der gegenwärtigen Untersuchungen dieser asymmetrischen Deprotonierungen eine Vorhersage über Selektivitäten kaum treffen läßt. Eine Übertragung der Ergebnisse von bereits untersuchten Basen und Substraten ist nur auf stark verwandte Systeme möglich. So sind z. B. die Selektivitäten des Lithiumbis(phenylethyl)amids Li-19 und des Lithiumphenylethylisopropylamids Li-109 - mit oder ohne LiCl-Zusatz - vergleichbar (vgl. auch Abb. 36).

Wie am Anfang der Untersuchungen zur asymmetrischen Deprotonierung mit LiCl vermutet, verbessert zugesetztes LiCl nicht grundsätzlich die Selektivität aller Amide, nimmt aber in der Regel enormen Einfluß darauf. Konzentrationseffekte dieses Salzes auf die Selektivität wurden für die Amide Li-84, Li-85, Li-ent-36 und Li-79 nicht untersucht. Die Selektivitäten der asymmetrischen Deprotonierung mit diesen Amidien sollten sich auch wie beim Lithiumamid Li-19 durch Veränderung anderer Reaktionskomponenten wie Lösungsmittel^{143,122} (THF fördert die Selektivität meist am stärksten) und Art des Zusatzes (z. B. auch chirale Zusätze, Spartein,¹⁴⁴ etc.^{74,97h,145}) verändern, wobei allerdings auch Verunreinigungen und Hydrolyseprodukte einen Einfluß haben können. Koga kann z. B. durch Zugabe von HMPA zu Lithium-Piperidinetanamid Li-79 (s. Abb. 36) - wobei deutliche Veränderungen der Lösungsstruktur der Base zu erwarten sind¹⁴⁶ - die Selektivität bei der Deprotonierung von ^tButylcyclohexanon von 87 % ee auf 93 % ee steigern.⁸⁹ Wahrscheinlich bilden sich - wie durch LiCl beim Bis(phenylethyl)amid Li-19 - durch Zusätze zu Lithiumamidlösungen veränderte oder neue Amidkomplexspezies mit veränderten Selektivitäten und Reaktivitäten. Eine Abschätzung, welche Lithiumamidspezies entstehen und mit welcher Geschwindigkeit sie abreagieren, ist aufgrund der Komplexität der vorliegenden Gleichgewichte nicht möglich.

Selektivität und Ausbeute bei der asymmetrischen Deprotonierung sind das Produkt aus allen Reaktionsparametern.¹⁴⁷ Deshalb sind für jede neue Kombination aus Amid¹⁴⁸ und zu deprotonierendem Edukt¹⁴⁹ die Reaktionsbedingungen individuell zu optimieren, da sowohl der Grad der Aggregation¹⁵⁰ der verschiedenen Übergangszustände wie auch die detaillierte Struktur^{119,151} (Verteilung der Rotationsisomere, Ionisierungszustand des Amids, der Grad der Pyramidalisierung des Stickstoffs), die Trajektorien und der Verlauf der Bindungsbrechung und -bildung meistens ungeklärt sind.

Die Ausbeuten des Aldolprodukts 108 liegen auch bei - 100 °C Reaktionstemperatur - unabhängig von der Wahl des Amids - in der Regel über 60 %. Der Diastereomerenüberschuß scheint weder vom Zusatz noch von der verwendeten Base abzuhängen; er bleibt bis auf kleine Schwankungen in einem Bereich zwischen ca. 80-84 % de. Dieses Reaktionsergebnis bestätigt auch diesmal die Annahme, daß das Amin bzw. Amid keinen stereochemischen Einfluß auf die Formaldehydaddition ausübt.¹⁵²

In Tabelle 7 sind die Selektivitäten und Ausbeuten der verschiedenen Amide Li-84, Li-85, Li-79 und Li-ent-36 bei der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 und Abfangreaktion mit Formaldehyd zusammengefaßt.

Tab. 7: Darstellung des Aldolprodukts 108 durch asymmetrische Deprotonierung des Monoketons 29 mit den Amiden Li-84, Li-85, Li-79 und Li-ent-36 bei - 100 °C und Zugabe von Formaldehyd nach 15 min.^[a]

Methode	Amin	Ausbeute von <u>108</u>	ee (GC) von <u>108</u>	de (GC) von <u>108</u>
EQ	Pyrrrolidin <u>84</u>	13 %	11 %	80 %
EQ + LiCl		26 %	66 %	86 %
EQ	Tricyclamin <u>85</u>	76 %	15 % ^[b]	80 %
EQ + LiCl		83 %	18 %	84 %
EQ	Piperidin <u>79</u>	76 %	55 %	80 %
EQ + LiCl		53 %	46 %	80 %
EQ	Diamin ent- <u>36</u>	71 %	52 % ^[b]	80 %
EQ + LiCl		83 %	18 %	84 %

[a]: 2 Äquivalente Amid (bezogen auf das Keton) und 0.75 Äquivalente LiCl (bezogen auf das Amid) .

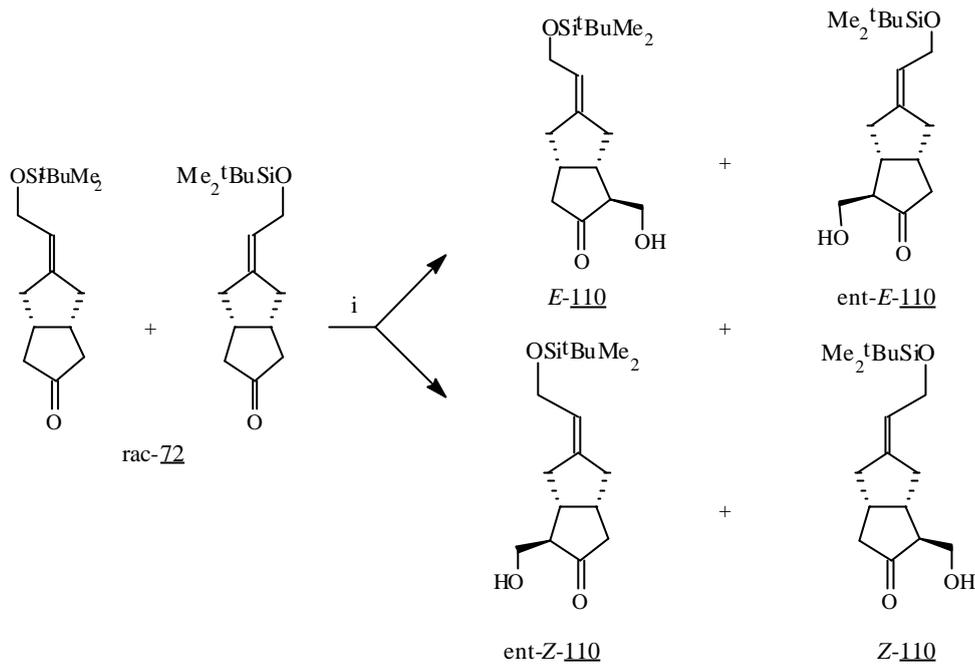
[b]: Man erhielt Aldolprodukt ent- 108 im Überschuß.

Da von allen Amiden, die zur Untersuchung der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 und Formaldehyd als Abfangreagenz eingesetzt wurden, das Lithiumbis(phenylethyl)amid Li-19 die beste Selektivität erzielte, wurde diese Base nun auch zur Deprotonierung des Ketons 72 verwendet, um die ω-Seitenkette zur Darstellung des Zielmoleküls 28 einzuführen. Die Experimente mit TMSCl als Abfangreagenz hatten bereits gezeigt, daß die Ergebnisse der asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 auf das Keton 72 übertragen

werden können und die Konfiguration der Doppelbindung in der α -Seitenkette einen kaum meßbaren Einfluß auf die Selektivität der Deprotonierung besitzt.

Um zuerst - zur Bestimmung der Stereoselektivität der asymmetrischen Deprotonierung - alle Stereoisomere von 110 zu erhalten, wurde das Keton rac-72 mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und das Enolat mit Formaldehyd abgefangen, wobei fast ausschließlich die beiden diastereomeren Racemate (*E*-110 und *Z*-110) gebildet werden sollten (Abb. 54). Das Diastereomerenverhältnis ergab sich aus dem Verhältnis der Aldolprodukte 110 und epi-110, bei denen die neu eingeführte Hydroxymethylengruppe α - bzw. β -ständig angeordnet ist. Laut Gaschromatogramm lag 110 mit einem Anteil von 96 % am Gesamtgemisch vor (92 % de). Im Shift-¹H-NMR-Spektrum ((+)-Eu(hfc)₃, CDCl₃) ließen sich die Signale der ¹Bu-Gruppe von *E*-110, ent-*E*-110, *Z*-110 und ent-*Z*-110 separieren. Die beiden gemessenen Enantiomerenüberschüsse von *E*-110/ent-*E*-110 und *Z*-110/ent-*Z*-110 lagen gemäß Shift-¹H-NMR-Spektrum bei jeweils 2 % und der Diastereomerenüberschuß zwischen diesen beiden Enantiomerenpaaren betrug 0 %. Der gefundene ee-Wert von 2 % - erwartet wurde der ein Enantiomerenüberschusses von 0 % - demonstriert die Meßgenauigkeit der Bestimmungsmethode. Der Diastereomerenüberschuß von 0 % belegt, daß ein Einfluß der Konfiguration der Doppelbindung auf die Selektivität der Deprotonierung von 72 mit Lithiumdiisopropylamid nicht zu erkennen ist. Da die im Shift-¹H-NMR-Spektrum separierten Signale der ¹Butylgruppe von *E*-110, ent-*E*-110, *Z*-110 und ent-*Z*-110 zum Teil durch ein Shift-Reagenz-Signal überlagert sind, ist die Ermittlung der Enantiomerenverhältnisse nur mit bedingter Genauigkeit möglich (ca. \pm 5 %).

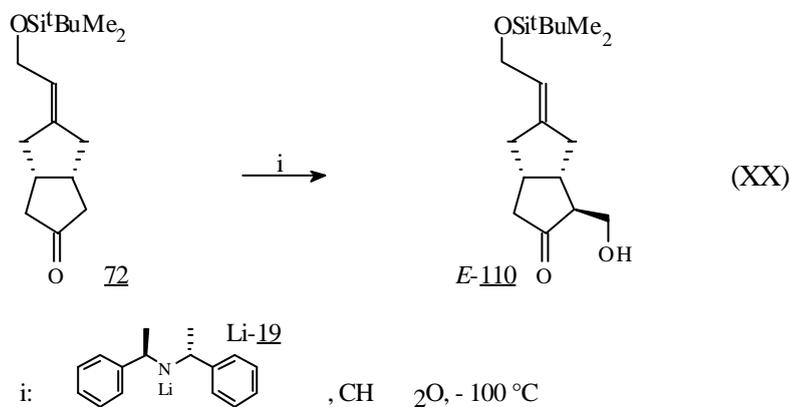
Die Deprotonierung des Ketons rac-72 führte mit den *R,R*- und *S,S*-Lithiumbis(phenylethyl)amiden Li-19 bzw. Li-ent-19 als Base in Analogie zur Darstellung des Silylenolethers 98 (s. Gl. XIX) mit Formaldehyd als Abfangreagenz zu den Stereoisomeren *E*-110/*Z*-110 bzw. ent-*E*-110/ent-*Z*-110. Obwohl unter gleichen Reaktionsbedingungen - aber mit TMSCl als Abfangreagenz - die Enantiomere *E*-98/ent-*E*-98 und *Z*-98/ent-*Z*-98 im Verhältnis von jeweils ca. 95 : 5 beobachtet wurden, fand man nun für *E*-110/ent-*E*-110 bzw. *Z*-110/ent-*Z*-110 ein Verhältnis gemäß Shift-¹H-NMR-Spektrum ((+)-Eu(hfc)₃, CDCl₃) von jeweils nur ca. 90 : 10, was auf Ungenauigkeiten der Bestimmungsmethode aufgrund gegenseitiger Überlagerung der Signale der aufgespaltenen ¹Bu-Gruppe des Aldolprodukts 110 und Shift-Reagenz zurückgeführt werden kann. Die stereoisomeren Hydroxyketone epi-110 (mit β -ständiger Hydroxymethylengruppe) waren nur zu ca. 4 % am Gesamtproduktgemisch (Gaschromatogramm) entstanden.



i: Lithiumdiisopropylamid, CH₂O, - 100 °C, Ausbeute 60 %

Abb. 54: Darstellung der diastereomeren Enantiomerenpaare **E-110/ent-E-110** und **Z-110/ent-Z-110** durch Deprotonierung des Ketons **rac-72** mit Lithiumdiisopropylamid und Formaldehyd als Abfangreagenz.

Nach diesen Voruntersuchungen der asymmetrischen Deprotonierung des Ketons **rac-72** wurde die Reaktion nun mit enantiomerenangereichertem **72** (91 % ee) durchgeführt, um die Totalsynthese zum Aufbau von 3-Oxacarbacyclin (**28**) fortzuführen. Keton **72** wurde unter „EQ + LiCl“-Bedingungen mit dem (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amid **Li-19** deprotoniert und mit Formaldehyd zum β -Hydroxyketon **E-110** umgesetzt (XX).



Das in THF gelöste Amid **Li-19** und LiCl wurden bei - 100 °C vorgelegt und der in THF gelöste Silylether **72** langsam - am Kolbenrand entlang - zutropft. Aufgrund des großen Reaktionsvolumens (ca. 400 ml) war die Kontrolle der Temperatur der Lösung wegen der

Wärmetönung der Reaktion nur leidlich möglich, da sich das Reaktionsgemisch im Vergleich zu den kleinen Testansätzen (ca. 10 ml) nicht mehr so effektiv durchmischen ließ. Zur Reaktionslösung wurde schließlich auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlte Formaldehydlösung gegeben, wobei sich die Mischung bei der Zugabe auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmte. Nach Aufarbeitung erhielt man das Aldolprodukt *E*-110, von dem sich im Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ((+)-Eu(hfc)₃, CDCl₃) drei verschiedene Stereoisomere im Verhältnis von 79 (*E*-110) : 12 (*Z*-110) : 9 (ent-*Z*-110) : 0 (ent-*E*-110) (Abb. 55) nachweisen ließen.

Alle Ergebnisse zur Untersuchung der Deprotonierung des Ketons 72 mit Formaldehyd als Abfangreagenz sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tab. 8: Darstellung des Aldolprodukts 110 durch asymmetrische Deprotonierung des Ketons 72 mit dem *R,R*-Bis(phenylethyl)amid Li-19 bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Abfangreaktion mit Formaldehyd nach 15 min.

Methode	Änderungen der Standardbedingungen ^[a]	Keton	Ausbeute	Bas.sel. (NMR)	α/β (GC)	<i>E</i> : <i>Z</i> (NMR)
EQ + LiCl	1 Äq LiCl	<u>72</u>	- ^[b]	> 92 : 9	96 : 4	85 : 15
EQ	LDA ^[c]	rac- <u>72</u>	60 %	52 : 48	96 : 4	50 : 50
EQ + LiCl		rac- <u>72</u>	64 %	> 90 : 10	96 : 4	50 : 50
EQ + LiCl	Li- <i>S,S</i> - <u>19</u> , 1.1 Äq LiCl	rac- <u>72</u>	54 %	> 90 : 10	98 : 2	50 : 50

[a]: 2 Äquivalente Amid Li-19 (bezogen auf das Keton 72) und 0.75 Äquivalente LiCl (bezogen auf das Amid Li-19); epi-72-Isomere wurden nicht berücksichtigt.

[b]: Die Ausbeute wurde nicht bestimmt, da das Reaktionsgemisch ohne chromatographische Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

[c]: Amid Li-19 wurde durch LDA ersetzt.

Die vorläufige Zuordnung der Absolutkonfiguration aller hergestellten Aldolprodukte basierte auf Analogieschlüssen zu Arbeiten von Schmiedl²⁸ (stereoselektive Einführung der α -Seitenkette, s. Abb. 33) und Koga²⁵ (stereoselektive Einführung der ω -Seitenkette, s. Abb. 46) durch Verwendung des entsprechenden chiralen Phosphonats Li-52 bei der HWE-Reaktion und des Amids Li-19 bei der asymmetrischen Deprotonierung. Die relative Konfiguration wurde später durch NOE-Untersuchungen (Abb. 58) und die Absolutkonfiguration durch Überführung einer Folgestufe (Diol 111) in eine konfiguratив bekannte Verbindung (Disilylether 77) durch Vergleich des Drehwerts bestätigt (s. Kapitel 3.5.3).

Durch Vergleich der Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ((+)-Eu(hfc)₃ in CDCl₃) der Gemische rac-*E*-

110/rac-Z-110, E-110/Z-110 und ent-E-110/ent-Z-110 und der Verbindung E-110 gelang die Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Konfigurationsisomeren; in Abb. 55 sind die dafür maßgeblichen Ausschnitte der separierten ¹H-NMR-Signale der ¹Bu-Gruppe dargestellt und den Gaschromatographie-Analysen über eine Permethy-β-cyclodextrin-Säule (βI-CP) gegenübergestellt. Nach Zuordnung des Shift-¹H-NMR-Signals von E-110 (Abb. 55 d) konnte man aus dem Gemisch von E-110/Z-110 das Signal von Z-110 zuweisen (Abb. 55 b). Die beiden Signale von ent-E-110 und ent-Z-110 (Abb. 55 c) konnte man schließlich - durch Vergleich von Form und chemischer Verschiebung mit den Signalen von rac-E-110/rac-Z-110 (Abb. 55 a) - den jeweiligen Verbindungen zuordnen, nachdem man bereits die Signale von E-110 und Z-110 zugewiesen hatte.

Bei der Bestimmung der Stereoisomerenverteilung bei der Synthese von E-110 fällt auf, daß das Signal von Z-110 nur einen maximalen Anteil von 5 % am Gesamtgemisch haben dürfte (Verhältnis der Doppelbindungsisomere des Ketons 72: 95 : 5). Da ent-E-110 laut Shift-¹H-NMR-Spektrum nicht gebildet wurde und man davon ausgeht, daß die Konfiguration der Doppelbindung unter den basischen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Deprotonierung erhalten bleibt, dürfte das Verhältnis von E-110 und ent-Z-110 zu Z-110 maximal 95 : 5 betragen. Weil dieses Verhältnis laut Shift-¹H-NMR-Spektrum aber 88 : 12 beträgt, muß das Signal von Z-110 von einem weiteren Signal, welches wahrscheinlich von einem ω-Seitenketten-Epimer epi-110 stammt, überlagert werden. Die Selektivität der Deprotonierung von 72 fiel mit 91 : 9 (E-110 und Z-110 zu ent-Z-110; Shift-¹H-NMR-Spektren, (+)-Eu(hfc)₃, CDCl₃) deutlich schlechter aus, als es die kleinen Probeansätze der Vorversuche zur asymmetrischen Deprotonierung erwarten ließen, da sich der 400-ml-Ansatz nicht so effektiv durchmischen ließ. Um ähnliche Selektivitäten der Base Li-19 von mehr als 95 : 5 zu erhalten, müßte das Keton 72 zum Reaktionsgemisch deutlich langsamer zugegeben werden.

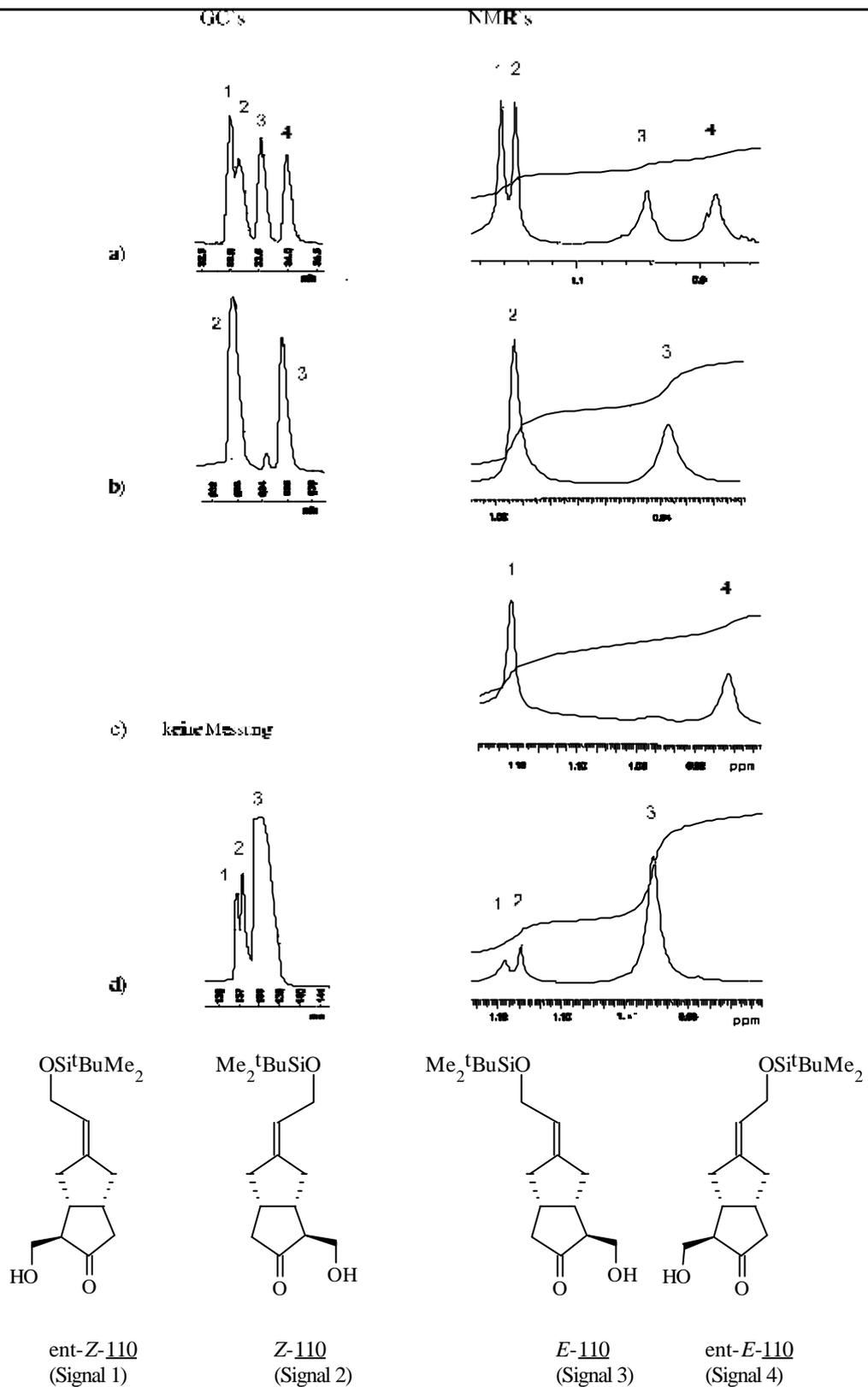


Abb. 55: Gaschromatogramme (PermethyI- β -cyclodextrin-Säule (β I-CP)) und Ausschnitte aus den Shift- ^1H -NMR-Spektren ((+)-Eu(hfc) $_3$ in CDCl_3) (Signale der t Butylgruppe) von a) rac-*E*-110/rac-*Z*-110, b) *E*-110/*Z*-110, c) ent-*E*-110/ent-*Z*-110 und d) *E*-110 (ee- und de-Werte siehe Tabelle 8).

Das gewünschte β -Hydroxyketon *E*-110 konnte also unter vollständigem Umsatz* - aber im Vergleich zu den Vorversuchen zur asymmetrischen Deprotonierung mit einer schlechteren Selektivität gemäß Shift-¹H-NMR-Spektrum im Verhältnis von 91 : 9 (*E*-110 und *Z*-110 zu ent-*Z*-110) - im Gramm-Maßstab dargestellt werden. Eine weitere Vergrößerung dieses Ansatzes ist aufgrund der schwierigen Handhabung der Formaldehyd-Lösung nur schwer vorstellbar. Auch wurde das Reaktionsgemisch nicht chromatographiert, um eine Zersetzung des empfindlichen β -Hydroxyketons 110 auf Kieselgel zu vermeiden; eine Ausbeute wird daher nicht angegeben.

Würde man die diastereomeren Enantiomerenpaare *E*-110/ent-*E*-110 und *Z*-110/ent-*Z*-110 voneinander abtrennen, erhielte man das β -Hydroxyketon *E*-110 - bei einer Selektivität der asymmetrischen HWE-Reaktion von mehr als 95 : 5 und der asymmetrischen Deprotonierung von 91 : 9 - mit einem berechneten ee-Wert von > 99.5 %.

3.4 Reduktion vom **b**-Hydroxyketon zum Diol

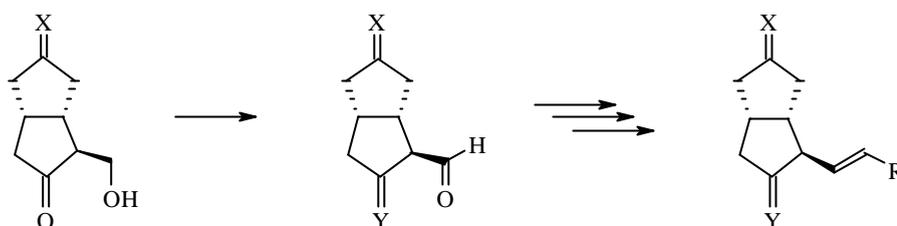
Zum weiteren Aufbau der ω -Seitenkette sollte die durch die Aldolreaktion eingeführte Hydroxymethylgruppe von *E*-110 zum Aldehyd oxidiert werden, um mittels einer HWE-Reaktion die ω -Seitenkette von 3-Oxacarbacyclin (28) mit der gewünschten Doppelbindung aufzubauen (Abb. 56).

Dazu sind mehrere Strategien vorstellbar, die sich einerseits durch Verwendung von Schutzgruppen,

- Schutz der Ketofunktion mit anschließender Oxidation der primären Hydroxygruppe,¹⁵³
- Reduktion der Ketofunktion und selektiver Schutz der sekundären Hydroxygruppe und andererseits durch selektive Reaktionen,
- Oxidation der primären Hydroxygruppe und selektive Reduktion der Ketofunktion,
- Reduktion der Ketofunktion und selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe auszeichnen.

* Die Verbindung wurde nicht säulenchromatographiert, sondern roh in die nächste Stufe roh eingesetzt. Der Umsatz wurde aus dem Gaschromatogramm ermittelt.

Die Verwendung von Schutzgruppen sollte vermieden werden, um die Anzahl der Syntheseschritte der Totalsynthese möglichst gering zu halten. Eine Oxidation des β -Hydroxyketons *E*-110 ist nicht zweckmäßig, da sich bei Vorversuchen gezeigt hat, daß die resultierende Dicarbonylverbindung extrem labil ist und sich zügig zersetzt. Außerdem würde der achirale, kommerziell erhältliche (2-Oxoheptyl)-phosphonsäure-dimethylester in der anschließenden HWE-Reaktion zwischen Aldehyd- und Ketofunktion wahrscheinlich nicht ausreichend differenzieren.



108 X: $\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2$

Y: geschützte Keto-Funktion

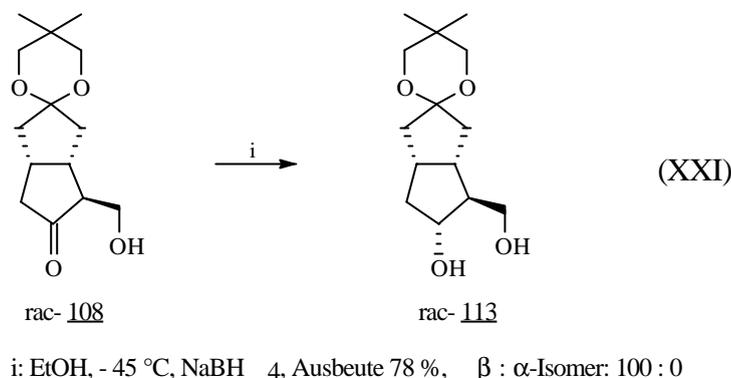
110 X: $\text{CHOSi}^t\text{BuMe}_2$

Abb. 56: Die Aldolprodukte *E*-110 und 108 als Schlüsselverbindungen zum Aufbau der ω -Seitenkette zur Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28).

Daher verspricht die Reduktion zum stabilen Diol 112 mit anschließender selektiver Oxidation die interessanteste Alternative für die Totalsynthese von 3-Oxacarbacyclin (28) zu sein. Aufgrund der an vergleichbaren Verbindungen gemachten Untersuchungen sollte die Ketofunktion mit hoher Stereoselektivität zur Hydroxy-Funktion - in *trans*-Stellung zur Hydroxymethylengruppe - reduziert werden. Damit erhält man nicht nur das gewünschte Epimere, sondern auch eine stereochemisch wirksame Gruppe für die einige Stufen später folgende Reduktion der Ketofunktion in der ω -Seitenkette (s. Abschnitt 3.80). Die selektive Oxidation der sterisch weniger gehinderten primären Hydroxygruppe im Diol 112 - zum Aufbau der ω -Seitenkette durch eine HWE-Reaktion - sollte ebenso möglich sein. Somit wäre für diese drei Reaktionsschritte - Reduktion, selektive Oxidation und HWE-Reaktion - die Verwendung von Schutzgruppen nicht notwendig.

Das bei der Reduktion neu entstehende Stereoisomer sollte möglichst selektiv - ohne das ungewünschte Epimer - gebildet werden. Die erfolgreich praktizierten Reaktionsbedingungen von Nicolaou et al.^{8c} und Reuter²³ mit NaBH_4 ¹⁵⁴ als Reduktionsmittel erscheinen daher sehr geeignet. Anstelle des β -Hydroxyketons *E*-110 wurde zuerst die Modellverbindung *rac*-108 reduziert, welches auch mittels asymmetrischer Deprotonierung mit Enantiomerenüberschüssen von über 90 % aus dem Monoketon 29 gewonnen werden kann. Wurde das Keton *rac*-108 unter

Standardbedingungen in Ethanol bei - 45 °C mit Natriumborhydrid versetzt und 105 min gerührt, entstand ausschließlich das β -Isomer rac-113 (Gaschromatogramm, 100 % de) mit einer Ausbeute von 78 % als weiße Kristalle, die aus einem Gemisch aus Hexan-Essigester umkristallisiert werden konnten (XXI).



Im Gaschromatogramm konnte man 2 Signale im Verhältnis von 93 : 7 beobachten, die den Epimeren mit α - und β -ständiger Hydroxymethylengruppe zuzuordnen sind. Da weder im Gaschromatogramm noch im NMR-Spektrum weitere Stereoisomeren zu detektieren waren, sollte die Reduktion stereoselektiv verlaufen sein.

NOE-Untersuchungen können nun zeigen, daß sich die neu gebildete Hydroxygruppe in β -Position befindet (in Richtung der konkaven Seite des Bicyclus). Das 3'a-H, welches zur konvexen Seite des dachförmig gebauten Bicyclus zeigt, stellt hierbei einen eindeutigen Bezugspunkt dar (Abb. 57).

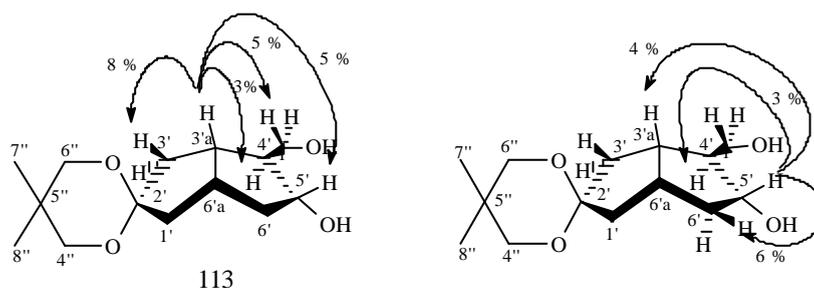


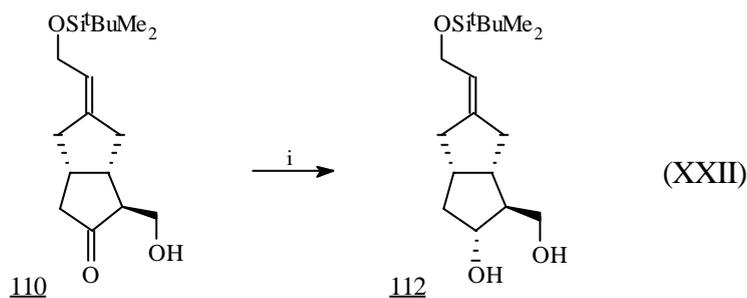
Abb. 57: NOE-Untersuchungen des Diols 113.

Nach Zuordnung der ¹H-NMR-Signale durch (H,H)-, (H,C)- und H-Delayed-(H,H)-COSY-Spektren wurden bei den NOE-Untersuchungen besonders drei Protonen beachtet, um die relative Stereochemie zu bestimmen: 3'a-H, 4'-H und 5'-H. Sättigt man die Resonanz von 3'a-H, erhält man eine Intensitätsverstärkung von 8 % für ein 3'-H, aber nur 3 % für das 4'-H. Dieser um mehr als die Hälfte kleinere NOE von 4'-H resultiert aus der β -ständigen Position dieses Protons (zur konkaven Seite). Das weiter entferntere 5'-H reagiert hingegen mit einem NOE von 5 %, was auf die α -

Position dieses Protons schließen läßt. Strahlt man bei der Resonanzfrequenz von 5'-H ein, findet man einen NOE für ein 6'-H von 6 %, aber für 4'-H nur 3 %, was obige Interpretation bestätigt.

Die Befunde zeigen, daß die Hydroxy- und die Hydroxymethylengruppe *trans* zueinander angeordnet sind. Die Dachstruktur des Bicyclooctans hat also die Reduktion des Ketons mit NaBH₄ stereoselektiv so gesteuert, daß die sekundäre Hydroxy-Gruppe in der β-Position liegt.

In Anlehnung zur erfreulich verlaufenden Reduktion des β-Hydroxyketons 108 wurde das β-Hydroxyketon 110 unter gleichen Reaktionsbedingungen reduziert. Dieses wurde allerdings als rohes Reaktionsprodukt - direkt aus der asymmetrischen Deprotonierung (79 (*E*-110) : 12 (*ent-Z*-110) : 9 (*Z*-110) : 0 (*ent-E*-110)) - mit einem Überschuß NaBH₄ in EtOH bei - 45 °C versetzt. Nach Chromatographie erhielt man das Diol 112 als farbloses Öl mit einer Gesamtausbeute von 61 % über 2 Stufen. Hinweise auf die Bildung des ungewünschten Stereoisomeren bei der Reduktion waren weder im NMR-Spektrum (¹H- bzw. ¹³C-Spektrum) noch im Gaschromatogramm zu erkennen. Schon nach einer Umkristallisation in Hexan konnte das Produktverhältnis von *E*-112/*ent-E*-112 und *Z*-112/*ent-Z*-112 zugunsten des gewünschten *E*-Isomeren von 83 : 17 auf 96 : 4 (¹³C-NMR, CH₃-Gruppe) verbessert werden, wobei *ent-E*-112 nicht mehr nachweisbar war. Fatalerweise zersetzte sich dabei fast 2/3 des Diols durch die Verwendung von Hexan, das in Spuren mit HCl verunreinigt war, so daß man insgesamt nur 2.4 g Diol 112 erhielt (XXII). *E*- und *Z*-Isomer ließen sich mittels analytischer HPLC (Kieselgel, EE/Hexan 3 : 2, fast basisliniengetreunt) voneinander separieren. Für präparative Mengen ließ sich diese Methode nicht übertragen.



i: EtOH, - 45 °C, NaBH₄, Umsatz > 95 % (GC),
β : α-Isomer: 100 : 0

Zur Bestätigung der relativen Stereochemie wurden auch für das Diol 112 NOE-Untersuchungen durchgeführt; eine Bestätigung der mit dem Diol 113 vergleichbaren

Konfiguration der Hydroxy- und Hydroxymethylengruppe galt als sehr wahrscheinlich. Hinzu kommt, daß die Konfiguration der Doppelbindung bestimmt werden kann (Abb. 58).

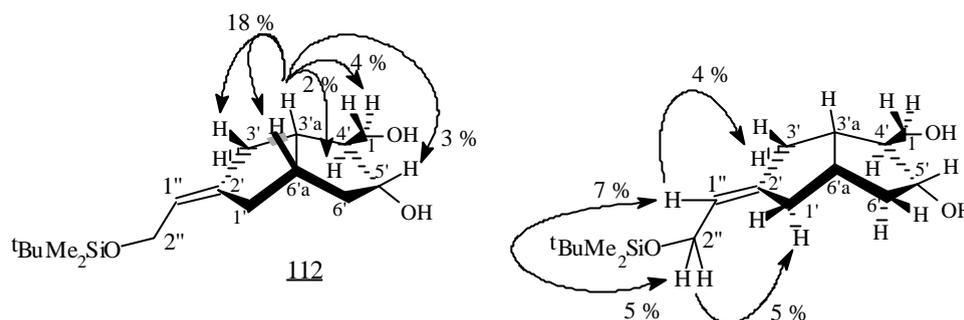


Abb. 58: NOE-Untersuchungen des Diols 112.

Zuerst wurden durch APT-Experimente, (H,H)-, (H,C)- und H-Delayed-(H,H)-COSY-Spektren die ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale des Diols 112 zugeordnet. Ausgehend vom $3'a\text{-H}$, welches aufgrund der dachförmigen Struktur des Bicyclus eine definierte Ausrichtung - hin zur konvexen Seite - hat, führt die Sättigung der Resonanz dieses Protons zu Intensitätsverstärkungen der umliegenden Protonen, wobei die resultierenden NOE's vergleichbar mit denen des Diols 113 sind; sie führen zur gleichen Zuordnung der relativen Stereochemie von $4'\text{-H}$ und $5'\text{-H}$ (Abb. 58). Dabei weist das $4'\text{-H}$ -Proton zur konkaven und das $5'\text{-H}$ -Proton zur konvexen Seite. Wie erwartet stehen also die Hydroxy- und die Hydroxymethylengruppe *trans*-ständig zueinander. Die Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung kann nur über die Kombination von mehreren NOE-Experimenten ermittelt werden: a) Man findet einen NOE vom olefinischen $1''\text{-H}$ auf ein $3'\text{-H}$, aber nicht auf die $1'\text{-H}$'s, und b) die Sättigung der Resonanz von $3'a\text{-H}$ führt unter anderem zu einer Intensitätsverstärkung von einem $3'\text{-H}$ und dem $4'\text{-H}$, aber nicht von den $1'\text{-}$ oder $6'\text{-H}$'s. Durch Verknüpfung dieser NOE-Experimente des Diols 112 über eine gedachte Brücke von $1''\text{H}$ über $3'\text{-H}$, $3'a\text{-H}$ zu $4'\text{-H}$ kann die erwartete *E*-Konfiguration der Doppelbindung bestätigt werden. Das gewünschte Diol 112 wurde also mit einer Ausbeute von 61 % über 2 Stufen aus dem Silylether 72 gewonnen.

Da alle Gruppen an den Bicyclus mit der gewünschten relativen Stereochemie eingeführt wurden, bleibt nur noch die Bestätigung der Absolutkonfiguration offen; diese wird später - im Verlauf der Totalsynthese - durch Drehwertvergleich mit dem Disilylether 77 geklärt, dessen Absolutkonfiguration bereits bekannt ist (s. Kapitel 3.5.30) und mit der gewünschten übereinstimmt.

3.5 Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hydroxy-Gruppe

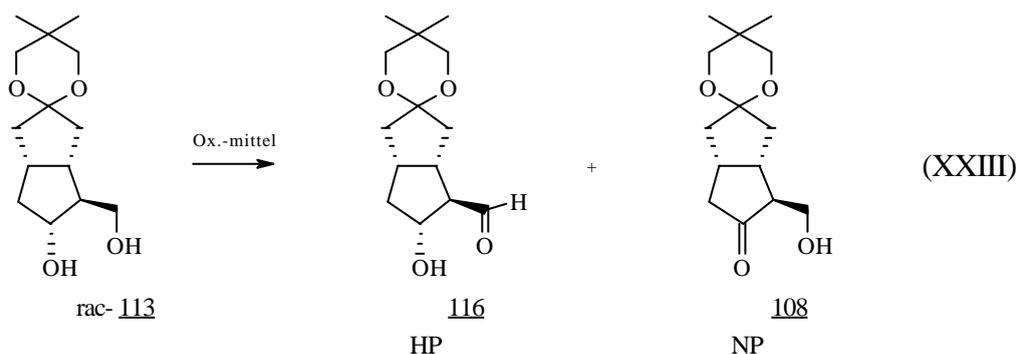
3.5.1 Selektive Oxidation

Das Ziel der nun folgenden Untersuchungen zur selektiven Oxidation des Diols 112 ist die bevorzugte Oxidation der primären Hydroxygruppe,^{155,156} um den Aldehyd 114 und damit eine geeignete Verbindung zum Aufbau der ω -Seitenkette von 3-Oxacarbacyclin (28) durch eine HWE-Reaktion zu erhalten (s. XXV).

In der Literatur sind bereits einige Oxidationsreaktionen mit Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hydroxygruppen bekannt. Die folgenden erfolgversprechenden Oxidationsmittel wurden untersucht:

- Chromate (PCC, QCC),
- aktiviertes DMSO (Swern, Pfitzner-Moffat) und
- TEMPO (115).

Um das geeignete Oxidationsmittel für die selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe des Diols 112 zu finden und die Reaktionsbedingungen zu optimieren, wurde zuerst das racemische Diol rac-113 als Modellverbindung eingesetzt (XXIII).



Da der Aldehyd 116 sich bei RT innerhalb weniger Tage (Nachweis mittels DC) oder auf Kieselgel bei der Säulenchromatographie zersetzt, mußte nach einer verlässlichen Möglichkeit gesucht werden, den Umsatz und das Verhältnis der entstandenen Oxidationsprodukte zersetzungsfrei zu bestimmen. Die Gaschromatographie bot dabei eine ideale Möglichkeit, eine Probe direkt aus dem Reaktionsgemisch zu untersuchen. Die Reaktionsprodukte konnten nicht nur aufgetrennt und aufgrund ihrer Retentionszeiten zugeordnet werden, sondern auch deren Verhältnisse zueinander und

zum nicht umgesetzten Edukt 113 bestimmt werden. Da vom Keton 108 und Diol 113 die jeweilige Gaschromatographie-Retentionszeit bereits bekannt war, mußte sie nur noch für den Aldehyd 116 bestimmt werden. Hierzu reinigte man den Aldehyd 116, den man unter anderem durch unselektive Oxidation des Diols 113 gewann, mittels Niederdruck-Säulenchromatographie (0.2 bar Überdruck) auf. Anschließend wurde die angenommene Struktur der isolierten Verbindung durch ein NMR-Spektrum bestätigt. Im Gaschromatogramm ließ sich schließlich die Retentionszeit problemlos ohne Anzeichen von Zersetzungsprodukten bestimmen (Abb. 59).

Somit hatte man eine effiziente Möglichkeit gefunden, auch im Verlauf der Oxidationsreaktion mehrere Proben zu entnehmen, um den Fortgang der Oxidation zu bestimmen, wodurch die optimale Reaktionszeit leichter ermittelt werden konnte.

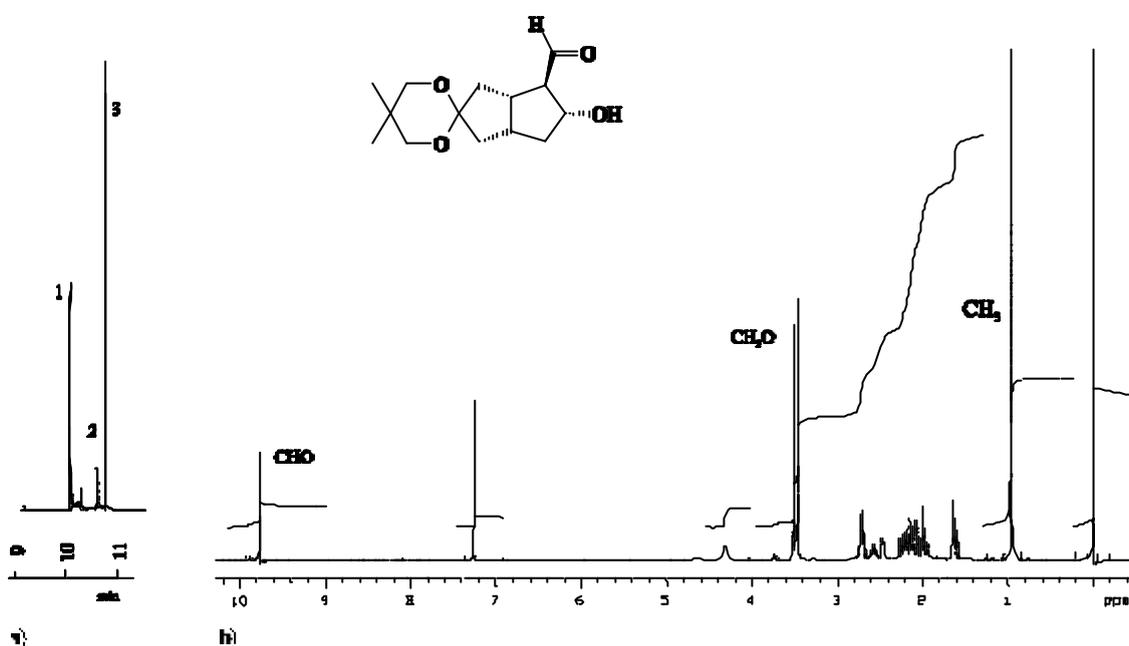
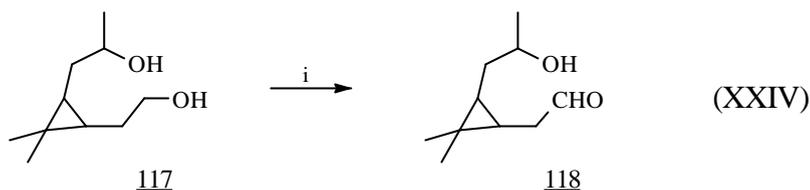


Abb. 59: a) Gaschromatogramm einer Probe aus dem Reaktionsgemisch der selektiven Oxidation des Diols 113 nach ca. 30 % Umsatz des Diols 113 (Aldehyd 116 (1), Keton 108 (2), Diol 113 (3)); b) ^1H -NMR-Spektrum des Aldehyds 116 in CDCl_3 .

Da Chromate¹⁵⁷ problemlos in größeren Mengen darstellbar und als Oxidationsmittel leicht handhabbar sind,¹⁵⁸ wurden diese zuerst untersucht. Man stellte zwei Vertreter, PCC und QCC, dar, die leicht aus Pyridin bzw. Chinolin, Chrom(VI)-oxid und Salzsäure im Multigramm-Maßstab hergestellt werden konnten. Ein literaturbekanntes, vielversprechendes Beispiel zur selektiven Oxidation mit QCC ist die Oxidation des Diols 117 zum Aldehyd 118 (XXIV),¹⁵⁹ wobei ausschließlich und quantitativ die primäre Hydroxygruppe oxidiert wird.

Im Falle des Diols 113 erhielt man sowohl mit PCC^{160} als auch mit QCC als Oxidationsmittel gemäß Gaschromatogramm das Keton 108 und den Aldehyd 116 im Verhältnis von 3 : 1, wobei ca. 80 % des Reaktionsgemisches nach nur 1 h Reaktionszeit Zersetzungsprodukte waren.



i: 1.5 Äq QCC, CH_2Cl_2 , 1 h, 100 %

Aufgrund dieses Ergebnisses waren die Anforderungen an das Oxidationsmittel gestiegen: neben Selektivität und Ausbeute waren nun auch schonende Reaktionsbedingungen erforderlich, um Zersetzungsreaktionen und damit Ausbeuteverluste zu vermeiden.

Eine Alternative zur Oxidation des Diols 113 mit Chromaten stellte die Swern-Reaktion¹⁶¹ dar, die noch bei Temperaturen von unter $-60\text{ }^\circ\text{C}$ abläuft. Demzufolge sollten Zersetzungsreaktionen eine untergeordnete Rolle spielen. Zur Darstellung der oxidativ aktiven Spezies, die nur intermediär und in Lösung vorliegt, wird DMSO in Methylenchlorid gelöst und mit Oxalylchlorid versetzt. Diesem Reaktionsgemisch gibt man nun zur Oxidation den Alkohol 113 zu (Abb. 60).

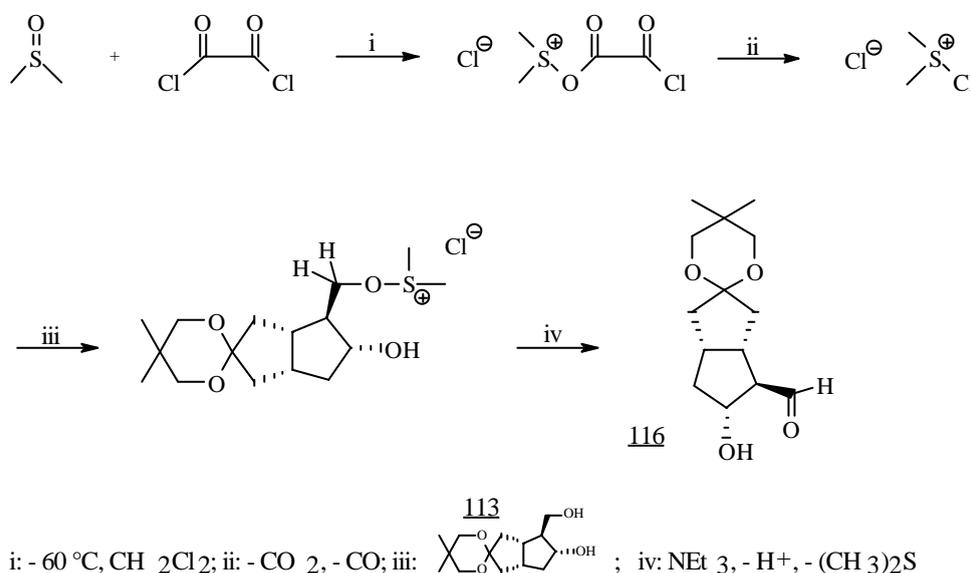
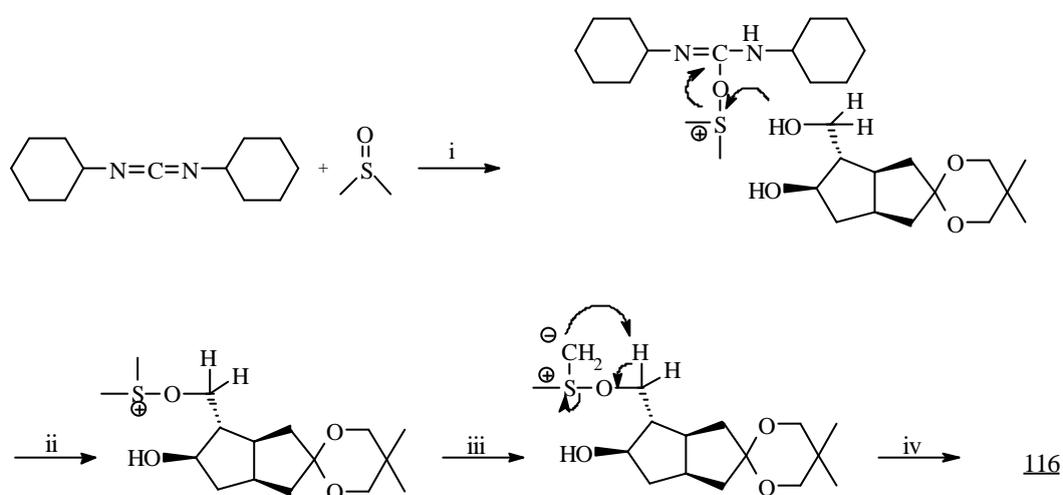


Abb. 60: Gewünschter Verlauf der Swern-Oxidation des Diols 113.

Da mit 1.1 Äquivalenten Swern-Reagenz der gewünschte Aldehyd 116 gemäß Gaschromatogramm im Verhältnis von 3 : 1 bevorzugt entstand, aber sich nur 36 % Diol 113 umsetzten, wurden unter gleichen Reaktionsbedingungen 3.3 Äquivalente Oxidationsreagenz zugesetzt, wobei aber ausschließlich - nicht näher untersuchte - Zersetzungsprodukte entstanden. Eine Erniedrigung der

Reaktionstemperatur auf $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ und die Verwendung von 2 Äquivalenten Swern-Reagenz führte bei einem Umsatz von lediglich 50 % ausschließlich zum ungewünschten Keton 108 und Zersetzungsprodukten im Verhältnis von 1 : 1 laut Gaschromatogramm.

Eine schonendere Variante der Swern-Reaktion sollte die Pfitzner-Moffat-Oxidation¹⁶² sein. Sie ist aufgrund der verwendeten Edukte (schwach saures Pyridiniumtrifluoroacetat) und der geringeren Konzentration der oxidativ aktiven Spezies, die von der H^+ -Konzentration abhängt, milder. Außerdem sollte die Selektivität der oxidativ aktiven Spezies aus DCC und DMSO durch ihren sterisch höheren Anspruch im Vergleich zur Swern-Oxidation größer sein. Der Mechanismus mit dem gewünschten Reaktionsverlauf ist in der Abb. 61 dargestellt.



i: 1. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}^+\text{CF}_3\text{COO}^-$, 2. Diol 113; ii: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHCONHC}_6\text{H}_{11}$; iii: $(\text{Et})_3\text{N}$, $-(\text{Et})_3\text{NH}^+$;
iv: $-(\text{CH}_3)_2\text{S}$

Abb. 61: Gewünschter Verlauf der selektiven Oxidation des Diols 113 mittels Pfitzner-Moffat-Oxidation.

Unter Pfitzner-Moffat-Bedingungen fand man sowohl bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ als auch bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Reaktionstemperatur eine Selektivität der Oxidation von 113 gemäß Gaschromatogramm von ca. 3 : 1 für den Aldehyd 116. Es war aber - wie bei der Swern-Oxidation - entweder ein geringer Umsatz oder ein erheblicher Anteil an Zersetzungsprodukten zu finden.

Unter den Reaktionsbedingungen - mit DMSO als Oxidationsmittel - scheint der gebildete Aldehyd 116 nicht stabil zu sein und sich zu zersetzen. Eine Beurteilung der Selektivität der Oxidation unter diesen Bedingungen ist nicht eindeutig möglich, weil der instabile Aldehyd 116 sich schneller als das Keton 108 zersetzt. DMSO scheint als Oxidationsmittel für den Einsatz in dieser Totalsynthese

nicht geeignet zu sein.

Vollkommen andere Reaktionsbedingungen bestehen bei der Oxidation mit TEMPO¹⁶³ (115), das in der Literatur bereits als Reagenz zur selektiven Oxidation von Hydroxygruppen beschrieben ist und - abhängig von den Reaktionsbedingungen - bevorzugt primäre Hydroxygruppen oxidiert.¹⁶⁴ Das eigentliche Oxidationsmittel ist das aus TEMPO (115) durch Oxidation gewonnene Nitrosonium-Ion 119; es oxidiert Alkohole unter Bildung des Hydroxyamins 120, welches anschließend mit einem zweiten Nitrosonium-Ion 119 zum TEMPO (115) synproportioniert (Abb. 62). Abhängig von der Menge des zugesetzten Oxidationsmittels, welches das TEMPO (115) oxidiert, kann dieses erneut am Oxidationscyclus teilnehmen, wobei die Anwesenheit einer Base Voraussetzung ist, um die bei Oxidation und Synproportionierung freiwerdenden Protonen abzufangen.

Semmelhack et al.¹⁶⁵ beschreiben, daß zur selektiven Oxidation von primären Alkoholen CaH₂ (Base), Cu(II)-chlorid (Oxidationsmittel des TEMPO (115)) und Acetonitril (Lösungsmittel) die bevorzugten Reagenzien sind. Ein primärer Alkohol (z. B. Hex-2-en-1-ol) wird mit Ausbeuten zwischen 85-100 %, aber ein sekundärer Alkohol (2-Cyclohexenol) überhaupt nicht oxidiert.

Nach den Reaktionsbedingungen von Semmelhack wurden auch die Untersuchungen zur selektiven Oxidation des Diols 113 durchgeführt (Abb. 62).

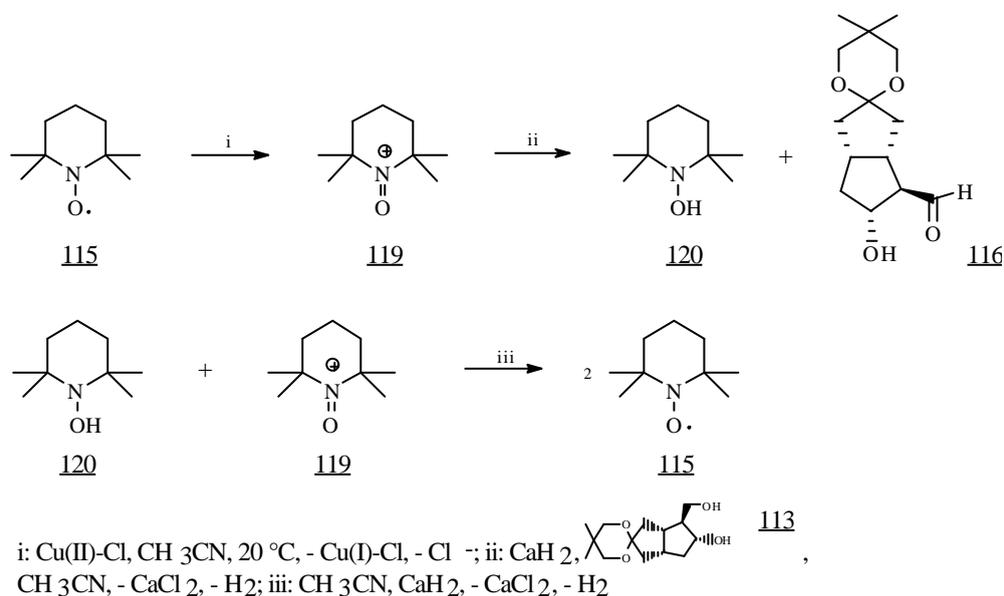


Abb. 62: Selektive Oxidation des Diols 113 mit TEMPO (115).

Zur Durchführung der Oxidation gab man zuerst zum in Acetonitril gelösten Diol 113 fein gemahlenes CaH_2 (-mesh 40, Aldrich) und tropfte dann 4 Äquivalente einer dunkelrot gefärbten, homogenen Lösung aus CuCl_2 und TEMPO (115) in Acetonitril kontinuierlich innerhalb 7 ½ h zu. Nach weiteren 6 ½ Stunden brach man die Reaktion ab und erhielt den gewünschten Aldehyd 116 mit einer Ausbeute von 70 % (Gaschromatogramm); das Keton 108 war kaum zu detektieren, und nur 20 % des Eduktes waren zu Nebenprodukten reagiert. Die anschließende Aufreinigung durch Niederdruck-Säulenchromatographie führte zur beinahe vollständigen Zersetzung des Aldehyds 116 auf dem Kieselgel. Jedoch genügten die erhaltenen 6 mg reine Substanz für eine Charakterisierung der Verbindung durch NMR- und MS-Spektren.

Wurde die Oxidation des Diols 113 bei 0 °C und unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, verlief sie deutlich langsamer. 24 h nach der Zugabe des Nitrosonium-Ions 119 wurde zusätzliches CuCl_2 zugegeben, weil die mittlerweile bräunlich-gelb gefärbte Lösung auf nicht vorhandenes Nitrosonium-Ion 119 hindeutete. Dieses schien unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein, weil es von CaH_2 wahrscheinlich reduziert wurde. Selbst nach insgesamt 48 h Reaktionszeit war der Umsatz des Diols 113 10 % geringer, als bei dem bei 20 °C durchgeführten Versuch mit 13 ½ h Reaktionszeit. Hingegen war die Selektivität der Oxidation vergleichbar; aber der Anteil an Zersetzungsprodukten lag bei ca. 50 % des abreagierten Diols (Gaschromatogramm), was neben der langen Reaktionszeit vermutlich auch auf die direkte Zugabe des CuCl_2 zurückzuführen ist.

Durch Verwendung von 8 Äquivalenten TEMPO (115) ohne weitere Zugabe von CuCl_2 und einer Reaktionszeit von 41 h konnte der Anteil an Zersetzungsprodukten auf 25 % des umgesetzten Eduktes 113 vermindert werden.

Mit TEMPO (115) als selektives Oxidationsreagenz findet man also unter den verwendeten Reaktionsbedingungen eine erfreuliche Selektivität von über 90 % und Umsätze, die zwischen 83 und 95 % liegen. Entscheidender Nachteil bleibt die Zersetzlichkeit des Aldehyds 116, wodurch bei den durchgeführten Experimenten mindestens 25 % des umgesetzten Diols 113 verloren gingen. Die Verwendung einer größeren Menge an Nitrosonium-Ion 119, welches nach der Oxidationsreaktion wieder zurückgewonnen werden kann, scheint eine vielversprechende Optimierungsmöglichkeit zur Verbesserung der Ausbeute zu sein. Verändert man die Reaktionsbedingungen hingegen zugunsten milderer Bedingungen, beeinflusst man nicht nur die Zersetzungsgeschwindigkeit des Aldehyds 116, sondern auch die Selektivität der Oxidation.

Eine Reihe von Veränderungen der Reaktionsbedingungen machten sich auf die Selektivität und

Reaktivität der Oxidation des Diols 113 zum Aldehyd 116 bemerkbar:

- TEMPO-Derivate: Literaturbeschriebene Derivate von TEMPO (115) sind meist durch einen Substituenten in 4-Position, z. B. eine Amino-Gruppe, gekennzeichnet.¹⁶⁶ Dieses Derivat ist aber unselektiver und unreaktiver als TEMPO (115) in der selektiven Oxidation von 113. Den Variationsmöglichkeiten und damit dem Potential von TEMPO-Derivaten sind kaum Grenzen gesetzt, wurden aber bislang nicht untersucht. An einem eindrucksvollen Beispiel konnte Rychnovsky¹⁶⁷ mit dem TEMPO-Derivat 121 (Abb. 63) zeigen, daß nicht nur chemoselektive, sondern auch enantioselektive Oxidationen möglich sind.

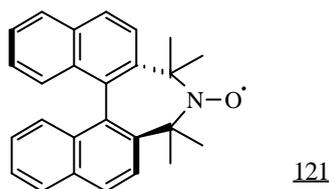


Abb. 63: Das Nitroxid 121 als Reagenz zur enantioselektiven Oxidation.

- Reinheit von TEMPO (115): Von wesentlicher Bedeutung ist die Qualität von TEMPO (115),¹⁶⁸ welches vor dem Gebrauch umkristallisiert werden sollte, da sich ansonsten die Selektivität bei der Oxidation von 113 verschlechtert.
- Oxidationsmittel¹⁶⁹ bei Einsatz katalytischer Mengen TEMPO (115): Die Verwendung von Cu(II) zur Oxidation von TEMPO (115) führt im Vergleich zu O₂ zu besseren Ausbeuten an Aldehyd 116. Das Diol 113 wird ohne Anwesenheit von TEMPO (115) nicht oxidiert.
- Anion: Chlorid scheint die Selektivität des Nitrosonium-Ions 119 bei der Oxidation von 113 besonders zu fördern. Mit anderen Anionen (Br⁻, etc.) beobachtet man eine schlechtere Selektivität.¹⁶⁶
- Base: - CaH₂ führte zu den besten Umsätzen und Selektivitäten aller verwendeten Basen. Ist das CaH₂ allerdings nicht fein genug unter Schutzgas gemahlen, findet man eine deutlich stärkere Zersetzung von 113, weil das bei der Reaktion entstehende HCl wahrscheinlich nicht schnell genug abgefangen wird. Durch Verwendung von CaH₂ gibt man kein weiteres in Lösung gehendes Anion zum Reaktionsgemisch, welches auf die Selektivität Einfluß nehmen könnte.
 - Cu(OH)₂¹⁷⁰ führt ausschließlich zu Nebenprodukten.
 - 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin führt zu vergleichbar geringerer Selektivität und mehr Zersetzungsprodukten.
 - Bis(phenylethyl)amin 19 führt ausschließlich zur Zersetzung.
- Lösungsmittel: Zum Lösen des CuCl₂-TEMPO-Komplexes muß ein polares und stabiles

Lösungsmittel^{168,171} verwendet werden, da ansonsten schlechtere Umsätze bzw. Zersetzung von 113 gefunden werden.

- Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien: Aufgrund des Abbaus der Nitrosonium-Ionen-Konzentration unter den Reaktionsbedingungen der selektiven Oxidation, sollte dieses über den gesamten Reaktionszeitraum und in größerem Überschuß zugegeben werden. Eine direkte Zugabe von CuCl_2 in das Reaktionsgemisch zur Reaktivierung des TEMPO (115) führt zur Steigerung des Nebenproduktanteils.
- Reaktionstemperatur: Reaktionstemperaturen unter $0\text{ }^\circ\text{C}$ führen zu Reaktionszeiten von mehr als 3 d. Die Bildung des Aldehyds 116 ist deutlich verlangsamt, die Zersetzung aber kaum, wobei sich der Anteil an Zersetzungsprodukten insgesamt erhöht.
- Reaktionszeit: Eine längere Reaktionszeit korrespondiert mit einer stärkeren Zersetzung des Aldehyds 116 und des Nitrosonium-Ions 119.

Die Schwierigkeiten bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen der selektiven Oxidation sind die zahlreichen Reaktionsparameter, die meistens gegenseitig aufeinander Einfluß nehmen.

Das Hauptproblem der selektiven Oxidation von 113 mit TEMPO (115) bleibt aber der hohe Anteil an Zersetzungsprodukten, wobei erste Untersuchungen zur Abfangreaktion des empfindlichen Aldehyds 116 eine Möglichkeit aufzeigen, durch eine veränderte Reaktionsführung Zersetzungsreaktionen weitestgehend zu vermeiden. Eine HWE-Reaktion nach der Oxidation von 113 durch Zugabe des Lithiumphosphonats Li-122 zum Oxidations-Reaktionsgemisch zur Darstellung des stabilen Olefins 123 wurde bereits erfolgreich durchgeführt (vgl. Gleichung XXIX).

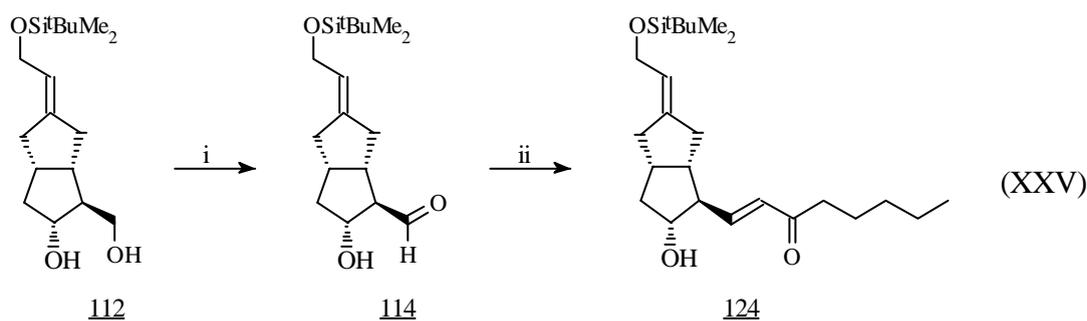
Eine Verbesserung dieser Reaktionsführung zur Vermeidung von Zersetzungsprodukten sollte eine in-situ-Abfangreaktion des Aldehyds 116 mit einem zum Reaktionsgemisch zugesetzten Phosphonat sein, wobei der labile Aldehyd 116 zum stabilen Olefin reagieren würde. Das bereits im Reaktionsgemisch vorliegende CaH_2 könnte als Base bereits zur Darstellung eines Phosphonat-Anions bei Zugabe des Phosphonats 122 ausreichen. Untersuchungen wurden dazu bislang noch nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an Diol 113 sollten nun für die selektive Oxidation von Diol 112 genutzt werden. Dazu wurde es unter den am Diol 113 optimierten Reaktionsbedingungen mit 5 Äquivalenten TEMPO (115) und CuCl_2 , mit CaH_2 als Base und Acetonitril als Lösungsmittel versetzt. Der Umsatz und die Selektivität der Oxidation von 112 waren vergleichbar mit denen des Diols 113, aber es wurden verstärkt Zersetzungsreaktionen beobachtet. Diese dürften auf die Abspaltung der Silylschutzgruppe oder andere Nebenreaktionen der α -Seitenkette durch das CaH_2

zurückzuführen sein, denn wird CaH_2 gegen Tetramethylpiperidin ausgetauscht, dann ist der Anteil an Zersetzungsprodukten deutlich geringer. Allerdings sinkt dabei die Selektivität der Oxidation gemäß Gaschromatogramm auf ca. 3 : 1 zu Ungunsten des Aldehyds 114 zurück. Wird die Reaktionstemperatur um 20 °C auf 0 °C herabgesetzt, stellt sich wieder eine Selektivität (wie mit CaH_2 als Base) laut Gaschromatogramm von 9 : 1 ein, aber auch nach 100 h waren erst 80 % des Diols 112 umgesetzt. Außerdem mußte zwischenzeitlich TEMPO (115) mit CuCl_2 zum Nitronium-Ion 119 regeneriert werden, weil es trotz zweifachem Überschuß - bezogen auf Diol 112 - bereits vollständig reduziert war. Durch höhere Konzentrationen an Nitronium-Ion 119 ließe sich auch hier die selektive Oxidation sicherlich beschleunigen und die Bildung von Nebenprodukten weiter zurückdrängen.

Gegen Zersetzung ist der erhaltene Aldehyd 114 allerdings noch anfälliger als der Aldehyd 116 und konnte durch Niederdruck-Säulenchromatographie - nur in sehr geringer Ausbeute und mit dem Keton 110 verunreinigt - gewonnen werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt die Gegenwart der gewünschten Verbindung 114 durch Vorliegen des Signals der CHO-Gruppe. Aufgrund einiger Verunreinigungen ließ sich das Verhältnis zwischen Aldehyd 114 und Keton 110 im NMR-Spektrum nur ungenau bestimmen. Bei der genaueren zersetzungsreifen Bestimmung mittels Gaschromatographie lag der Aldehydanteil um ca. 20 % höher.

Die Abfangreaktion des Aldehyds 114 aus dem Reaktionsgemisch der selektiven Oxidation mit dem Lithiumphosphonat Li-122 führte zum Olefin 124, welches verhältnismäßig stabil ist, säulenchromatographiert und eindeutig charakterisiert werden konnte (XXV).



i: TEMPO, CuCl_2 , CaH_2 , CH_3CN ; ii: (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester 122, BuLi, THF, 0 °C

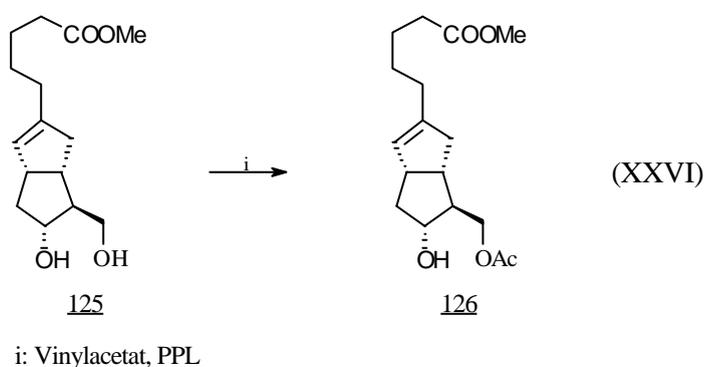
Eine selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe der Dirole 113 und 112 ist mit Selektivitäten $> 9 : 1$ und Umsätzen von bis zu 95 % möglich; die Aldehyde 116 und 114 reagieren auch aus dem Reaktionsgemisch der selektiven Oxidation mit dem Phosphonat Li-122 zu den stabilen Olefinen 123 und 124 ab. Aufgrund der starken Zersetzlichkeit des Aldehyds 114 und den

damit verbundenen Ausbeuteverlusten von ca. 60 % ist die selektive Oxidation als Reaktion für die Totalsynthese noch nicht geeignet. Dagegen stellt die Darstellung des stabileren Aldehyds 116 mit nur 25 % Zersetzungsanteil - vor allem im Hinblick auf die eingesparten Schutzgruppenoperationen - bereits eine mögliche Alternative als Zwischenstufe in der Carbacyclin-Synthese dar.

Weitere Untersuchungen, mit dem Ziel die Reaktionszeiten zu verkürzen und damit den Anteil an Zersetzungsprodukten zu vermeiden, sollten für beide Fälle durchgeführt werden. Sehr erfolgversprechend könnte die Zugabe von TEMPO (115) in sehr großem Überschuß sein, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen und die Zeit für Zersetzungsreaktionen so gering wie möglich zu halten. Nach der Reaktion läßt sich TEMPO (115) durch Kristallisation bzw. Säulenchromatographie wieder zurückgewinnen.

3.5.2 Selektive Esterspaltung

Eine Differenzierung zwischen den Hydroxygruppen des Diols 112 sollte auch enzymatisch möglich sein.¹⁷² Mit PPL in Vinylacetat kann die primäre Hydroxygruppe des Diols 125 selektiv acyliert werden (XXVI).^{97p}



Da Enzymreaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind, sollte auch eine selektive Deacylierung des entsprechenden Diacetats zum primären Alkohol möglich sein. Die zweite Acetatgruppe sollte aufgrund ihres mäßigen sterischen Anspruchs die Reaktion mit dem Enzym nicht allzu stark behindern.

Zur selektiven Deacylierung sollte aus dem Diol 112 ein Diacetat dargestellt werden, welches zum Acetat 126 strukturelle Ähnlichkeiten hat, um die enzymatische Reaktion übertragen zu können. Dazu bietet sich zuvor der Aufbau der α -Seitenkette des Diols 112 an - auch mit dem Ziel eine zwar geschützte, aber dritte Hydroxygruppe zu vermeiden. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe und die

Veretherung könnte idealerweise erfolgen, wenn beide Hydroxygruppen des Diols 112 acetyliert sind, um dann schließlich die selektive Deacetylierung durchzuführen.

Somit hätte man die Schlüsselverbindung 127 gewonnen, die einen vielfältigen Aufbau der ω -Seitenkette erlaubt (Abb. 64).

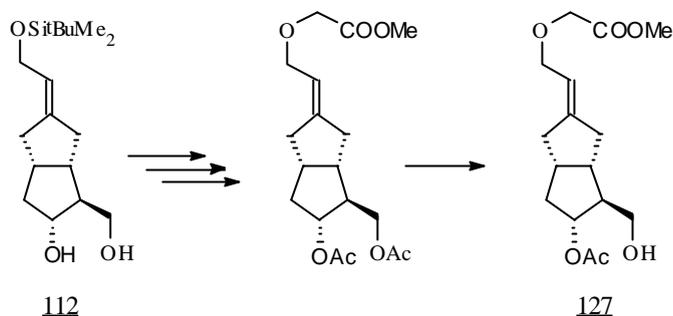


Abb. 64: Geplanter Syntheseverlauf zur Schlüsselverbindung 127.

Unter Standardbedingungen wurde das Diol rac-112 mit Acetylchlorid und Pyridin in einer Ausbeute von 95 % diacetyliert; man erhielt den Allylkohol rac-128 durch Abspalten der Silylschutzgruppe mit PPTS in Aceton mit 94 % Ausbeute (Abb. 65).

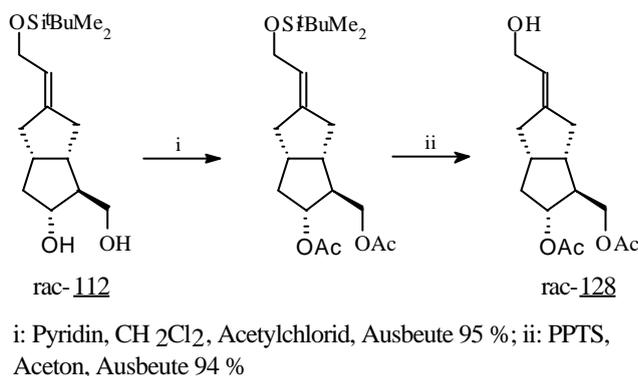


Abb. 65: Darstellung des Allylkohols rac-128.

Da die anschließende Veretherung aufgrund der Esterfunktionen aus Stabilitätsgründen nicht nach Shibasaki^{12f} in 50%iger Natronlauge durchgeführt werden konnte, wurde das Alkoholat aus dem Allylkohol rac-128 mit BuLi erzeugt und dieses mit Bromessigsäuremethylester umgesetzt. Überraschenderweise fand man im Reaktionsgemisch aber nicht den gewünschten Ether rac-129, sondern den durch Umesterung entstandenen Bromessigsäureester rac-130. Auch mit NaH als Base und Iodessigsäureethylester fand man nur den Iodessigsäureester rac-131 (Abb. 66).

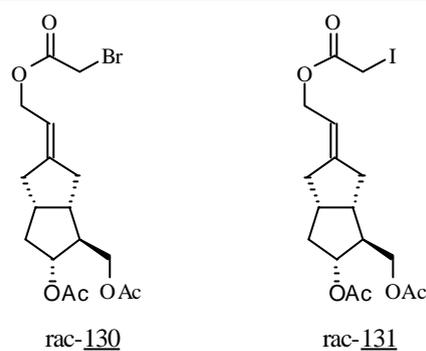
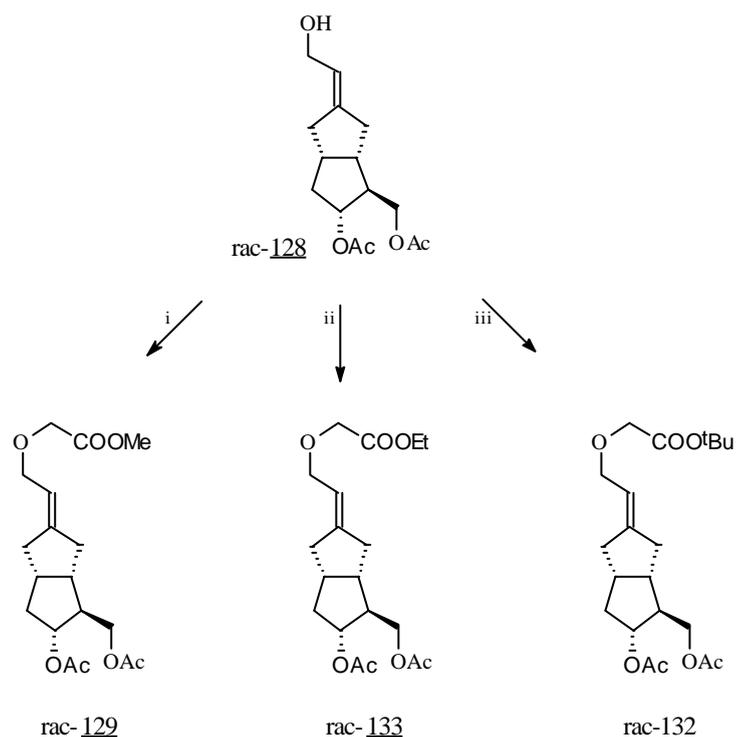


Abb. 66: Bromessigsäureester rac-130 und Iodessigsäureester rac-131.

Um diese Umesterung zu vermeiden, wurde der Bromessigsäure^tbutylester zur Veretherung eingesetzt, der aufgrund der Größe der ^tButylgruppe eine Umesterung erschwert. Mit NaH als Base erhielt man aber neben dem gewünschten Ether rac-132 den umgeesterten Bromessigsäureester rac-130 gemäß Gaschromatogramm im Verhältnis von 2 : 3 (Abb. 67). Da die Veretherung des Allylkohols rac-128 vollständig und ohne Abspaltung der Acetylschutzgruppen nicht durchgeführt werden konnte, wurde von weiteren Versuchen abgesehen.

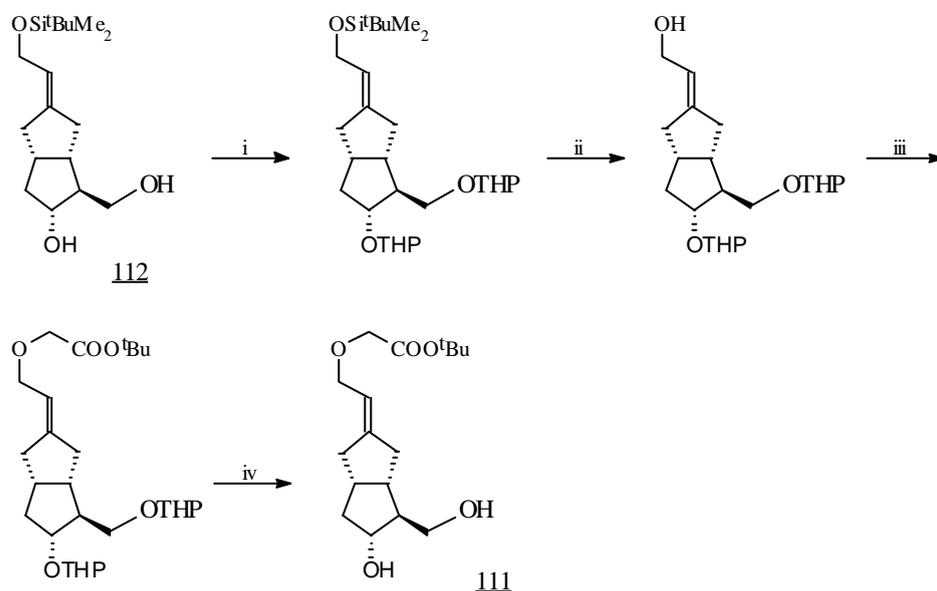


i: BuLi, THF, BrCH₂COOMe, Ausbeute 45 %; ii: NaH, THF, ICH₂COOEt, 39 %; iii: NaH, BrCH₂COO^tBu, Ausbeute 34 %

Abb. 67: Versuche zur Darstellung der Ether rac-129, rac-133 und rac-132.

3.5.3 Selektive Schutzgruppen

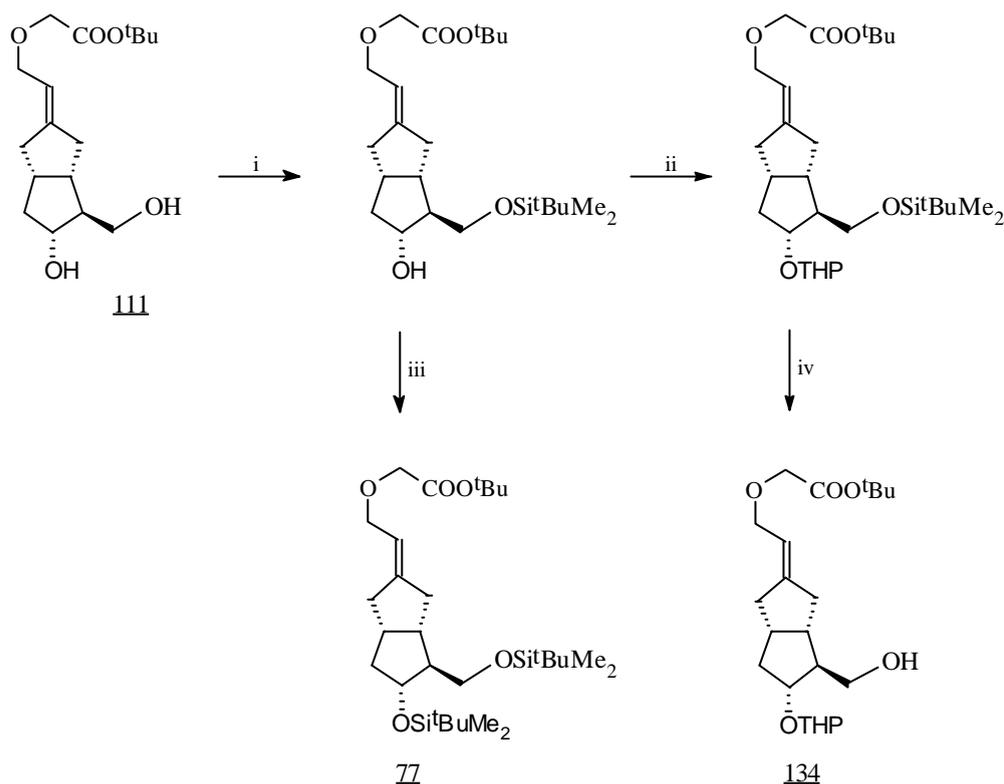
Da weder die selektive Oxidation noch die Esterspaltung zur Differenzierung der primären und sekundären Alkohol-Funktion des Diols 112 geeignet erschienen, wurde die Differenzierung der Hydroxygruppen nach Hemmerle^{97p} mit Schutzgruppen durchgeführt. Zuerst mußte dazu aber die Silylschutzgruppe in der α -Seitenkette ersetzt werden, da sie die notwendigen Schutzgruppenoperationen unmöglich macht. Um eine Substitution der Silylgruppe gegen eine andere Schutzgruppe zu vermeiden, kann nach dem Schutz der beiden freien Hydroxygruppen im Diol 112 mit THP zuerst der Aufbau der α -Seitenkette fortgeführt werden, um schließlich nach Abspaltung der THP-Gruppen die Differenzierung der Hydroxy-Gruppen vorzunehmen (Abb. 68)¹⁷³ Dazu wurden die Hydroxygruppen des Diols 112 THP-geschützt und die Silylschutzgruppe mit Bu_4NF abgespalten; die Produkte erhielt man mit einer Ausbeute von jeweils 94 %. Danach folgte die Veretherung mit Bromessigsäure^tbutylester in Methylenchlorid, 50%iger NaOH und Phasentransferkatalysator mit 70 % Ausbeute. Die Umacetalisierung in Methanol und PPTS ergab schließlich das Diol 111, welches sich schon unter den schwach sauren Reaktionsbedingungen zum Teil zersetzte und das man deshalb nur mit 67 % Ausbeute erhielt.



i: 3,4-Dihydro-2H-pyran, PPTS, CH_2Cl_2 , Ausbeute 94 %; ii: Bu_4NF , THF, Ausbeute 94 %;
 iii: $\text{BrCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$, Bu_4NHSO_4 , CH_2Cl_2 , 50%ige NaOH, Ausbeute 70 %; iv: PPTS,
 MeOH, Ausbeute 67%

Abb. 68: Darstellung des Diols 111 aus dem Diol 112.

Da ^tButyldimethylsilylchlorid selektiv an die primäre Hydroxygruppe addiert¹⁷⁴, kann nach dem Schutz der sekundären Hydroxygruppe durch eine THP-Gruppe der Silylether wieder abgespalten werden (Abb. 69);¹⁷⁵ die unter Standardbedingungen¹⁷⁶ durchgeführten Schutzgruppenoperationen führten zum primären Alkohol 134 mit einer Gesamtausbeute von 60 %. Diese bereits u. a. von Hemmerle gut untersuchte Verfahrensweise zur Differenzierung von primären und sekundären Hydroxygruppen verläuft mit guten Ausbeuten, aber die Gesamtzahl der Stufen erhöht sich um drei.



i: ^tBuMe₂SiCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, Ausbeute 78 %; ii: 3,4-Dihydro-2H-pyran, PPTS, CH₂Cl₂, Ausbeute 86 %; iii: ^tBuMe₂SiCl, NEt₃, DMAP; iv: Bu₄NF, THF, Ausbeute 89 %

Abb. 69: Differenzierung zwischen den Hydroxygruppen des Diols 111 durch Schutzgruppen zur Darstellung des Alkohols 134 und Bildung des Disilylethers 77 als Nebenreaktion zur Bestimmung der Absolutkonfiguration.

Ein interessanter Vorteil dieser Syntheseroute ist die Bildung des Disilylethers 77 als Nebenprodukt zu 4 % durch Zugabe eines kleinen Überschusses an ^tButyldimethylsilylchlorid (Abb. 69). Bereits enantiomerenrein wurde der Disilylether 77 von Bülow¹⁷³ über eine alternative Syntheseroute dargestellt. Die angenommene Absolutkonfiguration konnte nun durch Vergleich des Vorzeichens der Drehwerte eindeutig zugeordnet und die Relativkonfiguration - nochmals als

Ergänzung zu den NOE-Untersuchungen - durch den Absolutwert des Drehwerts bestätigt werden. Wie erwartet, fand man den gleichen Drehwert wie Bülow. Damit ist die Absolutkonfiguration des Alkohols 134 eindeutig abgesichert und entspricht der vom Carbacyclin (1).

Mit Schutzgruppen ließen sich die beiden Hydroxyfunktionen des Diols 111 differenzieren. Der gewonnene Alkohol 134 stellt eine universelle, lagerfähige Schlüsselverbindung dar, die in sich bereits die stereogenen Elemente stimmig involviert; die ω -Seitenkette ist nun in einer großen Variationsbreite einführbar.

Die beschriebenen Reaktionsschritte sind zwar leicht und mit guten Ausbeuten durchzuführen, gehen aber einher mit einer erhöhten Zahl an Reaktionsstufen und den damit verbundenen Ausbeuteverlusten und Aufwandssteigerungen. Insgesamt verlor man 63 % des Synthesematerials, ausschließlich verursacht durch die 5 Schutzgruppenoperationen mit dem Ziel die sekundäre Alkoholfunktion zu schützen (Diol 112 + 2 THP, - 2 THP, + Si^tBuMe_2 , + THP, - Si^tBuMe_2). Deshalb bleibt es weiterhin interessant, nach einer befriedigenderen Differenzierungsmöglichkeit zwischen den Hydroxygruppen im Diol 112 zu suchen.

Eine der vielversprechendsten Alternativen zur Differenzierung zwischen den Hydroxygruppen stellt die selektive Oxidation des Diols 112 dar; sie ist bereits dann ökonomisch, wenn der Anteil an Zersetzungsprodukten ca. 40 % ausmacht.* Weiterhin wäre die Totalsynthese um 5 Stufen verkürzbar, wodurch der Aufwand der Totalsynthese deutlich geringer wird.

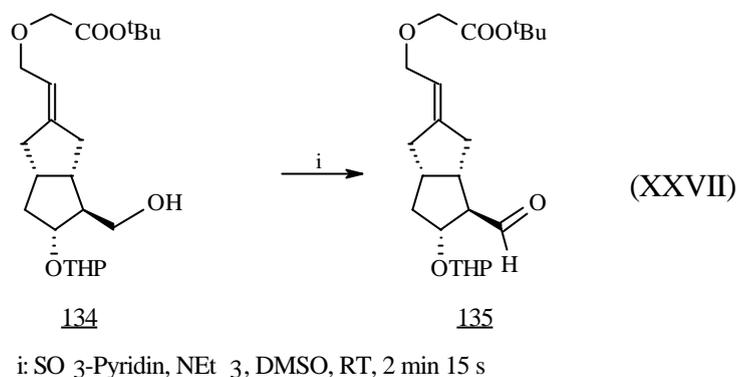
3.6 Darstellung des Aldehyds 135

Durch Oxidation des primären Alkohols 134 erhält man den leidlich stabilen Aldehyd 135, der die Einführung unterschiedlichster ω -Seitenketten an das bicyclische Grundgerüst - zur Darstellung diverser 3-Oxacarbacyclinderivate - möglich macht.

Die schonende Oxidation einer primären Hydroxygruppe mit Schwefeltrioxid-Pyridin in DMSO zum Aldehyd wurde bereits mehrfach mit Erfolg an verschiedenen Prostacyclin-Derivaten durchgeführt.^{12g,22,177} Deshalb wurde der Alkohol 134 unter diesen Reaktionsbedingungen oxidiert (XXVII).

* Es muß bedacht werden, daß die Oxidation des Alkohols 134 zum Aldehyd 135 zu einem weiteren Ausbeuteverlust führt.

Innerhalb von 2 min 15 s nach Zugabe des Oxidationsmittels zum Alkohol 134 war der Umsatz bereits vollständig; längere Reaktionszeiten führen zu Zersetzungsprodukten. Den labilen Aldehyd 135 reinigte man nach wässriger Aufarbeitung nicht weiter auf. Für eine spektroskopische Charakterisierung wurde ein kleiner Teil des Aldehyds 135 (30 mg) durch Niederdruck-Säulenchromatographie aus dem Reaktionsgemisch rein gewonnen.



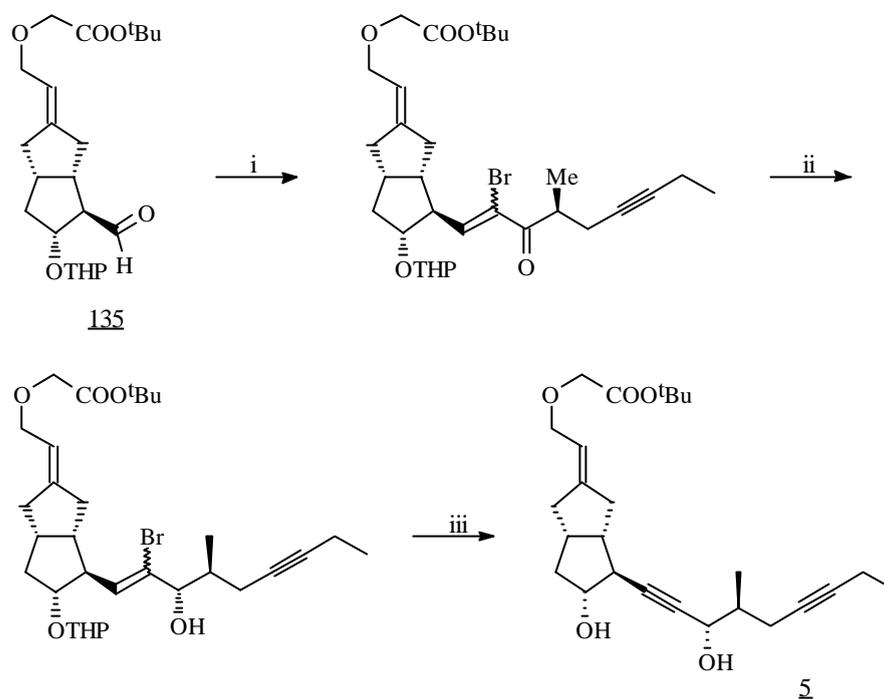
3.7 Aufbau der ω -Seitenkette

Die Carbonylfunktion des leidlich stabilen, rohen Aldehyds 135 bietet nun als funktionelle Gruppe die Möglichkeit zur C-C-Verknüpfung und damit zum Aufbau verschiedenster Seitenketten. Auch das chemisch und metabolisch stabile Cicaprost (5) der Schering AG (s. Kapitel 1) lässt sich daraus gewinnen: die Seitenkette kann durch nucleophile Addition eines α -Bromoenolanions an die Aldehydfunktion angebunden und die Doppelbindung durch Dehydratisierung ausgebildet werden; schließlich wird die Ketofunktion mit BINAL-H zur Hydroxygruppe stereoselektiv reduziert und die Dreifachbindung durch Dehydrobromierung ausgebildet (Abb. 70).^{11,12f}

Meistens werden zum Aufbau der ω -Seitenkette von Prostacyclinderivaten Olefinierungsreaktionen genutzt. Unter milden Reaktionsbedingungen und mit guten Ausbeuten können verschiedenste Phosfonate in einer HWE-Reaktion mit dem Aldehyd 135 unter Ausbildung einer Doppelbindung reagieren; diese bildet sich - abhängig von den Reaktionsbedingungen - nahezu quantitativ *E*-selektiv aus.

Stellvertretend aus einer breiten Palette möglicher ω -Seitenketten^{12f} wurde die Seitenkette des Prostacyclins (1) ausgewählt, da das für die HWE-Reaktion benötigte Phosphonat 122¹⁷⁸ kommerziell erhältlich ist. Außerdem ist die Einführung dieser Seitenkette bereits für verschiedene

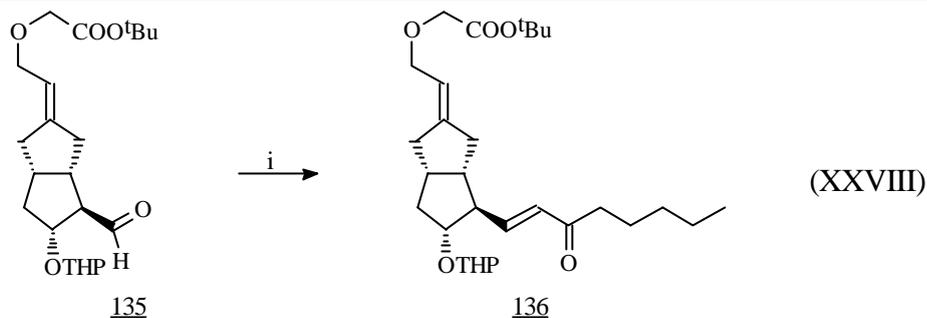
Beispiele untersucht,^{8c,12e,12g,13e,22,156} verläuft mit guten Ausbeuten und verspricht einen unkomplizierten Abschluß der Totalsynthese. Zudem wurde das resultierende einfachste Analogon von 3-Oxacarbacyclin (28) bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.



i: 3-(*S*)-Br₂CHCOCH(CH₃)CH₂CH≡CHCH₂CH₃, Zn, Et₂AlCl, CuBr, THF, -5 °C; MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -40 bis 0 °C ; ii: BINAL-H, THF, -100 °C; iii: AcOH-THF-H₂O (3 : 1 : 1), 60 °C

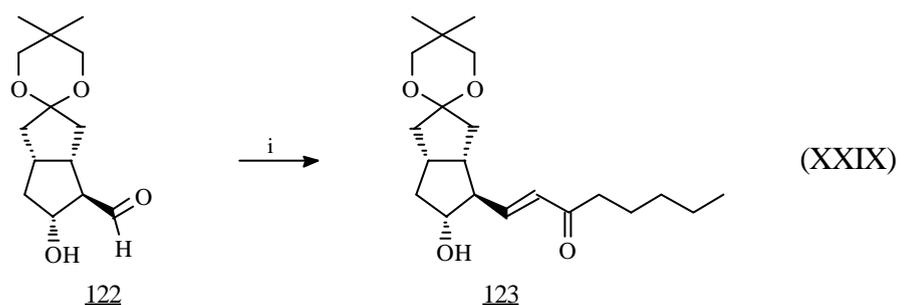
Abb. 70: Einführung der ω-Seitenkette zur Darstellung des Cicaprosts (5).

Zur Durchführung der entsprechenden HWE-Reaktion wurde bei 0 °C das Lithiumphosphonat Li-122 mit dem Aldehyd 135 umgesetzt (XXVIII). Nach Aufarbeitung erhielt man das Olefin 136 mit einer Gesamtausbeute von 46 % (2 Stufen, ausgehend vom Alkohol 134). Nimmt man eine abgeschätzte Ausbeute von 90 % bei der Darstellung des Aldehyds 135 an, läßt sich die anschließende HWE-Reaktion mit einer unerwartet schlechten Ausbeute von 51 % berechnen. Da der Umsatz vollständig ist (DC), läßt sich dieses Ergebnis nur durch die Instabilität des Aldehyds 135 erklären. Neben thermischer Zersetzung bei Raumtemperatur während der Aufarbeitung von 135 führen die basischen Reaktionsbedingungen, verursacht durch das zugegebene Lithiumphosphonat Li-122, ebenfalls zu Zersetzungsprodukten (DC). Mildere Olefinierungsbedingungen sollten deshalb die Ausbeute maßgeblich steigern. Das einmal gebildete Olefin 136 ist dagegen stabil, kann chromatographisch aufgereinigt und gelagert werden.



i: (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester 122, BuLi, THF, 0 °C

Im Gegensatz zum Aldehyd 135 wurde der Aldehyd 116 durch selektive Oxidation gewonnen (s. Kapitel 3.5.10). Er wurde ebenfalls roh, nach wässriger Aufarbeitung aber ohne säulenchromatographische Aufreinigung, mit dem Lithiumphosphonat Li-122 bei 0 °C umgesetzt (XXIX). Dabei erwies sich der Aldehyd 116 unter identischen Reaktionsbedingungen als stabiler als 135, da weniger Nebenprodukte detektiert wurden (DC). Ausgehend vom Diol 113 erhielt man das Olefin 123 mit einer Gesamtausbeute von 37 % über 2 Stufen (selektive Oxidation ca. 60 %, HWE-Reaktion ca. 62 % Ausbeute).



i: (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester 122, BuLi, THF, 0 °C

Die beiden Syntheseschritte zur Darstellung von 123 bedürfen zwar weiterer Optimierung, zeichnen sich aber jetzt schon durch einige Vorteile aus:

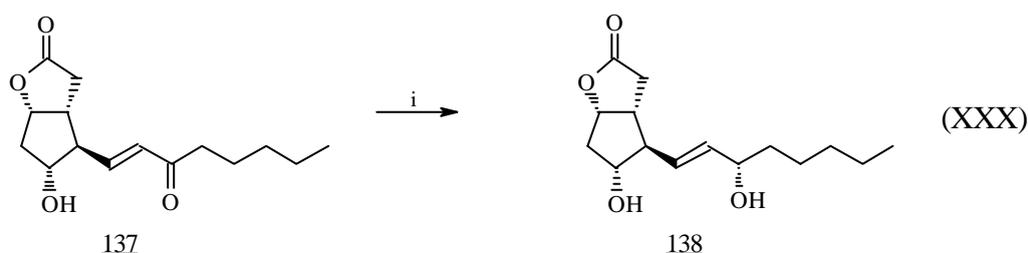
- bereits durchschnittlich ca. 60 % Ausbeute pro Stufe; die Gesamtausbeute an Olefinierungsprodukt durch die Kombination selektive Oxidation/HWE-Reaktion des Diols 113 ist deutlich höher als die Kombination Schutzgruppeneinführung/Oxidation/HWE-Reaktion des Diols 111.
- keine Notwendigkeit der chromatographischen Aufreinigung des rohen Aldehyds 116; auch eine Eintopfreaktion durch direkte Zugabe des Lithiumphosphonats Li-122 zum Reaktionsgemisch der selektiven Oxidation ist möglich.
- *E*-selektive Ausbildung der Doppelbindung in der HWE-Reaktion; um Zersetzungsprodukte des empfindlichen Aldehyds 116 zu vermeiden, können schonendere und weniger basische Reaktionsbedingungen gewählt werden.

- keine Störung durch die freie Hydroxygruppe im Aldehyd 116 bei der HWE-Reaktion.

Beide Aldehyde 135 und 116 reagierten mit dem Lithiumphosphonat Li-122 unter Bildung der jeweils *E*-konfigurierten Olefine 136 und 123, wobei die abgeschätzte Ausbeute der Olefinierungsreaktion bei knapp 60 % lag. Dieses unerwartet schlechte Ergebnis bei der HWE-Reaktion resultiert aus der teilweisen Zersetzung der Aldehyde unter den basischen Reaktionsbedingungen der zugegebenen Lithiumphosphonate. Mildere Bedingungen sollten zu Ausbeutesteigerungen führen.¹⁷⁹ Hierzu wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

3.8 Reduktion der Ketofunktion in der ω -Seitenkette

Die Reduktion der Ketofunktion in der ω -Seitenkette verschiedenster Prostacyclin-derivate wurde bereits mit unterschiedlichen Reduktionsmitteln untersucht.¹⁸⁰ Ein interessantes Reagenz ist das gut zugängliche Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid, welches das Keton 137 stereoselektiv, allein durch die bereits vorhandenen stereogenen Zentren im Carbacyclin-Vorläufer, zum gewünschten 15-*S*-Alkohol 138 (Prostacyclin-Nomenklatur) reduziert (XXX).¹⁸¹ Hohe Selektivitäten werden aber nur erreicht, wenn die sekundäre Hydroxygruppe ungeschützt vorliegt.

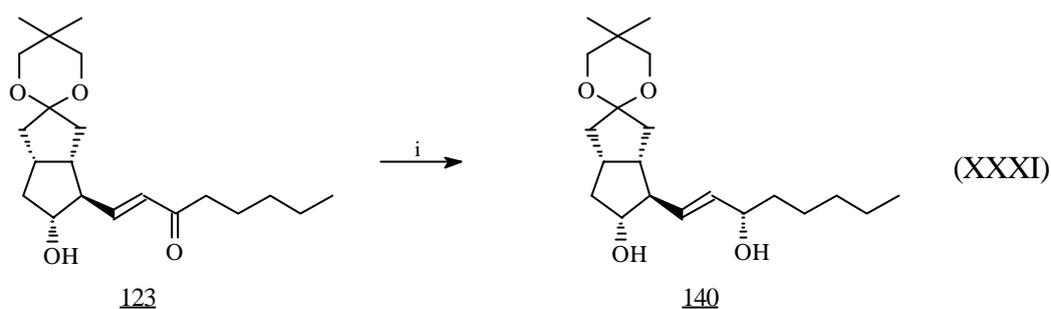


i: Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid, THF, -60 bis -40 °C

Daher muß zur Reduktion der Ketofunktion zuerst die THP-Gruppe des Ketons 136 abgespalten werden, um die freie Hydroxyfunktion zu erhalten. Durch Umketalisierung in Methanol erhielt man den gewünschten Alkohol 139 mit einer Ausbeute von 80 %.

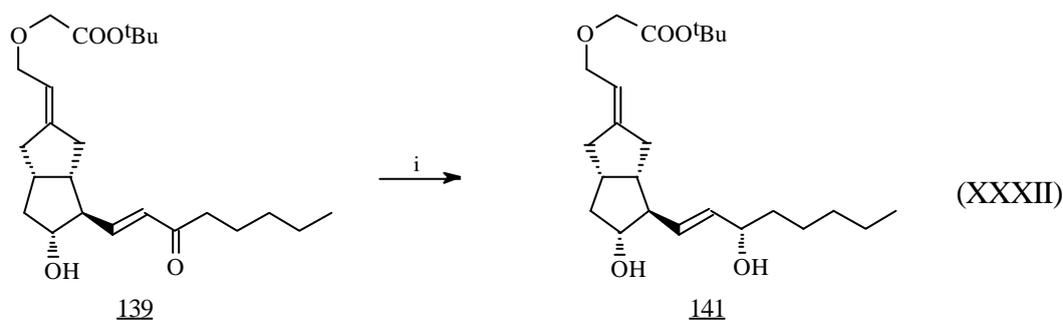
Somit liegen zur Untersuchung der selektiven Reduktion der Ketofunktion nun zwei zu reduzierende Ketone 139 und 123 vor, die sich strukturell nur durch die α -Seitenkette unterscheiden, aber im Bereich der ω -Seitenkette identisch zum Keton 137 sind; deshalb sollte man ähnliche Selektivitäten bei der Reduktion mit Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid erwarten.

Zuerst untersuchte man die Reduktion nach Hayashi¹⁸¹ mit Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid am Keton 123 als Modellverbindung für Keton 139. Man erhielt den Alkohol 140 trotz deutlich längerer Reaktionszeit von 2 d anstelle von 3 h lediglich in einer Ausbeute von 43 % (XXXI). Da das Reaktionsproduktgemisch außerdem deutlich mit Zersetzungsprodukten verunreinigt war, konnte das Epimerenverhältnis nicht eindeutig bestimmt werden; eine chromatographische Aufreinigung war aufgrund der geringen Menge an Reaktionsprodukt nicht möglich.



i: Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid, THF, -60 bis -40 °C

Auch die Reduktion des Ketons 139 mit Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid ergab den mit Zersetzungsprodukten verunreinigten Alkohol 141 in einem Epimerenverhältnis von 64 : 36 (15 *S* : 15 *R*, ¹H-NMR-Spektrum, Signal von -CH=CH₂-) (XXXII), wobei allerdings das gewünschte Epimer im Überschuß entstand. Beide Stereoisomere ließen sich im DC durch ihre deutlich unterschiedlichen R_F-Werte zuordnen,^{10b} wobei das 15-*S*-Epimer den kleineren R_F-Wert besitzt.



i: Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid, THF, -100 bis -78 °C

Vergleicht man die für den Alkohol 141 gefundene Selektivität der Reduktion des Ketons 139 mit Diisobutylaluminium-2,6-di^tbutyl-4-methylphenoxid (64 : 36; 15 *S* : 15 *R*) mit den literaturbekannten Ergebnissen an verschiedenen Carbacyclinderivaten, findet man meist nicht die Selektivität von 87 : 13 (15 *S* : 15 *R*), die von Hayashi¹⁸¹ bei der Darstellung des Carbacyclinmethylesters 142 erhalten wurde (Abb. 71); die α -Seitenkette hat also einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß.

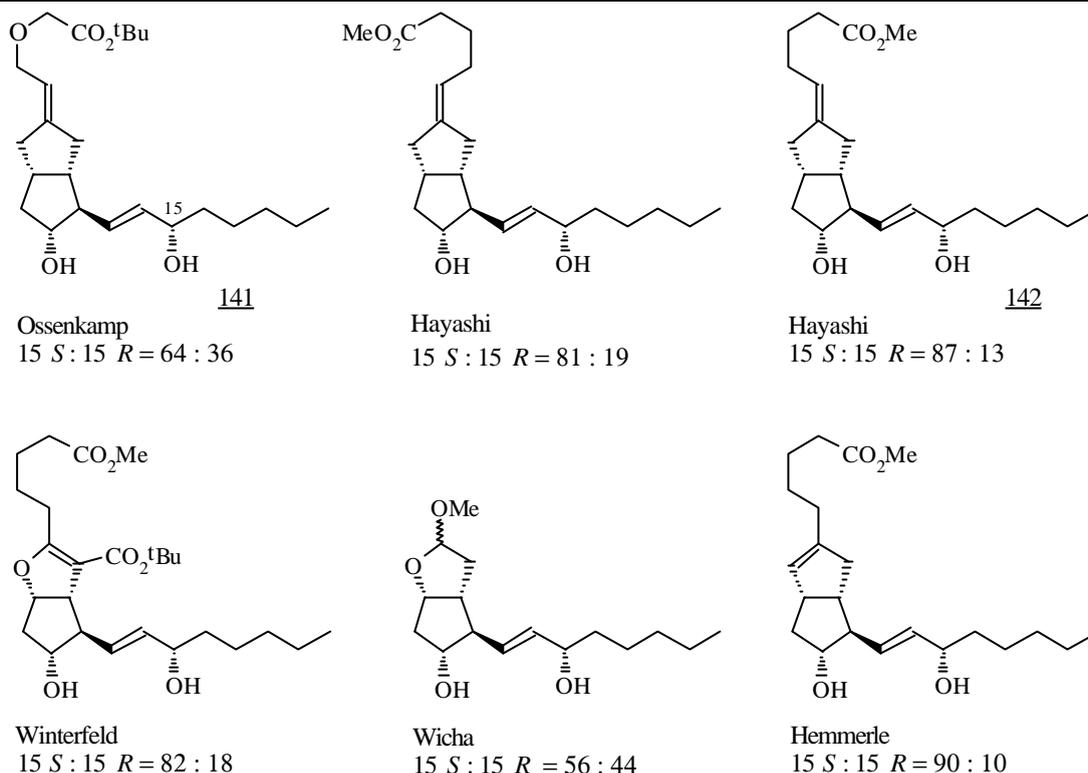
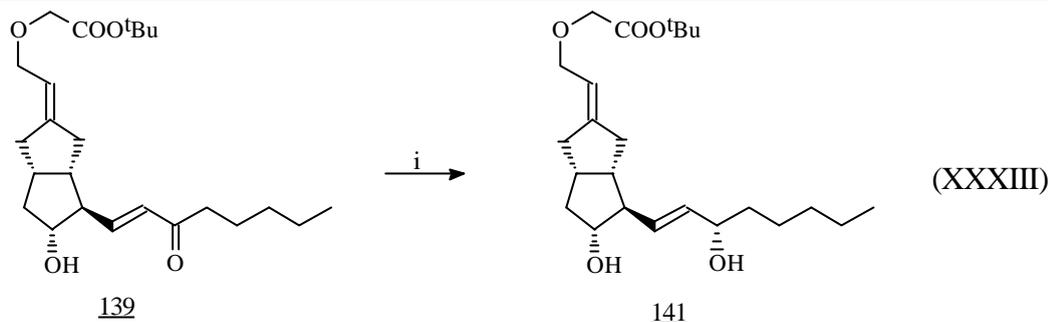


Abb. 71: Reduktion der Ketofunktion in der ω -Seitenkette (15-Position, nach Prostacyclin-Nomenklatur) verschiedener Prostacyclin-Derivate.^{10b,22,37b,78,181,182}

Wichtig ist, daß die sekundäre Hydroxyfunktion ungeschützt im Molekül vorliegt und die α -Seitenkette die Reduktion nicht behindert. Die lange Reaktionszeit der Ketone 139 und 123 mit schlechten Selektivitäten deutet darauf hin, daß der entscheidende Reaktionskanal der Reduktion nicht durchlaufen werden kann.

Aufgrund dieser nicht zufriedenstellenden Ergebnisse wurde die Reduktion des Ketons 139 mit Binaphtholaluminiumhydrid nach Noyori¹⁸³ durchgeführt, welches selektiver reduziert,¹⁸⁴ aber das chirale (*S*)-Binaphthol erfordert. Die Reduktion des Ketons 139 (1 h bei - 100 °C, 5h bei - 78 °C) führte ausschließlich zum gewünschten Epimeren (¹H-NMR-Spektrum) ohne Bildung von Nebenprodukten (XXXIII). Allerdings erhielt man den Alkohol 141 nur mit einer Ausbeute von 53 %, wobei aber das nicht umgesetzte Edukt zurückgewonnen werden konnte, welches erneut in die Reduktionsreaktion eingesetzt wurde. Der schlechte Umsatz läßt sich auf die problematische Darstellung sehr kleiner Mengen des Reduktionsreagenzes zurückführen, weil es auf die exakte Dosierung der Reagenzien ankommt. Die Ausbeute, bezogen auf das umgesetzte Diol 141, betrug 81 %.



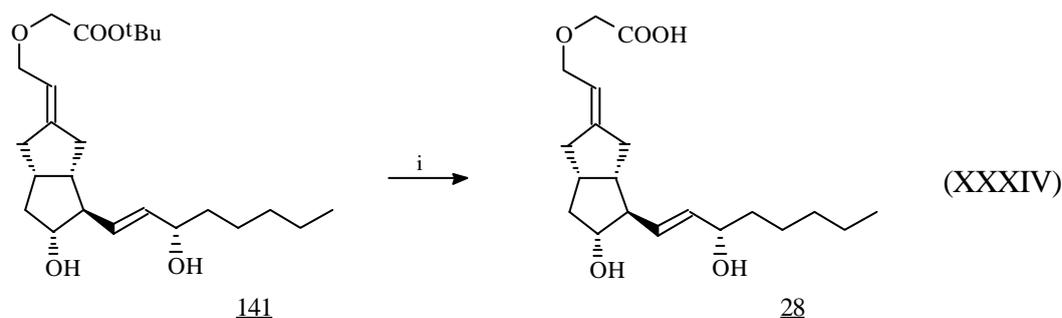
i: (S)-BINAL-H, THF, - 100 bis - 78 °C

Das Keton 139 konnte also mit dem Noyori-Reagenz¹⁸⁵ selektiv zum Alkohol 141 reduziert werden; somit waren alle stereogenen Zentren von 3-Oxacarbacyclin (28) aufgebaut. Zwar war der Umsatz von 139 zersetzungsfrei aber wegen Dosierungsproblemen bei der Darstellung einer kleineren Menge des Binaphtholaluminiumhydrids nicht vollständig.

Die vielversprechende Untersuchung zur selektiven Reduktion des Ketons 123 wurde nicht mehr durchgeführt; sie sollte aber aufgrund der breiteren Einsetzbarkeit des Noyori-Reagenzes zu ähnlich guten Ergebnissen führen.

3.9 Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28)

Zur Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28) mußte schließlich der ^tButyl-Ester gespalten werden, um die freie Carbonsäurefunktion zu erhalten (XXXIV). Durch die benachbarte Etherfunktion ließ sich die Esterfunktion schon unter sehr milden Reaktionsbedingungen mit MeOH / 1 M NaOH 4 : 1 abspalten.^{135b} Man erhielt das 3-Oxacarbacyclin (28) nach Chromatographie über saurem Kieselgel mit einer Ausbeute von 90 % (19.4 mg). Da die Verbindung in der Literatur noch nicht beschrieben ist, konnte der Drehwert nicht verglichen werden.



i: MeOH/1 M NaOH 4 : 1, 4,5 h

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend vom prochiralen Monoketon 29 erhielt man 3-Oxacarbacyclin (28) mit einer Gesamtausbeute von 1.5 % über 18 Stufen. Die wichtigen Syntheseschritte mit Ausbeuten und Selektivitäten sind in Abb. 72 dargestellt.

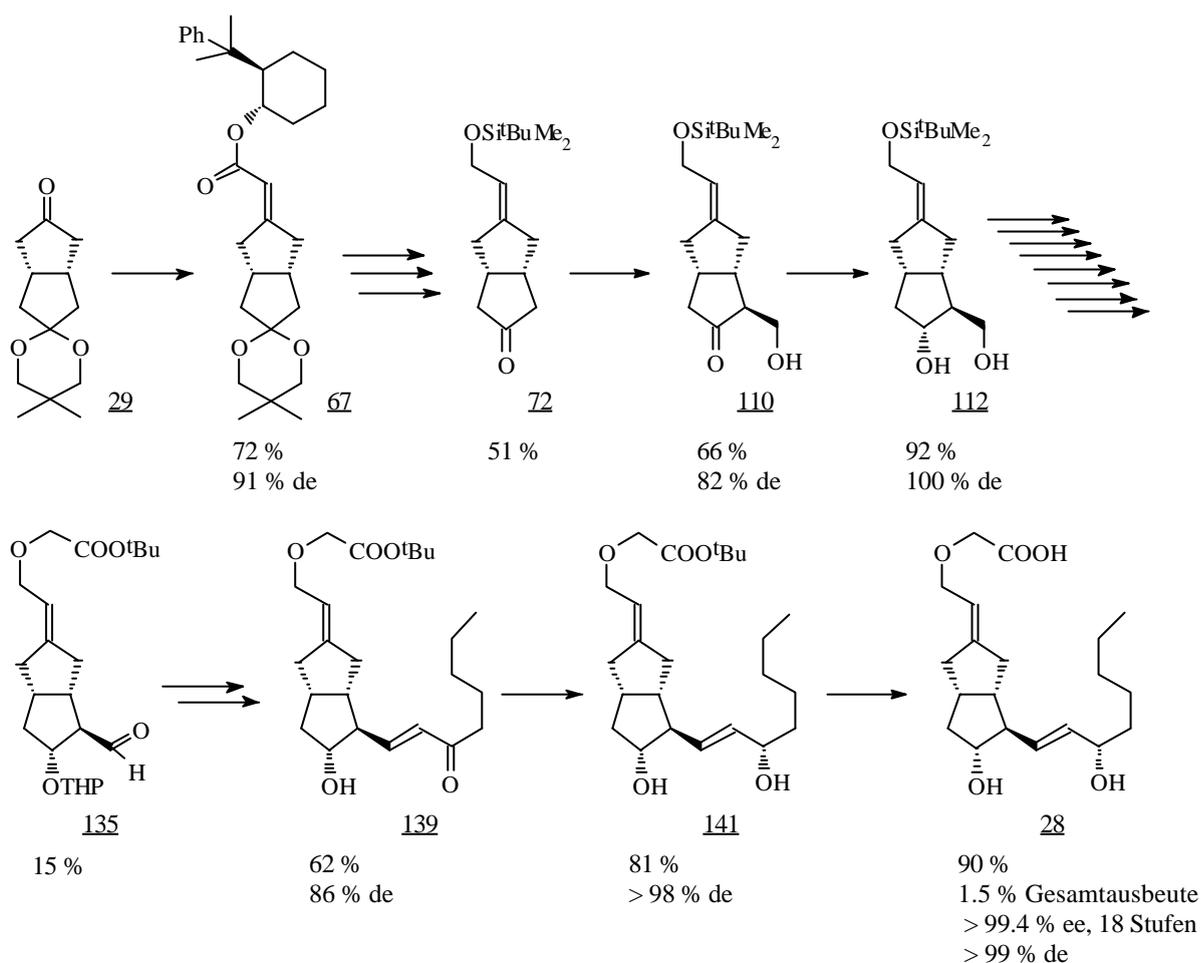


Abb. 72: Totalsynthese von 3-Oxacarbacyclin (28).

Ein wesentlicher Schwerpunkt bestand in der Optimierung der Stereoselektivität und Ausbeute der beiden maßgeblichen Schlüsselschritte dieser Totalsynthese - die asymmetrische HWE-Reaktion und die asymmetrische Deprotonierung zur stereoselektiven Einführung der α - und ω -Seitenkette.

Dazu wurden 5 chirale Phosphonate dargestellt, mit denen man unter verschiedenen Reaktionsbedingungen HWE-Reaktionen mit dem Monoketon 29 durchführte (Abb. 73). Mit den Phosphonaten 43, 46 und 40 erhielt man das Olefin 59, mit dem Phosphonat 52 das Olefin 67 und mit dem Phosphonat 21 das Olefin 66, das bis auf eine zusätzliche CH_3 -Gruppe am Cyclohexanring

dem Olefin 67 gleicht.

Zur Untersuchung der HWE-Reaktion wurden bei der Darstellung des Olefins 59 der Enantiomerenüberschuß und die Ausbeute für verschiedene Reaktionstemperaturen und -zeiten ermittelt. Entsprechend wurden auch für die Olefine 67 und 66 der Diastereomerenüberschuß und die Ausbeute bestimmt. Außerdem wurde der Einfluß der Konzentration der Phosphonate 52 und 21, der Zusätze (LiCl, TMEDA, ZnCl₂) und des Lösungsmittels (THF, Toluol) auf das Reaktionsergebnis untersucht. Das für das jeweilige Phosphonat beste Resultat ist in Abb. 73 angegeben.

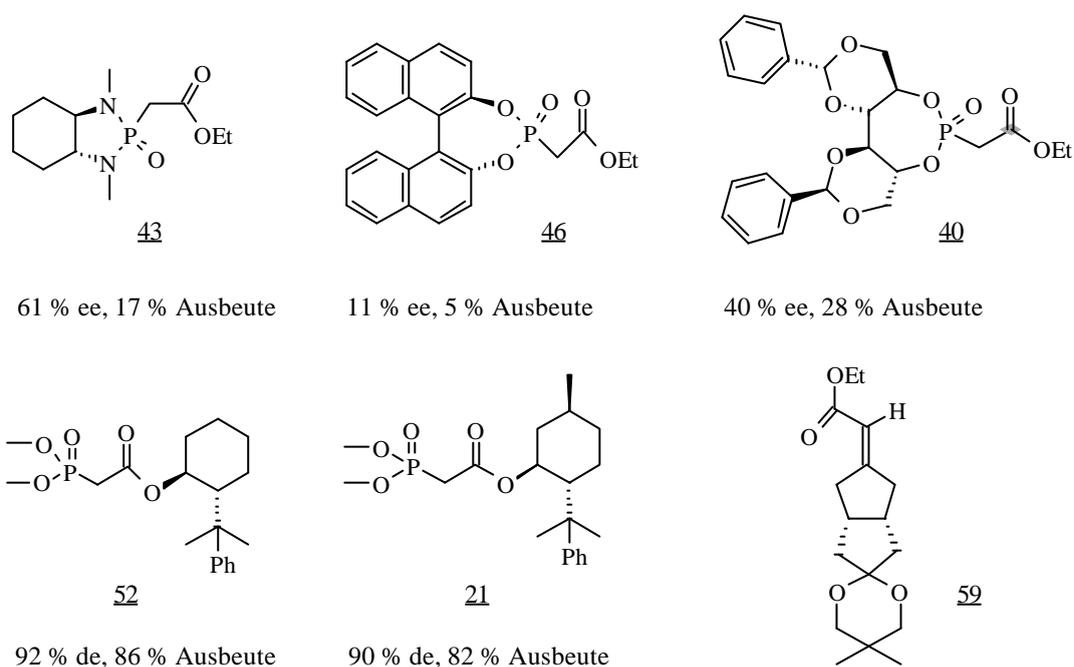


Abb. 73: Chirale Phosphonate zur HWE-Reaktion am Monoketon 29 und dabei erhaltener Enantiomerenüberschuß bzw. Diastereomerenüberschuß des jeweiligen Reaktionsproduktes.

Zur Untersuchung der asymmetrischen Deprotonierung stellte man 5 chirale Amine her, mit denen man zuerst am Monoketon 29 - als Modellverbindung für Keton 72 - unter verschiedenen Reaktionsbedingungen die Reaktion optimierte (Abb. 74). Nach der Deprotonierung erhielt man durch Abfangreaktion mit Formaldehyd (monomer) das β -Hydroxyketon 108. Durch Variation der Reihenfolge, der Konzentrationen und der Zeitabstände bei der Zugabe der Reagenzien zum Monoketon 29 (Base, Zusätze, Formaldehyd), der Reaktionstemperatur und der Veränderung der Zusätze (LiCl, LiBr) konnte man den Einfluß der einzelnen Reaktionsparameter bestimmen. Dabei ließ sich die Enantioselectivität der asymmetrischen Deprotonierung eindeutig auf eine kinetische Steuerung zurückführen. Die bei der Darstellung des Hydroxyketons 108 jeweils besten Ergebnisse der Basen 79, 85, 84, ent-36 und 19, die für den Einsatz in die Deprotonierungsreaktion zuvor mit

BuLi lithiiert wurden, sind in Abb. 74 aufgeführt.

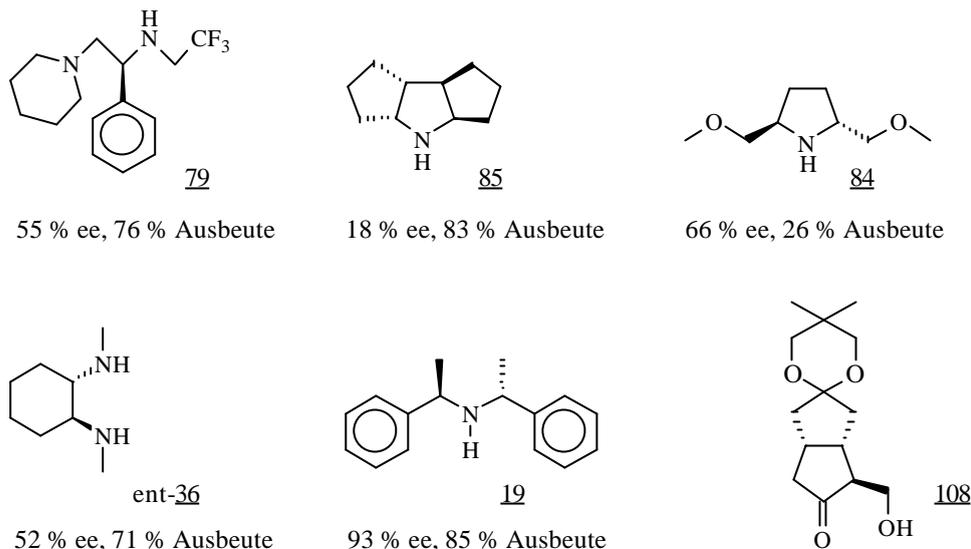


Abb. 74: Chirale Amine zur asymmetrischen Deprotonierung des Monoketons 29 und der jeweilige, erhaltene Enantiomerenüberschuß des β -Hydroxyketons 108.

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden auf die Totalsynthese übertragen. Dabei lief die HWE-Reaktion mit dem 8-Phenylnormentholphosphonat 52 mit einem de-Wert von 91 %, aber die asymmetrische Deprotonierung mit dem Lithiumamid des Bis(phenylethyl)amins 19 nicht wie erwartet mit einem de-Wert von 90 % sondern nur 82 % ab, was auf eine erhöhte Wärmetönung bei der Lithiumamidzugabe aufgrund des vergrößerten Reaktionsansatzes zurückzuführen ist.

Durch Abtrennen der Diastereomeren ließ sich das 3-Oxacarbacyclin (28) aber diastereomerenrein mit einem ee-Wert von > 99.4 % darstellen. Die Absolutkonfiguration von 28 stimmt mit der vom Prostacyclin (1) überein und wurde durch Drehwertvergleich einer Zwischenstufe dieser Totalsynthese bestätigt.

Parallel zum Syntheseverlauf, beginnend mit der α -Seitenkette, wurde die Synthese von 3-Oxacarbacyclin (28), beginnend mit der ω -Seitenkette, untersucht (Abb. 75). Aufgrund der Stabilität der Ketalschutzgruppe konnte mit TEMPO (115) die selektive Oxidation des Diols 113 im Gegensatz zum Diol 112 mit befriedigender Ausbeute durchgeführt. Die lediglich 5 Syntheseschritte - ausgehend vom Monoketon 29 - zur Einführung der ω -Seitenkette ließen sich präparativ in 3 Eintopfreaktionen zusammenfassen. Der anschließende Aufbau der α -Seitenkette wurde von Vault¹³⁸ untersucht.

Auf diesem alternativen Syntheseweg werden Schutzgruppenoperationen auf ein Minimum begrenzt, wodurch der Syntheseaufwand verringert und die Ausbeute gesteigert werden kann. Die erhöhten Verluste durch schlechtere Ausbeuten bei der asymmetrischen Deprotonierung mit anschließender Aldolreaktion und der selektiven Oxidation sind am Anfang der Synthese leichter als nach Einführung der α -Seitenkette zu tolerieren. Über die gesamte Synthese betrachtet sollte diese Syntheseroute deshalb ein interessanter Gegenvorschlag zur oben beschriebenen Totalsynthese sein, so daß weitere Optimierungen wünschenswert erscheinen.

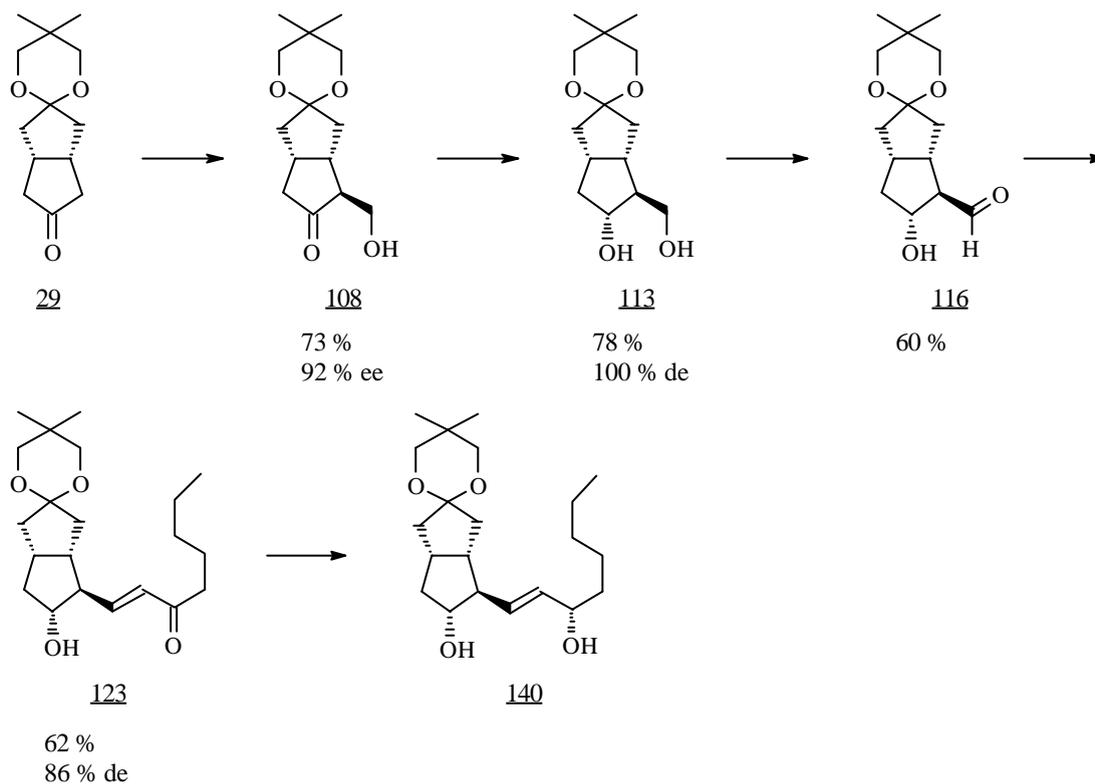


Abb. 75: Einführung der ω -Seitenkette zur alternativen Totalsynthese von 3-Oxacarbacyclin (**28**).

B Experimenteller Teil

1 Allgemeines

1.1 Analytik und Geräte

$^1\text{H-NMR-Spektren}$: Varian VXR 300 (300 MHz), Gemini 300 (300 MHz), Varian Unity 500 (500 MHz).

Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm bezogen auf TMS und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die Interpretation der Aufspaltungsmuster erfolgt nach den Regeln 1. Ordnung, wozu folgende Abkürzungen dienen:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett.

Format der Spektren:

$^1\text{H-NMR}$ (MHz, Lösungsmittel): δ = Signalschwerpunkt in ppm (Multiplizität, Kopplungskonstanten, Anzahl der Protonen, Zuordnung), usw..

Die Abkürzung H-X bezeichnet die Protonen an dem Kohlenstoffatom X, wobei der entsprechende Wert (Nummern mit der größeren Zeichengröße) der jeweiligen Strukturformel zu entnehmen ist.

$^1\text{H-}^1\text{H-NOE-Differenzspektren}$ wurden mit einem Varian Unity 500 gemessen.

Format der Spektren: δ = chemische Verschiebung des gesättigten Signals (zugehörige Protonen) [chemische Verschiebung des verstärkten Signals (zugehörige Protonen, Intensität der Verstärkung in %),...]. Ist die Intensität der Verstärkung nicht in Prozent anzugeben, werden die Abkürzungen s für stark, m für mittelstark und w für wenig stark angegeben.

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden Shift-Reagenzien zur Probe gegeben.¹⁸⁶

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$: Varian VXR 300 (75 MHz), Gemini 300 (75 MHz), Varian Unity 500 (125 MHz).

Als innerer Standard wurde TMS ($\delta = 0.00$ ppm) verwendet. Die $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden ^1H -breitbandentkoppelt. Zusätzlich wurde bei der Aufnahme eines ^{13}C -Spektrums ein J-moduliertes Spinecho-Experiment (Attached Proton Test (APT)) durchgeführt, dessen Ergebnis bei der Interpretation der $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ berücksichtigt wurde.

Die Abkürzung C-X bezeichnet das Kohlenstoffatom X, wobei der entsprechende Wert (Nummern mit der größeren Zeichengröße) der jeweiligen Strukturformel zu entnehmen ist.

Format der Spektren:

^{13}C -NMR (MHz, Lösungsmittel): δ = Signale in ppm (Zuordnung), usw..

IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 1700, Modell FT-IR 1760.

Die Spektren wurden kapillar (kap) oder als KBr-Preßling (KBr) gemessen.

Bezeichnung der Absorptionsbanden: s = stark, m = mittelstark, w = weniger stark.

Bei der Charakterisierung werden nur charakteristische Banden oder Banden mit einer Intensität über 60 % aufgeführt.

Massenspektren: Finnigan MAT 212, Varian MAT 95, Finnigan MAT SSQ 7000, Magnum Finnigan.

Bei der Interpretation werden nur charakteristische Peaks oder Peaks mit einer Intensität über 10 % zum stärksten Peak im Spektrum aufgeführt. Es wurde mit einer Elektronenionisation von 70 eV gemessen.

Standard-Messungen wurden auf dem Finnigan MAT 212 und hochaufgelöste Spektren auf dem Varian MAT 95 gemessen. Wurden Spektren auf dem Magnum-Finnigan erstellt, wird dies gesondert angegeben.

GC-MS-Spektren wurden auf dem Magnum Finnigan mit dem GC Varian 3400 (Säule HT5, 25 m, 0.25 mm) und dem Finnigan MAT 212 mit dem GC Varian 3700 (Säule Hewlett-Packard OV-1-CB, 25 m, 0.25 mm) gemacht.

Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid und Vario El.

Gaschromatographie: Carlo-Erba HRGC 5300 Mega-Series, Chrompack CP 9000.

Säulen: DB5 (Carlo-Erba, 95 % Methyl/5 % Phenylpolysiloxan, 30 m, 0.32 mm Innendurchmesser) und CP-Chiralsil-Dex-CB (β I-CP) (Firma Chrompack, chemisch gebundenes Permethy- β -cyclodextrin, 25 m, 0.25 mm Innendurchmesser).

Als Trägergas diente Wasserstoff mit einem Vordruck von 50 kpa. Die Detektion geschah mit einem Flammenionisationsdetektor und einer Detektortemperatur von 330 °C.

Bei einer Injektionstemperatur von 250 °C wurde für die Säule DB5 folgendes Standardtemperaturprogramm verwendet: 100 °C/min, 250 °C 5 min, 30 °C/min, 300 °C 15 min.

Mitteldruckchromatographie (MPLC): Kronwald Constakron 3 HPP, Detektor: Knauer variabler Wellenlängenmonitor, Detektion bei 254 nm, Säulenmaterial: IMPAQ RG 1020 Si (16.2 µm) oder Merck Lichroprep Si 60 (15-25 µm) Kieselgel, 10000 theoretische Böden, Arbeitsdruck 10-12 bar.

Die Trennbedingungen wurden auf der analytischen HPLC-Anlage ermittelt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (analytische HPLC): Millipore Waters: Pumpen 510 sowie 501, Photodioden-Array-Detektor 996, Auswertungssoftware Millennium 2010. Waters: Modell U6K, 600 E Systemcontroller, LC Spektrometer 481, Integrator/Datenmodul 745. Säulen: Merck Lichrospher 100 RP-18 (5 µm), Merck Lichrospher Si-60 (5µm), Merck Lichrospher Si-60 (10µm).

Präparative Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60, 0.063-0.100 oder 0.040-0.062 mm Korngröße.

Zur Darstellung von saurem Kieselgel wurde Merck Kieselgel 60, 0.063-0.100 zuerst in 1 M Salzsäure aufgeschlemmt und mit 0.001 M Salzsäure solange nachgewaschen, bis der pH der überstehenden Lösung 4 betrug. Das Kieselgel wusch man anschließend zweimal mit MeOH, überführte es in eine Säule und konditionierte diese dann mit EE.

Drehwerte: Perkin Elmer 241, alle angegebenen Drehwerte wurden bei Raumtemperatur (20 °C) gemessen.

Schmelzpunkte: Büchi Schmelzpunktbestimmungsapparatur.

Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). Detektion: UV-Licht (254 nm), Eintauchen in eine Lösung aus p-Anisaldehyd, konz. Schwefelsäure und Essigsäure in

Ethanol (5 : 5 : 1 : 90) und Erhitzen mit einem Heißluftfön bis zur maximalen Anfärbung, Stehenlassen in einer Iod-Kammer.

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel

THF und Diethylether wurden durch Filtration über basischem Aluminiumoxid vorgetrocknet, und n-Hexan wurde destilliert. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter Argonatmosphäre in einer Umlaufdestillationsapparatur über Kalium-Benzophenon-Ketyl getrocknet und jeweils vor Gebrauch frisch destilliert.

Toluol und Benzol wurde in einer Umlaufapparatur über Natrium getrocknet und destilliert.

Methanol wurde mit Magnesiumspänen versetzt, 3 h zum Rückfluß erhitzt und dann destilliert.

Ethanol und Isopropanol wurde mit kleingeschnittenem Natrium (ca. 0.5 g auf 100 ml Lösungsmittel) versetzt und nach vollständiger Umsetzung des Natriums destilliert.

Methylenchlorid, Pyridin, Chloroform, DMSO, DMF und Acetonitril wurden mehrere Stunden mit gepulvertem CaH_2 zum Rückfluß erhitzt und anschließend destilliert.

Aceton wurde mit Phosphorpentoxid getrocknet und destilliert.

Essigester, n-Hexan, Ethanol und Cyclohexan für die Säulenchromatographie wurden durch fraktionierende Destillation gereinigt.

Essigsäure wurde durch einfache Destillation gereinigt.

Reagenzien

Chlortrimethylsilan wurde in einer Umlaufapparatur mehrere Stunden mit gepulvertem CaH_2 zum Rückfluß erhitzt und destilliert.

(S)-BINAL-H wurde nach Noyori et al.¹⁸⁷ hergestellt. Dazu wurde unter Rühren bei 0 °C 1 ml (0.35 mmol) einer 1 M EtOH-Lösung in THF langsam zu 1 ml (0.35 mmol) einer 1 M LiAlH_4 -Lösung in THF getropft. Schließlich wurde diese Lösung mit 100 mg (S)-Binaphthol in 1 ml THF versetzt.

Es wurde eine käufliche Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan der Firma Metallgesellschaft verwendet, deren Gehalt durch Titration¹⁸⁸ mit Diphenyllessigsäure¹⁸⁹ bestimmt wurde.

Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (7) und entsprechendes - mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol einfach geschütztes - Monoketon 29 wurden als Schenkung von der Schering AG zur Verfügung gestellt. Alle anderen Reagenzien wurden von kommerziellen Anbietern erhalten.

Alle flüssigen Reagenzien mit Reinheiten < 98 % (Gaschromatogramm) wurden destillativ gereinigt.

Die verwendete 1 M Phosphatpufferlösung (pH 7) wurde aus NaH₂PO₄ und Na₂HPO₄ hergestellt.

Kommerziell erhältliches wasserfreies LiCl wurde im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) 5 min bei 200 °C getrocknet.

Die für die Hydroxyalkylierung verwendete Formaldehydlösung wurde nach Schlosser et al.^{135b} dargestellt. Dazu wurde Paraformaldehyd zuerst mehrere Tage in der Trockenpistole im Ölpumpenvakuum (1 mbar, P₂O₅, RT) getrocknet. Zur Gewinnung von 1 l der Formaldehydlösung wurde in eine auf - 100 °C gekühlte Vorlage tropfenweise ein Destillat aufgefangen, welches durch Destillation eines Gemisches aus 50 g (1.67 mol) getrocknetem Paraformaldehyd und 2.5 g (7.66 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid in 1 l THF über eine 30-cm-Vigreux-Kolonnen gewonnen wurde.

1.3 Arbeitstechnik

Alle Reaktionen mit metallorganischen Reagenzien oder bei tieferen Temperaturen als Raumtemperatur wurden in ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre mittels Spritzentechnik (Einwegspritze, V2A-Kanüle) durchgeführt.¹⁴⁰ Feste Reagenzien wurden im Argon-Gegenstrom eingefüllt oder - im Lösungsmittel gelöst - zugespritzt.

1.4 Danksagungen

Für die Ausführung von IR- und MS-Spektren danke ich Herrn Dr. E. Müller, Herrn Dr. W. Bettray, Frau P. Kauper, Frau K. Glensk, Frau B. Kuck und Frau S. Küpper. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H. Maisch für hochaufgelöste Massenspektren, sowie Frau R. Stein, Frau M. de Groot

und Frau C. Dittrich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Herr Dr. J. Runsink, Frau A. Müller und Frau M. Radermacher aus der NMR-Abteilung waren auch bei zahlreichen Sonderwünschen immer hilfsbereit. Frau C. Vermeeren engagierte sich bei der Durchführung von zahlreichen Gaschromatographie-Analysen. Die Trennung von Enantiomeren auf chiralen Säulen führte sie ebenfalls mit Erfolg durch.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau M. Grosch (HPLC) und Frau U. Ripkens (MPLC) für die erfolgreiche Trennung vieler Verbindungen.

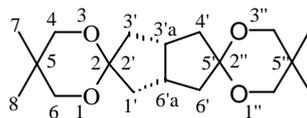
Besonders danke ich Frau K. Rombach, Herrn S. Lauter, Frau C. Dauvermann, Herrn B. Denda, Herrn A. Guthausen, Herrn J. Hachtel, Herrn M. Jungen und Frau E. Eggeling, die mich als Forschungspraktikanten unterstützten, für ihr außerordentlich starkes Engagement.

Für die freundliche Bereitstellung des Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions und *cis*-Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-5'(3'H)-ons sei Prof. Dr. H. Vorbrüggen von der Schering AG und des (-)-Chloressigsäure-8-phenylmenthylesters Prof. Dr. H.-D. Scharf gedankt.

Schließlich danke ich Frau I. Vulont und Herrn E. Schmitz für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

2 Synthesen

2.1 Darstellung von *cis*-Tetrahydro-5,5,5'',5''-tetramethyldispiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen-5'(3'*H*),2''-[1'',3'']dioxan] (30)



31.8 g (230 mmol) Bicyclo[3.3.0]octan-2,5-dion (7), 62.4 g (599 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 20 mg (0.086 mmol) Campher-10-sulfonsäure wurden in 450 ml Toluol gelöst. Unter Rühren wurde die Lösung 18 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle), wobei man 9 ml Wasser auffing. Die Lösung wurde einmal mit 150 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) auf 200 ml eingengt. Innerhalb von 16 h kristallisierte das Diketal bei + 4 °C in weißen Nadeln aus. Die Reinigung erfolgte durch dreifache Umkristallisation aus n-Hexan/EE 4 : 1. Man erhielt 58.5 g (82 %) Diketal 30 als weiße Kristalle.

Smp.: 129 °C.

DC: R_f = 0.60 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: T_R = 11.01 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 12 H, H-7, H-8, H-7'', H-8''), 1.68-1.78 (m, 4 H, H-1', H-3', H-4', H-6'), 2.16-2.26 (m, 4 H, H-1', H-3', H-4', H-6'), 2.49-2.60 (m, 2 H, H-3'a, H-6'a), 3.46, 3.47 (s, s, 8 H, H-4, H-6, H-4'', H-6'').

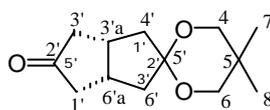
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (C-7, C-8, C-7'', C-8''), 30.1 (C-5, C-5''), 37.0 (C-3'a, C-6'a), 39.9 (C-1', C-3', C-4', C-6'), 71.7, 72.4 (C-4, C-6, C-4'', C-6''), 110.0 (C-2', C-5').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2955, 2925, 2865 (s, CH₂, CH₃), 1470, 1450 (m), 1390 (w), 1360 (w), 1310 (s), 1220 (m), 1180 (w, Ketal), 1120 (s, Ketal), 1060 (w, Ketal), 1040 (m, Ketal), 1020 (m), 1010 (w), 985 (w), 870 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 311 (M⁺+1, 12), 310 (M⁺, 44), 267 (C₁₅H₂₃O₄, 40), 224 (10), 208 (12), 207 (47), 182 (20), 181 (13), 156 (23), 155 (44), 154 (14), 141 (40), 139 (20), 128 (37), 95 (10), 71 (12), 70 (12), 69 (93), 68 (13), 67 (11), 57 (12), 56 (10), 55 (C₄H₇⁺, C₃H₃O⁺, 24), 43 (23), 41 (C₃H₅⁺, 100).

C ₁₈ H ₃₀ O ₄ (310.43)	Ber.	C	69.64	H	9.74
	Gef.	C	69.64	H	9.75

2.2 Darstellung von *cis*-Tetrahydro-5,5-dimethylspiro [1,3-di-oxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-on (29)



105.4 g (340 mmol) Diketal 30 wurden in ein Gemisch aus 400 ml THF und 400 ml Wasser gegeben und die bei 50 °C entstehende Emulsion tropfenweise mit 27 ml (472 mmol) Essigsäure versetzt, so daß nichts ausfiel. Nach 4 h zeigte das DC des Reaktionsgemisches neben dem Monoketal 29 das Vorliegen von ca. 10 % Diketal 30 und ca. 30 % Dion 7. Die Ketalspaltung wurde durch vorsichtige Zugabe von 62 g K₂CO₃ zur Emulsion abgebrochen. Im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernte man das THF und die zurückgebliebene wäßrige Phase schüttelte man viermal mit insgesamt 500 ml Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden je einmal mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) wurde das zurückgebliebene gelbliche, viskose Öl säulenchromatographisch (EE/n-Hexan 1 : 1) gereinigt. Man erhielt 24.2 g (32 %) Monoketal 29 als farblose, weiße Kristalle. Außerdem konnte das nicht umgesetzte Diketal 30 und das entstandene Dion 7 wieder zurückgewonnen werden.

Smp.: 49 °C.

DC: $R_f = 0.42$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $T_R = 9.89$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 6 H, H-7, H-8), 1.78-1.86 (m, 2 H, H-4', H-6'), 2.11-2.21 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.24-2.33 (m, 2 H, H-4', H-6'), 2.41-2.53 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.78-2.89 (m, 2 H, H-3'a, H-6'a), 3.44, 3.48 (s, s, 4 H, H-4, H-6).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, THF-d_8 , - 60 °C): $\delta = 0.68$ -1.10 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.78 (dd, 13.4, 4.2 Hz, 2 H, H-4', H-6'), 2.03 (dd, 18.9, 4.3 Hz, 2H, H-1', H-3'), 2.13-2.26 (s, 2 H, H-4', H-6'), 2.37 (dd, 18.9, 9.8 Hz, 2 H, H-1', H-3'), 2.74 (m, 2 H, H-3'a, H-6'a), 3.30-3.55 (s, s, 4 H, H-4, H-6).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, THF-d_8 , - 100 °C): $\delta = 0.70$ (s, 3 H, H-7/8), 1.10 (s, 3 H, H-7/8), 1.68-1.78 (m, 1 H, H-4'/6'), 1.81-1.88 (m, 1 H, H-4'/6'), 1.95-2.11 (m, 3 H, H-1', H-3', H-4', H-6'), 2.25-2.43 (m, 3 H, H-1', H-3', H-4', H-6'), 2.63-2.71 (m, 2 H, H-3'a, H-6'a), 3.23-3.35 (m, 2 H, H-4, H-6), 3.52-3.63 (m, 2 H, H-4, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-7, C-8), 30.0 (C-5), 36.7 (C-3'a, C-6'a), 41.1 (C-4', C-6'), 44.5 (C-1', C-3'), 72.0 (C-4/6), 72.1 (C-4/6), 109.5 (C-5'), 219.9 (C-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, THF-d_8 , - 100 °C): $\delta = 21.79$ (C-7/8), 22.81 (C-7/8), 30.6 (C-5), 36.6 (C-3'a/6'a), 38.5 (C-3'a/6'a), 44.4 (C-4'/6'), 44.5 (C-4'/6'), 46.7 (C-1', C-3'), 71.7 (C-4/6), 71.8 (C-4/6), 110.2 (C-5'), 219.0 (C-2').

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960/2870$ (s, CH_2 , CH_3), 1755 (s, C=O), 1470 (m), 1395 (m), 1330 (m), 1215 (w), 1170 (m, Ketal), 1120 (s, Ketal), 1080 (w, Ketal), 1045 (m, Ketal), 1010 (m), 995 (m), 910 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 224 (M^+ , 60), 181 (38), 155 (49), 154 (47), 141 (28), 139 (13), 128 (19), 95 (15),

69 (100), 68 (32), 67 (11), 56 (23), 55 (18).

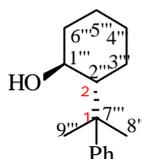
C ₁₃ H ₂₀ O ₃ (224.30)	Ber.	C	69.61	H	8.99
	Gef.	C	69.53	H	8.99

2.3 Einführung der α -Seitenkette durch HWE-Reaktion

2.3.1 Darstellung der Phosphonate

2.3.1.1 Darstellung von (1*S*-*trans*)-(Dimethoxyphosphinyl)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-cyclohexylessigsäureester (52)

a) Darstellung von (\pm)-*trans*-2-(1-Methyl-1-phenylethyl)cyclohexanol (rac-48)



660 ml (4.74 mol) Cumol wurden bei 25 °C mit 149.9 g (1.34 mol) Kalium-^tbutylat versetzt und der am Kolbenrand befindliche Feststoff mit 300 ml n-Hexan in die Lösung gespült. Nach 16 h Rühren gab man zum Gemisch weitere 500 ml n-Hexan und tropfte unter Rühren sehr langsam 860 ml (1.26 mol) 1.47 M n-BuLi in n-Hexan innerhalb 1 ¾ h so zu, daß die Innentemperatur weniger als 30 °C betrug. Die zu Beginn farblose Lösung färbte sich bei zunehmender n-BuLi in n-Hexan-Zugabe zunächst rot und dann braun. Nach 2 d Rühren bei 25 °C wurden innerhalb 2 h 122.9 g (1.25 mol) Cyclohexenoxid zugetropft, wobei die Temperatur 30 °C wiederum nicht überschritt. Während der Zugabe färbte sich das Gemisch schwarzbraun und wurde deutlich viskoser. Man ließ 3 h bei 28 °C nachrühren, wobei die Viskosität der Lösung wieder abnahm. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt worden war, wurde es vorsichtig mit 900 ml ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Dabei veränderte sich die Farbe des Gemisches kontinuierlich nach grün und schließlich nach gelb. Die organische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit je 120 ml Wasser, zweimal mit je 120 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und schließlich mit K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt und der gelbe, ölige Rückstand bei 0.02 mbar und 87 °C fraktionierend destilliert. Man erhielt 204.1 g (75 %) Alkohol rac-48 als klares, farbloses Öl.

DC: R_f = 0.59 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $T_R = 9.26$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91\text{-}1.09$ (m, 1 H, Cyclohexyl), 1.09-1.28 (m, 3 H, Cyclohexyl), 1.29 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.43 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.58 (s, 1 H, OH), 1.60-1.82 (m, 4 H, Cyclohexyl), 1.82-1.92 (m, 1 H, H-2'''), 3.42-3.56 (m, 1 H, H-1'''), 7.15-7.43 (m, 5 H, C_6H_5).

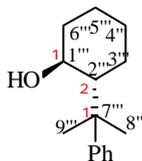
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.2$ (C-8'''/9'''), 25.0 (C-5'''), 26.3 (C-4'''), 26.9 (C-3'''), 28.7 (C-8'''/9'''), 36.7 (C-6'''), 39.9 (C-7'''), 54.6 (C-2'''), 73.5 (C-1'''), 125.8 (C-p, C-o), 128.5 (C-m), 151.3 (C-i).

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3565, 3420$ (m, OH), 3085, 3060, 3020 (w, Ph), 2930, 2870 (s, CH_2, CH_3), 1600 (w, Ph), 1495 (m), 1450 (s, CH_2, CH_3), 1385 (m), 1370 (m), 1055 (s), 990 (m), 765 (m), 700 (s) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 218 (M^+ , 4), 200 (4), 145 (4), 131 (8), 120 (20), 119 (100), 118 (25), 105 (12), 91 (20), 81 (8), 77 (6), 57 (5), 55 (6), 43 (16), 41 (14).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.34)	Ber.	C	82.52	H	10.16
	Gef.	C	82.21	H	10.49

b) Darstellung von (1S-trans)-2-(1-Methyl-1-phenylethyl)cyclohexanol (48)



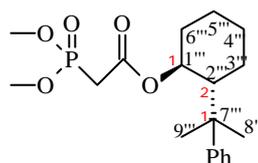
83.34 g (0.38 mol) Alkohol rac-48 und 76.36 g (0.38 mol) Laurinsäure in 1.5 l Cyclohexan wurden bei 40 °C mit 253 g Lipase Amano AY 30 (33000 U/g) versetzt. Nach 2 ½ d Rühren (Umsatz des Alkohols nach GC: 40 %) filtrierte man die Lipase über eine G3-Glasfilterfritte ab und wusch mit 400 ml Cyclohexan nach. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40

°C) entfernt. Anschließend wurden Alkohol und Laurinsäure bei 0.04 mbar und 95-115 °C im Kugelrohr abdestilliert. Das Destillat löste man wieder in 1.5 l Cyclohexan und versetzte es mit der zurückgewonnenen Lipase. Nach 3 ½ d bei 40 °C (Umsatz des Alkohols nach GC: 18 %) wurde wie oben aufgearbeitet. Nach einem dritten Durchgang (2 ½ d, Umsatz des Alkohols nach GC: 7 %) wurde der Rückstand 1 h mit 40 g (0.29 mol) K₂CO₃ gerührt, der weiße Feststoff abfiltriert und mit 1.5 l n-Hexan in 300 ml Portionen nachgewaschen. Darauf engte man das Filtrat im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ein und destillierte den öligen, gelben Rückstand im Kugelrohr (0.1 mbar, 120 °C). Das Destillat wurde nochmals über eine 30-cm-Vigreuxkolonne bei 0.01 mbar und 80 °C destilliert und schließlich säulenchromatographisch (EE/n-Hexan 1 : 4) gereinigt. Man erhielt 35.6 g (85 %) (+)-Alkohol 48 als klares, viskoses Öl.

$[\alpha]_D = + 29.9$ (c = 1.93, MeOH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 10 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 1.260 (H-8'''/9''' (48)), 1.277 (H-8'''/9''' (ent-48)); ee-Wert ≥ 98 %.

c) Darstellung von (1*S*-*trans*)-(Dimethoxyphosphinyl)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (52)



35.5 g (163 mmol) Alkohol 48 wurde in 1000 ml Toluol gelöst und mit 8 g (65 mmol) DMAP und 65.3 g (359 mmol) Trimethylphosphonoacetat versetzt. Nach 5 d Erhitzen unter Rückfluß entfernte man das Toluol im Rotationsverdampfer (15 mbar, 50 °C) sowie das Phosphonoacetat und den nicht reagierten Alkohol durch Kugelrohrdestillation (1 mbar, 80 °C). Der Rückstand wurde chromatographisch (EE) gereinigt. Man erhielt 48.3 g (80 %) Phosphonat 52 als farbloses Harz.

$[\alpha]_D = - 34.4$ (c = 1.44, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365} = - 159.7$ (c = 1.44, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.13$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $R_T = 13.42$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{-}1.34$ (m, 4 H, Cyclohexyl), 1.20 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.32 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.68-1.72 (m, 2 H, Cyclohexyl), 1.82-1.93 (m, 2 H, Cyclohexyl), 2.03-2.17 (m, 2 H, CH_2COO , Cyclohexyl), 2.30-2.42 (m, 1 H, CH_2COO), 3.68 (d, 10.1 Hz, 3 H, POCH_3), 3.70 (d, 10.1 Hz, 3 H, POCH_3), 4.78-4.82 (m, 1 H, CH-O-), 7.09-7.16 (m, 1 H, H-p), 7.23-7.31 (4 H, m, H-o, H-p).

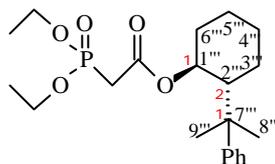
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.0$ (C-8'''/9'''), 24.6 (C-4'''), 25.9 (Cyclohexyl), 26.7 (Cyclohexyl), 29.2 (C-8'''/9'''), 33.0 (d, 136 Hz, CH_2COO), 33.0 (Cyclohexyl), 39.6 (C-7'''), 50.7 (C-2'''), 52.9-53.0 (2 d, 6 Hz, 6 Hz, POCH_3), 75.7 (C-1'''), 125.1 (C-p), 125.4, (C-o), 127.9 (C-m), 151.8 (C-i), 164.9 (d, 6 Hz, COO).

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3090, 3055, 3020$ (w, Ph), 2960, 2940, 2860 (s, CH_3, CH_2), 1730 (s, COO), 1450 (m), 1275 (s, P=O), 1060 (s), 1035 (s, C-OCO), 810 (m), 765 (w), 700 (m), 505 (w) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 368 (M^+ , 0.2), 200 (2), 169 (100), 151 (47), 119 (28), 118 (54), 109 (12), 91 (21), 41 (16).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{P}$ (368.41)	Ber.	C	61.94	H	7.93
	Gef.	C	61.60	H	8.25

d) Darstellung von (\pm)-*trans*-(Diethoxyphosphinyl)- 2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (rac-50)



1.36 g (6.23 mmol) racemischer Alkohol rac-48 wurde in 150 ml Toluol gelöst und mit 310 mg (2.54 mmol) DMAP und 4.18 g (18.6 mmol) Triethylphosphonoacetat versetzt. Nach 44 h Erhitzen unter Rückfluß entfernte man das Toluol im Rotationsverdampfer (15 mbar, 50 °C) und destillierte das Phosphonat und den nicht reagierten Alkohol durch Kugelrohrdestillation (1 mbar, 80 °C) ab. Der Rückstand wurde chromatographisch (EE) gereinigt. Man erhielt 770 mg (31 %) Phosphonat rac-50 als farbloses Harz.

DC: $R_f = 0.35$ (EE).

GC: $R_T = 13.92$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{-}1.33$ (m, 10 H, POCH_2CH_3 , Cyclohexyl), 1.20 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.31 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.66-1.75 (m, 2 H, Cyclohexyl), 1.80-1.93 (m, 2 H, Cyclohexyl), 2.03-2.14 (m, 1 H, Cyclohexyl), 2.08 (dd, 21.2, 14.4 Hz, 1 H, CH_2COO), 2.37 (dd, 21.5, 14.41 Hz, 1 H, CH_2COO), 3.96-4.12 (m, 4 H, P-O- CH_2), 4.75-4.85 (m, 1 H, CH-O), 7.09-7.16 (m, 1 H, H-p), 7.23-7.31 (m, 4 H, H-o, H-m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (d, 6.7 Hz, POCH_2CH_3), 23.3 (C-8'''/9'''), 24.6 (C-4'''), 25.9 (Cyclohexyl), 26.7 (Cyclohexyl), 29.1 (C-8'''/9'''), 33.0 (Cyclohexyl), 33.9 (d, 133.6 Hz, CH_2COO), 39.6 (C-7'''), 50.8 (C-2'''), 62.4 (d, 6.1 Hz, P-O- CH_2), 75.5 (C-1'''), 125.1 (C-p), 125.3 (C-o), 127.9 (C-m), 151.7 (C-i), 164.0 (d, 6.1 Hz, COO).

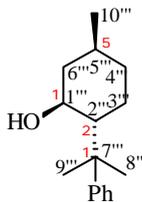
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3090, 3055, 3020$ (w, Ph), 2970, 2940, 2860 (s, CH_3, CH_2), 1730 (s, COO), 1445 (m), 1390 (m), 1275 (s, P=O), 1115 (m), 1060 (s), 1035 (s, C-OCO), 970 (m), 765 (m), 700 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 396 (M^+ , 1.2), 314 (1), 277 (1), 197 (100), 179 (32), 169 (6), 151 (10), 119 (14), 118 (16), 91 (13), 41 (13).

$C_{21}H_{33}O_5P$ (396.46)	Ber.	C	63.62	H	8.39
	Gef.	C	63.56	H	8.44

2.3.1.2 Darstellung von [1*S*-(1*a*,2*b*,5*a*)]-(Dimethoxyphosphinyl)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (**21**)

a) Darstellung von [1*S*-(1*a*,2*b*,5*a*)]-5-Methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexanol (**23**)



9.8 g (32 mmol) (-)-[1*S*-(1 α ,2 β ,5 α)]-Chloressigsäure-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanylester (**143**) wurden mit 250 ml Ethanol und 3.6 g (64 mmol) KOH versetzt und die Mischung 16 h gerührt. Das Ethanol wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert. Man versetzte den Rückstand mit 300 ml Toluol und 100 ml Wasser, so daß das KOH vollständig in Lösung ging. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Danach trocknete man den Rückstand 1 d im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) und destillierte ihn dann bei 0.01 mbar und 82 °C. Man erhielt 7.1 g (96 %) (+)-8-Phenylmenthol (**23**) als farbloses, viskoses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = + 31.5$ ($c = 0.76$, $CHCl_3$).

DC: $R_f = 0.58$ (EE).

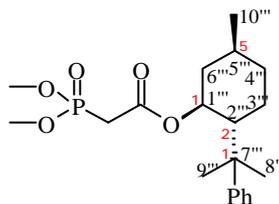
GC: $T_R = 10.46$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, 6.7 Hz, 3 H, H-10'''), 0.75-1.87 (m, 8 H, Cyclohexyl), 1.29 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.42 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 3.52 (tt, 10 Hz, 4.5 Hz, 1 H, CHO), 7.15-7.45 (m, 5 H, C_6H_5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ (C-10'''), 24.3 (C-8'''/9'''), 26.5 (C-4'''), 28.7 (C-8'''/9'''), 31.5 (C-5'''), 34.9 (C-3'''), 39.8 (C-7'''), 45.4 (C-6'''), 54.2 (C-2'''), 72.9 (C-1'''), 125.8 (C-p, C-o), 128.4 (C-m), 151.3 (C-i).

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3565, 3420$ (m, OH), 3085, 3060, 3020 (w, Ph), 2950, 2920, 2870 (s, CH_2, CH_3), 1495 (m), 1455, 1445 (s, CH_2, CH_3), 1385 (m), 1370 (m), 1095 (m), 1055 (w), 1030 (m), 1010 (m), 1000 (m), 965 (s), 700 (s) cm^{-1} .

b) Darstellung von [1*S*-(1*a,2b,5a*)]-(Dimethoxyphosphinyl)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (21)



5.99 g (25.8 mmol) (+)-8-Phenylmenthol (23) wurden mit 160 ml Toluol, 19.1 g (104.9 mmol) Trimethylphosphonoacetat und 400 mg (3.3 mmol) DMAP versetzt. Das Gemisch wurde 4 d zum Rückfluß erhitzt. Dann destillierte man das Lösungsmittel ab (15 mbar, 40 °C) und reinigte den Rückstand chromatographisch mit EE. Man erhielt 9.86 g (99 %) des Esters 21 als farbloses Öl.

$[\alpha]_D$ = - 14.4 (c = 1.41, CH_2Cl_2).

DC: $R_f = 0.34$ (EE).

GC: $T_R = 15.07$ min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-1.27 (m, 3 H, Cyclohexyl), 0.88 (d, 6.4 Hz, 3 H, H-10'''), 1.20 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.31 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.37-1.54 (m, 1 H, H-5'''), 1.63-1.90 (m, 3 H, Cyclohexyl), 2.01-2.11 (m, 1 H, Cyclohexyl), 2.09 (dd, 21.3, 14.6 Hz, 1 H, CH₂COO), 2.36 (dd, 21.3, 14.6 Hz, 1 H, CH₂COO), 3.69 (d, 11 Hz, 3 H, POCH₃), 3.71 (d, 11.0 Hz, 3 H, POCH₃), 4.83 (m, 1 H, H-1'''), 7.09-7.30 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-10'''), 23.1 (C-8'''/9'''), 26.3 (C-3'''/4'''/6'''), 29.3 (C-8'''/9'''), 31.3 (C-5'''), 33.0 (d, 132.8 Hz, CH₂COO), 34.5 (C-3'''/4'''/6'''), 39.5 (C-7'''), 41.2 (C-3'''/4'''/6'''), 50.3 (C-2'''), 52.9 (d, 5.0 Hz, POCH₃), 53.0 (d, 5.0 Hz, POCH₃), 75.3 (C-1'''), 125.1 (C-p/-o), 125.4 (C-p/-o), 127.9 (C-m), 151.8 (C-i), 164.9 (d, 6.0 Hz, COO).

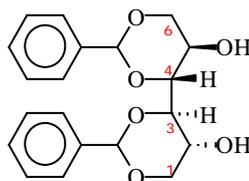
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3085, 3060, 3020 (w, Ph), 2960, 2930, 2875 (s, CH₂, CH₃), 1730 (s, C=O), 1600 (m, Ph), 1455, 1445 (s, CH₂, CH₃), 1390 (m), 1370 (m), 1270 (s, C-O), 1185 (m), 1120 (m), 1035 (s, POCH₃), 875 (m), 850 (m), 810 (m), 770 (m), 705 (s) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 382 (M⁺, 1), 286 (2), 265 (1), 214 (1), 170 (5), 169 (100), 151 (42), 119 (23), 118 (49), 109 (8), 91 (12), 55 (3), 41 (7).

C ₂₀ H ₃₁ O ₅ P (382.44)	Ber.	C	62.81	H	8.17
	Gef.	C	62.41	H	8.25

2.3.1.3 Darstellung von 1,3:4,6-Bis-O-(phenylmethylen)cyclisch (2-ethoxy-2-oxoethyl)-D-mannitolphosphonat (40)

a) Darstellung von 1,3:4,6-Bis-O-(phenylmethylen)-D-mannitol (42)



95.0 g (0.52 mol) D-Mannitol wurde unter Rühren in einer Mischung aus 114 g (1.07 mmol)

Benzaldehyd, 19 ml 98 %iger Schwefelsäure und 270 DMF suspendiert. Nach 4 d wurde die klar gewordene Lösung in eine Mischung aus 3 l Eiswasser und 30 g Na₂CO₃ gegossen und weitere 2 ½ d gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde über eine G3-Glasfilterfritte filtriert und mit 150 ml n-Hexan nachgewaschen. Dann löste man den Filterkuchen in 750 ml EE und trocknete die Lösung mit MgSO₄; das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Den zurückgebliebenen Feststoff kristallisierte man aus 250 ml siedendem MeOH um, wobei die heiße Lösung durch Filtration von unlöslichen Schwebeteilchen befreit wurde. Schließlich erhielt man nach zweimaligem Umkristallisieren aus 200 bzw. 100 ml siedendem MeOH und Trocknen im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) 5.1 g (3 %) des Diols 42. Anschließende Kristallisationen von weiterem Diol 42 aus der Mutterlauge führten generell zu verunreinigtem Produkt.

Smp.: 180-192 °C.

[α]_D = - 9.0 (c = 1, Aceton).

DC: R_f = 0.57 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: T_R = 16.09 min.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 3.55 (t, 10.2 Hz, 2 H, OCH₂CHCH), 3.74-3.88 (m, 2 H, OCH₂CHCH), 3.92 (d, 9.6 Hz, 2 H, OCH₂CHCH), 4.16 (dd, 2 H, 10.2, 5.1 Hz, OCH₂CHCH), 5.36 (d, 5.5 Hz, 2 H, OH), 5.51 (s, 2 H, Ph-CH), 7.28-7.47 (m, 10 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 58.7 (COH), 70.9 (CH₂), 78.0 (CH-CH), 100.0 (CH-Ph), 126.0 (C-o), 127.8 (C-m), 128.4 (C-p), 138.1 (C-i).

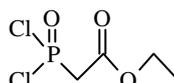
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3485 (s, OH), 3070, 1035 (w, Ph), 2980, 2955, 2860 (s, CH₂), 1420, 1410 (m, C-OH), 1370 (m), 1225 (m), 1105 (m, Ketal), 1070, 1050 (s, Ketal), 975 (m), 750 (m), 700 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 358 (M⁺, 12), 209 (13), 179 (19), 149 (12), 107 (100), 105 (38), 104 (10),

103 (58), 97 (16), 95 (11), 91 (33), 91 (33), 86 (46), 85 (24), 81 (15), 79 (52), 77 (23), 73 (34), 71 (26), 68 (24), 67 (14), 57 (63), 55 (42), 51 (24), 45 (37), 44 (59), 43 (42), 41 (48), 40 (33).

C ₂₀ H ₂₂ O ₆ (358.39)	Ber.	C	67.03	H	6.19
	Gef.	C	66.95	H	6.29

b) Darstellung von (Dichlorophosphinyl)ethylessigsäureester (38)

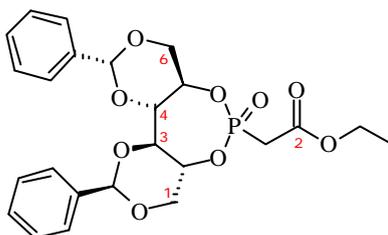


80.01 g (0.357 mol) Triethylphosphonoacetat wurden bei 0 °C unter Rühren innerhalb 1 h mit 201.3 g (0.967 mol) Phosphorpentachlorid versetzt. Innerhalb 2 h wurde die Lösung auf RT erwärmt und dann 3 h zum Rückfluß erhitzt, wobei die anfangs trübe Lösung klar wurde. Bei 3 mbar und RT wurden die nicht reagierten Edukte abdestilliert und der gelbe flüssige Rückstand bei 0.04 mbar und 75 °C fraktionierend destilliert. Man erhielt 66.6 g (91 %) der leicht gelblichen, luftempfindlichen Dichlorids 38.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 3.76 (d, 19.0 Hz, 2 H, PCH₂), 4.30 (qd, 7.1, 0.7 Hz, 2 H, OCH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 48.7 (d, 99.9 Hz, PCH₂), 62.9 (OCH₂), 162.3 (d, 6.1 Hz, COO).

c) Darstellung von 1,3:4,6-Bis-O-(phenylmethylen)cyclisch (2-ethoxy-2-oxoethyl)-D-man-nitolphosphonat (**40**)



3.50 g (9.77 mmol) Diol **42**, 4.94 g (48.8 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.16 mmol) DMAP wurden in 350 ml THF gelöst. Die Lösung wurde zum Rückfluß erhitzt und unter Rühren 5.25 g (25.6 mmol) Dichlorphosphinylessigsäureethylester zugegeben. Nach 24 h war das Diol abreagiert (DC), und man entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C). Der ölige Rückstand wurde mit einer Mischung aus EE/n-Hexan/MeOH 10 : 10 : 1 chromatographiert. Man erhielt einen weißen Feststoff, den man aus einem Gemisch aus 50 ml EE und 30 ml n-Hexan bei 4 °C umkristallisierte. Es wurden 0.87 g (18 %) Phosphonat **40** als weiße, feine Kristalle gewonnen.

Smp.: 183 °C.

[a]_D = - 54.6 (c = 1, Aceton).

DC: R_f = 0.48 (n-Hexan/EE 2 : 1).

GC: T_R = 22.17 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 3.14 (d, 21.7 Hz, 2 H, PCH₂), 3.76-3.99 (m, 3 H, OCH₂CHCH), 4.05-4.13 (m, 1 H, OCH₂CHCH), 4.19-4.36 (m, 3 H, CH₂CH, OCH₂CH₃), 4.37-4.50 (m, 2 H, OCH₂CHCH), 4.62-4.75 (m, 1 H, OCH₂CHCH), 5.53 (d, 2 H, 3.1 Hz, Ph-CH), 7.33-7.50 (m, 10 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 32.7 (d, 132.4 Hz, PCH₂), 62.3 (OCH₂CH₃), 64.18, 64.26 (CHCH₂), 67.78, 67.87 (CHCH₂), 68.08, 68.25 (CHCH₂), 68.55, 68.67 (CHCH₂), 80.51, 80.58 (CH-CH), 100.0, 100.7 (CH-Ph), 126.05, 126.12 (C-o), 128.3 (C-m), 129.16,

129.21 (C-p), 136.48, 136.54 (C-i), 164.4 (COO).

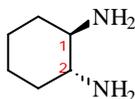
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3480 (m, OH), 3065, 1040 (w, Ph), 2985, 2920, 2865 (m, CH₂), 1745 (s, C=O), 1455 (w, CH₂), 1385 (m), 1265 (s, P=O), 1110 (s, Ketal), 1060, 1045 (s, Ketal), 970 (m), 910 (m, COC), 750 (m), 700 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 490 (M⁺, 18), 489 (17), 223 (12), 177 (9), 151 (18), 123 (16), 105 (100), 91 (20), 77 (17), 69 (15), 68 (11), 55 (8), 43 (9), 41 (9).

C ₂₄ H ₂₇ O ₉ P (490.45)	Ber.	C	58.78	H	5.55
	Gef.	C	58.29	H	5.73

2.3.1.4 Darstellung von (3*aR-trans*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-1*H*-1,3,2-benzodiazaphosphol-2-essigsäureethylester (**43**)

a) Darstellung von (1*R-trans*)-1,2-Cyclohexandiamin (**44**)



250 ml (2.08 mol) Diamin rac-**44** wurden mit 420 ml Wasser vermischt und unter Rühren bei 90 °C nacheinander 157.3 g (1.05 mol) L-(+)-Weinsäure und 180 ml (3.14 mol) Essigsäure zur Lösung gegeben, daß der pH 7 war. Dann kristallisierte man das gebildete Salz aus dem Gemisch bei 4 °C innerhalb von 14 h aus, filtrierte die weißen Kristalle ab und wusch diese dreimal mit je 40 ml Eiswasser und dreimal mit je 80 ml Ethanol. Man gewann das nochmals aus Wasser umkristallisierte und an der Luft getrocknete Weinsäuresalz (217 g, 79 %) als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 248 °C und einem Drehwert von $[\alpha]_D = +13.4$ (c = 0.98, H₂O).

178.0 g (0.67 mol) des Salzes wurden zu einer Lösung von 214.3 g (3.8 mol) KOH in 150 ml Wasser gegeben. Nach 5 min Rühren dekantierte man das entstandene überstehende Amin ab und nahm es in 220 ml Ether auf. Die Lösung wurde im Schlenkkolben unter Argon vorsichtig mit 1 g kleingeschnittenem Natrium versetzt und 40 h gerührt. Darauf wurde der Ether im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) entfernt und der Rückstand kugelrohrdestilliert (1 mbar, 50

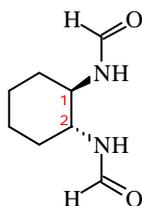
°C), wobei immer unter Luftausschluß gearbeitet wurde. Die zurückbleibenden Natriumstückchen wurden mit Isopropanol vernichtet. Man erhielt 74.4 g (63 %) stark hygroskopisches, enantiomerenreines Diamin 44.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00-1.37 (m, 4 H, CH₂CH₂CH), 1.51 (s, 4 H, NH₂), 1.60-1.75 (m, 2 H, CH₂C-N), 1.79-1.88 (m, 2 H, CH₂C-N), 2.18-2.23 (m, 2 H, CHN).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.5 (CH₂CH₂), 35.6 (CH₂CHN), 57.7 (CHN).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (s, NH), 2930, 2855 (s, CH₂), 1580 (m, NH₂), 1450 (m, CH₂), 1385 (m), 975 (w) cm⁻¹.

b) Darstellung von (1*R*-*trans*)-*N,N'*-1,2-Cyclohexandiylbisformamid (45)



74.36 g (0.65 mol) Diamin 44 wurden in 360 g (4.9 mol) Ameisensäureethylester gelöst und die Lösung 14 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) getrocknet. Man erhielt 84.3 g (76 %) Bisamid 45 als faserige, weiße Kristalle.

Smp.: 182 °C.

[α]_D = + 12.5 (c = 0.65, DMSO).

GC: T_R = 9.30 min.

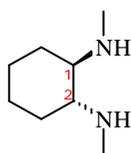
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22-1.37 (m, 4 H, CH₂CH₂CH), 1.75-1.85 (m, 2 H, CH₂CH), 2.02-2.10 (m, 2 H, CH₂CH), 3.73-3.85 (m, 2 H, CHN), 6.15 (s, 2 H, NH), 8.14 (d, 1.3 Hz, 2 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 32.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 52.2 (CHN), 161.7 (CHO).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3270$ (s, NH), 3065 (w), $2940, 2920, 2860$ (m, CH_2), $1660, 1640$ (s, CON), 1550 (s, NH), 1445 (w), 1390 (m), 1250 (w), 1230 (w), 790 (w), 735 (w) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 170 (M^+ , 5), 152 (3), 125 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{ON}$, 100), 98 (18), 97 (17), 96 (16), 94 (11), 84 (19), 81 (28), 80 (29), 56 (50), 46 (12), 43 (20), 42 (11), 41 (13).

c) Darstellung von (**1R-trans**)-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (**36**)



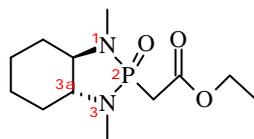
84.26 g (0.50 mol) Diformyldiamin **45** wurden zu 50 g (1.32 mol) LiAlH_4 in 500 ml Ether gegeben. Es wurde wie bei der Reduktion des anderen Enantiomers verfahren (Abschnitt 2.3.1.4 c). Dennoch enthielt die Verbindung eine Verunreinigung, die nicht abgetrennt werden konnte. Man erhielt nach der Destillation 2 Fraktionen als klare Flüssigkeiten: 22.54 g (55 % Reinheit nach GC) und 4.58 g (81 % Reinheit nach GC). Das würde einer Ausbeute von 16.1 g (23 %) an reinem Diamin **36** entsprechen.

DC: $R_f = 0.42$ (EtOH/wässrige konzentrierte NH_3 -Lösung 4 : 1).

GC: $T_R = 2.27$ min.

weitere Analytik siehe Abschnitt 2.3.1.4 c

d) Darstellung von (3a*R-trans*)-1,3-Dimethyloctahydro-2-oxo-1*H*-1,3,2-benzodiazaphosphol-2-essigsäureethylester (**43**)



2.98 g (21 mmol) (1*R*,2*R*)-Dimethyldiamin **36** und 200 mg (1.64 mmol) DMAP wurden in 400 ml THF gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 5.58 g (27 mmol) Dichlorphosphinylessigsäureethylester **38** in 60 ml THF zugetropft. Nach 90 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 300 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Man entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und schüttelte den wässrigen Rückstand dreimal mit je 200 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und der Ether im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographiert (EE, bei Erscheinen des Produkts EE/EtOH 9 : 1) und schließlich bei 0.005 mbar und 150 °C umkondensiert. Man erhielt 1.20 g (21 %) Ester **43** als klares, zähflüssiges Öl.

[**a**]_D = - 124.3 (c = 1.01, CHCl₃).

DC: R_f = 0.77 (EE/EtOH 1 : 1).

GC: T_R = 11.29 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.77-1.87 (m, 2 H, CH₂CH₂CH), 1.95-2.05 (m, 2 H, CH₂CH₂CH), 2.51-2.77 (m, 2 H, CHN), 2.59 (d, 11.9 Hz, 3 H, NCH₃), 2.68 (d, 10.9 Hz, 3 H, NCH₃), 3.06 (dd, 19.3, 2.4 Hz, 2 H, PCH₂), 4.04-4.24 (m, 2 H, OCH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (CH₃), 24.1, 24.3 (CH₂CH₂CH), 28.0, 28.1, 28.4, 28.5 (CH₂CN), 28.96, 28.98 (NCH₃), 34.2 (d, 100.5 Hz, PCH₂), 61.0 (OCH₂), 64.0 (d, 6.1 Hz, CHN), 64.2(d, 8.0 Hz, CHN), 217.5 (COO).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3450 (m, NH), 2980, 2940, 2860, 2820 (s, CH₂, CH₃), 1730 (s, COO), 1455 (m), 1450 (m), 1405 (w), 1365 (w), 1265 (s, P=O), 1220 (s), 1175 (s, C-O), 1105 (s), 1030, 1015 (s,

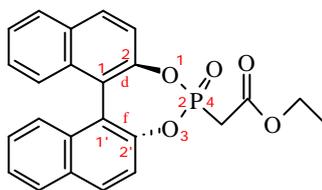
P-O), 935 (w), 890 (w), 820 (m), 715, 700 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 274 (M^+ , 37), 259 (9), 197 (30), 188 (9), 187 (100), 185 (15), 171 (19), 169 (10), 139 (12), 124 (12), 111 (11), 110 (45), 81 (7), 79 (6), 68 (6), 42 (24), 41 (9).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (274.30)	Ber.	C	52.54	H	8.45	N	10.21
	Gef.	C	51.55	H	8.65	N	10.39

HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$	Ber.	274.144618
	Gef.	274.14463

2.3.1.5 Darstellung von (*R*)-4-Oxo-dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-essigsäureethylester (**46**)



250 mg (0.88 mmol) *R*-1,1'-Bi-(2-naphthol), 0.60 g (5.9 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.16 mmol) DMAP wurden in 40 ml THF gelöst und 250 mg (1.22 mmol) Dichlorophosphonoacetat **38** in 20 ml THF bei 0 °C zutropft. Nach 16 h Rühren brach man die Reaktion durch Zugabe von 50 ml Wasser ab, entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab und schüttelte die zurückgebliebene wäßrige Phase mit dreimal je 150 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, das THF im Rotationsverdampfer eingengt (15 mbar, RT) und der Rückstand in 50 ml n-Hexan/EE 4 : 1 aufgenommen. Darauf filtrierte man die Suspension über Cellulose und entfernte das Lösungsmittel vom Filtrat im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT). Das zurückgebliebene gelbliche Pulver wurde im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) getrocknet. Man erhielt 219 mg (59 %) verunreinigtes Phosphonat **46** (64 %, GC). Dieses konnte weder durch Chromatographie (Zersetzung über Kieselgel und Aluminiumoxid, auch bei Zugabe von NEt_3 zum Laufmittel) oder durch Kristallisation weiter aufgereinigt werden. Lediglich ein Kristallisationsversuch

ergab 2.4 mg Phosphonat 46 mit einer Reinheit von 93 % (GC) als weiße Kristalle.

[α]_D = - 354 (c = 0.24, CHCl₃).

DC: R_f = 0.35 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: T_R = 20.72 min (Reinheit 93 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23, 1.26 (t, t, 7.1, 7.5 Hz, 3 H, CH₃), 3.02 (d, 11.5 Hz, 2 H, PCH₂), 4.15, 4.21 (q, q, 7.1, 4.1 Hz, 2 H, OCH₂), 7.21-7.63, 7.82-8.08 (m, 12 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (CH₃), 32.2 (d, 130.4 Hz, PCH₂), 62.2 (OCH₂CH₃), 120.09, 120.13, 120.9, 125.8, 126.0, 126.8, 126.86, 126.92, 127.2, 128.4, 128.5, 131.3, 131.4 (CH-Naphthyl), 121.7, 121.8, 131.7, 131.9, 132.3, 132.4, 145.4, 145.5, 147.0, 147.1 (CC-, CO-Naphthyl), 164.1 (d, 4.9 Hz, COO).

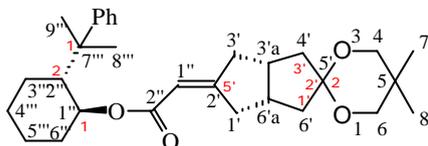
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3460, 3335 (m, OH), 3060 (w, Ph), 2960, 2930, 2870 (m, CH₂, CH₃), 1740 (s, C=O), 1705 (m), 1625 (m), 1590 (w), 1510 (w), 1465 (w, CH₂), 1300, 1265 (s, P=O), 1225 (s, P-O-C), 1115 (m), 1075 (m), 1030 (m), 965 (s), 865 (m), 820 (m), 750 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 418 (M⁺, 100), 373 (6), 344 (6), 314 (29), 269 (14), 268 (64), 267 (24), 264 (17), 240 (11), 239 (31), 119 (9), 44 (22), 43 (17).

HA-MS: C₂₄H₁₉O₅P (M⁺) Ber. 418.0970
Gef. 418.0963

2.3.2 HWE-Reaktionen

2.3.2.1 Darstellung von [3'a*R*-[3'a*a*,5'E,(1*S**,2*R**),6'a*a*]]-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-yliden)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (67)



a) HWE-Reaktion bei - 50 °C mit LiCl-Zusatz (AAV 1)

48.3 g (131 mmol) Phosphonat 52 und 4.7 g (111 mmol) LiCl wurden in 800 ml THF gelöst und das Gemisch auf - 80 °C abgekühlt. Dazu gab man unter Rühren tropfenweise 43.3 ml 1.49 M (64.5 mmol) n-BuLi in n-Hexan, wärmte die Lösung innerhalb 30 min auf - 20 °C auf und kühlte sie wieder auf - 80 °C ab. Eine Lösung von 15.0 g (66.9 mmol) Monoketon 29 in 40 ml THF wurden langsam am Kolbenrand entlang innerhalb 20 min unter Rühren zugetropft, ohne daß sich die Reaktionslösung erwärmte. Dann spülte man den Kolbenrand mit 10 ml THF ab und stellte den Kolben ohne weiteres Umrühren der Lösung in ein Kühlbad von - 50 °C. Nach 6 d wurde das trübe Gemisch tropfenweise mit 40 ml ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und auf RT aufgewärmt. Das ausgefallene Salz löste man durch Zugabe von 60 ml Wasser, entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und schüttelte den wäßrigen Rückstand mit dreimal je 250 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und nach Entfernen des EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) das zurückbleibende zähe, trübe Öl säulenchromatographisch mit n-Hexan/Essigester 2 : 1 als Laufmittel gereinigt. Dabei konnten nicht umgesetztes Monoketon und Phosphonat quantitativ wieder zurückgewonnen, die Diastereomeren aber nicht voneinander getrennt werden. Man erhielt 22.37 g (72 %) Olefin 67 als farbloses, viskoses Öl, welches nach tagelangem Stehen bei RT zu einem wachsartigen, weißen Feststoff kristallisierte.

Smp.: 98 °C.

[a]_D = - 8.0 (c = 1.03, CH₂Cl₂), **[a]₃₆₅** = - 82.7 (c = 1.03, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.52$ (EE/n-Hexan 1 : 2).

GC: $R_T = 20.36$ min (*E*-67), 20.54 min (*Z*-67); 91 % de.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ -1.33 (m, 4 H, Cyclohexyl), 0.93 (s, 3 H., H-7/8), 0.98 (s, 3H, H-7/8), 1.22 (s, 3 H, H-8''/9''), 1.31 (s, 3 H, H-8''/9''), 1.55-1.69 (m, 5 H, Cyclopentyl, Cyclohexyl), 1.82-2.08 (m, 2 H, Cyclohexyl), 2.20-2.36 (m, 3 H, Cyclopentyl), 2.44-2.69 (m, 4 H, Cyclopentyl), 2.71-2.87 (m, 2 H, Cyclopentyl), 3.46 (dd, 7.1, 1.7 Hz, 4 H, H-4, H-6), 4.77 (td, 10.4, 4.7 Hz, 1 H, H-1''), 5.14-5.16 (m, 1 H, H-1'), 7.07-7.14 (m, 1 H, p-Ph), 7.20-7.29 (4 H, m, m-Ph, o-Ph).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.43$ (*E*-67), 5.47 (*Z*-67); 92 % de.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-7/8), 22.5 (C-7/8), 24.8 (C-5'''), 25.9 (C-8''/9''), 26.0 (C-4'''), 27.0 (C-8''/9''), 27.2 (C-3'''), 30.0 (C-5), 33.6 (C-1'/3'/4'/6'), 37.9 (C-6'''), 39.1 (3'a/6'a), 40.0 (C-1'/3'/4'/6'/7'''), 40.5 (C-1'/3'/4'/6'/7'''), 40.9 (C-1'/3'/4'/6'/7'''), 41.0 (3'a/6'a), 41.4 (C-1'/3'/4'/6'), 51.2 (C-2'''), 71.6 (C-4/6), 72.6 (C-4/6), 73.7 (C-1'''), 110.1 (C-5'), 113.1 (C-1''), 124.8 (C-p), 125.5 (C-o/m), 127.8 (C-o/m), 151.5 (C-i), 165.7 (C-2'), 167.3 (C-2'').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3090, 3055, 3020$ (w, Ph), 2940, 2860 (s, CH_3, CH_2), 1710 (s, COO), 1655 (s, C=C), 1470 (m), 1450 (m), 1395 (m), 1370 (m), 1245 (m, Ketal), 1215 (s, Ketal), 1115 (s, Ketal), 1090 (w, Ketal), 1035 (s, C-OCO), 910 (m), 735 (m), 700 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 466 (M^+ , 5), 347 (3), 266 (60), 180 (37), 163 (37), 162 (31), 135 (12), 128 (10), 120 (11), 119 (100), 118 (32), 105 (54), 91 (36), 81 (11), 79 (11), 69 (34), 55 (11), 43 (12), 41 (34).

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (466.66)	Ber.	C	77.21	H	9.07
	Gef.	C	77.30	H	9.19

b) HWE-Reaktion bei - 61 °C und 6 ½ d

210 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.57 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 67.8 mg (0.30 mmol) Ketal 29 wurden bei - 61 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Man erhielt 65 mg (46 %) des gelblichen, hochviskosen Esters rac-67. Die Ausbeute nach GC betrug 50 %.

GC: R_T = 19.20 min (*E*-67), 20.53 min (*Z*-67); 93 % de.

c) HWE-Reaktion bei - 55 °C und 4 d

209.6 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.57 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 72.5 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 55 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 4 d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 46 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.52 min (*E*-67), 20.73 min (*Z*-67); 90 % de.

d) HWE-Reaktion bei - 55 °C und 5 ½ d

212.6 mg (0.58 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.57 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 55 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 5 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 65 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.25 min (*E*-67), 20.70 min (*Z*-67); 91 % de.

e) HWE-Reaktion bei - 40 °C und 6 ½ d

209.5 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.57 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 93 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.30 min (*E*-67), 20.50 min (*Z*-67); 84 % de.

f) HWE-Reaktion bei - 25 °C und 37 h

192.0 mg (0.52 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.34 ml (0.52 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan und 63.4 mg (0.28 mmol) Ketal 29 wurden bei - 25 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 37 h in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 92 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.25 min (*E*-67), 20.68 min (*Z*-67); 75 % de.

g) HWE-Reaktion bei - 55 °C und 5 ½ d mit LiCl-Zusatz

214.1 mg (0.58 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.57 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan, 24.5 mg (0.58 mmol) LiCl und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 55 °C nach der AAV 1 5 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 77 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.25 min (*E*-67), 20.60 min (*Z*-67); 94 % de.

h) HWE-Reaktion bei - 55 °C und 5 ½ d mit KO^tBu als Base

216.5 mg (0.59 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 65.3 mg (0.58 mmol) KO^tBu und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 55 °C nach der AAV 1 5 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 53 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.25 min (*E*-67), 20.61 min (*Z*-67); 81 % de.

i) HWE-Reaktion bei - 40 °C und 6 ½ d mit enantiomerenreinem Phosphonat 52

426.0 mg (1.16 mmol) (-)-Phosphonat 52, 0.74 ml (1.14 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 138.1 mg (0.62 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 92 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.30 min (*E*-67), 20.50 min (*Z*-67); 85 % de.

j) HWE-Reaktion bei - 40 °C und 6 ½ d mit LiCl-Zusatz

209.1 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 24.5 mg (0.58 mmol) LiCl und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 92 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.30 min (*E*-67), 20.50 min (*Z*-67); 89 % de.

k) HWE-Reaktion bei - 40 °C und 6 ½ d mit dreifachem LiCl-Zusatz

214.2 mg (0.58 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 64.5 mg (1.52 mmol) LiCl und 69.0 mg (0.31 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt den Ester rac-67 in 92 % Ausbeute (GC).

GC: R_T = 20.30 min (*E*-67), 20.50 min (*Z*-67); 89 % de.

l) HWE-Reaktion bei - 50 °C (Zeit/Umsatz/de)

200.0 mg (0.54 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.35 ml (0.54 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 60.6 mg (0.27 mmol) Ketal 29 wurden bei - 50 °C nach der AAV 1 - aber ohne Lithiumchlorid - in die HWE-Reaktion eingesetzt. Nach 10 min, 14 h, 25 h, 2 d, 3 d, 4 d und 5d entnahm man 0.2 ml des Reaktionsgemisches über eine Kanüle so, daß dieses direkt in der Spritze von 1 ml 1 M Phosphatpufferlösung hydrolysiert wurde. Dazu steckte man ein Septum auf den Reaktionskolben, spülte dann die Kanüle mit Argon vor und steckte schließlich darauf die mit Pufferlösung gefüllte Spritze. Innerhalb eines Bruchteils einer Sekunde wurden die Reaktionslösung entnommen und sofort danach von der Kanüle die Spritze entfernt, die darauf gut durchgeschüttelt wurde. Das Hydrolysat arbeitete man weiter nach der AAV 1 auf. Die Probe, die nach 10 min entnommen wurde, zeigte keinen Umsatz und dokumentierte die Verlässlichkeit des Hydrolyseverfahrens. Das Reaktionsgemisch reinigte man nicht säulenchromatographisch, sondern untersuchte es GC-chromatographisch (Tab. 9).

Tab. 9: Zeitabhängiger Umsatz (GC) von Monoketal 29 und de-Wert (GC) von Olefin 67 bei der HWE-Reaktion von Monoketal 29 mit dem Phosphonat 52 bei - 50 °C.

Reaktionszeit	Umsatz [%] von <u>29</u>	de-Wert [%] von <u>67</u>
10 min	0	
14 h	16	90
25 h	23	90
2 d	39	89
3 d	65	87
4 d	64	87
5 ½ d	70	88

m) HWE-Reaktion bei - 50 °C mit LiCl-Zusatz (Zeit/Umsatz/de)

200.0 mg (0.54 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.35 ml (0.54 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan, 24.6 mg (0.58 mmol) LiCl und 60.6 mg (0.27 mmol) Ketal 29 wurden bei - 50 °C nach der AAV 1 in die HWE-Reaktion eingesetzt. Nach 10 min, 14 h, 25 h, 2 d, 3 d, 4 d und 5d entnahm man 0.2 ml des Reaktionsgemisches über einer Kanüle so, daß dieses direkt in der Spritze mit 1 ml 1 M Phosphatpufferlösung hydrolysiert wurde. Dazu steckte man ein Septum auf den Reaktionskolben, spülte dann die Kanüle mit Argon vor und steckte schließlich darauf die mit Pufferlösung gefüllte Spritze. Innerhalb eines Bruchteils einer Sekunde wurden die Reaktionslösung entnommen und sofort danach von der Kanüle die Spritze entfernt, die darauf gut durchgeschüttelt wurde. Das Hydrolysat arbeitete man weiter nach der AAV 1 auf. Die Probe, die nach 10 min entnommen wurde, zeigte keinen Umsatz und dokumentierte die Verlässlichkeit des Hydrolyseverfahrens. Das Reaktionsgemisch reinigte man nicht säulenchromatographisch, sondern untersuchte es GC-chromatographisch (Tab. 10).

Tab. 10: Zeitabhängiger Umsatz (GC) Monoketal 29 und de-Wert (GC) von Olefin 67 bei der HWE-Reaktion von Monoketal 29 mit dem Phosphonat 52 bei - 50 °C mit LiCl-Zusatz.

Reaktionszeit	Umsatz [%] von <u>29</u>	de-Wert [%] von <u>67</u>
10 min	0	
14 h	26	93
25 h	40	93
2 d	57	91
3 d	69	91
4 d	77	93
5 ½ d	86	92

n) HWE-Reaktion bei - 50 °C mit drei Äquivalenten Phosphonat (Zeit/Umsatz/de)

298.4 mg (0.81 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.52 ml (0.80 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan, 24.6 mg (0.58 mmol) LiCl und 60.6 mg (0.27 mmol) Ketal 29 wurden bei - 50 °C nach der AAV 1 in die HWE-Reaktion eingesetzt. Nach 10 min, 14 h, 25 h, 2 d, 3 d, 4 d und 5d entnahm man 0.2 ml des Reaktionsgemisches über eine Kanüle so, daß dieses direkt in der Spritze mit 1 ml 1 M Phosphatpufferlösung hydrolysiert wurde. Dazu steckte man ein Septum auf den Reaktionskolben, spülte dann die Kanüle mit Argon vor und steckte schließlich darauf die mit Pufferlösung gefüllte Spritze. Innerhalb eines Bruchteils einer Sekunde wurden die Reaktionslösung entnommen und sofort danach von der Kanüle die Spritze entfernt, die darauf gut durchgeschüttelt wurde. Das Hydrolysat arbeitete man weiter nach der AAV 1 auf. Die Probe, die nach 10 min entnommen wurde, zeigt keinen Umsatz und dokumentierte die Verlässlichkeit des Hydrolyseverfahrens. Das Reaktionsgemisch reinigte man nicht säulenchromatographisch, sondern untersuchte es GC-chromatographisch (Tab. 11).

Tab. 11: Zeitabhängiger Umsatz (GC) von Monoketal 29 und de-Wert (GC) von Olefin 67 bei der HWE-Reaktion von Monoketal 29 mit dem Phosphonat 52 bei - 50 °C mit LiCl-Zusatz.

Reaktionszeit	Umsatz [%] von <u>29</u>	de-Wert [%] von <u>67</u>
10 min	0	
14 h	34	92
25 h	50	92
2 d	73	90
3 d	87	89
4 d	89	89
5 ½ d	93	90

o) HWE-Reaktion bei - 40 °C mit ZnCl₂-Zusatz

209.2 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 76.1 mg (0.56 mmol) wasserfreies ZnCl₂ und 69.0 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 6 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

GC: R_T = 20.37 min (*E*-67), 20.58 min (*Z*-67); 22 % de, Ausbeute 4 %.

p) HWE-Reaktion bei - 40 °C mit LDA als Base

212.0 mg (0.58 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 52.1 mg (0.51 mmol) Diisopropylamin und 67.0 mg (0.30 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 3 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

GC: R_T = 20.44 min (*E*-67), 20.63 min (*Z*-67); 85 % de, Ausbeute 80 %.

q) HWE-Reaktion bei - 40 °C in Toluol mit LDA als Base

209.5 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 50.9 mg (0.50 mmol) Diisopropylamin und 72.0 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - statt THF wurde Toluol verwendet - 3 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

GC: $R_T = 20.45$ min (*E*-67), 20.68 min (*Z*-67); 8 % de (*Z*-67 im Überschuß), Ausbeute 92 %.

r) HWE-Reaktion bei - 40 °C in Toluol

209.5 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan und 72.0 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - statt THF wurde Toluol verwendet - 3 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

GC: $R_T = 20.47$ min (*E*-67), 20.69 min (*Z*-67); 1 % de, Ausbeute 94 %.

s) HWE-Reaktion bei - 40 °C in Toluol mit TMEDA-Zusatz

200.0 mg (0.54 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.35 ml (0.53 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 65 mg TMEDA (0.56 mmol) und 72.0 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - statt THF wurde Toluol verwendet - 3 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

GC: $R_T = 20.46$ min (*E*-67), 20.67 min (*Z*-67); 7 % de, Ausbeute 83 %.

t) HWE-Reaktion bei - 40 °C in Toluol mit LDA und TMEDA

209.5 mg (0.57 mmol) racemisches Phosphonat rac-52, 0.37 ml (0.56 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 50.9 mg (0.50 mmol) Diisopropylamin, 75 mg (0.65 mmol) TMEDA und 72.0 mg (0.32 mmol) Ketal 29 wurden bei - 40 °C nach der AAV 1 - statt THF wurde Toluol verwendet - 3 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

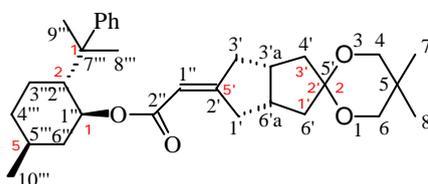
GC: R_T = 20.48 min (*E*-67), 20.68 min (*Z*-67); 39 % de, Ausbeute 91 %.

u) HWE-Reaktion mit (±)-*trans*-(Diethoxyphosphinyl)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexylessigsäureester (50) bei - 60 °C

134 mg (0.34 mmol) racemisches Diethylphosphonat 50, 0.22 ml (0.33 mmol) 1.51 M n-BuLi in n-Hexan und 100 mg (0.45 mmol) Ketal 29 wurden bei - 60 °C nach der AAV 1 4 ½ d in die HWE-Reaktion eingesetzt.

GC: R_T = 20.46 min (*E*-67), 20.68 min (*Z*-67); 83 % de, Ausbeute 4 %.

2.3.2.2 Darstellung von [1*S*]-[1*a*(3'*aR*^{*},5'*E*,6'*aS*^{*}),2*b*,5*a*]]-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-yliden)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-cyclohexylessigsäureester (66)



a) Darstellung des Esters 66 bei - 71 °C (AAV 2)

0.87 ml (1.26 mmol) 1.45 M n-BuLi in n-Hexan wurden zu einer auf - 70 °C abgekühlten Lösung von 0.50 g (1.31 mmol) Phosphonat 21 in 5 ml THF getropft. Nach 15 min Rühren ließ man das

Gemisch innerhalb 30 min auf - 20 °C aufwärmen und kühlte es danach wieder zügig auf - 71 °C ab. Dann wurde eine Lösung von 0.16 g (0.71 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF am Kolbenrand entlang laufend tropfenweise so zugegeben, daß sich die Innentemperatur nicht veränderte. Schließlich spülte man die Kolbenwand mit 1 ml THF ab. Nach 8 d wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 3 ml wassergesättigtem THF zum Reaktionsgemisch abgebrochen. Dieses wurde noch 15 min nachgerührt und dann in 50 ml gesättigte NaCl-Lösung geschüttet. Man schüttelte das Gemisch dreimal mit je 50 ml EE aus und wusch die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 50 ml gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung. Schließlich trocknete man die organische Phase mit MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Das zurückgebliebene Öl wurde mit n-Hexan/EE 2 : 1 chromatographiert. Man erhielt 45 mg (13 %) des α,β -ungesättigten Esters 66 als klare, farblose, glas-harz-artige Substanz, die im Hochvakuum (0.001 mbar) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde. Die Diastereomere konnten auf der analytischen HPLC weder an Kieselgel noch an RP-8/RP-18-Material getrennt werden.

[α]_D = + 17.4 (c = 0.27, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.45 (EE/n-Hexan 4 : 1).

GC: R_T = 22.69 min (*E*-66), 22.96 min (*Z*-66); 94 % de.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.59-1.06 (m, 3 H, Cyclohexyl), 0.69 (s, 3 H, H-7/8), 0.73 (d, 6.4 Hz, 3 H, H-10'''), 0.85 (s, 3H, H-7/8), 1.11-1.53 (m, 4 H, Cyclohexyl), 1.22 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.41 (s, 3 H, H-8'''/9'''), 1.60-1.71 (m, 2 H, Cyclopentyl, Cyclohexyl), 1.92-2.37 (m, 7 H, Cyclopentyl, Cyclohexyl), 2.38-2.53 (m, 1 H, Cyclopentyl), 2.98-3.06 (m, 2 H, 3'a, H-6'a), 3.25 (d, 11.1 Hz, 4 H, H-4, H-6), 5.02-5.12 (td, 10.5, 4.4 Hz, 1 H, H-1''), 5.45 (quin, 1.9 Hz, 1 H, CHCOO), 7.04-7.30 (m, 5 H, Ph).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 5.45 (*E*-66), 5.48 (*Z*-66); 95 % de.

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 22.0 (C-10'''), 22.4 (C-7/8), 22.6 (C-7/8), 26.6 (C-8'''/9'''), 27.0 (C-8'''/9'''), 27.1 (C-3'''/4'''/6'''), 29.9 (C-5), 31.4 (C-5'''), 34.9 (C-3'''/4'''/6'''), 38.3 (C-3'''/4'''/6'''), 39.5 (C-3'a/6'a), 40.1 (C-1'/3'/4'/6'), 40.4 (C-7'''), 41.5 (C-3'a/6'a), 41.6 (C-1'/3'/4'/6'), 41.8 (C-1'/3'/4'/6'), 42.6 (C-1'/3'/4'/6'), 51.1(C-2'''), 71.7, 72.4 (C-4, C-6), 73.3

c) Darstellung des Esters 66 bei - 46 °C

0.50 g (1.31 mmol) Phosphonat 21 in 5 ml THF wurden mit 0.87 ml (1.26 mmol) 1.45 M n-BuLi in n-Hexan und 0.16 g (0.71 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF nach der AAV 2 bei - 46 °C umgesetzt. Nach 3 d war die Reaktion beendet, und man erhielt 278 mg (81 %) Ester 66.

GC: $R_T = 22.70$ min (*E*-66), 22.97 min (*Z*-66); 84 % de.

d) Darstellung von 66 bei - 36 °C

0.46 g (1.20 mmol) Phosphonat 21 in 5 ml THF wurden mit 0.80 ml (1.16 mmol) 1.45 M n-BuLi in n-Hexan und 0.15 g (0.67 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF nach der AAV 2 bei - 36 °C umgesetzt. Nach 3 d war die Reaktion beendet, und man erhielt 288 mg (90 %) des Esters 66.

GC: $R_T = 23.05$ min (*E*-66), 23.33 min (*Z*-66); 80 % de.

e) Darstellung von 66 bei + 6 °C

0.46 g (1.20 mmol) Phosphonat 21 in 5 ml THF wurden mit 0.80 ml (1.17 mmol) 1.46 M n-BuLi in n-Hexan und 0.15 g (0.67 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF nach der AAV 2 bei + 6 °C umgesetzt. Nach 20 h war die Reaktion beendet, und man erhielt 280 mg (87 %) des Esters 66.

GC: $R_T = 23.01$ min (*E*-66), 23.28 (*Z*-66); 46 % de.

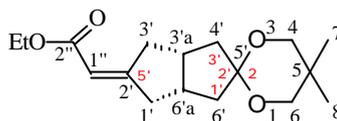
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): $\delta = 5.45$ (*E*-66), 5.48 (*Z*-66); 46 % de.

f) Darstellung von 66 bei + 41 °C

0.45 g (1.18 mmol) Phosphonat 21 in 5 ml THF wurden mit 0.80 ml (1.16 mmol) 1.46 M n-BuLi in n-Hexan und 0.15 g (0.67 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF nach der AAV 2 bei + 41 °C umgesetzt. Nach 5 h war die Reaktion beendet, und man erhielt 280 mg (87 %) des Esters 66.

GC: $R_T = 23.23$ min (*E*-66), 23.52 (*Z*-66); 6 % de.

2.3.2.3 Darstellung von (\pm)-*cis*-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-yliden)essigsäureethylester (*rac*-59)



1.24 g (5.53 mmol) Triethylphosphonoacetat wurden in 5 ml THF gelöst und mit 2.60 ml 1.53 M (3.98 mmol) *n*-BuLi in *n*-Hexan deprotoniert. Die Lösung wärmte man innerhalb 10 min auf 0 °C auf und tropfte dann bei -78 °C eine Lösung von 0.62 g (2.76 mmol) Monoketon 29 in 5 ml THF zu. Innerhalb 16 h wurde das Gemisch auf RT aufgewärmt und danach in 20 ml 1 M Phosphatpufferlösung geschüttet. Darauf schüttelte man die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EE 3 : 1) gereinigt. Man erhielt 730 mg (90 %) Ethylester 59 als klares, farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.60$ (EE/*n*-Hexan 1 : 1).

GC: $R_T = 11.16$ min.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (s, 3H, H-7/8), 0.97 (s, 3H, H-7/8), 1.22-1.31 (t, 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.54-1.71 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.19-2.43 (m, 3 H, Cyclopentyl), 2.49-2.85 (m, 4 H, Cyclopentyl), 2.90-3.05 (m, 1 H, Cyclopentyl), 3.43 (s, 2 H, H-4, H-6), 3.48 (s, 2 H, H-4, H-6), 4.14 (q, 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.75 (s, 1 H, H-1'').

1H -NMR (300 MHz, C_6D_6 , 300 mol% (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol): $\delta = 4.016$ (*E*-59, OCH_2CH_3), 4.020 (*Z*-59, OCH_2CH_3); 0 % ee.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ (CH_2CH_3), 22.4 (C-7/8), 22.5 (C-7/8), 30.0 (C-5), 38.1 (C-1'/3'/4'/6'), 39.3 (C-3'a/6'a), 40.6 (C-1'/3'/4'/6'), 40.9 (C-1'/3'/4'/6'), 41.0 (C-3'a/6'a), 41.5 (C-1'/3'/4'/6'), 59.5 (OCH_2CH_3), 71.6 (C-4/C-6), 72.5 (C-4/C-6), 110.1 (C-5'), 112.6 (C-1''), 166.7 (C-2'), 168.2 (C-2'').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2950, 2860$ (s, CH_3, CH_2), 1715 (s, COO), 1655 (m, C=C), 1475 (m), 1370 (m), 1210 (s, C-O), 1190 (w, Ketal), 1115 (s, Ketal), 1080 (w, Ketal), 1040 (m, Ketal), 1010 (w), 870 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 294 (M^+ , 90), 249 (24), 248 (32), 222 (10), 221 (49), 209 (11), 208 (38), 179 (15), 167 (21), 165 (11), 163 (54), 162 (100), 155 (48), 151 (13), 141 (20), 135 (24), 134 (14), 128 (53), 119 (12), 107 (17), 105 (16), 91 (23), 81 (22), 79 (14), 77 (13), 69 (89), 57 (11), 55 (29), 43 (19), 41 (52), 39 (16).

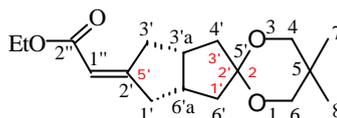
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (294.37)	Ber.	C	69.36	H	8.90
	Gef.	C	69.31	H	9.15

Umesterung des Ethylesters rac-59 zu einer Mischung aus Ester *E*-66 und *Z*-66 (AAV 3) zur Bestimmung des ee-Wertes von 59

Eine Lösung von 13 mg (0.056 mmol) (+)-8-Phenylmenthol (23) in 0.5 ml THF wurde mit 2 Tropfen (0.04 mmol) 1.53 M n-BuLi in n-Hexan und dann mit einer Lösung aus 8.5 mg (0.029 mmol) Ethylester rac-59 in 0.5 ml THF versetzt. Durch Zugabe von 2 Tropfen Wasser wurde die Reaktion nach 1 h abgebrochen. Man entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C), schüttelte die wäßrige Phase mit dreimal je 5 ml EE aus und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 . Schließlich wurde der EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Man erhielt ein Reaktionsgemisch aus zahlreichen Reaktionsprodukten, in dem man aber *E*-66 und *Z*-66 eindeutig durch Koinjektion im GC zuordnen konnte. Die Umesterung wurde ausgehend vom Ethylester rac-59 wiederholt und war reproduzierbar.

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): $R_T = 20.93$ min (HD,), 21.14 min (ND, Z-66);
2 % de.

2.3.2.4 Darstellung des Ethylesters 59 mit 1,3:4,6-Bis-*O*-(phenylmethylen)cyclisch-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-D-mannitolphosphonat (40)



a) Reaktion bei + 10 °C (AAV 4)

101.1 mg (0.21 mmol) Mannitolphosphonat 40 wurden in 3 ml THF gelöst und bei - 70 °C 0.135 ml (0.21 mmol) 1.53 M *n*-BuLi in *n*-Hexan zugetropft. Dann ließ man das Gemisch auf RT aufwärmen, gab es zu einer Lösung aus 47.8 mg (0.21 mmol) Monoketon 29 in 3 ml THF bei + 10 °C unter Rühren zu und spülte die Gefäßwand mit 3 ml THF ab. Nach 65 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 Tropfen Wasser und schließlich 20 ml 1 M Phosphatpufferlösung zur Lösung abgebrochen. Das THF entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C), extrahierte die zurückgebliebene wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml EE, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Das zurückgebliebene Öl wurde chromatographisch mit *n*-Hexan/EE 2 : 1 gereinigt. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) erhielt man 27.5 mg (44 %) Ethylester 59 als klares, viskoses Öl.

GC: $R_T = 11.40$ min

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): $R_T = 21.24$ min (HD, *E*-66), 21.44 min (ND, Z-66); 28 % de.

b) Reaktion bei - 10 °C

100.7 mg (0.21 mmol) Mannitolphosphonat, 0.135 ml (0.21 mmol) 1.53 M n-BuLi in n-Hexan und 46.0 mg (0.21 mmol) Monoketon 29 wurden nach der AAV 4 bei - 10 °C umgesetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion abgebrochen. Die Ausbeute an Ethylester 59 betrug 17.7 mg (29 %).

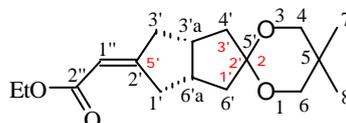
GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): $R_T = 20.80$ min (HD, *E*-66), 21.00 min (ND, *Z*-66); 31 % de.

c) Reaktion bei - 40 °C

100.5 g (0.21 mmol) Mannitolphosphonat, 0.135 ml (0.21 mmol) 1.53 M n-BuLi in n-Hexan und 46.1 mg (0.21 mmol) Monoketon 29 wurden nach der AAV 4 bei - 40 °C umgesetzt. Nach 5 d wurde die Reaktion abgebrochen. Die Ausbeute an Ethylester 59 betrug 17.0 mg (28 %).

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): $R_T = 20.92$ min (HD, *E*-66), 21.13 min (ND, *Z*-66); 40 % de.

2.3.2.5 Darstellung des Ethylesters 59 mit (3*aR*-*trans*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-1*H*-1,3,2-benzodiazaphosphol-2-essigsäureethylester (43)

**a) Reaktion bei 0 °C (AAV 5)**

169 mg (0.62 mmol) Phosphonat 43 wurden in 4 ml THF gelöst und 0.41 ml (0.62 mmol) 1.51 M n-BuLi in n-Hexan bei - 60 °C zugetropft. Man ließ innerhalb 15 min auf 0 °C aufwärmen und tropfte dann 174 mg (0.78 mmol) Monoketon 29 in 5 ml THF langsam zu. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 Tropfen Wasser und 7.5 ml 1 M Phosphatpufferlösung zum Reaktionsgemisch

abgebrochen. Man entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und extrahierte die zurückgebliebene wäßrige Phase dreimal mit je 60 ml EE. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert und der ölige Rückstand mit n-Hexan/EE 2 : 1 chromatographiert. Man erhielt 60 mg (33 %) Ethylester 59 als klares, farbloses Öl.

GC: R_T = 11.26 min

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): R_T = 20.74 min (HD, *E*-66), 20.93 min (ND, *Z*-66); 17 % de.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 300 mol% (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol): δ = 3.996 (*E*-66, OCH₂CH₃), 4.000 (*Z*-66, OCH₂CH₃); 14 % ee

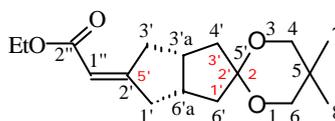
b) Reaktion bei - 50 °C

155 mg (0.57 mmol) Phosphonat 43, 0.32 ml (0.51 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan und 160 mg (0.71 mmol) Monoketon 29 wurden nach der AAV 5 bei - 50 °C zur Reaktion gebracht (bei - 78 °C auch nach 70 h keine Reaktion laut DC). Nach 7 d wurde aufgearbeitet. Man erhielt 25 mg (17 %) des Ethylesters 59.

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): R_T = 20.49 min (HD, *E*-66), 20.68 min (ND, *Z*-66); 53 % de.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 200 mol% (-)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol): δ = 3.714 (*E*-66, OCH₂CH₃), 3.721 (*Z*-66, OCH₂CH₃); 61 % ee.

2.3.2.6 Darstellung des Ethylesters 59 mit (*R*)-4- Oxo-dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-essigsäureethylester (46)



a) Reaktion bei + 0 °C (AAV 6)

50 mg (0.12 mmol) rohes Binaphtholphosphonat 46 in 2 ml THF wurden bei - 60 °C mit 0.075 ml (0.12 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan versetzt und nach 20 min auf 0 °C aufgewärmt. Dazu gab man 27 mg (0.12 mmol) Monoketon 29 in 3 ml THF und schließlich nach 14 h Rühren 25 ml 1 M Phosphatpufferlösung zum Abbruch der Reaktion. Das THF wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Man extrahierte den wäßrigen Rückstand mit dreimal je 30 ml Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Der Rückstand wurde mit n-Hexan/EE 1 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 4 mg (11 %) des Ethylesters 59 als farbloses, viskoses Öl.

GC (Umesterungsproduktgemisch nach der AAV 3): R_T = 20.82 min (HD, *E*-66), 21.05 min (ND, *Z*-66); 81 % de.

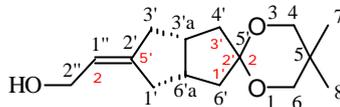
Der de-Wert konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nur einmal bestimmt werden; er kann fehlerhaft sein.

b) Reaktion bei + 20 °C

50 mg (0.12 mmol) Phosphonat 46, 0.075 ml (0.12 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan und 27 mg Monoketon 29 wurden nach der AAV 6 bei RT umgesetzt. Man erhielt nach 16 h Reaktionszeit den Ethylester 59 mit einer Ausbeute von 5 % (GC).

GC (Umesterungsprodukt nach der AAV 3): R_T = 21.19 min (HD, *E*-66), 21.40 min (ND, *Z*-66); 11 % de.

2.4 Darstellung von [3'a*R*-(3'a*a*,5'*E*,6'a*a*)]-2-(Tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-5'(3'*H*)-yliden)-ethanol (73)



2.4.1 Darstellung des Allylkohols 73 aus dem Ester 67 (AAV 7)

35.5 g (76.1 mmol) Ester 67 (91 % de) wurden in 350 ml THF gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung aus 33.25 g (234 mmol) DIBAH in 250 ml n-Hexan versetzt. Dann wurde die Lösung auf RT (innerhalb 1 h) aufgewärmt; nach 5 h war das gesamte Edukt abreagiert (DC). Man kühlte das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C ab und gab tropfenweise 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Nach weiterer Zugabe von 1 Liter ges. NH₄Cl-Lösung entstand ein Gel, das durch Zugabe von 750 ml Wasser etwas verflüssigt wurde. Das Gemisch konnte mit viermal je 500 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt werden, wobei sich die Phasenseparation zwischen gelähnlicher, wäßriger Phase und organischer Phase sehr langsam vollzog. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Das zurückgebliebene gelbe Öl wurde über Kieselgel zuerst, bis der Alkohol 48 abgetrennt war, mit EE/n-Hexan 7 : 2, dann mit EE/n-Hexan 3 : 1 und schließlich mit EE/n-Hexan 1 : 1 chromatographiert. Man erhielt 17.08 g (89 %) Allylkohol 73 als weißen, wachsartigen Feststoff. Außerdem konnte 15.85 g (95 %) enantiomerenreiner Alkohol 48 (Shift-NMR, vgl. Versuch 2.3.1.1 a) gewonnen werden.

Smp.: 36 °C.

[α]_D = + 5.2 (c = 0.80, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.32 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 10.40 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.49-1.60 (m, 2 H, Cyclopentyl),

1.66 (s, 1 H, OH), 2.08-2.34 (m, 4 H, Cyclopentyl), 2.38-2.65 (m, 4 H, Cyclopentyl), 3.45 (d, 12.8 Hz, 4 H, H-4, H-6), 4.02-4.16 (m, 2 H, H-2''), 5.48-5.52 (m, 1 H, H-1'').

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 20 mol% (+)-Eu(hfc)₃): δ = 4.123 (s, *E*-73, H-2''), 4.103 (s, *Z*-73, H-2''); 91 % ee.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (C-7, C-8), 30.1 (C-5), 34.6 (C-1'/3'/4'/6'), 39.2 (3'a/6'a), 40.0 (C-1'/3'/4'/6'), 40.1 (C-3'a/6'a), 40.4 (C-1'/3'/4'/6'), 41.0 (C-1'/3'/4'/6'), 60.6 (C-2''), 71.6 (C-4/6), 72.6 (C-4/6), 109.9 (C-5'), 120.5 (C-1''), 146.8 (C-5').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3400 (s, OH), 2945, 2860 (s, CH₃, CH₂), 1725 (w), 1675 (w, C=C), 1470 (m), 1430 (m), 1395 (m), 1330 (m), 1315 (m), 1240 (m), 1215 (m, Ketal), 1115 (m, Ketal), 1070 (m), 1010 (m, Ketal) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 252 (M⁺, 2), 235 (11), 234 (42), 167 (14), 155 (17), 149 (34), 148 (60), 141 (13), 133 (20), 130 (42), 129 (46), 128 (79), 122 (10), 121 (14), 120 (20), 119 (15), 108 (12), 107 (25), 106 (33), 105 (31), 95 (19), 93 (21), 92 (10), 91 (34), 86 (22), 82 (16), 81 (48), 79 (41), 77 (21), 70 (11), 69 (100), 67 (21), 66 (11), 57 (21), 56 (11), 55 (45), 53 (19), 45 (17), 43 (34), 41 (83), 39 (30).

C ₁₅ H ₂₄ O ₃ (252.35)	Ber.	C	71.39	H	9.59
	Gef.	C	71.43	H	9.55

2.4.2 Darstellung des Allylkohols 73 aus dem Ester 66

Eine Lösung von 290 mg (0.91 mmol) Ester 66 (70 % de) in 5 ml THF wurde bei 0 °C mit 2 ml (2.0 mmol) 1 M DIBAH in n-Hexan gerührt. Man wärmte das Reaktionsgemisch nach 4 h auf Raumtemperatur auf und rührte weitere 14 h nach. Dann arbeitete man nach der AAV 7 auf. Man konnte das (+)-8-Phenylmenthol quantitativ zurückgewinnen und erhielt 140 mg (90 %) Allylkohol 73 als viskoses Öl.

[α]_D = + 5.8 (c = 0.86, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.28$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $R_T = 11.15$ min.

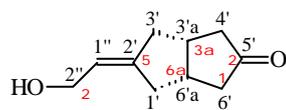
2.4.3 Darstellung des Allylkohols rac-73

14.9 g (0.051 mol) Ethylester rac-59 wurden mit 60 ml (0.34 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid in 200 ml THF nach der AAV 7 umgesetzt. Nach 16 h wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, und man erhielt 11.4 g (89 %) des racemischen Allylkohols rac-73.

DC: $R_f = 0.32$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 20 mol% (+)-Eu(hfc)₃): $\delta = 4.237$ (s, *E*-73, H-2''), 4.218 (s, *Z*-73, H-2''); 0 % ee.

2.5 Darstellung von [3a*R*-(3a*a*,5*E*,6a*a*)]-(Hexahydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2(1*H*)-pentalenon (71)



2.5.1 Darstellung des Ketons 71 (AAV 8)

17.0 g (67.4 mmol) Ketal 73 wurden in 300 ml Aceton gelöst und zu 12.0 g (47.7 mmol) PPTS in 300 ml Aceton bei RT gegeben. Nach 3 d versetzte man die Lösung mit 200 ml 1 M Phosphatpufferlösung, schüttelte gut durch und entfernte schließlich das Aceton im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT). Der wäßrige Rückstand wurde zuerst mit 500 ml und dann mit

zweimal je 250 ml EE extrahiert. Dann wusch man die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 50 ml ges. NaCl-Lösung, trocknete sie mit MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Der Rückstand wurde chromatographisch (n-Hexan/EE 1 : 1, beim Erscheinen des Produkts n-Hexan/EE 1 : 2) gereinigt. Man erhielt 8.25 g (74 %) Keton 71 als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = -1.5$ (c = 1.37, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365} = -33.6$ (c = 1.37, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.26 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 7.99 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.60 (s, 1 H., OH), 1.98-2.12 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.09-2.27 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.36-2.51 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.60-2.88 (m, 4 H, Cyclopentyl), 4.10-4.14 (m, 2 H, H-2''), 5.57 (tquin, 7.1, 2.4 Hz, 1 H, H-1'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 34.4 (C-1'/3'/4'/6'), 39.1 (C-1'/3'/4'/6'), 39.4 (C-3'a/6'a), 39.9 (C-3'a/6'a), 43.5 (C-1'/3'/4'/6'), 44.2 (C-1'/3'/4'/6'), 60.6 (C-2''), 121.9 (C-1'), 145.2 (C-2'), 220.5 (C-5').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3410 (m, OH), 2970, 2840 (m, CH₃, CH₂), 1735 (s, C=O), 1680 (w, C=C), 1435 (m), 1405 (m), 1290 (w), 1240 (w), 1175 (w), 1150 (m), 1080 (w), 1020 (w), 995 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 166 (M⁺, 41), 148 (28), 133 (10), 130 (12), 122 (21), 121 (47), 120 (12), 108 (10), 107 (11), 106 (18), 105 (30), 96 (21), 95 (100), 93 (19), 92 (12), 91 (55), 83 (14), 82 (36), 81 (22), 80 (30), 79 (74), 78 (22), 77 (39), 70 (12), 69 (11), 67 (28), 66 (14), 65 (18), 55 (27), 53 (28), 51 (19), 43 (38), 41 (68), 39 (58).

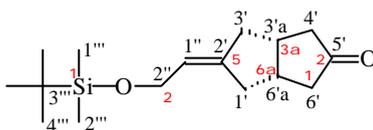
C ₁₀ H ₁₄ O ₂ (166.22)	Ber.	C	72.26	H	8.49
	Gef.	C	72.06	H	8.62

2.5.2 Darstellung des Ketons rac-71

13.5 g (53.5 mmol) Ketal rac-73 wurden mit 8.0 g (31.8 mmol) PPTS in 250 ml Aceton umgesetzt. Nach 20 h wurde nach der AAV 8 aufgearbeitet. Man erhielt 6.97 g (78 %) Keton rac-71 als klares, farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.26$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

2.6 Darstellung von [3a*R*-(3a*a*,5*E*,6a*a*)]-5-[2-[[*(1,1*-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-2(1*H*)-pentalenon (72)



2.6.1 Darstellung des Silylethers 72 (AAV 9)

8.2 g (49 mmol) Allylkohol 71 wurden bei RT in 200 ml DMF gelöst und mit einer Lösung von 27.0 g (179 mmol) ^tButyldimethylsilylchlorid und 20.5 g (301 mmol) Imidazol in 200 ml DMF versetzt. Nach laufender DC-Kontrolle und sukzessiver Zugabe von weiteren 98.0 g (650 mmol) Silylchlorid und 32.0 g (470 mmol) Imidazol zum Reaktionsgemisch innerhalb 4 d war der Umsatz vollständig. Die hellbraune Lösung gab man in 1 l 1 M Phosphatpufferlösung und schüttelte das Gemisch einmal mit 1 l und zweimal mit je 500 ml Cyclohexan aus. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert. Bei 25 °C und 0.1 mbar destillierte man das nicht reagierte Silylchlorid ab und reinigte das zurückgebliebene Öl säulenchromatographisch mit n-Hexan/EE 4 : 1. Man erhielt 9.98 g (73 %) Silylether 72 als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +4.1$ ($c = 1.38$, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.65$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $R_T = 10.15$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 6 H., H-1''', H-2'''), 0.90 (s, 9 H, H-4'''), 1.97-2.15 (m, 4 H, Cyclopentyl), 2.35-2.49 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.54-2.87 (m, 4 H, Cyclopentyl), 4.10-4.15 (m, 2 H, H-2''), 5.48 (tquin, 7.1, 2.4 Hz, 1 H, H-1'').

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 60 mol% (+)-Eu(hfc)₃): $\delta = 0.973$ (*E*-72, ^tBu), 0.976 (*Z*-72, ^tBu); 88 % ee.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ (C-1''', C-2'''), 18.4 (C-3'''), 26.00 (C-4'''), 34.5 (C-1'/3'/4'/6'), 39.0 (C-1'/3'/4'/6'), 39.4 (C-3'a/6'a), 40.0 (C-3'a/6'a), 43.4 (C-1'/3'/4'/6'), 44.2 (C-1'/3'/4'/6'), 61.4 (C-2''), 122.7 (C-1'), 142.8 (C-2'), 220.1 (C-5').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2955, 2930, 2895, 2855$ (s, CH₃, CH₂), 1740 (s, C=O), 1680 (w, C=C), 1470 (m), 1460 (m), 1435 (m), 1405 (m), 1255 (m, C-OSi), 1100 (m, Si-O-C), 1060 (m), 835 (s), 775 (s, Si-CH₃) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 265 (M^+ -CH₃, 3), 224 (18), 223 (M^+ -^tBu, 100), 155 (12), 131 (54), 105 (10), 91 (14), 75 (80), 73 (15), 41 (9).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (280.48)	Ber.	C	68.52	H	10.06
	Gef.	C	68.38	H	10.11

2.6.2 Darstellung des Silylethers rac-72

6.97 g (41.9 mmol) racemisches Keton rac-71 und 8.5 g (125 mmol) Imidazol in 270 ml DMF wurden bei 0 °C mit einer Lösung von 20.6 g (137 mmol) ^tButyldimethylsilylchlorid in 270 ml DMF versetzt. Nach 5 h wurde wie in der AAV 9 aufgearbeitet. Man erhielt 8.5 g (72 %) Silylether rac-72

als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.65$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

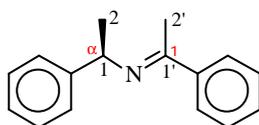
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 60 mol% (+)-Eu(hfc) $_3$): $\delta = 0.957$ (*E*-72, ^tBu), 0.959 (*Z*-72, ^tBu);
4 % ee.

2.7 Einführung der *w*-Seitenkette durch asymmetrische Deprotonierung

2.7.1 Darstellung der enantiomerenreinen Amine

2.7.1.1 Darstellung von [*R*-(*R*^{*},*R*^{*})]- α -Methyl-*N*-(1-phenylethyl)benzenmethanamin (19)

a) Darstellung von (*R*)- α -Methyl-*N*-(1-phenylethyliden)benzenmethanamin (87)



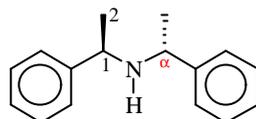
Eine Lösung von 100.0 g (825 mmol) (+)-(*R*)-Phenylethylamin, 99.2 g (826 mmol) Acetophenon und 1.0 g (5.81 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 500 ml Toluol wurde 18 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Es wurden 13.1 ml (88 %) H_2O abgeschieden. Schließlich wusch man die Mischung dreimal mit je 30 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit je 50 ml gesättigter NaCl -Lösung. Nach der Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 50 °C) abdestilliert. Das zurückgebliebene gelbe, viskose Öl trocknete man zuerst 2 h im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar), bevor man es bei 125-130 °C und 0.45 mbar fraktionierend destillierte. Man erhielt 139.5 g (76 %) Amin 87 als klares, viskoses Öl.

GC: $R_T = 10.39$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (d, 6.8 Hz, 3 H, H-2), 2.24 (s, 3 H, H-2'), 4.82 (q, 6.4 Hz, 1 H, H-1), 7.17-7.48 (m, 10 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (C-2), 25.3 (C-2'), 60.0 (C-1), 125.9, 126.6, 126.8, 126.9, 127.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.5 (C-o, C-m, C-p), 141.6 (C-i), 146.4 (C-i), 163.5 (C-1').

b) Darstellung von $[R-(R^*,R^*)]$ - α -Methyl-N-(1-phenylethyl)benzolmethanamin (19)



139.5 g (625 mmol) Amin 87 wurden mit 2.0 g 10 %-Palladium/Kohle in 200 ml THF unter starkem Schütteln mit 13 l H_2 hydriert. Die Suspension filtrierte man über Kieselgur und wusch dieses mit 100 ml THF nach. Dann wurde das Lösungsmittel aus den vereinigten Lösungen im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wurde bei 95-105 °C und 0.04 mbar fraktionierend destilliert. Man erhielt 132.4 g (94 %) Amin 19 als klares, viskoses Öl. Dieses wurde in 1.8 l, 90 °C heißer 0.5 M Salzsäure gelöst und bei RT das gebildete Hydrochlorid auskristallisiert. Das ausgefallene Kristalle kristallisierte man weitere zweimal aus je 900 ml Wasser um. Schließlich erhielt man 2-3 cm lange, rosa Nadeln, die man mit 500 ml 3 M Natronlauge versetzte. Das Gemisch wurde dreimal mit je 200 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO_4 , entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und destillierte den Rückstand im Kugelrohr (0.1 mbar, 80-100 °C). Man erhielt 81.2 g (58 %) Amin 19 als klares, farbloses, viskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}} = +172.4$ ($c = 1.09$, CH_2Cl_2).

GC: $R_{\text{T}} = 11.43$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, 6.8 Hz, 6 H, H-2), 1.58 (s, 1 H, NH), 3.49 (q, 6.4 Hz, 2 H, H-1), 7.17-7.35 (m, 10 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.1$ (C-2), 55.2 (C-1), 126.8 (C-o), 126.9 (C-p), 128.5 (C-m), 145.9 (C-i).

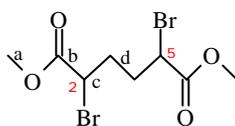
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3080, 3060, 3025$ (m, Ph), 2980, 2925, 2870 (s, CH_3, CH_2), 1605 (w, Ph), 1495 (m, NH), 1450 (s), 1370 (m), 1205 (w), 1125 (m), 1025 (m), 765 (s), 700 (s), 545 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 225 (M^+ , 2), 211 (11), 210 (66), 149 (11), 120 (15), 106 (78), 105 (100), 104 (16), 103 (14), 79 (29), 78 (11), 77 (31), 71 (14), 69 (13), 57 (29), 55 (21), 51 (14).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$ (225.33)	Ber.	C	85.29	H	8.50	N	6.22
	Gef.	C	85.45	H	8.62	N	6.15

2.7.1.2 Darstellung von (2*R-trans*)-2,5-Bis(methoxymethyl)pyrrolidin (**84**)

a) Darstellung von 2,5-Dibromohexansäuredimethylester (**92**)



250 g (1.71 mol) Adipinsäure wurden mit 500 g (4.20 mol) Thionylchlorid 20 h bei 60 °C unter Rückfluß gerührt. Das nicht abreagierte Thionylchlorid wurde bei 40 °C und 15 mbar in eine Kühlfalle abgezogen. Dann tropfte man zum zurückbleibenden viskosen, gelblichen Öl bei 60 °C innerhalb 19 h 625 g (3.91 mol) Brom zu und rührte die Mischung 4 h nach. Das überschüssige Brom wurde durch eine Waschflasche mit gesättigter NaHSO_3 -Lösung gesaugt. Das zurückgebliebene Reaktionsgemisch gab man langsam in 1.5 l Methanol, wobei sich die methanolische Lösung stark erwärmte. Schließlich wurde sie nach 16 h Rühren in 1.5 l Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase schüttelte man dreimal mit je 600 ml Methylenchlorid aus, wusch die vereinigten organischen Phasen mit je 100 ml gesättigter NaHSO_3 -Lösung, NaHCO_3 -Lösung und Wasser und trocknete mit NaSO_4 . Dann wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert. Man erhielt 481.0 g (85 %) des rohen Esters **92** als gelbliches Öl.

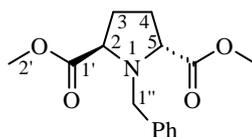
GC: $R_T = 7.94$ min (45 %), 9.55 min (55 %) (meso, d und l).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00\text{-}2.36$ (m, 4 H, H-d), 3.80 (s, 3 H, H-a), 3.81 (s, 3 H, H-a), 4.22-4.32 (m, 2 H, H-c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.2$ (C-d), 32.4 (C-d), 44.2 (C-c), 44.3 (C-c), 53.1 (C-a), 169.6 (C-b).

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2960$ (s, CH_2), 2850 (w), 1745 (s, COO), 1440 (s), 1365 (w), 1275 (s), 1200 (s), 1160 (s), 995 (w) cm^{-1} .

b) Darstellung von (\pm)-*trans*-1-(Phenylmethyl)-2,5-pyrrolidindicarbonsäuredimethylester (rac-93**)**



Zu 481.0 g (1.45 mol) rohem Ester 92 in 800 ml Toluol wurden 523 ml (4.79 mol) Benzylamin innerhalb 4 h bei RT zugetropft und anschließend die Mischung bei 80 °C 2 h gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches filtrierte man das ausgefallene Benzylaminhydrochlorid ab und wusch dieses mit 400 ml Toluol nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Nach fraktionierender Destillation des Rückstandes bei 142-163 °C und 0.015 mbar erhielt man 200 g (49 %) des Pyrrolidindicarbonsäuredimethylesters *trans*- und *cis*-**rac-93**. Die Diastereomere wurden über MPLC mit Ammoniak-gesättigtem Cyclohexan-Essigester-Gemisch 4 : 1 (R_f : 0.18 (*cis*-Isomer), 0.31 (*trans*-Isomer)) getrennt. Man erhielt 84.6 g (21 %) **rac-93** als farbloses Öl.

DC: R_f (*trans*) = 0.31 (EE/n-Hexan 4 : 1, NH_3 -gesättigt).

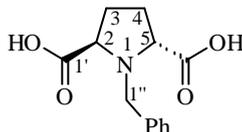
GC: $R_T = 14.71$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.84-1.99 (m, 2 H, H-3, H-4), 2.20-2.38 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.62 (s, 6 H, H-2'), 3.78-3.87 (m, 3 H, H-1'', H-2, H-5), 3.97 (d, 13 Hz, 1 H, H-1''), 7.19-7.34 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.4 (C-3, C-4), 51.5 (C-2'), 54.1 (C-1''), 63.4 (C-2, C-5), 127.2 (C-p), 128.2 (C-o), 129.0 (C-m), 138.5 (C-i), 174.5 (C-1').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3090, 3060, 30150 (w, Ph), 2940 (s, CH_2), 2840 (w), 1740 (s, COO), 1450 (m), 1430 (m), 1360 (w), 1275 (w), 1205 (s), 1150 (s, C-O-CO₃), 1000 (m), 740 (m), 705 (m) cm^{-1} .

c) Darstellung von (2*R*-*trans*)-1-(Phenylmethyl)-2,5-pyrrolidindicarbonsäure (94)



84.6 g (0.31 mol) Ester *trans*-rac-93 wurden zu einem Gemisch aus 400 ml Wasser, 275 ml Methanol und 35 g (0.62 mol) KOH gegeben und die Mischung 30 h gerührt. Danach destillierte man das Methanol im Rotationsverdampfer ab (15 mbar, 40 °C), extrahierte die zurückgebliebene wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Ether und stellte mit 5 M Salzsäure den pH-Wert auf 2 ein. Man engte die wäßrige Phase im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) auf 150 ml ein, filtrierte die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisierte diese aus 500 ml Ethanol um. Nach Trocknen der abfiltrierten Kristalle im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar, RT) erhielt man 60.6 g (78 %) Dicarbonsäure rac-94 als farblose Kristalle.

60.0 g (0.24 mol) der Dicarbonsäure rac-94 wurden mit 39.7 g (0.24 mol) (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin in 1.2 l Ethanol gegeben und die Mischung 7 h zum Rückfluß erhitzt. Die bei RT ausgefallenen Kristalle wurden noch viermal aus je 300 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 15.8 g (32 %) des gewünschten weißen Salzes ($[\alpha]_D = + 26.8$ (c = 1.02, MeOH)) mit einem Schmelzpunkt von 216 °C.

13.0 g (31.4 mmol) dieses Salzes wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 17 ml 4 M (68 mmol) Natronlauge versetzt, so daß der pH > 10 war. Dann extrahierte man das Gemisch dreimal mit je 150 ml CH_2Cl_2 , säuerte die wäßrige Phase mit 35 ml 2 M (70 mmol) Salzsäure auf pH 1-2 an und destillierte das Wasser im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Im Ölpumpenvakuum (0.1

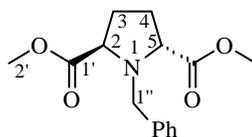
mbar) wurde der zurückgebliebene weiße Feststoff bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhielt 7.8 g (100 %) Dicarbonsäure 94 mit einer Gesamtausbeute von 25 %.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.26-2.34 (m, 2 H, H-3, H-4), 2.50-2.60 (m, 2 H, H-3, H-4), 4.44-4.58 (m, 2 H, H-2, H-5), 4.67 (d, 12.9 Hz, 1 H, H-1''), 4.78 (d, 12.9 Hz, 1 H, H-1''), 7.41-7.56 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): δ = 29.2 (C-3, C-4), 57.8 (C-1''), 67.3 (C-2, C-5), 131.7, 132.7, 133.4 (Ph), 171.9 (C-1').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 (s, NH), 3095, 3035, 3010 (w, Ph), 2960 (s, CH₂), 2850 (m), 1730 (s, COO), 1670 (s), 1465 (m), 1390 (m), 1345 (w), 1305 (m), 1250 (m), 1220 (m), 1150 (s, C-O-CO₃), 1070 (m), 1000 (s), 930 (m), 765, 750 (s), 730 (m), 695 (m), 660 (m), 535 (m), 495 (m) cm⁻¹.

d) Darstellung von (2*R*-*trans*)-1-(Phenylmethyl)-2,5-pyrrolidindicarbonsäuredimethyl-ester (93)



7.8 g (31.3 mmol) Dicarbonsäure 94 wurden in 70 ml Methanol suspendiert und tropfenweise bei -10 °C mit 19 ml (260 mmol) Thionylchlorid versetzt, wobei sich das Gemisch gelb färbte. Dann wurde es 4 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend saugte man das MeOH und Thionylchlorid bei 0.15 mbar in eine Kühlfalle, versetzte den zurückgebliebenen weißen Feststoff mit 80 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und schüttelte das Gemisch viermal mit je 60 ml CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) entfernt. Dann wurde das zurückgebliebene zähflüssige, gelbe Öl durch Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 50-80 °C) gereinigt. Man erhielt 7.0 g (81 %) Dimethylester 93 als klares, farbloses Öl.

[α]_D = +108.1 (c = 1.48, CHCl₃).

DC: $R_f = 0.32$ (EE/n-Hexan 1 : 3).

GC: $R_T = 10.12$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.85\text{-}2.00$ (m, 2 H, H-3, H-4), $2.22\text{-}2.40$ (m, 2 H, H-3, H-4), 3.64 (s, 6 H, H-2'), 3.78 (d, 13.1 Hz, 1 H, H-1''), $3.81\text{-}3.89$ (m, 2 H, H-2, H-5), 3.97 (d, 13.1 Hz, 1 H, H-1''), $7.20\text{-}7.36$ (m, 5 H, Ph).

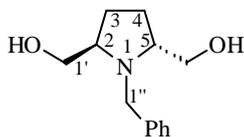
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 60 mol% (+)-Eu(hfc)₃): $\delta = 4.258$ (*R*-93, H-2'), 4.312 (*S*-93, H-2'); > 95 % ee.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.4$ (C-3, C-4), 51.5 (C-2'), 54.1 (C-1''), 63.4 (C-2, C-5), 127.2 , 128.2 , 129.0 (C-m, C-o, C-p), 138.5 (C-i), 174.7 (C-1').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3090$, 3060 , 3030 (w, Ph), 2950 (s, CH_2), 2880 (w), 2840 (w), 1740 (s, COO), 1455 (m), 1435 (m), 1360 (w), 1275 (w), 1205 (s), 1150 (s, C-O-CO₃), 995 (m), 750 (m), 700 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 277 (M^+ , 2), 218 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 60), 158 (2), 131 (2), 104 (2), 91 (100), 65 (11), 43 (18).

e) Darstellung von (2*R*-*trans*)-1-(Phenylmethyl)-2,5-pyrrolidindimethanol (95)



6.9 g (24.9 mmol) Ester 93 wurden in 40 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 1.56 g (41.1 mmol) LiAlH_4 in 300 ml THF getropft. Man ließ 15 h bei RT Rühren und gab bei 0°C 1.5 ml Wasser, nach 10 min 1.5 ml 4 M Natronlauge und nach weiteren 10 min 6.2 ml Wasser zum Reaktionsgemisch tropfenweise zu. Das Hydrolysat wurde schließlich über Celite filtriert. Dann wusch man den Rückstand mit 400 ml 80°C heißem THF, engte das Filtrat im Rotationsverdampfer (15

mbar, 30 °C) ein, versetzte den Rückstand mit 40 ml gesättigter NaCl-Lösung und schüttelte das Gemisch viermal mit je 50 ml Ether aus. Die vereinigten etherischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und der Ether im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert. Schließlich wurde das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr (0.1 mbar, 50-80 °C) destilliert. Man erhielt 5.09 g (92 %) Diol 95 als klares, zähflüssiges Öl.

[a]_D = + 39.1 (c = 1.08, CHCl₃).

DC: R_f = 0.26 (EE).

GC: R_T = 10.38 min.

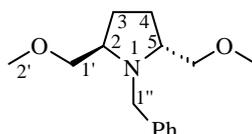
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78-1.86 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.90-2.04 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.14-3.23 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.50-3.64 (m, 4 H, H-1'), 3.87 (s, 2 H, H-1''), 7.20-7.36 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.1 (C-3, C-4), 51.6 (C-1''), 61.9 (C-1'), 62.1 (C-2, C-5), 127.1, 128.1, 128.5 (C-m, C-o, C-p), 139.6 (C-i).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3360 (s, OH), 3090, 3060, 3030 (w, Ph), 2950, 2880 (s, CH₂), 1455 (s), 1370 (m), 1215 (m), 1160 (w), 1130 (w), 1070 (w), 1030 (s), 740 (s), 700 (s) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 221 (M⁺, 0.4), 191 (8), 190 (M⁺-CH₂OH, 64), 92 (8), 91 (100), 65 (11), 43 (4), 41 (4), 39 (4).

f) Darstellung von (2*R*-trans)-2,5-Bis(methoxymethyl)-1-(phenylmethyl)pyrrolidin (144)



4.98 g (22.5 mmol) Diol 95 wurden in 80 ml THF gelöst und in kleinen Portionen bei 0 °C 2.3 g

Experimenteller Teil

(77 mmol) 80 %iges NaH in Mineralöl gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurden 4.3 ml (69 mmol) und nach 16 h nochmals 1.2 ml MeI (19 mmol) zu der Reaktionsmischung getropft. Man wärmte diese auf 50 °C auf und destillierte nach 20 min das THF und nicht reagiertes MeI bei 15 mbar ab. Der Rückstand wurde in 50 ml Methylenchlorid suspendiert und das nicht reagierte NaH wurde mit 100 ml gesättigter 0 °C kalter NaCl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase schüttelte man viermal mit je 150 ml CH₂Cl₂ aus und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄. Im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückgebliebene Öl wurde zweimal kugelrohrdestilliert (0.1 mbar, 60-80 °C). Man erhielt 4.60 g (82 %) Ether 144 als farbloses, klares Öl.

[a]_D = + 85.6 (c = 1.13, CHCl₃).

DC: R_f = 0.54 (EE/n-Hexan 1 : 1).

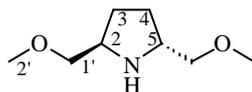
GC: R_T = 9.31 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.76 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.90-2.06 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.12-3.23 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.24-3.36 (m, 4 H, H-1'), 3.28 (s, 6 H, H-2'), 3.88 (d, 14.1 Hz, 1 H, H-1''), 4.01 (d, 14.1 Hz, 1 H, H-1''), 7.16-7.41 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.3 (C-3, C-4), 52.7 (C-1''), 59.0 (C-2'), 60.5 (C-2, C-5), 74.6 (C-1'), 126.5, 128.1, 128.2 (C-m, C-o, C-p), 140.8 (C-i).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3090, 3060, 3030 (w, Ph), 2920, 2870, 2830 (s, CH₂, CH₃), 1695 (w), 1455 (m), 1370 (w), 1350 (w), 1200 (m), 1115 (s, C-O-C), 960 (w), 735 (m), 700 (s) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 249 (M⁺, 0.7), 205 (9), 204 (M⁺-CH₂OCH₃, 68), 92 (9), 91 (100), 80 (4), 71 (6), 70 (5), 65 (11), 61 (4), 55 (4), 45 (12), 43 (27), 40 (6).

g) Darstellung von (2*R*-*trans*)-2,5- Bis(methoxymethyl)pyrrolidin (84)

4.40 g (17.6 mmol) Diether 144 wurden mit 1.0 g 10 %-Palladium-Kohle, 2.2 ml (38.4 mmol) Essigsäure und 180 ml Methanol versetzt und unter starkem Schütteln mit Wasserstoff bei Normaldruck hydriert. Nach 36 h filtrierte man den Katalysator über Celite ab und wusch mit 200 ml Methanol nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert und der Rückstand in Ether gelöst. Dann leitete man 60 min gasförmiges HCl in die Lösung ein, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) wurde der Ether abdestilliert und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 50 ml Ether und 25 ml CH₂Cl₂ bei - 78 °C dreimal umkristallisiert. Die ausgefallenen Kristalle versetzte man mit 50 ml 2 M (0.1 mol) Natronlauge und schüttelte dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zweimal kugelrohrdestilliert (0.1 mbar, 40-60 °C). Man erhielt 1.93 g (69 %) Amin 84 als farblose, klare Flüssigkeit.

$[\alpha]_D = - 8.4$ (c = 3.07, EtOH), $[\alpha]_{365} = - 12.3$ (c = 3.07, EtOH).

DC: R_f = 0.05 (EE).

GC: R_T = 2.61 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.36-1.52 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.80-1.95 (m, 2 H, H-3, H-4), 2.35 (s, 1 H, NH), 3.21-3.32 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.32-3.46 (m, 4 H, H-1'), 3.36 (s, 6 H, H-2').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (C-3, C-4), 56.8 (C-2, C-5); 58.9 (C-2'), 76.3 (C-1').

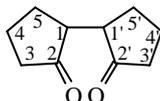
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3350 (m, NH), 2930, 2870, 2830 (s, CH₂, CH₃), 1455 (s), 1415 (w), 1385 (w), 1200 (m), 1110 (s, C-O-C), 970 (m), 935 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 159 (M^+ , 0.7), 128 ($M^+ - OCH_3$, 0.7), 115 (6), 114 (100), 83 (5), 82 (65), 80 (9), 71 (38), 56 (8), 55 (63), 54 (6), 45 (26), 42 (20), 41 (34), 39 (6).

C ₈ H ₁₇ NO ₂ (159.23)	Ber.	C	60.35	H	10.76	N	8.80
	Gef.	C	59.87	H	10.85	N	8.72

2.7.1.3 Darstellung von [3a*R*-(3a*a*,4a*b*,7a*b*,7b*a*)]-Decahydro-1*H*-dicyclopenta[*b,d*]-pyrrol (85)

a) Darstellung von [1,1'-Bicyclopentyl]-2,2'-dion (96)



1200 ml (13.6 mol) Cyclopentanon und 125 ml (0.68 mmol) Di-^tbutylperoxid erhitzte man in einem Autoklaven 5 h auf 150 °C, wobei sich ein Druck von 6 bar einstellte. Das nicht reagierte Cyclopentanon wurde aus dem Reaktionsgemisch (15 mbar, 40 °C) abdestilliert (1050 ml (11.9 mol)) und nochmals zur Reaktion in den Autoklaven mit 110 ml (0.60 mmol) Di-^tbutylperoxid gegeben. Nach erneutem Entfernen des Cyclopentanons wurden die Rückstände aus beiden Destillationen vereinigt und fraktioniert destilliert (0.03 mbar, 105-140 °C). Man erhielt 89.0 g (4 %) einer gelben, viskosen Flüssigkeit, die zum größten Teil nach 24 h kristallisierte.

DC: R_f = 0.26, 0.33 (meso, rac, EE/n-Hexan 1 : 8).

GC: R_T = 7.76, 8.11 min (rac, meso).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52-1.90 (m, 4 H, H-4, H-4'), 1.98-2.40 (m, 8 H, H-3, H-3', H-5, H-5'), 2.49-2.59 (m, 1 H, H-1/1'), 2.61-2.71 (m, 1 H, H-1/1').

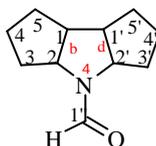
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (C-4/4'), 20.9 (C-4/4'), 25.4 (C-5/5'), 26.8 (C-5/5'), 38.0 (C-3/3'), 38.2 (C-3/3'), 48.5 (C-1/1'), 49.3 (C-1/1'), 218.9 (C-2/2'), 219.9 (C-2/2').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2890 (s, CH₂), 1730 (C=O), 1455 (m), 1395 (m), 1265 (m), 1165 (m), 1145 (m), 1115 (m), 1000 (m), 820 (m), 600 (m), 560 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 166 (M⁺, 27), 123 (10), 110 (20), 97 (14), 95 (16), 84 (94), 83 (100), 82 (27), 81 (12), 79 (14), 68 (16), 67 (32), 55 (36), 54 (25), 53 (13), 41 (31), 39 (32).

C ₁₀ H ₁₄ O ₂ (166.22)	Ber.	C	72.26	H	8.49
	Gef.	C	72.51	H	8.74

b) Darstellung von Decahydro-4*H*-dicyclopenta[*b,d*]pyrrol-4-carboxaldehyd (97)



98.0 g (0.59 mol) Diketon 96, 50 ml (1.33 mol) Ameisensäure und 103 ml (2.59 mol) Formamid wurden in einem auf 165 °C vorgeheizten Ölbad 3 h unter Blasenentwicklung erhitzt. Das Reaktionsgemisch neutralisierte man mit 35 ml 4 M (0.14 mmol) Natronlauge und extrahierte fünfmal mit je 100 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) wurde der Rückstand bei 0.025 mbar und 105-110 °C destilliert. Man erhielt 39.0 g (37 %) Amid 97 als gelbliche, fluoreszierende Flüssigkeit.

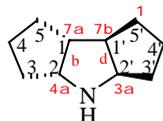
GC: R_T = 8.73 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38-1.94 (m, 8 H, H-4, H-4', H-5, H-5'), 1.95-2.44 (m, 4 H, H-3, H-3'), 2.44-2.58 (m, 1 H, H-1/1'), 2.72-2.83 (m, 1 H, H-1/1'), 4.13-4.21 (m, 1 H, H-2/2'), 4.23-4.40 (m, 1 H, H-2/2'), 8.21 (s, 1 H, H-1'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, Racemat): δ = 24.4 (C-4/4'), 24.9 (C-4/4'), 32.8 (C-3/3'/5/5'), 33.2 (C-3/3'/5/5'), 33.3 (C-3/3'/5/5'), 35.4 (C-3/3'/5/5'), 48.6 (C-1/1'), 50.5 (C-1/1'), 62.7 (C-2/2'), 63.8 (C-2/2'), 161.0 (C-1'').

GC-MS: m/z (%) = 179 (M^+ , 35), 151 (14), 150 (100), 122 (25), 111 (32), 94 (9), 80 (15), 67 (21), 41 (19), 39 (9).

c) Darstellung von [**3aR**-(**3a a**,**4a b**,**7a b**,**7b a**)]-Decahydro-1*H*-dicyclopenta[*b,d*]pyrrol (**85**)



39.0 g (218 mmol) Amid 97 wurden mit 6.7 g (119 mmol) KOH in 110 ml Ethanol versetzt und 15 h zum Rückfluß erhitzt. Das Ethanol entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und versetzte die zurückgebliebene braune Flüssigkeit mit 100 ml 1 M (100 mmol) Salzsäure. Dann wurde das Gemisch zweimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen extrahierte man zweimal mit je 50 ml 1 M (50 mmol) Salzsäure, wusch sie mit zweimal je 50 ml NaCl-Lösung, trocknete sie mit $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C). Man erhielt 12.0 g rohes (\pm)-Formamid rac-97.

Dieses wurde mit 19.0 g (338 mmol) KOH in 70 ml EtOH versetzt und 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des EtOH im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) gab man zum dunkel gefärbten Rückstand 100 ml Wasser und schüttelte das Gemisch zweimal mit je 100 ml Ether aus. Die vereinigten Etherphasen wurden zweimal mit je 50 ml NaCl-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und der Ether im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert. Schließlich wurde der Rückstand bei 15 mbar und 87 °C fraktionierend destilliert. Man erhielt 9.1 g (60 mmol, 28 %) Tricyclamin rac-85 als farbloses Öl.

Das Destillat wurde in 10 ml 50 °C warmen Chloroform gelöst und mit 4.6 g (30.2 mmol) (*S*)-(+)-Mandelsäure in 10 ml 50 °C warmen Aceton versetzt. Dann kristallisierte man die bei RT nach 16 h ausgefallenen Kristalle noch dreimal aus je 40 ml Aceton/Chloroform (1 : 1) um, bis man lange weiße Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 145 °C erhielt. Im NMR-Spektrum des Salzes waren die Signale des diastereomeren Salzes nicht mehr zu sehen.

Die Kristalle wurden mit 50 ml 4 M (200 mmol) Natronlauge versetzt und die Mischung zweimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Dann trocknete man die vereinigten Etherphasen mit $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C). Schließlich wurde der Rückstand kugelrohrdestilliert (0.1 mbar, 50 °C). Man erhielt 1.78 g (11 %) (*R*)-Tricyclamin (**85**) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +40.0$ ($c = 1.15$, EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33\text{-}1.54$ (m, 6 H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5'), 1.62-1.84 (m, 7 H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-N), 2.13-2.23 (m, 2 H, H-1, H-1'), 3.70-3.78 (m, 2 H, H-2, H-2').

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , (+)-Mandelsäuresalz): 3.76-3.85 (m, H-2, H-2'), 3.35-3.48 (m, H-2, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.3$ (C-4, C-4'), 33.3, 34.3 (C-3, C-3', C-5, C-5'), 52.1 (C-1, C-1'), 64.8 (C-2, C-2').

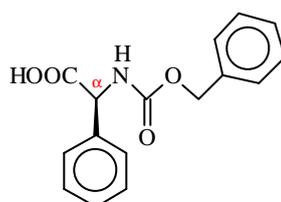
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3280$ (m, NH), 2945, 2860 (s, CH_2), 1465 (m), 1435 (m), 1330 (w), 1160 (w), 1105 (w), 1065 (w), 900 (w) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 151 (M^+ , 35), 123 (14), 122 (100), 108 (14), 94 (11), 80 (15), 67 (7), 56 (9), 41 (9).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$ (151.25)	Ber.	C	79.41	H	11.33	N	9.26
	Gef.	C	79.40	H	11.63	N	9.17

2.7.1.4 Darstellung von (*S*)- α -Phenyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-piperidinetanamin (79)

a) Darstellung von (*S*)- α -[[[(Phenylmethoxy)carbonyl]amino]benzoesigsäure (88)



77.1 g (0.51 mol) *S*-(+)-Phenylglycin wurden in 134 ml 4 M (0.54 mol) Natronlauge und 20 ml Wasser gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann tropfte man 100 g (0.59 mol)

Chlorameisensäurebenzylester über einen Zeitraum von 45 min so zu, daß die Innentemperatur des Reaktionsgemisches 10 °C nicht überstieg. Dabei bildete sich ein voluminöser weißer Niederschlag, der auch nach Zugabe von 130 ml 4 M (0.52 mol) Natronlauge und 220 ml Wasser nicht gelöst werden konnte. Deshalb wurde die Suspension nach zehnmütigem Rühren abfiltriert, wobei sich das klare, gelbe Filtrat nach 12 h Stehen erneut trübte. Die Mischung filtrierte man erneut, wusch den Rückstand mit Ether und stellte den pH der vereinigten organischen Phasen mit 5 M Salzsäure auf einen Wert von 3 ein. Der ausgefallene Niederschlag wurde über eine Glasfritte filtriert und zweimal mit je 80 ml Wasser gewaschen. Dann löste man den Feststoff größtenteils in 500 ml EE, trocknete die Lösung mit MgSO₄ und entfernte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Das zurückgebliebene gelbe Öl wurde bei RT in EE aufgenommen und die Lösung mit n-Hexan versetzt, bis eine Trübung auftrat, und bei 4 °C umkristallisiert. Man erhielt 47.1g (32 %) Z-Phenylglycin 88 als weißen, feinkristallinen Feststoff.

Smp.: 114-129 °C.

[α]_D = + 112.5 (c = 1.34, MeOH).

DC: R_f = 0.52 (EtOH).

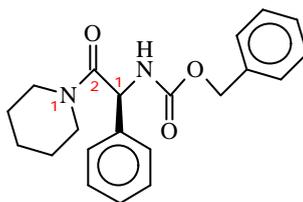
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.93-4.98 (m, 2 H, Ph-CH₂-O), 5.35 (d, 7.1 Hz, 1 H, -N-CH-), 6.24 (d, 7.5 Hz, 1 H, NH), 6.85-7.42 (m, 10 H, C₆H₅), 10.83 (s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 57.7 (CH-Ph), 67.1 (CH₂O), 127.0, 127.1, 128.0, 128.29, 128.31, 128.37, 128.7 (C-o, C-m, C-p), 135.9, 136.3 (C-i), 155.7 (COO-), 173.7 (COOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400, 3300 (s, NH), 3060, 3030 (m, Ar-H), 1740 (s, C=O), 1690, 1650 (s, CO-NH), 1590 (w), 1530 (s, C=C), 1500 (m), 1460 (m, CH₂), 1385 (m), 1250, 1220 (s, OC-O), 1170, 1160 (m), 1115 (s, C-OH), 1050 (m), 720 (w), 695 (s, Ar-R) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 285 (M⁺, 5), 240 (M⁺-COOH, 19), 196 (15), 150 (9), 108 (14), 92 (8), 91 (100), 79 (8), 77 (8), 65 (10), 51 (5).

b) Darstellung von (S)-[2-Oxo-1-phenyl-2-(1-piperidinyl)ethyl]carbaminsäurephenyl-methylester (145)



46.8 g (164 mmol) (S)-Z-Phenylglycin (88) wurden in 400 ml THF gelöst und auf - 15 °C gekühlt. Man gab nun 22.3 g (163 mmol) Chlorameisensäureisobutylester hinzu und tropfte anschließend 16.5 g (163 mmol) N-Methylmorpholin zum Reaktionsgemisch, welches sich innerhalb der Zugabe trübte. Nach 10 min Rühren wurden 13.9 g (163 mmol) Piperidin in 50 ml THF zugetropft; danach wurde das Gemisch 1 h bei - 15 °C und 12 h bei RT gerührt. Das THF destillierte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab, nahm den Rückstand in 700 ml EE und 100 ml Wasser auf und trennte die wäßrige Phase ab. Dann wurde die organische Phase mit 1 M Salzsäure (2 x 300 ml), Wasser (1 x 100 ml), 5 %iger NaHCO₃-Lösung (2 x 300 ml), Wasser (1 x 300 ml) und abschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 250 ml) gewaschen. Die zitronengelbe Lösung trocknete man mit MgSO₄, destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab und löste den Rückstand in 650 ml 70 °C warmen Toluol. Innerhalb von 2 d fielen bei 4 °C Verunreinigungen aus, die abfiltriert wurden. Nach Abdestillation des Toluols im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) erhielt man 47.0 g (81 %) rohes Amid 145 als gelbes Öl.

[**a**]_D = + 146.2 (c = 1.27, CHCl₃).

DC: R_f = 0.36 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 18.44 min.

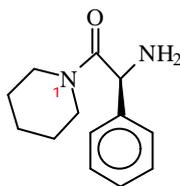
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.98 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.28-1.60 (m, 5 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 3.19-3.34 (m, 2 H, N-CH₂), 3.37-3.51 (m, 1 H, N-CH₂), 3.65-3.76 (m, 1 H, N-CH₂), 4.99 (d, 12.1 Hz, 1 H, Ph-CH₂-O), 5.11 (d, 12.1 Hz, 1 H, Ph-CH₂-O), 5.58 (d, 7.1 Hz, 1 H, -N-CH-), 6.46 (d, 7.1 Hz, 1 H, NH), 7.25-7.42 (m, 10 H, C₆H₅).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.2, 25.4, 25.5$ (Piperidiny), 43.5, 46.4 (N- CH_2), 55.6 (CH-Ph), 66.7 (CH_2O), 127.7, 127.95, 127.98, 128.2, 128.4, 129.0 (C-o, C-m, C-p), 136.4, 138.1 (C-i), 155.4 (OCO-NH), 167.5 (COON).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3280$ (s, NH), 3060, 3045, 3030 (w, C=C, Ar), 2950, 2940, 2850 (w, CH_2), 1710 (s, C=O), 1630 (s, CO-NH), 1540 (m, C=C), 1470 (w), 1455 (m), 1245 (m, OC-O), 1150 (m), 1050 (s), 1015 (w), 755 (w), 700 (m, Ar) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 352 (M^+ , 0.2), 261 (6), 240 (M^+ -Piperidiny-CO, 26), 196 (29), 112 (17), 92 (8), 91 (100), 84 (4), 69 (17), 41 (12).

c) Darstellung von (*S*)-1-(Aminophenylacetyl)piperidin (89**)**



46.0 g (131 mmol) Amid 145 wurden in 150 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit 31.4 g (382 mmol) Cyclohexen und 12.7 g 10 % Pd/C versetzt. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluß filtrierte man den Katalysator über Celite ab, spülte den Filterkuchen mit 300 ml EtOH nach und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Der Rückstand wurde mit EE/n-Hexan 1 : 1 säulenchromatographiert, bis die unpolaren Nebenprodukte abgetrennt waren. Schließlich wurde das Amin 89 mit EtOH aus dem Kieselgel eluiert. Man erhielt 14.0 g (49 %) Amin 89 als gelbes Öl.

[α]_D = + 81.5 (c = 1.05, CH_2Cl_2).

DC: $R_f = 0.44$ (EtOH).

GC: $R_T = 10.34$ min.

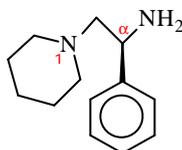
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.82-1.02 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.20-1.60 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.28 (s, 2 H, NH_2), 3.17-3.31 (m, 2 H, N- CH_2), 3.39-3.50 (m, 1 H, N- CH_2), 3.69-3.79 (m, 1 H, N- CH_2), 4.74 (s, 1 H, Ph-CH), 7.20-7.38 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.4, 25.5, 25.6 (Piperidiny), 43.5, 46.1 (N- CH_2), 56.8 (CH-Ph), 127.1, 127.8, 129.1 (C-o, C-m, C-p), 141.8 (C-i), 170.9 (CO).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3370, 3300 (s, NH), 3060, 3030 (w, C=C, Ar), 2940, 2860 (s, CH_2), 1640 (s, CO-NH), 1445 (s, C=C), 1320 (w), 1250 (m, OC-O), 1140 (m), 1010 (w), 760 (w), 700 (m, Ar), 600 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 218 (M^+ , 0.9), 203 (2), 132 (12), 112 (5), 107 (8), 106 (100), 84 (5), 79 (15), 77 (6), 69 (6), 41 (7).

d) Darstellung von (*S*)- α -Phenyl-1-piperidinethanamin (**90**)



Zu einer Suspension von 4.95 g (130 mmol) LAH in 45 ml THF wurde innerhalb 1 h eine Lösung von 13.8 g (63 mmol) Amid 89 in 135 ml THF zugetropft. Die Reaktionslösung erhitze man 4 h unter Rückfluß und rührte weitere 60 h bei RT. Schließlich filtrierte man das Gemisch über Celite, engte die Lösung im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ein und nahm den Rückstand in 100 ml THF auf. Nach Filtration der Lösung von ungelösten Verunreinigungen wurde das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Den Rückstand löste man in 10 ml EtOH auf und tropfte eine Lösung von 13.6 ml (136 mmol) konz. Salzsäure in 150 ml EtOH zu. Nach Einengen der Lösung im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) auf 50 ml wurde das gebildete Dihydrochlorid bei - 24 °C auskristallisiert. Es resultierten 8.3 g (29.9 mmol) Dihydrochlorid als weiße Nadeln

Dieses Salz nahm man in 120 ml 4 M (0.48 mol) Natronlauge auf und extrahierte die wäßrige Phase viermal mit je 100 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4

Experimenteller Teil

getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) entfernt. Der Rückstand wurde kugelrohrdestilliert (1 mbar, 80 °C). Man erhielt 6.0 g (47 %) Amin 89 als klares, farbloses Öl.

[α]_D = + 60.0 (c = 0.76, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.31 (EtOH).

GC: R_T = 8.73 min.

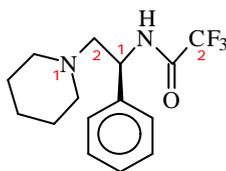
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.36-1.50 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.48-1.69 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.95 (s, 2 H, NH₂), 2.20-2.44 (m, 4 H, N-CH₂), 2.51-2.65 (m, 2 H, N-CH₂), 4.11 (dd, 10.1, 3.7 Hz, 1 H, Ph-CH-N), 7.19-7.40 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.5, 26.2 (Piperidiny), 52.5 (CH-Ph), 54.9 (CH₂-N-CH₂), 67.7 (CH₂CH), 126.6, 126.9, 128.3 (C-o, C-m, C-p), 144.6 (C-i).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3380, 3310 (w, NH), 3080, 3060, 3030 (w, C=C, Ar), 2940, 2850, 2800 (w, CH₂), 1600 (m), 1490 (w), 1455 (m, C=C), 1300 (w), 1160 (m), 1120, 1110 (m), 870 (m), 775, 755 (m), 700 (s, Ar) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 202 (M⁺-2, 2), 106 (8), 99 (7), 98 (100), 79 (5), 77 (5), 70 (19), 55 (11), 44 (11), 43 (17), 42 (14), 41 (14), 39 (6).

e) Darstellung von (*S*)-2,2,2-Trifluoro-*N*-(1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)acetamid (91)



5.80 g (28.4 mmol) Amin 90 und 2.87 (28.4 mmol) Triethylamin wurden in 20 ml Diethylether

vorgelegt und bei 0 °C 3.13 g (14.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam hinzugegeben, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Die Lösung wurde auf RT aufgewärmt, 30 min bei RT und 30 min unter Rückfluß gerührt. Dann gab man zum Reaktionsgemisch weitere 6.0 g (59 mmol) Triethylamin und 4.4 g (20.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid, erhitze 30 min unter Rückfluß und rührte 2 d bei RT. Nach Zugabe von 200 ml Ether wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 50 ml 1 M Phosphatpufferlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO₄, entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) und destillierte den Rückstand im Kugelrohr (1 mbar, 50-80 °C). Schließlich wurde das Destillat mit EE/n-Hexan 1 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 3.5 g (41 %) Trifluoroacetamid 91 als farbloses Öl.

[a]_D = + 69.7 (c = 0.55, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.30 (EtOH).

GC: R_T = 9.35 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.39-1.67 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.24-2.35 (m, 2 H, N-CH₂), 2.44-2.56 (m, 2 H, N-CH₂), 2.56-2.61 (m, 2 H, N-CH₂CH), 4.78-4.83 (m, 1 H, Ph-CH-N), 7.21-7.39 (m, 5 H, Ph), 7.72 (s, 1 H, NH).

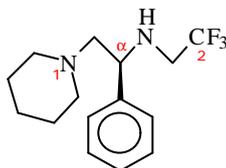
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 26.0 (Piperidiny), 51.6 (CH-Ph), 54.3 (CH₂-N-CH₂), 63.3 (CH₂CH), 116.0 (q, 288 Hz, CF₃), 126.0, 127.8, 128.8 (C-o, C-m, C-p), 139.4 (C-i), 156.8 (C=O).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3320 (s, NH), 3090, 3070, 3035 (w, C=C, Ar), 2940, 2860, 2800 (s, CH₂), 1720 (s, C=O), 1560, 1520 (s, CO-N), 1450 (m, C=C), 1180 (s, CF), 1040 (m), 1000 (m), 880 (m), 755 (m), 730 (m), 700 (s, Ar), 525 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 299 (M⁺-1, 0.1), 281 (0.1), 231 (0.2), 215 (0.3), 188 (0.4), 99 (7), 98 (100), 70 (7), 55 (5), 42 (6), 41 (6).

C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₂ O (300.32)	Ber.	C	59.99	H	6.38	N	9.33
	Gef.	C	59.80	H	6.45	N	9.57

f) Darstellung von (*S*)-***a***-Phenyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-piperidinethanamin (**79**)



Zu einer Suspension von 1.1 g (30 mmol) LAH in 10 ml THF wurde eine Lösung von 3.3 g (11.0 mmol) Amid **91** in 25 ml THF unter Gasentwicklung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 2 h zum Rückfluß erhitzt und weitere 24 h bei RT gerührt. Dann hydrolysierte man die Reaktionsmischung mit 20 ml einer 1.5 M (30 mmol) Natronlauge, filtrierte den entstandenen Niederschlag über Celite ab und wusch dieses mit 200 ml THF nach. Das Filtrat engte man im Rotationsverdampfer ein (15 mbar, 40 °C) und chromatographierte den Rückstand über Kieselgel mit THF. Danach folgten zwei Säulenchromatographien mit EE/n-Hexan 1 : 1 und EE/n-Hexan 1 : 2. An der Ölpumpe (1 mbar) wurde das klare Öl getrocknet, welches schließlich aus der Substanz kristallisierte. Man erhielt 2.3 g (73 %) Amin **79** als weißen Feststoff.

[**a**]_D = + 83.8 (c = 1.29, MeOH).

DC: R_f = 0.58 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 8.46 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38-1.70 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.22-2.34 (m, 3 H, N-CH₂), 2.36-2.46 (m, 1 H, N-CH₂), 2.57 (s, 1 H, NH), 3.05 (q, 9.7 Hz, 2 H, N-CH₂CF₃), 3.93 (dd, 10.7, 3.4 Hz, 1 H, Ph-CH-N), 7.23-7.39 (m, 5 H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.5, 26.2 (Piperidiny), 47.8 (q, 30.5 Hz, CH₂CF₃), 54.5 (CH-Ph), 58.1 (CH₂-N-CH₂), 66.3 (CH₂CH), 125.8 (q, 258 Hz, CF₃), 127.51, 127.54, 127.8, 128.5

(C-o, C-m, C-p), 141.5 (C-i).

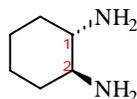
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (m, NH), 3090, 3070, 3040 (w, C=C, Ar), 2940, 2860, 2820, 2790, 2760 (s, CH₂), 1450 (m, C=C), 1405 (m), 1300 (m), 1265 (s), 1150 (s, CF), 1085 (m), 1060 (m), 1030 (m), 970 (s), 750 (s), 700 (s, Ar), 665 (m), 530 (w) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 283 (M⁺-3, 0.2), 207 (1), 188 (3), 149 (1), 119 (3), 118 (2), 111 (1), 110 (2), 109 (1), 105 (1), 104 (2), 99 (8), 98 (100), 91 (5), 70 (15), 55 (10), 42 (11), 41 (14).

C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ (286.34)	Ber.	C	62.92	H	7.39	N	9.78
	Gef.	C	63.01	H	7.36	N	9.69

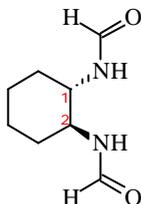
2.7.1.5 Darstellung von (1*S*-*trans*)-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ent-36)

a) Darstellung von (1*S*-*trans*)-1,2-Cyclohexandiamin (ent-44)



Die an (1*S*-*trans*)-Diamin ent-44 angereicherte essigsäure Mutterlösung (siehe Abschnitt 2.1.3.4 a) wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) eingengt, auf 80 °C erhitzt und unter Rühren mit 390.6 g (2.60 mol) (L)-(+)-Weinsäure portionsweise versetzt. Dann ließ man die Lösung innerhalb 16 h im Ölbad auf RT abkühlen, filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit 50 ml Eiswasser und 200 ml Ethanol. Man kristallisierte aus Wasser um und erhielt nach Trocknen an der Luft 171.9 g (68 %) des Weinsäuresalzes mit $[\alpha]_D = +26.6$ (c = 1, H₂O). Das Salz versetzte man mit einer Kalilauge aus 97 g (1.73 mmol) KOH und 68 ml Wasser, rührte das Gemisch kurz und dekantierte die organische Phase ab. Diese wurde dann in 240 ml Ether aufgenommen und 16 h mit 20 g Natrium gerührt. Das Lösungsmittel entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) und destillierte den Rückstand im Kugelrohr (1 mbar, 50 °C). Man erhielt 29.5 g (25 %) stark hygroskopischen, weißen Feststoff, der an der Luft zerfloß.

b) Darstellung von (1*S*-trans)-*N,N'*-1,2-Cyclohexandiylbisformamid (ent-45)

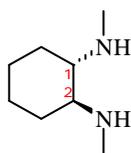


29.5 g (258 mmol) (1*S*-trans)-Amin ent-44 wurden mit 115 g (1.55 mol) frisch destilliertem Ameisensäureethylester 6 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf RT innerhalb 16 h wurden die ausgefallenen Nadeln abfiltriert und bei 1 mbar 1 d getrocknet. Man erhielt 31.4 g (72 %) Diformylamid ent-45 als weißen Feststoff.

GC: $R_T = 9.21$ min.

Analytik siehe Abschnitt 2.3.1.4 b

c) Darstellung von (1*S*-trans)-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ent-36)



Zu 21.1 g (0.56 mol) LiAlH_4 in 400 ml Ether gab man bei 0 °C tropfenweise 31.4 g (184 mmol) Formamid ent-45. Nach Aufwärmen auf RT innerhalb 2 h wurde die Mischung 16 h zum Rückfluß erhitzt. Durch tropfenweise Zugabe von 100 ml wassergesättigtem Ether und anschließend 100 ml Wasser brach man die Reaktion ab. Das Gemisch wurde dann über Celite filtriert, welches mit 100 ml CH_2Cl_2 nachgewaschen wurde. Dann trennte man die organische Phase aus dem Filtrat ab, schüttelte die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 aus und extrahierte die vereinigten organischen Phasen mit 400 ml 1 M (0.4 mol) Salzsäure. Die wäßrige Phase versetzte man mit 250 ml einer 10 M (2.5 mol) Kalilauge, trennte die sich abscheidende organische Phase ab und schüttelte

die wäßrige Phase mit dreimal je 200 ml CH_2Cl_2 aus. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abgetrennt. Der zurückbleibende Feststoff wurde bei 17 mbar und 86-89 °C fraktioniert destilliert. Anschließend löste man das Destillat in 400 ml einer 1 M (0.4 mol) Salzsäure, entfernte das Wasser im Rotationsverdampfer (15 mbar, 50 °C) und kristallisierte das zurückgebliebene Hydrochlorid aus 900 ml Ethanol um. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und in 250 ml 5 M (1.25 mol) Natronlauge gegeben. Dann schüttelte man das Gemisch dreimal mit je 200 ml Ether aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Man erhielt 8.0 g (31 %) Diamin ent-36 als weißen Feststoff.

Smp.: 44 °C.

[α]_D = + 152 (c = 1.60, CH_2Cl_2), **[α]₃₆₅** = + 501 (c = 1.60, CH_2Cl_2).

GC: T_R = 2.21 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.86-1.12 (m, 2 H, CH_2), 1.13-1.38 (m, 2 H, CH_2), 1.38-1.62 (m, 2 H, CH_2), 1.62-1.85 (m, 2 H, CH_2), 1.92-2.24 (m, 4 H, CHN, NH), 2.35-2.52 (m, 6 H, N- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.9 (CH_2CH), 33.7 (CH_3), 63.2 (CHN).

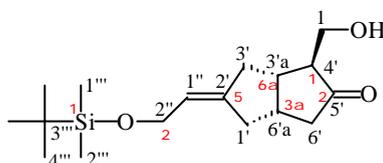
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3295, 3235 (s, NH), 2930, 2860 (s, CH_2 , CH_3), 2780 (s, N CH_3), 1505 (m), 1470, 1445 (s, CH_2 , CH_3), 1365 (m), 1335 (w), 1315 (w), 1245 (w), 1150 (s), 1105 (s), 1085 (m), 930 (w), 875 (s), 840 (s), 780 (m), 510 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 142 (M^+ , 32), 112 (46), 99 (28), 85 (55), 83 (88), 71 (41), 70 (97), 57 (100), 55 (30), 44 (45), 43 (45), 41 (60), 40 (52).

C ₈ H ₁₈ O ₂ N ₂ (142.24)	Ber.	C	67.55	H	12.75	N	19.69
	Gef.	C	67.16	H	13.19	N	19.57

2.7.2 Asymmetrische Deprotonierung

2.7.2.1 Darstellung von [1*S*-(1*a*,3*a*,5*E*,6*a*)]-5-[2-[[*(1,1*-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(*1H*)-pentalenon (*E*-110) (,EQ + LiCl⁺) (AAV 10)



2.5 g (59 mmol) wasserfreies LiCl wurden im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) 5 min auf 200 °C erhitzt und dazu 13.5 g (60 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 - in 200 ml THF gelöst - gegeben. Unter starkem Rühren wurde die klare Lösung auf - 80 °C abgekühlt und mit 39 ml (59.3 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan zugetropft. Dann wärmte man die kräftig gelbe Lösung innerhalb 30 min auf 0 °C auf und kühlte auf - 105 °C ab. Anschließend wurden 9.60 g (34.2 mmol) Keton 72 (91 % ee) in 150 ml THF innerhalb 1 h unter Rühren so zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches kleiner als - 100 °C war. Innerhalb weiterer 90 min Reaktionszeit färbte sich die Lösung rosa und wurde etwas trübe. Dann goß man zum gerührten Reaktionsgemisch 1 l auf - 100 °C abgekühlte Formaldehyd-Lösung (s. Kapitel 1.2).

Dabei wärmte sich das Reaktionsgemisch auf - 50 °C auf. Nach 4 min tropfte man zum weiterhin gekühlten Gemisch innerhalb 2 min 3.56 g (59.3 mmol) Essigsäure in 30 ml Ether unter Schütteln zu und gab schließlich das Gemisch in 1.5 l einer stark gerührten 1 M Phosphatpufferlösung. Das bei der Reaktion entstandene weißliche Gel wurde über Celite/Watte abfiltriert und mit 1.5 l EE gründlich nachgewaschen. Im Rotationsverdampfer wurde das THF aus dem Filtrat (15 mbar, 40 °C) entfernt. Die zurückgebliebene wäßrige Phase schüttelte man mit einmal 600 ml EE und dann dreimal mit je 300 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und destillierte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Das zurückgebliebene Öl wurde ohne weitere Aufarbeitung in die nachfolgende Reduktion (Versuch 2.8.1) eingesetzt. Für die Analytik wurde ein

kleiner Teil durch präparative Niederdruck- Säulenchromatographie (0.2 bar Überdruck) mit n-Hexan/EE 2 : 1 gereinigt. Man erhielt den Alkohol 110 als klares, farbloses Öl.

$[\alpha]_D = -28.4$ (c = 0.91, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365} = -251.0$ (c = 0.91, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.43 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 11.39 min, 11.58 min, α/β (CH₂OH) = 96 : 4.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 120 °C 90 min, 10 K/min, 150 °C 30 min, 10 K/min, 180 °C, Vordruck 100 kPa): R_T = 136.9, 137.2, 137.8 min (10 : 15 : 75, keine Basislinientrennung).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 6 H., H-1''', H-2'''), 0.90 (s, 9 H, H-4'''), 1.70 (s, 1 H, OH), 1.91-2.18 (m, 2 H, Cyclopentyl), 2.22-2.62 (m, 5 H, Cyclopentyl), 2.62-2.85 (m, 3 H, Cyclopentyl), 3.71 (dd, 11.0, 6.4 Hz, 1 H, H-1), 3.85 (dd, 11.0, 4.7 Hz, 1 H, H-1), 4.10-4.18 (m, 2 H, H-2''), 5.49 (tquin, 7.1, 2.4 Hz, 1 H, H-1'').

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.067 (*E*-110, Si(CH₃)₂), 0.074 (*Z*-110, Si(CH₃)₂); *E*-110 + ent-*E*-110 : *Z*-110 + ent-*Z*-110 = 85 : 15.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 200 mol% (+)-Eu(hfc)₃): δ = 1.013 (*E*-110, ^tBu), 1.138 (*Z*-110, ^tBu), 1.153 (ent-*Z*-110, ^tBu); *E*-110 : *Z*-110 : ent-*Z*-110 : ent-*E*-110 = 79 : 12 : 9 : 0.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (C-1''', C-2'''), 18.5 (C-3'''), 26.0 (C-4'''), 34.9 (C-1'/3'/6'), 38.0 (C-3'a/C-6'a), 38.5 (C-1'/3'/6'), 42.2 (C-3'a/C-6'a), 44.5 (C-1'/3'/6'), 54.3 (C-4'), 61.2 (C-1/2''), 61.4 (C-1/2''), 123.2 (C-1''), 142.4 (C-2'), 222.0 (C-5').

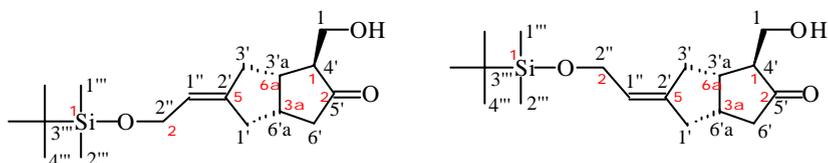
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 123.16 (*E*-110 + ent-*E*-110), 122.88 (*Z*-110 + ent-*Z*-110); *E* : *Z* = 84 : 16.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3450 (s, OH), 3030 (w, C=C), 2950, 2930, 2895, 2855 (s, CH₃, CH₂), 1740 (s, C=O), 1680 (w, C=C), 1470 (m), 1460 (m), 1435 (m), 1405 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1255 (m, C-OSi), 1100 (s, Si-O-C), 1060 (s), 1005 (m), 940 (w), 835 (s), 780 (s, Si-CH₃) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 310 (M⁺, 0.1), 309 (M⁺-1, 0.3), 277 (2), 253 (44), 236 (11), 235 (60), 223 (12), 161 (27), 143 (16), 133 (11), 131 (13), 119 (17), 105 (22), 93 (13), 91 (27), 79 (12), 75 (100), 73 (24), 41 (16).

C ₁₇ H ₃₀ O ₃ Si (310.51)	Ber.	C	65.76	H	9.74
	Gef.	C	65.41	H	10.06

2.7.2.2 Darstellung von (±)-(1*a*,3*a*,5*E*,6*a*)- und (±)-(1*a*,3*a*,5*Z*,6*a*)-5-[2-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-penta-lenon (rac-*E*-110 und rac-*Z*-110) („EQ“)



136 mg (1.34 mmol) Diisopropylamin in 4 ml THF wurden bei - 78 °C mit 0.84 ml (1.29 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan versetzt. Das Gemisch wurde innerhalb 15 min auf RT aufgewärmt und nach Abkühlen auf - 100 °C mit 188 mg (0.67 mmol) Silylether rac-72 in 4 ml THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zum Reaktionsgemisch 20 ml Formaldehydlösung, welche aus 1.6 g (53 mmol) Paraformaldehyd, 50 mg (0.15 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid und 25 ml THF hergestellt wurde. Dann wurde nach der AAV 10 aufgearbeitet. Man erhielt 125 mg (60 %) einer Mischung der Aldolprodukte rac-*E*-110 und rac-*Z*-110 als farbloses Öl.

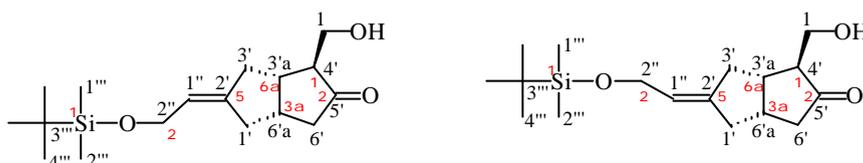
DC: R_f = 0.43 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 11.38 min, 11.67 min, α/β (CH₂OH) = 96 : 4.

GC (Permethyl**-**b**-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 130 °C isotherm, Vordruck 100 kPa):** 33.0, 33.1, 33.5, 34.0 min (25 : 24 : 27 : 24, keine Basislinientrennung).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 200 mol% (+)-Eu(hfc)₃): δ = 0.89 (ent-E-110, ^tBu), 0.94 (E-110, ^tBu), 1.05 (Z-110, ^tBu), 1.06 (ent-Z-110, ^tBu); ent-E-110 : E-110 : Z-110 : ent-Z-110 = 24 : 26 : 24 : 26.

2.7.2.3 Darstellung von [1S-(1a**,3**a**,5**E**,6**a**)]-5-[2-[[**(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl**]-oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(*H*)-pentalenon und [1S-(1**a**,3**a**,5**Z**,6**a**)]-5-[2-[[**(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl**]-oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxy-methyl)-2(*H*)-pentalenon (E-110 und Z-110) („EQ + LiCl“)**



302 mg (1.34 mmol) Amin 19, 0.84 ml (1.29 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan, 43 mg (1.01 mmol) LiCl, 188 mg (0.67 mmol) Silylether rac-72 in 10 ml THF und 20 ml Formaldehydlösung wurden nach der AAV 10 umgesetzt. Man erhielt 133 mg (64 %) einer Mischung der Aldolprodukte E-110 und Z-110 als farbloses Öl.

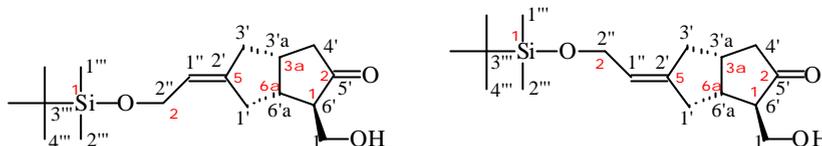
DC: R_f = 0.43 (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: R_T = 11.51 min, 11.73 min, α/β (CH₂OH) = 96 : 4.

GC (Permethyl**-**b**-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 130 °C isotherm, Vordruck 100 kPa):** 39.1, 40.5, 41.0 min (51 : 4 : 45, keine Basislinientrennung).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 200 mol% (+)-Eu(hfc)₃): δ = 0.89 (ent-E-110, ^tBu), 0.93 (E-110, ^tBu), 1.03 (Z-110, ^tBu), 1.05 (ent-Z-110, ^tBu); ent-E-110 : E-110 : Z-110 : ent-Z-110 = 5 : 45 : 45 : 5.

2.7.2.4 Darstellung von [1R-(1a,3a,5E,6a)]-5-[2-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1H)-pentalenon und [1R-(1a,3a,5Z,6a)]-5-[2-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]hexahydro-1-(hydroxymethyl)-2(1H)-pentalenon (ent-*E*-110 und ent-*Z*-110) (,EQ + LiCl‘)



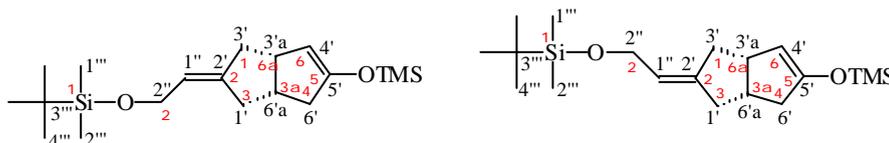
2.40 g (10.65 mmol) Bis(phenylethyl)amin ent-19, 7.0 ml (10.64 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan, 500 mg (11.80 mmol) LiCl, 2.00 g (7.13 mmol) Silylether rac-72 in 300 ml THF und 200 ml Formaldehydlösung wurden nach der AAV 10 umgesetzt. Man erhielt 1.20 g (54 %) einer Mischung der Aldolprodukte ent-*E*-110 und ent-*Z*-110 als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.43$ (EE/n-Hexan 1 : 1).

GC: $R_T = 11.38$ min, 11.57 min, α/β (CH₂OH) = 98 : 2.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 200 mol% (+)-Eu(hfc)₃): $\delta = 0.95$ (ent-*E*-110, ^tBu), 1.02 (*E*-110, ^tBu), 1.17 (*Z*-110, ^tBu), 1.18 (ent-*Z*-110, ^tBu); ent-*E*-110 : *E*-110 : *Z*-110 : ent-*Z*-110 = 45 : 5 : 5 : 45.

2.7.2.5 Darstellung von (±)-(2*E*,3a,6a)- und (±)-(2*Z*,3a,6a)-(1,1-Dimethylethyl)-dimethyl-[2-[[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]-oxy]silan (rac-*E*-98 und rac-*Z*-98) mit Lithiumdiisopropylamid (,IQ‘)



1.26 ml (1.86 mmol) 1.48 M n-BuLi in n-Hexan wurden zu 188.2 mg (1.86 mmol) Diisopropylamin in 50 ml THF bei - 80 °C zugetropft und das Gemisch innerhalb 45 min auf RT

aufgewärmt. Anschließend gab man bei - 80 °C 0.79 ml (6.22 mmol) TMSCl und dann 500 mg (1.78 mmol) Silylether rac-72 in 10 ml THF hinzu, wobei sich die gelbe Lösung entfärbte. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung zum Gemisch abgebrochen. Dieses schüttelte man viermal mit je 100 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Schließlich wurde der Rückstand säulenchromatographisch mit n-Hexan/EE 12 : 1 gereinigt. Man erhielt 330 mg (53 %) einer Mischung aus rac-*E*-98 und rac-*Z*-98 als klares, farbloses Öl.

DC: R_f = 0.73 (EE/n-Hexan 1 : 3).

GC: R_T = 10.69 min, 10.65 min, HD/ND = 51 : 49.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 130 °C isotherm): 100.1, 103.6, 106.2, 108.2 min (22 : 25 : 33 : 20, keine Basislinientrennung).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H., H-1''', H-2'''), 0.90 (s, 9 H, H-4'''), 1.97-2.15 (m, 3 H, Cyclopentyl), 2.26-2.63 (m, 4 H, Cyclopentyl), 2.98-3.15 (m, 1 H, Cyclopentyl), 4.08 (d, 5.8 Hz, 2 H, H-2''), 4.40-4.50 (m, 1 H, endocycl. CH=C), 5.23-5.33 (m, 1 H, H-1'').

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% (+)-Pr(tfc)₃/AgFOD): δ = 4.19 (HS, endocycl. C=CH), 4.10 (NS, endocycl. C=CH), 4.29 (HS, endocycl. C=CH), 4.23 (NS, endocycl. C=CH); HS: NS: HS: NS= 24 : 23 : 27 : 26.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.09, -5.06 (C-1''', C-2'''), 0.0 (-OSiMe₃), 18.4 (C-3'''), 26.0 (C-4'''), 34.4 (C-1'/3'/6'), 36.6 (C-1'/3'/6'), 37.6, 38.7 (C-6'a), 39.8, 40.9, 41.5, 41.8 (C-1', C-3', C-6'), 45.1, 46.0 (C-3'a), 61.41, 61.44 (C-2''), 107.1, 107.2 (endocycl. C=C-O), 120.08, 120.14 (C-1'), 144.7 (C-2'), 153.2 (C-5').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 120.08 (HD), 120.14 (ND); HD : ND = 51 : 49.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w, C=C), 2960, 2930, 2900, 2860 (s, CH₃, CH₂), 1640 (s, C=C), 1470,

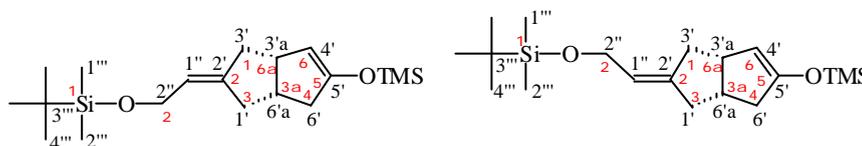
1460 (m), 1340 (m), 1250 (s, C-OSi), 1100 (m, Si-O-C), 1065, 1050 (m), 930 (m), 840 (s, C=C), 775 (s, Si-CH₃) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 352 (M⁺, 4), 337 (M⁺-CH₃, 4), 296 (10), 295 (36), 221 (10), 220 (12), 207 (39), 205 (12), 155 (23), 154 (37), 148 (11), 147 (60), 132 (10), 131 (90), 91 (10), 75 (47), 73 (100), 45 (12).

C₁₉H₃₆O₂Si₂ (352.66) Ber. C 64.71 H 10.29

Gef. C 64.70 H 10.59

2.7.2.6 Darstellung von [3aS-(2E,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3aS-(2Z,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (*E*-98 und *Z*-98) („EQ + LiCl“) (AAV 11)



0.86 ml (1.32 mmol) 1.54 M n-BuLi in n-Hexan wurden zu 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 in 5 ml THF bei -80 °C gegeben. Dann spülte man mit 3 ml THF den Kolbenrand nach, wärmte die Lösung auf 0 °C auf, gab 43 mg (0.99 mmol) LiCl in 2 ml THF zu und kühlte das Gemisch auf -105 °C ab. 188 mg (0.67 mmol) Silylether rac-72 in 5 ml THF wurden so zutropft, daß die Innentemperatur nicht über -100 °C stieg. Schließlich wurde der Kolbenrand mit 2 ml THF abgespült. Nach 15 min gab man 0.42 ml (3.31 mmol) TMSCl zum Reaktionsgemisch und brach die Reaktion nach weiteren 60 min durch tropfenweise Zugabe von 5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung ab. Das THF wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert. Anschließend schüttelte man den wäßrigen Rückstand dreimal mit je 30 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄, entfernte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und reinigte den Rückstand mit EE/n-Hexan 1 : 1 säulenchromatographisch. Man erhielt 210 mg (89 %) einer Mischung der Silylenoether *E*-98 und *Z*-98 als farbloses Öl.

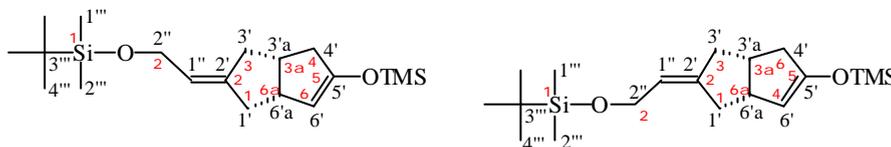
DC: $R_f = 0.73$ (EE/n-Hexan 1 : 3).

GC (Permethy**b**-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C isotherm): 33.7, 34.2, 35.3, 35.9 min
(46 : 3 : 48 : 3), HD : ND = 51 : 49.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 100 mol% (+)-Pr(tfc)₃/AgFOD): $\delta = 4.19$ (HS, endocycl. C=CH), 4.08 (NS, endocycl. C=CH), 4.29 (HS, endocycl. C=CH), 4.21 (NS, endocycl. C=CH); HS : NS : HS : NS = 47 : 2 : 48 : 3.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.24$ (HD), 120.17 (ND); HD : ND = 52 : 48.

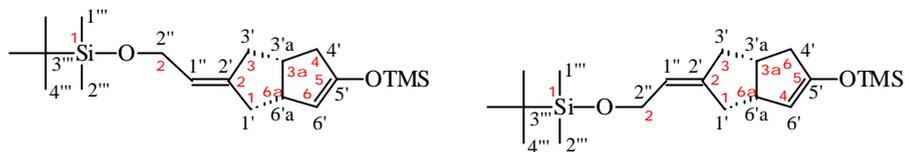
2.7.2.7 Darstellung von [3aR-(2E,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3aR-(2Z,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (ent-*E*-98 und ent-*Z*-98) („IQ“)



503.3 mg (2.23 mmol) (*S,S*)-Bis(phenylethyl)amin ent-19 in 50 ml THF wurden bei - 100 °C mit 1.50 ml (2.22 mmol) 1.48 M n-BuLi in n-Hexan, 1.13 ml (8.90 mmol) TMSCl und 500 mg (1.78 mmol) Silylether rac-72 nach der AAV 11 bei - 80 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 92 mg (15 %, Zersetzung bei der Säulen chromatographie) einer Mischung der Silylenoether ent-*E*-98 und ent-*Z*-98.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 100 mol% (+)-Pr(tfc)₃/AgFOD): $\delta = 4.10$ (HS), 4.19 (NS), 4.22 (HS), 4.29 (NS); HS : NS : HS : NS = 46 : 3 : 46 : 5.

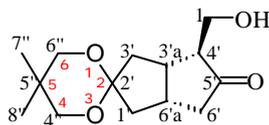
2.7.2.8 Darstellung von [3aR-(2E,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan und [3aR-(2Z,3a a,6a a)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[3,3a,4,6a-tetrahydro-5-[[trimethylsilyl]oxy]-2(1H)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (ent-E-98 und ent-Z-98) („EQ + LiBr“)



503.3 mg (2.23 mmol) (*S,S*)-Bis(phenylethyl)amin ent-19 in 50 ml THF wurden bei - 100 °C mit 1.50 ml (2.22 mmol) 1.48 M n-BuLi in n-Hexan deprotoniert. Dann gab man 97.5 mg (1.12 mmol) LiBr in 20 ml THF hinzu und ließ das Gemisch auf RT aufwärmen. Bei - 100 °C tropfte man 500 mg (1.78 mmol) Silylether rac-72 in 20 ml THF und gab nach weiteren 15 min unter Innentemperaturkontrolle 1.13 ml (8.90 mmol) TMSCl zu. Der Kolbenrand wurde mit 2 ml THF abgespült und nach weiteren 45 min wurde nach der AAV 11 aufgearbeitet. Man erhielt 382 mg (61 %) einer Mischung der Silylenoether ent-*E*-98 und ent-*Z*-98.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% (+)-Pr(tfc)₃/AgFOD): δ = 4.05 (HS), 4.16 (NS), 4.19 (HS), 4.28 (NS); HS : NS : HS : NS = 29 : 17 : 34 : 20.

2.7.2.9 Darstellung von [3'aS-(3'a a,4' a,6'a a)]-Tetrahydro-4'-(hydroxymethyl)-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-5'(3'H)-on (108) aus dem Monoketon 29 und Formaldehyd



a) Deprotonierung mit dem Amid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“ (AAV 12))

Eine Lösung von 182 mg (0.81 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 in 5 ml THF wurde bei - 78 °C tropfenweise mit 0.53 ml (0.81 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan versetzt. Die gelbliche Lösung

wurde auf 0 °C aufgewärmt und 1 ml einer 1 M (1.0 mmol) LiCl-Lösung in THF zugegeben. Dann kühlte man das Gemisch auf - 105 °C ab und tropfte eine Lösung von 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in 4 ml THF innerhalb 10 min am Kolbenrand entlang laufend so zu, daß die Temperatur im Gemisch - 100 °C nicht überstieg. Der Kolbenrand wurde mit 1 ml THF abgespült. Dann ließ man 30 min nachrühren und gab innerhalb 20 s über eine beidseitig angespitzte Kanüle 18 ml auf - 100 °C abgekühlte Formaldehyd-THF-Lösung zu (s. AAV 10). Dabei wärmte sich die Lösung trotz weiterer Kühlung auf - 70 °C auf. Nach 2 min tropfte man 3 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung langsam zum Gemisch zu, wärmte im Wasserbad den Kolben zügig auf RT auf und filtrierte das Reaktionsgemisch über Watte/Celite. Das Celite wusch man mit 50 ml EE nach, trennte die wäßrige Phase vom Filtrat ab und trocknete die organische Phase mit MgSO₄. Der Essigester wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt und der Rückstand wurde schließlich säulenchromatographisch (EE/n-Hexan 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 124 mg (73 %) Alkohol 108 als klares, farbloses Öl.

[a]_D = - 11.5 (c = 0.96, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.38 min, 10.49 min, α/β (CH₂OH) = 92 : 8.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 30 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 121.6 (HS), 121.2 (NS); 92 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.73-1.81 (ddd, 13.8, 7.2, 1.0 Hz, 1 H, H-1'), 2.00 (s, 1 H, OH), 1.93-2.04 (dd, 14.1, 3.3 Hz, 1 H, H-3'), 2.22-2.54 (m, 5 H, H-1', H-3', H-4', H-6'), 2.55-2.72 (m, 1 H, H-3'a/6'a), 2.73-2.88 (m, 1 H, H-3'a/6'a), 3.46 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 3.48 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 3.65-3.74 (m, 1 H, H-1), 3.77-3.85 (m, 1 H, H-1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.46 (HS), 3.42 (NS); HS : NS = 91 : 9.

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-7'', C-8''), 30.1 (C-5''), 35.0 (C-6'a), 40.0 (C-3'a), 40.4 (C-1'), 41.3 (C-3'/6'), 44.6 (C-3'/6'), 56.1 (C-4'), 61.7 (C-1), 72.1 (C-4'', C-6''), 109.8 (C-2'), 221.8 (C-5').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3430$ (s, OH), 2955, 2870 (s, CH_3 , CH_2), 1735 (s, C=O), 1475 (m), 1435 (w), 1395 (w, CH_3), 1330 (m), 1180 (w, Ketal), 1115 (s, Ketal), 1050 (m, Ketal), 1010 (m) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 254 (M^+ , 22), 225 (8), 183 (10), 181 (13), 169 (11), 168 (21), 155 (24), 154 (14), 141 (19), 129 (18), 128 (100), 95 (11), 81 (11), 71 (10), 69 (78), 68 (16), 57 (13), 56 (13), 55 (30), 54 (11), 43 (24), 41 (52), 39 (12).

HA-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (M^+) Ber. 254.15181
 Gef. 254.1525

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (254.33) Ber. C 66.12 H 8.72
 Gef. C 65.53 H 8.91

b) Ermittlung der für die Aldolreaktion benötigte Menge an Formaldehydlösung („EQ + LiCl“)

4 Ansätze mit 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.56 M *n*-BuLi in *n*-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei -100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 1 h Rühren gab man zur Reaktionslösung innerhalb 20 s zu jeweils einem Ansatz 10 ml, 14 ml und 18 ml auf -100 °C gekühlte, monomerisierte CH_2O -Lösung und tropfte nach 2 min 2 ml ges. NH_4Cl -Lösung zu. Die Lösungen wurden innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

GC:

7 ml CH ₂ O-Lsg.	50 % Umsatz
10 ml CH ₂ O-Lsg.	91 % Umsatz
14 ml CH ₂ O-Lsg.	93 % Umsatz
18 ml CH ₂ O-Lsg.	92 % Umsatz

c) Ermittlung der Reaktionszeit des Lithiumenolats Li-107 mit Formaldehyd („EQ + LiBr“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 60 min Rühren gab man zur Lösung innerhalb 20 s 18 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung zu. Nach 1 min, 5 min, 15 min und 30 min wurde über eine Kanüle jeweils 1 ml der Reaktionsmischung entnommen, wobei sich in der Spritze 1 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung befand. Die Gemische wurden nach der AAV 12 aufgearbeitet.

GC:

Entnahme nach 1 min	100 %
Entnahme nach 5 min	100 %
Entnahme nach 15 min	100 %
Entnahme nach 30 min	87 %

(Der Umsatz war nach 1 min vollständig und das Bis(phenylethyl)amin 19 wurde als Referenz verwendet (Entnahme nach 1 min \cong 100 % Aldolprodukt).)

d) Ermittlung der Deprotonierungszeit („EQ + LiBr“)

4 Ansätze mit 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 7.5 min, 15 min, 30 min und 60 min gab man zu jeweils einem Ansatz zur Reaktionslösung innerhalb 20 s 10

ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und tropfte nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Die Lösungen wurden innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

GC (7.5 min-Ansatz): R_T = 10.36 min, 10.50 min, α/β (CH₂OH) = 97 : 3; Umsatz: 92 %.

e) Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid („EQ + LiBr“)

4.05 g (40.0 mmol) Diisopropylamin und 26.5 ml (39.5 mmol) 1.49 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 5.0 g (22.3 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 60 s 330 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung zu und tropfte nach 2 min 2.42 g (40.3 mmol) Essigsäure in 30 ml THF innerhalb 1 min zu. Das Gemisch wurde in 1 l gesättigte NH₄Cl-Lösung unter starkem Rühren gegeben. Dann wurde es nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 2.85 g (50 %) Aldolprodukt rac-108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.34 min, 10.46 min, α/β (CH₂OH) = 93 : 7.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 60 min, 30 K/min, 160 °C 15 min, 30 K/min, 170 °C 15 min, 30 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 95.62 (HS), 95.24 (NS); 3 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 0.905 (HS, H-7/8), 0.897 (NS, H-7/8), 0.920 (HS, H-7/8), 0.914 (NS, H-7/8); 10 % ee.

f) Deprotonierung mit 3 Äquivalenten Amid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

453 mg (2.01 mmol) (R,R)-Bis(phenylethyl)amin 19, 1.27 ml (1.98 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und

mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 15 min gab man zur Lösung innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung zu und tropfte nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Die Lösung wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.34 min, 10.46 min, α/β (CH₂OH) = 90 : 10, Umsatz 52 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 120.2 (HS), 119.4 (NS); 92 % ee.

g) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl bei - 100 °C und Formaldehydzugabe bei - 70 °C („EQ + LiCl“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 15 min wärmte man die Lösung innerhalb 10 min auf - 70 °C auf und gab nach 30 min weiterem Rühren innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 110 mg (65 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.36 min, 10.48 min, α/β (CH₂OH) = 91 : 9.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C isotherm): R_T = 120.1 (HS), 119.2 (NS); 91 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 0.840 (HS, H-7/8), 0.833 (NS, H-7/8), 0.853 (HS, H-7/8), 0.848 (NS, H-7/8); 85 % ee.

h) Deprotonierung mit dem Amid Li-19 bei - 70 °C und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 70 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 86 mg (50 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.34 min, 10.47 min, α/β (CH₂OH) = 91 : 9.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C isotherm): R_T = 120.4 (HS), 119.5 (NS); 82 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 0.834 (HS, H-7/8), 0.826 (NS, H-7/8), 0.849 (HS, H-7/8), 0.837 (NS, H-7/8); 78 % ee.

i) Deprotonierung mit dem Amid Li-19 ohne LiCl- Zusatz („EQ“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 und 0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 15 min gab man zur Lösung innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.36 min, 10.47 min, α/β (CH₂OH) = 91 : 9; Umsatz 71 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 118.8 (HS), 117.5 (NS); 24 % ee.

j) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiBr („EQ + LiBr“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan und 87 mg (1.00 mmol) LiBr wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.37 min, 10.48 min, α/β (CH₂OH) = 96 : 4; Umsatz 95 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 119.3 (HS), 118.2 (NS); 47 % ee.

k) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 mit Zugabe von LiBr nach der Deprotonierung („EQ“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 und 0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 15 min gab man 87 mg (1.00 mmol) LiBr in 2 ml THF, nach 30 min innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und 2 min später 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.35$ min, 10.47 min, α/β (CH₂OH) = 92 : 8; Umsatz 83 %.

GC (Permethy-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 120.1$ (HS), 118.8 (NS); 28 % ee.

l) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 mit zugesetztem LiCl ohne n-Hexan („EQ + LiCl“)

0.82 ml (1.28 mmol) 1.56 M n-BuLi in n-Hexan wurden bei 0 °C im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) von n-Hexan befreit und der Rückstand bei - 100 °C mit 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 und 43 mg (1.00 mmol) LiCl in THF nach der AAV 12 versetzt und 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF zugetropft. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 20 s 12 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1)

GC: $R_T = 10.35$ min, 10.48 min, α/β (CH₂OH) = 93 : 7; Umsatz 85 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 120.0$ (HS), 119.1 (NS); 93 % ee.

m) Deprotonierung mit (2*R-trans*)-2,5-Bis(methoxymethyl)-pyrrolidin (84) („EQ“)

213 mg (1.34 mmol) Amin 84 und 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.33$ min, 10.45 min, α/β (CH₂OH) = 90 : 10; Umsatz 13 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 120.6$ (HS), 119.1 (NS); 11 % ee.

n) Deprotonierung mit [3*aR*-(3*a*a**,4**ab**,7**ab**,7**ba**)]-Decahydro-1*H*-dicyclopenta[b,d]pyr-rol (85) („EQ“)**

199 mg (1.32 mmol) Amin 85 und 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Die Lösung wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.31$ min, 10.44 min, α/β (CH₂OH) = 90 : 10; Umsatz 76 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 118.5$ (HS), 120.0 (NS); 15 % ee (ent-108).

o) Deprotonierung mit (S)-a-Phenyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-piperidinethanamin (79) („EQ“)

384 mg (1.34 mmol) Amin 79 und 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.30$ min, 10.43 min, α/β (CH₂OH) = 90 : 10; Umsatz 76 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 120.0$ (HS), 118.8 (NS); 55 % ee.

p) Deprotonierung mit (1S-trans)-N,N'-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ent-36) („EQ“)

199 mg (1.40 mmol) Amin ent-36 und 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan wurden in THF nach der AAV 12 (ohne LiCl-Zugabe) bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml

auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.35 min, 10.48 min, α/β (CH₂OH) = 90 : 10; Umsatz 71 %.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 119.5 (HS), 121.3 (NS); 52 % ee (ent-108).

q) Deprotonierung mit (2*R-trans*)-2,5-Bis(methoxymethyl)pyrrolidin (84) und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

213 mg (1.34 mmol) Amin 84, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 44 mg (26 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.39 min, 10.53 min, α/β (CH₂OH) = 93 : 7.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 121.4 (HS), 120.5 (NS), 66 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 0.823 (HS, H-7/8), 0.817 (NS, H-7/8), 0.842 (HS, H-7/8), 0.833 (NS, H-7/8); 68 % ee.

r) Deprotonierung mit [3aR-(3aa,4ab,7ab,7ba)]-Decahydro-1H-dicyclopenta[b,d]pyrrol (85) und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

199 mg (1.32 mmol) Amin 85, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 142 mg (83 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 10.41 min, 10.54 min, α/β (CH₂OH) = 92 : 8.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): R_T = 117.3 (HS), 116.1 (NS); 18 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30 mol% (+)-Pr(tfc)₃): δ = 0.823 (HS, H-7/8), 0.814 (NS, H-7/8), 0.841 (HS, H-7/8), 0.835 (NS, H-7/8); 25 % ee.

s) Deprotonierung mit (S)-a-Phenyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-piperidinetanamin (79) und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

384 mg (1.34 mmol) Amin 79, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH₂O-Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 91 mg (53 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.31 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.40 \text{ min}, 10.53 \text{ min}, \alpha/\beta (\text{CH}_2\text{OH}) = 90 : 10.$

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 121.2 \text{ (HS)}, 120.1 \text{ (NS)}; 46 \% \text{ ee.}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 30 mol% (+)-Pr(tfc) $_3$): $\delta = 0.920 \text{ (HS, H-7/8)}, 0.911 \text{ (NS, H-7/8)}, 0.939 \text{ (HS, H-7/8)}, 0.933 \text{ (NS, H-7/8)}; 45 \% \text{ ee.}$

t) Deprotonierung mit (1S-trans)-N,N'-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ent-36) und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

199 mg (1.34 mmol) Amin 36, 0.82 ml (1.30 mmol) 1.58 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl wurden in THF nach der AAV 12 bei - 100 °C vorgelegt und mit 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min gab man zur Lösung innerhalb 30 s 10 ml auf - 100 °C gekühlte, monomerisierte CH_2O -Lösung und nach 2 min 2 ml ges. NH_4Cl -Lösung zu. Das Gemisch wurde innerhalb 30 s unter Schütteln auf RT aufgewärmt und nach der AAV 12 aufgearbeitet. Man erhielt 142 mg (83 %) Aldolprodukt 108 als farbloses Öl.

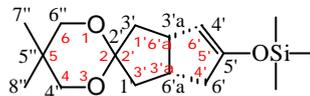
DC: $R_f = 0.31$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.35 \text{ min}, 10.48 \text{ min}, \alpha/\beta (\text{CH}_2\text{OH}) = 92 : 8.$

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 150 °C 90 min, 10 K/min, 160 °C 15 min, 10 K/min, 170 °C 15 min, 10 K/min, 200 °C 30 min): $R_T = 121.1 \text{ (HS)}, 119.6 \text{ (NS)}; 18 \% \text{ ee.}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 30 mol% (+)-Pr(tfc) $_3$): $\delta = 0.977 \text{ (HS, H-7/8)}; 0.968 \text{ (NS, H-7/8)}, 0.996 \text{ (HS, H-7/8)}, 0.989 \text{ (NS, H-7/8)}; 17 \% \text{ ee.}$

2.7.2.10 Darstellung von (3'a*R*-*cis*)-Trimethyl[(3',3'a,4',6'a-tetrahydro-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1*H*)-pentalen]-5'-yl)oxy]silan (20) aus dem Monoketon 29 und TMSCl (AAV 13)



a) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ + LiCl“)

302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 in 5 ml THF wurden bei - 78 °C mit 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan deprotoniert und das Gemisch innerhalb 15 min auf 0 °C aufgewärmt. Nach Zugabe von 43 mg (1.01 mmol) LiCl in 2 ml THF tropfte man in die klare Lösung bei - 100 °C innerhalb 5 min 150 mg (0.67 mmol) Monoketon 29 in 5 ml THF am Kolbenrand entlang zu. 363 mg (3.34 mmol) Trimethylsilylchlorid wurde 15 min später zum Reaktionsgemisch zutropft, wobei ein weißer Feststoff ausfiel und sich die leicht gelbe Lösung entfärbte. Nach 60 min Rühren wurde durch tropfenweise Zugabe von 5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung das Gemisch hydrolysiert und innerhalb 5 min auf RT aufgewärmt. Das THF destillierte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab, schüttelte den wäßrigen Rückstand mit dreimal je 30 ml EE aus und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄. Schließlich entfernte man den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und reinigte den Rückstand Niederdruck-säulenchromatographisch (EE/n-Hexan 1 : 1). Man erhielt 165 mg (83 %) Silylenolether 20 als klares, farbloses Öl.

[α]_D = + 16.9 (c = 1.01, Aceton).

DC: R_f = 0.70 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 9.48 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (s, 9 H, SiMe₃), 0.95 (s, 3 H, H-7''/8''), 0.97 (s, 3 H, H-7''/8''), 1.50-1.60 (m, 2 H, H-1'), 1.96-2.05 (m, 1 H, H-6'), 2.24-2.40 (m, 2 H, H-3'), 2.49-2.69 (m, 2 H, H-6', H-6'a), 3.01-3.14 (m, 1 H, H-3'a), 3.46 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 3.49 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 4.59-4.62 (m, 1 H, H-4').

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc)₃): δ = 4.47 (HS, H-4'), 4.43 (NS, H-4'); 93 % ee.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 0.0 (SiMe₃), 22.5 (C-7'', C-8''), 30.1 (C-5''), 35.5 (C-6'a), 39.9 (C-3'), 40.1 (C-6'), 41.1 (C-6'), 43.1 (C-3'a), 71.4 (C-4/6), 72.7 (C-4/6), 107.2 (C-4'), 108.8 (C-2'), 152.7 (C-5').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3060 (s, C=C), 2955, 2850 (s, CH₃, CH₂), 1645 (s, C=C), 1475 (m), 1450 (w), 1395 (w, CH₃), 1325 (s), 1250 (s, Si-CH₃), 1195 (s, Ketal), 1115 (s, Si-O, Ketal), 1045 (m, Ketal), 930 (m), 845 (s, Si-CH₃) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 296 (M⁺, 30), 210 (21), 209 (72), 206 (63), 181 (15), 168 (28), 167 (94), 129 (22), 128 (96), 75 (25), 73 (100), 69 (30), 45 (14), 43 (17), 41 (19).

HA-MS: C₁₆H₂₈O₃Si (M⁺) Ber. 296.18077
Gef. 296.1805

b) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl („IQ“)

Nach der AAV 13 wurden 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan, 43 mg (1.01 mmol) LiCl und 363 mg (3.34 mmol) TMSCl vorgelegt. Dazu gab man bei -100 °C 150 mg (0.67 mmol) Monoketon in THF und arbeitete nach 60 min gemäß der AAV 13 auf. Man erhielt 175 mg (88 %) Silylenolether 20.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc)₃): δ = 4.47 (HS, H-4'), 4.43 (NS, H-4'); 92 % ee.

c) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ“ nach 1 h)

Nach der AAV 13 wurden 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl vorgelegt. Dann gab man 150 mg (0.67 mmol) Monoketon in THF zu und tropfte nach 60 min bei - 100 °C 363 mg (3.34 mmol) TMSCl zu. Nach 60 min wurde nach der AAV 13 aufgearbeitet. Man erhielt 146 mg (73 %) Silylenolether 20.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc)₃): δ = 4.48 (HS, H-4'), 4.44 (NS, H-4'); 92 % ee.

d) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ“ nach 2 h)

Nach der AAV 13 wurden 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19, 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan und 43 mg (1.01 mmol) LiCl vorgelegt. Dann gab man 150 mg (0.67 mmol) Monoketon in THF zu und tropfte nach 120 min bei - 100 °C 363 mg (3.34 mmol) TMSCl zu. Nach 60 min wurde nach der AAV 13 aufgearbeitet. Man erhielt 46 mg (23 %) Silylenolether 20.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc)₃): δ = 4.47 (HS, H-4'), 4.43 (NS, H-4'); 88 % ee.

e) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 und zugesetztem LiCl („EQ“ mit 1 Äquivalent LiCl)

Nach der AAV 13 wurden 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan, 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 und 58 mg (1.37 mmol) LiCl vorgelegt. Dann gab man 150 mg (0.67 mmol) Monoketon in THF zu und tropfte nach 15 min bei - 100 °C 363 mg (3.34 mmol) TMSCl zu. Nach 60 min wurde nach der AAV 13 aufgearbeitet. Man erhielt 134 mg (67 %) Silylenolether 20.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc) $_3$): $\delta = 4.49$ (HS, H-4'), 4.45 (NS, H-4'); 92 % ee.

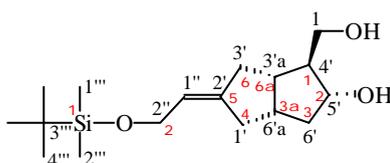
f) Deprotonierung mit dem Lithiumamid Li-19 („EQ“)

Nach der AAV 13 (ohne LiCl-Zugabe) wurden 302 mg (1.34 mmol) (*R,R*)-Bis(phenylethyl)amin 19 und 0.86 ml (1.33 mmol) 1.55 M n-BuLi in n-Hexan vorgelegt. Dann gab man 150 mg (0.67 mmol) Monoketon in THF zu und tropfte nach 15 min bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 363 mg (3.34 mmol) TMSCl zu. Nach 60 min wurde nach der AAV 13 aufgearbeitet. Man erhielt 124 mg (62 %) Silylenolether 20.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 100 mol% Agfod/(+)-Pr(tfc) $_3$): $\delta = 4.52$ (HS, H-4'), 4.48 (NS, H-4'); 30 % ee.

2.8 Reduktion vom b-Hydroxyketon zum Diol

2.8.1 Darstellung von [1*S*-(1*a*,2*b*,3*a a*,5*E*,6*a a*)]-5-[2-[[*(1,1*-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxy]-1-pentalenmethanol(112)



Das Produktgemisch aus der asymmetrischen Deprotonierung (s. Versuch 2.7.2.1) löste man in 1 l Ethanol, kühlte die Lösung auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ ab und gab 750 mg (19.8 mmol) Natriumborhydrid zu. Nach $2\frac{1}{2}$ d wurden zum Reaktionsgemisch 500 ml 1 M Phosphatpufferlösung zugegeben und das Gemisch innerhalb 5 min auf RT aufgewärmt. Das Ethanol destillierte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) ab und schüttelte die zurückgebliebene wäßrige Phase einmal mit 400 ml und dreimal mit je 200 ml EE aus. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, der Essigester im Rotationsverdampfer (15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt und der ölige Rückstand mit Essigester als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 6.5 g (20.8 mmol) (61 %, bezogen auf

Experimenteller Teil

2 Stufen ausgehend von Keton 72) Diol 112 als farbloses Öl. Dieses konnte aus 50 ml n-Hexan bei 4 °C umkristallisiert werden. Da eine Verunreinigung im n-Hexan zu einer teilweisen Zersetzung des Diols 112 führte, wurden nur 2.42 g Diol 112 als farblose Kristalle erhalten.

Smp.: 52 °C.

[α]_D = + 26.4 (c = 1.27, CH₂Cl₂), **[α]₃₆₅** = + 72.4 (c = 1.27, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.31 (EE).

GC: R_T = 11.57 min, 11.46 min, *E*-112/*Z*-112 = 96 : 4 (83 : 17 vor der Umkristallisation), keine Bildung von neuen Diastereomeren durch die Reduktion.

HPLC: EE/n-Hexan 3 : 2, Si 60 μ m (R_T:11.3 min (*Z*-112), 12.1 min (*E*-112), 1.0 ml Fluß, annähernd basisliniengetrennt).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6 H, H-1''', H-2'''), 0.91 (s, 9 H, H-4'''), 1.19-1.31 (m, 1 H, H-6'), 1.53-1.65 (m, 1 H, H-4'), 1.91-2.08 (m, 1 H, 3'a-H), 1.99-2.18 (m, 1 H, 3'-H), 2.04-2.18 (m, 1 H, 1'-H), 2.17-2.33 (m, 1 H, 6'-H), 2.27-2.42 (m, 1 H, 1'-H), 2.37-2.51 (m, 1 H, 3'-H), 2.38-2.54 (m, 6'a-H), 2.82 (s, 2 H, OH, OH), 3.50-3.68 (dd, 9.7, 9.4 Hz, 1 H, H-1), 3.72-3.88 (m, 1 H, H-1), 3.82-3.98 (m, 1 H, H-5'), 4.05-4.25 (m, 2 H, H-2''), 5.39-5.48 (m, 1 H, H-1'').

Die Signale wurden durch H-Relayed-(H,H)-COSY- und (H,C)-COSY-Spektren zugeordnet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.44 (*E*-112, CH=C), 5.55 (*Z*-112, CH=C); *E* : *Z* = 95 : 5.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.0 (C-1''', C-2'''), 18.5 (C-3'''), 26.1 (C-4'''), 35.4 (C-1'), 38.4 (C-6'a), 39.3 (C-3'), 41.3 (C-3'a), 41.7 (C-6'), 54.3 (C-4'), 61.4 (C-2''), 65.8 (C-1), 77.8 (C-5'), 121.7 (C-1''), 143.7 (C-2').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.1 (*E*-112), 25.7 (*Z*-112); *E* : *Z* = 97 : 3, keine Bildung von neuen Diastereomeren durch die Reduktion.

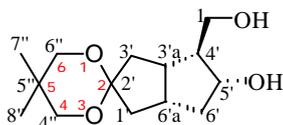
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , NOE): $\delta = 1.58$ (H-4') [2.10 (H-3' β , 5 %), 1.25 (H-6' β , 3 %), 2.00 (H-3'a, 1 %)], **1.98** (H-3'a) [2.44 (H-3' α + H-6'a, 18 %), 3.60 (H-1, 4 %), 3.90 (H-5', 3 %), 1.58 (H-4', 2 %)], **3.60** (H-1) [3.82 (H-1, 34 %), 1.98 (H-3'a, 9 %), 3.90 (H-5', 7 %), 1.59 (H-4', 7 %)], **4.18** (H-2'') [5.44 (H-1'', 7 %), 2.12 (H-1' β , 5 %)], **5.44** (H-1'') [4.16 (H-2'', 5 %), 2.10 (H-3' β , 4 %)].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3270$ (s, OH), 2950, 2885, 2860 (s, CH_3 , CH_2), 1685 (w, C=C), 1475 (m), 1465 (m), 1430 (w), 1385 (m), 1360 (m), 1350 (m), 1250 (m, C-OSi), 1130 (m), 1070 (s), 1050 (s), 940 (m), 835 (s), 770 (s, Si- CH_3) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 294 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 1), 255 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 3), 237 (255 - H_2O , 10), 180 (11), 163 (30), 146 (13), 145 (100), 135 (22), 133 (11), 130 (10), 119 (14), 117 (33), 107 (13), 105 (29), 93 (19), 91 (43), 81 (10), 79 (30), 77 (11), 75 (66), 73 (25), 67 (26).

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (312.52)	Ber.	C	65.34	H	10.32
	Gef.	C	65.21	H	10.38

2.8.2 Darstellung von (\pm)-[3'aS-(3'a a,4'a,5'b,6'a a)]-Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-4'-methanol (rac-113)



2.85 g (11.2 mmol) racemisches Aldolprodukt rac-108 wurden in 100 ml EtOH gelöst und die Lösung auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dazu wurden 300 mg (7.93 mmol) NaBH_4 gegeben und nach 105 min die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 50 ml 1 M Phosphatpufferlösung abgebrochen. Man ließ 16 h weiter bei $-45\text{ }^\circ\text{C}$ Rühren und wärmte dann in einem Wasserbad das Gemisch zügig auf Raumtemperatur auf. Das Ethanol entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) und schüttelte die zurückgebliebene wäßrige Phase dreimal mit je 150 ml EE aus. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, der EE im Rotationsverdampfer (15

mbar, 40 °C) abdestilliert und der Rückstand chromatographisch (n-Hexan/EE 1 : 9) gereinigt. Man erhielt 2.24 g (78 %) racemisches Diol rac-113 als weiße Kristalle.

Smp.: 87-88 °C.

DC: $R_f = 0.26$ (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.57$ min, 10.75 min, α/β (CH₂OH) = 93 : 7, keine Bildung von neuen Diastereomeren durch die Reduktion.

GC (PermethyI-b-cyclodextrin-Säule (bI-CP), 170 °C isotherm): $R_T = 36.9$ (HS), 37.8 (NS); 2 % ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96, 0.97$ (s, s, 6 H, H-7'', H-8''), 1.45-1.55 (m, 1 H, H-6'), 1.81-1.94 (m, 3 H, H-1', H-3', H-4'), 1.99-2.15 (m, 3 H, H-1', H-3', H-3'a), 2.14-2.27 (m, 1 H, H-6'), 2.37-2.51 (m, 1 H, H-6'a), 2.80-2.90 (s, 2 H, OH, OH), 3.46 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 3.48 (s, 2 H, H-4'', H-6''), 3.60 (dd, 10.4, 8.7 Hz, 1 H, H-1), 3.84 (dd, 10.4, 4.7 Hz, 1 H, H-1), 3.87-3.96 (m, 1 H, H-5').

¹H-NMR (500 MHz, C₅D₅N, NOE): $\delta = 2.30$ (H-4') [1.83-1.91 (H-6', 5 %), 1.97-2.02 (H-1', 4 %), 2.17-2.22 (H-1', H-3', s)], **2.58** (H-3'a) [2.27-2.32 (H-4', 3 %), 2.33-2.40 (H-3', 8 %), 4.03-4.16 (H-1, 5 %), 4.28-4.33 (H-5', 5 %)], **4.07** (H-1) [2.28-2.34 (H-4', 9 %), 2.50-2.60 (H-3'a, 7 %), 4.10-4.16 (H-1, 32 %), 4.28-4.33 (H-5', 5 %)], **4.13** (H-1) [2.28-2.34 (H-4', 12 %), 2.51-2.60 (H-3'a, 2 %), 4.04-4.09 (H-1, 28 %), 4.28-4.33 (H-5', 4 %)], **4.31** (H-5') [2.28-2.33 (H-4', 3 %), 2.33-2.40 (H-6', 6 %), 2.48-2.53 (H-6'a, 4 %), 2.52-2.58 (H-3'a, 4 %)].

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.5, 22.6$ (C-7'', C-8''), 30.1 (C-5''), 36.0 (C-6'a), 39.3 (C-3'), 40.0 (C-1'), 40.1 (C-3'a), 41.4 (C-6'), 55.0 (C-4'), 66.2 (C-1), 72.0, 72.1 (C-4'', C-6''), 78.7 (C-5'), 110.4 (C-2').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 (s, OH), 2950, 2865 (s, CH₃, CH₂), 1460 (m), 1435 (w), 1395 (w, CH₃), 1385 (w), 1350 (m), 1330 (m), 1250 (m), 1175 (w, Ketal), 1115, 1090 (s, Ketal), 1050 (m, Ketal), 1020 (m), 1000 (m), 910 (w) cm⁻¹.

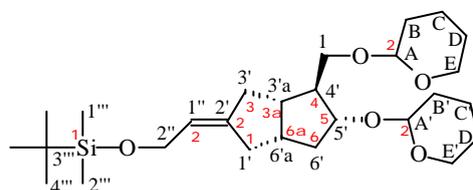
MS: m/z (%) = 256 (M⁺, 39), 238 (11), 225 (11), 185 (12), 183 (72), 181 (16), 171 (10), 155 (16), 154 (10), 153 (20), 152 (32), 141 (16), 135 (12), 134 (10), 129 (14), 128 (74), 126 (24), 115 (13), 109 (11), 107 (16), 97 (27), 95 (19), 93 (15), 91 (17), 82 (11), 81 (18), 79 (19), 71 (13), 70 (15), 69 (100), 67 (17), 57 (23), 56 (12), 55 (35), 54 (14), 45 (19), 43 (50), 41 (83), 39 (23).

C ₁₄ H ₂₄ O ₄ (256.34)	Ber.	C	65.60	H	9.44
	Gef.	C	65.79	H	9.58

2.9 Chemische Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hydroxygruppe

2.9.1 Differenzierung durch Schutzgruppen

2.9.1.1 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3a*a*,4*a*,5*b*,6a*a*)]-(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-[2-[[hexahydro-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-4-[[tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethyl]oxy]silan (**146**)



Eine Lösung von 2.30 g (7.36 mmol) Diol **112** in 50 ml CH₂Cl₂ wurde unter Rühren mit 250 mg (0.99 mmol) PPTS und 7.63 g (90.7 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran versetzt. Nach 24 h wurden die flüchtigen Komponenten des Reaktionsgemisches im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (n-Hexan/EE 4 : 1) gereinigt. Man erhielt 3.32 g (94 %) Bisketal **146** als farbloses, viskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.4$ ($c = 1.20$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_{365} = +14.2$ ($c = 1.20$, CH_2Cl_2).

DC: $R_f = 0.41$ (n-Hexan/EE 4 : 1).

GC: $R_T = 17.19, 17.30$ min (*E*-146), 16.68, 16.74 min (*Z*-146); *E*-146 : *Z*-146 = 96 : 4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.069$ (s, 6 H, H-1''', H-2'''), 0.90 (s, 9 H, H-4'''), 1.18-1.31 (m, 1 H, H-6'), 1.40-1.92 (m, 13 H, H-4', H-B, H-B', H-C, H-C', H-D, H-D'), 2.03-2.58 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-6', H-6'a), 3.32-3.57 (m, 3 H, H-1, H-F, H-F'), 3.70-4.06 (m, 4 H, H-1, H-5', H-F, H-F'), 4.14 (d, 6.4 Hz, 2 H, H-2''), 4.57-4.70 (m, 2 H, H-A, H-A'), 5.41 (m, 1 H, H-1'').

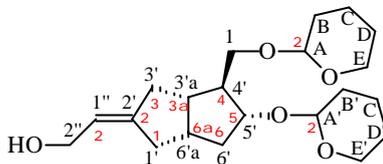
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (C-1''', C-2'''), 18.5 (C-3'''), 19.1, 19.2, 19.3, 19.44, 19.48, 19.85, 19.87 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 25.55, 25.58 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 26.1 (C-4'''), 30.6, 30.7, 30.9, 31.00, 31.02 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 35.1, 35.2, 35.4 (C-1'), 37.81, 37.84 (C-3'), 39.1, 39.27, 39.3 (C-6'a), 39.65, 39.69, 39.8, 40.0, 40.3 (C-3', C-6'), 42.46, 42.51, 42.7, 43.6 (C-3'a), 51.43, 51.47, 51.7, 51.9 (C-4'), 61.5 (C-2''), 61.59, 61.64, 61.7, 61.8, 62.01, 62.02, 62.57, 62.60 (C-E, C-E'), 67.8, 68.2, 68.6, 69.1 (C-1), 77.2, 77.8, 81.7, 81.9 (C-5'), 96.1 (C-A/A'), 98.5, 98.76, 98.84, 99.0, 99.48, 99.53 (C-A, C-A'), 121.17, 121.21 (C-1''), 144.38, 144.44 (C-2').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2940, 2855$ (s, CH_3, CH_2), 1680 (w, C=C), 1470 (m), 1440 (m), 1385 (w), 1350 (m), 1255 (m, C-OSi), 1140, 1120 (s, Ketal), 1080 (s, Ketal), 1040 (s, Ketal), 905 (m), 870 (m), 835 (s), 760 (s, Si- CH_3) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 423 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 1), 395 (2), 339 (4), 321 (3), 264 (6), 247 (3), 229 (3), 211 (2), 180 (7), 163 (3), 159 (5), 145 (8), 86 (6), 85 (100), 75 (10), 67 (8), 57 (8), 43 (9).

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$ (480.76)	Ber.	C	67.46	H	10.06
	Gef.	C	67.20	H	10.00

2.9.1.2 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3a*a*,4*a*,5*b*,6a*a*)]- 2-[Hexahydro-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-4-[[tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethanol (147**)**



3.30 g (6.86 mmol) Silylether **146** wurden in 100 ml THF gelöst und 2.20 g (6.97 mmol) Bu₄NF • 3 H₂O unter Rühren bei RT zugegeben. Die Lösung färbte sich zügig gelb und war nach 5 h goldgelb. Anschließend entfernte man das THF aus dem Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch mit EE. Man erhielt 2.37 g (94 %) Allylkohol **147** als farbloses Öl.

[a]_D = + 2.6 (c = 1.28, CH₂Cl₂), **[a]₃₆₅** = + 10.1 (c = 1.28, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.47 (EE).

GC: R_T = 14.47 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16-1.28 (m, 1 H, H-6'), 1.38-1.92 (m, 14 H, H-4', H-B, H-B', H-C, H-C', H-D, H-D', OH), 2.12-2.60 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-6', H-6'a), 3.32-3.56 (m, 3 H, H-1, H-F, H-F'), 3.71-4.17 (m, 4 H, H-1, H-5', H-F, H-F'), 4.02-4.18 (m, 2 H, H-2''), 4.58-4.68 (m, 2 H, H-A, H-A'), 5.51 (m, 1 H, H-1'').

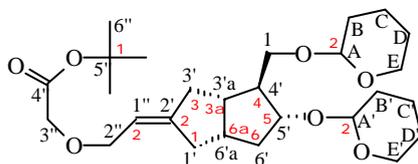
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.18, 19.22, 19.3, 19.43, 19.46, 19.90, 19.93 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 25.48, 25.53, 25.58 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 30.6, 30.7, 30.86, 30.97, 31.00 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 34.99, 35.05, 35.1 (C-1'), 37.89, 37.93 (C-3'), 39.0, 39.2 (C-6'a), 39.7, 39.9, 40.0, 40.4 (C-3', C-6'), 42.3, 42.45, 42.56, 43.5 (C-3'a), 51.38, 51.41, 51.8, 51.9 (C-4'), 60.6 (C-2''), 61.68, 61.74, 61.8, 61.9, 62.0, 62.70, 62.74 (C-E, C-E'), 67.7, 68.1, 68.6, 69.1 (C-1), 77.3, 77.9, 81.6, 81.8 (C-5'), 96.26, 96.30, 98.6, 98.77, 98.84, 99.0, 99.59, 99.66 (C-A, C-A'), 120.6 (C-1''), 146.6, 146.7 (C-2').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3425 (s, OH), 2940, 2865 (s, CH₃, CH₂), 1680 (w, C=C), 1455 (m), 1440 (m), 1385 (w, CH₃), 1350 (m), 1260 (m), 1200 (w), 1140, 1120 (s, Ketal), 1080 (s, Ketal), 1040 (s, Ketal), 980 (m), 905 (m), 870 (m), 815 (s) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 348 (M⁺ - H₂O, 0.30), 264 (6, M⁺ - THP, -H), 246 (1), 181 (2), 180 (14), 163 (1), 162 (4), 146 (1), 145 (2), 144 (1), 120 (1), 119 (1), 118 (2), 105 (2), 101 (2), 92 (1), 91 (2), 86 (6), 85 (100), 81 (1), 79 (2), 67 (5), 57 (6), 55 (3), 43 (12), 41 (11).

C ₂₁ H ₃₄ O ₅ (366.50)	Ber.	C	68.82	H	9.35
	Gef.	C	69.05	H	9.64

2.9.1.3 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3*a*,4*a*,5*b*,6*a*)]-2-[Hexahydro-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-4-[[tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (148**)**



2.17 g (5.92 mmol) Allylkohol **147** und 1.52 g (4.48 mmol) Bu₄NHSO₄ wurden in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst und 60 ml 50 %ige Natronlauge zugeben. Unter Rühren tropfte man bei RT 1.75 g (8.97 mmol) Bromessigsäure^tbutylester zu. Als sich nach 24 h kein Edukt mehr im Reaktionsgemisch befand (DC), versetzte man die Lösung mit 100 ml Wasser und schüttelte diese mit dreimal je 50 ml CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (n-Hexan/EE 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 1.94 g (70 %) Ether **148** als farbloses, viskoses Öl.

[a]_D = + 6.8 (c = 1.11, CH₂Cl₂), **[a]₃₆₅** = + 22.3 (c = 1.11, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.44 (n-Hexan/EE 2 : 1).

GC: $R_T = 18.90, 18.93$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15\text{-}1.28$ (m, 1 H, H-6'), 1.40-1.90 (m, 13 H, H-4', H-B, H-B', H-C, H-C', H-D, H-D'), 1.48 (s, 9 H, H-6''), 2.11-2.62 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-6', H-6'a), 3.31-3.57 (m, 3 H, H-1, H-F, H-F'), 3.70-4.07 (m, 4 H, H-1, H-5', H-F, H-F'), 3.93 (s, 2 H, H-3''), 4.06 (d, 7 Hz, 2 H, H-2''), 4.56-4.68 (m, 2 H, H-A, H-A'), 5.41-5.50 (m, 1 H, H-1').

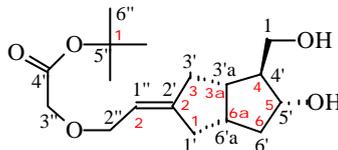
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.12, 19.14, 19.2, 19.3, 19.45, 19.48, 19.86, 19.88$ (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 25.52, 25.56 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 28.1 (C-6''), 30.65, 30.69, 30.90, 31.00, 31.01 (C-B, C-B', C-C, C-C', C-D, C-D'), 35.19, 35.25, 35.41 (C-1'), 37.83, 37.85 (C-3'), 39.0, 39.2 (C-6'a), 39.8, 39.9, 40.1, 40.3 (C-6'), 42.5, 42.8, 43.6 (C-3'a), 51.48, 51.53, 51.80, 51.89 (C-4'), 61.64, 61.70, 61.79, 61.9, 62.0, 62.60, 62.65 (C-E, C-E'), 67.3, 67.4 (C-3''), 67.8, 68.2, 68.6, 69.1 (C-1), 68.69, 68.74 (C-2''), 77.2, 77.8, 81.6, 81.8 (C-5'), 81.4 (C-5''), 96.2, 98.6, 98.8, 98.9, 99.0, 99.48, 99.56 (C-A, C-A'), 116.97, 117.02 (C-1''), 148.84, 148.86, 148.92 (C-2''), 169.9 (C-4'').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3005$ (w, C=C), 2940, 2865 (s, CH_3 , CH_2), 1745 (s, COO), 1680 (w, C=C), 1455 (m), 1440 (m), 1385 (w, CH_3), 1370 (m), 1350 (m), 1260 (m), 1225 (m), 1200 (w), 1160, 1120 (s, Ketal), 1080 (s, Ketal), 1035 (s, Ketal), 975 (m), 910 (m), 870 (m), 815 (w), 755 (s) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 420 (0.1), 395 (0.3), 348 (0.4), 339 (0.3), 330 (0.3), 323 (0.4), 312 (0.5), 311 (0.5), 265 (4), 264 (9), 255 (2), 246 (4), 228 (1), 180 (13), 163 (3), 162 (5), 161 (3), 146 (2), 145 (3), 144 (2), 133 (2), 120 (3), 118 (3), 101 (2), 91 (2), 86 (5), 85 (100), 84 (2), 67 (9), 57 (15), 55 (3), 43 (13), 41 (11).

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_7$ (480.64)	Ber.	C	67.47	H	9.23
	Gef.	C	67.71	H	9.34

2.9.1.4 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3*a**a*,4*a*,5*b*,6*a**a*)]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (111)



1.90 g (3.95 mmol) Ether 148 wurden in 50 ml MeOH gelöst und unter Rühren mit 3.40 g (13.5 mmol) PPTS versetzt. Nach 23 h wurde zu der Lösung 30 ml 1 M Phosphatpufferlösung zugegeben. Anschließend gab man 50 ml Wasser zum Gemisch und destillierte das Methanol im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) ab. Die wäßrige Phase schüttelte man dreimal mit je 50 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernte den Essigester im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Über Kieselgel wurde der Rückstand mit Essigester als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 821 mg (67 %) Diol 111 als ölige, klare Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{25} = +36.0$ ($c = 1.16$, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365}^{25} = +103.1$ ($c = 1.16$, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.25$ (EE).

GC: $R_T = 12.28$ min; HS: 95%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20$ -1.32 (m, 1 H, H-6'), 1.49 (s, 9 H, H-6''), 1.55-1.67 (m, 1 H, H-6'), 1.95-2.07 (m, 2 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.10-2.22 (m, 2 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.23-2.55 (m, 5 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a, 2 OH), 3.65 (dd, 10.2, 9.1 Hz, 1 H, H-1), 3.83-3.98 (m, 2 H, H-1, H-5'), 3.95 (s, 2 H, H-3''), 4.07 (d, 6.9 Hz, 2 H, H-2''), 5.43-5.55 (m, 1 H, H-1'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.1$ (C-6''), 35.5 (C-1'), 38.2 (C-6'a), 39.5 (C-3'), 41.2 (C-3'a), 41.7 (C-6'), 54.4 (C-4'), 65.8 (C-1), 67.5 (C-3''), 68.6 (C-2''), 77.8 (C-5'), 81.6 (C-5''), 117.6 (C-1''), 148.1 (C-2'), 169.9 (C-4'').

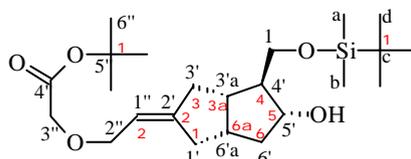
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3400$ (s, OH), 3005 (w, C=C), 2980, 2935, 2870 (s, CH₃, CH₂), 1745 (s, COO),

1455 (m), 1430 (m), 1395 (w, CH₃), 1370 (m), 1230 (m), 1160, 1120 (s), 1035 (w), 940 (m), 845 (m), 760 (m), 670 (w) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 312 (M⁺, 0.14), 238 (24), 237 (26), 219 (17), 197 (10), 180 (47), 179 (14), 163 (15), 162 (24), 161 (19), 145 (18), 144 (13), 143 (16), 135 (12), 133 (18), 131 (38), 129 (14), 119 (11), 118 (13), 117 (20), 106 (13), 105 (24), 104 (24), 93 (17), 92 (25), 91 (50), 79 (23), 67 (19), 57 (100), 41 (43).

C ₁₇ H ₂₈ O ₅ (312.41)	Ber.	C	65.36	H	9.03
	Gef.	C	65.32	H	9.22

2.9.1.5 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3a*a*,4*a*,5*b*,6a*a*)]-2-[4-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-5-hydroxy-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (149) und [3a*S*-(2*E*,3a*a*,4*a*,5*b*,6a*a*)]-1,1-Dimethylethyl-2-[5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (77)



780 mg (2.50 mmol) Diol 111 wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, unter Rühren bei RT mit 15.8 mg (0.13 mmol) DMAP, 278 mg (2.75 mmol) Triethylamin und 415 mg (2.75 mmol) ^tButyldimethylsilylchlorid versetzt. Innerhalb 24 h gab man zum Reaktionsgemisch sukzessive weitere 250 mg (2.47 mmol) Triethylamin und 214 mg (1.42 mmol) ^tButyldimethylsilylchlorid zu. Schließlich wurden nach 24 h 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung zum Gemisch gegeben, um die Reaktion abubrechen. Die wäßrige Phase schüttelte man mit dreimal je 20 ml CH₂Cl₂ aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und trennte die beiden entstandenen Reaktionsprodukte säulenchromatographisch mit n-Hexan/EE 3 :1. Man erhielt 837 mg (78 %) Monosilylether 149 und 51 mg (4 %) Bissilylether 77 als farblose, viskose Öle.

$[\alpha]_D = +49.6$ ($c = 1.97$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_{365} = +147.0$ ($c = 1.97$, CH_2Cl_2).

DC: $R_f = 0.38$ (n-Hexan/EE 3 : 1).

GC: $R_T = 12.41$ min; HS 95 %.

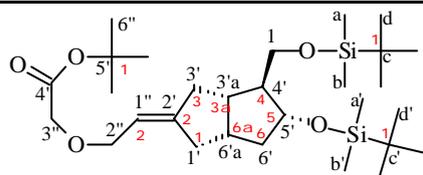
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.075$ (s, 3 H, H-a/b), 0.081 (s, 3 H, H-a/b), 0.90 (s, 9 H, H-d), 1.20-1.32 (m, 1 H, H-6'), 1.48 (s, 9 H, H-6''), 1.53-1.61 (m, 1 H, H-6'), 1.91-2.06 (m, 1 H, H-1'/3'/3'a/4'/6'a), 2.07-2.22 (m, 2 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.23-2.55 (m, 4 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.88 (s, 1 H, OH), 3.52-3.61 (dd, 9.4, 9.4 Hz, 1 H, H-1), 3.82-3.92 (m, 2 H, H-1, H-5'), 3.94 (s, 2 H, H-3''), 4.07 (d, 7 Hz, 2 H, H-2''), 5.43-5.55 (m, 1 H, H-1'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.59$ (C-a/b), -5.50 (C-a/b), 18.2 (C-c), 25.9 (C-d), 28.1 (C-6''), 35.5 (C-1'), 38.5 (C-6'a), 39.6 (C-3'), 41.2 (C-6'), 41.4 (C-3'a), 54.4 (C-4'), 66.7 (C-1), 67.5 (C-3''), 68.6 (C-2''), 78.0 (C-5'), 81.5 (5''), 117.5 (C-1''), 148.2 (C-2'), 169.9 (C-4'').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3470$ (s, OH), 3005 (w, C=C), 2955, 2935, 2895, 2860 (s, CH_3 , CH_2), 1745 (s, COO), 1470 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH_3), 1370 (m), 1255, 1230 (m, C-O-C), 1160, 1120 (s, C-O-C), 1035 (w), 940 (m), 840 (m), 775 (m), 755 (m), 670 (w) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 408 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.5), 351 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu} - \text{H}_2\text{O}$, 4), 295 (8), 277 (4), 238 (16), 237 (85), 219 (26), 161 (9), 146 (15), 145 (100), 143 (13), 133 (12), 131 (11), 117 (32), 105 (22), 93 (19), 91 (28), 89 (19), 79 (14), 75 (51), 73 (33), 67 (15), 57 (49), 44 (36), 41 (26).

$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$ (426.67)	Ber.	C	64.75	H	9.92
	Gef.	C	65.12	H	10.05



$[\alpha]_D = +9.7$ ($c = 0.39$, Hex), $[\alpha]_{365} = +32.8$ ($c = 0.39$, Hex).

DC: $R_f = 0.81$ (n-Hexan/EE 3 : 1).

GC: $R_T = 14.66$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, H-a/b/a'/b'), 0.02 (s, 3 H, H-a/b/a'/b'), 0.03 (s, 6 H, H-a/b/a'/b'), 0.87 (s, 9 H, H-d/d'), 0.89 (s, 9 H, H-d/d'), 1.17-1.27 (m, 1 H, H-6'), 1.39-1.53 (m, 1 H, H-6'), 1.48 (s, 9 H, H-6''), 2.05-2.30 (m, 4 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.30-2.55 (m, 3 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 3.54-3.66 (m, 2 H, H-1), 3.81-3.91 (m, 1 H, H-5'), 3.94 (s, 2 H, H-3''), 4.07 (d, 7 Hz, 2 H, H-2''), 5.38-5.47 (m, 1 H, H-1'').

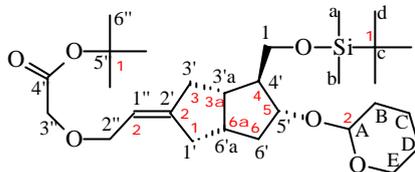
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (C-a/b), -5.4 (C-a/b), -4.8 (C-a'/b'), -4.5 (C-a'/b'), 18.1 (C-c/c'), 18.3 (C-c/c'), 25.9 (C-d/d'), 26.0 (C-d/d'), 28.1 (C-6''), 35.6 (C-1'), 38.3 (C-6'a), 39.7 (C-3'), 40.9 (C-3'a), 42.1 (C-6'), 55.7 (C-4'), 62.0 (C-1), 67.3 (C-3''), 68.7 (C-2''), 73.9 (C-5'), 81.4 (C-5''), 116.7 (C-1''), 149.2 (C-2'), 169.9 (C-4'').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3005$ (w, C=C), 2975, 2965, 2895, 2860 (s, CH_3 , CH_2), 1755 (s, COO), 1470 (m), 1385 (m), 1370 (m), 1255 (s, C-OSi), 1220 (m), 1160, 1115 (s, C-O-C), 1005 (w), 940 (w), 835 (s), 775 (s), 670 (w, Si- CH_3) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 351 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu} - \text{C}_4\text{H}_{10}$, 5), 219 (3), 189 (2), 145 (66), 133 (13), 119 (11), 91 (10), 89 (15), 75 (17), 73 (62), 67 (23), 59 (10), 57 (100), 41 (38).

$\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2$ (540.93)	Ber.	C	64.39	H	10.43
	Gef.	C	64.00	H	10.30

2.9.1.6 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3*aa*,4*a*,5*b*,6*a**a*)]-[2-[4-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]hexahydro-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (150)**



Eine Lösung von 808 mg (1.89 mmol) Silylether 149 in 10 ml CH₂Cl₂ wurde unter Rühren bei RT mit 1.91 g (22.7 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 82 mg (0.33 mmol) PPTS versetzt. Nach 14 h wurde das Reaktionsgemisch direkt auf Kieselgel gegeben und mit n-Hexan/EE 6 : 1 säulenchromatographiert. Man erhielt 826 mg (86 %) Alkohol 150 als farbloses, viskoses Öl.

$[\alpha]_D^{25} = +4.6$ ($c = 1.02$, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365}^{25} = +16.7$ ($c = 1.02$, CH₂Cl₂).

DC: $R_f = 0.38$ (n-Hexan/EE 6 : 1).

GC: $R_T = 17.19$ min; HS 96 %.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.05, 0.06, 0.08, 0.10$ (s, s, s, s, 6 H, H-a, H-b), 0.98, 1.00 (s, s, 9 H, H-d), 1.18-1.42 (m, 3 H, H-B, H-C, H-D), 1.35, 1.36 (s, s, 9 H, H-6''), 1.52-1.68 (m, 3 H, H-6', H-B, H-C, H-D), 1.68-1.88 (m, 2 H, H-3'a, H-4'), 2.10-2.51 (m, 7 H, H-1', H-3', H-6', H-6'a), 3.35-3.45 (m, 2 H, H-E), 3.54-3.65 (m, 1 H, H-1), 3.70-3.77 (m, 1 H, H-1), 3.77-3.99 (m, 1 H, H-5'), 3.90 (s, 2 H, H-3''), 4.07-4.17 (m, 2 H, H-2''), 4.67, 4.78 (t, t, 3.7, 3.4 Hz, 1 H, H-A), 5.52-5.60 (m, 1 H, H-1').

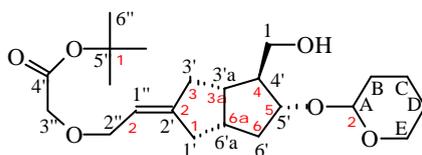
¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): $\delta = -5.3$ (C-a/b), 18.5 (C-c), 19.7, 19.8 (C-B/C/D), 26.0 (C-B/C/D), 26.2 (C-d), 28.1 (C-6''), 31.4 (C-B/C/D), 35.5, 35.6 (C-1'), 38.3 (C-6'), 39.6, 39.7 (C-6'a), 40.0, 40.2, 40.8 (C-3'), 42.0, 42.6 (C-3'a), 54.3, 54.6 (C-4'), 61.88, 61.94 (C-E), 63.3, 63.5 (C-1), 67.5, 67.6 (C-3''), 68.77, 68.81 (C-2''), 77.1 (C-5'), 80.4, 80.9 (C-5''), 96.7, 99.3 (C-A, C-A'), 118.2 (C-1''), 148.1, 148.2 (C-2''), 169.8 (C-4').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2860 (s, CH₃, CH₂), 1750 (s, COO), 1730 (m), 1470 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH₃), 1370 (m), 1255, 1220 (m), 1160, 1120 (s, C-O-C), 1035, 1020 (m), 975 (m), 840 (s), 775 (m), 670 (w) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 454 (M⁺-C₄H₈, 0.1), 426 (0.4), 425 (0.3), 378 (1), 369 (1.4), 353 (1.2), 351 (1.1), 321 (1.5), 313 (2), 295 (3), 237 (27), 159 (17), 145 (37), 117 (9), 93 (10), 91 (10), 85 (100), 75 (18), 73 (12), 67 (20), 57 (27), 43 (15), 41 (14).

C ₂₈ H ₅₀ O ₆ Si (510.78)	Ber.	C	65.84	H	9.87
	Gef.	C	65.92	H	9.73

2.9.1.7 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3a*a*,4*a*,5*b*,6a*a*)]-[2-[Hexahydro-4-(hydroxymethyl)-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylester (**134**)



Eine Lösung von 810 mg (1.59 mmol) Silylether **150** in 20 ml THF wurde unter Rühren bei RT mit 650 mg (2.06 mmol) Bu₄NF • 3 H₂O versetzt. Nach 2 ½ h wurde die gesamte Lösung direkt auf Kieselgel gegeben und mit n-Hexan/EE 1 : 1 säulenchromatographiert. Man erhielt 560 mg (89 %) Alkohol **134** als farbloses, viskoses Öl.

[**a**]_D = + 8.9 (c = 1.49, CH₂Cl₂), [**a**]₃₆₅ = + 23.5 (c = 1.49, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.32 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: Zersetzung.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 1.13-1.38 (m, 3 H, H-B, H-C, H-D), 1.359, 1.361 (s, s, 9 H, H-6''), 1.41-1.61 (m, 4 H, H-6', H-B, H-C, H-D), 1.61-1.93 (m, 2 H, H-3'a, H-4'), 1.97-2.37

(m, 6 H, H-1', H-3', H-6', H-6'a), 2.84 (s, 1 H, OH), 3.22-3.40 (m, 1 H, H-E), 3.46-3.53, 3.56-3.68, 3.72-3.85, 3.87-3.98 (m, m, m, m, 4 H, H-1, H-5', H-E), 3.90 (s, 2 H, H-3''), 4.09 (d, 7.1 Hz, 2 H, H-2''), 4.48 (dd, 5.4, 2.3 Hz), 4.69 (t, 3.7 Hz) (1 H, H-A), 5.41-5.54 (m, 1 H, H-1'').

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 19.7, 20.4 (C-B, C-C, C-D), 25.6, 25.9 (C-B, C-C, C-D), 28.1 (C-6''), 31.3, 31.4 (C-B, C-C, C-D), 35.4, 35.5 (C-1'), 38.6, 39.4 (C-6'a), 38.7, 40.8 (C-6'), 39.5, 39.8 (C-3''), 41.5, 41.7 (C-3'a), 53.6, 53.8 (C-4'), 62.1, 63.3 (C-E), 64.4, 64.7 (C-1), 67.5, 67.6 (C-3''), 68.7, 68.8 (C-2''), 80.5 (C-5''), 80.6, 82.6 (C-5'), 98.6, 99.1 (C-A), 118.3, 118.5 (C-1''), 147.7, 147.9 (C-2'), 169.9, 169.8 (C-4'').

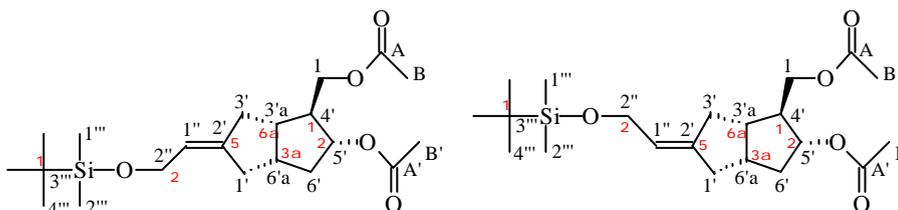
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3470 (s, OH), 3005 (w, C=C), 2940, 2870 (s, CH₃, CH₂), 1745 (s, COO), 1455 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH₃), 1370 (m), 1225 (s, Ketal), 1160, 1120 (s, C-O-C, Ketal), 1075 (s, Ketal), 1035, 1020 (m, Ketal), 975 (m), 845 (s), 810 (m), 755 (s), 665 (w) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 329 (0.2), 311 (0.6), 265 (M⁺-OCH₂COO^tBu, 1.2), 264 (3), 255 (4), 246 (2), 238 (2), 181 (5), 180 (35), 162 (9), 145 (5), 131 (6), 119 (3), 118 (3), 117 (3), 105 (4), 104 (6), 93 (3), 92 (4), 91 (6), 86 (5), 85 (100), 79 (5), 67 (12), 57 (24), 43 (13), 42 (12).

C ₂₂ H ₃₆ O ₆ (396.52)	Ber.	C	66.64	H	9.15
	Gef.	C	66.32	H	8.93

2.9.2 Selektive Esterspaltung

2.9.2.1 Darstellung von [1S-(1a,2b,3a,6a)]-2-(Acetyloxy)-5-[2-[[[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-1-pentalenmethylacetat (*E*-151 und *Z*-151)



150 mg (0.48 mmol) einer Mischung der Dirole *E*-112 und *Z*-112 (90 % de) in 5 ml CH₂Cl₂

wurden zuerst mit 342 mg (4.32 mmol) Pyridin in 3 ml CH₂Cl₂ und dann tropfenweise mit 292 mg (3.71 mmol) Acetylchlorid in 7 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 22 h (vollständiger Umsatz nach DC) entfernte man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) und reinigte den Rückstand chromatographisch mit n-Hexan/EE 1 : 1. Man erhielt 180 mg (95 %) Bisacylierungsprodukt einer Mischung aus *E*-151 und *Z*-151 als klares, farbloses Öl.

DC: R_f = 0.64 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 12.28 min, 12.39 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.075, 0.078 (s, s, 6 H., H-1''', H-2'''), 0.91 (s, 9 H, H-4'''), 1.25-1.39 (m, 1 H, H-6'), 1.87-2.58 (m, 8 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a), 2.01, 2.05 (s, s, 6 H, H-B, H-B'), 4.07-4.12 (m, 2 H, H-1), 4.15 (d, 6.1 Hz, 2 H, H-2''), 4.86 (q, 8.4 Hz, 1 H, H-5'), 5.41-5.48 (m, 1 H, H-1'').

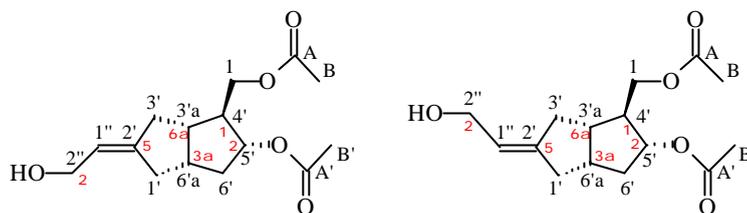
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = - 5.1 (C-1''', C-2'''), 18.4 (C-3'''), 20.9, 21.1 (C-B, C-B'), 26.0 (C-4'''), 34.0, 35.1 (C-1'), 37.8, 38.4 (C-3'), 38.2 (C-6'a), 39.3, 40.4 (C-6'), 42.3, 43.4 (C-3'a), 49.5, 50.1 (C-4'), 61.31, 61.34 (C-2''), 64.5 (C-1), 76.6, 76.8 (C-5'), 122.0, 122.1 (C-1''), 143.1, 143.2 (C-2'), 170.8, 171.0 (C-A, C-A').

GC-MS (Magnum Finnigan):

Peak 1: m/z (%) = 381 (M⁺-CH₃, 1), 339 (47), 338 (16), 205 (20), 145 (100), 129 (11), 117 (33), 115 (47), 111 (16), 75 (24), 73 (17), 72 (12).

Peak 2: m/z (%) = 381 (M⁺-CH₃, 1), 339 (17), 205 (24), 145 (100), 129 (10), 117 (33), 115 (36), 113 (16), 91 (12), 90 (10), 75 (20), 73 (13).

2.9.2.2 Darstellung von [1S-(1a,2b,3a,6a)]-2-(Acetyloxy)octahydro-5-(2-hydroxyethyliden)-1-pentalenmethylacetat (*E*-128 und *Z*-128)



180 mg (0.45 mmol) einer Mischung der Silylether *E*-151 und *Z*-151 in 1 ml Aceton wurden mit 160 mg (0.64 mmol) PPTS 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 20 °C) und reinigte den Rückstand mit EE säulenchromatographisch. Man erhielt 119 mg (94 %) einer Mischung der Allylkohole *E*-128 und *Z*-128 als klares, farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.44$ (EE).

GC: $R_T = 10.93, 10.99$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{-}1.37$ (m, 1 H, H-6'), 1.85-2.60 (m, 9 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a, OH), 2.02, 2.06 (s, s, 6 H, H-B, H-B'), 4.08-4.16 (m, 2 H, H-1), 4.10 (d, 5.7 Hz, 2 H, H-2''), 4.87 (q, 8.4 Hz, 1 H, H-5'), 5.52-5.61 (m, 1 H, H-1'').

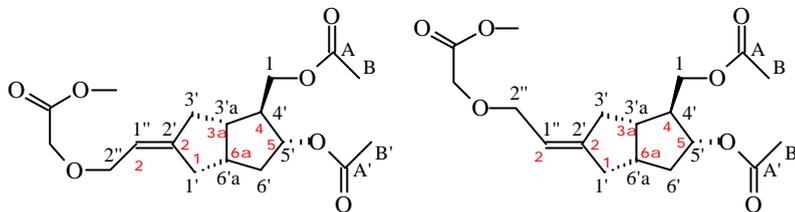
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.9, 21.1$ (C-B, C-B'), 33.9, 35.0 (C-1'), 37.8, 38.3 (C-3'), 38.0, 39.1 (C-6'a), 39.3, 40.4 (C-6'), 42.2, 43.2 (C-3'a), 49.5, 49.9 (C-4'), 60.48, 60.53 (C-2''), 64.5, 64.6 (C-1), 76.8 (C-5'), 121.3 (C-1''), 145.4 (C-2'), 170.8, 171.2 (C-A, C-A').

GC-MS (Magnum Finnigan):

Peak 1: m/z (%) = 235 ($\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}_2$, 1), 205 (34), 145 (41), 144 (100), 143 (12), 131 (14), 130 (27), 129 (65), 128 (34), 116 (13), 115 (26), 103 (13), 91 (20), 90 (13), 89 (11), 88 (10).

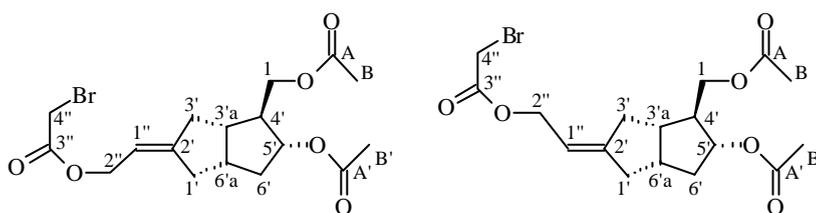
Peak 2: m/z (%) = 235 ($\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}_2$, 1), 205 (31), 145 (42), 144 (100), 143 (12), 131 (10), 130 (19), 129 (48), 128 (29), 116 (10), 115 (22), 91 (17), 90 (12), 89 (10).

2.9.2.3 Versuch der Darstellung von [3a*S*-(3a*a*,4*a*,5*b*,6*a*)]-2-[5-(Acetyloxy)-4-[(acetyl-oxy)methyl]hexahydro-2(1*H*)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäuremethylester (*E*-129 und *Z*-129)



a) Versuch der Veretherung mit Bromessigsäuremethylester

11 mg (0.039 mmol) einer Mischung der Allylalkohole *E*-128 und *Z*-128 in 1 ml THF wurden mit 0.025 ml (0.038 mmol) 1.52 M *n*-BuLi in *n*-Hexan bei -78 °C tropfenweise versetzt. Nach 5 min gab man 85 mg (0.56 mmol) Bromessigsäuremethylester in 1 ml THF zu und wärmte 5 min später das Reaktionsgemisch innerhalb 1 min auf -40 °C auf. Anschließend wärmte man die Lösung innerhalb einer Minute auf RT auf, gab sofort 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung zu und schüttelte das Gemisch mit dreimal je 5 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 15 °C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit *n*-Hexan/EE 1 : 1 gereinigt. Man erhielt nicht die gewünschten Ether *E*-129 und *Z*-129, sondern 7.0 mg (45 %) einer Mischung der Ester *E*-130 und *Z*-130 als klares, farbloses Öl.



DC: $R_f = 0.65$ (EE).

GC: $R_T = 12.84, 12.97$ min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24-1.39$ (m, 2 H, H-6'), 1.88-2.63 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.02, 2.05, 2.06 (s, s, s, 6 H, H-B, H-B'), 3.84 (s, 2 H, H-4''), 4.05-4.17 (m, 2

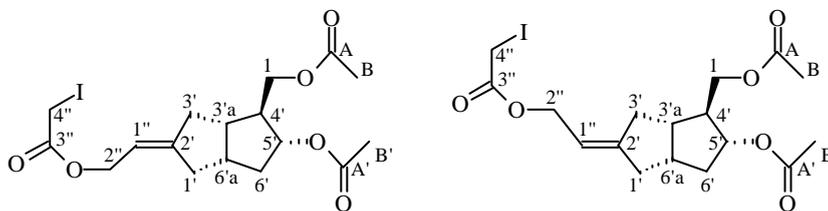
H, H-1), 4.60-4.73 (m, 2 H, H-2''), 4.87 (q, 8.3 Hz, 1 H, H-5'), 5.45-5.55 (m, 1 H, H-1'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.9, 21.1 (C-B, C-B'), 26.0 (C-4''), 34.2, 35.3 (C-1'), 37.8, 38.3 (C-3'), 38.3, 39.2 (C-6'a), 39.4, 40.4 (C-6'), 42.4, 43.3 (C-3'a), 49.6, 50.0 (C-4'), 64.0 (C-2''), 64.5 (C-1), 76.7, 77.2 (C-5'), 115.1, 115.2 (C-1''), 149.8, 149.9 (C-2'), 167.2 (C-3''), 170.8, 171.1 (C-A, C-A').

MS: m/z (%) = 204 (16), 162 (8), 145 (23), 144 (100), 129 (36), 117 (12), 105 (12), 91 (37), 79 (13), 67 (8), 44 (20), 43 (88), 41 (11).

b) Versuch der Veretherung mit Iodessigsäureethylester

16 mg (0.057 mmol) einer Mischung der Alkohole *E*-128 und *Z*-128 in 1 ml THF wurden bei 0 °C mit 16 mg (0.67 mmol) NaH (80 %ige Mineralölsuspension) versetzt und 30 min gerührt. Dann gab man 52 mg (0.24 mmol) Iodessigsäureethylester in 1 ml THF zu und brach die Reaktion nach 5 ½ h durch Zugabe von 20 ml 1 M Phosphatpufferlösung ab. Anschließend wurde das THF aus dem Gemisch im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) entfernt. Den wäßrigen Rückstand schüttelte man zweimal mit je 10 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) ab. Schließlich wurde der Rückstand säulenchromatographisch mit n-Hexan/EE 1 : 2 gereinigt. Man erhielt 10 mg (39 %) einer Mischung der Ester *E*-131 und *Z*-131 als farbloses Öl.



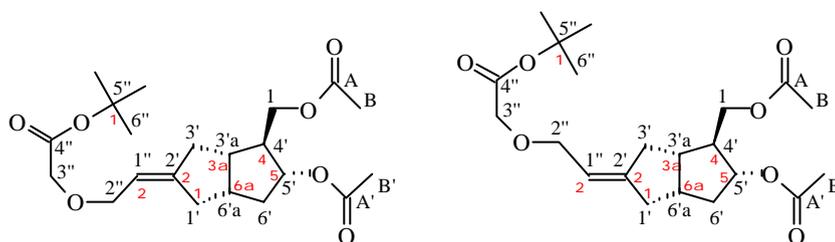
DC: R_f = 0.67 (EE).

GC: R_T = 13.41, 13.57 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22-1.40 (m, 2 H, H-6'), 1.88-2.63 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.02, 2.05, 2.06 (s, s, s, 6 H, H-B, H-B'), 3.70 (s, 2 H, H-4''), 4.06-4.17 (m, 2 H, H-1), 4.57-4.67 (m, 2 H, H-2''), 4.87 (q, 8.3 Hz, 1 H, H-5'), 5.45-5.55 (m, 1 H, H-1'').

MS: m/z (%) = 424 (0.01), 204 (8), 145 (22), 144 (100), 129 (28), 117 (16), 105 (15), 91 (30), 79 (13).

2.9.2.4 Darstellung von [3aS-(3a α ,4 α ,5 β ,6 α)]-[2-[5-(Acetyloxy)-4-[(acetyloxy)methyl]-hexahydro-2(1H)-pentalenyliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (**132**)



8 mg (0.028 mmol) einer Mischung der Alkohole *E*-128 und *Z*-128 in 1 ml THF wurden bei 0 °C mit 8 mg (0.33 mmol) NaH (80 %ige Mineralölsuspension) versetzt und 30 min gerührt. Dann gab man 52 mg (0.27 mmol) Bromessigsäure^tbutylester in 1 ml THF zu, wärmte auf RT auf und brach die Reaktion nach 18 h durch Zugabe von 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung ab. Das THF wurde aus dem Gemisch im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) entfernt. Anschließend schüttelte man den wäßrigen Rückstand dreimal mit je 10 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) ab. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit n-Hexan/EE 1 : 1 gereinigt. Man erhielt 7 mg farbloses Öl als Produktgemisch *E*-130, *Z*-130, *E*-132 und *Z*-132, das nicht weiter aufgetrennt wurde.

DC: R_f = 0.69 (EE).

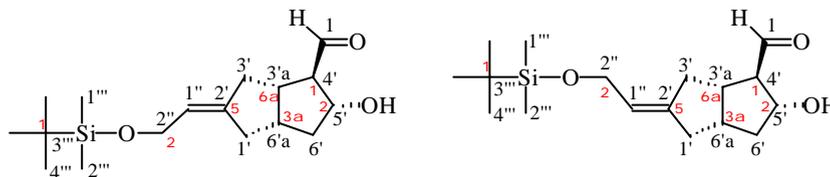
GC: R_T = 13.01, 13.19 min (*E*-132, *Z*-132), 12.87, 13.01 min (*E*-130, *Z*-130); *E*-132, *Z*-132 : *E*-130, *Z*-130 = 39 : 61.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{-}1.50$ (m, 2 H, H-6'), 1.49 (s, 4 H, ^tBu), 1.88-2.63 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.01, 2.02, 2.04, 2.05, 2.06 (s, s, s, s, s, 6 H, H-B, H-B'), 3.84, 3.95 (s, s, 2 H, H-4''(130), H-3''(132)), 4.07-4.18 (m, 2 H, H-1), 4.57-4.67 (m, 2 H, H-2''), 4.87 (q, 8.3 Hz, 1 H, H-5'), 5.45-5.55 (m, 1 H, H-1'')

Verhältnis von *E*-132, *Z*-132 zu *E*-130, *Z*-130: 35 : 65 (3.95, 3.84).

2.9.3 Selektive Oxidation

2.9.3.1 Darstellung von [1*R*-(1*a*,2*b*,3*a*,6*a*)]-5-[2-[[*(*1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxy-1-pentalencarboxaldehyd (*E*-114/*Z*-114) mit CaH_2 bei RT (AAV 14) (5 Äquivalente TEMPO)



50 mg (0.16 mmol) einer Mischung der Diole *E*-112 und *Z*-112 wurden in 1 ml Acetonitril gelöst und bei RT mit 100 mg (2.38 mmol) CaH_2 (- mesh 40, Aldrich) versetzt. Dazu gab man innerhalb von 7 ½ h sukzessive eine homogene, dunkelrot gefärbte Lösung aus 119 mg (0.89 mmol) wasserfreiem CuCl_2 und 132 mg (0.84 mmol) TEMPO in 4 ml Acetonitril. Nach 6 ½ h weiterer Reaktionszeit wurde das CaH_2 aus der Reaktionsmischung über Watte abfiltriert. Anschließend gab man das Filtrat in 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung, schüttelte das Gemisch dreimal mit je 50 ml EE aus und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 . Der EE wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 20 °C) entfernt.

DC: $R_f = 0.46$ (*E*-114, *Z*-114), 0.43 (Keton *E*-110, *Z*-110) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 11.20, 11.27$ min (*E*-114, *Z*-114), 11.42 min (Keton *E*-110, *Z*-110).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 100 % (*E*-112, *Z*-112), eine Ausbeute von 42 % (*E*-114, *Z*-114) und eine Selektivität der Oxidation von 90 % (*E*-114, *Z*-114 : *E*-110, *Z*-110) an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , Reaktionsgemisch): $\delta = 9.8$ (d, CHO), eine weitere Interpretation des Spektrums ist aufgrund von Verunreinigungen nicht eindeutig möglich.

2.9.3.2 Darstellung des Aldehyds *E-114/Z-114* mit Tetramethylpiperidin bei RT (5 Äquivalente TEMPO)

120 mg (0.77 mmol) TEMPO und 100 mg (0.74 mmol) CuCl_2 in 3 ml Acetonitril wurden zu einer Lösung aus 50 mg (0.16 mmol) Diol *E-112/Z-112* und 45 mg (0.32 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in 2 ml Acetonitril gegeben und nach 3 ½ h entsprechend der AAV 14 aufgearbeitet. Dann wurde der ölige Rückstand mit n-Hexan/EE 2 : 1 Niederdruck-säulenchromatographiert. Man erhielt 2 Fraktionen mit dem gewünschten Produkt, die mit Keton *E-110/Z-110* unterschiedlich stark verunreinigt waren. Es wurde von jeder Fraktion jeweils ein GC und ein NMR gemacht. Die Ausbeute konnte aufgrund der starken Zersetzlichkeit der Verbindung nicht bestimmt werden.

DC: $R_f = 0.46$ (*E-114*, *Z-114*), 0.43 (*E-110*, *Z-110*) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 11.13, 11.20$ min (*E-114*, *Z-114*), 11.35 min (*E-110*, *Z-110*).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 79 % (*E-112*, *Z-112*), eine Ausbeute von 53 % (*E-114*, *Z-114*) und eine Selektivität der Oxidation von 74 % (*E-114*, *Z-114* : *E-110*, *Z-110*) an.

GC: 1. Fraktion ($R_T = 11.10, 11.16$ min): 66% (*E-114*, *Z-114*), 2. Fraktion (11.09, 11.16 min): 58 % (*E-114*, *Z-114*).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1. Fraktion 39 %, 2. Fraktion 27 % (Verhältnis der Integrale von CHO-Gruppe (9.80 ppm, d, 2.2 Hz) und olefinischem Proton (5.46 ppm, s) von *E-114/Z-114*. Aufgrund Zersetzungsprodukten, unidentifizierter Verunreinigungen und geringer Substanzmenge ist das Spektrum nicht weiter auszuwerten.

2.9.3.3 Darstellung von Aldehyd *E-114/Z-114* mit Tetramethylpiperidin bei 0 °C (2 Äquivalente TEMPO)

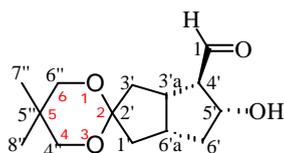
31 mg (0.20 mmol) TEMPO und 27 mg (0.20 mmol) CuCl₂ in 1 ml Acetonitril wurden bei 0 °C zu einer Lösung aus 30 mg (0.096 mmol) Diol *E-112/Z-112* und 80 mg (0.57 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in 1 ml Acetonitril gegeben. Zur grünen Lösung gab man nach 2 ½ h 28 mg (0.21 mmol) und nach 70 h 54 mg (0.40 mmol) CuCl₂ zu, worauf sie sich wieder schwarz-grün färbte. Nach weiteren 24 h wurde nach der AAV 14 aufgearbeitet.

DC: R_f = 0.46 (*E-114*, *Z-114*), 0.43 (*E-110*, *Z-110*) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 11.13, 11.20 min (*E-114*, *Z-114*), 11.35 min (*E-110*, *Z-110*).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 80 % (*E-112*, *Z-112*), eine Ausbeute von 55 % (*E-114*, *Z-114*) und eine Selektivität der Oxidation von 88 % (*E-114*, *Z-114* : *E-110*, *Z-110*) an.

2.9.3.4 Darstellung von [3'aS-(3'aa,4'a,5'b,6'aa)]-Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'H)-pentalen]-4'-carboxaldehyd (**116**)



a) Oxidation mit 4 Äquivalenten TEMPO bei RT (AAV 15)

50 mg (0.20 mmol) Diol **113** wurden in 1 ml Acetonitril gelöst und bei RT mit 100 mg (2.38 mmol) CaH₂ (- mesh 40, Aldrich) versetzt. Dazu gab man sukzessive eine homogene, dunkelrot gefärbte Lösung aus 119 mg (0.89 mmol) wasserfreiem CuCl₂ und 132 mg (0.84 mmol) TEMPO in 4 ml Acetonitril innerhalb von 7 ½ h. Nach 6 ½ h weiterer Reaktionszeit wurde das CaH₂ aus der Reaktionsmischung über Watte abfiltriert. Das Filtrat gab man in 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung, schüttelte das Gemisch dreimal mit je 50 ml EE aus und trocknete die vereinigten organischen Phasen

mit MgSO_4 . Der EE wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 20 °C) entfernt. Schließlich wurde der Rückstand Niederdruck-säulenchromatographiert. Man erhielt 6 mg (12 %) des Aldehyds 116 als klares, farbloses Öl. Die Verbindung war sowohl über Kieselgel als auch bei Stehen bei RT sehr zersetzlich.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.11$ min (116), 10.21 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 95 % (113), eine Ausbeute von 70 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von > 90 % (116 : 108) an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.969, 0.975$ (s, s, 6 H, H-7'', H-8''), 1.53-1.65 (m, 1 H, H-6'), 1.93-2.27 (m, 5 H, H-1', H-3', H-6', H-6'a), 2.42-2.47 (m, 1 H, H-4'), 2.52-2.64 (m, 1 H, H-3'/3'a/4'), 2.63-2.78 (m, 2 H, H-3', H-3'a, H-4'), 3.47, 3.48 (s, s, 4 H, H-4'', H-6''), 4.25-4.38 (m, 1 H, H-5'), 9.76 (d, 1.7 Hz, 1 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.5$ (C-7'', C-8''), 30.1 (C-5''), 36.9 (C-6'a), 38.9 (C-3'a), 39.2 (C-3'), 40.1 (C-1'), 41.5 (C-6'), 66.4 (C-4'), 71.9, 72.4 (C-4'', C-6''), 74.5 (C-5'), 110.0 (C-2'), 203.1 (C-1).

GC-MS: m/z (%) = 255 ($\text{M}^+ + 1$ H, 3), 237 (17), 236 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 24), 221 (5), 207 (4), 193 (3), 179 (4), 167 (2), 151 (26), 129 (22), 128 (100), 121 (6), 107 (11), 105 (8), 91 (7), 79 (11), 77 (11), 69 (25), 55 (11).

b) Oxidation mit 4 Äquivalenten TEMPO bei 0 °C

100 mg (0.39 mmol) Diol 113, 265 mg (1.70 mmol) TEMPO, 210 mg (1.56 mmol) CuCl_2 und 258 mg (6.13 mmol) CaH_2 in 3 ml Acetonitril wurden bei 0 °C gemäß der AAV 15 umgesetzt. Nach 24 h gab man nochmals 100 mg CuCl_2 (0.74 mmol) zu und arbeitete nach weiteren 24 h entsprechend der AAV 15 auf. Das Produktgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 9.99$ min (116), 10.18 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 84 % (113), eine Ausbeute von 47 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 90 % (116 : 108) an.

c) Oxidation mit 8 Äquivalenten TEMPO bei 0 °C

100 mg (0.39 mmol) Diol 113, 500 mg (3.20 mmol) TEMPO, 420 mg (3.12 mmol) CuCl_2 und 250 mg (5.94 mmol) CaH_2 in 4 ml Acetonitril wurden bei 0 °C gemäß der AAV 15 umgesetzt. Nach 41 h wurde entsprechend der AAV 15 aufgearbeitet. Das Produktgemisch wurde nicht säulenchromatographisch gereinigt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.02$ min (116), 10.23 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 83 % (113), eine Ausbeute von 61 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 94 % (116 : 108) an.

d) Oxidation nach Swern (1.1 Äquivalente Oxidationsreagenz)

33.6 mg (0.43 mmol) DMSO in 1 ml CH_2Cl_2 wurden bei - 60 °C tropfenweise mit 54.6 mg (0.42 mmol) Oxalsäuredichlorid in 2 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach wenigen Minuten trübte sich die Lösung weißlich. Man ließ 30 min Rühren, gab dann langsam 100 mg (0.39 mmol) Diol 113 in 2 ml CH_2Cl_2 zu und wärmte nach 1 h innerhalb 30 min auf - 50 °C auf. Unter Rühren wurden dann 110 mg (1.09 mmol) Triethylamin und nach 3 min 10 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zum Gemisch zugetropft, danach dieses innerhalb 2 min unter Schütteln auf RT aufgewärmt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO_4 und destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) ab.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.05$ min (116), 10.26 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 36 % (113), eine Ausbeute von 14 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 52 % (116 : 108) an.

e) Oxidation nach Swern (3 Äquivalente Oxidationsreagenz)

47 mg (0.60 mmol) DMSO in 1 ml CH_2Cl_2 wurden bei - 60 °C tropfenweise mit 76 mg (0.60 mmol) Oxalsäuredichlorid in 1 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach wenigen Minuten trübte sich die Lösung weißlich. Man ließ 30 min Rühren und gab dann langsam 50 mg (0.20 mmol) Diol 113 in 1 ml CH_2Cl_2 zu. Nach 5 min wurden unter Rühren 200 mg (1.98 mmol) Triethylamin und 1 min später 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zum Gemisch getropft. Innerhalb 2 min wärmte man das Gemisch unter Schütteln auf RT auf, extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml CH_2Cl_2 und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.00$ min (116), 10.21 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 93 % (113), eine Ausbeute von 6 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 53 % (116 : 108) an.

f) Oxidation nach Swern (- 85 °C, 2 Äquivalente Oxidationsreagenz)

31 mg (0.40 mmol) DMSO in 1 ml CH_2Cl_2 wurden bei - 85 °C tropfenweise mit 51 mg (0.40 mmol) Oxalsäuredichlorid in 1 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach wenigen Minuten trübte sich die Lösung weißlich. Man ließ sie 30 min Rühren und gab dann langsam 50 mg (0.20 mmol) Diol 113 in 1 ml CH_2Cl_2 zu. Nach 5 min wurden unter Rühren 200 mg (1.98 mmol) Triethylamin und 1 min später 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zum Gemisch getropft. Innerhalb 2 min wärmte man das Gemisch unter Schütteln auf RT auf, extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml CH_2Cl_2 und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, 30 °C) abdestilliert.

DC: $R_f = 0.29$ (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.26$ min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 50 % (113), eine Ausbeute von 0 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 0 % (116 : 108) an.

g) Oxidation mit PCC

25 mg (0.098 mmol) Diol 113 in 50 ml n-Hexan wurden unter starkem Rühren mit 1.2 g PCC auf neutralem Aluminiumoxid nach Cheng et al.¹⁵⁸ (1.2 g entsprechen 0.96 mmol Cr-(VI)-Ionen) versetzt. Nach 70 min wurde das Oxidationsmittel über Watte abfiltriert und das n-Hexan im Rotationsverdampfer (15 mbar, 20 °C) entfernt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.05$ min (116), 10.26 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 100 % (113), eine Ausbeute von 14 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 23 % (116 : 108) an.

h) Oxidation mit QCC

50 mg (0.20 mmol) Diol 113 in 2 ml CH_2Cl_2 wurden mit 80 mg (0.30 mmol) Chinoliniumchlorochromat¹⁵⁹ in 8 ml CH_2Cl_2 bei RT 1 h gerührt. Dabei färbte sich die Reaktionslösung von gelb nach dunkelbraun. Dann filtrierte man das Reaktionsgemisch über Kieselgel (Schichtdicke 1 cm) und spülte mit 200 ml EE nach. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) entfernt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.03$ min (116), 10.25 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 92 % (113), eine Ausbeute von 20 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 28 % (116 : 108) an.

i) Oxidation nach Pfitzner-Moffat bei RT

100 mg (0.39 mmol) Diol 113, 241 mg (1.17 mmol) DCC in 2 ml Benzol und 2 ml (28.2 mmol) DMSO wurden bei RT mit einer Lösung aus 23 mg (0.20 mmol) Trifluoressigsäure und 31 mg (0.39 mmol) Pyridin in 2 ml Benzol versetzt. Nach einer Minute begann ein weißer Niederschlag auszufallen, der die Lösung zunehmend trübte. Zum Abbruch der Reaktion gab man nach 60 min 53 mg (0.59 mmol) Oxalsäure in 1 ml Ethanol zu. 10 min später wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und dieses mit 100 ml EE nachgespült. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) entfernt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.09$ min (116), 10.29 min (108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 25 % (113), eine Ausbeute von 7 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 69 % (116 : 108) an.

j) Oxidation nach Pfitzner-Moffat bei 0 °C

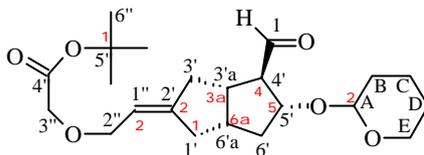
100 mg (0.39 mmol) Diol 113, 241 mg (1.17 mmol) DCC in 2 ml Benzol und 2 ml (28.2 mmol) DMSO wurden bei 0 °C mit einer Lösung aus 23 mg (0.20 mmol) Trifluoressigsäure und 31 mg (0.39 mmol) Pyridin in 2 ml Benzol versetzt. Nach einer Minute begann ein weißer Niederschlag auszufallen, der die Lösung zunehmend trübte. Zum Abbruch der Reaktion gab man 20 h später 53 mg (0.59 mmol) Oxalsäure in 1 ml Ethanol dem Gemisch zu. Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch über Watte filtriert und dann mit 5 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt. Die organische Phase trennte man ab und trocknete sie mit Na_2SO_4 . Schließlich wurde im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel (15 mbar, RT) entfernt.

DC: $R_f = 0.33$ (116), 0.29 (108) (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: $R_T = 10.00$ min (116), 10.21 min (Keton 108).

Ein GC des Reaktionsgemisches kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 92 % (113), eine Ausbeute von 18 % (116) und eine Selektivität der Oxidation von 68 % (116 : 108) an.

2.10 Darstellung von [3a*S*-(2*E*,3*a*,4*a*,5*b*,6*a*)]-[2-[4-Formylhexahydro-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2(1*H*)-pentalenyli- den]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylethylester (135)



Zu einer Lösung von 452 mg (1.14 mmol) Alkohol 134 in 5 ml DMSO wurde bei RT ein Gemisch aus 2.00 g (12.6 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und 1.30 g (12.8 mmol) Triethylamin in 7.5 ml DMSO innerhalb von 15 s getropft. Nach 2 min 15 s wurde die Reaktion durch Zugabe von 30 ml 1 M Phosphatpufferlösung zum Gemisch beendet. Die wäßrige Phase schüttelte man viermal mit je 30 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernte den Essigester im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Dann wurde der Rückstand im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar, RT) getrocknet und ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Reaktion (HWE-Reaktion) eingesetzt. 30 mg des Gemisches wurden niederdrucksäulen chromatographisch (EE) gereinigt. Man erhielt 135 als ein farbloses, viskoses, leicht zersetzliches Öl.

DC: R_f = 0.63 (EE).

GC: R_T = 14.11, 14.18 min.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 1.12-1.37 (m, 5 H, H-B, H-C, H-D), 1.351, 1.354 (s, s, 9 H, H-6''), 1.44-1.68 (m, 3 H, H-6', H-B, H-C, H-D), 1.82-2.26 (m, 6 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a), 2.33-2.42, 2.49-2.57 (m, m, 1 H, H-3'a, H-6'a), 3.22-3.40 (m, 1 H, H-E), 3.64-3.77 (m, 1 H, H-E), 3.86 (s, 2 H, H-3''), 4.03 (d, 7 Hz, 2 H, H-2''), 4.11-4.22 (m, 1 H, H-5'), 4.51, 4.58 (t, t, 3.7, 3.4 Hz, 1 H, H-A), 5.41-5.54 (m, 1 H, H-1''), 9.45, 9.61 (d, d, 2.7, 3.0 Hz, 1 H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 19.6, 19.8 (C-B, C-C, C-D), 25.7, 25.8 (C-B, C-C, C-D), 28.1

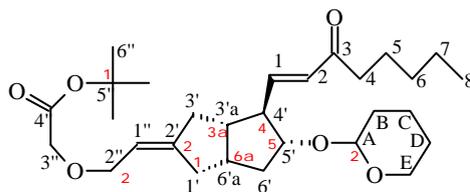
(C-6''), 31.0, 31.1 (C-B, C-C, C-D), 35.0, 35.2 (C-1'), 38.8, 39.2 (C-6'), 39.38, 40.5 (C-3'), 39.44, 39.9 (C-6'a), 40.6, 41.3 (C-3'a), 62.0, 62.2 (C-E), 64.2, 64.7 (C-4'), 67.6, 67.7 (C-3''), 68.6, 68.7 (C-2''), 78.8, 79.1 (C-5'), 80.6 (C-5''), 98.2, 98.7 (C-A), 118.91, 118.94 (C-1''), 146.6 (C-2'), 169.8 (C-4''), 201.12, 201.19 (C-1).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2870 (s, CH₃, CH₂), 2720 (w), 1745 (s, COO), 1720 (s, CHO), 1455 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH₃), 1370 (m), 1225 (s, Ketal), 1160, 1120 (s, C-O-C, Ketal), 1075 (s, Ketal), 1035, 1020 (m, Ketal), 970 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 308 (1), 262 (M⁺-OCH₂COO^tBu, -H, 2), 253 (3), 178 (7), 161 (5), 134 (16), 134 (16), 91 (5), 86 (6), 85 (100), 84 (4), 67 (10), 57 (22), 44 (21), 43 (11), 41 (13).

2.11 Aufbau der w-Seitenkette durch HWE-Reaktion

2.11.1 Darstellung von [3a*S*-[2*E*,3*a a*,4*a*(*E*),5*b*,6*a a*]]-[2-[Hexahydro-4-(3-oxo-1-octenyl)-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2(1*H*)-pentalen-yliden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylester (136)



Der rohe Aldehyd (s. Versuch 2.10) wurde in 5 ml THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu gab man eine Lösung aus 1.27 g (5.72 mmol) (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester in 10 ml THF, die man bei 0 °C mit 3.80 ml (5.70 mmol) 1.50 M n-BuLi in n-Hexan versetzt hatte, innerhalb von 7 min. Nach 2 ¾ h wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 ml 1 M Phosphatpufferlösung unter starkem Rühren zur dunkelgelben Reaktionslösung abgebrochen. Danach schüttelte man das Gemisch mit viermal je 100 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch

Experimenteller Teil

(n-Hexan/EE 4 : 1) gereinigt. Man erhielt 259 mg Alken 136 (46 %, bezogen auf 2 Stufen ausgehend von Alkohol 134) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +63.5$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_{365} = +246.4$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2).

DC: $R_f = 0.25$ (n-Hexan/EE 2 : 1).

GC: Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.81\text{-}0.87$ (m, 3 H, H-8), $1.12\text{-}1.38$ (m, 7 H, H-6, H-7, H-B, H-C, H-D), $1.355, 1.361$ (s, s, 9 H, H-6''), $1.40\text{-}1.76$ (m, 6 H, H-5, H-6', H-B, H-C, H-D), $1.78\text{-}2.39$ (m, 10 H, H-4, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a), $3.32\text{-}3.43$ (m, 1 H, H-E), $3.64\text{-}3.95$ (m, 2 H, H-5', H-E), 3.90 (s, 2 H, H-3''), $4.01\text{-}4.17$ (m, 2 H, H-2''), $4.55\text{-}4.63$ (m, 1 H, H-A), $5.53\text{-}5.60$ (m, 1 H, H-1''), 6.10 (dd, 15.8, 1.0 Hz), 6.20 (dd, 15.8, 1.0 Hz) (1 H, H-2), 6.78 (dd, 15.8, 8.1 Hz), 6.88 (dd, 15.8, 8.1 Hz) (1H, H-1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.10, 6.20$ (HS), $5.75, 5.85$ (NS); HS : NS = 93: 7

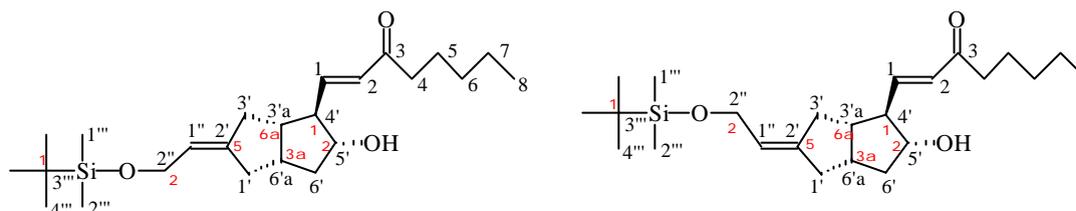
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.2$ (C-8), $19.4, 19.7$ (C-B, C-C, C-D), 22.9 (C-7), $24.16, 24.19$ (C-6), 25.9 (C-B, C-C, C-D), 28.1 (C-6''), $31.1, 31.2$ (C-B, C-C, C-D), $31.79, 31.83$ (C-5), $35.9, 36.0$ (C-1'), $38.5, 40.6, 40.9, 41.1$ (C-4, C-3', C-6'), 38.6 (C-6'a), $44.7, 44.9$ (C-3'a), $54.6, 55.3$ (C-4'), $61.6, 62.1$ (C-E), $67.66, 67.70$ (C-3''), $68.68, 68.72$ (C-2''), $79.9, 83.2$ (C-5'), 80.6 (C-5''), $96.5, 99.2$ (C-A), 118.9 (C-1''), $130.7, 130.9$ (C-2), 146.9 (C-2'), $147.2, 147.3$ (C-1), 169.8 (C-4''), $198.5, 198.7$ (C-3).

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3005$ (w, C=C), $2940, 2870$ (s, CH_3, CH_2), 1745 (s, COO), $1695, 1670$ (m, C=O), 1625 (m, C=C), 1455 (m), 1395 (w, CH_3), 1370 (m), 1225 (s, Ketal), $1160, 1120$ (s, C-O-C, Ketal), 1080 (s, Ketal), $1035, 1020$ (m, Ketal), 975 (m), 755 (s) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 490 (M^+ , 0.4), 406 (4), 350 (9), 333 (6), 332 (6), 331 (4), 276 (4), 275 (16), 274 (28), 257 (8), 256 (20), 231 (9), 230 (51), 218 (7), 175 (6), 160 (9), 158 (8), 157 (12), 143 (8), 142 (9), 131 (18), 99 (16), 91 (10), 85 (100), 71 (15), 67 (27), 57 (51), 55 (18), 44 (78), 43 (53), 41 (32).

$C_{29}H_{46}O_6$ (490.68)	Ber.	C	70.99	H	9.45
	Gef.	C	71.09	H	9.62

2.11.2 Darstellung von [1*S*-(1*a*(*E*),2*b*,3*a**a*,6*a**a*)]-1-[5-[2-[[1,1-Dimethyl-ethyl)dimethylsilyl]oxy]ethyliden]octahydro-2-hydroxypentalenyl]-1-octen-3-on (**124**)



50 mg (0.16 mmol) eines Gemisches aus Diol *E*-112 und *Z*-112 und 100 mg (0.71 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in 3 ml Acetonitril wurden mit einer Lösung aus 85 mg (0.63 mmol) $CuCl_2$ und 100 mg (0.64 mmol) TEMPO in 3 ml Acetonitril bei RT versetzt. Nach 3 h wurden noch einmal 85 mg (0.63 mmol) $CuCl_2$ zur Lösung gegeben und 1 ½ h später die Reaktion durch Zugabe von 30 ml 1 M Phosphatpufferlösung abgebrochen. Das Gemisch schüttelte man zweimal mit je 100 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ und entfernte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT). Der Rückstand wurde 1 h im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) getrocknet. Das zurückgebliebene Öl wurde in 5 ml THF aufgenommen und bei RT mit einer Lösung aus 72 mg (0.32 mmol) (2-Oxo-heptyl)-phosphonsäuredimethylester in 2 ml THF und 0.21 ml (0.32 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan versetzt. Nach 1 h brach man die Reaktion durch Zugabe von 20 ml 1 M Phosphatpufferlösung ab, entfernte das THF im Rotationsverdampfer (15 mbar, RT) und schüttelte die zurückgebliebene wässrige Phase mit dreimal je 50 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet und der EE im Rotationsverdampfer (15 mbar,

RT) entfernt. Schließlich wurde der Rückstand mit n-Hexan/EE 2 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 12 mg (18 %) einer Mischung der Olefine *E*-124 und *Z*-124 als klares, farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.45$ (n-Hexan/EE 2 : 1).

GC: $R_T = 15.05, 15.60$ min.

GC (Reaktionsgemisch vor HWE-Reaktion): $R_T = 11.17, 11.25$ min (*E*-114, *Z*-114), 11.40 min (*E*-110, *Z*-110).

Das GC aus dem Reaktionsgemisch kurz vor Abbruch der Reaktion zeigt einen Umsatz von 80 % (*E*-112, *Z*-112), eine Ausbeute von 55 % (*E*-114, *Z*-114) und eine Selektivität der Oxidation von 77 % (*E*-114, *Z*-114 : *E*-110, *Z*-110) an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.20$ (s, 6 H, H-1''', H-2'''), 0.88-0.93 (m, 3 H, H-8), 0.909, 0.912 (s, s, 9 H, H-4'''), 1.22-1.37 (m, 6 H, H-5, H-6, H-7), 1.57-1.67 (m, 3 H, H-6', OH), 2.01-2.61 (m, 8 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.55 (td, 7.4, 1.4 Hz, 2 H, H-4), 3.87-3.97 (m, 1 H, H-5'), 4.03-4.19 (m, 2 H, H-2''), 5.42-5.52 (m, 1 H, H-1''), 6.19 (dd, 15.9, 0.8 Hz, 1 H, H-2), 6.74 (dd, 15.7, 8.5 Hz), 6.75 (dd, 15.7, 8.5 Hz) (1H, H-1).

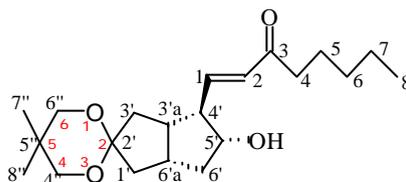
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.19$ (HS), 6.23 (NS); HS : NS = 95 : 5.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (C-1''', C-2'''), 13.9 (C-8), 18.5 (C-3'''), 22.5 (C-7), 23.8 (C-6), 26.0 (C-4'''), 31.5 (C-5), 35.8 (C-1'), 37.0 (C-4, C-6'a), 38.2 (C-4, C-6'a), 38.3 (C-3'), 40.7, 41.2 (C-1', C-3', C-6'a), 41.5, 42.0 (C-6'), 45.1, 46.2 (C-3'a), 57.0, 57.6 (C-4'), 61.3 (C-2''), 77.3 (C-5'), 122.2, 122.4 (C-1''), 131.0 (C-1), 142.7 (C-2), 147.1 (C-2'), 200.5 (C-3).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3430 (s, OH), 3020 (w, C=C), 2955, 2935, 2860 (s, CH₃, CH₂), 1675 (s, C=O), 1625 (s, C=O), 1470 (m), 1380 (m), 1330 (w), 1255 (m), 1100 (s, Si-O-C), 1050 (s), 1005 (w), 980 (w), 835 (s), 775 (s, Si-CH₃), 730 (w), 680 (w) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 406 (M⁺, 0.31), 350 (11), 349 (M⁺-^tBu, 45), 332 (22), 331 (78), 258 (12), 257 (63), 239 (13), 235 (12), 230 (20), 201 (15), 169 (11), 159 (15), 157 (25), 156 (25), 151 (15), 143 (38), 131 (27), 129 (13), 117 (17), 105 (42), 99 (90), 93 (13), 91 (27), 79 (18), 77 (13), 75 (100), 73 (42), 71 (41), 67 (13), 57 (12), 55 (13), 43 (34), 41 (17).

2.11.3 Darstellung von **[3'a*S*-[3'a*a*,4'a(*E*),5'b,6'a*a*]-1-[Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-4'-yl]-1-octen-3-on** (**123**)



100 mg (39 mmol) Diol 113 wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 15 oxidiert. Im Ölpumpenvakuum (0.1 mbar) wurde das säulenchromatographisch nicht gereinigte Öl 1 h getrocknet und danach in 2 ml THF aufgenommen. Dann kühlte man die Lösung auf 0 °C ab und tropfte eine Lithiumphosphonat-THF-Lösung zu, welche aus 70 mg (0.32 mmol) (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester in 2 ml THF und 0.21 ml (0.32 mmol) 1.52 M n-BuLi in n-Hexan bei 0 °C hergestellt wurde. Nach 3 ½ h wurde die Reaktion mit 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung abgebrochen. Das THF entfernte man im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und schüttelte den wäßrigen Rückstand dreimal mit je 10 ml EE aus. Schließlich wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (n-Hexan/EE 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 50 mg (37 %, 2 Stufen) Olefin 123 als klares, farbloses, viskoses Öl.

DC: R_f = 0.40 (n-Hexan/EE 1 : 1).

GC: R_T = 13.83 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86-0.94 (m, 3 H, H-8), 0.95, 0.98 (s, s, 6 H, H-7'', H-8''), 1.23-1.37 (m, 4 H, H-6, H-7), 1.47-1.67 (m, 3 H, H-5, H-6'), 1.75 (s, 1 H, OH), 1.82-1.92 (m, 2 H, H-1', H-3', H-6', H-6'a), 1.98-2.17 (m, 3 H, H-1', H-3', H-6', H-6'a), 2.24-2.57 (m, 3 H, H-3', H-3'a, H-4'), 2.51-2.58 (m, 2 H, H-4), 3.46, 3.49 (s, s, 4 H, H-4'', H-6''), 3.82-3.95 (m, 1 H, H-5'), 6.19 (dd, 15.8, 1.0 Hz, 1 H, H-2), 6.73 (dd, 15.8, 8.0 Hz, 1 H, H-1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.19 (HS), 6.23 (NS); HS : NS = 93 : 7.

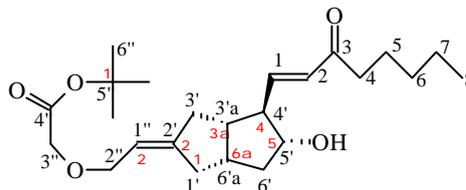
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (C-8), 22.48, 22.53, 22.56 (C-7, C-7'', C-8''), 23.8 (C-6), 30.1, 31.5 (C-5, C-5''), 35.7 (C-6'a), 38.0 (C-3'), 40.48, 40.54 (C-4, C-1'), 41.4 (C-6'), 43.7 (C-3'a), 57.5 (C-4'), 71.9, 72.2 (C-4'', 6''), 77.9 (C-5'), 110.0 (C-2'), 130.8 (C-2), 147.5 (C-1), 200.6 (C-3).

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3430 (s, OH), 2955, 2870 (s, CH₃, CH₂), 1665 (s, C=O), 1625 (s, C=O), 1470 (m), 1395 (w, CH₃), 1330 (m), 1255 (m), 1220 (m), 1190 (w, Ketal), 1115 (s, Ketal), 1050 (m, Ketal), 1015 (m), 985 (m), 910 (w), 875 (w), 755 (s) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 350 (M⁺, 41), 332 (M⁺ - H₂O, 15), 307 (16), 306 (54), 252 (18), 251 (100), 247 (11), 246 (17), 220 (15), 211 (16), 207 (11), 181 (21), 175 (11), 168 (12), 167 (19), 165 (20), 154 (33), 151 (18), 147 (21), 141 (16), 133 (10), 129 (19), 128 (100), 125 (15), 121 (14), 105 (12), 99 (51), 95 (28), 93 (12), 91 (12), 81 (17), 79 (11), 71 (25), 69 (86), 68 (11), 67 (15), 57 (17), 55 (22), 43 (40), 41 (65) cm⁻¹.

HA-MS: C₂₁H₃₄O₄ (M⁺) Ber. 350.24571
 Gef. 350.245944

2.12 Darstellung von [3aS-[2E,3a a,4a(E),5b,6a a)]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-oxo-1-octenyl)-2(1H)-pentalenyliden]ethoxy]-essigsäure-1,1-dimethylethylester (139)



Eine Lösung von 133 mg (0.27 mmol) Alken 136 in 4 ml MeOH wurde bei RT unter Rühren mit 135 mg (0.54 mmol) PPTS versetzt. Nach 23 h Rühren versetzte man das Reaktionsgemisch mit 10 ml 1 M Phosphatpufferlösung, entfernte das MeOH im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) und schüttelte die zurückgebliebene wässrige Phase dreimal mit je 20 ml EE aus. Schließlich wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und nach Abdestillieren des EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) der Rückstand säulenchromatographisch (n-Hexan/EE 4 :3) gereinigt. Man erhielt 88 mg (80 %) Alkohol 139 als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{25} = +94.4$ ($c = 1.07$, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{365}^{25} = +327.3$ ($c = 1.07$, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.25 (n-Hexan/EE 4 : 3).

GC: Zersetzung.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.82-0.89$ (m, 3 H, H-8), 1.05-1.37 (m, 6 H, H-5, H-6, H-7), 1.35 (s, 9 H, H-6''), 1.58-1.70 (m, 2 H, H-6'), 1.77-2.26 (m, 7 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6'a), 2.57 (t, 7.7 Hz, 2 H, H-4), 3.43 (s, 1 H, OH), 3.80-4.16 (m, 3 H, H-5', H-2''), 3.89 (d, 2.4 Hz, 2 H, H-3''), 5.52-5.61 (m, 1 H, H-1''), 6.09 (dd, 15.8, 1.0 Hz, 1 H, H-2), 6.70 (dd, 15.8, 8.1 Hz, 1H, H-1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): keine stereoisomere Verunreinigungen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 14.2 (C-8), 22.9 (C-7), 24.0 (C-6), 28.1 (C-6''), 31.8 (C-5), 35.9 (C-1'), 38.2 (C-6'a), 38.7, 40.8, 42.4 (C-4, C-3', C-6'), 45.0 (C-3'a), 57.1 (C-4'), 67.7 (C-3''), 68.7 (C-2''), 77.3 (C-5'), 80.8 (C-5''), 118.8 (C-1''), 131.1 (C-2), 147.0 (C-2'), 147.1 (C-1), 169.9 (C-4''), 198.9 (C-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 31.82 (HS), 31.52 (NS); HS : NS = 93 : 7.

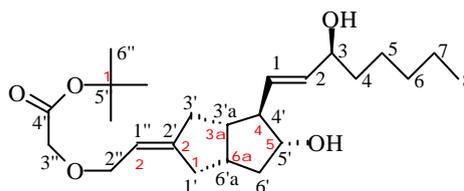
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3450 (s, OH), 2945, 2870 (s, CH_3 , CH_2), 1745 (s, COO), 1695, 1670 (m, C=O), 1625 (m, C=C), 1455 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH_3), 1370 (m), 1300 (m), 1225 (s, Ketal), 1160, 1120 (s, C-O-C, Ketal), 1035 (m, Ketal), 980 (m), 940 (m), 845 (m), 755 (s) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 388 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.7), 350 (3), 332 (29), 331 (12), 274 (15), 273 (20), 257 (16), 256 (11), 231 (10), 230 (42), 175 (10), 166 (10), 164 (10), 159 (12), 157 (25), 151 (11), 143 (13), 142 (12), 131 (29), 129 (11), 117 (10), 106 (11), 105 (18), 99 (70), 92 (14), 91 (23), 79 (15), 71 (38), 57 (100), 55 (12), 43 (46), 41 (37).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (406.56)	Ber.	C	70.90	H	9.42
	Gef.	C	70.66	H	9.76

2.13 Reduktion der Ketofunktion in der w-Seitenkette

2.13.1 Darstellung von [3a*S*-[2*E*,3*a a*,4*a*(1*E*,3*R*^{*}),5*b*,6*a a*]]-[2-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-1-octenyl)-2(1*H*)-pentalenylden]ethoxy]essigsäure-1,1-dimethylester (141)



a) Reduktion mit [T-4(*S*)]-[[1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diolato(2-)-*O,O'*]ethoxyhydro-lithiumaluminat(1-)

49 mg (0.12 mmol) Keton 139 wurden in 4 ml THF gelöst und die Lösung auf - 100 °C abgekühlt. Innerhalb von 20 min tropfte man 3 ml 0.12 M (0.36 mmol) (*S*)-BINAL-H-Lösung (siehe Kapitel 1.2) zu, ließ 1 h bei - 100 °C rühren und wärmte innerhalb von 60 min auf - 78 °C auf. Nach 5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml THF-Lösung, die mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gesättigt wurde, und schließlich von 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Dann wärmte man die Mischung zügig auf RT auf und gab 5 ml Wasser zu, um ausgefallenes Salz wieder zu lösen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 20 ml EE wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und der EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel, anfangs mit n-Hexan/EE 2 : 1 als Laufmittel, welches dann sukzessive auf reinen EE umgestellt wurde, chromatographiert. 18.4 mg (38 %) Diol 141 und 26.2 mg (53 %) Edukt 139 erhielt man als farblose, viskose Öle. Die Ausbeute, berechnet auf umgesetztes Diol 141, betrug 81 %.

[**a**]_b = + 62.3 (c = 1.79, CH₂Cl₂), [**a**]₃₆₅ = + 203.2 (c = 1.79, CH₂Cl₂).

DC: R_f = 0.26 (EE).

GC: Zersetzung.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.86-0.93 (m, 3 H, H-8), 1.20-1.80 (m, 9 H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-6'), 1.36 (s, 9 H, H-6''), 1.80-2.30 (m, 8 H, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a), 3.00 (s, 2 H, 2 OH), 3.58-3.70 (m, 1 H, H-5'), 3.89 (d, 2.4 Hz, 2 H, H-3''), 3.95-4.04 (m, 1 H, H-2''), 4.06-4.15 (m, 2 H, H-3, H-2''), 5.46 (dd, 15.1, 8.4 Hz, 1 H, H-2), 5.51-5.59 (m, 1 H, H-1''), 5.60-5.72 (dd, 15.1, 7.7 Hz, 1H, H-1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): keine Bildung von neuen Diastereomeren durch die Reduktion.

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 14.3 (C-8), 23.1 (C-7), 25.7 (C-6), 28.1 (C-6''), 32.2 (C-5), 36.2 (C-1'), 37.74 (C-6'a), 37.78 (C-4), 38.6 (C-3'), 41.9 (C-6'), 45.0 (C-3'a), 57.6 (C-4'), 67.6 (C-3''), 68.7 (C-2''), 73.4 (C-3), 77.5 (C-5'), 80.8 (C-5''), 118.5 (C-1''), 133.6 (C-1), 136.4 (C-2), 147.7 (C-2'), 170.1 (C-4').

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3400 (s, OH), 2960, 2930, 2860 (s, CH₃, CH₂), 1745 (s, COO), 1670 (w), 1460 (m), 1430 (w), 1395 (w, CH₃), 1370 (m), 1300 (m), 1225 (m), 1160, 1120 (s, C-O-C), 1035 (w), 965 (m), 845 (m) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 390 (M⁺-H₂O, 2), 372 (5), 334 (13), 333 (15), 316 (15), 315 (11), 275 (10), 259 (16), 258 (26), 215 (10), 214 (34), 187 (14), 145 (17), 144 (14), 143 (14), 134 (16), 118 (11), 106 (12), 105 (24), 99 (37), 93 (14), 92 (21), 91 (23), 79 (14), 71 (19), 67 (13), 57 (75), 55 (13), 44 (100), 43 (32), 41 (27).

HA-MS: C₂₄H₃₈O₄ (M⁺) Ber. 390.277010
 Gef. 390.277398

b) Reduktion mit [2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenolato]bis(2-methylpropyl)-aluminium

200 mg (0.91 mmol) 2,6-Di-^tbutyl-4-methylphenol in 2 ml Toluol wurden mit 0.44 ml 1 M (0.44 mmol) DIBAH-T-Lösung bei 0 °C versetzt. Nach 1 h Rühren kühlte man die Lösung auf - 40 °C ab und tropfte 2 mg (0.0049 mmol) Keton 139 in 2 ml Toluol zu. Das Reaktionsgemisch wurde nach 18

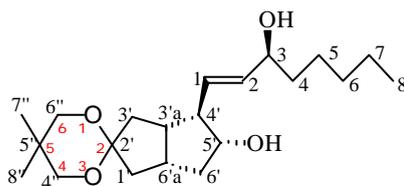
h (kompletter Umsatz nach DC) tropfenweise mit 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und innerhalb 1 min auf RT aufgewärmt. Man schüttelte das Gemisch zweimal mit je 10 ml EE aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und entfernte den EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C). Der Rückstand wurde an Kieselgel, anfangs mit n-Hexan/EE 3 : 1 als Laufmittel, bis das Phenolderivat abgetrennt war, und schließlich mit EE chromatographiert. Man erhielt die zwei stereoisomeren Diole 141 und epi-141 als farblose, viskose Öle. Die Ausbeute wurde aufgrund der niedrigen Menge und Bildung einiger Nebenprodukte nicht bestimmt.

DC: $R_f = 0.26$ (15-*S*-141), 0.39 (15-*R*-141) (EE).

GC: Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , Produktgemisch): $\delta = 5.53\text{-}5.58$ (2 dd, 7.6, 5.5 Hz, 1H, H-1);
15-*S*-141 : 15-*R*-141 = 64 : 36.

2.13.2 Darstellung von [3'a*S*-[3'a*a*,4'a(1*E*,3*R*^{*}),5'b,6'a*a*]-1-[Hexahydro-5'-hydroxy-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,2'(1'*H*)-pentalen]-4'-yl]-1-octen-3-ol (140)



200 mg (0.91 mmol) 2,6-Di-^tbutyl-4-methylphenol wurden in 0.5 ml Toluol gelöst und bei 4 °C mit 0.44 ml 1 M (0.44 mmol) DIBAH in Toluol versetzt. Dann kühlte man die Mischung auf - 60 °C ab und tropfte unter Rühren 6 mg (0.017 mmol) Keton 123 in 1 ml THF zu. Nach 15 min wärmte man die Lösung auf - 40 °C auf und ließ weitere 47 h rühren. Man brach durch Zugabe von 30 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung zum Gemisch die Reaktion ab, wärmte innerhalb 1 min auf RT auf und schüttelte dreimal mit je 20 ml EE aus. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40 °C) entfernt. Der Rückstand

Experimenteller Teil

wurde an Kieselgel - zuerst mit n-Hexan/EE 3 : 1, um das Phenolderivat abzutrennen, und dann mit EE/n-Hexan 1 : 1 - chromatographiert. Man erhielt 2.6 mg (43 %) Diol 140 als farbloses Öl.

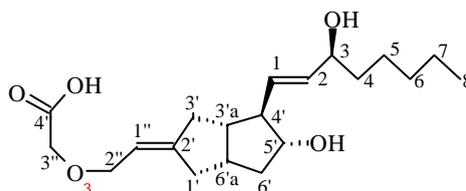
DC: $R_f = 0.33$ (EE).

GC: 13.17 min (Reinheit 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84\text{-}0.93$ (m, 3 H, H-8), $0.94\text{-}0.98$ (m, 6 H, H-7'', H-8''), $1.20\text{-}2.70$ (m, H-4, H-5, H-6, H-7, H-1', H-3', H-3'a, H-4', H-6', H-6'a), $3.46, 3.48$ (s, s, 4 H, H-4'', H-6''), $3.68\text{-}3.80$ (m, 1 H, H-5'), $4.05\text{-}4.12$ (m, 1 H, H-3), $5.52\text{-}5.63$ (m, 2 H, H-1, H-2).

GC-MS: m/z (%) = 334 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 7), 290 (7), 263 (6), 248 (6), 205 (6), 197 (9), 183 (9), 168 (11), 141 (9), 133 (12), 129 (21), 128 (100), 95 (11), 91 (21), 86 (10), 83 (11), 82 (10), 81 (15), 79 (26), 77 (13), 69 (81), 67 (20), 59 (11), 57 (23), 56 (10), 55 (31), 43 (20), 41 (65), 40 (14), 39 (18).

2.14 Darstellung von 3-Oxacarbacyclin (28)



25 mg (0.061 mmol) Ester 141 wurden in 4 ml MeOH gelöst und unter Rühren bei RT mit 1.2 ml 1 M Natronlauge versetzt. Nach $4\frac{1}{2}$ h brach man die Reaktion durch Zugabe von 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung ab, stellte durch Zugabe von festem NaH_2PO_4 den pH auf 4-5 ein und schüttelte das Gemisch fünfmal mit je 20 ml EE aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, der EE im Rotationsverdampfer (15 mbar, 40°C) entfernt und der Rückstand an saurem Kieselgel (s. Abschnitt 1.1) chromatographiert. Es wurde als Laufmittel n-Hexan/EE 1 : 1 bei der Säulenchromatographie verwendet, welches sukzessive auf Essigester umgestellt wurde. Man erhielt 19.4 mg (90 %) 3-Oxacarbacyclin 28 als farbloses, viskoses Öl ☺.

$[\alpha]_D = + 62.3$ ($c = 0.40$, MeOH), $[\alpha]_{365} = + 208.3$ ($c = 0.40$, MeOH).

DC: $R_f = 0.0$ (EE) (mit Salzsäure modifizierte DC-Folien (s.o.): $R_f = 0.20$ (EE)).

GC: Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84\text{-}0.94$ (m, 3 H, H-8), 1.08-1.21 (m, 1 H, H-6'), 1.19-1.40 (m, 6 H, H-5, H-6, H-7), 1.39-1.63 (m, 2 H, H-4), 1.72-1.82 (m, 1 H, H-4'), 2.01-2.22 (m, 3 H, H-1', H-3', H-3'a, H-6', H-6'a), 2.28-2.55 (m, 4 H, H-1', H-3', H-3'a, H-6', H-6'a), 3.20-3.80 (s, 3 H, OH, COOH), 3.64-3.74 (m, 1 H, H-5'), 4.00-4.20 (m, 5 H, H-3, H-2'', H-3''), 5.40-5.57 (m, 3 H, H-1, H-2, H-1'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (C-8), 22.6 (C-7), 25.2 (C-6), 31.7 (C-5), 36.0 (C-1'), 36.8 (C-4), 37.1 (C-6'a), 38.4 (C-3'), 41.3 (C-6'), 44.6 (C-3'a), 57.0 (C-4'), 66.0 (C-3''), 68.6 (C-2''), 73.6 (C-3), 77.0 (C-5'), 117.3 (C-1''), 133.7 (C-1), 135.4 (C-2), 148.8 (C-2'), 172.5 (C-4').

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3380$ (s, OH, COOH), 2960, 2930, 2860 (s, CH_3 , CH_2), 1735 (s, COO), 1460 (w), 1430 (m), 1380 (w), 1340 (m), 1225 (m), 1115, 1090 (s, C-O-C), 1020 (m), 965 (m), 800 (m), 670 (w) cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 352 (M^+ , 2), 316 (3), 276 (3), 258 (10), 214 (16), 201 (20), 161 (9), 144 (15), 143 (20), 133 (10), 131 (18), 121 (11), 118 (18), 117 (19), 107 (17), 106 (12), 105 (41), 99 (48), 95 (16), 93 (27), 92 (25), 91 (33), 81 (26), 79 (29), 78 (13), 77 (11), 71 (38), 69 (10), 68 (11), 67 (14), 57 (58), 55 (47), 53 (11), 44 (18), 43 (84), 41 (100), 39 (13).

HA-MS: $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2$ (M^+ - HOSiEt_3 der mit Ber. 562.38737
 Et_3SiCl_3 persilylierte Verbindung (M^+ : 694)) Gef. 562.38785

C Literatur

1. a) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 767,
b) R. F. Newton, S. M. Roberts, *Synthesis* **1984**, 449.
2. a) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 143,
b) B. Riefling, *Kontakte (Merck)* **1983**, 26,
c) B. Riefling, *Kontakte (Merck)* **1984**, 54,
d) J. S. Bindra, R. Bindra, *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York, **1977**
e) P. Crabbe in *Org. Chem.*, Vol. 36, Academic Press, New York, **1977**, 1 - 16.
3. S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* **1976**, 263, 663.
4. a) R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Wittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* **1976**, 12, 915,
b) E. J. Corey, G. E. Keck, I. Szekély, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2006.
5. G. J. Dustin, S. Moncada, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* **1978**, 62, 414.
6. a) P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533,
b) P. A. Aristoff, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* **1985**, 14, 309,
c) R. C. Nickolson, H. M. Town, H. Vorbrüggen, *Med. Res. Rev.* **1985**, 5, 1,
d) D. Schinzer, in *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, 301,
e) W. Skuballa, M. Schäfer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, 37, 584.
7. W. Skuballa, B. Radüchel, H. Vorbrüggen, in *Prostacyclin and its stable Analogue Iloprost* (Hrsg.: R. J. Gryglewski, G. Stock), Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **1987**, 17.
8. a) D. R. Morton, F. C. Brokaw, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2880,
b) C. Gandolfi, *Chem. Ber.* **1979**, 15, 86,
c) K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, S. Seitz, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 1067,
d) K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 39, 3743.
9. a) B. Samuelsson, *Prostaglandin Thromboxane Res.* **1976**, 1, 1,
b) K. Green, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **1976**,

- 1, 47.
10. a) J. Aubé, *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 461,
b) T. Tomiyama, S. Wakabayashi, M. Yokota, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1988.
11. W. Skuballa, E. Schillinger, C.-S. Stürzebecher, H. Vorbrüggen, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 313.
12. a) K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 360,
b) T. Takahashi, M. Miyazawa, M. Nakazawa, H. Yamada, K. Yamamoto, *J. Synth. Org. Chem., Japan* **1995**, 604,
c) P. A. Aristoff, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1954,
d) B. Benna, H. Dahl, H. Vorbrüggen, *Synthesis* **1986**, 41,
e) K. Kojima, S. Amemiya, K. Koyama, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2688,
f) A. Takahashi, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1227,
g) M. Sodeoka, Y. Ogawa, Y. Kirio, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 309,
h) W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1080.
13. a) I. Erdelmeier, H.-J. Gais, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 912,
b) H.-J. Gais, W. A. Ball, J. Bund, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 781,
c) I. Erdelmeier, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1125,
d) H.-J. Gais, G. Bülow, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *35*, 465,
e) Y. Konischi, M. Kawamura, Y. Iguchi, Y. Arai, M. Hayashi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4391,
f) T. Kanger, M. Lopp, A. Müraus, M. Löhmus, G. Kobzar, T. Pehk, Ü. Lille, *Synthesis* **1992**, 925,
g) T. Nakano, M. Makino, Y. Morizawa, Y. Matsumura, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1082.
14. S. Sano, H. Ushiroguchi, K. Morimoto, S. Tamai, Y. Nagao, *J. Chem. Soc., J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1775.
15. a) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koellier, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397,
b) E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terasima, A. Venkateswarlu, T. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1490.
16. J. Westermann, M. Harre, K. Nickisch, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 8055.

-
17. A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665.
 18. T. K. Jones, S. E. Denmark, S. V. Govindan, R. M. Coates, in *Org. Synth.*, Vol. 64 (Hrsg.: A. S. Kende), Wiley, New York, **1986**, 27.
 19. K. Petzoldt, H. Dahl, W. Skuballa, M. Gottwald, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1087.
 20. U. Klar, A. Pletsch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 199.
 21. M. Node, T. Inoue, M. Araki, D. Nakamura, K. Nishide, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2255.
 22. H.-J. Gais, H. Hemmerle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 362.
 23. N. Reuter, Dissertation, RWTH Aachen **1993**.
 24. H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413.
 25. H. Izawa, R. Shirai, H. Kawasaki, H.-d. Kim, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7221.
 26. J. Leonard, J. D. Hewitt, D. Ouali, S. K. Rahman, S. J. Simpson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 699.
 27. a) T. Mukaiyama, K. Saigo, O. Takazawa, *Chem. Lett.*, **1976**, 1033,
b) T. Mukaiyama, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1974**, 15,
c) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503,
d) T. Mukaiyama, M. Murakami, *Synthesis* **1987**, 1043.
 28. a) H.-J. Gais, G. Schmiedl, W. A. Ball, J. Bund, G. Hellmann, I. Erdelmeier, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1773,
b) G. Schmiedl, unveröffentlichte Ergebnisse, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg **1992**.
 29. H. Rehwinkel, J. Skupsch, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1775.
 30. a) G. Kubiak, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 561,
b) E. Piers, V. Karunaratne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 959.
 31. S. Chang, C. McNally, S. Shary-Tehrany, M. J. Hickey, R. H. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3109.
 32. E. Piers, V. Karunaratne, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 160.
 33. a) H. J. Bestmann, E. Heid, W. Ryschka, J. Lienert, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1684,
b) I. Duhamel, A. Ravard, J.-C. Plaquevent, D. Davoust, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5517,

-
- c) M. Amadji, J. Vadecard, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel, P. Duhamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12483.
34. a) S. Hanessian, D. Delorme, S. Beaudoin, Y. Leblanc, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5754,
b) S. Hanessian, S. Beaudoin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7655,
c) S. Hanessian, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 5,
d) S. Hanessian, Y. L. Bennani, Y. Leblanc, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1411.
35. K. Narasaka, E. Hidai, Y. Hayashi, J.-L. Gras, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 102.
36. K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4071.
37. a) T. Furuta, M. Iwamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2167,
b) A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1077,
c) S. E. Denmark, I. Rivera, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6887.
38. A. K. Bhattacharya, B. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.
39. I. Tömösközi, G. Jansó, *Chem. Ind.* **1962**, 2085.
40. a) C. Patois, P. Savignac, *Heteroatom Chemistry* **1990**, *1*, 369,
b) D. H. Hua, R. Chan-Yu-King, J. A. McKie, L. Myer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5026.
41. R. O. Larsen, G. Aksnes, *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 219.
42. a) U. Behrens, D. Leckel, S. C. Oepen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8204,
b) C. Jacoby, J. C. Braekmann, D. Dalozé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 753,
c) P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705,
d) T.-M. Yuan, Y.-T. Hsieh, S.-M. Yeh, J.-J. Shyue, T.-Y. Luh, *Synlett* **1996**, 53,
e) F. Orsini, F. Pelizzoni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1033,
f) H. Suemune, A. Hasegawa, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 55,
g) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954,
h) K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1266,
i) H. Waldmann, M. Weigerding, C. Dreisbach, C. Wandrey, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2111.

-
43. C. Patois, S. Berté-Verrando, P. Savignac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 485.
44. N. Baggett, P. Stribblehill, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, 1123.
45. F. Galsbol, P. Steenbol, B. Sondergaard Sorensen, *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 3605.
46. C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1999.
47. D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7991.
48. S. E. Denmark, J. Amburgey, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10386.
49. a) D. L. Comins, J. M. Salvador, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4656,
b) D. L. Comins, J. M. Salvador, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 801,
c) D. L. Comins, L. Guerra-Weltzien, J. M. Salvador, *Synlett* **1994**, 972.
50. J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, *Chimia* **1986**, 40, 318.
51. L. Lochmann, H. Jakubuv, L. Brandsma, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, 58, 1445.
52. S. Hatakeyama, K. Satoh, K. Sakurai, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2713.
53. a) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863,
b) W. S. Wadsworth Jr. in *Org. React. Vol. 25* (Hrsg. W. G. Dauben), Wiley, New York, **1977**, 73,
c) J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87,
d) A. V. Dombrovskii, V. A. Dombrovskii, *Russ. Chem. Rev.* **1966**, 35, 733,
e) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61,
f) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499,
g) W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.
54. a) N. Kann, T. Rein, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3802,
b) T. Takahashi, M. Matsui, N. Maeno, T. Koizumi, *Heterocycles* **1990**, 30, 353,
c) H.-J. Bestmann, J. Lienert, *Chem.-Ztg.* **1970**, 487.
55. T. Rein, O. Reiser, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 369.
56. S. Beaudoin, Université de Montreal **1996**, persönliche Mitteilung.
57. G. V. Kryshchal', É. P. Serebryakov, L. M. Suslova, L. A. Yanovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1990**, 39, 1277.
58. K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3735.
59. O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 695.

-
60. G. V. Kryshstal', É. P. Serebryakov, L. M. Suslova, L. A. Yanovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1988**, 37, 2146.
61. R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34.
62. J. L. Belletire, K. G. Adams, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5575.
- 63 a) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480,
b) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, M. W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5367.
64. a) C. Patois, P. Savignac, *Synlett* **1991**, 517,
b) Y. Tang, Y.-Z. Huang, L.-X. Dai, Z.-F. Chi, L.-P. Shi, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5762.
65. D. F. Netz, J. L. Seidel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1957.
66. M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.
67. C. Patois, P. Savignac, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1317.
68. G. V. Kryshstal', É. P. Serebryakov, L. M. Suslova, L. A. Yanovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1990**, 39, 1280.
69. S. E. Denmark, C.-T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10674.
70. G. V. Kryshstal', G. M. Zhdankina, É. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1042.
71. G. V. Kryshstal', É. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.* **1995**, 44, 1785.
72. K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *Synlett* **1995**, 933.
73. G. V. Kryshstal', É. P. Serebryakov, L. M. Suslova, L. A. Yanovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1990**, 39, 2301.
74. B. L. Lucht, M. P. Bernstein, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10707.
75. a) G. V. Kryshstal', É. P. Serebryakov, L. M. Suslova, L. A. Yanovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1988**, 37, 2142,
b) A. M. Reddy, V. R. Gopal, V. J. Rao, *Indian J. Chem., Sect. B* **1996**, 35, 312.
76. a) T. Rein, R. Kreuder, P. von Zezschwitz, C. Wulff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1099,
b) T. Rein, J. Anvelt, A. Soone, R. Kreuder, C. Wulff, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2303,

- c) T. Rein, N. Kann, R. Kreuder, B. Gangloff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 597.
77. a) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105,
b) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405,
c) S. K. Thompson, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3386.
78. E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.
79. A. Abiko, O. Moriya, S. A. Filla, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 869.
80. G. Kotovych, G. H. M. Aarts, *Org. Magn. Res.* **1982**, *18*, 77.
81. E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, 1137.
82. E. J. Corey, A. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
83. H. Hagiwara, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1351.
84. G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4272.
85. a) H.-J. Gais in *Houben-Weyl, Vol. E21a* (Hrsg.: E. Müller, J. Houben, H. Kropf, K. H. Büchel), Thieme, Stuttgart, **1995**, 589,
b) P. J. Cox, N. S. Simkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1.
86. a) D. J. Berrisford, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 192,
b) R. W. Baker, S. G. Davies, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1479,
c) T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8195,
d) L. Duhamel, A. Ravard, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 347,
e) T. Honda, N. Kimura, M. Tsubuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 21,
f) R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 543,
g) M. Sobukawa, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 295,
h) D. Sato, H. Kawasaki, I. Shimada, Y. Arata, K. Okamura, T. Date, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 761,
i) H.-d. Kim, H. Kawasaki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6537,
j) M. Imai, A. Haghara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829,
k) K. Koga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1487,
l) M. Majewski, R. Lazny, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5825,

-
- m) O. Muraoka, K. Okumura, T. Maeda, G. Tanabe, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 317,
- n) O. Muraoka, B.-Z. Zheng, K. Okumura, G. Tanabe, T. Momose, C. H. Eugster, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1567,
- o) R. P. C. Cousins, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7241,
- p) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361,
- q) C. M. Cain, R. P. C. Cousins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523,
- r) N. S. Simpkins, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 335,
- s) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Synlett* **1991**, 321,
- t) K. Bambridge, N. S. Simpkins, B. P. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8141,
- u) B. J. Bunn, P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 207,
- v) N. S. Simpkins, *Chem. Ind.* **1988**, 387,
- w) N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691,
- x) K. Ishii, S. Aoki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 563.
87. N. Reuter, Diplomarbeit, TH Darmstadt **1988**.
88. a) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581,
b) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 1142.
89. K. Aoki, H. Noguchi, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5105.
90. J. K. Whitesell, S. W. Fellmann, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 755.
91. K. F. Podraza, R. L. Bassfield, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2643.
92. D. Bhuniya, A. D. Gupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6108.
93. D. M. Hodgson, G. P. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1015.
94. a) M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2618,
b) M. Sobukawa, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5101.
95. K. Bambridge, B. P. Clark, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2535.
96. a) R. E. Gawley, S. R. Chemburkar, A. L. Smith, T. V. Anklekar, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5381,
b) T. K. M. Shing, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7261,
c) V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 931,

- d) D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Brena-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691,
- e) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429,
- f) H. Kotsuki, T. Kosumi, M. Inoue, Y. Ushio, M. Ochi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4159,
- g) S. Najdi, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *23*, 3279,
- h) C. Baldoli, P. Del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, A. Papagni, A. Zanotti-Gerosa, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 2793,
- i) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255,
- j) M. Marzi, D. Misiti, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6075,
- k) M. Marzi, P. Minetti, D. Misiti, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10127,
- l) Y. Masaki, H. Oda, K. Kazuta, A. Usui, A. Itoh, F. Xu Gifu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5089,
- m) R. P. Short, R. M. Kennedy, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1755,
- n) A. I. Meyers, B. Santiago, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5877,
- o) A. I. Meyers, T. H. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5873,
- p) T. Mukaiyama, M. Asami, J.-i. Hanna, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1977**, 783,
- q) B. E. Rossiter, M. Eguchi, A. E. Hernández, D. Vickers, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3973,
- r) B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernández, D. Vickers, E. Fluckiger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965,
- s) H. Takahata, S.-i. Kouno, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1085,
- t) J. J. Tufariello, J. M. Puglis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1489,
- u) H. H. Wassermann, K. Rodrigues, R. Kucharczyk, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6077,
- v) J.-E. Bäckvall, H. E. Schink, Z. D. Renko, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 826,
- w) S. Brandänge, S. Josephson, L. Mörch, S. Vallen, *Acta Chem. Scand. B* **1981**, *35*, 273,
- x) J. M. Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, N. J. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409,
- y) E. J. Corey, A. W. Gross, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5391,
- z) M. Toriyama, K. Sugawara, M. Shindo, N. Tokutake, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 567.

-
97. a) V. Gouverneur, Léon Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 363,
b) J. M. Hawkins, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820,
c) S. Kanemasa, K. Onimura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8631,
d) Y. Kawanami, Y. Itoh, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857,
e) D. I. MaGee, S. Setiadji, R. A. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 639,
f) K. Bambridge, M. J. Begley, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3391,
g) D. Barr, D. J. Berrisford, R. V. H. Jones, A. M. Z. Slawin, R. Snaith, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1048,
h) D. J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148,
i) P. O'Brien, P. Pumellec, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5619,
j) E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271,
k) Y. Yamamoto, N. Asao, *J. Synth. Org. Chem., Japan* **1993**, *51*, 1005,
l) A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793,
m) M. Asami, *Chem. Lett.* **1984**, 829,
n) S. Thayumanavan, P. Beak, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2899,
o) E. Lucy, M. Cowton, S. E. Gibson, M. J. Schneider, M. H. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 839,
p) H. Hemmerle, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg **1990**.
98. a) J. Leonard, J. D. Hewitt, D. Ouali, S. J. Simpson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6703,
b) J. Leonard, D. Ouali, S. K. Rahman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 739.
99. E. Schmitz, Dissertation in Vorbereitung, RWTH, Aachen **1997**.
100. C. G. Overberger, N. P. Marullo, R. G. Hiskey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1374.
101. a) R. Shirai, K. Aoki, D. Sato, H.-D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690,
b) K. Koga, University of Tokyo, Japan, persönliche Mitteilung **1992**.
102. A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, *Synthesis* **1976**, 685
103. a) Y. Yamamoto, H. Ohmori, S. Sawada, *Synlett* **1991**, 319,
b) Y. Yamamoto, J. Hoshino, Y. Fujimoto, J. Ohmoto, S. Sawada, *Synthesis* **1993**, 298.

-
104. J. K. Whitesell, M. A. Minton, K.-M. Chen, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5384.
105. H. L. van Mannen, H. Kleijn, J. TBH Jastrzevski, G. van Koten, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 86.
106. E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495.
107. N. S. Simkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 88.
108. B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533.
109. a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685,
b) K. Rück, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 475,
c) A. Loupy, B. Tchoubar, *Salt effects in organometallic chemistry*, VCH, New York, **1991**.
110. D. C. Harrowven, H. S. Poon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4281.
111. B. H. Lipshutz, M. R. Wood, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.
112. M. Majewski, R. Lazny, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3653.
113. a) H. Barlage, H. Jacobs, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, *620*, 479,
b) Neumann, F. Hampel, P. von Ragué Schleyer, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6553,
c) M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1657,
d) T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 35,
e) Y. Hasegawa, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1963.
114. B. J. Bunn, N. S. Simpkins, Z. Spavold, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 3113.
115. P. Coggins, S. Gaur, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1545.
116. K. Sugawara, M. Shindo, H. Noguchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377.
117. a) A. J. Edwards, S. Hockey, F. S. Mair, P. R. Raithby, R. Snaith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6942,
b) F. S. Mair, W. Clegg, P. A. O'Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3388,
c) D. Hoffmann, A. Dorigo, P. von Ragué Schleyer, H. Reif, D. Stalke, G. M. Sheldrick, E. Weiss, M. Geissler, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 262.
118. a) H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 794,
b) P. L. Hall, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. F. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575,

- c) A. S. Galiano-Roth, Y.-J. Kim, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053,
- d) D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227.
119. a) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187,
b) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2166,
c) T. Koizumi, K. Morihashi, O. Kikuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1996**, *69*, 305,
d) L. M. Pratt, I. M. Khan, *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1067.
120. a) K. Gregory, P. von Ragué Schleyer, R. Snaith, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47,
b) L. M. Jackman, J. Bortiatynski in *Advances in Carbanion Chemistry, Vol. 1*, Jai Press, London, **1992**, 45,
c) R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 167,
d) G. Hilmersson, P. Ahlberg, Ö. Davidsson *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3539.
121. a) A. G. Avent, C. Eaborn, P. B. Hichcock, G. A. Lawless, P. D. Lickiss, M. Mallien, J. D. Smith, A. D. Webb, B. Wrackmeyer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans. I* **1993**, 3259,
b) P. G. Williard, J. M. Salvino, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1,
c) M. G. Gardiner, C. L. Raston, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4162,
d) M. Asami, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5803,
e) M. Asami, S. Inoue, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11725.
122. M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465.
123. R. A. Ewin, N. S. Simpkins, *Synlett* **1996**, 317.
124. a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868,
b) D. W. Moreland, W. G. Dauben, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264,
c) A. S. Narula, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4119.
125. a) Y. Li, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481,
b) A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 656.
126. T. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373.
127. M. L. McKee, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 559.
128. a) S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715,
b) K. W. Henderson, A. E. Dorigo, Q.-Y. Liu, P. G. Williard, P. von Ragué Schleyer, P. R. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339.

129. P. C. Andrews, N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, W. Clegg, P. A. O'Neil, D. Barr, L. Cowton, A. J. Dawson, B. J. Wakefield, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 518, 85.
130. a) C. Lambert, P. von Ragué Schleyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1187,
b) S. Harder, M. Lutz, T. Kremer, *Organometallics* **1995**, 14, 2133,
c) D. Barr, W. Clegg, L. Cowton, L. Horsburgh, F. M. Mackenzie, R. E. Mulvey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 891,
d) E. Weiss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1565.
131. a) Y. Morita, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1785,
b) H. Hogeveen, W. M. P. B. Menge, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2767.
132. a) G. Guevel, L. A. Paquette, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 947,
b) A. B. Smith, III., P. A. Levenberg, *Synthesis* **1981**, 567.
133. a) C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, 181,
b) M. Uragami, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 701,
c) Y. Landais, P. Ogay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 541,
d) M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1616,
e) M. Majewski, R. Lazny, *Synlett* **1996**, 785,
f) A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1620.
134. P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552.
135. a) M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 380,
b) M. Schlosser, T. Jenny, Y. Guggisberg, *Synlett* **1990**, 704.
136. R. Amstutz, J. D. Dunitz, T. Laube, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 434.
137. A. Z.-Q. Khan, P. I. Arvidsson, P. Ahlberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 399.
138. I. Vaulont, Dissertation in Vorbereitung, RWTH, Aachen.
139. M. Asami, N. Kanemaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2125.
140. D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* **1983**, 37, 449.
141. B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6009.
142. a) M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 631,

-
- b) P. G. Williard, M. J. Hintze, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5539,
c) P. G. Williard, M. J. Hintze, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8602,
d) K. W. Henderson, P. G. Williard, P. R. Bernstein, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1218.
143. C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1988**.
144. a) D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092,
b) S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708,
c) P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2516,
d) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231,
e) D. Hoppe, H. Ahrens, W. Guarnieri, H. Helmke, S. Kolczewski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613,
f) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guarnieri, S. Kolczewski, T. Hense, I. Hoppe, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479,
g) P. Knochel, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1486,
h) H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905,
i) Y. S. Park, P. Beak, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12333,
j) D. J. Gallagher, H. Du, S. A. Long, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391,
k) C. Boie, D. Hoppe, *Synthesis* **1997**, 177.
145. a) M. P. Bernstein, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008,
b) B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2217,
c) P. R. Carlier, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11602,
d) M. P. Bernstein, F. E. Romesberg, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, Q.-Y. Liu, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100,
e) D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448,
f) F. E. Romesberg, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751,
g) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 273,
h) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621,
i) P. G. Williard, Q.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3380,

- j) H. J. Reich, B. Ö. Gudmundson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074,
- k) M. Asami, H. Kirihara, *Chem. Lett.* **1987**, 389,
- l) M. Asami, T. Ishizaki, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 793.
146. a) F. E. Romesberg, M. P. Bernstein, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4375,
- b) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198,
- c) H. J. Reich, J. P. Borst, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8728.
147. M. Majewski, D. M. Gleave, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3599.
148. M. Majewski, N. M. Irvine, J. MacKinnon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1837.
149. M. Majewski, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1699.
150. C. Mück-Lichtenfeld, H. Ahlbrecht, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10025.
151. D. J. Gallagher, S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5872.
152. M. Muraoka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 337.
153. K. Mori, M. Tsuji, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2835.
154. K. Kojama, K. Kojima, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2866.
155. a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: a Guide to Functional Group Preparations*, VCH, New York, **1989**, 613,
- b) B. Fraser-Reid, B. F. Molino, L. Magdzinski, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4505,
- c) G. Procter, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7*, (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 305,
- d) H. Tomioka, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1605,
- e) S. Kanemoto, K. Oshima, S. Matsubara, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2185,
- f) R. Mahrwald, F. Theil, H. Schick, S. Schwarz, H.-J. Palme, G. Weber, *J. Prakt. Chem.* **1986**, *328*, 777,
- g) R. Siedlecka, J. Skarzewski, J. Mlochowski, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177,
- h) H. Sliwa, Diplomarbeit, Darmstadt **1982**,
- i) M. Marx, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788,
- j) J. Muzart, *Synthesis* **1993**, 11.

-
156. a) K. Miyayima, M. Takemoto, K. Achiwa, *Heterocycles* **1988**, 27, 643,
b) R. Mahrwald, F. Theil, H. Schick, H.-J. Palme, H. Nowak, G. Weber, S. Schwarz, *Synthesis* **1987**, 1012,
c) G. A. Tolstikov, R. R. Akhmetvoleyev, V. M. Zhurba, E. V. Vasil'eva, M. S. Miftakhov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1992**, 28, 543,
d) G. A. Tolstikov, M. É. Adler, N. S. Vostrikov, N. G. Komissarova, O. M. Kuznetsov, M. S. Miftakhov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1988**, 24, 2371,
e) G. A. Tolstikov, M. É. Adler, M. S. Miftakhov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, 25, 1908,
f) G. A. Tolstikov, M. S. Miftakhov, N. G. Komissarova, N. K. Selezneva, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, 26, 1497,
g) M. S. Miftakhov, M. É. Adler, N. G. Komissarova, G. A. Tolstikov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, 26, 1274,
h) I. Tömösközi, L. Gruber, G. Kovács, I. Székely, V. Simonidesz, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4639.
157. a) S. Rathore, P. K. Sharma, K. K. Banerji, *Indian J. Chem., Sect. B* **1995**, 34B, 702,
b) H. S. Kasmal, S. G. Mischke, T. J. Blake, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2267.
158. a) Y.-S. Cheng, W.-L. Liu, S.-h. Chen., *Synthesis* **1980**, 223,
b) B. Khadilkar, A. Chitnavis, A. Khare, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 205.
159. J. Singh, P. S. Kalsi, G. S. Jawanda, B. R. Chhabra, *Chem. Ind.* **1986**, 751.
160. G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245.
161. a) J. R. Parikh, W. E. von Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505,
b) J. D. Godfrey Jr., E. M. Gordon, D. J. Von Langen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1603,
c) A. J. Mancuso, *Synthesis* **1981**, 165,
d) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651.
162. a) K. E. Pfitzner, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 6561,
b) K. E. Pfitzner, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5670.
163. a) A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153,
b) J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7452.

164. a) Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110,
b) J. M. Bobbitt, M. C. Flores, *Heterocycles* **1988**, *27*, 509.
165. M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374.
166. T. Miyazawa, T. Endo, S. Shiihashi, M. Okawara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1332.
167. S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon, H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1194.
168. D. H. Hunter, D. H. R. Barton, W. J. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 603.
169. a) M. R. Leanna, T. J. Sowin, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029,
b) T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Nishiyama, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 462.
170. M. Yamaguchi, T. Takata, T. Endo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1490.
171. a) P. L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970,
b) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559,
c) A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8023.
172. H. J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, *36*, 1114.
173. G. Bülow, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg **1992**.
174. S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99.
175. Y. Nagao, T. Nakamura, M. Ochiai, K. Fuji, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 267.
176. S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.
177. Y. Ogawa, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 579.
178. F. Mathey, P. Savignac, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 649.
179. A. Nangia, G. Prasuna, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3435.
180. a) E. J. Corey, K. B. Becker, K. R. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5844,
b) M. Harre, K. Nickisch, J. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3123,
c) S. Harashima, O. Oda, S. Amemiya, K. Kojima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2773.
181. S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3033.
182. B. Achmatowicz, S. Marczak, J. Wicha, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1226.
183. a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3128,
b) P. C.-M. Chan, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5584,

-
- c) D. Seebach, A. K. Beck, R. Dahinden, M. Hoffmann, F. N. M. Kühnle, *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 459,
- d) R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315.
184. R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5843.
185. H. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5406.
186. a) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441,
b) T. J. Wenzel, R. E. Sievers, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 393,
c) S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335.
187. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.
- 188 a) L. Duhamel, J.-C. Plaquevent. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *448*, 1,
b) S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
189. W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

Lebenslauf

Name Rainer Karl Ludwig Ossenkamp

Geburtsdatum 25. Mai 1965

Geburtsort Mönchengladbach

Staatsangehörigkeit deutsch

Schule 07/1971 - 05/1984 Grundschule und Gymnasium in Mönchengladbach

Wehrdienst 10/1984 - 12/1985

Studium 10/1985 - 10/1992 Studiengang Chemie an der RWTH Aachen
03/1992 - 10/1992 Diplomarbeit bei Prof. Dr. H.-J. Gais am Institut für Organische Chemie: „Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von 3-Oxa-carbacyclinen“

Promotion 10/1992 - 08/1997 Doktorarbeit bei Prof. Dr. H.-J. Gais am Institut für Organische Chemie: „Totalsynthese von (+)-3-Oxacarbacyclin mittels asymmetrischer Olefinierungs- und Deprotonierungs- Reaktionen“
06/08/1997 Tag der mündlichen Prüfung