

**NEUE METHODEN ZUR DIASTEREO- UND ENANTIOSELEKTIVEN
SYNTHESE VON 8-OXABICYCLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONEN**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemikerin Sabine Pierau
geboren am 18.06.1969
in Hannover

1997

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Koreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt

Tag der Promotion: 19.12.1997

ABSTRACT

PIERAU, SABINE

NEUE METHODEN ZUR DIASTEREO- UND ENANTIOSELEKTIVEN SYNTHESE VON 8-OXABICYCLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONEN

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, effiziente Methoden zur enantiomerenreinen Darstellung von substituierten Bicycloketonen zu entwickeln, damit diese für die Synthese von Naturstoffen genutzt werden können.

Im ersten Abschnitt wird die Erweiterung des Bicyclenkonzepts durch die Synthese neuer, verschiedenartig substituierter Bicycloketone angestrebt. Durch die Lewisäure-induzierte Cycloaddition α -alkoxysubstituierter Oxyallylkationen an verschiedene 4π -Komponenten konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten neue Bicycloketone mit vielfältigen Substitutionsmustern synthetisiert werden. Der Aufbau von bis zu drei quartären Zentren in einem Reaktionsschritt, sowie die Generierung von α,α' -di- und α,α,α' -trisubstituierten Bicyclen gelang mit dieser außerordentlich flexiblen Methode durch die Kombination der verschiedenen Oxyallylkationen mit den unterschiedlichen 4π -Komponenten.

Das zentrale Thema des zweiten Abschnitts ist die Mit- und Weiterwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition unter Verwendung α -alkoxysubstituierter Oxyallylkationen. Die chirale Induktion wurde hierbei mit Hilfe von 1-Phenylethanol herbeigeführt, indem es als chirales Auxiliar in Form eines gemischten Acetals in die $2\pi/3Z$ -Komponente eingeführt wurde. Es konnte gezeigt werden, daß die diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition mit den im ersten Abschnitt dieser Arbeit synthetisierten höher substituierten Oxyallylkationen an Furan als 4π -Komponente zu sehr guten Diastereoselektivitäten führt und damit der Zugang zu verschiedenartig substituierten diastereomerenreinen 8-Oxabicyclen möglich ist. Weiterhin konnte durch die Änderung des chiralen Auxiliars von 1-Phenylethanol zu 1-Naphthylethanol die Diastereoselektivität auf 100% gesteigert werden. Die nachfolgende Übertragung dieser Cycloaddition auf den Einsatz von enantiomerenreinem (1*R*)-(Naphth-2yl)ethanol lieferte den entsprechenden enantiomerenreinen Bicyclus (100% ee). Damit ist die erste und bislang einzige [4+3]-Cycloaddition gelungen, die mit 100%iger Enantioselektivität verläuft. Mit dieser neuen, hochflexiblen Methode konnte eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden, daß nun auch nicht-*meso* Bicyclen diastereo- und enantioselektiv zugänglich sind, so daß sie in der Naturstoffsynthese zum Einsatz kommen können.

Im letzten Teil dieser Arbeit wird demonstriert, daß racemische Bicycloketone auf chemischem Wege durch kinetische Resolution mit chiralen Haloboranen getrennt werden können und so ebenfalls enantiomerenrein zugänglich sind. Dabei wird jeweils ein Enantiomer bevorzugt durch das eingesetzte Reagenz enantioselektiv zum axialen Alkohol reduziert. Die beobachtete Selektivität ist das Ergebnis einer doppelten asymmetrischen Induktion und mit Hilfe des matched/mismatched pair-Prinzips vorhersagbar, so daß gezielt das gewünschte Enantiomer erhalten werden kann.

ABSTRACT

PIERAU, SABINE

NEW METHODES FOR THE DIASTEREO- AND ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 8-OXABICYCLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONES

It is the goal of the presented work to find efficient methods for the preparation of enantiomerically pure substituted bicycloketones, so that they can be used for the synthesis of natural products.

The first part deals with the synthesis of new, various substituted bicycloketones. Through the lewis-acid induced cycloaddition between α -alkoxysubstituted oxyallylcations and different 4π -compounds it was possible to synthesise new bicycloketones with manifold patterns of substitution in good to very good yields. The establishment of up to three quaternary carbonatoms and the synthesis of α,α' -di- and α,α,α' -trisubstituted bicycloketones succeeded with this highly flexible methodology through the combination of different oxyallylcations with various 4π -compounds.

The central theme of the second part is the development of an asymmetric [4+3]-cycloaddition using α -alkoxysubstituted oxyallylcations. The chiral induction was achieved through a mixed acetal in the $2\pi/3c$ -compound with 1-phenylethanol as chiral auxiliary. It was possible to show that the diastereoselective [4+3]-cycloaddition between higher substituted oxyallylcations, which were synthesised in the first part of this work, and furan as 4π -compound leads to very good diastereoselectivities, so that new, manifold substituted, diastereomerically pure 8-oxabicycles are available. Changing the chiral auxiliary from 1-phenylethanol to 1-(naphthalen-2yl)ethanol improved the diastereoselectivity to 100%. The following transfer of this cycloaddition using enantiomerically pure (1*R*)-(naphthalen-2yl)ethanol yields the corresponding enantiomerically pure bicyclus (100% ee). This is the first and so far only known [4+3]-cycloaddition proceeding with 100% diastereoselectivity. With this new, highly flexible methodology it could impressively be demonstrated that now also non-*meso* bicycles are available in diastereo- and enantioselective fashion and can be used in natural product synthesis.

In the last part it is demonstrated that racemic bicycloketones can be separated chemically through kinetic resolution using chiral organoboranes and are also available in enantiomerically pure form. Thereby one enantiomer is preferentially reduced to the axial alcohol. The observed selectivity is the result of a double asymmetric induction and can be predicted with the matched/mismatched pair concept, so that the desired enantiomer can be obtained.

Schlagworte:

asymmetrische [4+3]-Cycloaddition, kinetische Resolution,
8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one

Keywords:

asymmetric [4+3]-cycloaddition, kinetic resolution,
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1994 bis November 1997 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die Themenstellung und die stete Unterstützung während dieser Arbeit, sowie für das Vertrauen und die Förderung während der letzten Jahre möchte ich mich bei Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlichst bedanken.

Frau E. Mettig danke ich für die freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Meinem Kollegen Christian Stark gilt ein ganz besonderer Dank für die hervorragende Teamarbeit und die offenen, fruchtbaren Diskussionen.

Dem „221-Team“, Kai Gerlach, Jan Coombs und Alex Vakalopoulos, sei herzlich für die fröhliche und schwungvolle Laboratmosphäre gedankt.

Meinen neuen Kollegen aus „224“, Christian Stark, Hieng Kim, Hartmut Beck und Jens Treu, möchte ich für die Gewährung von „Laborasyl“ für die letzten ‘Tage’ meiner praktischen Arbeiten danken. Auch allen anderen Kollegen und Kolleginnen sei an dieser Stelle für die Zusammenarbeit gedankt.

Meinen beiden Korrekturlesern Ralf Dunkel und Christian Stark sei herzlichst gedankt, da sie nicht nur unter Zeitdruck lesen, sondern auch noch meine Ungeduld ertragen mußten.

Dem Spektroskopieteam danke ich für die Hilfsbereitschaft und für die bereitwillige Erfüllung von „Sonderwünschen“.

Bei Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover möchte ich mich die Erstellung einer Röntgenstrukturanalyse bedanken.

Für ihre Unterstützung bei der Durchführung von präparativen Arbeiten möchte ich mich bei folgenden Studenten bedanken: Niels Bredemeyer, Simona Becker und Jens Hallfeldt.

Ein herzliches Dankeschön geht an Ralf, Olaf, Jeannette, Matthias, Martina, Henning, Daniela, Ingo, Katrin, Christian und Willi, die mit ihrer Freundschaft dafür sorgten, daß es auch ein ‘Leben nach dem Labor’ gab.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre Unterstützung besonders während der Promotion und während des gesamten Studiums.

Meinen lieben Eltern

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|-----------------|--------------------------------------------|------------|------------------------------------|
| abs. | Absolut | P | Schutzgruppe |
| Ac | Acetyl | PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| APT | attached proton test | Ph | Phenyl |
| ax | als axial | p-TosOH | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| Suffix | | | |
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan | <i>rac</i> | racemisch |
| Bn | Benzyl | RT | Raumtemperatur |
| Bu | Butyl | Sdp. | Siedepunkt |
| ^t Bu | <i>tertiär</i> -Butyl | Smp. | Schmelzpunkt |
| BuLi | n-Butyllithium | TBDMS | <i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl |
| d | Tag(e) | TES | Triethylsilyl |
| DC | Dünnschichtchromatographie | THF | Tetrahydrofuran |
| DCM | Dichlormethan | THP | Tetrahydropyran |
| de | diastereomeric excess | TIPS | Triisopropylsilyl |
| DEPT | distortionless enhancement | TMS | Trimethylsilyl |
| dest. | destilliert | TMSOTf | Trimethylsilyltriflat |
| DIBAL-H | Diisobutylaluminiumhydrid | | |
| DIP-Bromid | Diisopinocampheylbromoboran | | |
| DIP-Chlorid | Diisopinocampheylchloroboran | | |
| DMAP | Dimethylaminopyridin | | |
| DMF | Dimethylformamid | | |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | | |
| DNPH | Dinitrophenylhydrazin | | |
| ee | enantiomeric excess | | |
| eq. | Equivalent(e) | | |
| eq | als equatorial | | |
| Suffix | | | |
| Et | Ethyl | | |
| GC | Gaschromatogramm | | |
| ges. | gesättigt | | |
| h | Stunde(n) | | |
| Ipc | Isopinocampheyl | | |
| Kat | Katalysator | | |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid | | |
| Lsg. | Lösung | | |
| M | molar | | |
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure | | |
| Me | Methyl | | |
| min | Minute(n) | | |
| mmol | Millimol | | |
| MTPA | Methoxytrifluormethylphenyl- essigsäure | | |
| NIS | N-Iodsuccinimid | | |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Vorbemerkungen zur stereochemischen Notation und zur Nomenklatur..... | 1 |
| 1.2 Die [4+3]-Cycloaddition aus methodischer Perspektive | 1 |
| 1.3 Anwendungen von [4+3]-Cycloaddukten in der Naturstoffsynthese | 3 |
| 2. Aufgabenstellung | 8 |
| 3. Theoretischer Teil..... | 9 |
| 3.1 Einleitendes | 9 |
| 3.2 Die [4+3]-Cycloaddition aus stereochemischer Perspektive | 9 |
| 3.3 Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen..... | 11 |
| 3.3.1 Einleitendes | 11 |
| 3.3.2 Literaturbeispiele zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition | 12 |
| 3.4 Kinetische Racematspaltung als Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Bicyclen | 19 |
| 3.4.1 Einleitendes | 19 |
| 3.4.2 Asymmetrische Reduktion und kinetische Racematspaltung durch Diisopinocampheylchloroboran..... | 20 |
| 4. Ergebnisse und Diskussion | 26 |
| 4.1 Darstellung verschieden substituierter Bicyclen nach Albizati | 26 |
| 4.1.1 Einleitendes | 26 |
| 4.1.2 Darstellung der Edukte für die Cycloaddition | 27 |
| 4.1.3 [4+3]-Cycloadditionen nach der Albizati-Methode..... | 32 |
| 4.1.4 Zwischenfazit..... | 35 |
| 4.1.5 Weitere experimentelle Ergebnisse | 36 |
| 4.2. Diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen | 37 |
| 4.2.1 Einleitendes | 37 |
| 4.2.2 Darstellung der gemischten Acetale | 38 |
| 4.2.3 Ergebnisse der diastereoselektiven [4+3]-Cycloadditionen | 47 |
| 4.2.4 Einfluß des chiralen Alkohols auf die Diastereoselektivität..... | 52 |
| 4.2.5 Übertragung der Ergebnisse auf eine enantioselektive [4+3]-Cycloaddition | 56 |
| 4.2.6 Ein möglicher Übergangszustand | 58 |
| 4.2.7 Fazit | 60 |
| 4.2.8 Ausblick..... | 61 |
| 4.3. Kinetische Racematspaltung racemischer Bicycloketone durch chirale Borreagenzien | 63 |
| 4.3.1 Einleitendes | 63 |
| 4.3.2 Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung an Bicycloketonen | 64 |
| 4.3.3 Zwischenfazit..... | 72 |
| 4.3.4 Anwendungspotential der kinetischen Resolution in der Naturstoffsynthese | 73 |
| 5. Zusammenfassung und Ausblick | 76 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6. Versuchsbeschreibungen und Charakterisierung der Verbindungen..... | 77 |
| 6.1. Allgemeine Bemerkungen | 78 |
| 6.2 Versuchsbeschreibungen | 80 |
| 6.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.2.1..... | 80 |
| 6.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.2.2..... | 87 |
| 6.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.3..... | 90 |
| 6.2.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.5..... | 99 |
| 6.2.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.2..... | 100 |
| 6.2.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.3: | 116 |
| 6.2.7 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.5..... | 129 |
| 6.2.8 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.3.2..... | 135 |
| 6.3 Anhang..... | 149 |

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkungen zur stereochemischen Notation und zur Nomenklatur

Am Beispiel des in dieser Arbeit häufig auftretenden 2-alkoxysubstituierten Bicyclus **1**, sollen einleitend zunächst die verwendeten stereochemischen Notationen und die Konventionen bezüglich der Nomenklatur erläutert werden.

Die stereochemische Darstellung folgt der von Maehr¹ vorgeschlagenen Schreibweise. Enantiomerenreine Verbindungen werden - je nach Konfiguration des Stereozentrums - durch verstärkte oder gestrichelte Keile, racemische Verbindungen durch verstärkte oder gestrichelte Balken kenntlich gemacht. Sind in einer racemischen Verbindung mehrere Stereozentren vorhanden, kann diese Notation eine relative Konfiguration suggerieren. Daher werden zur Vermeidung von Mißverständnissen diese chiralen Kohlenstoffatome nicht besonders hervorgehoben. Die Numerierung der Verbindungen ist durch die Reihenfolge ihrer Nennung innerhalb dieser Arbeit gegeben. Unterstrichene Verbindungsnummern weisen auf die Beschreibung dieser Verbindung im experimentellen Teil hin.

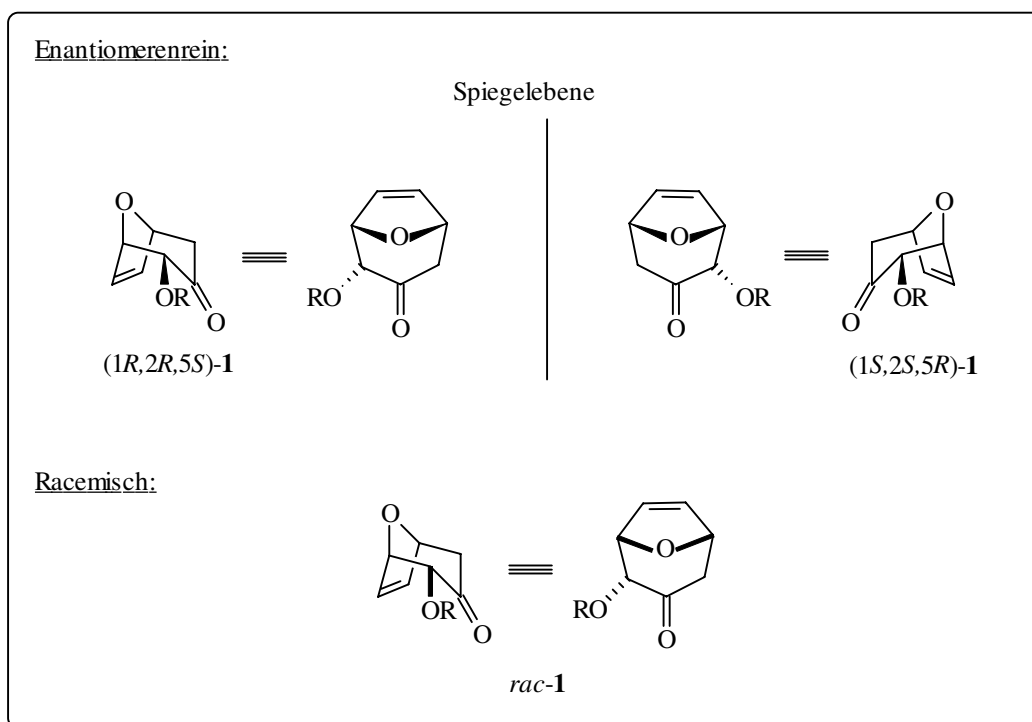


Abb. 1

1.2 Die [4+3]-Cycloaddition aus methodischer Perspektive

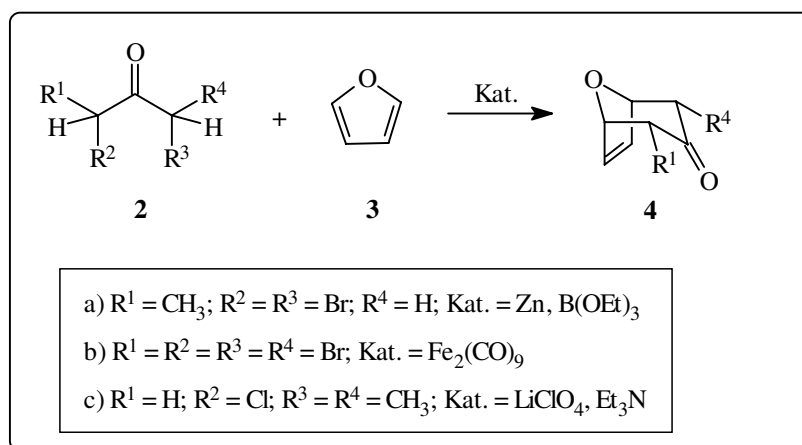
Die Kombination der Termini zweier oder mehrerer Komponenten zu ringförmigen Systemen, gemeinhin als Cycloaddition bezeichnet, ist eine der wichtigsten Reaktionen zum Aufbau

¹ Maehr, H. J. *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.

cyclischer Strukturen. Formell werden Cycloadditionsreaktionen nach der Anzahl der an der Kupplungsreaktion beteiligten Kohlenstoffzentren klassifiziert. Hierbei fällt auf, daß es zahlreiche Beispiele zur Generierung geradzahlgiger Ringsysteme gibt, als prominentester Vertreter sei hier die Diels-Alder Reaktion genannt, während der Aufbau ungeradzahlgiger carbocyclischer Systeme lange Zeit ein Problem war. Erst die Kenntnis von der Darstellung und der Reaktivität intermediärer Oxyallylkationen² legte den Grundstein für die Chemie der [4+3]-Cycloaddition, so daß nun eine Vielzahl siebengliedriger unterschiedlichst funktionalisierter Ringe zugänglich ist.

Die aus Oxyallylkationen und cyclischen 1,3-Dienen gewonnenen überbrückten siebengliedrigen Carbocyclen haben inzwischen als interessante Ausgangsverbindungen für die Synthese zahlreicher Naturstoffe Anwendung gefunden. Dabei ist von besonderem Interesse, daß viele Substituenten mit dieser Reaktion kompatibel sind, ihr meist konzertierter Verlauf eine Kontrolle der relativen Stereochemie möglich macht und bei unsymmetrisch substituierten Reaktanden eine hohe Regioselektivität beobachtet werden kann.

Zunächst wurden in erster Linie α,α' -halogenierte Ketone³ (Schema 1) eingesetzt, die dann unter Lewissäure-Katalyse in die reaktiven Oxyallylkationen überführt wurden. Nach reduktiver Dehalogenierung der Cycloaddukte konnten je nach Wahl der Edukte siebengliedrige Ringe, sowie bi- und tricyclische Verbindungen erhalten werden.



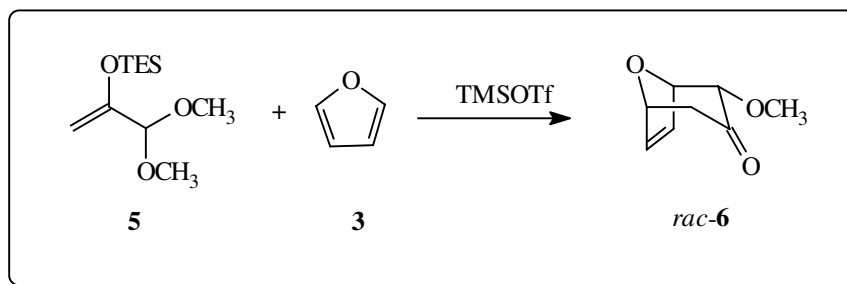
Schema 1

In neuerer Zeit wurde ein Verfahren entwickelt, Oxyallylkationen aus nichthalogenierten Vorläufern darzustellen⁴ (Schema 2).

² (a) Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2620, sowie 2625 und 4979. (b) Cookson, R. C.; Nye, M. J.; Subramanyam, S. *J. Chem. Soc.* **1967**, 473. (c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324. (d) Clemens, K. E.; Smithers, R. H.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940.

³ (a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324. (b) Clemens, K. E.; Smithers, R. H.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940. (c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877. (d) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29. (e) Noyori, R.; Hayakawa, Y.; Makino, S.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765. (f) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163. (g) Föhlich, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976. (h) Föhlich, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580.

⁴ Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.



Schema 2

Die oxosubstituierten Cycloaddukte sind wiederum interessante Startmaterialien für polyoxigenierte Naturstoffe.

1.3 Anwendungen von [4+3]-Cycloaddukten in der Naturstoffsynthese

Besonders die [4+3]-Cycloaddukte des Furans werden häufig in der Naturstoffsynthese verwendet. Am Beispiel des Stammsystems, 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**7**), soll die synthetische Flexibilität verdeutlicht werden (Abb. 2), wobei die genannten Transformationen natürlich auch mit den unterschiedlich substituierten Bicyclen möglich sind.

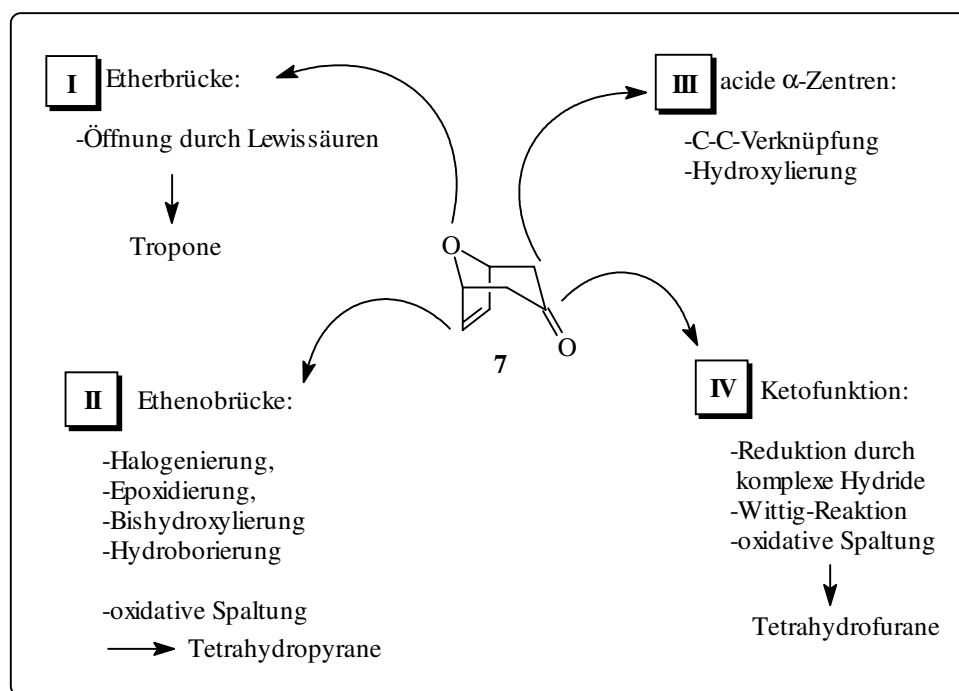


Abb. 2

I Die Öffnung der Etherbrücke mit starken nicht nucleophilen Lewissäuren ermöglicht einen schnellen Zugang zur Klasse der Tropone. So hat Noyori⁵ z. B. das Hinokitiol (**8**) (Abb. 3), einen Vorläufer für die Synthese von anti-tumor aktiven Substanzen, dargestellt.

⁵ Noyori, R.; Makino, R.; Hayakawa, Y.; Hayakawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1778.

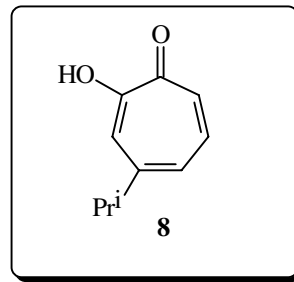


Abb. 3

II Wird nach stereoselektiver Reduktion der Ketofunktion die Ethenobrücke oxidativ gespalten, können 2,6-*cis*-substituierte Tetrahydropyrane mit drei definiert konfigurierten Stereozentren aufgebaut werden. Tetrahydropyrane sind ein häufig auftretendes Strukturmerkmal bei marinen Naturstoffen, wie z. B. Bryostatin 1 (**9**), Lasonolid A (**10**) oder Spongistatin 1 (**11**) (Abb. 4). Die THP-Einheiten dieser Naturstoffe werden zur Zeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann aus verschiedenen bicyclischen Systemen synthetisiert.

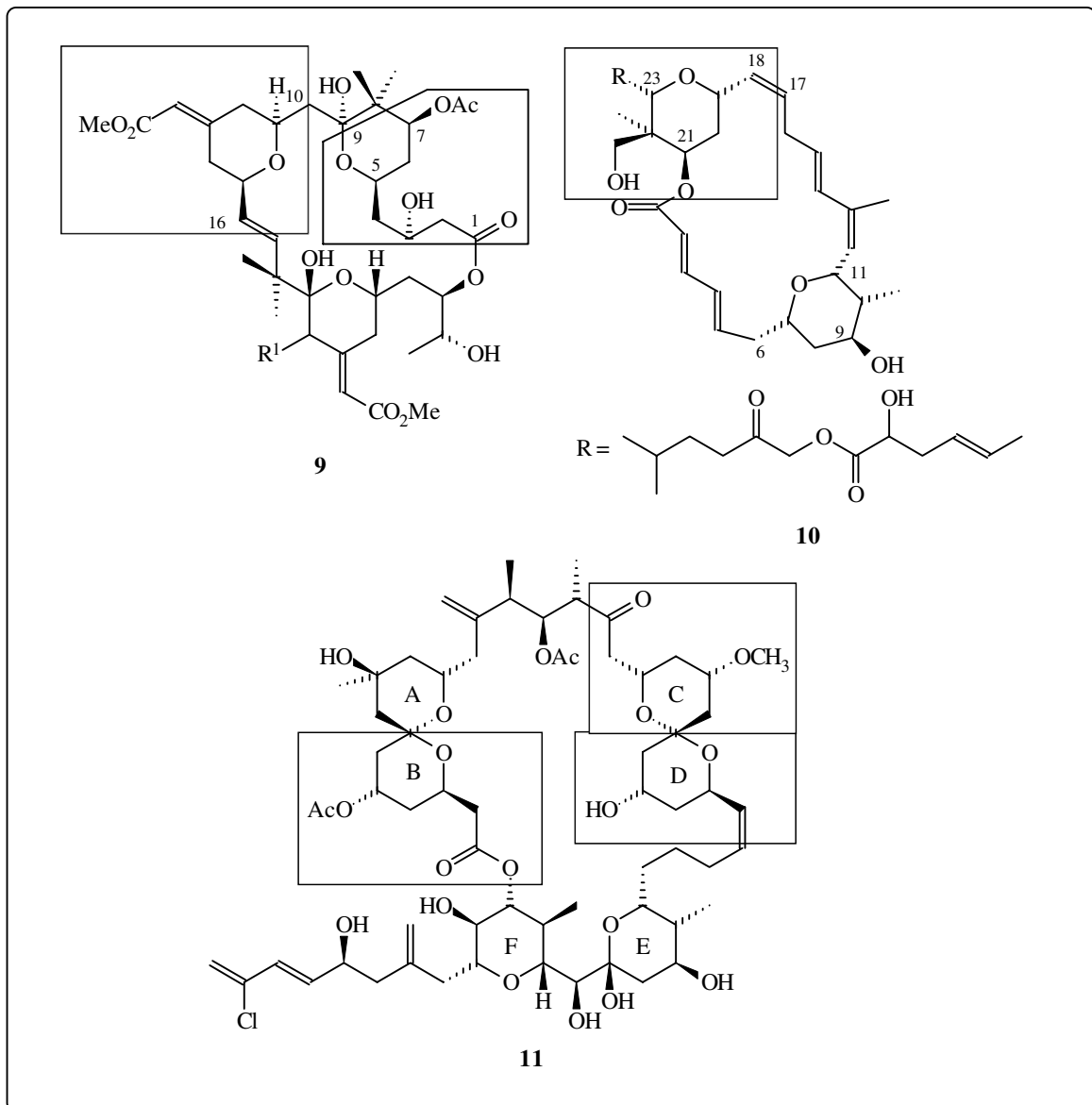
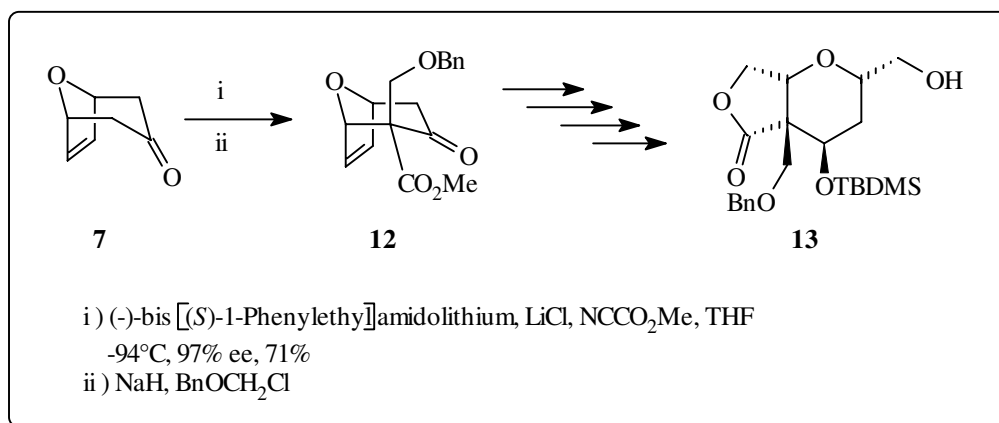


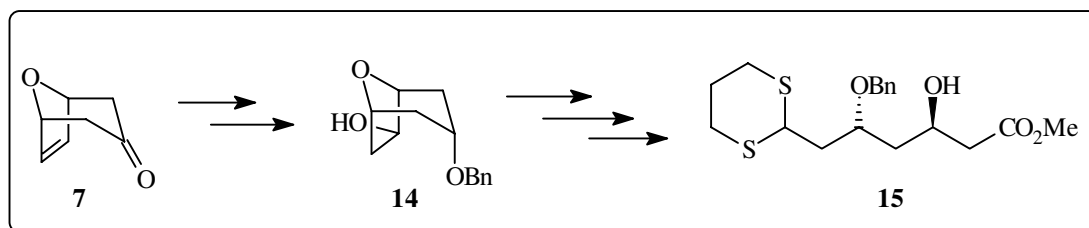
Abb. 4

So wurde das C18 - C24-Fragment **13** von Lasonolid A (**10**) von M. Nowakowski⁶ ausgehend vom Stammsystem **7** in 6 Stufen dargestellt (Schema 3). Der Desymmetrisierungsschritt ist in diesem Fall die asymmetrische Deprotonierung mittels chiraler LDA und anschließendem Abfang des Enolats mit Mander's Reagenz. Durch die zweite Deprotonierung und nachfolgende Umsetzung mit Benzyloxymethylchlorid konnte das quartäre Zentrum stereoselektiv aufgebaut werden.



Schema 3

Für das C1 - C7-Fragment **15** des Bryostatins 1 (**9**) wurde eine andere Desymmetrisierungstechnik angewandt (Schema 4). T. Lampe⁷ hat stereoselektiv reduzierten und geschützten *meso*-Stammbicyclus **7** mit (+)-(Ipc)₂BH asymmetrisch hydroboriert und gelangte so zur enantiomerenreinen Schlüsselverbindung **14**.



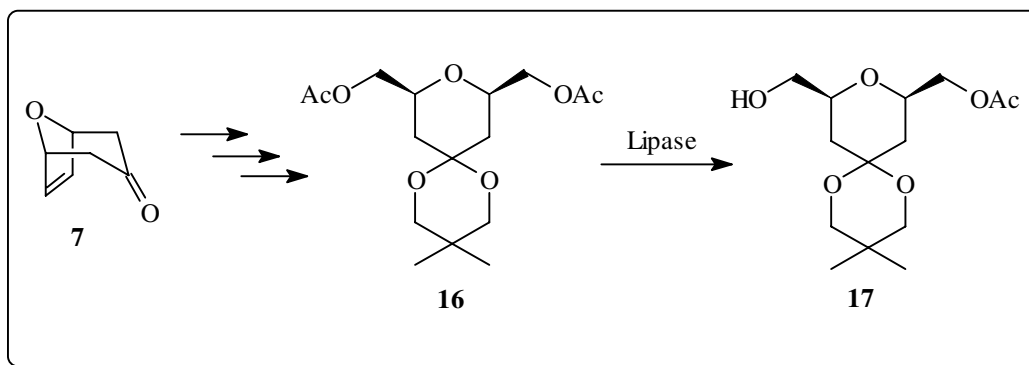
Schema 4

Zur Darstellung des C10 - C16-Fragments von Bryostatin 1 (**9**) hat T. Lampe⁸ den Stammbicyclus in Acetonid überführt, die Ethenobrücke ozonolysiert und reaktiv aufgearbeitet. Das resultierende Diol wurde zum Diacetat **16** umgesetzt und anschließend in einer durch Lipase katalysierten Verseifung desymmetrisiert (**17**, Schema 5).

⁶ Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001.

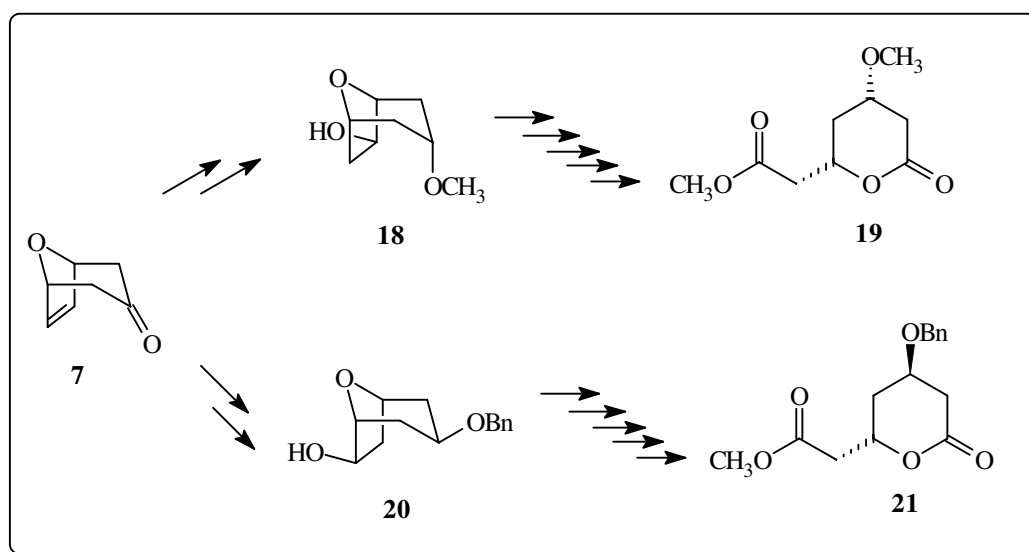
⁷ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931.

⁸ (a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 2889. (b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695.



Schema 5

Zum Aufbau der Ringe B, C und D von Spongistatin 1 (**11**) benutzten R. Dunkel und M. Mentzel⁹ ebenfalls die asymmetrische Hydroborierung zur Desymmetrisierung (Schema 6).



Schema 6

III Die CH-aciden α -Carbonylzentren sorgen durch die Möglichkeit verschiedener C-C-Verknüpfungsreaktionen für weitere Variabilität der [4+3]-Cycloaddukte. Auch hier trägt die Konkav-konvex-Lenkung des bicyclischen Gerüsts zur hohen β -Diastereoselektivität beim Angriff von Elektrophilen auf die oxabicyclische Enolat- oder Enamindoppelbindung bei. Ansell¹⁰ stellte das Thromboxan-Analogon **22** aus der oxabicyclischen Stammverbindung (**7**) durch β -diastereoselektive Alkylierung mit einem C₇-Synthon dar (Abb. 5).

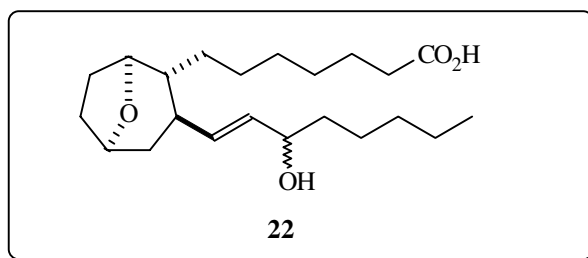


Abb. 5

⁹ Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14929. .

¹⁰ Ansell, M. F.; Mason, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1984**, 1061.

IV Die stereoselektive Reduktion der Ketofunktion mit komplexen Hydriden ist eine wichtige Option dieser funktionellen Gruppe. Die gewölbte Struktur des bicyclischen Systems führt mit hoher Präferenz dazu, daß das Hydrid die Carbonylfunktion von der β -Seite des Moleküls attackiert (Konkav-konvex-Lenkung¹¹). So sind die axialen Alkohole¹² leicht zugänglich, aber unter entsprechenden Reaktionsbedingungen können auch die equatorialen Alkohole¹³ mit guter Selektivität dargestellt werden. Wird nun die Oxopropanbrücke oxidativ fragmentiert, so werden 2,5-*cis*-Tetrahydrofurane erhalten. Dies hat White¹⁴ bei der Synthese der racemischen Nonactinsäure (**23**) (Abb. 6), der monomeren Baueinheit des Kaliumionophors Nonactin (**24**) genutzt.

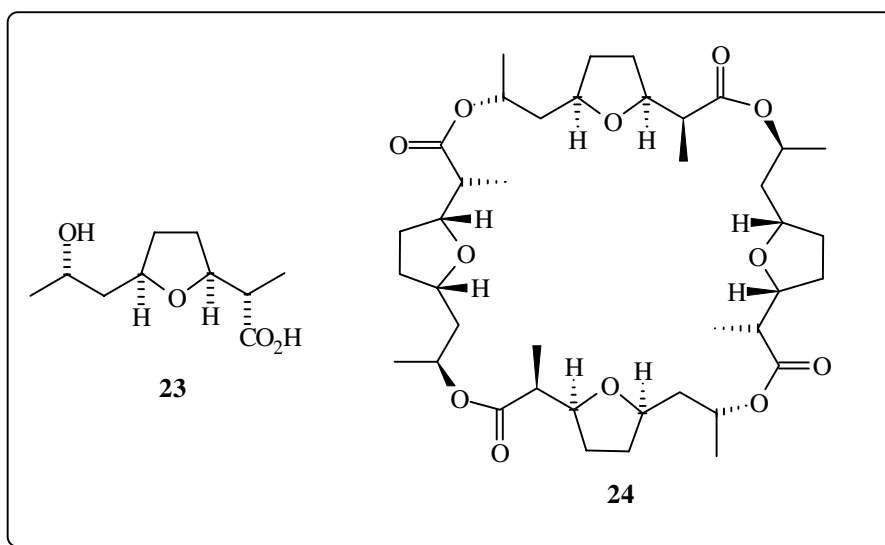


Abb. 6

Die 2,5-*cis*-substituierten Tetrahydrofurane finden weiterhin Anwendung in der Synthese von C-Nucleosiden, wie Noyori¹⁵ bei der Darstellung von Pseudoridin (**25**) und Showdomycin (**26**) gezeigt hat (Abb. 7).

¹¹ Winterfeldt, E. 'Prinzipien und Methoden der stereoselektiven Synthese', F. Vieweg & Sohn **1988**

¹² (a) Meinwald, J. *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 1275. (b) Rama Rao, A. V.; Yadav, J. S.; Vidyasagar, V. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 55.

¹³ Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650.

¹⁴ White, J. D.; Trammell, M. H.; Arco, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 41, 2075.

¹⁵ Noyori, R.; Sato, T.; Hayakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, 57, 2515.

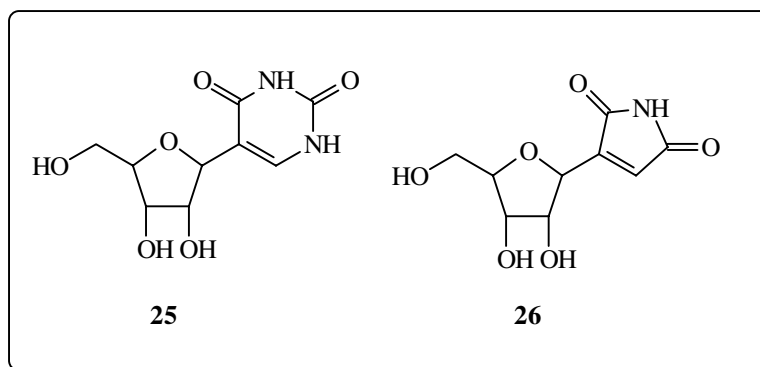


Abb. 7

Diese Beispiele sollen die synthetische Flexibilität und das enorme Anwendungspotential der Oxabicyclen als Startmaterialien für Naturstoffsynthesen verdeutlichen. Besonders die unter Punkt II vorgestellten Beispiele zeigen, daß es für *meso*-Verbindungen zahlreiche Möglichkeiten zur Desymmetrisierung gibt und so auch hervorragende Enantioselektivitäten erzielt werden können. Diese Methoden lassen sich natürlich ebenso bei α -substituierten racemischen Oxabicyclen anwenden. Auf diese Weise werden Diastereomere erzeugt, so daß das Racemat auf einer fortgeschrittenen Stufe getrennt werden kann. Weiterhin führt die auf eine enantioselektive Deprotonierung folgende Funktionalisierung immer zu axialen Substituenten, von denen bisher nur Hydroxylgruppe (auch in geschützter Form) zur equatorialen Position equilibriert werden konnte¹⁶. Wird eine derartige Funktionalität bereits im Zuge der [4+3]-Cycloaddition eingeführt, werden racemische Produkte erhalten. Daher ist es erstrebenswert, diese racemischen Gemische vor einer weiteren Umsetzung einer Racematspaltung zu unterwerfen oder bereits die [4+3]-Cycloaddition enantioselektiv durchzuführen. Beide Möglichkeiten sollen in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

2. Aufgabenstellung

8-Oxa- sowie auch Carba-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one haben wie in Kapitel 1.2 dargestellt, ein bemerkenswertes Potential für die stereoselektive Synthese vieler Naturstofffragmente gezeigt. Hinsichtlich der stetig steigenden Anzahl an neu isolierten Naturstoffen mit mannigfaltigen Struktureinheiten wächst auch die Forderung nach neuen Substitutionsmustern der Edukte.

Ziel dieser Arbeit war es somit zunächst, das Bicyclenkonzept durch die Synthese neuer, unterschiedlich substituierter Bicycloketone zu erweitern.

Eingebunden in die im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann anvisierten Totalsynthesen verschiedener mariner Naturstoffe galt es anschließend auch Wege zu den enantiomerenreinen Startmaterialien zu finden. Dieses wurde durch die Mitentwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition sowie durch die kinetische Resolution racemischer Bicycloketone angestrebt.

¹⁶ Rose, I. Dissertation, Universität Hannover 1997.

3. Theoretischer Teil

3.1 Einleitendes

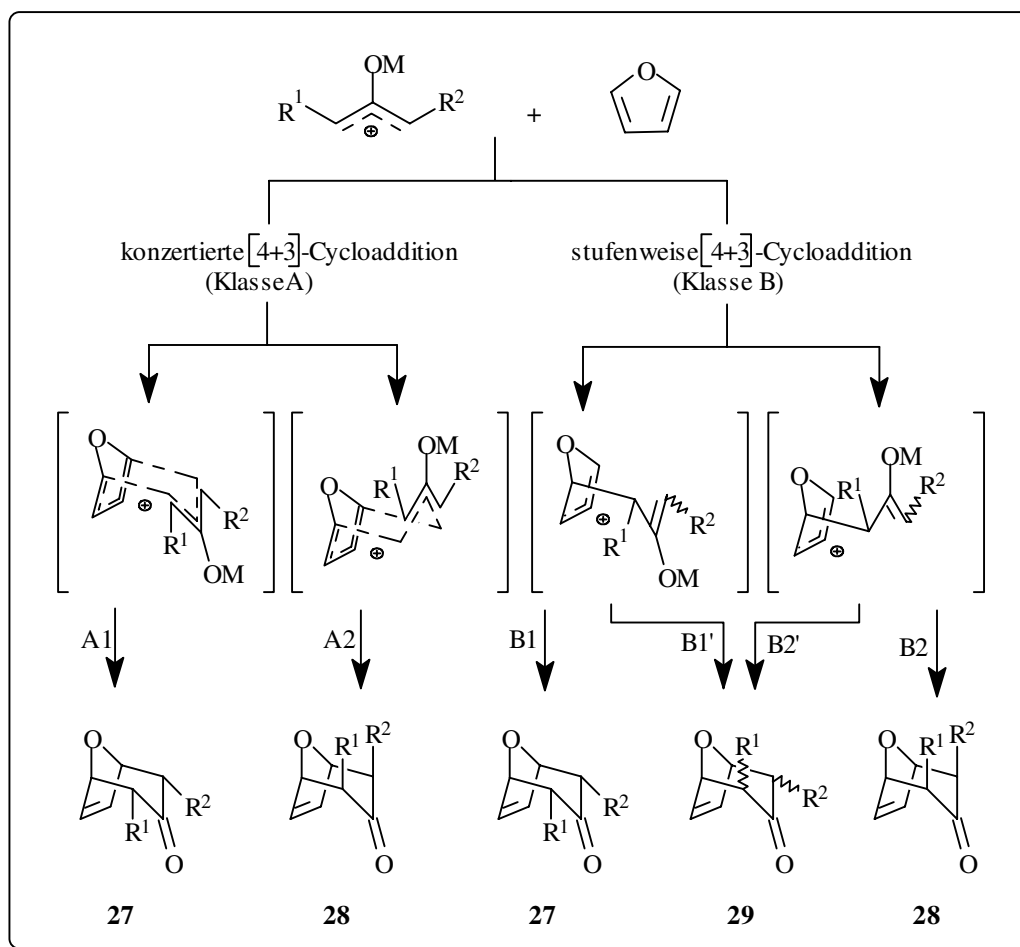
Nachdem im vorangegangenen Abschnitt das synthetische Potential der oxabicyclischen Systeme in der Synthese von Naturstoffen aufgezeigt wurde, soll nun anhand des Reaktionsmechanismus der [4+3]-Cycloaddition die Problematik der Entwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition erläutert werden, sowie ein Überblick über bereits bekannte enantio- und diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen gegeben werden.

3.2 Die [4+3]-Cycloaddition aus stereochemischer Perspektive

Aus stereochemischer Sicht erweist sich die definierte Konfiguration der Brückenkopfzentren als Schlüssel zur Darstellung von 2,6-*cis*-substituierten Tetrahydropyranen und 2,5-*cis*-substituierten Tetrahydrofuranen. Auch die α -Carbonylzentren können im Verlauf der [4+3]-Cycloaddition definiert konfiguriert aufgebaut werden, ihre exakte Konfiguration hängt jedoch entscheidend vom durchlaufenen Reaktionsweg ab. Bei der [4+3]-Cycloaddition wird zwischen zwei verschiedenen Mechanismen unterschieden. Die Einteilung erfolgt in konzertierte (Klasse A) und stufenweise (Klasse B) verlaufende Prozesse, wobei bei letztgenannten die „stereochemische Erinnerung“ des Dienophils verloren gehen kann.

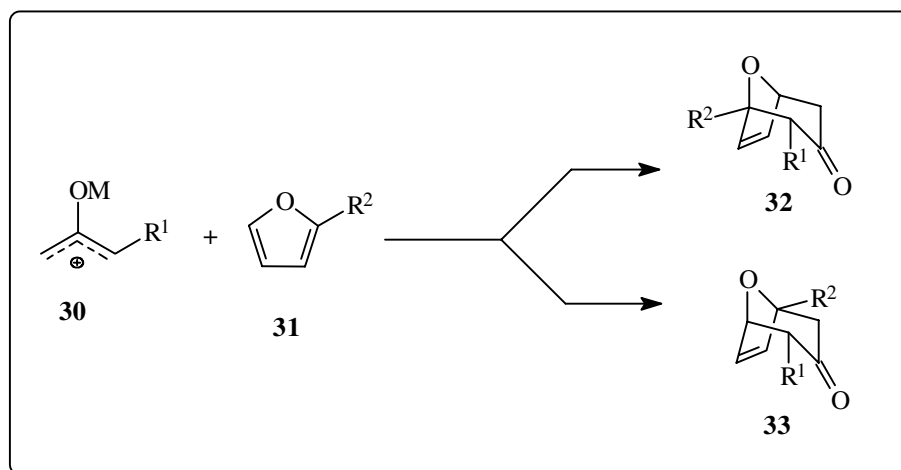
Beide Prozesse können jeweils über einen kompakten (in Schema 7 mit „1“ bezeichnete Reaktionswege) oder gedehnten Übergangszustand (mit „2“ gekennzeichnet) verlaufen. Dies führt zur *endo*- oder *exo*-Anordnung im Produkt. Alle möglichen Produkte sind in Schema 7 zusammengefaßt. Sind R^1 und R^2 identisch, ist demnach bei geeigneter Reaktionsführung der Aufbau von vier stereodefiniten Zentren möglich. Bei der Betrachtung der Symmetrieeigenschaften dieser Cycloaddukte fällt auf, daß sie, wenn R^1 und R^2 identisch sind, mit Ausnahme von **29** eine Spiegelebene besitzen und somit, wie auch die oxabicyclische Stammverbindung *meso*-Verbindungen darstellen. Um diese nicht optisch aktiven Cycloaddukte für die Synthese chiraler Naturstoffe nutzen zu können, müssen sie desymmetrisiert werden. Mittlerweile existieren eine Reihe von Methoden, mit denen eine Differenzierung der enantiotopen Gruppen von *meso*-Substraten unter Generierung optisch aktiver Verbindungen möglich ist¹⁷.

¹⁷ Maier, M. E. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, *41*, 314.



Schema 7

Sind beide Reaktanden unsymmetrisch substituiert, ergibt sich das Problem der Regioisomerie. Dies ist in Schema 8 dargestellt.

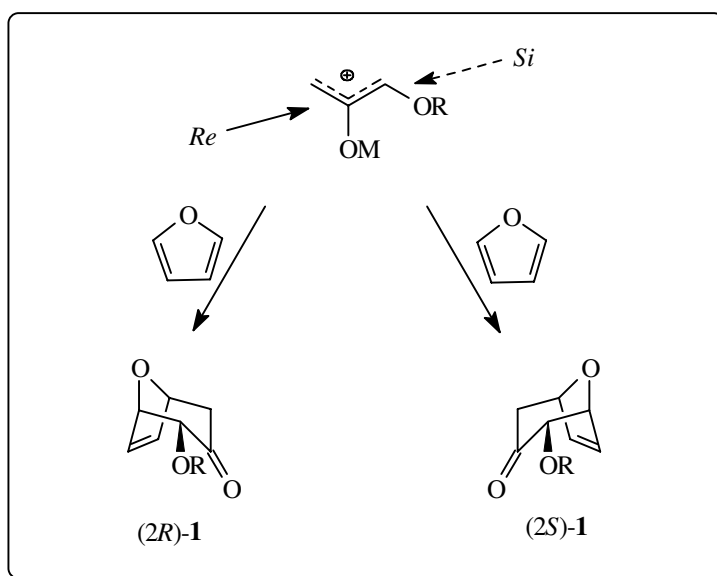


Schema 8

Doch selbst in diesen Fällen können erstaunlich hohe Selektivitäten erreicht werden. Ist R^1 eine Methoxygruppe und R^2 ein Methylrest wird ein einziges Produkt¹⁸ (**32**) erhalten, wobei hier sogar sterische und elektronische Effekte einander entgegenwirken.

¹⁸ Albizzati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

Bei unsymmetrisch substituierten Reaktionspartnern darf nicht außer Acht gelassen werden, daß sie enantiotope Seiten besitzen. Das heißt, daß im Falle einer Cycloaddition, selbst wenn nur einer der beiden Reaktanden enantiotope Seiten besitzt und die Addition ausschließlich *cis-endo* (d. h. nur Reaktionsweg A1 in Schema 7 wird durchlaufen) sowie vollständig regioselektiv verläuft, zwei Produkte erhalten werden, die zueinander enantiomer sind.



Eine [4+3]-Cycloaddition ist dann enantio- bzw. diastereoselektiv, wenn nur eines der beiden Enantiomere bevorzugt oder gar ausschließlich gebildet wird, d. h. einer der beiden spiegelbildlichen Reaktionsverläufe in Schema 9 begünstigt wird.

3.3 Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen

3.3.1 Einleitendes

Die im vorangegangenen Kapitel angestellten Betrachtungen werfen eine Frage auf: Ist bei der [4+3]-Cycloaddition unsymmetrischer Oxyallylkationen an symmetrische Diene prinzipiell eine asymmetrische Induktion möglich oder verläuft die Reaktion stets unter Bildung racemischer Produktgemische? Vor dem Hintergrund der Arbeiten zur asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion¹⁹ ist es zur asymmetrischen Lenkung einer Cycloaddition erforderlich, daß mindestens eine der Komponenten chiral ist oder eine abspaltbare chirale Hilfsgruppe trägt²⁰. Weiterhin ist der Einsatz von chiralen Katalysatoren denkbar, der im Fall der Diels-Alder-

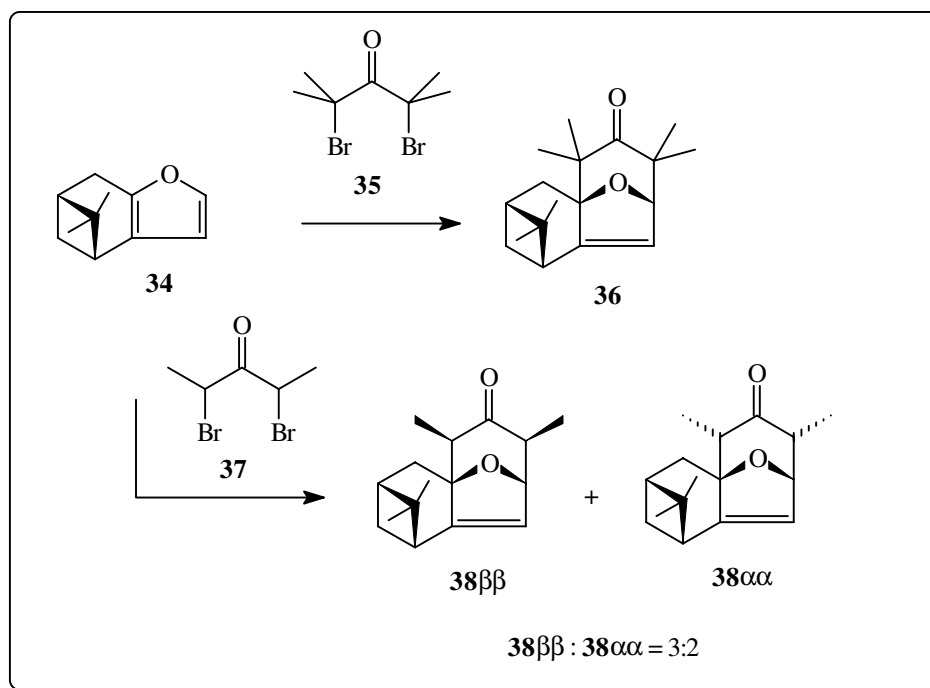
¹⁹ (a) Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4778. (b) Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2323. (c) Danishefsky, S.; Maring, C.; Bednarski, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451.

²⁰ Paquette, L. A. 'Asymmetric Synthesis' Vol. 3, Part B, ed. by J. D. Morrison, Academic Press **1984**

Reaktion auch erfolgreich war²¹. Erste Studien auf dem Gebiet der [4+3]-Cycloadditionen unter Verwendung chiraler Borsäureester-Katalysatoren waren allerdings bislang erfolglos²². Außerdem muß für eine effektive asymmetrische Lenkung eine größtmögliche Proximität zwischen den induzierenden, chiralen Zentren und dem π -System gegeben sein. Im folgenden Kapitel sollen Literaturbeispiele zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition vorgestellt werden.

3.3.2 Literaturbeispiele zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition

Prinzipiell wird eine π -faciale Selektivität beobachtet, wenn im Dien oder im Oxyallylkation auf einer der beiden Oberflächen des planaren π -Systems die Annäherung des Reaktionspartners erschwert ist. Ein erster Ansatz, der eine Seitendifferenzierung der 4 π -Komponente zur Einführung der Chiralität nutzt, wurde 1988 von Hoffmann und Köver durchgeführt. Sie stellten das Pinofuran **34** dar und setzten es anschließend in einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition um²³ (Schema 10). Die Addition verlief mit π -facialer Selektivität, wobei der Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite, also von der Rückseite der Dimethylmethanobrücke, erfolgte.



Schema 10

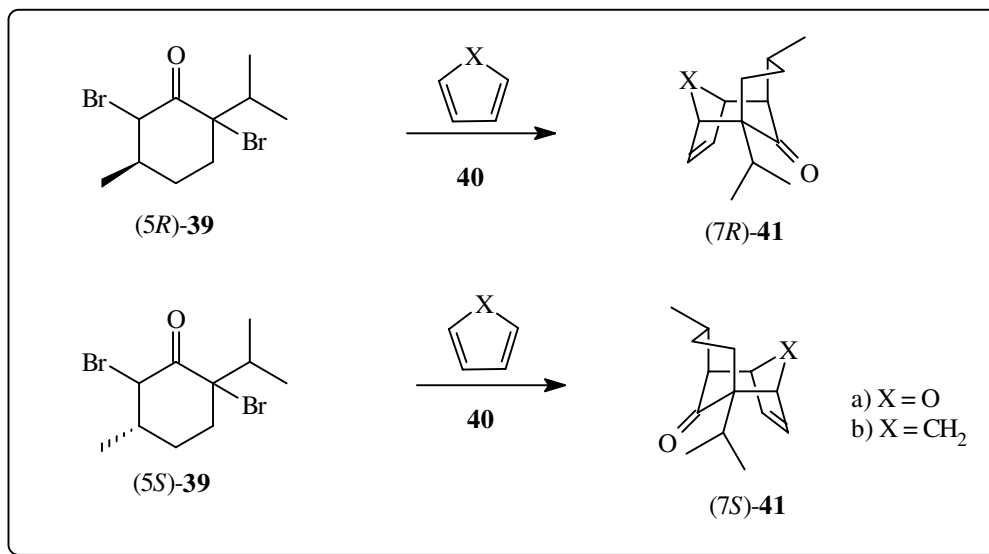
In einem weiteren Beispiel wurde das Oxyallylkation von (5*R*)-Menthon bzw. (5*S*)-Menthon an Furan bzw. Cyclopentadien cycloaddiert (Schema 11). Es wurden nur die Produkte (7*R*)-**41**

²¹ (a) Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264. (b) Gao, Q.; Maruyama, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951. (c) Corey, E. J.; Loh, T.-P.; Roper, T. D.; Azimiora, M. D.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290.

²² (a) Wagner, D. Dissertation, Universität Hannover **1989**. (b) Treu, J. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**.

²³ Köver, A.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831.

bzw. (7*S*)-**41** beobachtet, in denen die Methylgruppe an C-7 eine *exo*-Konfiguration relativ zum tricyclischen Gerüst einnimmt, und somit dem Gerüst abgewandt ist²⁴.



Schema 11

Diese beiden Ergebnisse zeigen, daß chirale Induktion in der [4+3]-Cycloaddition möglich ist. Die Synthesen haben jedoch einen entscheidenden Nachteil: Die Anforderungen, die an einen chiralen Hilfsstoff gestellt werden, wie seine effiziente chirale Induktion, sowie seine gute Verfügbarkeit und die problemlose Abspaltbarkeit am Ende der Reaktion, sind hier nicht uneingeschränkt gegeben. Vor allen Dingen läßt sich das Auxiliar nicht wieder abspalten, da es mit dem Cycloaddukt durch C-C- σ -Bindungen verbunden ist.

Lautens et al.²⁵ untersuchten die Diastereoselektivität von intermolekularen [4+3]-Cycloadditionsreaktionen zwischen chiralen Furylalkoholen bzw. -ethern und dem 1,3-Dimethyl-2-oxyallylkation. Die Wahl der Seitenkette basierte auf der Erkenntnis, daß ein Metallion (wie z. B. Zink oder Magnesium) den Furan- und den Seitenkettensauerstoff chelatisieren kann und damit die Rotation um die C-C*-Bindung eingeschränkt wäre (Abb. 8). So würde die Annäherung des Oxyallylkations von der dem großen Alkylrest abgewandten Seite erfolgen und die relative Stereochemie der Brückenkopfatome von der Stereochemie an C* kontrolliert.

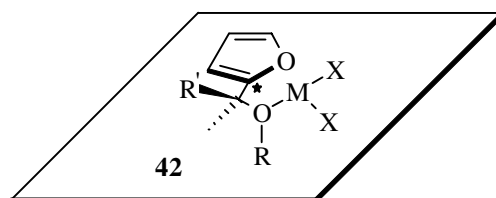


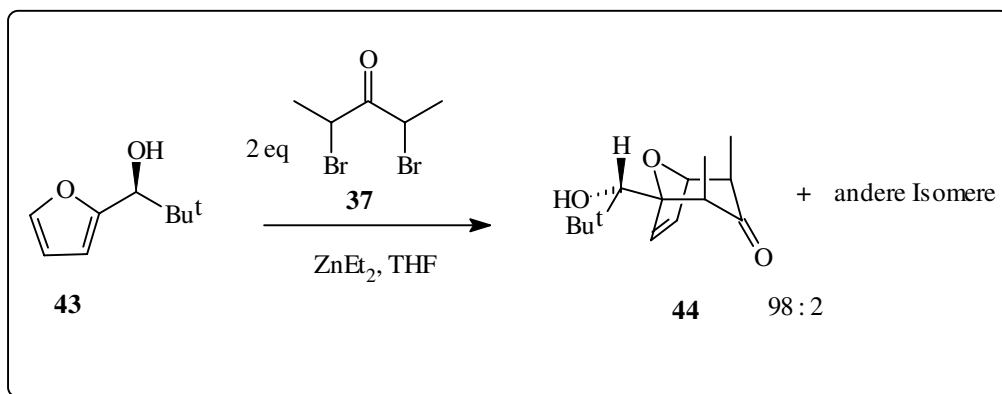
Abb. 8

Die besten Diastereoselektivitäten wurden mit Furylalkoholen erzielt, deren Hydroxylgruppe durch Diethylzink deprotoniert wurde. Interessanterweise wurden bei Einsatz von

²⁴ Wagner, D.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131.

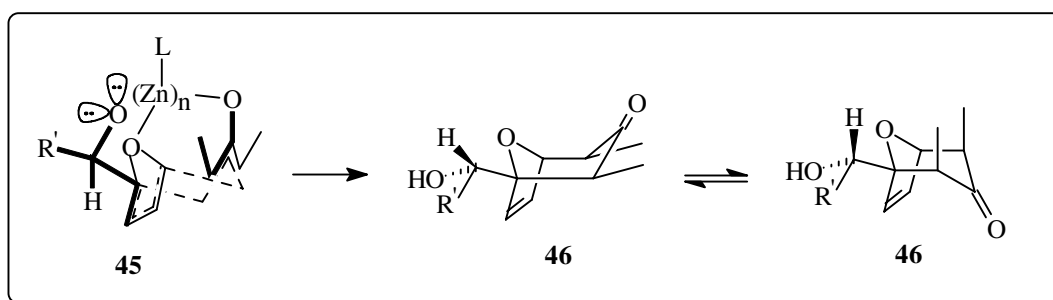
²⁵ Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930.

Magnesium- oder Zinksalzen nur Cycloaddukte mit diaxialer Anordnung der Methylgruppen isoliert (Schema 12).



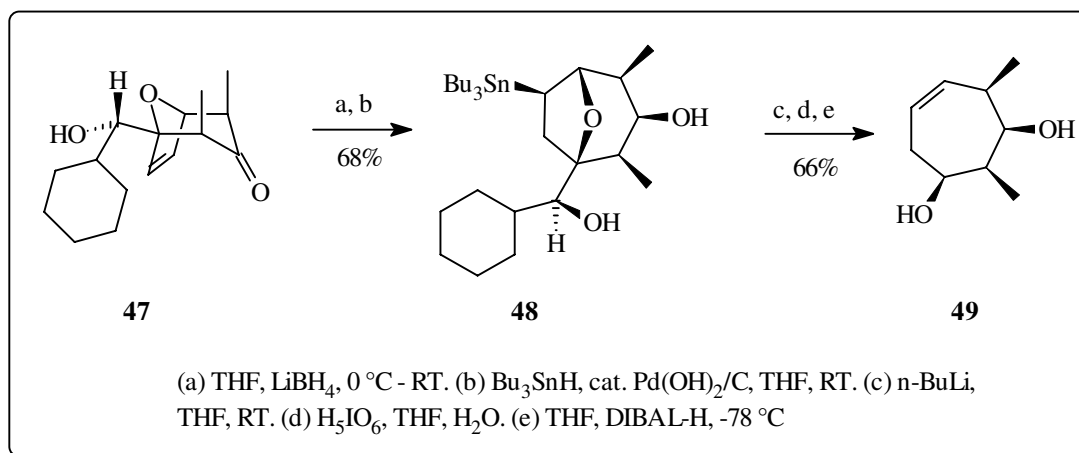
Schema 12

Diese Beobachtung läßt sich mit dem Durchlaufen eines gedehnten Übergangszustandes erklären, bei dem das divalente Zink als 'tether' zwischen dem Furylalkoxid und dem Oxyallylkation fungiert (Schema 13).



Schema 13

Um zu zeigen, daß die chirale Seitenkette die Forderung nach der Abspaltbarkeit einer chiralen Hilfsgruppe erfüllen kann, führten sie folgende Reaktionssequenz durch (Schema 14).



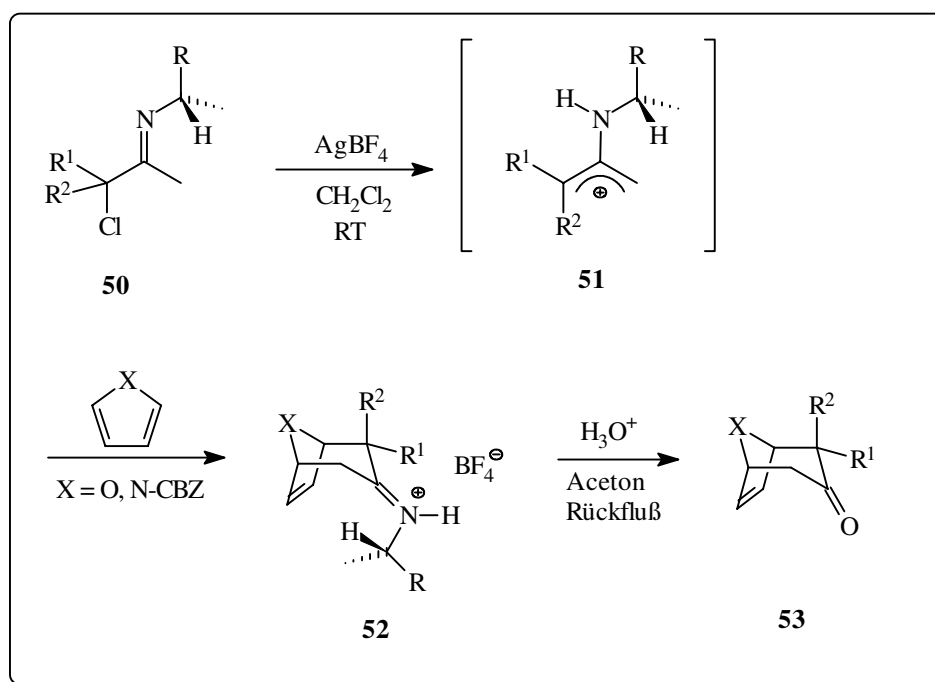
Schema 14

Das Keton wird selektiv mit Lithiumborhydrid reduziert und der entstehende Alkohol wird zu Verbindung **48** hydrostannyliert. Das Tetraalkylstannan wird mit n -Butyllithium

transmetalliert und anschließend eliminiert. Das resultierende Diol wird oxidativ gespalten und eine stereospezifische Reduktion des Ketons mit DIBAL-H gibt Verbindung **49**, eine Untereinheit von Ionomycin.

Zusammenfassend liefert diese Route Bicycloketone in sehr guten Diastereoselektivitäten und guten Ausbeuten, so daß die Forderung der effizienten chiralen Induktion durch das chirale Auxiliar erfüllt ist. Allerdings müssen Abstriche in der leichten Abspaltbarkeit gemacht werden, da das Auxiliar nur nach aufwendiger Transformation des Bicyclus abgespalten werden kann und so nur Zugang zu einer bestimmten Substanzklasse, den Cycloheptenonen, möglich ist.

Eine neuere Arbeit von Kende und Huang²⁶ nutzt chirale α -Chloroimine zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition. Aus chiralen α -Chloroimininen (Schema 15) werden unter Lewisäure-Katalyse chirale 2-Aminoallylkationen generiert, die dann mit Furan oder Pyrrolderivaten in einem facienalen *endo*-selektiven [4+3]-Modus zu den entsprechenden Iminiumsalsen **52** umgesetzt werden. Durch milde Hydrolyse ist das chirale Auxiliar abspaltbar und die optisch angereicherten Bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-derivate werden erhalten.



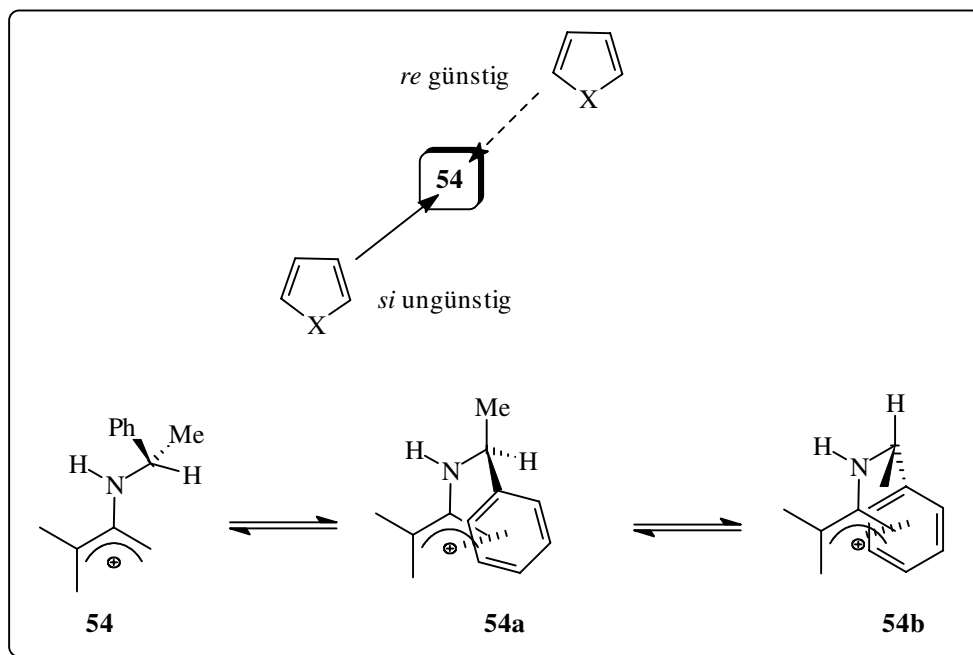
Schema 15

Die α -Chloroimine können aus den entsprechenden α -Chloroketonen und kommerziell erhältlichen (*S*)-1-Ethylaminen, wobei hier mit (*S*)-1-Phenylethylamin die besten Ergebnisse erzielt werden, dargestellt werden.

Zur Erklärung der beobachteten Selektivitäten führen sie folgendes Modell (Schema 16) an. Das Allylkation **54**, in seiner energetisch günstigsten Form dargestellt, erfährt zusätzliche Stabilisierung durch Allylkation-Aromaten-Interaktionen wie für **54a** und **54b** dargestellt.

²⁶ Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353.

Dadurch greifen Diene bevorzugt von der weniger gehinderten *re* Seite von **54a** und nicht von der *si* Seite von **54b** an.



Schema 16

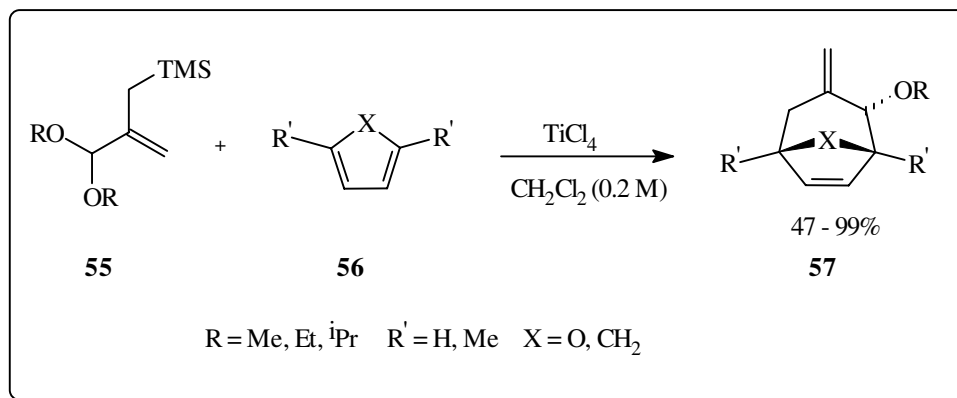
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß generell nur moderate Ausbeuten erzielt werden und der beste Enantiomerenüberschuß 60% beträgt. Die einzige der Forderungen an chirale Auxiliare, die hier erfüllt wird, ist die leichte Abspaltbarkeit des Auxiliars nach erfolgter Reaktion.

Walters und Arcand²⁷ haben ebenfalls das Verhalten von stickstoffsubstituierten Oxyallylkationen in [4+3]-Cycloadditionen untersucht, allerdings bisher nur mit achiralen Startmaterialien. Ihr Ansatz bietet jedoch auch die Möglichkeit zur Einführung eines chiralen Auxiliars.

Harmata und Jones²⁸ haben Vinyloxycarbeniumionen mit verschiedenen Dienen in [4+3]-Cycloadditionen umgesetzt und auf diese Weise Zugang zu 8-Oxabicyclen mit *exo*-cyclischer Methylengruppe erhalten (Schema 17).

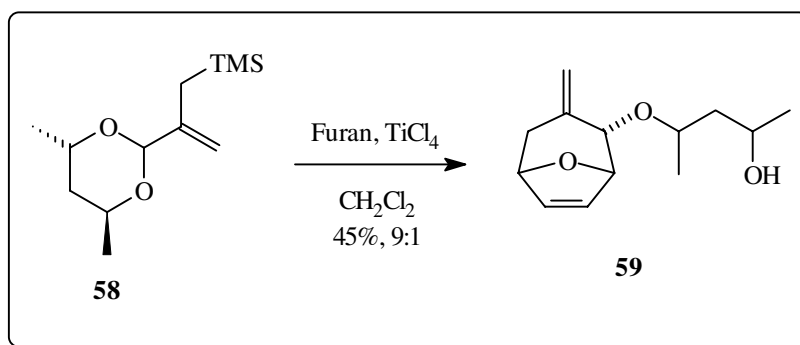
²⁷ Walters, M. A.; Arcand, H. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478.

²⁸ Harmata, J.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578.



Schema 17

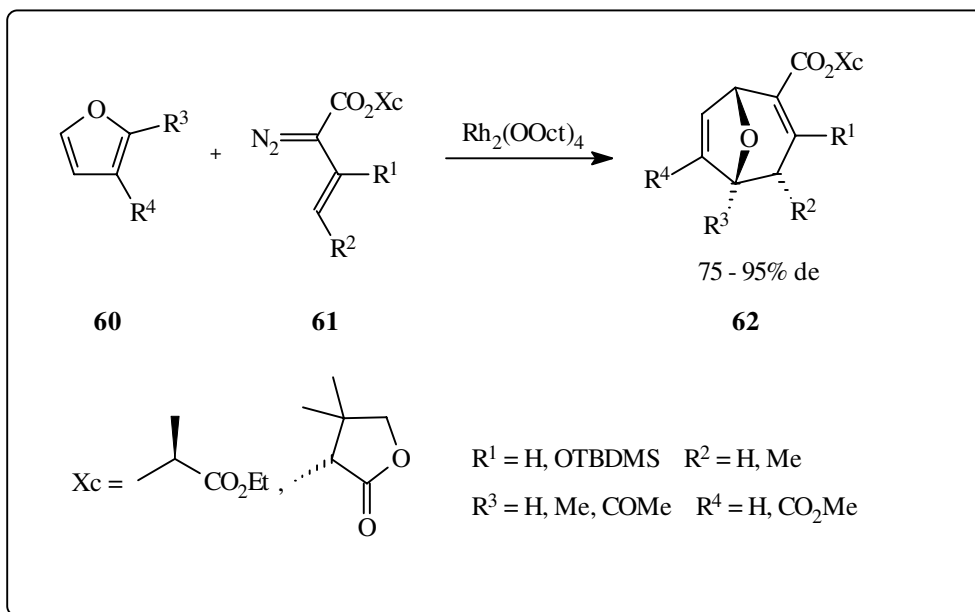
Die Acetalgruppierung bietet die Möglichkeit zur Einführung einer chiralen Hilfsgruppe, was in Form eines cyclischen Acetals geschehen ist (Schema 18). In einem ersten Experiment wurde Verbindung **58** mit Furan umgesetzt und eine Diastereoselektivität von 9:1 erzielt.



Schema 18

Eine weitere interessante Arbeit auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octen-Derivaten ist die von Davies, Ahmed und Churchill²⁹. Der Mechanismus dieser [4+3]-Anellierung ist allerdings ein anderer als bei den bisher vorgestellten Arbeiten. In diesem Fall wird eine Tandem Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung durchlaufen. Generell liefert diese Methode 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane wie allgemein in Schema 19 dargestellt.

²⁹ Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774.



Schema 19

Die Verwendung des 2-Siloxy-Substituenten bei den Vinylcarbenoiden ($\text{R}^1 = \text{OTBDMS}$) hat sich als vorteilhaft erwiesen, da so die Ausbeute an bicyclischem Produkt gesteigert und der Anteil der Trien-Nebenprodukte zurückgedrängt werden konnte. Außerdem lassen sich die siloxysubstituierten Bicyclen gut in 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Derivate umwandeln. Die besten Ergebnisse bezüglich der chiralen Induktion (82 - 95% de) wurden mit (*R*)-Pantolacton als chiraalem Auxiliar erzielt, weiterhin lassen sich die resultierenden Produkte durch Säulenchromatographie auf optische Reinheiten größer 99% de reinigen. Die beobachtete asymmetrische Induktion kann mit der Interaktion der Carbonylgruppe des chiralen Auxiliars und dem Carbenoid, wie in Abb. 9 gezeigt, erklärt werden.

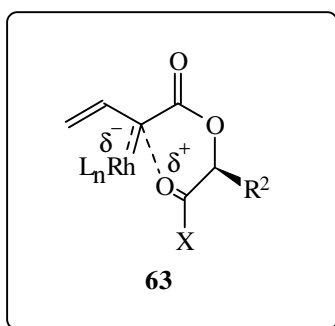
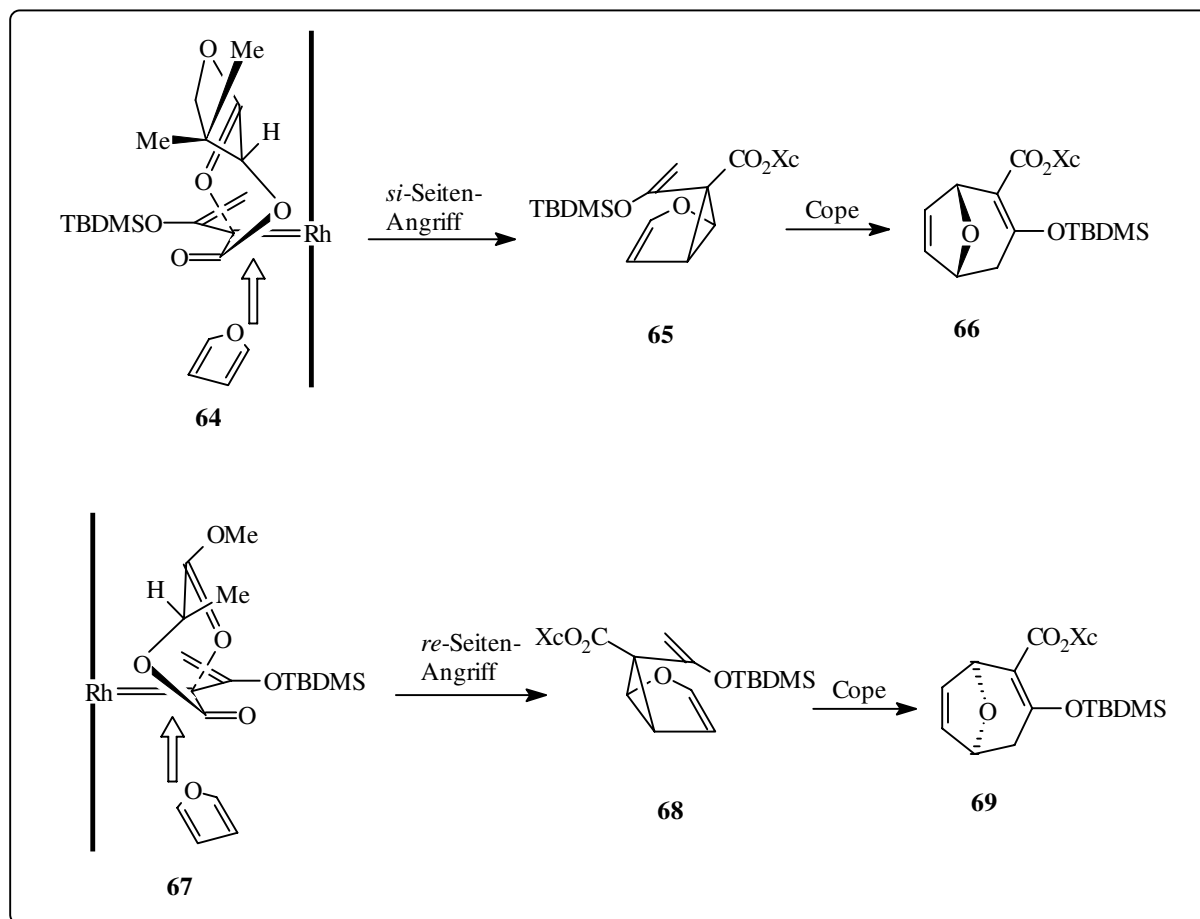


Abb. 9

Diese Interaktion erlaubt eine effiziente Übertragung des chiralen Einflusses des Stereozentrums des chiralen Auxiliars auf die Carbenoidposition.

Die bevorzugten Wechselwirkungen des Carbenoids mit dem (*S*)-Lactat- bzw. dem (*R*)-Pantolacton-Auxiliar (s. Schema 20) minimieren die sterischen Interaktionen zwischen dem Auxiliar und der „Mauer“ der Katalysators.



Schema 20

Dieser Effekt führt dazu, daß eine der beiden Seiten des Vinylcarbenoid-Intermediates für die Annäherung des Furans blockiert ist. Da das (*S*)-Lactat- und das (*R*)-Pantolacton-Auxiliar die entgegengesetzte absolute Stereochemie besitzen, führen sie auch zu der Bildung von Bicyclen mit entgegengesetzter absoluter Stereochemie. Die beobachtete Stereoselektivität stimmt überein mit einer Tandem Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung, bei der die Cyclopropanierung in einem nicht-konzertierten Modus mit einleitender Interaktion an der 2-Position des Furans stattfindet.

Zusammenfassend betrachtet bietet dieser Ansatz eine interessante Alternative in der asymmetrischen Synthese von 8-Oxabicyclen. Die verwendeten chiralen Auxiliare vermitteln effiziente chirale Induktion und lassen sich auf verschiedene Weise abspalten, wodurch unterschiedlich funktionalisierte chirale Bicyclen zugänglich sind.

3.4 Kinetische Racematspaltung als Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Bicyclen

3.4.1 Einleitendes

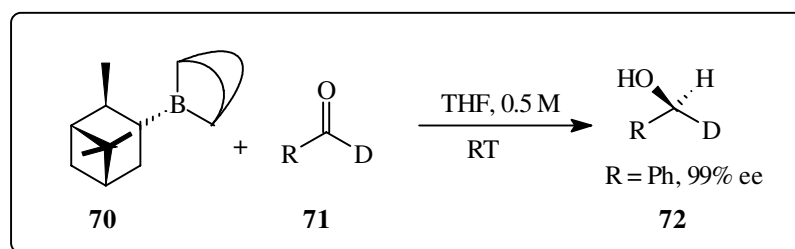
Wie bereits besprochen, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten zu enantiomerenreinen Bicyclen zu gelangen: Die enantio- bzw. diastereoselektive Cycloaddition, in den vorhergehenden Kapiteln besprochen, oder die Racematspaltung racemischer Bicycloketone. Denkbar wäre hier die „klassische“ Racematspaltung durch Umsetzung mit einer chiralen

Base oder einem chiralen Säurechlorid unter Erzeugung diastereomerer Gemische, die dann mittels Kristallisation oder säulenchromatographisch getrennt werden könnten. Hierzu muß allerdings erst einmal im Bicyclus die Möglichkeit zur Reaktion mit der chiralen Komponente geschaffen werden. Weiterhin sind die meisten chiralen Säurechloride oder Alkaloide keineswegs wohlfeil. Eine andere Möglichkeit wäre eine enzymatische Racematspaltung. Die hier gebräuchlichsten enzymatischen Reaktionen sind die Esterhydrolyse oder die Esterbildung. Damit dies möglich ist, muß im Bicycloketon eine Acetat- oder Hydroxylgruppe vorhanden sein. Problematisch ist hierbei, daß die Reaktionen nicht ohne weiteres von bekannten auf unbekannte Systeme übertragen werden können und oftmals ein hoher Aufwand an Optimierungsarbeit notwendig ist. Es sollte also eine Methode gefunden werden, die sich problemlos auf alle unterschiedlich substituierten Bicyclen anwenden läßt. Da allen Bicyclen die Ketofunktion gemein ist, erschien die von Brown entwickelte kinetische Racematspaltung durch asymmetrische Reduktion als die Methode der Wahl. Browns Ergebnisse sollen im nächsten Kapitel vorgestellt werden.

3.4.2 Asymmetrische Reduktion und kinetische Racematspaltung durch Diisopinocampheylchloroboran

Chirale Borreagenzien haben beachtliche Bedeutung in der asymmetrischen Synthese gewonnen. Z. B. ist die asymmetrische Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran und Monoisopinocampheylboran mit anschließender oxidativer Aufarbeitung eine der Methoden, um enantiomerenreine sekundäre Alkohole darzustellen³⁰.

Zur asymmetrischen Reduktion sind Diisopinocampheylboran und Monoisopinocampheylboran allerdings nicht geeignet³¹. Eine bedeutende Entwicklung zur Nutzung von Organoboranen als chirale Reduktionsmittel wurde von M. M. Midland *et al.* gemacht, die herausfanden, daß *B*-Pinan-3-yl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan Deuterioaldehyde zu den entsprechenden α -Deuterioalkoholen in ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen reduziert³² (Schema 21).



Schema 21

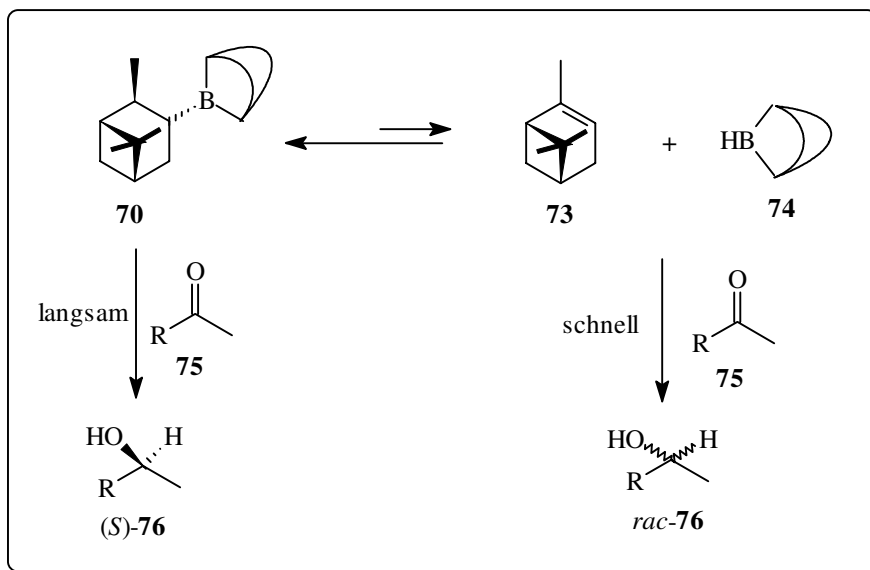
Bei der Reduktion von Ketonen waren die Ergebnisse jedoch unterschiedlich. Weniger reaktive Ketone, wie z. B. Acetophenon wurden nur sehr langsam und mit schlechter chiraler

³⁰ Morrison, J. D., Ed. *Asymmetric Synthesis*; Academic: New York, **1983**; Vol. 1-5.

³¹ (a) Brown, H. C.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2996. (b) Brown, H. C.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2558.

³² Midland, M. M.; Greer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2352.

Induktion reduziert. Dies lag an der konkurrierenden Dehydroborierung mit anschließender achiraler Reduktion durch 9-BBN³³ (Schema 22).



Schema 22

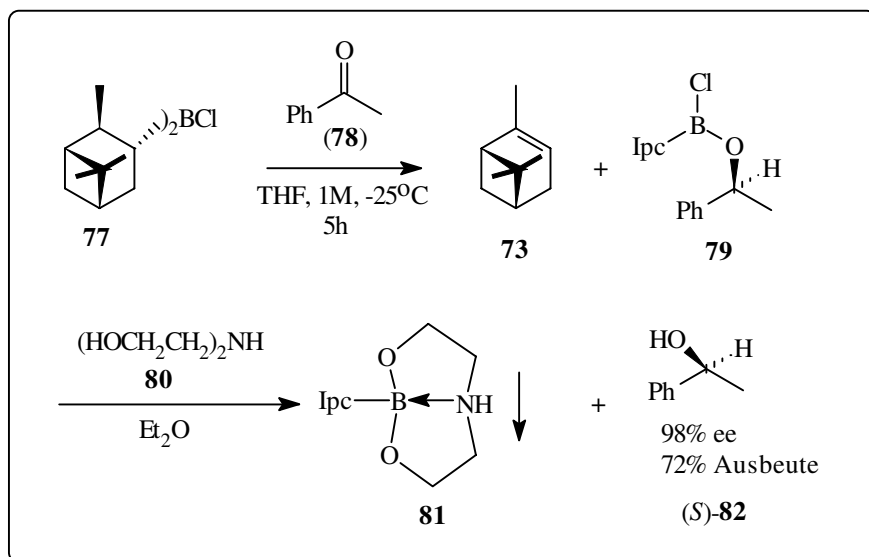
Brown *et al.*³⁴ schlußfolgerten nun, daß die Einführung eines Halogenatoms die Lewisacidität des Bors und dadurch die Reaktivität erhöhen würde. Sie stellten eine Serie von Diisopinocampheylchloroboranen und Monoisopinocampheyl-dihaloboranen³⁵ her und fanden heraus, daß das Diisopinocampheylchloroboran am besten zur chiralen Reduktion geeignet war.

(-)-Diisopinocampheylchloroboran kann u. a. aus (+)-Pinen durch Hydroborierung und anschließende Umsetzung mit einer Lösung aus trockenem Salzsäuregas in Diethylether hergestellt werden. Das Reagenz ist extrem sauerstoffempfindlich und sollte unter Stickstoff aufbewahrt werden. Generell erfolgen die Umsetzungen in 1 M THF-Lösung bei -25°C. Aufgearbeitet wird mit Diethanolamin (Schema 23).

³³ Midland, M. M.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 203.

³⁴ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539.

³⁵ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *Heteroatom Chemistry*, **1995**, 6, 117.

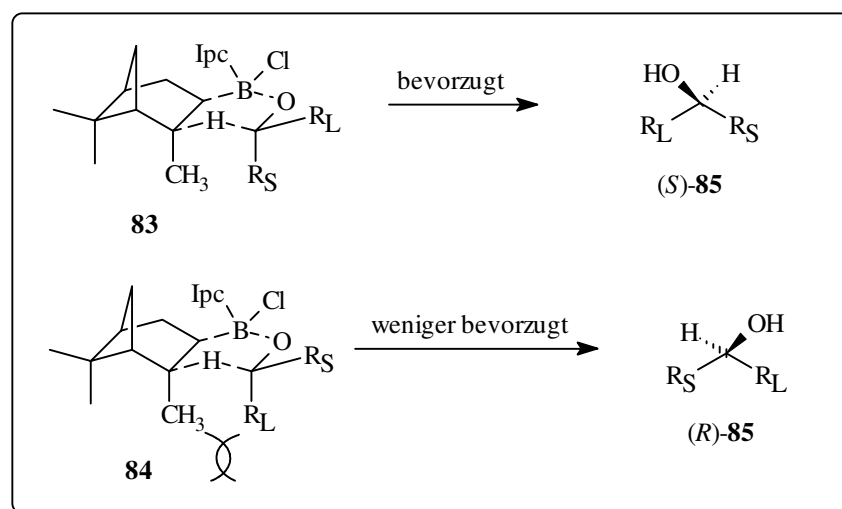


Schema 23

Die nichtoxidative Aufarbeitung verhindert das Entstehen von Isopinocampheol und erleichtert somit die Isolierung und Reinigung des Produkts.

Die Umsetzung von aliphatischen Ketonen liefert unter Standardbedingungen keine guten Ergebnisse. Erfolgt die Reaktion jedoch ohne Lösungsmittel bei RT, sind die Resultate genauso gut wie bei aromatischen Ketonen.

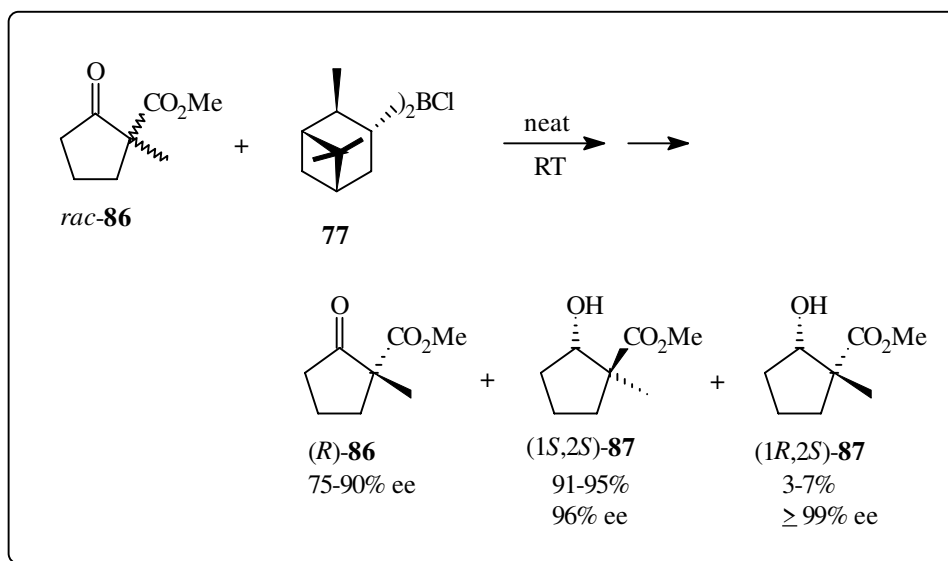
Bei der Reduktion wird ein sechsgliedriger, cyclischer, „bootförmiger“ Übergangszustand durchlaufen (Schema 24). Die Borgruppierung und das β -Wasserstoffatom stehen *cis* zueinander, was zu einer *syn*-Eliminierung führt. Im bevorzugten Übergangszustand besteht lediglich zwischen der kleineren Alkylgruppe (R_S) und der axialen Methylgruppe eine *syn*-diaxiale Interaktion, während die große Alkylgruppe (R_L) eine pseudo equatoriale Position einnimmt. Dies führt zur bevorzugten Bildung des *S*-Isomers der Alkohole, sofern die Priorität von $R_S < R_L$.



Schema 24

Die enzymatische kinetische Resolution *via* Hydrolyse von racemischen Ketoestern ist eine übliche Methode der stereoselektiven organischen Synthese. Die kinetische Resolution von racemischen Ketonen unter Zuhilfenahme von organischen Reagentien wurde bislang jedoch wenig untersucht. Während ihrer Studien zur Reduktion von sterisch gehinderten Ketonen mit

(-)-Diisopinocampheylchloroboran, beobachteten Brown et al.³⁶ die kinetische Resolution von 1-Methyl-2-oxo-cyclopentancarbonsäuremethylester (**86**) zu dem entsprechenden Alkohol in 96% de und 96% ee (Schema 25).



Schema 25

Sie untersuchten daraufhin die kinetische Resolution einer Reihe von cyclischen α -Alkyl- β -Ketoestern und bicyclischen α -tertiären Ketonen.³⁷ Die Reduktionen werden mit 0.5 - 0.7 Equivalenten Diisopinocampheylchloroboran (DIP-Chlorid) ohne Lösungsmittel bei RT durchgeführt. Die nichtoxidative Aufarbeitung mit Diethanolamin³⁸ oder mit Acetaldehyd³⁹ liefert diastereomere Mischungen des Produktalkohols und das nicht umgesetzte Keton. Generell führt der Einsatz von 0.5 Equivalenten DIP-Chlorid zu guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen für die diastereomeren Alkohole, während der Einsatz von 0.6 - 0.7 Equivalenten DIP-Chlorid das nicht umgesetzte Keton in sehr guten Enantiomerenüberschüssen liefert.

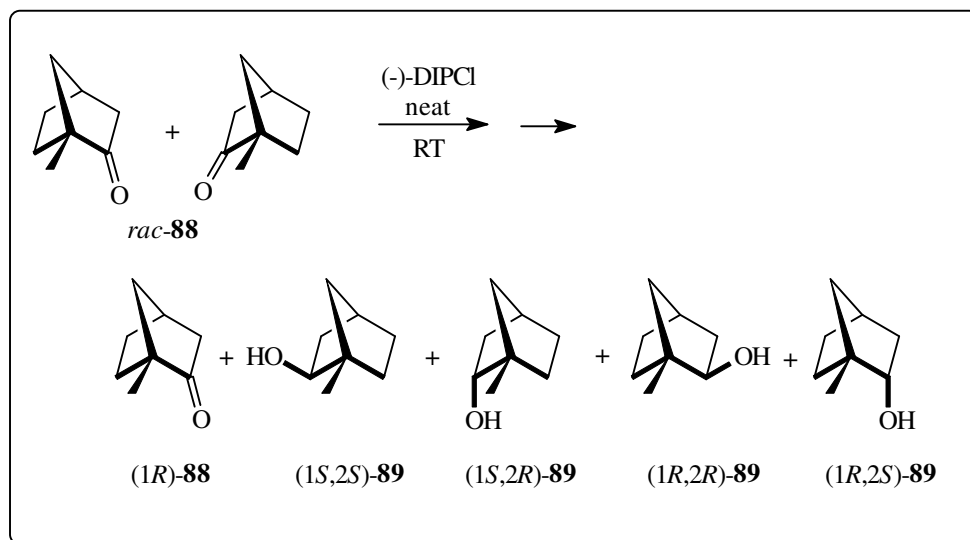
Wie sich die Produktverteilung und die Enantiomerenüberschüsse in Bezug auf die eingesetzte Menge DIP-Chlorid verhalten, soll nun genauer am Beispiel der von Brown *et al.* durchgeführten kinetischen Resolution von *rac*-1-Methylnorcampher (**88**) erläutert werden (Schema 26).

³⁶ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

³⁷ (a) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 88. (b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 95.

³⁸ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

³⁹ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3394.



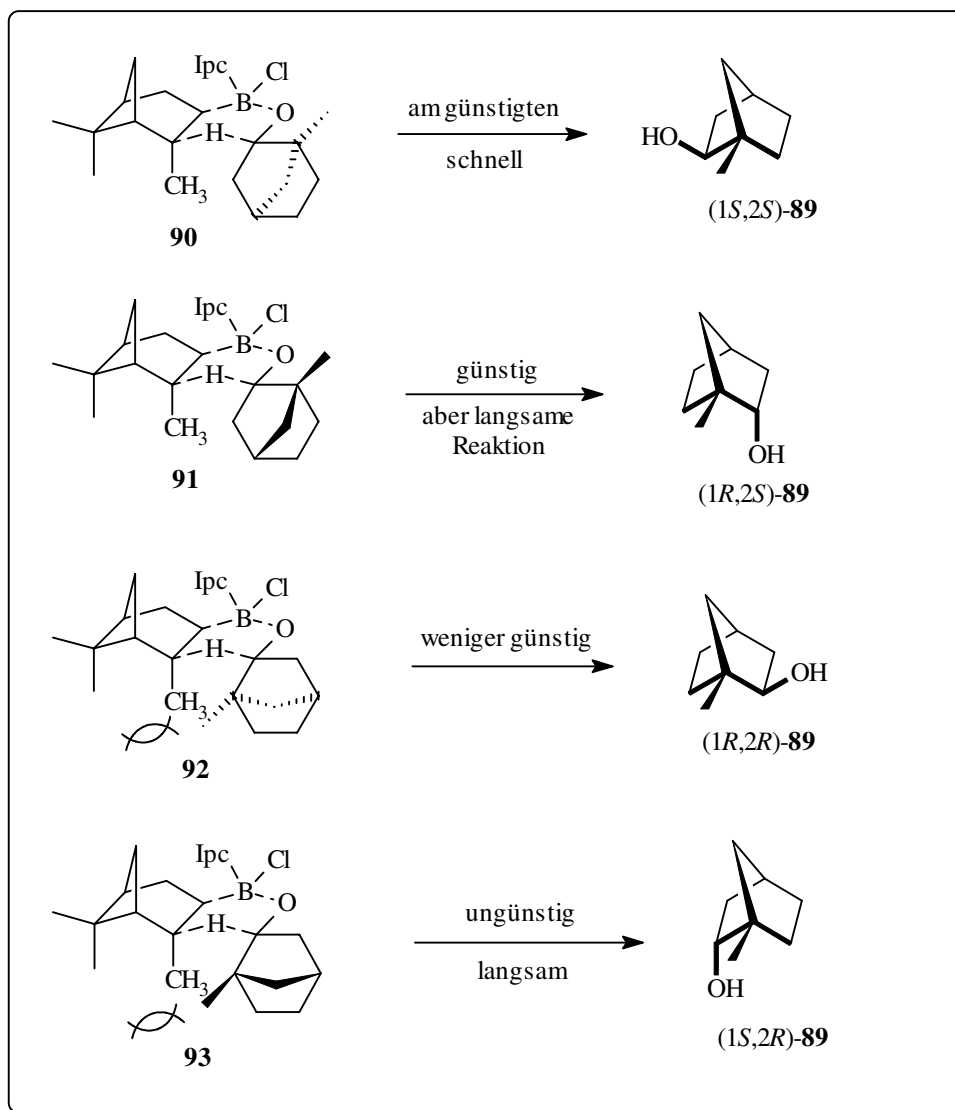
Schema 26

| Verhältnis Edukt - Reagenz | (1R)- 88 | (1S,2S)- 89 | (1S,2R)- 89 | (1R,2R)- 89 | (1R,2S)- 89 |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1:0.5 | 63% ee | 86% | 0% | 5% | 9% |
| 1:0.6 | 88% ee | 84% | 0% | 3% | 13% |
| 1:0.7 | >99% ee | 80% | 0% | 4% | 16% |
| 1:1.1 | - | 52% | 0% | 7% | 41% |

Tabelle 1

Bei der Reduktion von *rac*-1-Methylnorcampher (**88**) mit 0.5 Äquivalenten (-)-DIP-Chlorid ist das kinetische Produkt (1*S*,2*S*)-*exo*-1-Methyl-2-norbornanol (**89**) das Hauptprodukt (s. Tabelle 1). Wird *rac*-1-Methylnorcampher (**88**) mit überstöchiometrischen Mengen an (-)-DIP-Chlorid umgesetzt, entstehen 52% (1*S*,2*S*)-*exo*-1-Methyl-2-norbornanol (**89**), 7% (1*R*,2*R*)-*exo*-1-Methyl-2-norbornanol (**89**) und 41% (1*R*,2*S*)-*endo*-1-Methyl-2-norbornanol (**89**), d. h. 41% *endo*-Alkohol und 59% *exo*-Alkohol. Das bedeutet, daß die Reaktion von enantiomerenreinem (1*S*)-1-Methyl-norcampher mit (-)-DIP-Chlorid exklusiv (1*S*,2*S*)-*exo*-1-Methyl-2-norbornanol liefern sollte, während die Reduktion von enantiomerenreinem (1*R*)-1-Methylnorcampher mit (-)-DIP-Chlorid hauptsächlich zu (1*R*,2*S*)-*endo*-1-Methyl-2-norbornanol führen sollte. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Erklärbar ist dieses Phänomen mit dem matched/mismatched pair-Prinzip.

Für die Reduktion von (1*S*)-1-Methyl-norcampher und (1*R*)-1-Methylnorcampher mit (-)-DIP-Chlorid lassen sich vier Übergangszustände formulieren, die jeweils zu einem der vier diastereomeren Alkohole führen (Schema 27).



Schema 27

In den bevorzugten Übergangszuständen für das (1*S*)- und das (1*R*)-Keton nähert sich das Keton dem Reagenz so, daß die 1-Methylgruppe am quartären Zentrum des Ketons von der Methylgruppe an der 2 Position der Apopinstruktur weg zeigt. So liefert das (1*S*)-Keton den *exo*-Alkohol und das (1*R*)-Keton den *endo*-Alkohol. Die starke sterische Interaktion der zwei Methylgruppen erlauben dem Reagenz die Stereochemie des Produkts zu kontrollieren.

Bei den beiden ungünstigen Übergangszuständen sind die Interaktionen der 2-Methylgruppe des Reagenzes und der 1-Methylgruppe des (1*S*)-Ketons so stark, daß dieser Übergangszustand äußerst ungünstig ist und der (1*S*,2*R*)-*endo*-Alkohol überhaupt nicht gebildet wird. Beim (1*R*)-Keton sind diese Interaktionen nicht ganz so stark, so daß zum Teil auch der (1*R*,2*R*)-*exo*-Alkohol entsteht.

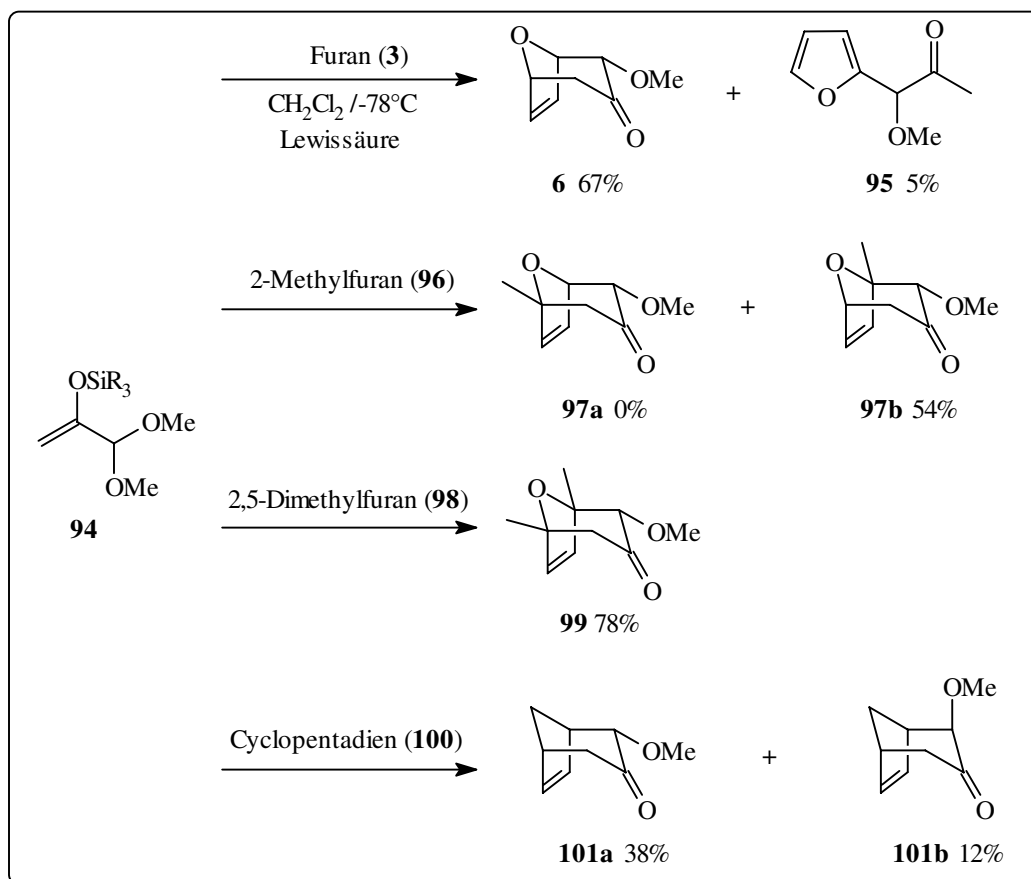
Zusammenfassend ist die Diastereoselektivität $\geq 99\%$ für matched pairs und 68 - 94% für mismatched pairs. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist für matched pairs größer als für mismatched pairs. In allen von Brown untersuchten Fällen bilden das (-)-Reagenz und das (*S*)-Keton bzw. das (+)-Reagenz und das (*R*)-Keton matched pairs, während das (-)-Reagenz und das (*R*)-Keton bzw. das (+)-Reagenz und das (*S*)-Keton mismatched pairs bilden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Darstellung verschieden substituierter Bicyclen nach Albizati

4.1.1 Einleitendes

Der ersten Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung unterschiedlich substituierter Bicyclen nach der Methode von Albizati⁴⁰. Dabei sollte überprüft werden, inwieweit andere Oxyallylkationen als das des 1,1-Dimethoxyacetons zu bicyclischen Produkten führen und welchen Einfluß das Lösungsmittel und die Wahl der Lewissäure auf die Ausbeute und die Produktverteilung haben. Zunächst sollen jedoch die Ergebnisse von Albizati zusammengefaßt werden (Schema 28).



Schema 28

Die Lewissäure-katalysierte Cycloaddition des Silylenolethers **94** mit Furan (**3**), 2-Methylfuran (**96**), 2,5-Dimethylfuran (**98**) und Cyclopentadien (**100**) gibt gute Ausbeuten der entsprechenden racemischen Cycloaddukte (Schema 28). Furan und 2,5-Dimethylfuran liefern ein einziges Produkt (**6** bzw. **99**), während 2-Methylfuran ausschließlich zu einem

⁴⁰ Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

Regioisomer **97b** führt. Im Falle des Cyclopentadiens sinkt die relative Stereoselektivität auf ein 3:1 *exo* - *endo* Gemisch (**101a** : **101b**). Die Cycloaddition kann mit einer Reihe von Lewisäuren wie TMSOTf, SnBr₄, TiCl₄, SbCl₅ und BCl₃ bei stöchiometrischem Einsatz durchgeführt werden. TMSOTf kann auch katalytisch eingesetzt werden. Unterschiedliche Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Nitromethan und Nitroethan können benutzt werden, wobei Cycloadditionen in Dichlormethan oder THF im Falle des Furans auch das Nebenprodukt **95** entsteht, was bei Verwendung der polareren Nitroalkan-Lösungsmittel nicht geschieht. Die Variation der Silylgruppe hat keinen Einfluß auf die relative Stereochemie der Cycloaddition.

4.1.2 Darstellung der Edukte für die Cycloaddition

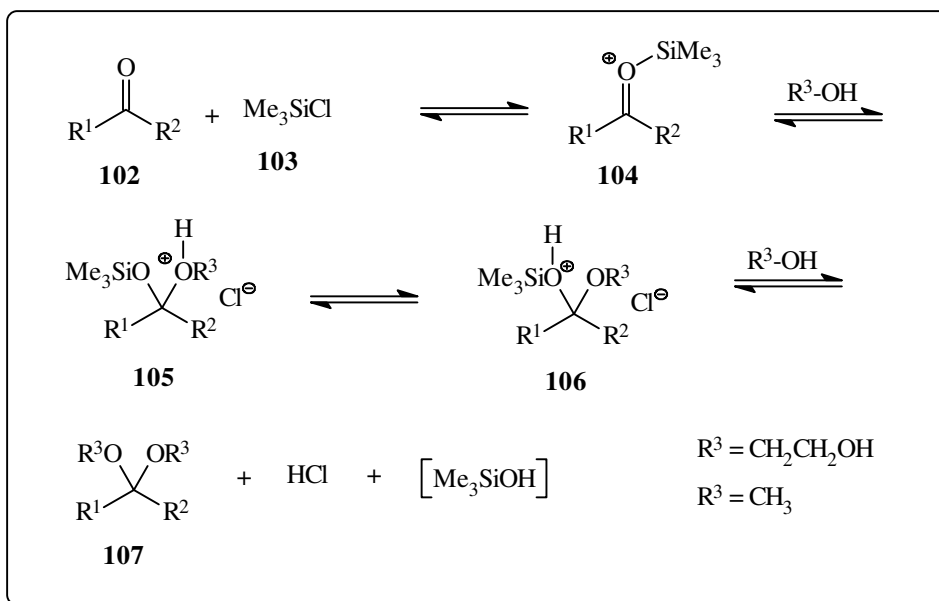
Basierend auf den Ergebnissen von Albizati wurde nun versucht, α,α' -höhersubstituierte Bicycloketone darzustellen, um zum einen das Bicyclenkonzept mit neuen Verbindungen zu komplettieren, zum anderen aber auch „scope and limitations“ dieser neuartigen [4+3]-Cycloadditionsmethode aufzuzeigen.

4.1.2.1 Darstellung der monoacetalisierten 1,2-Dicarbonylverbindungen

Zur Darstellung der Ketalketone mußte zunächst eine Methode gefunden werden, durch die es möglich war, 1,2-Diketone selektiv in das Monoketal zu überführen. Da bei der im folgenden erwähnten Methode ausschließlich symmetrisch gebaute Diketone verwendet werden, tritt kein Regioselektivitätsproblem auf. Chan *et al.*⁴¹ entwickelten eine milde Methode zur Darstellung von Acetalen unter Trimethylchlorosilan-Katalyse (Schema 29). Auf diese Weise lassen sich Ketone und Aldehyde sehr gut in die entsprechenden 1,3-Dioxolane überführen, indem sie mit einem leichten Überschuß an Ethylenglykol in Gegenwart von TMSCl in Methanol bei RT oder in siedendem DCM umgesetzt werden. Nicht aktivierte Carbonylverbindungen werden unter diesen Bedingungen nicht ins Dimethylacetal umgewandelt. Wenn die Carbonylgruppe durch eine α -Carbonylgruppe oder ein α -Halogen aktiviert wird, lassen sich auf diese Weise Dimethylacetale darstellen. Für α -Dicarbonylverbindung ist so die selektive Monoacetalisierung möglich. In beiden Fällen agiert Trimethylchlorosilan sowohl als saurer Katalysator als auch als Dehydratationsreagenz. Nichtsdestotrotz zeigt der Unterschied der Acetalisierung mit Ethylenglykol und Methanol, daß die Reaktion von kinetischen Faktoren abhängig ist. Wenn die Konzentration des Hemiacetals **106** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) niedrig ist, ist die intramolekulare Cyclisierung, die zu Verbindung **107** führt immer noch so schnell, daß die Reaktion fortschreitet. Im Falle des Methoxyhemiacetals (**106**, $R^3 = \text{CH}_3$) ist die intermolekulare Acetalisierung jedoch nur dann schnell genug, wenn die Konzentration an **106** groß ist. Das ist nur dann der Fall, wenn elektronenziehende Gruppen (in R^1 oder R^2) α zur Carbonylgruppe vorhanden sind, da diese

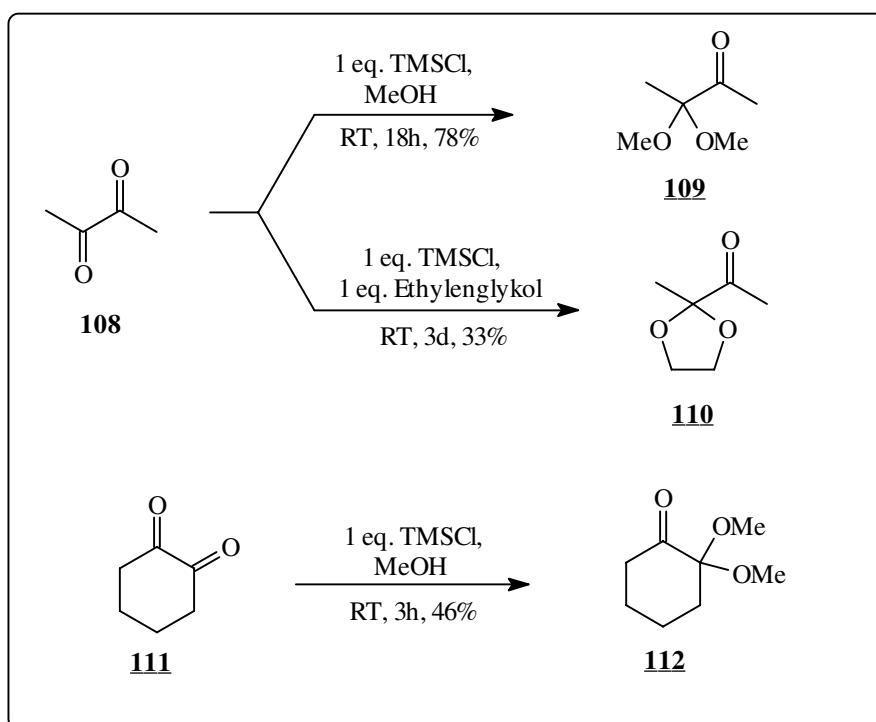
⁴¹ Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, T. *Synthesis* **1983**, 203

die Stabilität der intermediären Zwischenstufen **105** und **106** steigern und somit ihre Gleichgewichtskonzentration erhöhen.



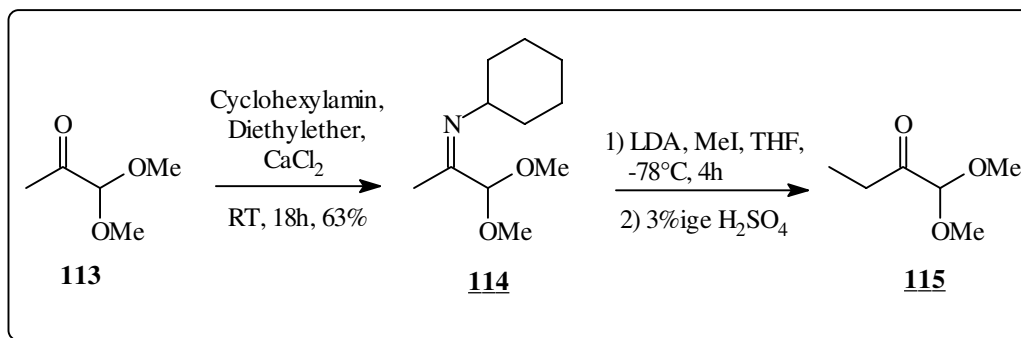
Schema 29

Nach dieser Methode gelang es, Diacetyl (**108**) und Cyclohexan-1,2-dion (**111**) in die entsprechenden Monoketale zu überführen (Schema 30).



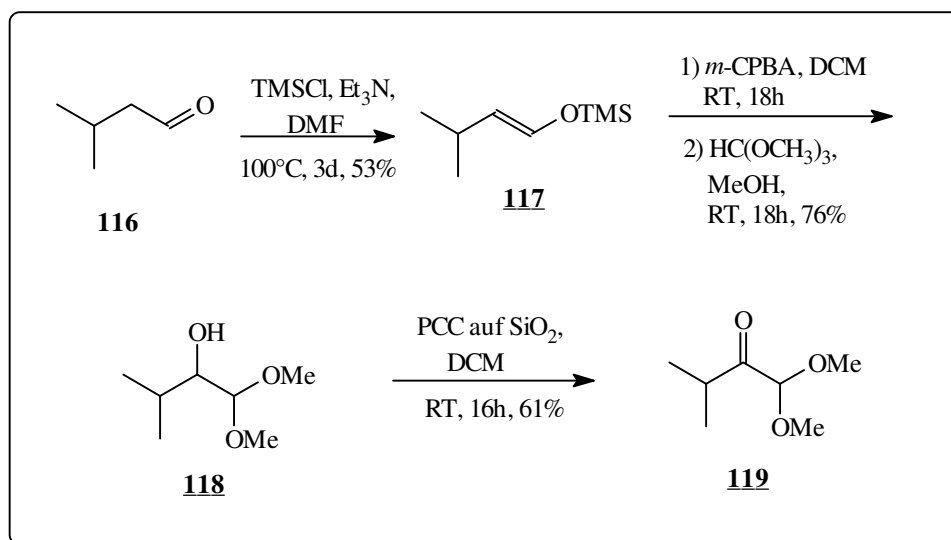
Schema 30

Bei 1,1-Dimethoxybutan-2-on (**115**) mußte etwas anders vorgegangen werden, da es sich bei dessen Vorläufer um eine unsymmetrisch gebaute Dicarbonylverbindung handelt. 1,1-Dimethoxyacetone (**113**) wurde durch Alkylierung des korrespondierenden Imins **114** und anschließender Hydrolyse in 1,1-Dimethoxybutan-2-on (**115**) überführt (Schema 31).



Schema 31

Die Darstellung von 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan-2-on (**119**) erwies sich als etwas schwieriger. Da die Dialkylierung von 1,1-Dimethoxyacetone (**113**) mißlang, wurde ein Vorläufer gewählt, der bereits die geminale Dimethylgruppe und eine Carbonylgruppe mitbrachte.



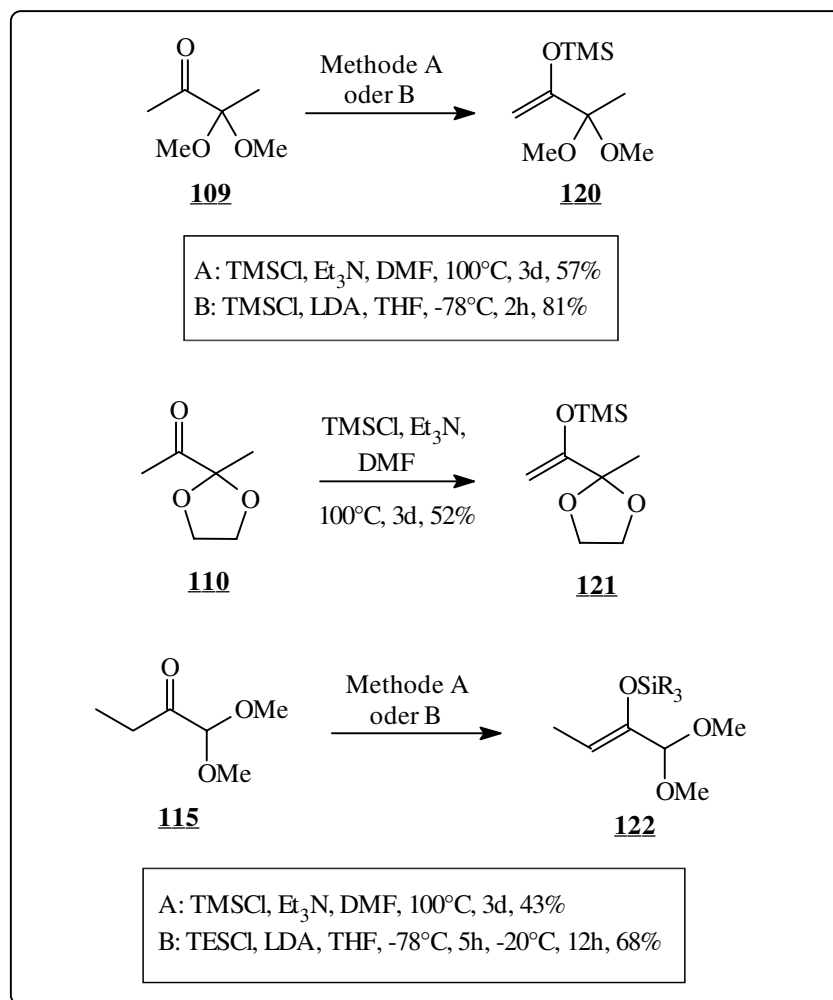
Schema 32

Als geeignetes Startmaterial erwies sich Isovaleraldehyd (**116**) (Schema 32). Zur Einführung der zweiten Carbonylgruppe wurde Isovaleraldehyd (**116**) in den entsprechenden Trimethylsilyloxyenol ether **117** überführt und die enolische Doppelbindung mit *m*-CPBA epoxidiert. Der hierbei entstehende α -Hydroxyaldehyd erwies sich als so reaktiv, daß er während der Aufarbeitung und Isolierung polymerisierte. Daher wurde der α -Hydroxyaldehyd ohne vorherige Reinigung ins Acetal **118** überführt und erst dann isoliert. Die nachfolgende Oxidation mit PCC lieferte das 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan-2-on (**119**).

4.1.2.2 Darstellung der Silylenolether

Die Ketoketale und die Ketoacetale müssen nun in die entsprechenden Silylenolether überführt werden. Aus 3,3-Dimethylbutan-2-on (**109**) läßt sich sowohl nach der thermodynamischen Methode mit Triethylamin in Dimethylformamid, als auch nach der kinetischen Methode mit LDA glatt der entsprechenden Silylenolether darstellen, wobei unter

kinetischen Bedingungen die besseren Ausbeuten erzielt werden. Analog verhielt sich das Ethylenglykolketal **110** von Diacetyl. Beides ist in Schema 33 dargestellt.

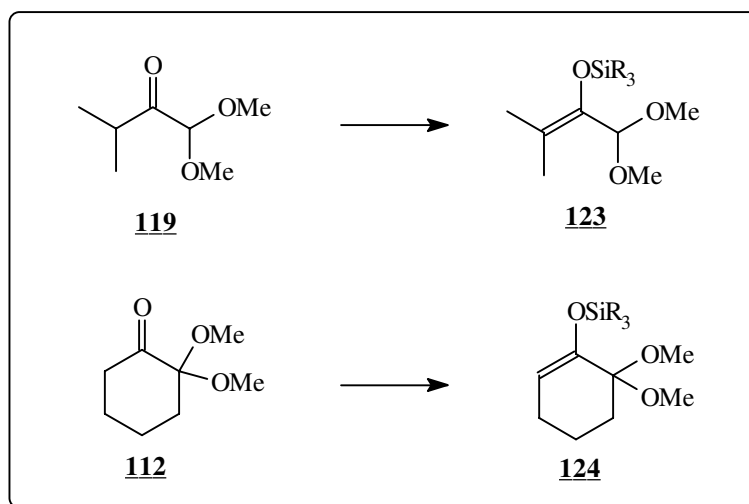


Schema 33

Der Silylenolether von 1,1-Dimethoxybutan-2-on (**122**) konnte ebenso nach beiden Methoden dargestellt werden. In diesem Fall wurden ebenfalls bessere Ausbeuten mit der kinetischen Methode erzielt. Allerdings machte sich hier bereits ein Trend bemerkbar, der bei der Darstellung der Silylenolether von 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan-2-on **123** und 1,1-Dimethoxycyclohexan-2-on **124** noch stärker zum Tragen kommt: Je höher substituiert die zu bildende enolische Doppelbindung ist, desto schwieriger wird die Darstellung der entsprechenden Silylenolether und um so zersetzlicher sind sie. Bei beiden Systemen hatte weder die thermodynamische noch die kinetische Methode Erfolg. Entweder wurde kein Umsatz oder Zersetzung des Edukts beobachtet. Bei der Natriumiodid katalysierten Umsetzung zum Silylenolether wurde lediglich das Edukt reisoliert (Tabelle 2, Reaktion 5 und 6). Die Durchführung derselben Reaktion im sealed tube (Reaktion 7) zeigte zunächst keinen Umsatz und führt nach Temperaturerhöhung und Verlängerung der Reaktionsdauer zur Zersetzung des Edukts. Der Versuch, die Silylenolether mittels einer Dicobaltoctacarbonyl katalysierten dehydrierenden Silylierung⁴² zu generieren, blieb ebenfalls erfolglos (Reaktion 8 und 9). In beiden Fällen wurde das Edukt reisoliert. Vermutlich war die α -

⁴² Sakurai, H.; Miyoshi, K.; Nakadaira, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *31*, 2671.

Sauerstoffsubstitution verantwortlich für den ausbleibenden Umsatz, da sich in einem Kontrollversuch Cyclohexanon glatt in den entsprechenden Silylenolether umwandeln ließ.



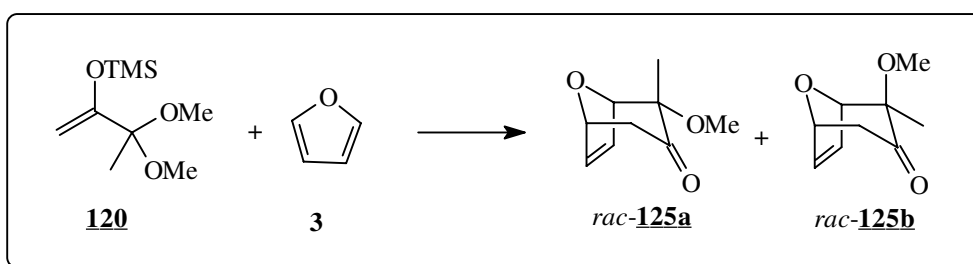
| Reaktions- Nummer | Silylenol- ether | Versuchsbe- dingungen | Ausbeute | Bemerkungen |
|----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 123 | DMF, Et ₃ N, TMSCl, 100°C, 3d | 0% | Zersetzung |
| 2 | 124 | DMF, Et ₃ N, TMSCl, 100°C, 3d | 0% | Zersetzung |
| 3 | 123 | LDA, TMSCl, THF, - 78°C, external quench | 0% | kein Umsatz |
| 4 | 124 | LDA, TMSCl, THF, - 78°C, external quench | 0% | kein Umsatz |
| 5 | 123 | TESCl, Et ₃ N, Acetonitril, NaI, RT | 0% | Edukt reisoliert |
| 6 | 124 | TESCl, Et ₃ N, Acetonitril, NaI, RT | 0% | Edukt reisoliert |
| 7 | 123 | TESCl, Et ₃ N, DMF, NaI, 120°C, sealed tube | 0% | Zersetzung |
| 8 | 123 | Et ₃ SiH, Pyridin, Co ₂ (CO) ₈ , 50°C | 0% | Edukt reisoliert |
| 9 | 124 | Et ₃ SiH, Pyridin, Co ₂ (CO) ₈ , 50°C | 0% | Edukt reisoliert |
| 10 | 123 | TESCl, LDA, THF, Et ₃ N, -78°C, internal quench | 65% | |
| 11 | 124 | TESCl, LDA, THF, Et ₃ N, -78°C, internal quench | 44% | Silylenolether zersetzt sich z. T. unter Reaktions- bedingungen wieder |

Tabelle 2

Erst die Umsetzung nach der ‘internal quench’-Methode (Reaktion 10 und 11), bei der die Carbonylverbindung mit dem entsprechenden Trialkylchlorosilan vorgelegt und dann bei -78°C eine LDA-Lösung überkanüliert wird, lieferte die gewünschten Silylenolether. Allerdings zersetzt sich der Silylenolether von 1,1-Dimethoxycyclohexan-2-on z. T. bei längeren Reaktionszeiten unter den Reaktionsbedingungen und beim Aufarbeiten wieder. Die Ergebnisse sind in Schema 34 und Tabelle 2 zusammengefaßt.

4.1.3 [4+3]-Cycloadditionen nach der Albizati-Methode

Bei der Umsetzung des Silylenolethers von 3,3-Dimethoxybutan-2-on (**120**) mit Furan in Nitroethan mit TMSOTf als Lewissäure wird eine Ausbeute von 92% erzielt (Schema 35). Die beiden Produkte *rac*-**125a** und *rac*-**125b** entstehen im Verhältnis 2.6:1 zugunsten des Bicyclus mit equatoriale Methoxygruppe (*rac*-**125a**). Wird die gleiche Reaktion in DCM durchgeführt, verschlechtert sich die Ausbeute auf 55%, während die Selektivität auf 4.4:1 steigt. Bei Änderung der Lewissäure zu Zinntetrachlorid und Beibehaltung des Lösungsmittels, bleibt die Ausbeute nahezu konstant bei 50%, aber die Selektivität wird nun deutlich schlechter (1.9:1). Die Ergebnisse aller Experimente sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.



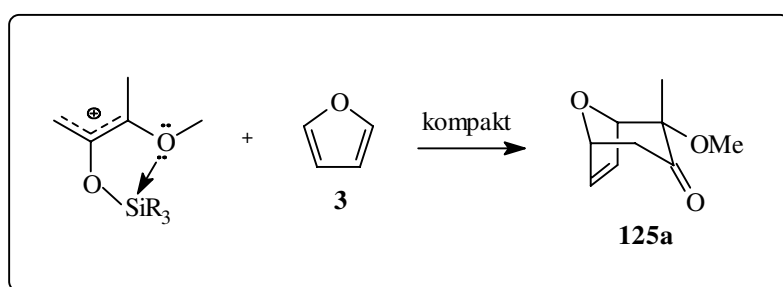
Schema 35

| | Lösungsmittel | Lewissäure | Selektivität 125a : 125b | Ausbeute [%] |
|---|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| 1 | Nitroethan | TMSOTf | 2.6:1 | 92 |
| 2 | DCM | TMSOTf | 4.4:1 | 55 |
| 3 | Nitroethan | PhSnCl ₃ | 2.6:1 | 57 |
| 4 | DCM | SnCl ₄ | 1.9:1 | 50 |
| 5 | DCM | Ph ₂ SnCl ₂ | - | 0 |

Tabelle 3

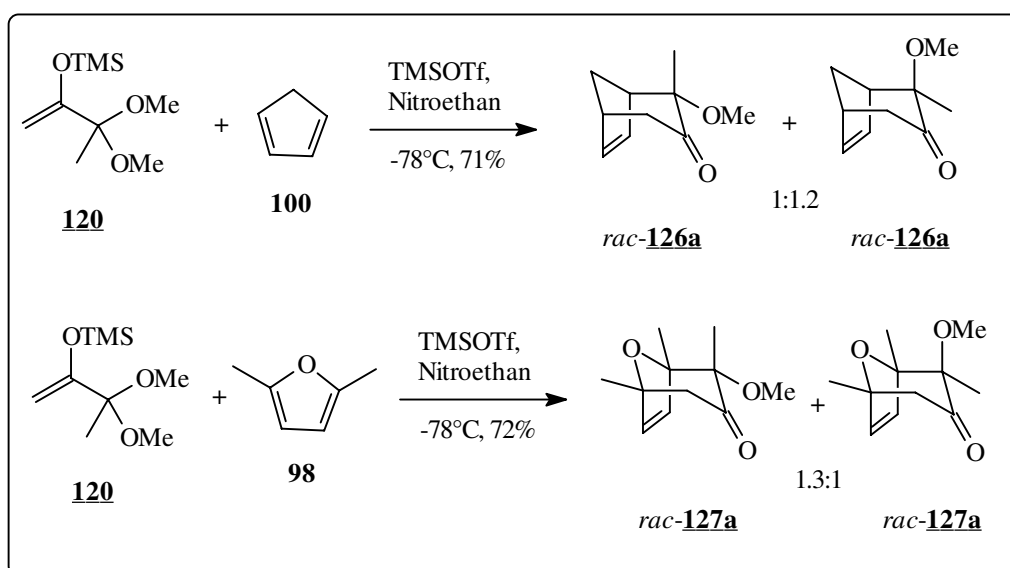
Hieraus ist ersichtlich, daß sowohl die Ausbeute als auch die Produktverteilung durch die Wahl des Lösungsmittels und der Lewissäure beeinflusst wird. Generell führt ein stärker polares Lösungsmittel, wie Nitroethan, zu besseren Ausbeuten als ein weniger polares. Und je stärker die Lewissäure, um so besser sind die Ausbeuten und Selektivitäten. Allerdings wirken beide Effekte nicht unabhängig voneinander. So führen ein polares Lösungsmittel und eine

starke Lewisäure zwar zu sehr guten Ausbeuten, aber zu weniger guten Selektivitäten. Im weniger polaren Lösungsmittel mit einer starken Lewisäure kommt es zu einer weniger guten Ausbeute, aber zu einer wesentlich besseren Selektivität. Dies läßt sich damit erklären, daß im polaren Lösungsmittel Ionen besser solvatisiert sind. Bei alkoxy-substituierten Oxyallylkationen kann zusätzlich eine intramolekulare Chelatisierung zwischen dem Siliciumatom der Silylschutzgruppe und dem Sauerstoffatom der Alkoxygruppe postuliert werden, die zur Stabilisierung der 'W-Form' des Oxyallylkation beiträgt und natürlich in weniger polaren Lösungsmitteln stärker zum Tragen kommt als in polaren (s. Schema 35a). Das bedeutet auf der einen Seite, die Ionen haben im polaren Lösungsmittel eine längere Halbwertszeit, was zu einer besseren Ausbeute führt. Auf der anderen Seite heißt dies aber auch, daß sie nicht so sehr auf die intramolekulare Stabilisierung angewiesen sind, was zu einer Verschlechterung der Selektivität führt.



Schema 35a

Um die Flexibilität dieser Methode zu verdeutlichen, wurde das Oxyallylkation des 3,3-Dimethylbutan-2-on noch mit zwei weiteren Dienen, 2,5-Dimethylfuran (**98**) und Cyclopentadien (**100**), umgesetzt (Schema 36).

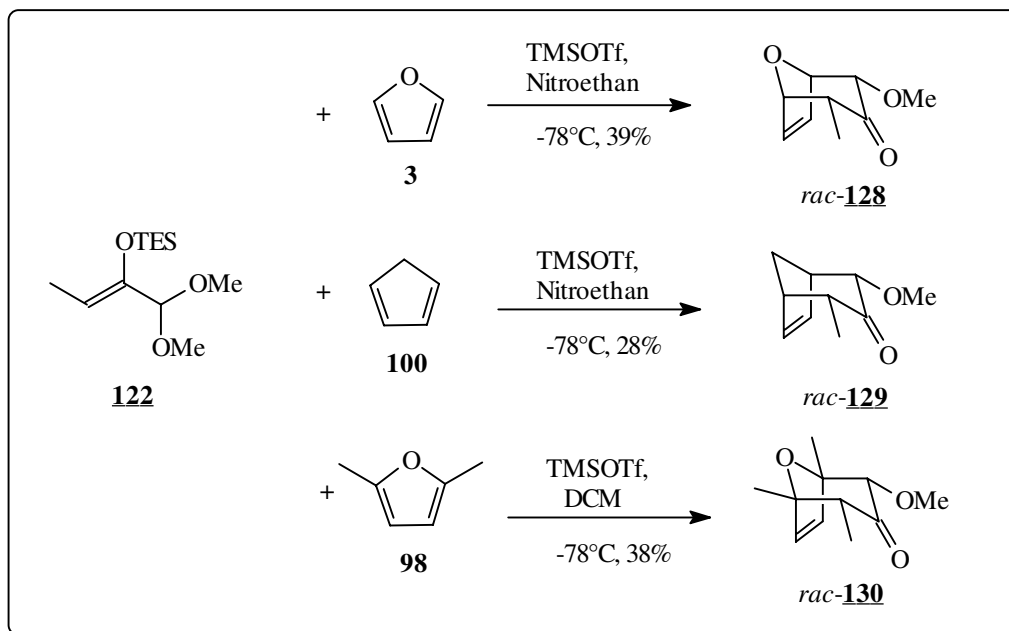


Schema 36

Die Ausbeuten sind mit 71 bzw. 72% immer noch sehr gut. Dies ist besonders bemerkenswert, da im Falle des 2,5-Dimethylfurans drei quartäre Zentren aufgebaut werden. Allerdings sind die Selektivitäten deutlich schlechter. Im Falle des Cyclopentadiens wurde dies auch schon von Albizzati beobachtet, wobei in diesem Fall sogar ein Verhältnis von 1:1.2

zugunsten des Bicyclus mit axialer Methoxygruppe *rac*-**126b** erhalten wird. Generell ist das Entstehen dieser Produktgemische kein Problem, da sie leicht säulenchromatographisch getrennt werden können.

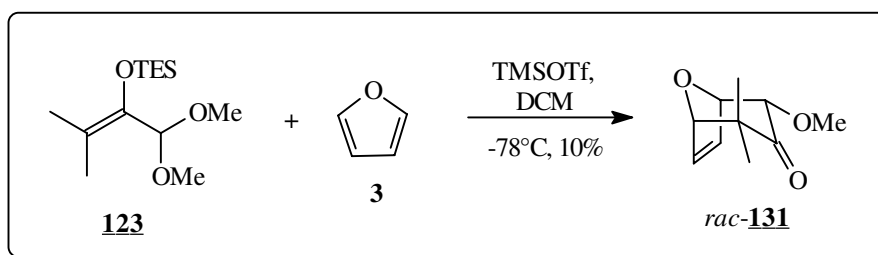
Nachdem überprüft wurde, welchen Einfluß eine zusätzliche Methylgruppe am acetalischen Zentrum ausübt, wurde nun eine zusätzliche Methylgruppe am vinylischen Zentrum eingeführt.



Schema 37

Das aus dem Silylenolether des 1,1-Dimethoxybutan-2-on (**122**) generierte Oxyallylkation wurde ebenfalls mit Furan (**3**), Cyclopentadien (**100**) und 2,5-Dimethylfuran (**98**) umgesetzt. Zwar wird in allen Fällen nur ein einziges Stereoisomer isoliert, jedoch sind die Ausbeuten in allen Fällen hier schlechter (Schema 37) als bei dem zuvor beschriebenen System.

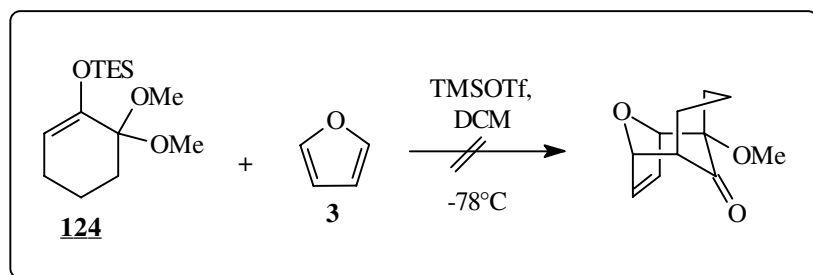
Als sterisch anspruchsvollstes Oxyallylkation wurde das aus dem Silylenolether des 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan-2-on (**123**) generierte mit Furan umgesetzt (Schema 38).



Schema 38

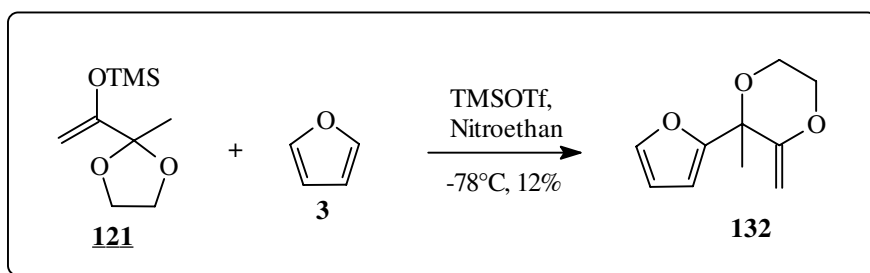
Auch in diesem Fall wurde ein einziges Cycloadditionsprodukt isoliert, wenn auch nur in 10% Ausbeute. Da die Reaktion aufgrund der extrem schwierigen Darstellung des Silylenolethers (s. Kapitel 4.1.2.2) nur einmal durchgeführt wurde und statt Nitroethan DCM als Lösungsmittel verwendet wurde, was zu schlechteren Ausbeuten führt, ist diese Reaktion sicherlich noch optimierbar.

Zur Überprüfung, ob sich auch tricyclische Systeme mit dieser Methode aufbauen lassen, wurde der Silylenolether von 2,2-Dimethoxycyclohexanon (**124**) mit Furan umgesetzt. In diesem Fall ließ sich jedoch kein bicyclisches Produkt isolieren (Schema 39).



Schema 39

Der Versuch, ein cyclisches Acetal, im Hinblick auf die Entwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition (s. Kapitel 4.2), einzusetzen, schlug ebenfalls fehl. Statt dessen wurde Produkt **132**, das legen die spektroskopischen Daten nahe, neben vier weiteren nicht identifizierbaren Produkten, isoliert (Schema 40).



Schema 40

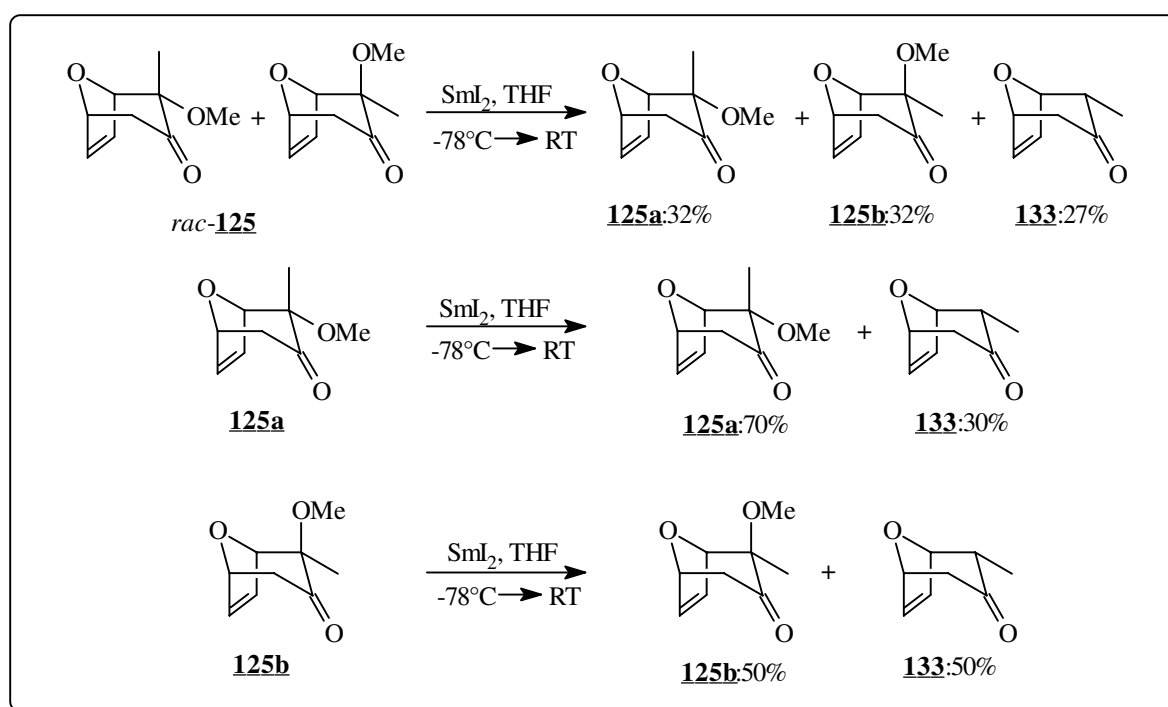
4.1.4 Zwischenfazit

Mit der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Methode ist der Aufbau von quartären Zentren α zur Carbonylgruppe in sehr guter Ausbeuten möglich. Bei Verwendung von 2,5-Dimethylfuran als 4π -Komponente können sogar drei quartäre Zentren, von denen sich zwei an den Brückenkopfen befinden, in einem Reaktionsschritt etabliert werden. Auch α, α' -disubstituierte, sowie α, α, α' -trisubstituierte Bicyclen sind mit dieser Cycloadditionsreaktion zugänglich, wobei letztere in eher schlechten Ausbeuten erhalten werden. Auch die Kombination der verschiedenen Oxyallylkationen mit den unterschiedlichen 4π -Komponenten war ohne weiteres möglich. Die Ausbeuten sowie die Selektivitäten bezüglich axial und equatorial angeordneter Substituenten lassen sich über die Lösungsmittelpolarität und die verwendete Lewisäure steuern. Die Übertragung auf cyclische Oxyallylkationen und cyclische Acetale gelang leider nicht.

Generell konnte gezeigt werden, daß diese Methode zur Darstellung alkoxy-substituierter Bicyclen extrem flexibel ist, sowohl was die unterschiedlichen Oxyallylkationen, als auch die eingesetzten Diene betrifft.

4.1.5 Weitere experimentelle Ergebnisse

Da die in vorangegangenen Kapitel vorgestellte Methode zur Generierung bicyclischer Ketone im Allgemeinen gute, z. T. sogar sehr gute Ausbeuten liefert, wurde untersucht, inwieweit sich diese methyl-methoxysubstituierten Bicycloketone in den 2-methylsubstituierten Bicyclus *rac*-**133** umwandeln lassen, da dieser nach herkömmlichen Methoden schwierig und mit schlechten Ausbeuten darstellbar ist⁴³. Als Testsystem wurde 2-Methyl-2-methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on gewählt, da dieser Bicyclus am einfachsten und mit der besten Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema 41). Von Samariumdiodid⁴⁴ war bekannt, daß es ein sehr mildes Reduktionsmittel ist und die Reduktionen unter nahezu neutralen Bedingungen stattfinden.



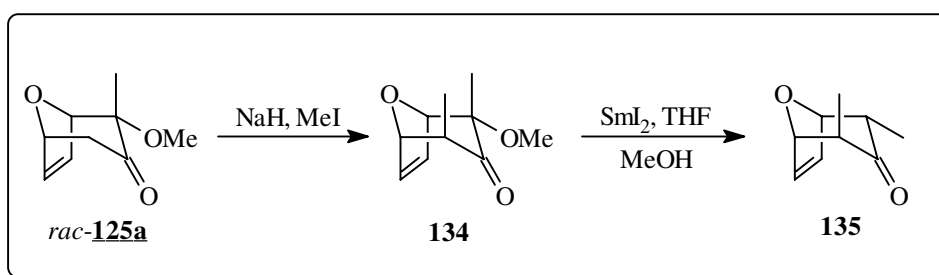
Schema 41

Zuerst wurde ein 1 : 1 Gemisch der Bicyclen *rac*-**125a** und *rac*-**125b** eingesetzt. Die Reaktion lief leider nicht vollständig ab, doch konnte anhand einer GC-Analyse der Reaktionsgemisches festgestellt werden, daß der Bicyclus mit axial orientierter Methoxygruppe schneller reagiert als der Bicyclus mit equatorial orientierter Methoxygruppe. Zur Überprüfung dieses Befundes wurden beide Bicyclen noch einmal getrennt unter diesen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Nach gleicher Reaktionszeit konnte dies wieder anhand einer GC-Analyse der Reaktionsmischung bestätigt werden: Der Bicyclus mit axial orientierter Methoxygruppe war nach gleicher Reaktionsdauer schon zu 50% umgesetzt, während der andere Bicyclus erst zu 30% abreagiert hatte. In allen Fällen wird ausschließlich

⁴³ Anmerkung: Inzwischen ist es gelungen, *rac*-**133** in guten Ausbeuten aus 1,1,3,3-Tetrabrombutanon darzustellen: Schäfer, P. Diplomarbeit, Universität Hannover, 1997.

⁴⁴ (a) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

der Bicyclus mit equatorialer Methylgruppe erhalten⁴⁵. Die Reaktion lief aber in keinem der Fälle vollständig ab und das entstehende Produktgemisch ließ sich leider nicht per Säulenchromatographie trennen, so daß diese Reaktion so leider nicht für synthetische Zwecke geeignet war. Es konnte aber gezeigt werden, daß eine Entfernung der Methoxygruppe auf diesem Wege an beiden Bicyclen möglich ist und so der 2 α -methylsubstituierte Bicyclus *rac*-**133** zugänglich ist. Da in dieser Arbeit nur prinzipiell aufgezeigt werden sollte, daß sich die mit der Albizati-Methode dargestellten Bicyclen auf diese Weise modifizieren lassen, wurde auf eine Optimierung verzichtet. A. Misske⁴⁶ gelang es aber, im Zuge ihrer Untersuchungen zur Generierung des Bicyclus (**135**) diese Reaktion zu optimieren und somit für synthetische Zwecke nutzbar zu machen (Schema 42).



Schema 42

4.2. Diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen

4.2.1 Einleitendes

Ziel des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit war es, eine diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition zu entwickeln. Dies ist in Zusammenarbeit mit C. Stark geschehen.

In Kapitel 3.2 wurden bereits die mechanistischen Besonderheiten der [4+3]-Cycloaddition besprochen, sowie einige Beispiele zu diastereoselektiven Cycloadditionen aus der Literatur vorgestellt. Die wichtigsten Erkenntnisse sollen hier noch einmal kurz zusammengefaßt werden. Die erste Voraussetzung für eine Stereodifferenzierung ist die Bildung diastereomerer Übergangszustände. Dies kann auf zwei Weisen erreicht werden:

- Verwendung eines chiralen Lewissäure-Katalysators
- Einsatz von chiralen Auxiliaren

In beiden Fällen sorgt eine chirale Umgebung, möglichst nahe am Reaktionszentrum, für die Bildung diastereomerer Übergangszustände. Sterische oder elektronische Wechselwirkungen der sich nähernden Reaktionspartner führen zur bevorzugten Bildung eines der Antipoden, aufgrund der Abschirmung einer der enantiotopen Seiten eines Reaktionspartners. Diese Seitendifferenzierung kann erreicht werden durch sterisch anspruchsvolle Auxiliare wie im

⁴⁵ Die Methylgruppe equilibriert zur equatorialen Position, was durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit dem durch die Zink/Triethylborat-Methode dargestellten 2-methylsubstituierten Bicyclus gezeigt werden konnte.

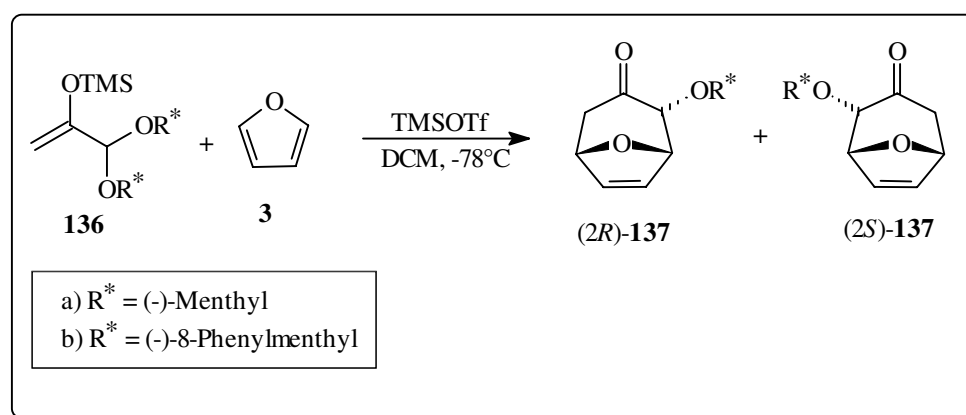
⁴⁶ Misske, A. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997.

Fall des Pinofurans oder aber durch Hilfsstoffe mit aromatischen Resten wie beim (*S*)-1-Phenylethylamin, wo das π -Stacking für die π -faciale Selektivität sorgt. Zusammenfassend sollte der chirale Hilfsstoff für eine effiziente Seitendifferenzierung ein konkaves Schild um die zu reagierende Spezies bilden⁴⁷.

Welcher Ansatz sollte nun zur Induktion der Asymmetrie gewählt werden?

Für einen chiralen Katalysator sprechen die hohen Enantiomeren- und Diastereomerenüberschüsse. Vorteilhaft ist auch der katalytische Einsatz (bis maximal 10 mol%) der häufig teuren Verbindungen. Allerdings müssen die Liganden oftmals aufwendig synthetisiert werden und die großen Reste am Katalysator führen in vielen Fällen zu einer Verringerung seiner Reaktivität. Weiterhin waren die Ergebnisse bei dieser Methode im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann unbefriedigend. Von daher schien die Verwendung eines chiralen Auxiliars sinnvoller. Die in Kapitel 1.2 vorgestellten Beispiele zeigen deutlich das Potential dieser Methode und liefern zudem befriedigende bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse. Außerdem müssen die Auxiliare nicht aufwendig hergestellt werden, sondern können oft dem chiralen Pool entnommen werden.

Die von Albizzati eingeführten α -alkoxysubstituierten Enoether als Oxyallylkationen-Komponente wurden als System gewählt, da sie durch ihre Acetalgruppe die Möglichkeit zur Einführung eines Auxiliars in Form eines chiralen Alkohols boten. Erste Versuche im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann unter Verwendung von (-)-Menthol und (-)-8-Phenylmenthol lieferten vielversprechende Diastereomerenüberschüsse von 33% bzw. 68% de⁴⁸ (Schema 43).



Schema 43

4.2.2 Darstellung der gemischten Acetale

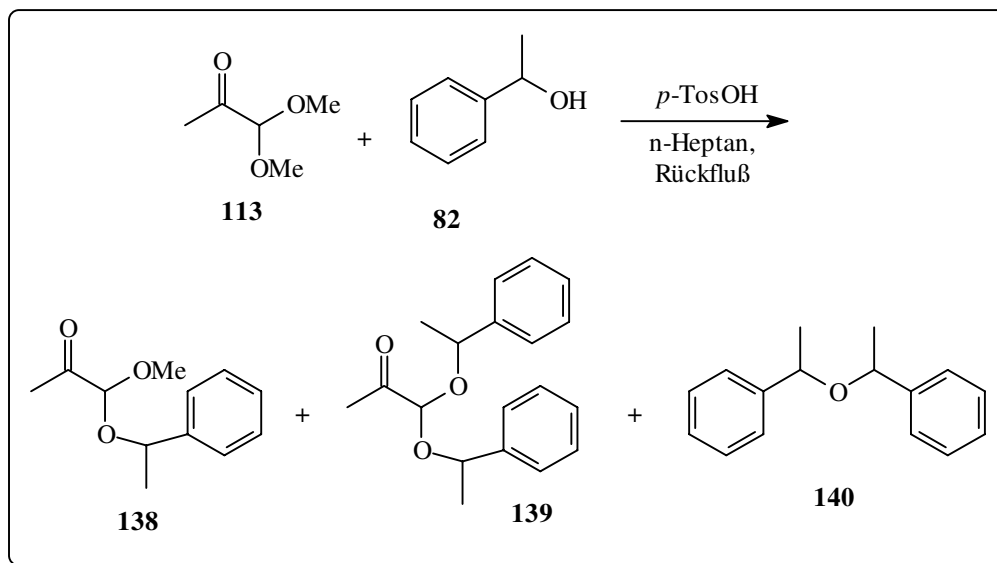
Da ein chirales Auxiliar eine möglichst nahe am Reaktionszentrum befindliche Chiralitätsquelle (Proximitätsregel) mitbringen sollte und zudem, wie die Literaturbeispiele gezeigt haben, ein aromatischer Rest (π -Stacking) hilfreich sein kann, wurde 1-Phenylethanol als geeignetes chirales Auxiliar gewählt. Außerdem ist es leicht zugänglich und in beiden enantiomeren Formen erhältlich. Ausgehend von 1,1-Dimethoxyaceton hat C. Stark⁴⁹ die

⁴⁷ Helmchen, G.; Schmierer, R. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 208.

⁴⁸ Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover **1995**.

⁴⁹ Stark, C. Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**.

Synthese des gemischten Acetals **138** unter Verwendung des racemischen (+/-)-1-Phenylethanol durchgeführt (Schema 44).



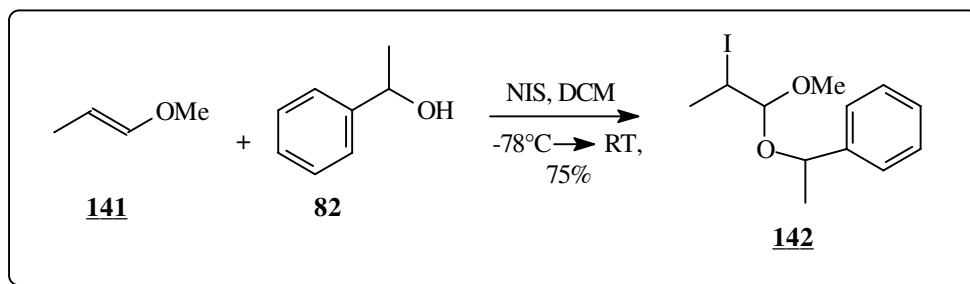
Schema 44

Die zunächst angewandten 'klassischen' Umacetalisierungsbedingungen (*p*-Toluolsulfonsäure, n-Heptan, Rückfluß) lieferten in erster Linie den 1,1'-Diphenyldiethylether und das gewünschte Produkt in nur 15%iger Ausbeute. Weiterhin entstand das doppelt umgesetzte Acetal **139**. Das Produktverhältnis von **138**: **139**: **140** = 1:2.5:7 lag deutlich zu Ungunsten des gemischten Acetals **138**. Um die Bildung des Ethers **140** zu unterdrücken, muß die Konzentration des 1-Phenylethanol in der Lösung möglichst gering gehalten werden, was durch die langsame Zugabe einer verdünnten Lösung von Phenylethanol erreicht werden kann. Da es sich bei Umacetalisierungsreaktionen um Gleichgewichtsreaktionen handelt, bieten sich die klassischen Verfahren zur Gleichgewichtsverschiebung an (Prinzip von Brown/Le Chatelier). Dies erreichte C. Stark durch den Einsatz von 5 Äquivalenten Dimethylacetal und die Zugabe von Phenylethanol als verdünnte Lösung in Heptan. Dadurch konnte die Ausbeute an gemischtem Acetal auf 58%, neben 15% **139** und 5% Ether **140** gesteigert werden.

Der Einsatz des doppelt umgesetzten Acetals **139** in einer [4+3]-Cycloaddition ist aus atomökonomischen Gesichtspunkten zu vermeiden. Weiterhin wäre es wünschenswert, gerade im Hinblick auf die Verwendung des erheblich teureren enantiomerenreinen 1-Phenylethanol, die Bildung des doppelt umgesetzten Acetals und die Bildung des Ethers komplett zu vermeiden. Dazu müßten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die nicht einer Gleichgewichtsbildung und der sauren Katalyse (Unterdrückung der Etherbildung) unterliegen. Außerdem sollte das acetalische Zentrum so manipuliert/aktiviert werden, daß der gezielte Austausch einer der Methoxygruppen möglich ist.

In diesem Zusammenhang wurde zunächst die Iodalkoxylierung⁵⁰ von Enothern untersucht. In einer elektrophilen Additionsreaktion wird ein Alkohol an einen Alkenbaustein (hauptsächlich elektronenreiche Enolether) addiert. Als Halogenkationenquelle dient hier vorwiegend *N*-Iodsuccinimid.

⁵⁰ Hoffmann, H. M. R.; Last, K. *Synthesis* **1989**, 901.



Schema 45

Als Enolether wurde Verbindung **141** eingesetzt (Schema 45), die aus Allylalkohol und Dimethylsulfat⁵¹ mit anschließender Doppelbindungsisomerisierung durch Kalium-*tert.*-butanolat hergestellt wurde. Eine typische Vorgehensweise ist, das *N*-Iodsuccinimid in Dichlormethan auf -35°C abzukühlen, dann nacheinander den Alkohol und den Enolether zuzugeben und auf -78°C abzukühlen. Nach langsamem Erwärmen und Rühren über Nacht wird wäßrig aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Diastereomeren ließen sich nicht durch Säulenchromatographie trennen, wodurch die spektroskopische Charakterisierung erheblich erschwert ist. Außerdem ist das Produkt sehr lichtempfindlich, so daß die Spektren durch Zerfallsprodukte zusätzlich komplexer werden. Aufgrund charakteristischer Signale kann aber auf die Bildung von **142** geschlossen werden. Die Transformation des Iodids zum Alkohol erwies sich jedoch als extrem problematisch. Zunächst wurde das Iodid mit frisch gefälltem Silberoxid⁵² umgesetzt, es fand jedoch keine Reaktion statt. Da bei Verwendung von Silbersalzen in wäßrigen basischen Lösungsmitteln, wie Acetonitril⁵³, direkt die entstehenden Alkohole zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert werden können, wurden auch diese Bedingungen angewandt. Jedoch weder bei Raum- noch bei erhöhter Temperatur trat die gewünschte Reaktion ein, sondern lediglich die Zersetzung des Produkts, was an der Entstehung von Phenylethanol festgestellt wurde. Eine weitere Methode zur Generierung von Alkoholen aus Halogeniden bedient sich der Umsetzung von Halogenverbindungen mit Salzen von Carbonsäureestern (unter intermediärer Bildung von Estern). Dies soll insbesondere bei Iodalkanen sehr gute Ergebnisse liefern. Zunächst wurde versucht das Formiat darzustellen, indem direkt vor der Umsetzung das Kaliumformiat aus Kaliumhydroxid und Ameisensäureethylester durch Rückfluß in Methanol⁵⁴ generiert wurde. Doch auch hier fand kein Umsatz statt. Der Versuch das Acetat durch Erhitzen auf 80°C mit Natriumacetat in Dimethylformamid⁵⁵ oder durch Rückflussieren in einer Mischung aus Eisessig, Triethylamin und Aceton⁵⁶ scheiterten ebenfalls. Die direkte Hydrolyse in einem Gemisch aus Kaliumhydroxid in Methanol/Wasser/THF war ebenso erfolglos. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Schema 46 und Tabelle 4 zusammengefaßt.

⁵¹ Benedict, D. R.; Bianchi, T. A.; Cate, L. A. *Synthesis* **1979**, 428.

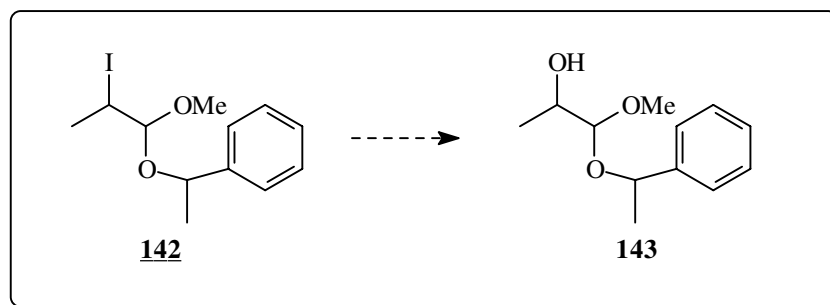
⁵² Houben-Weyl, 'Methoden der organischen Synthese', 4. Auflage, Bd. 6/1a/1, 185ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

⁵³ Houben-Weyl, 'Methoden der organischen Synthese', 4. Auflage, Bd. 6/1a/1, 185ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

⁵⁴ Levene, P. A.; Walti, A. *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 5.

⁵⁵ Ehmann, L.; Heusler, K.; Meystre, C.; Wieland, P.; Anner, G.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 2548.

⁵⁶ Rothmann, E. S.; Perlstein, T.; Wall, M. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1966.



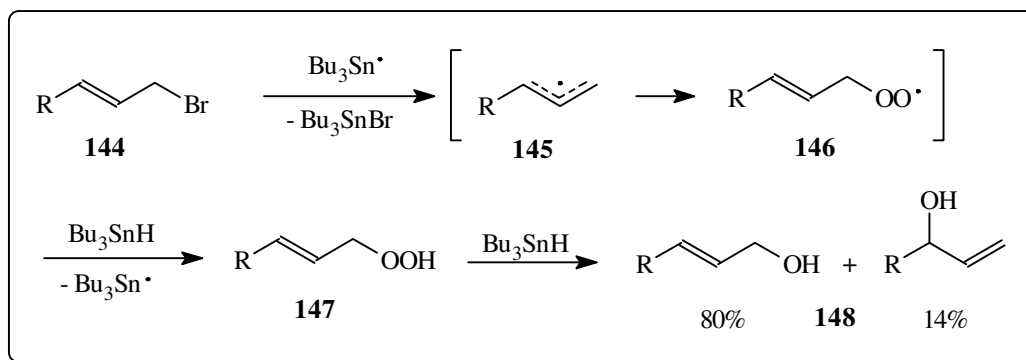
Schema 46

| Reaktionsnummer | Bedingungen | Bemerkungen |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1 | Aufschlammung von frisch gefälltem Silberoxid in Wasser, RT | keine Reaktion |
| 2 | AgNO ₃ , H ₂ O, CH ₃ CN, 70°C, 16h | Zersetzung, Phenylethanol entsteht |
| 3 | AgNO ₃ , H ₂ O, CH ₃ CN, RT, 72h | Zersetzung, Phenylethanol entsteht |
| 4 | KOH, HCO ₂ Et, MeOH, Rückfluß, 3d | keine Reaktion |
| 5 | NaOAc, DMF, 80°C, 6d | keine Reaktion |
| 6 | CH ₃ COOH, Et ₃ N, Aceton, Rückfluß, 3d | zunächst keine Reaktion, dann Zersetzung |
| 7 | KOH, MeOH/H ₂ O/THF, 70°C, 2d | keine Reaktion |
| 8 | Bu ₃ SnH, Toluol, Luft, 0°C→RT | kein Umsatz |

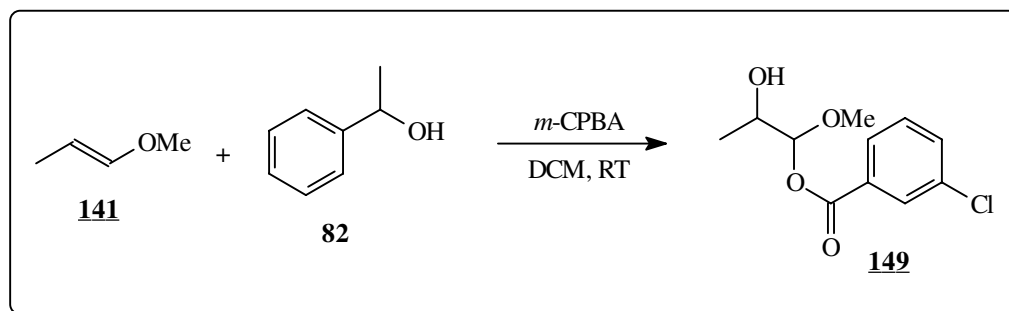
Tabelle 4

Alle zuvor beschriebenen Methoden beruhen auf ionischen Mechanismen. Bedingt durch die zwei α -Sauerstoffsubstituenten und deren einsame Elektronenpaare könnte es zu einer 'through space' Abstoßung mit dem Nucleophil kommen, so daß eine S_N2-Reaktion erschwert ist. Oftmals läßt sich eine gewünschte Umsetzung doch noch durchführen, wenn der Reaktionsmechanismus geändert wird. Eine sehr interessante Methode wurde von Nakamura *et al.*⁵⁷ entwickelt, die Organohalogenide durch Tributylzinnhydrid und Luftsauerstoff mittels radikalischer Zwischenstufen in die korrespondierenden Alkohole überführten. Dabei wird eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen toleriert.

⁵⁷ Nakamura, E.; Inubushi, T.; Aoki, S.; Machii, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8980.



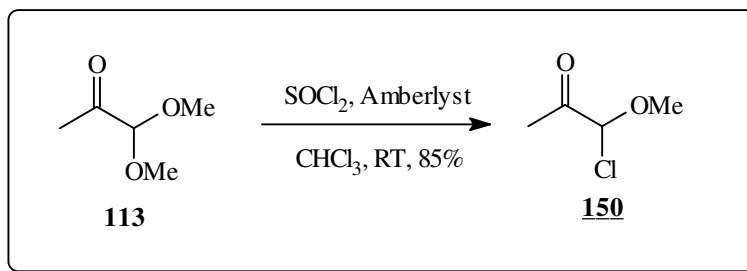
Der Mechanismus dieser radikalischen Reaktion wird in Schema 47 gezeigt. Im ersten Schritt dieser Radikalreaktion wird das Halogenid **144** durch ein Tributylzinnradikal abstrahiert. Das neu entstandene Radikal **145** reagiert dann mit Luftsauerstoff zu einem Hydroperoxidradikal **146**, welches durch Tributylzinnhydrid abgefangen wird. Das Hydroperoxid **147** wird durch weiteres Tributylzinnhydrid zum entsprechenden Alkohol **148** reduziert. Leider lieferte auch diese Methode nicht den gewünschten Alkohol, da die verwendete Charge Tributylzinnhydrid schon recht alt war, ist nicht auszuschließen, daß das Scheitern dieser Transformation auf die schlechte Qualität des Tributylzinnhydrids zurückzuführen ist. Trotzdem ist dieser allgemeine Ansatz weiterhin von Interesse als Methode zur Darstellung von gemischten Acetalen. In einem weiteren Experiment wurde der Enolether mit *m*-CPBA epoxidiert und versucht das Epoxid *in situ* mit 1-Phenylethanol zu öffnen (Schema 48). Allerdings entstand nicht das gewünschte Hydroxyacetal, sondern das durch *m*-Chlorbenzoesäure geöffnete Epoxid **149**.



Daher wurde diese Route nicht weiter verfolgt und nach einer anderen milden Methode zur Generierung der gemischten Acetale gesucht.

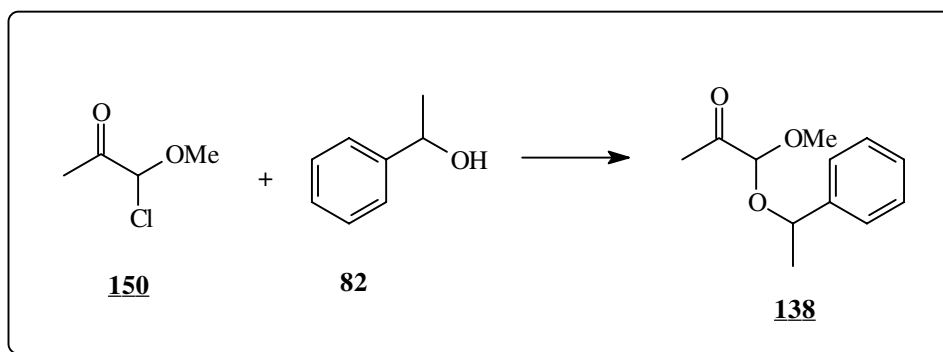
Die andere bereits erwähnte Möglichkeit, das acetalische Zentrum so zu aktivieren, daß nur eine der Methoxygruppen ausgetauscht wird, kann durch Generierung eines α -Chloreters geschehen. Dieses so aktivierte 'Acetal' kann dann mit dem entsprechenden Alkohol unter basischen Bedingungen umgesetzt werden. 1-Chloro-1-methoxyaceton (**150**) wurde aus 1,1-Dimethoxyaceton durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Chloroform in Gegenwart eines stark sauren Kationentauschers dargestellt⁵⁸ (Schema 49).

⁵⁸ Fried, J.; Petrakis, K. S. *Synthesis* **1983**, 891.



Schema 49

Der Chlorether **150** wurde nun unter verschiedenen basischen Reaktionsbedingungen umgesetzt. In Fall 1 - 5 ist kein 1,1-Di-(1-phenylethoxy)aceton entstanden. Die Ergebnisse sind in Schema 50 und Tabelle 5 zusammengefaßt.



Schema 50

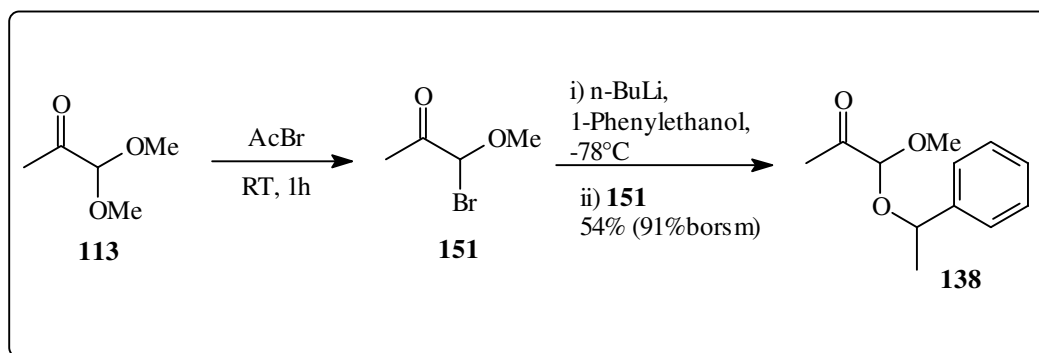
| Reaktion | Bedingungen | Ausbeute |
|----------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | Et ₃ N, THF, 4h Rückfluß, 12h RT | 18% gemischtes Acetal, kein Ether |
| 2 | Et ₃ N, Diethylether, 4d RT | 5% gemischtes Acetal, kein Ether |
| 3 | Pyridin, THF, 3d RT | kaum Umsatz |
| 4 | K ₂ CO ₃ , Diethylether, 3d RT | kaum Umsatz |
| 5 | K ₂ CO ₃ , neat, 30 min RT | 20% gemischtes Acetal, 6% Ether |
| 6 ^a | NaH, Et ₂ O, -78°C→0°C | Produktgemisch |
| 7 ^a | NaH, THF, -78°C | Produktgemisch |
| 8 ^a | n-BuLi, Et ₂ O, -78°C, 2h | 40% gemischtes Acetal |

a: Ergebnisse von C. Stark

Tabelle 5

Die Methoden 2, 3 und 4 sind insgesamt unbefriedigend, da sie nur extrem wenig oder gar kein gemischtes Acetal liefern. Wohingegen die Methoden 1 und 5 zu in etwa vergleichbaren Ausbeuten an gemischtem Acetal führen. Methode 5 bietet aber noch den Vorteil, daß sie in sehr kurzer Reaktionszeit das gewünschte Produkt liefert, weswegen bei den ersten Versuchen andere gemischte Acetale (s. Schema 52) darzustellen, diese Methode gewählt wurde.

C. Stark⁵⁹ hat dann untersucht, inwieweit die Verwendung von Salzen des 1-Phenylethanol sich vorteilhaft auf die Ausbeute auswirkt. Die Methoden 6 und 7 zeigen, daß der Einsatz von Natrium-1-phenylethanolat keine Verbesserung bringt, wohingegen durch Lithium-1-Phenylethanolat die Ausbeute an gemischtem Acetal verdoppelt werden kann. Der entscheidende Durchbruch wurde schließlich erzielt, indem als 'aktiviertes Acetal' der Bromether **151** mit Lithium-1-Phenylethanolat umgesetzt wurde (Schema 51).



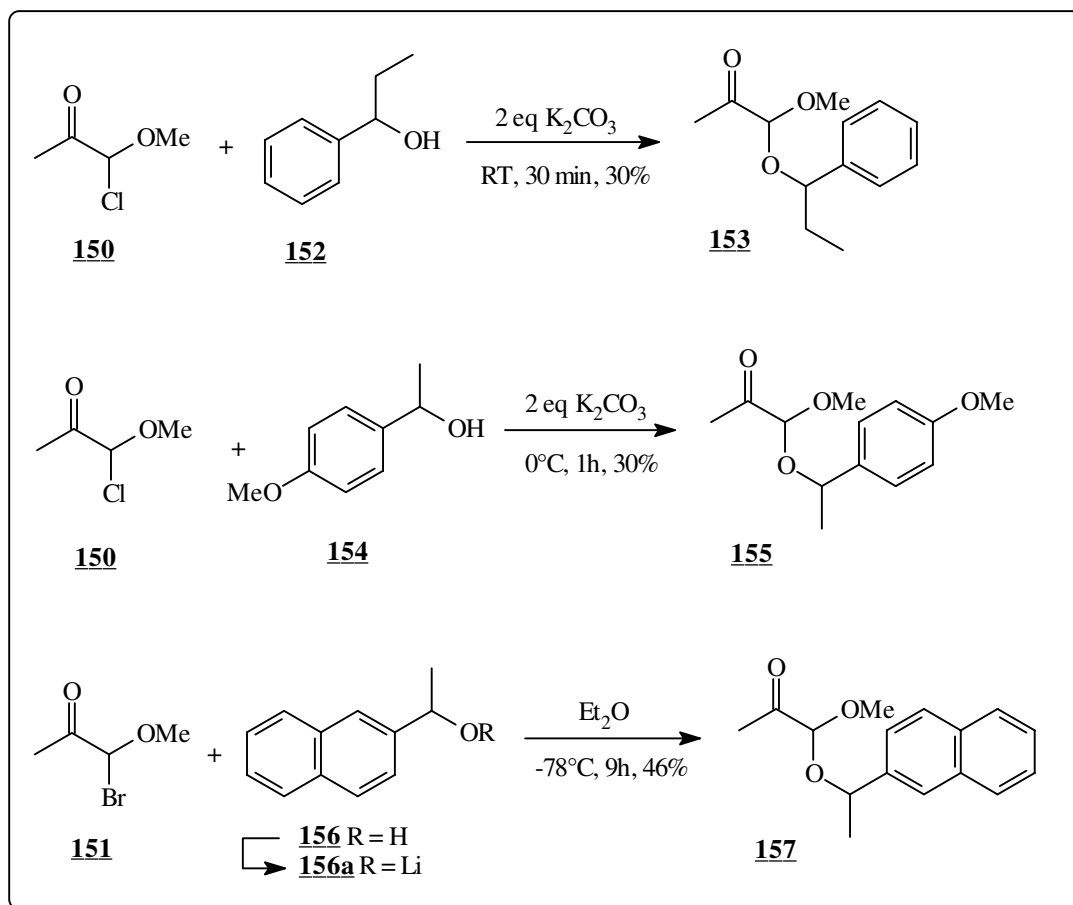
Schema 51

Auf diese Weise war es möglich, das gemischte Acetal in 54% Ausbeute, bezogen auf reisoliertes 1-Phenylethanol sogar in 91% Ausbeute, darzustellen.

Aus diesem Grund wurde in den späteren Untersuchungen mit 1-(Naphth-2yl-)ethanol dann diese Methode zur Darstellung des gemischten Acetals benutzt.

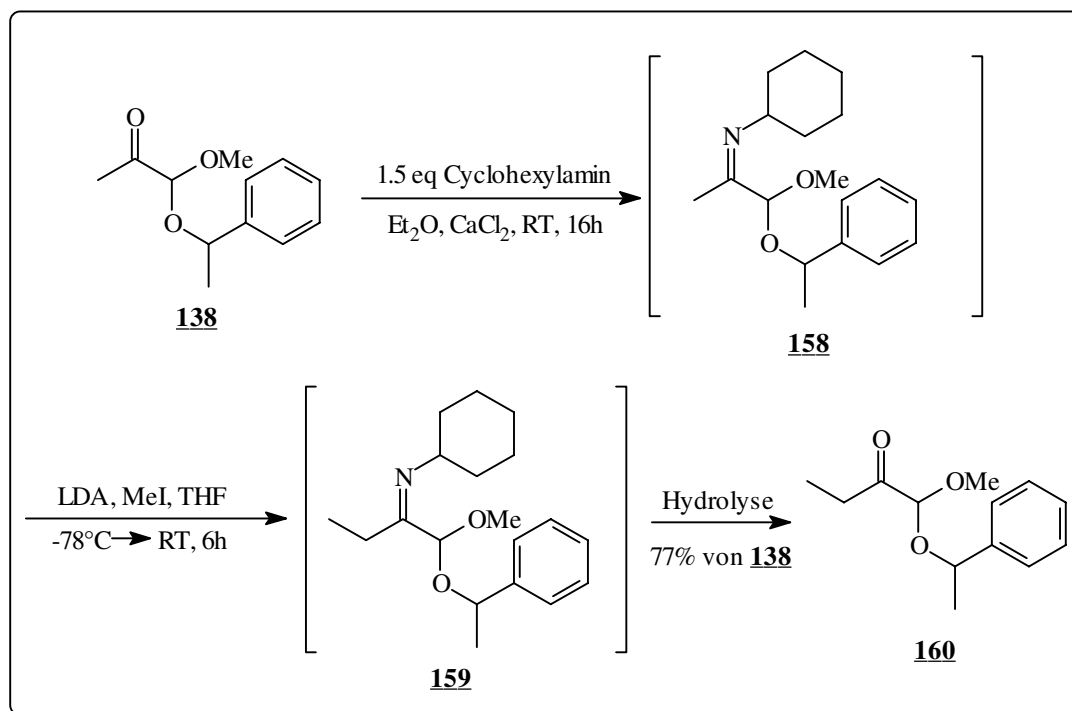
Alle aus 1,1-Dimethoxyacetone dargestellten gemischten Acetale wurden entweder aus dem Chlorether mit Kaliumcarbonat als Base dargestellt oder aus dem Bromether mit dem Lithiumsalz des entsprechenden Alkohols. Die Reaktionen liefern die Produkte in für diesen Reaktionstyp befriedigenden Ausbeuten, die Darstellung des 1-(Naphth-2yl-)ethanolacetals **157** über die Lithiumsalzmethode verläuft dabei am besten (Schema 52).

⁵⁹ Stark, C. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997.

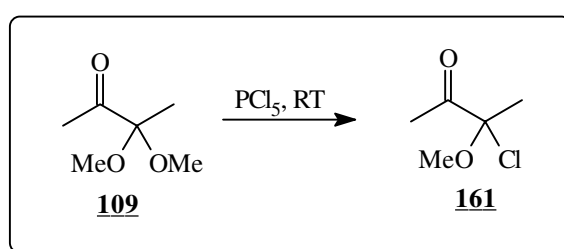


Schema 52

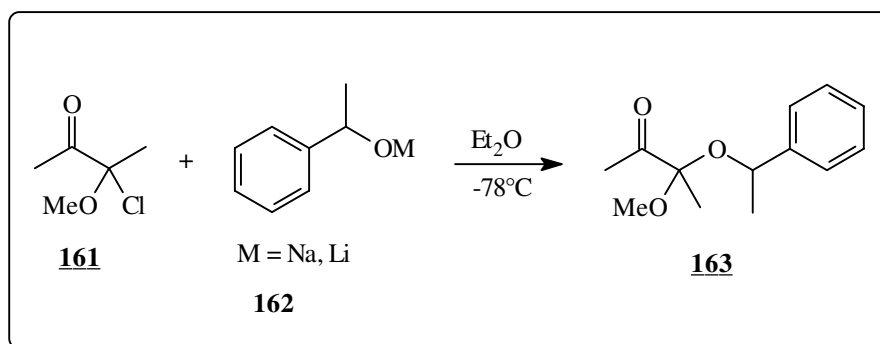
Analog sollte auch das gemischte Acetal aus 1,1-Dimethoxybutan-2-on (**115**) dargestellt werden. Allerdings ließ sich weder der Chlorether noch der Bromether nach den beschriebenen Methoden generieren. In beiden Fällen polymerisierte der zunächst leicht bewegliche α -Halogenether innerhalb weniger Minuten zu einer zähflüssigen, hochviskosen Masse. Dies ließ sich auch nicht dadurch verhindern, daß die Destillationsvorlage mit Methanol/Trockeneis gekühlt wurde. Daher wurde ein anderer Weg zur Darstellung dieses gemischten Acetals **160** gewählt (Schema 53). 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)acetone (**138**) wurde in das korrespondierende Cyclohexylimin **158** überführt und als Rohprodukt nach Entfernen des Trockenmittels und des Lösungsmittels sofort in die nächste Stufe eingesetzt. Nach Deprotonierung mit LDA und anschließendem Abfang mit Methyljodid konnte nach Hydrolyse des Imins 1-(1-Phenylethoxy)-1-methoxybutan-2-on (**160**) erhalten werden. Das Produkt wurde über diese dreistufige Sequenz in 77% Ausbeute erhalten. Daher ist es durchaus zu vertreten, daß das chirale Auxiliar schon vor der Einführung der zusätzlichen Methylgruppe eingeführt wurde.



Die Darstellung des gemischten Ketals aus 3,3-Dimethoxybutan-2-on (**109**) erwies sich wiederum als ziemlich schwierig. Die klassischen Umacetalisierungsbedingungen (*p*-TosOH, *n*-Heptan, Rückfluß) führten ausschließlich zur Bildung des 1,1'-Diphenyldiethylethers und der Zersetzung des Edukts zu Diacetyl. Die Umsetzung mit Thionylchlorid in Gegenwart des stark sauren Kationenauschers Amberlyst hatte wiederum nur die Zersetzung des Edukts zu Diacetyl zur Folge. Erst die Reaktion von 3,3-Dimethoxybutan-2-on (**109**) mit Phosphorpentachlorid ohne Lösungsmittelzusatz lieferte das gewünschte Produkt (Schema 54).



Allerdings ließ sich nur das Rohprodukt mittels Ölpumpenvakuum bei RT in eine mit Methanol/Trockeneis gekühlte Vorlage abdestillieren. Jeder Versuch der zusätzlichen destillativen Reinigung bei Temperaturen > RT führte zu sofortiger Zersetzung des Produkts. Die nicht mögliche Aufreinigung des Produkts machte aber die Generierung des gemischten Acetals schwierig, da mitgeschleppte anorganische saure Bestandteile stets zur Bildung des 1,1'-Diphenyldiethylethers führten.



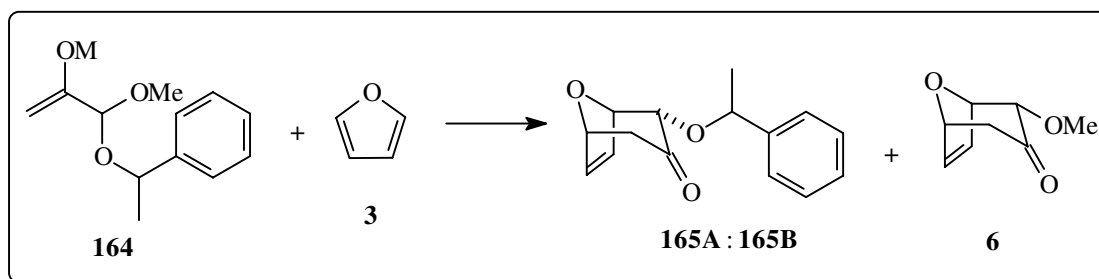
Schema 55

Zunächst wurde versucht, das gemischte Acetal durch Zutropfen einer etherischen Lösung des Chlorethers zu einer Natriumphenylethanolatlösung bei -78°C darzustellen, aber in diesem Fall entstand nur der 1,1'-Diphenyldiethylether. Daher wurde nun eine auf -78°C abgekühlte etherische Lösung des Chlorethers mit einer Lithiumphenylethanolatlösung versetzt. Auf diese Weise konnten 8% des gemischten Acetals isoliert werden. In einem weiteren Versuch wurde der Chlorether ohne Lösungsmittel zu einer auf -78°C abgekühlten Lithiumphenylethanolatlösung getropft und 20% des gemischten Acetals **163** erhalten (Schema 55). Für synthetische Zwecke ist diese Darstellungsmethode sicherlich noch optimierungsbedürftig, da aber genügend Material für den Einsatz in die [4+3]-Cycloaddition vorhanden war, wurde auf eine weitere Optimierung im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet.

4.2.3 Ergebnisse der diastereoselektiven [4+3]-Cycloadditionen

4.2.3.1 Einleitendes

Zunächst sollen an dieser Stelle die Ergebnisse von C. Stark⁶⁰ zusammengefaßt werden. Die [4+3]-Cycloaddition des Silylenolethers von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)acetone **164** an Furan liefert die diastereomeren Bicyclen **165A** und **165B** sowie das Nebenprodukt **6** (Schema 56).



Schema 56

Die Art der Silylschutzgruppe, die Reaktionstemperatur und das Lösungsmittels beeinflussen sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität (Tabelle 6).

⁶⁰ Stark, C. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996.

| Beispiel | M | Reaktionbed. | Katalysator | Ausbeute | de |
|----------|------|--------------|-------------|-----------------------|------------------|
| 1 | TMS | -78°C, DCM | TMSOTf | 28 - 48% ^a | 33 - 62% |
| 2 | TES | -78°C, DCM | TMSOTf | 58% ^b | 68% ^b |
| 3 | TIPS | -78°C, DCM | TMSOTf | 35% ^b | 69% ^b |

a: Berechnet für die Cycloaddition bezogen auf den TMS-Enolether als Edukt, dessen per GC bestimmte Reinheit zugrunde gelegt wurde. b: Per GC bestimmt.

Tabelle 6

Die TMS-Gruppe führt zu schwankenden Ausbeuten und Selektivitäten, da bedingt durch die starke Säurelabilität eine Reinigung nicht möglich ist. Während die TES- und die TIPS-Schutzgruppe gleich gute Selektivitäten liefern, ist die chemische Ausbeute bei der TIPS-Gruppe deutlich schlechter. Daher ist die TES-Schutzgruppe die optimale Schutzgruppe, zumal die entsprechenden Silylenolether säulenchromatographisch gereinigt werden können. Zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses wurde die Reaktion in u. a. Diethylether, THF, Pentan, Nitroethan und DCM durchgeführt (Tabelle 7).

| Beispiel | Solvenz | Reaktionszeit | Ausbeute | 165A : 165B | de |
|----------|------------|---------------|------------------|--------------------|-----|
| 1 | Ether | 1.5 h | 10% | 1.2 : 1 | 10% |
| 2 | THF | 1.5 h | 14% | 1.3 : 1 | 13% |
| 3 | Pentan | 1.0 h | 21% | 2.1 : 1 | 36% |
| 4 | Nitroethan | 0.3 h | 36% ^a | 4.1 : 1 | 61% |
| 5 | DCM | 0.3 h | 67% ^b | 7.5 : 1 | 76% |

a: Es wurden außerdem 21% des methoxysubstituierten Bicyclus **6** erhalten. b: Ferner wurden 10% des methoxysubstituierten Bicyclus **6** isoliert.

Tabelle 7

Die schlechteste chemische Ausbeute und Selektivität wurde dabei in Diethylether erzielt und das beste Ergebnis in DCM. Aus diesem Grund ist also DCM das optimale Lösungsmittel, um gute Ausbeuten und Selektivitäten zu erzielen. Auch die Reaktionstemperatur hat einen entscheidenden Einfluß auf die Selektivität und die chemische Ausbeute (Tabelle 8).

| Beispiel | Temperatur | Reaktionszeit | Ausbeute | 165A : 165B | de |
|----------|------------|---------------|----------|--------------------|-----|
| 1 | -20°C | 20 min | 55% | 2.9 : 1 | 49% |
| 2 | -78°C | 20 min | 58% | 5.3 : 1 | 68% |
| 3 | -95°C | 20 min | 67% | 7.5 : 1 | 76% |

Tabelle 8

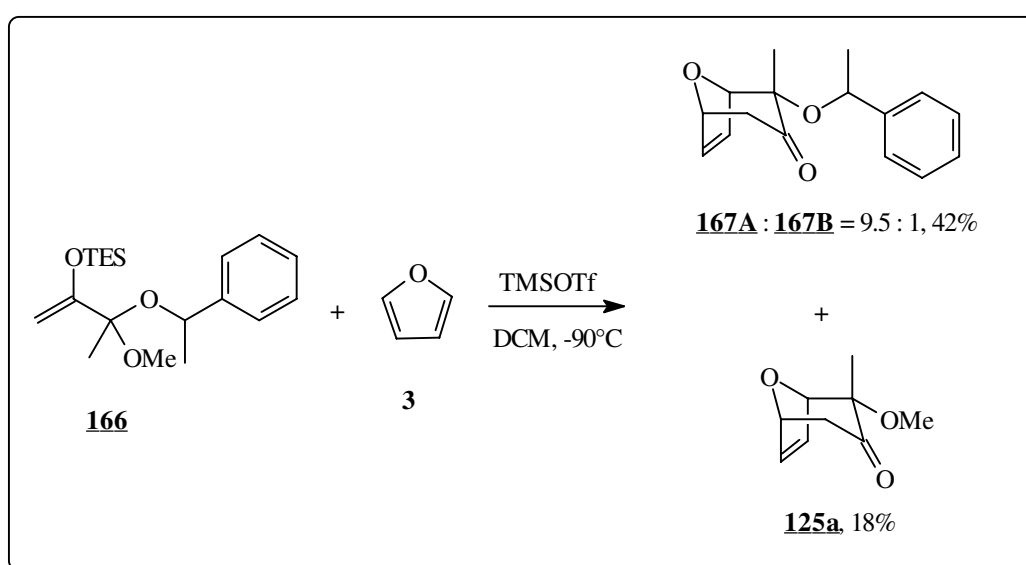
Die Reaktion wurde bei -20, -78 und -95°C durchgeführt. Neben der Steigerung der chemischen Ausbeute könnte auch eine erhebliche Verbesserung der Diastereoselektivität bei Absenkung der Temperatur beobachtet werden.

Zusammenfassend sind also die optimalen Bedingungen für eine diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition:

- Die Verwendung der TES-Schutzgruppe
 - DCM als Lösungsmittel
- Eine Reaktionstemperatur von -95°C

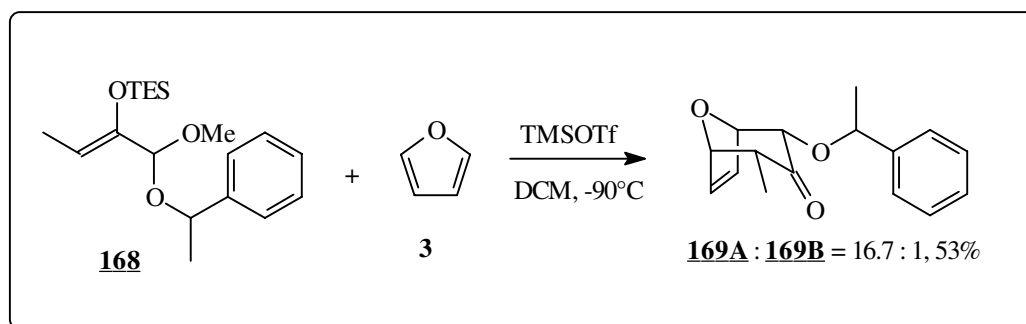
4.2.3.2 Diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen mit höher substituierten Oxyallylkationen

Es sollte überprüft werden, inwieweit sich die Ergebnisse von C. Stark auf höher substituierte Oxyallylkationen übertragen lassen. Zuerst wurde der Silylenolether von 3-Methoxy-3-(1-phenylethoxy)butan-2-on **166** mit Furan umgesetzt (Schema 57).



Schema 57

Dabei wurden 42% der diastereomeren Cycloaddukte **167A** und **167B** im Verhältnis 9.5 : 1 (81% de) und 18% des Nebenproduktes **125a** isoliert. Wird der Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)butan-2-on **168** mit Furan zur Reaktion gebracht, ergibt sich folgendes Produktverhältnis: 53% Ausbeute an diastereomeren Cycloaddukten **169A** und **169B** im Verhältnis 16.7 : 1 (89% de) und kein Nebenprodukt (Schema 58).

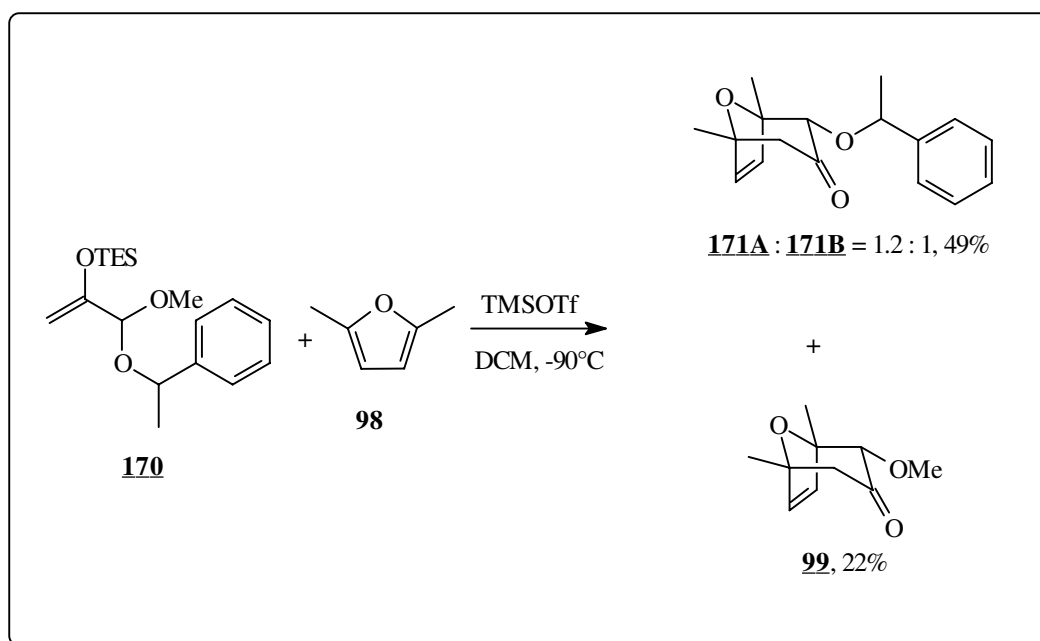


Schema 58

In beiden Fällen lassen sich die Produktgemische problemlos säulenchromatographisch trennen. Um das Cycloaddukt von 3-Methoxy-3-(1-phenylethoxy)butan-2-on synthetisch nutzen zu können, muß allerdings die Darstellung von 3-Methoxy-3-(1-phenylethoxy)butan-2-on noch optimiert bzw. ein anderer Weg gefunden werden. Im Falle des 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)butan-2-on ist die Darstellung des gemischten Acetals kein Problem und auch die Cycloaddition ist in guter Ausbeute und sehr guter Selektivität möglich, so daß hier eine synthetische Anwendung durchaus sinnvoll erscheint. Einige Überlegungen hierzu sollen in Kapitel 4.2.8.1 diskutiert werden.

4.2.3.3 Diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen mit Cyclopentadien und 2,5-Dimethylfuran als Dienkomponente

Zuerst wurde das Stammsystem **170** mit 2,5-Dimethylfuran (**98**) umgesetzt, dabei wurden 49% eines Diastereomerengemisches im Verhältnis 1.2 : 1 isoliert⁶¹ (Schema 59).

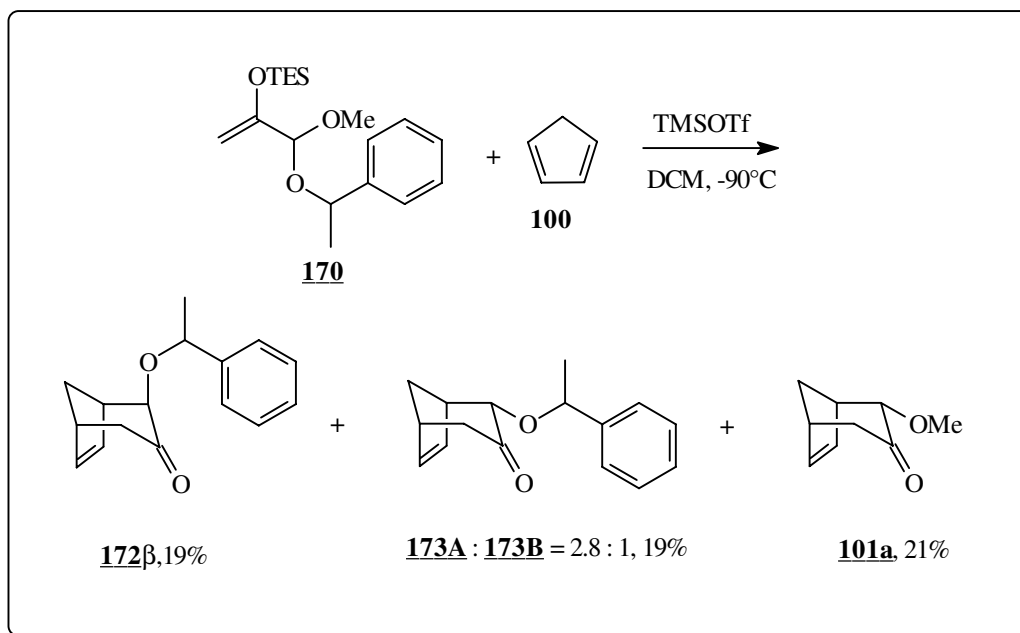


Schema 59

Das Nebenprodukt **99** ist in 22%iger Ausbeute entstanden. Offensichtlich unterscheiden sich die diastereomeren Übergangszustände bei diesem disubstituierten und damit sterisch anspruchsvollen Furan nur wenig, so daß keine Seitendifferenzierung möglich ist. Zwar sind auch hier die diastereomeren Produkte problemlos säulenchromatographisch trennbar, so daß bei Einsatz des enantiomerenreinen Alkohols auch enantiomerenreine Bicyclen zugänglich wären, aber dieses Ergebnis würde dann mehr einer kinetischen Racematspaltung als einer enantioselektiven Synthese entsprechen. Da mit diesem Furan keine Diastereoselektivität erzielt wurde, wurde davon abgesehen, die anderen Oxyallylkationen mit 2,5-Dimethylfuran umzusetzen.

Als weitere Dienkomponente wurde Cyclopentadien (**100**) verwendet. Zunächst wurde wieder das Stammsystem **170** umgesetzt (Schema 60).

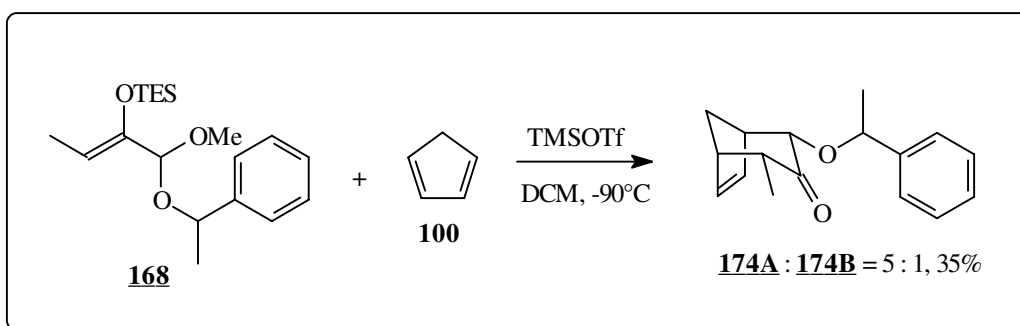
⁶¹ Ein parallel durchgeführtes Experiment von C. Stark bestätigt dieses Ergebnis.



Schema 60

In diesem Fall wurden vier Produkte isoliert. Der Bicyclus mit equatorial stehendem Phenylethoxysubstituenten als Diastereomergemisch **173A** und **173B** im Verhältnis 2.8 : 1 (47% de) in einer Ausbeute von 19%. Weiterhin entstanden in 19%iger Ausbeute der Bicyclus mit axial stehender Phenylethoxygruppe **172β** als diastereomerenreines Produkt (> 98% de) und in 21%iger Ausbeute der methoxysubstituierte Bicyclus **101a**. Dieses Ergebnis spiegelt die Beobachtungen von Albizati⁶² und auch die im Rahmen dieser Arbeit gemachten Beobachtungen (s. Kapitel 4.1.3) wider, daß mit Cyclopentadien als 4π-Komponente eine schlechtere Selektivität bezüglich axial und equatorial angeordneter Substituenten erzielt wird. Auch diese Produkte ließen sich alle problemlos säulenchromatographisch trennen, doch ist ein derartiges Produktgemisch für eine diastereoselektive Synthese nicht optimal. Eine eventuell mögliche basenkatalysierte Equilibrierung des axialen zum equatorialen Substituenten könnte die Ausbeute an gewünschten Produkt verbessern⁶³.

Wird Cyclopentadien mit dem Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)butan-2-on **168** umgesetzt, werden 35% eines nicht trennbaren Diastereomergemisches **174A** und **174B** im Verhältnis 5 : 1 (66% de) isoliert (Schema 61).



Schema 61

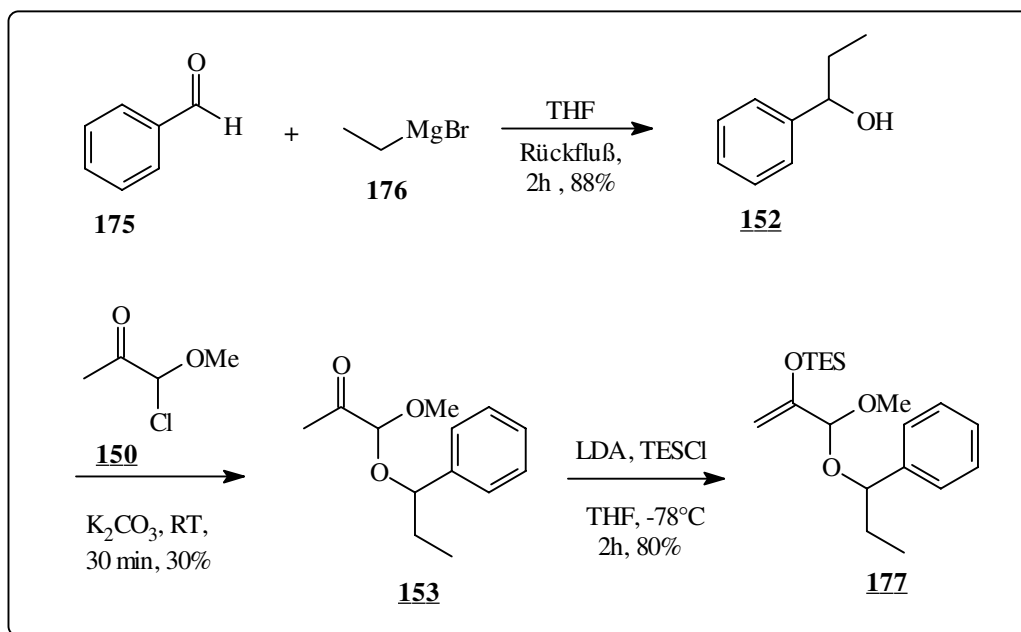
⁶² Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

⁶³ Rose, I. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

Hier gibt es kein Problem mit axial oder equatorial angeordneten Substituenten, da dies a) im Falle zweier axialer Substituenten bedeuten würde, daß ein gedehnter Übergangszustand durchlaufen werden müßte und b) im Falle eines axialen und eines equatorialen Substituenten, daß eine stufenweiser Mechanismus zur Produktbildung führt. Da diese Reaktion aber *endo*-selektiv und konzertiert abläuft, können beide Fälle ausgeschlossen werden. Mit diesem System können zwar bessere Selektivitäten erzielt werden, doch ist das Produktgemisch nicht trennbar. Da auch für die Reaktion zwischen dem Silylenolether von 3-Methoxy-3-(1-phenylethoxy)butan-2-on und Cyclopentadien ein Produktgemisch aus axial und equatorial orientierten Substituenten erwartet wurde, wurde diese Umsetzung nicht durchgeführt. Zusammenfassend betrachtet lassen sich mit dieser Methode Carbabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one nur mit mäßigen Diastereoselektivitäten aufbauen. Für 2,5-Dimethylfuran-Cycloaddukte ist diese Methode aufgrund der nicht gegebenen Seitendifferenzierung nicht geeignet. Inwiefern sich die Ergebnisse der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition auf 2- bzw. 3-substituierte Furane übertragen lassen, wird im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann zur Zeit von C. Stark⁶⁴ und H. Beck⁶⁵ untersucht.

4.2.4 Einfluß des chiralen Alkohols auf die Diastereoselektivität

In Zusammenarbeit mit C. Stark wurde der Einfluß der Alkylrestes an der benzylichen Position des chiralen Alkohols untersucht. Dazu wurde der Methylsubstituent durch einen Ethyl-, n-Butyl- und *tert.*-Butylrest ersetzt. Im Zuge der hier vorliegenden Arbeit wurde der Ethylrest untersucht.

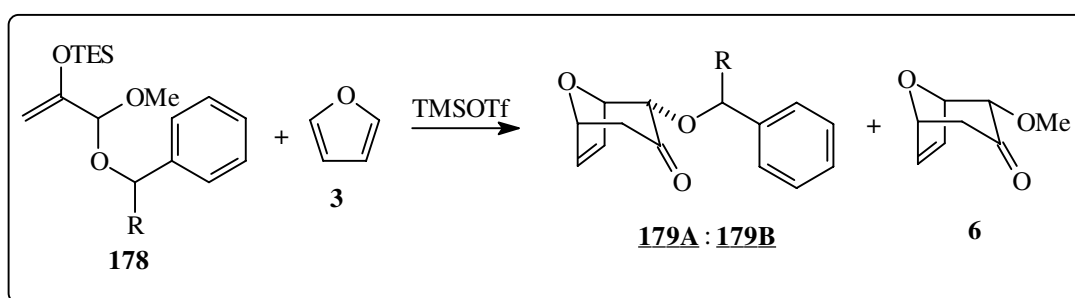


Schema 62

⁶⁴ Stark, C. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997.

⁶⁵ Beck, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997.

Das 1-Phenylpropanol (**152**) wurde durch Umsetzung von Benzaldehyd (**175**) mit Ethylmagnesiumbromid (**176**) erhalten (Schema 62). Die Darstellung des gemischten Acetals **153** erfolgte wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben. Der TES-Enolether **177** konnte in 80% Ausbeute dargestellt werden. Die Cycloaddition wurde zunächst in Nitroethan bei -78°C durchgeführt, dabei wurden 50% der diastereomeren Bicyclen **179A** und **179B**, R = Ethyl) im Verhältnis 4.8:1, sowie 24% Nebenprodukt **6** erhalten (Schema 63, Tabelle 9). Bei Durchführung derselben Reaktion in DCM bei -90°C wurden 68% der diastereomeren Bicyclen **179A** und **179B** (R = Ethyl) im Verhältnis 4.7:1, sowie 14% Nebenprodukt **6** isoliert. Erstaunlicherweise führt in diesem Fall eine Temperaturabsenkung zu keiner Verbesserung der Selektivität, lediglich die Ausbeute konnte gesteigert und der Anteil an Nebenprodukt verringert werden. Die Ergebnisse für den n-Butyl- und den *tert.*-Butylrest sind in Tabelle 9 angegeben.



Schema 63

| Beispiel | R | Bedingungen | Ausbeute | 179A : 179B | de |
|----------------|-----------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|-----|
| 1 ^a | Me | -78°C in DCM | 58% | 5.3 : 1 | 68% |
| 2 ^a | Me | -95°C in DCM | 67% ^b | 7.5 : 1 | 76% |
| 3 | Et | -78°C in Nitroethan | 50% ^c | 4.8 : 1 | 66% |
| 4 | Et | -90°C in DCM | 68% ^d | 4.7 : 1 | 65% |
| 5 ^a | ⁿ Bu | -78°C in DCM | 54% | 5.2 : 1 | 68% |
| 6 ^a | ^t Bu | -78°C in DCM | 57% | 5.5 : 1 | 69% |

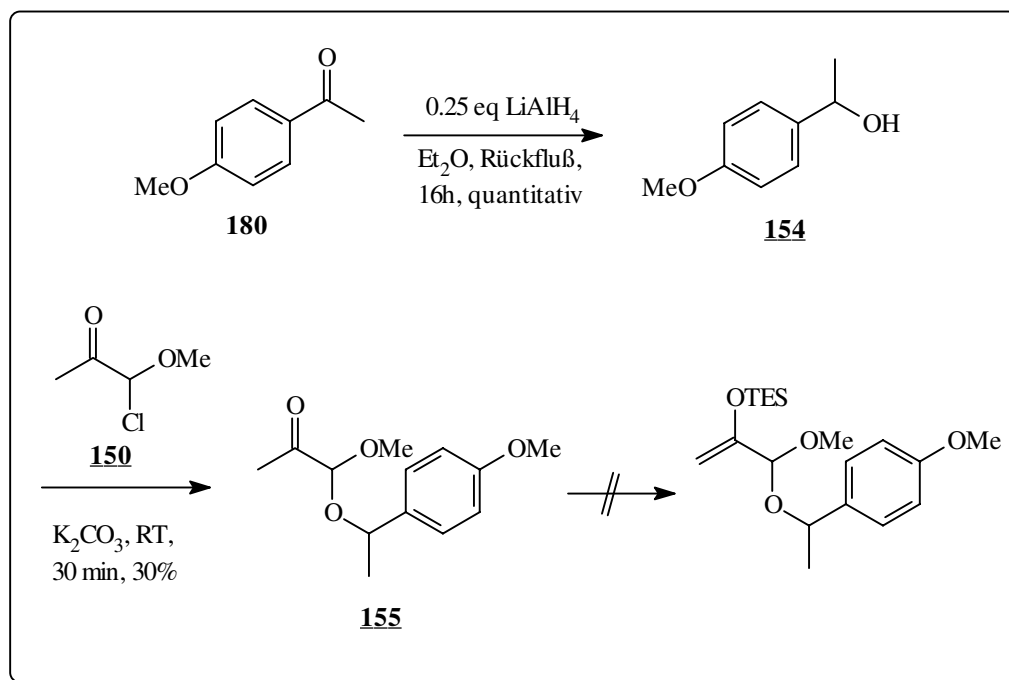
a: Diese Untersuchungen wurden von C. Stark durchgeführt. b: Es wurden 10% des Nebenprodukts **6** erhalten c: Es wurden 24% des Nebenprodukts **6** isoliert. d: Ferner wurden 14% des Nebenprodukts **6** erhalten.

Tabelle 9

Insgesamt betrachtet hat der Rest R also keinen signifikanten Einfluß auf die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Also spielt er, für den die Diastereoselektivität bestimmenden Übergangszustand, keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Eine ausführliche Diskussion dieser Resultate soll erst im Zusammenhang mit einigen Überlegungen zu einem möglichen Übergangszustand in Kapitel 4.2.6 erfolgen.

Die nächste naheliegende Untersuchung war, inwieweit Variationen am aromatischen Rest Einfluß auf die Diastereoselektivität haben. Weiterhin sprachen die Schwierigkeiten, die C. Stark⁶⁶ bei der Abspaltung des Phenylethylrests beobachtete, für die Suche nach einem leichter abspaltbaren Auxiliar.

Als erstes wurde der *p*-methoxysubstituierte 1-Phenylethanol als chirales Auxiliar eingesetzt. Der entsprechende Alkohol **154** wurde durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von *p*-Methoxyacetophenon (**180**) erhalten (Schema 64).



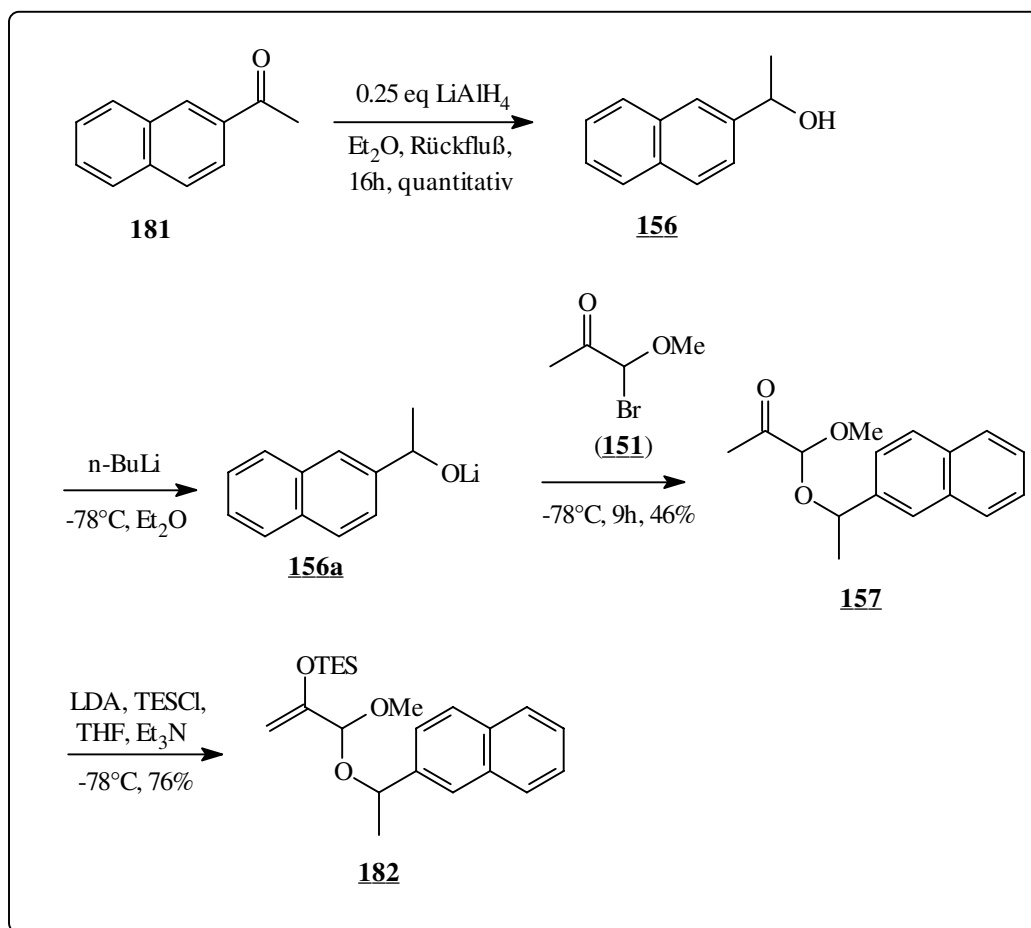
Schema 64

Das gemischte Acetal **155** wurde wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben dargestellt. Allerdings zeigten sich schon hier einige Schwierigkeiten mit diesem sehr reaktiven Alkohol, da die Reaktion wesentlich unsauberer war und etliche Nebenprodukte des Alkohols, wie z. B. der Ether, entstanden sind. Die Umsetzung zum Silylenolether gelang dann jedoch nicht. Das gemischte Acetal hat sich vollständig unter den Reaktionsbedingungen zersetzt.

Daher wurde nun nach einem etwas weniger reaktiven Alkohol gesucht, der aber dennoch Donorsubstituenten mitbrachte, um die spätere Abspaltung zu erleichtern. Da weiterhin, wie bereits erwähnt, die Diastereoselektivität durch π -Stacking erhöht wird, könnte eine größere 'aromatische Fläche' hilfreich sein, da dadurch eine effektive Abschirmung einer der enantiopon Seiten der Oxyallylkations erreicht werden könnte.

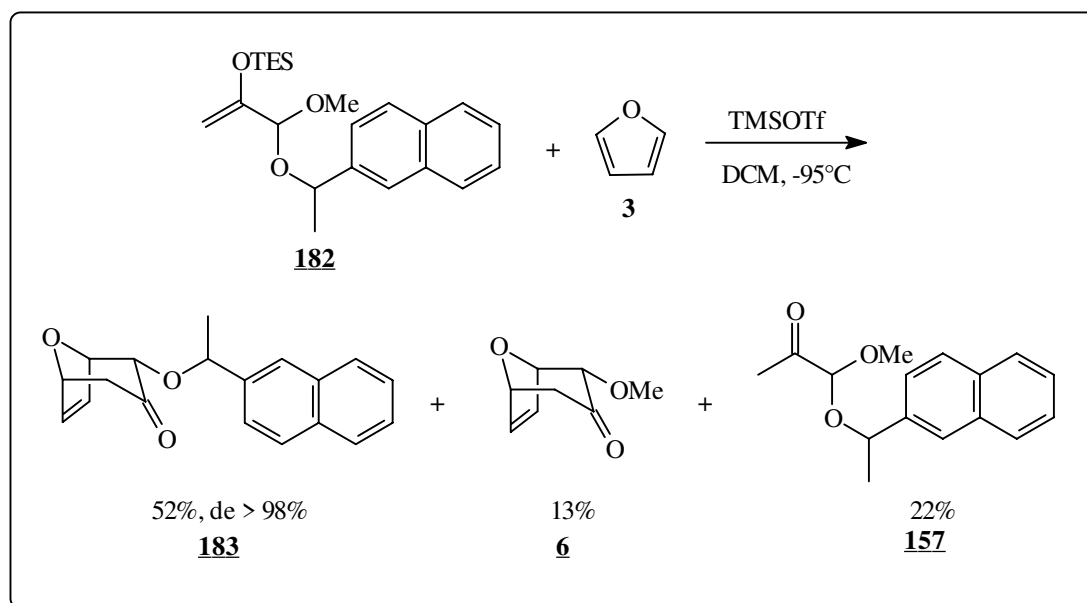
Aus diesem Grund wurde aus 2-Acetonaphton (**181**) durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der entsprechende Alkohol **156** dargestellt (Schema 65).

⁶⁶ Stark, C. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996.



Schema 65

Das gemischte Acetal **157** wurde durch Umsetzung des 1-Bromo-1-methoxyacetons (**151**) mit dem Lithiumsalz von 1-(Naphth-2yl)-ethanol erhalten. Der Triethylsilylenolether **182** wurde nach der internal-quench-Methode dargestellt.



Schema 66

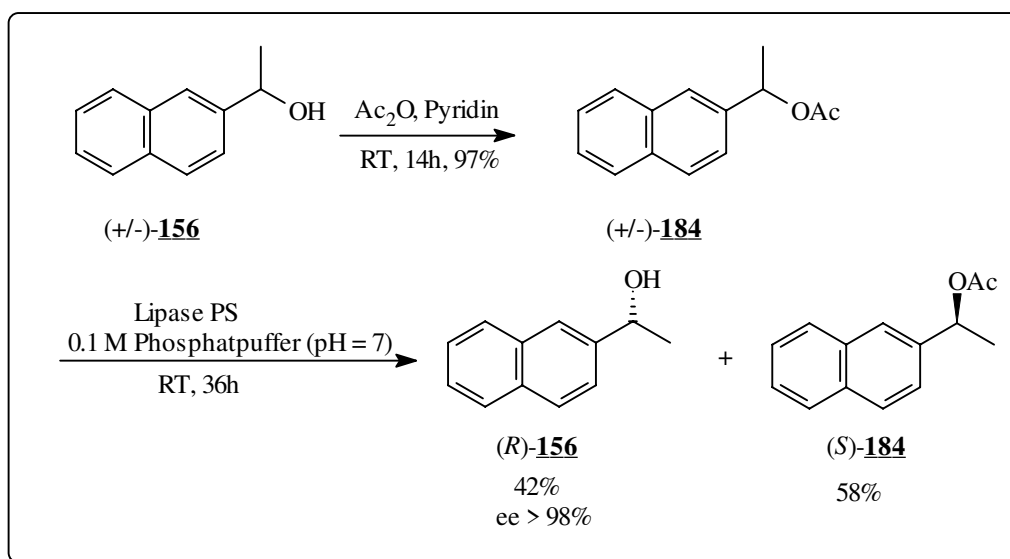
Bei der anschließenden [4+3]-Cycloaddition mit Furan in DCM bei -95°C wurden 52% diastereomerenreines Cycloaddukt **183** und 13% Nebenprodukt **6** isoliert, weiterhin konnten 22% gemischtes Acetal **157** reisoliert werden (Schema 66).

Das bedeutet, daß der Einsatz von 1-(Naphth-2yl-)ethanol als chiraalem Auxiliar ein einziges Diastereomer (de > 98%) in 52%iger Ausbeute (67% bezogen auf rückgewonnenes Startmaterial) liefert. Daraus kann geschlossen werden, daß der aromatische Rest einen erheblichen Einfluß auf die Diastereoselektivität hat und das π -Stacking eine wichtige Rolle bei der Bildung der diastereomeren Übergangszustände spielt.

In einem sehr kleinen Maßstab wurde überprüft, inwieweit sich das Auxiliar abspalten läßt. Als Reaktionsmedium wurde eine Suspension aus Kieselgel, 25% Salzsäure und DCM gewählt, in dem der Bicyclus rückflusiert wurde. Per DC-Vergleich konnte die Abspaltung des Auxiliars und die Bildung des 2-hydroxysubstituierten Bicyclus festgestellt werden.

4.2.5 Übertragung der Ergebnisse auf eine enantioselektive [4+3]-Cycloaddition

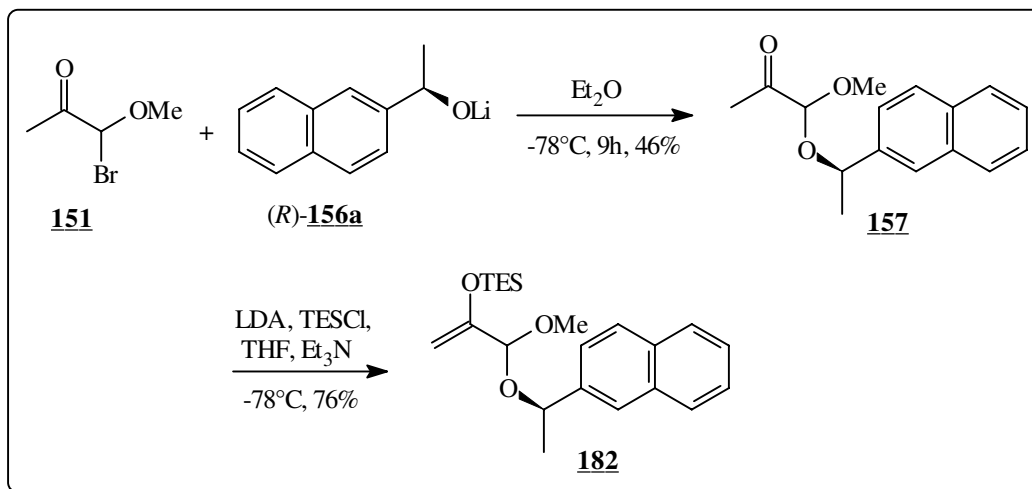
Da mit 1-(Naphth-2yl-)ethanol die besten Diastereoselektivitäten erzielt wurden, sollten diese Ergebnisse nun auf eine enantioselektive [4+3]-Cycloaddition übertragen werden. Hierzu mußte zunächst der Alkohol enantiomerenrein dargestellt werden. Dazu wurde eine enzymatische Racematspaltung⁶⁷ des acetylierten racemischen 1-(Naphth-2yl-)ethanols durchgeführt. Problematisch war hierbei die Kontrolle des Reaktionsverlaufs, da der acetylierte Alkohol nicht GC-beständig war und per DC keine quantitativen Aussagen über den Reaktionsverlauf möglich sind, so daß die Reaktion einfach nach einer gewissen Zeit abgebrochen und aufgearbeitet wurde. Die Ergebnisse sind in Schema 67 dargestellt.



Auf diese Weise konnte der enantiomerenreine (1*R*)-(Naphth-2yl-)ethanol in 42%iger Ausbeute gewonnen werden. Der Enantiomerenüberschuß wurde über den Mosherester spektroskopisch zu >98% ermittelt. Die Darstellung des gemischten Acetals erfolgte wie im racemischen Fall mit 46%iger Ausbeute (Schema 68). Der enantiomerenreine Alkohol konnte

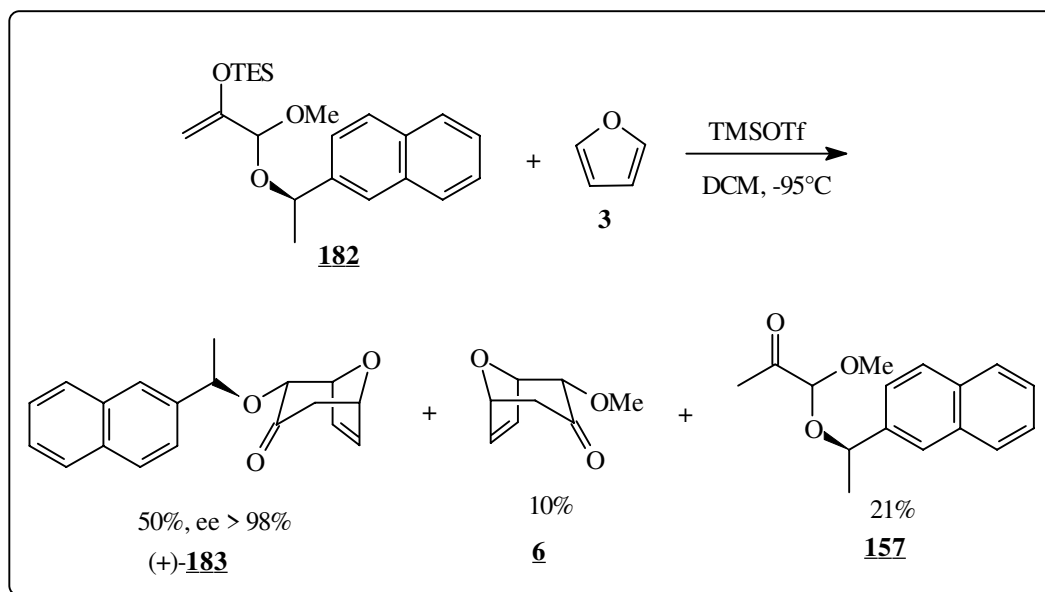
⁶⁷ Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z. *Tetrahedron Asym.* **1993**, *4*, 777.

in 43%iger Ausbeute und unveränderter optischer Reinheit reisoliert werden. Der Silylenolether wurde mittels der internal-quench-Methode dargestellt.



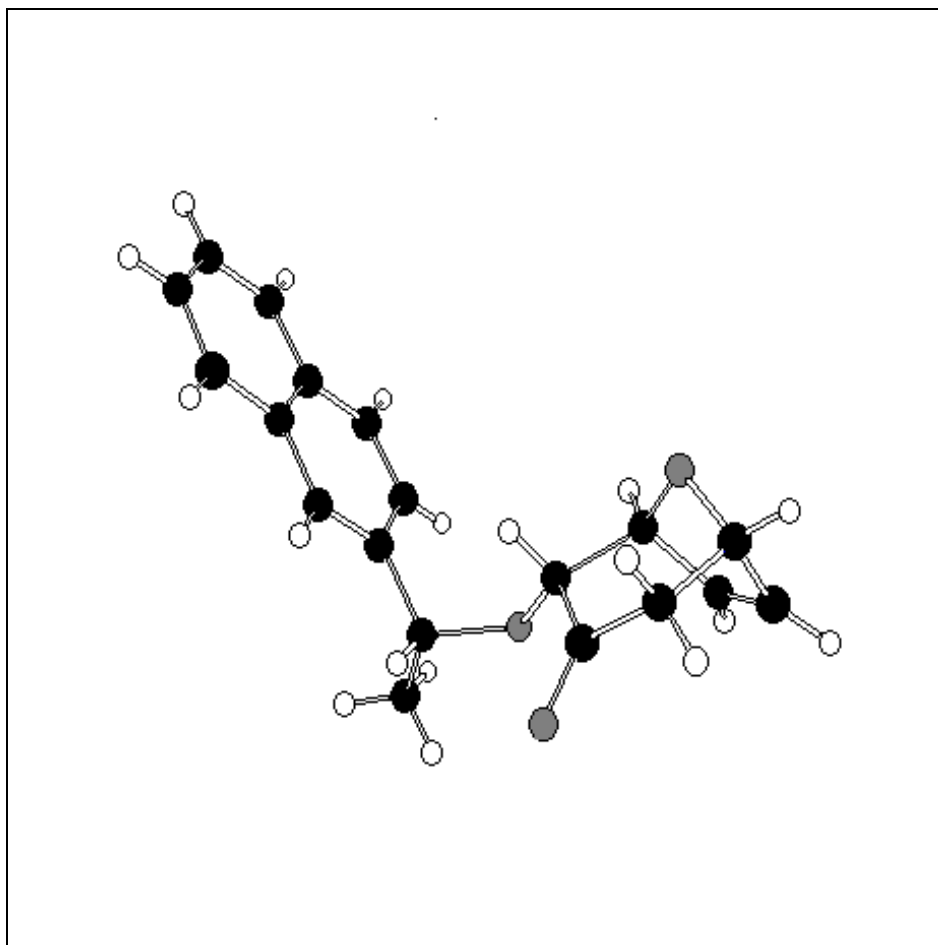
Schema 68

Die nachfolgende [4+3]-Cycloaddition wurde in DCM bei -95°C durchgeführt. Es wurden 50% enantiomerenreines Cycloaddukt (+)-**183** (ee >98%, spektroskopisch ermittelt) und 10% Nebenprodukt **6** isoliert, außerdem konnten 21% gemischtes Acetal **157** reisoliert werden (Schema 69).



Schema 69

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der 2 Position am Bicyclus wurde eine Röntgenstruktur angefertigt (Abb. 10). Diese ergab, daß das (*R*)-Auxiliar den in Position 2 *R*-konfigurierten Bicyclus liefert.



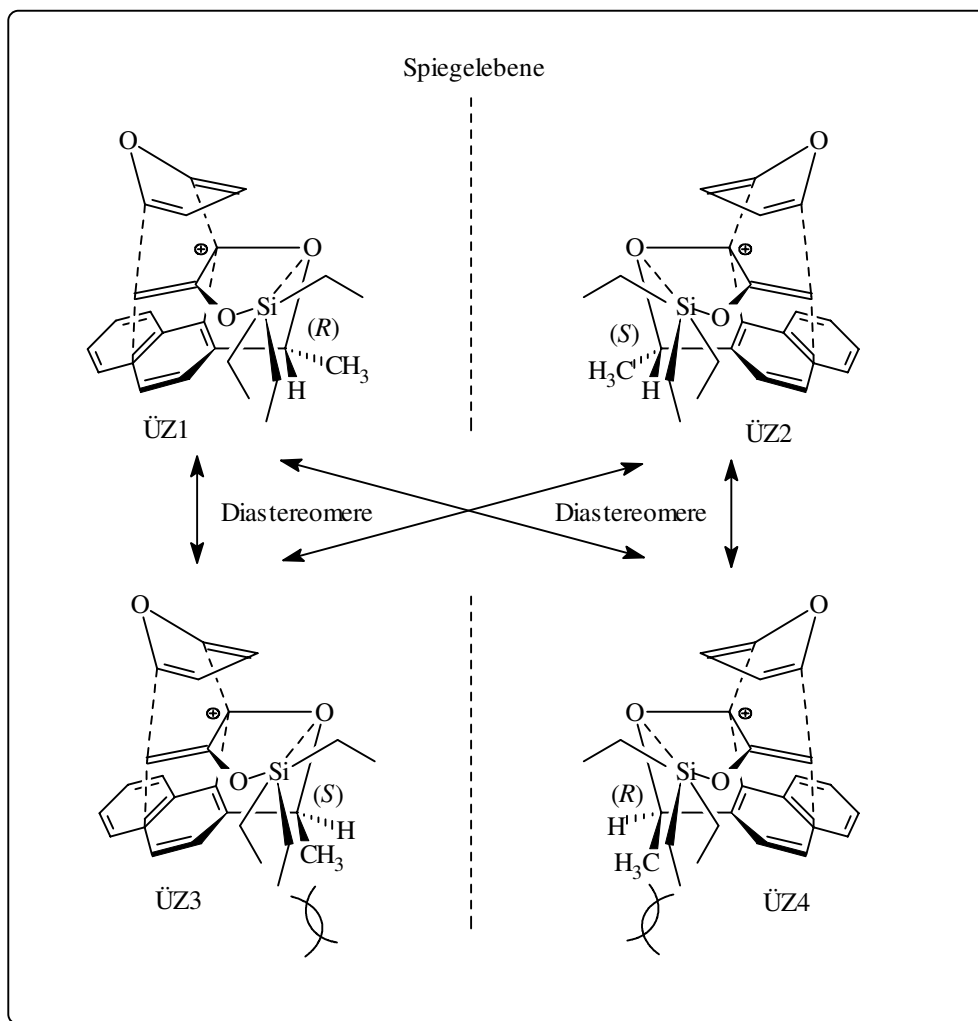
Atomlagen: schwarz = Kohlenstoff, grau = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff

Abb. 10

4.2.6 Ein möglicher Übergangszustand

In diesem Abschnitt soll unter Einbeziehung aller bisher gewonnenen Erkenntnisse ein Übergangszustand für die diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition postuliert werden, der den experimentellen und spektroskopischen Ergebnissen gerecht wird.

Die experimentellen Befunde, sowie die anhand der Röntgenstrukturuntersuchung ermittelte absolute Konfiguration, sowie die Erkenntnisse aus Kapitel 4.2.4, führen nun zu folgenden Überlegungen: Als Grund für die Seitendifferenzierung kann das sogenannte π -Stacking angenommen werden. Der Naphthylring legt sich dabei vermutlich so unter das intermediär gebildete Kation, daß sich dessen positive Ladung direkt über der elektronenreichen ortho-Position des Aromaten befindet. Die sich durch Mesomerie zeitweise ebenfalls am Terminus des Oxyallylkation befindliche positive Ladung wird zusätzlich durch die gleichermaßen elektronenreiche, da donorsubstituierte, *para*-Position des Naphthylrests stabilisiert. Eine weitere stabilisierende Wechselwirkung kann zwischen dem Siliciumatom der Silylschutzgruppe und dem in 1,5-Abstand befindlichen Sauerstoffatom des chiralen Alkohols postuliert werden. Abbildung 11 zeigt die paarweisen enantiomeren Übergangszustände ÜZ1 und ÜZ2 bzw. ÜZ3 und ÜZ4.

Abb. 11⁶⁸

ÜZ1 und ÜZ2 stellen die beiden bevorzugten Übergangszustände dar. Die dazu diastereomeren Übergangszustände ÜZ3 und ÜZ4 sind aufgrund sterischer Repulsion energiereicher. Diese sterische Repulsion wird durch die Interaktion der sterisch anspruchsvollen Silylschutzgruppe und den Protonen der Methylgruppe am chiralen Auxiliar hervorgerufen, wie in den Übergangszuständen ÜZ3 und ÜZ4 deutlich wird. Die 4π -Komponente nähert sich dem Allylkation von der nicht durch den Aromaten abgeschirmten Seite. Dies ist prinzipiell in allen vier Übergangszuständen möglich. Lediglich die starke sterische Interaktion zwischen der Silylschutzgruppe und der Methylgruppe und die damit zusätzlich nicht mögliche Silicium-Sauerstoff-Wechselwirkung entscheidet darüber, welche Seite des Allylkations durch den Aromaten abgeschirmt wird und dadurch von welcher Seite das Furan angreift. Daher wird für das (*R*)-Auxiliar der Übergangszustand ÜZ1 und für das (*S*)-Auxiliar ÜZ2 bevorzugt. Diese Tatsache führt zum (*2R*)-konfigurierten Bicyclus bei Verwendung des (*R*)-Alkohols und zum (*2S*)-konfigurierten Bicyclus beim (*S*)-Alkohol. Die relative Orientierung der beiden Reaktanden ist dadurch vorgegeben, daß als einziges Produkt das *endo*-Addukt gebildet wird, also ein kompakter Übergangszustand durchlaufen wird (vgl. Kapitel 3.2).

⁶⁸ Die Bindungswinkel und -längen sind der Übersichtlichkeit halber verzerrt dargestellt. Beispielsweise ist der 1,5-Abstand zwischen Kation und *ortho*-Position des Aromaten ein idealer 5-Ring (envelope-Konformation) wie anhand von Molekülmodellstudien gezeigt werden konnte.

Warum sind nun die Diastereoselektivitäten bei Verwendung von 1-(Naphth-2yl-)ethanol besser als bei 1-Phenylethanol?

Zum einen ist der aromatische Rest im Falle des 1-(Naphth-2yl-)ethanols größer und ermöglicht vermutlich durch den größeren Raumanpruch eine effektivere Abschirmung einer Seite des Allylkations. Zum anderen ist ein besseres π -Stacking durch den donorststituierten Aromaten möglich, was im Falle des 1-Phenylethanol nicht gegeben ist und hier zur Bildung des Nebendiastereomers führt. Desweiteren wurde auch eine Lösungsmittelabhängigkeit der Diastereoselektivität beobachtet. Je polarer das Lösungsmittel, um so weniger ist das Allylkation auf die Stabilisierung durch das π -Stacking angewiesen. Im Falle des 1-Phenylethanol scheint der Stabilitätsgewinn durch das π -Stacking nicht so groß zu sein wie beim 1-(Naphth-2yl-)ethanol, so daß das phenylethoxy-substituierte Allylkation z. T. auch nur durch Solvenzmoleküle stabilisiert wird und dadurch das Furan von der 'falschen' Seite angreifen kann.

Auch die Resultate bezüglich der Variation des Restes in der benzylichen Position können anhand des oben postulierten Übergangszustandes erklärt werden. Die im Experiment gezeigte Unabhängigkeit vom sterischen Anspruch des Restes zeigt, daß allein das Vorhandensein eines Substituenten für die sterische Repulsion zwischen Rest und Silylschutzgruppe und die damit erzielte Selektivität ausreicht, eine zusätzliche Verzweigung diese aber nicht verstärkt.

Mit diesem postulierten Übergangszustand lassen sich zwar alle experimentellen und spektroskopischen Befunde deuten, es gibt aber dennoch keine Gewißheit, daß die Reaktion tatsächlich über eine solchen Weg abläuft. Es ist aber ein nützliches Modell, mit dessen Hilfe die experimentellen Ergebnisse gedeutet werden können und eine Voraussage über die absolute Konfiguration des Produkts in Bezug auf die absolute Konfiguration des Auxiliars möglich ist.

4.2.7 Fazit

Es konnte gezeigt werden, daß die in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellte diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition mit Furan als 4π -Komponente auch mit anderen höher substituierten Oxyallylkationen zu sehr guten Diastereoselektivitäten führt und damit der Zugang zu anders substituierten diastereomerenreinen 8-Oxabicyclen möglich ist. Bei Verwendung von enantiomerenreinem 1-Phenylethanol können diese Systeme enantioselectiv aufgebaut werden, so daß die 8-Oxabicyclen dann als Startmaterialien für die Naturstoffsynthese eingesetzt werden können. Mit der Übertragung auf andere Oxyallylkationen konnte die hohe Flexibilität dieser neuen, synthetisch wertvollen Methode unter Beweis gestellt werden, mit deren Hilfe in einem Schritt drei bis vier Stereozentren in relativer und absoluter Konfiguration aufgebaut werden können. Durch Änderung des chiralen Auxiliars von 1-Phenylethanol zu 1-(Naphth-2yl-)ethanol konnte die Diastereoselektivität für die Cycloaddition des von 1,1-Dimethoxyaceton abgeleiteten Oxyallylkations an Furan von 76% ee auf 100% ee gesteigert werden. Die nachfolgende Übertragung dieser Cycloaddition auf den Einsatz von enantiomerenreinem (1*R*)-(Naphth-2yl-)ethanol lieferte das enantiomerenreine (2*R*)-(Naphth-2yl-)ethoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (100% ee) in 50%iger Ausbeute. Dies ist die erste und bislang einzige bekannte [4+3]-Cycloaddition, die mit 100%iger Enantioselectivität verläuft. Da bereits mit 1-Phenylethanol bei den höher

substituierten Oxyallylkationen bessere Diastereoselektivitäten als beim Stammsystem erzielt werden konnten, sollten auch die auf diese Weise generierten Bicyclen bei Verwendung von 1-(Naphth-2yl-)ethanol mit 100%iger Diastereo- bzw. Enantioselektivität aufgebaut werden können. Mit dieser neuen, hochflexiblen Methode sind nun auch nicht-*meso* Bicyclen diastereo- und enantioselektiv zugänglich, so daß sie in der Naturstoffsynthese zum Einsatz kommen können.

4.2.8 Ausblick

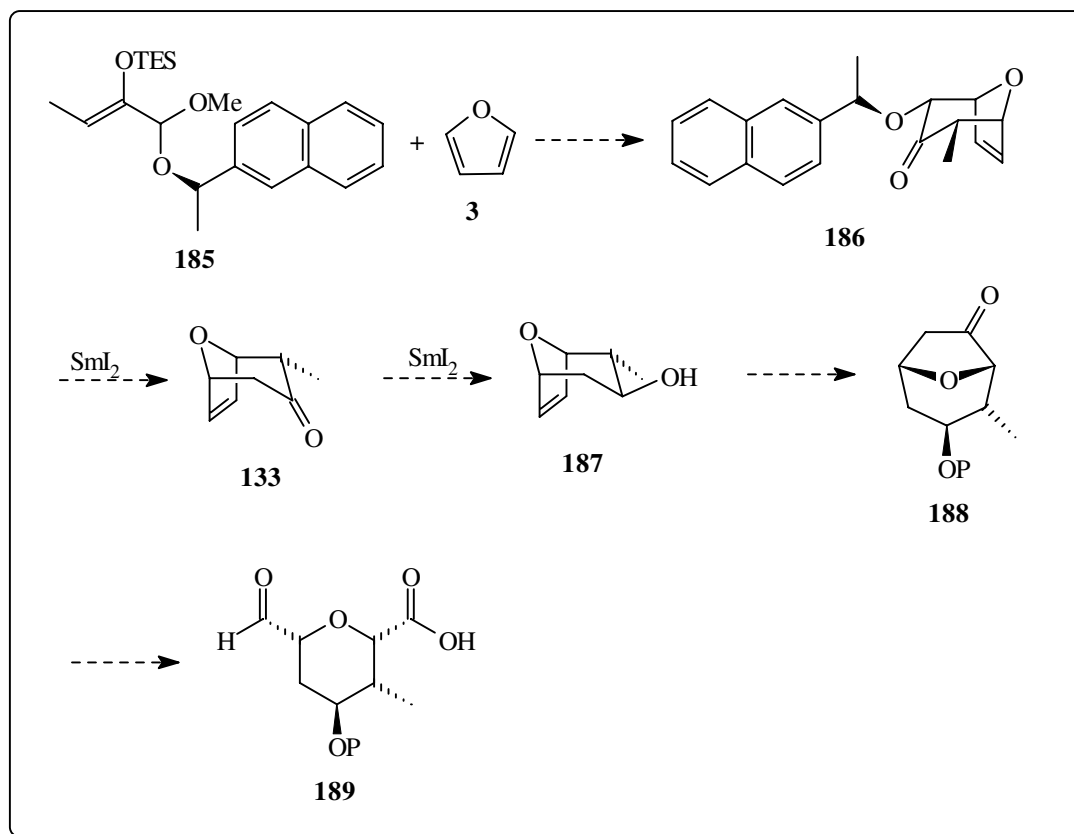
Es konnte zwar gezeigt werden, daß eine Übertragung auf höher substituierte Oxyallylkationen mit 1-Phenylethanol als chiralem Auxiliar mit sehr guten Diastereoselektivitäten möglich ist, doch ist zumindest im Falle des 3-Methoxy-3-(1-phenylethoxy)butan-2-on eine Optimierung der Darstellung des gemischten Acetals notwendig, um den resultierenden Bicyclus synthetisch nutzen zu können. Dabei sollte über eine andere Darstellung des gemischten Acetals als über den Chlorether nachgedacht werden. Denkbar wäre hier, noch einmal die Iodalkoxylierung von Enolethern aufzugreifen und das resultierende Iodid über einen radikalischen Prozeß in den korrespondierenden Alkohol zu überführen.

Desweiteren wäre ein Austausch des 1-Phenylethanol-Auxiliars gegen 1-(Naphth-2yl-)ethanol vielversprechend, da auf diese Weise auch die höher substituierten Bicyclen diastereo- und enantiomerenrein dargestellt werden könnten.

4.2.8.1 Anwendungspotential in der Naturstoffsynthese

Die gelungene Übertragung auf andere $2\pi/3Z$ -Komponenten in Kombination mit der Verwendung anderer Diene (z. B. 2- und 3-substituierte Furane) böte den Zugang zu einer Vielzahl verschieden substituierter bicyclischer Systeme bei Kontrolle der absoluten Stereochemie. Dabei sollte das chirale Auxiliar nach Induktion der Asymmetrie durch geeignete Manipulationen unter Freilegung der Hydroxygruppe abspaltbar sein oder alternativ unter Verwendung von Samariumdiodid, wie für den Fall der Methoxygruppe bereits gezeigt werden konnte (s. Kapitel 4.1.5), vollständig aus dem Molekül entfernt werden können. Durch diese Option ergibt sich eine reizvolle Alternative zur Darstellung des C6 - C12-Fragments⁶⁹ von Lasonolid A (s. Abb. 3, Kapitel 1.2).

⁶⁹ Siehe hierzu: Treu, J. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997.



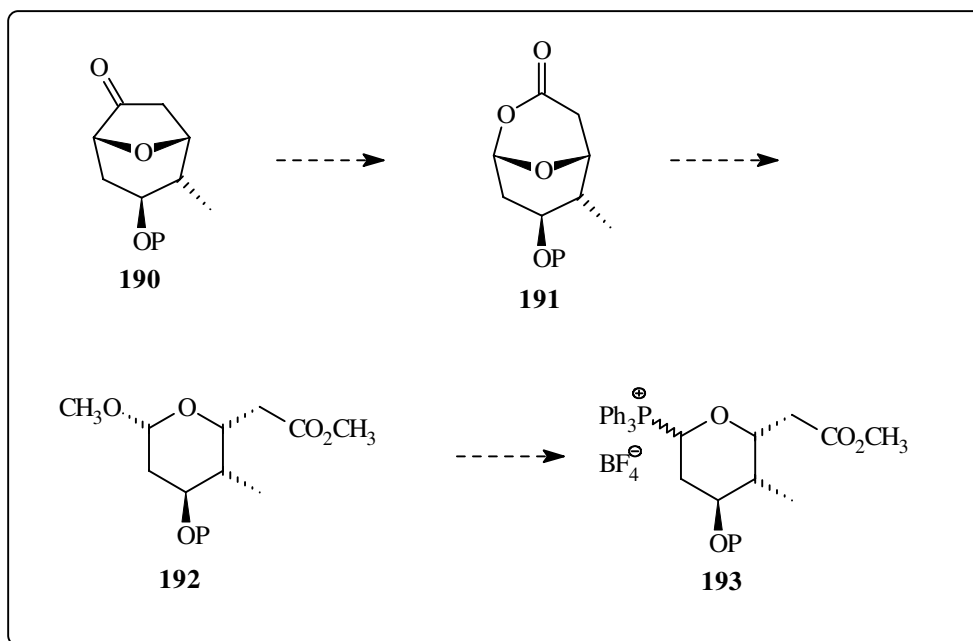
Schema 70

Würde der Silylenol ether **185** mit Furan umgesetzt werden, würde der Bicyclus **186** vermutlich in enantiomerenreiner Form entstehen (Schema 70). Die Samariumdiodid induzierte Entfernung des chiralen Auxiliars und die anschließende (oder vielleicht bei geeigneter Reaktionsführung auch in einem Schritt mögliche) ebenfalls Samariumdiodid induzierte Reduktion zum *exo*-Alkohol lieferte Verbindung **187**. Schützung der Hydroxyfunktion, Hydroborierung der Doppelbindung mit (-)- Ipc_2BH und nachfolgende Oxidation zum Keton würde Verbindung **188** ergeben. Die Überführung des Ketons in den Silylenol ether und anschließende Ozonolyse der enolischen Doppelbindung⁷⁰ würde das C6 - C12-Fragment **189** in enantiomerenreiner Form liefern.

Auch für den E-Ring⁷¹ von Spongistatin 1 (s. Abb. 3, Kapitel 1.2) wäre eine derartige Sequenz denkbar.

⁷⁰ Siehe hierzu: Schäfer, P. Diplomarbeit, Universität Hannover **1997**.

⁷¹ Siehe hierzu: (a) Treu, J. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**. (b) Dunkel, R. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**.



Bis zu Verbindung **187** (Schema 70) wäre sie identisch. Die Hydroborierung müßte mit (+)-Ipc₂BH erfolgen. Die anschließende Oxidation würde Keton **190** liefern (Schema 71). Dann müßte eine Baeyer-Villiger-Umlagerung folgen und das Lacton **191** in einer sauren Methanolyse zu Verbindung **192** geöffnet werden. Die Umsetzung zu Verbindung **193** würde den E-Ring von Spongistatin 1 in enantiomerenreiner Form liefern.

Diese beiden möglichen Anwendungsbeispiele unterstreichen das hohe synthetische Potential dieser enantioselektiven [4+3]-Cycloaddition.

4.3. Kinetische Racematspaltung racemischer Bicycloketone durch chirale Borreagenzien

4.3.1 Einleitendes

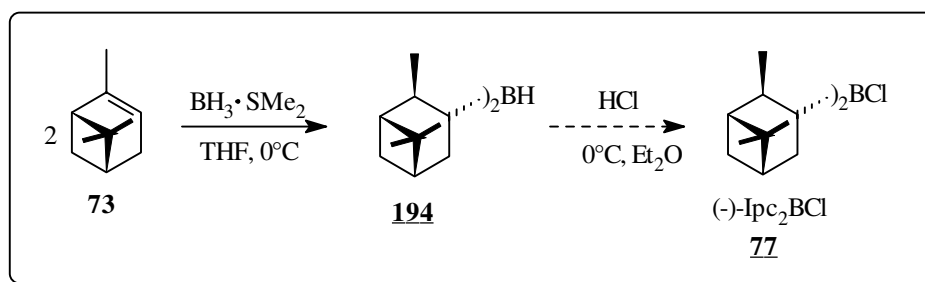
Wie bereits im theoretischen Teil besprochen, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten zu enantiomerenreinen 8-Oxabicyclen zu gelangen: Die enantio- bzw. diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition, (die Ergebnisse hierzu wurden im vorangegangenen Kapitel diskutiert), oder die kinetische Racematspaltung racemischer Bicycloketone. Der „klassischen“ Racematspaltung durch die Umsetzung mit chiralen Basen oder Säurechloriden unter Erzeugung diastereomerer Gemische sind hierbei durch das notwendige Vorhandensein einer funktionellen Gruppe, die mit dem chiralen Reagenz reagieren kann, Grenzen gesetzt. Weiterhin sind die meisten chiralen Säurechloride oder Alkaloide keineswegs wohlfeil. Die gleiche Limitation in Bezug auf das Vorhandensein einer bestimmten funktionellen Gruppe ist bei der enzymatischen Racematspaltung gegeben, da es sich bei den gebräuchlichsten enzymatischen Reaktionen um die Esterhydrolyse oder Esterbildung handelt. Hinzu kommt noch, daß sich die Reaktionen nicht ohne weiteres von bekannten auf unbekannte Systeme übertragen lassen und oftmals ein großer Aufwand an Optimierungsarbeit erforderlich ist. Es sollte also eine Methode gefunden werden, die sich problemlos auf alle unterschiedlich substituierten Bicyclen übertragen läßt. Eine Gemeinsamkeit der 8-Oxabicycloketone ist das

Vorhandensein einer Ketogruppe, daher erschien die von Brown entwickelte kinetische Racematspaltung durch asymmetrische Reduktion (s. Kapitel 3.4) als die Methode der Wahl.

4.3.2 Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung an Bicycloketonen

Brown hat die Racematspaltungen mit (-)- und (+)-Diisopinocampheylchloroboran ((+)-DIP-Chlorid und (-)-DIP-Chlorid) durchgeführt, weshalb zunächst nach einer Methode gesucht wurde, das (-)-Diisopinocampheylchloroboran herzustellen, da das käuflich erwerbliche eine ziemlich schlechte Qualität hat. Dies wurde in einem Kontrollversuch festgestellt, in dem die asymmetrische Reduktion an Acetophenon durchgeführt wurde. Dabei konnte keine Bildung von 1-Phenylethanol beobachtet werden.

Zuerst wurde die Methode von Brown⁷² zur Darstellung von (-)-DIP-Chlorid angewandt. Dabei wird das Diisopinocampheylboran (Ipc_2BH) (**194**) nach einer Standardmethode⁷³ dargestellt und anschließend mit einer Lösung von trockenem Salzsäuregas in Diethylether bei 0°C umgesetzt (Schema 72).



Schema 72

Dabei löst sich das kristalline Ipc_2BH unter Gasentwicklung innerhalb von zwei Stunden auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kühlen soll das (-)-DIP-Chlorid dann fest werden, was leider nicht beobachtet werden konnte. Trotzdem wurde mit dem entstandenen Öl eine Reaktion mit Acetophenon durchgeführt, wobei jedoch keine Reduktion zu 1-Phenylethanol stattfand. Bei der zweiten von Brown angegebenen Methode wird das feinkristalline Ipc_2BH in Diethylether suspendiert und bei 0°C solange trockenes HCl-Gas eingeleitet, bis sich der Feststoff aufgelöst hat. Die nachfolgende Entfernung des Lösungsmittels sollte das Reagenz in Form eines weißen Pulvers liefern, aber auch in diesem Fall wurde wieder ein gelbes Öl isoliert, das keinerlei Reaktivität aufwies. Da das Reagenz sehr luftempfindlich ist und stets unter Stickstoff aufbewahrt werden sollte, wurde noch einmal versucht, das Reagenz nach den oben beschriebenen Methoden zu präparieren, allerdings dieses Mal mit einer Argon-Schutzgasatmosphäre anstelle von Stickstoff. Doch auch dies brachte keine Verbesserung, wieder wurde nur das gelbe, unreaktive Öl isoliert.

Simpson et al.⁷⁴ entwickelten eine Methode zur *in situ* Darstellung von Diisopinocampheylchloroboran, bei der die Isolierung des luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzes vermieden wird. Auch hier wird zunächst das (-)- Ipc_2BH dargestellt, allerdings wird in diesem Fall das Ipc_2BH nicht gewaschen und

⁷² Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

⁷³ Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945.

⁷⁴ Simpson, P.; Tschäen, D.; Verhoeven, T. R. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 449.

getrocknet, sondern die entstandene Suspension gleich weiter eingesetzt, indem eine 9 M Lösung von HCl-Gas in THF hinzugegeben wird. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, wird weitere 15 min gerührt und die nun entstandene klare Lösung des Chlorborans kann jetzt eingesetzt werden. Zur Kontrolle der Reaktivität wurde wieder eine Reduktion von Acetophenon durchgeführt. Nach 23 h bei 0°C war das Edukt komplett abreagiert. Die Aufarbeitung wurde nicht oxidativ mit Diethanolamin durchgeführt, da das bei oxidativer Aufarbeitung ebenfalls entstehende Isopinocampheol die Reinigung und Isolierung des Produktalkohols erschwert. Allerdings sind auch bei dieser nichtoxidativen Aufarbeitung große Mengen an Isopinocampheol entstanden, die sich auch nach wiederholter säulenchromatographischer und destillativer Reinigung nicht vollständig von 1-Phenylethanol trennen ließen. Um dennoch den Enantiomerenüberschuß bestimmen zu können, wurde schließlich eine kleine Menge 1-Phenylethanol aus dem Gemisch ausgefroren. Der ee wurde per $^1\text{H-NMR}$ -Shiftexperiment mit (+)-Eu(hfc) $_3$ zu 91% bestimmt. Diese Methode eignet sich zwar nicht für die Darstellung von enantiomerenreinem 1-Phenylethanol, da sich das Isopinocampheol nicht abtrennen läßt, aber auf diese Weise läßt sich reaktives (-)-DIP-Chlorid darstellen und auch die damit erzielten Enantiomerenüberschüsse sind sehr gut. Daher wurden die kinetischen Racematspaltungen mit dem so dargestellten (-)-DIP-Chlorid durchgeführt.

Drei verschiedene Bicycloketone wurden in die Racematspaltung eingesetzt: 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**195**), 2 β -Methyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**125a**) und 2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**6**) (Abb. 12).

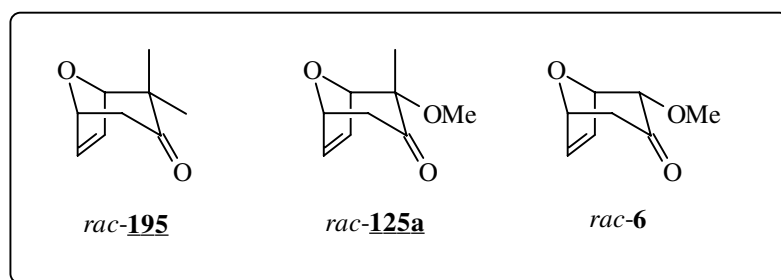
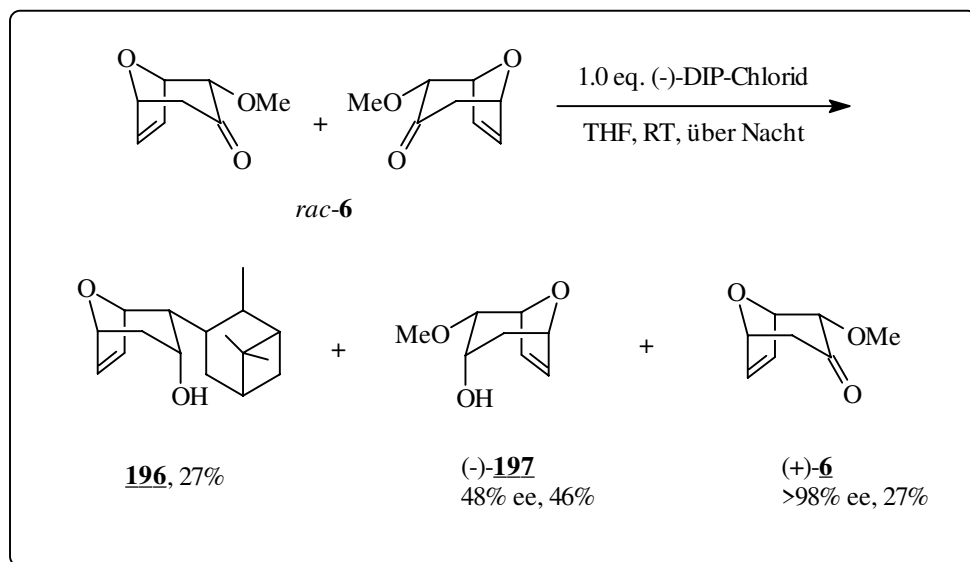


Abb.12

Für alle Bicycloketone wurden etliche Versuche durchgeführt, hier aufgeführt sind nur diejenigen, die nachweisbaren Umsatz geliefert haben, da die *in situ* Darstellung von (-)-DIP-Chlorid nicht ohne weiteres reproduzierbar war und zum Teil Chargen entstanden sind, die überhaupt keine Reaktivität gezeigt haben.

Für die 2-methoxysubstituierten Bicycloketone erwies sich das Diisopinocampheylchloroboran als reaktiv genug für die Umsetzungen. Allerdings konnte nur im Fall des 2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**6**) der Alkohol isoliert werden, im Falle des 2 β -Methyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**125a**) wurde überhaupt kein Alkohol isoliert. Bei beiden Bicycloketonen entstand statt dessen (bei *rac*-**6** zusätzlich) ein Substitutionsprodukt. Bei diesen Substitutionsprodukten hat die Reduktion zum Alkohol stattgefunden, allerdings ist gleichzeitig die Methoxygruppe durch einen Pinenrest ausgetauscht worden. Die absolute Konfiguration der Substitutionsprodukte ist nicht bekannt.

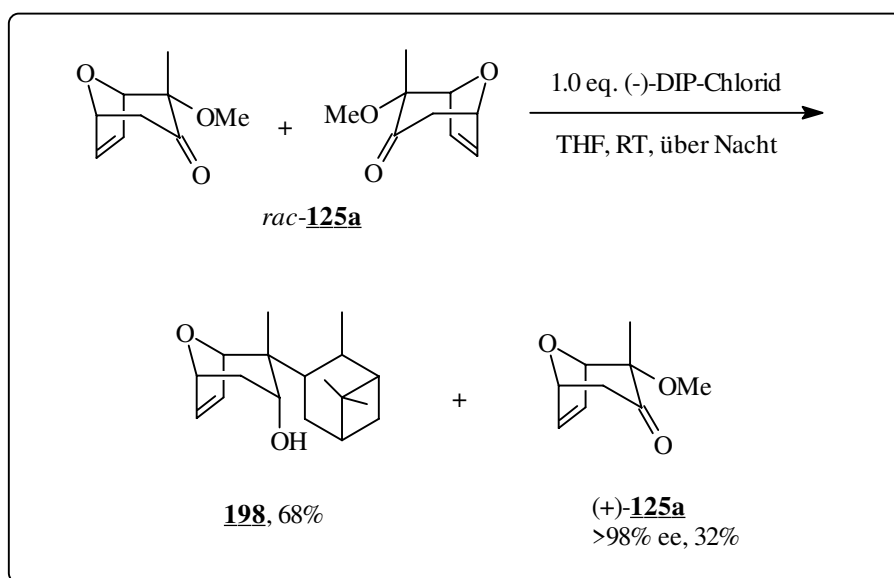
2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**6**) wurde mit 1.0 Äquivalenten (-)-DIP-Chlorid bei RT umgesetzt (Schema 73).



Schema 73

Dabei sind 46% des Alkohols **(-)-197** und 27% des Substitutionsprodukts **196** entstanden, sowie 27% des Bicycloketons unumgesetzt geblieben. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte spektroskopisch über die Mosherester, das nicht umgesetzte Edukt wurde dazu durch L-Selektrid[®]-Reduktion in den axialen Alkohol überführt. Der direkt entstandene Alkohol hat einen ee von 48% und das nicht umgesetzte Keton einen ee >98%.

Die Reaktion von 2 β -Methyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac-125a*) mit 1.0 Äquivalenten (-)-DIP-Clorid führt zu 68% des Substitutionsprodukts **198** und 32% des Ketons bleiben unumgesetzt (Schema 74).



Schema 74

Auch hier wird das Keton mit L-Selektrid[®] zum axialen Alkohol reduziert und in den Mosherester überführt. Das nicht umgesetzte Keton hat einen ee >98%.

Im Falle des 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac-195*) findet bei Umsetzung mit (-)-DIP-Clorid überhaupt keine Reaktion statt auch bei Verlängerung der Reaktionszeiten oder Temperaturerhöhung.

Die Reaktionsbedingungen lassen sich nur sehr schlecht reproduzieren, das liegt zum einen daran, daß das Diisopinocampheylboran vor der Umsetzung zum Chloroboran bedingt durch die *in situ* Darstellung nicht gereinigt wurde, dadurch ist die Enantiomerenreinheit nur sehr schwer kontrollierbar. Im Allgemeinen wird für die Darstellung von (-)-Ipc₂BH (+)- α -Pinen von einer optischen Reinheit von 92% ee eingesetzt. Bedingt durch die Darstellungsmethode, bei der das Reagenz auskristallisiert, wird die optische Reinheit auf ee-Werte >99% erhöht. In der Mutterlauge bleibt das Reagenz mit der schlechteren optischen Reinheit zurück, und wenn dieses wie im Falle der *in situ* Darstellung nicht entfernt wird, kann es natürlich auch reagieren und so die optische Reinheit des Produkts verschlechtern. Zum anderen ist das Reagenz weitaus sauerstoffempfindlicher als in der Literatur beschrieben, und es bilden sich vermutlich schon während der Darstellung Borate (**199**, **200**) wie in Abbildung 13 gezeigt.

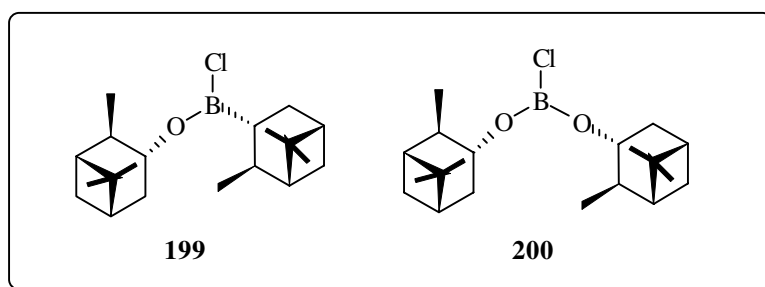
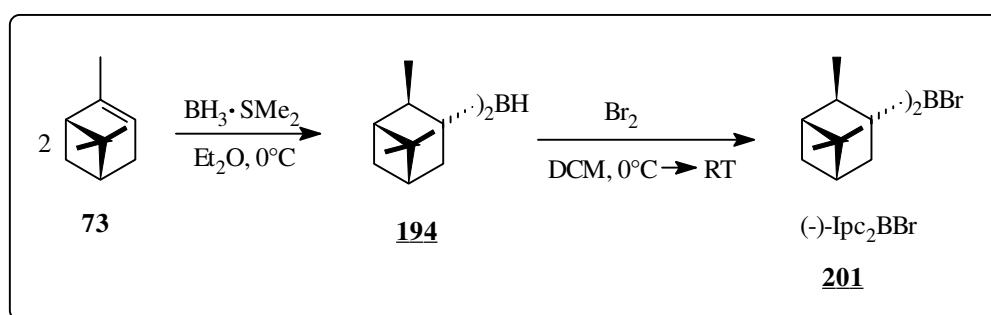


Abb. 13

Zwar könnten beide Pinenreste für die Reduktion genutzt werden, aber der zweite reagiert unmeßbar langsam⁷⁵, so daß selbst wenn nur ein Rest oxidiert ist, das Reagenz nicht mehr für die eigentliche Reaktion zur Verfügung steht. Aus diesem Grund ist es verständlicherweise sehr schwer, eine Aussage darüber zu machen, wieviele Äquivalente des Reagenzes eingesetzt wurden. Desweiteren wurde beim Einsatz von 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**195** überhaupt keine Reaktion beobachtet, daher sollte zum einen ein reaktiveres Reagenz benutzt werden, so daß auch das anscheinend recht reaktionsträge Keton (*rac*-**195**) reagiert, zum anderen sollte es einfacher und reproduzierbarer darstellbar sein.

Brown⁷⁶ hat im Zuge seiner Untersuchungen zu asymmetrischen Reduktionen eine Reihe von *B*-Haloisopinocampheylboranen dargestellt und ihre Reaktivität überprüft. Ein vielversprechendes Reagenz schien das (-)-Diisopinocampheylbromoboran ((-)-DIP-Bromid) zu sein (Schema 75).

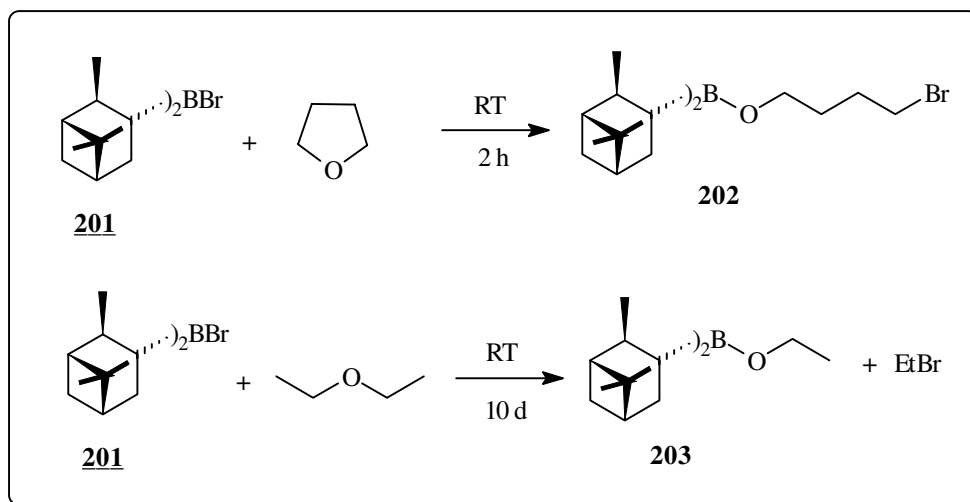


Schema 75

⁷⁵ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

⁷⁶ Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *Heteroatom Chem.* **1995**, *6*, 117.

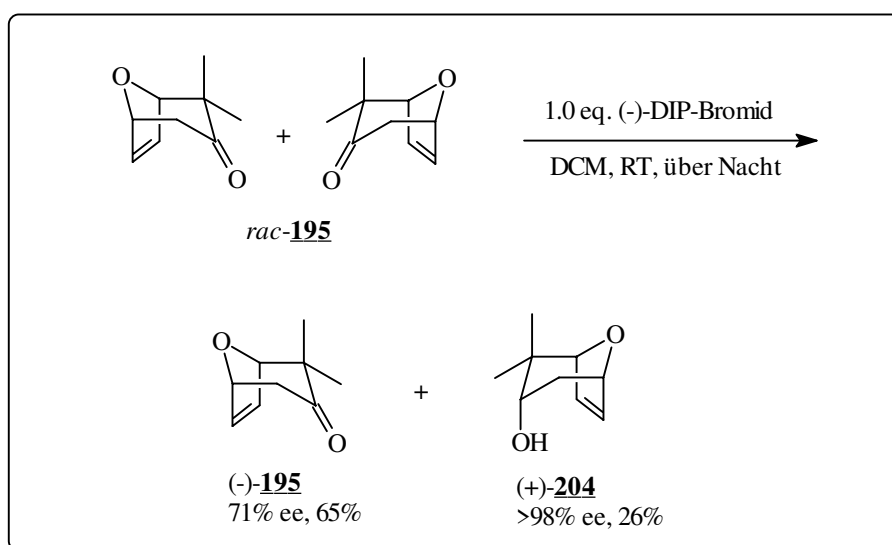
Hierzu müßte zunächst wieder das (-)-Ipc₂BH dargestellt werden, allerdings dieses Mal in etherischer Lösung. Zwar sind die durch die Kristallisation erreichten Enantiomerenreinheiten nicht so gut wie in THF, aber die in die Kristalle eingeschlossenen THF-Moleküle reagieren mit dem sehr viel reaktiveren (-)-DIP-Bromid und zerstören so das Reagenz (Schema 76).



Schema 76

Diese Reaktion wird auch bei Diethylether beobachtet, nur ist sie dort sehr viel langsamer. In DCM und Pentan ist das Reagenz stabil. Das (-)-Ipc₂BH wird nach beendeter Kristallisation mit Diethylether gewaschen und an der Ölpumpe getrocknet. Anschließend wird es in DCM suspendiert und mit einer Lösung von Brom in DCM versetzt. Hierbei löst sich der Feststoff über Nacht bei RT auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das (-)-DIP-Bromid in Form eines leicht gelblichen Feststoffs erhalten. Aufgrund der bei diesem Reagenz wahrscheinlich noch stärker ausgeprägten Sauerstoffempfindlichkeit wurde eine 2 M Lösung in DCM hergestellt, so daß eine leichtere Dosierung und Handhabung unter Schutzgasatmosphäre möglich war.

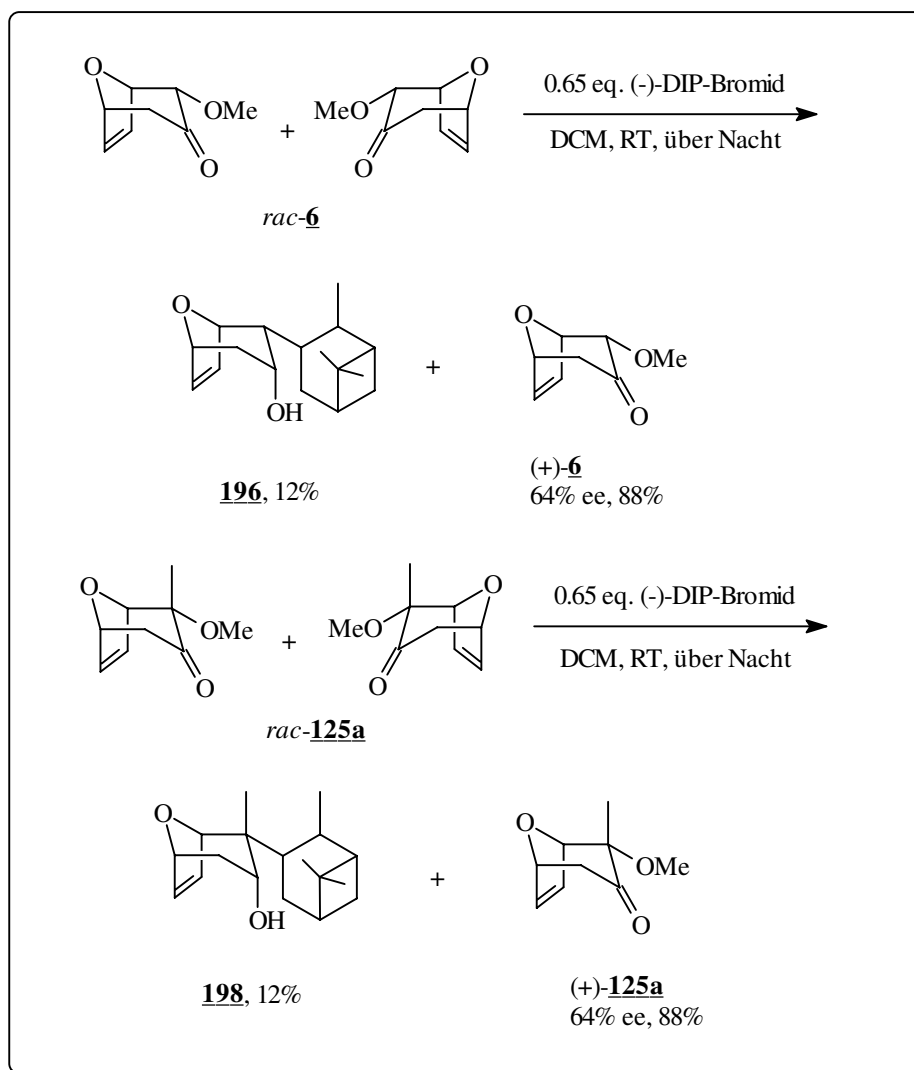
Mit 1.0 Equivalenten dieser Lösung wurde nun 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**195**) umgesetzt und in diesem Fall war die Bildung des Alkohol zu beobachten (Schema 77).



Schema 77

Es entstanden 19% Alkohol **204** (38% der theoretisch möglichen Menge) und es wurden 56% des Ketons reisoliert. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte auch in diesem Fall über die Mosherester, wobei das Keton vorher mit L-Selektrid[®] zum axialen Alkohol reduziert wurde. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Brown, der immer ein Gemisch der epimeren Alkohole isolierte, wurde hier ausschließlich der axiale Alkohol gebildet, wie durch den Vergleich der spektroskopischen Daten mit dem aus der L-Selektrid[®]-Reduktion erhaltenen Alkohol gezeigt werden konnte. Der in der Reaktion entstandene Alkohol hat einen ee >98%, das nicht umgesetzte Keton von 71%. Da der Enantiomerenüberschuß des gebildeten Alkohols schon sehr gut war, aber die chemische Ausbeute noch nicht, wurden noch weitere Versuche durchgeführt. Es sollte außerdem gezeigt werden, daß diese Reaktion auch in größerem Maßstab durchführbar ist. Dazu wurde eine frische (-)-DIP-Bromid-Lösung hergestellt. Die Reaktion wurde im fast siebenfachen Ansatz mit 0.7 Equivalenten der Lösung durchgeführt. Dabei wurden 26% des Alkohols (51% der theoretischen Menge) isoliert (auch in diesem Fall mit einem ee >98%) und 65% des Ketons reisoliert. In einer weiteren Reaktion wurde 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**195**) mit 1.0 Equivalenten der Lösung (3.3 mmol) umgesetzt. Nun wurden 28% des Alkohol (56% der theoretischen Menge) isoliert und 51% des Bicycloketons reisoliert. Der ee des Alkohols war auch in diesem Fall >98%. Außerdem wurden 1.7 mmol Isopinocampheol isoliert, das bedeutet, daß tatsächlich nicht 1.0 Equivalente an Reagenz eingesetzt wurden, sondern nur 0.5 Equivalente, da bereits die Hälfte durch Luftsauerstoff oxidiert war. Also tritt auch bei Verwendung von (-)-DIP-Bromid das Problem der Autooxidation des Reagenzes auf, so daß auch hier keine richtige Dosierung möglich ist, wenn nicht vor Benutzung des Reagenzes der Gehalt an bereits oxidierten (-)-DIP-Bromid festgestellt wird.

Auch die beiden anderen Bicycloketone wurden noch einmal mit (-)-DIP-Bromid umgesetzt, und zwar mit jeweils 0.65 Equivalenten der Lösung (Schema 78). In beiden Fällen lief die Reaktion wesentlich sauberer ab als bei Verwendung des (-)-DIP-Chlorids, es wurde lediglich das Substitutionsprodukt gebildet und das nicht umgesetzte Keton blieb in 88% zurück. Der Enantiomerenüberschuß betrug in beiden Fällen 64% ee.



Schema 78

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bereits 50% des Reagenzes, wie im obigen später durchgeführten Experiment festgestellt wurde, oxidiert waren, wurden also nur 0.325 Äquivalente eingesetzt.

Wie an diesen Beispielen deutlich wird, muß folglich ein Weg gefunden werden, den Gehalt der Lösung an aktivem Reagenz zu bestimmen, damit die richtige Menge an (-)-DIP-Bromid zugegeben werden kann, um möglichst 50% des gewünschten Enantiomers zu erhalten.

Anhand der Mosherester war es auch möglich die absolute Konfiguration der Bicyclen zu bestimmen (Abb. 14).

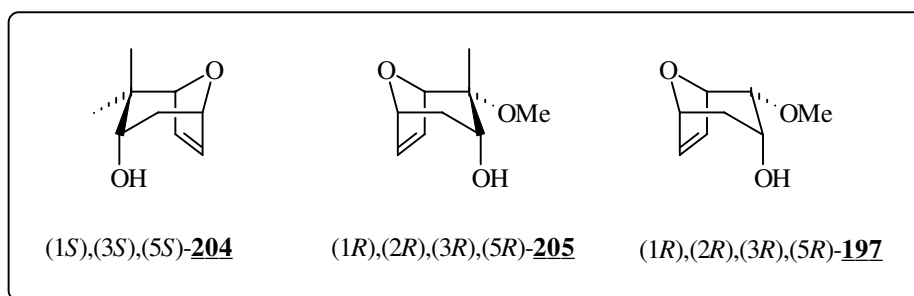


Abb. 14

Im Falle der Umsetzung von 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**195**) hat der bei der Reaktion gebildete Alkohol die absolute Konfiguration (1*S*),(3*S*),(5*S*). Bei der Reaktion der anderen beiden Bicyclen, erweist sich im Falle des 2β-Methyl-2α-methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**125a**) die Konfiguration des nicht umgesetzten und anschließend mit L-Selektrid[®] reduzierten Ketons als (1*R*),(2*R*),(3*R*),(5*R*) und analog für das nicht umgesetzte Enantiomer von 2α-Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**6**) als (1*R*),(2*R*),(3*R*),(5*R*). Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß durch das (-)-DIP-Bromid/Chlorid der all-*S*-konfigurierte Bicyclus zum *S*-konfigurierten Alkohol abreagiert, während der all-*R*-konfigurierte Bicyclus nicht umgesetzt wird. Diese Beobachtungen entsprechen auch denen von Brown⁷⁷, daß bei einer einfachen asymmetrischen Reduktion durch das (-)-Reagenz der *S*-konfigurierte Alkohol gebildet wird und daß bei den kinetischen Resolutionen mit dem (-)-Reagenz das *R*-Enantiomer nicht bzw. sehr viel langsamer umgesetzt wird. Erklären läßt sich dies mit dem matched/mismatched-pair-Prinzip. Dabei bilden das (-)-Reagenz und das (*S*)-Keton und das (+)-Reagenz und das (*R*)-Keton ein matched-pair, wohingegen das (-)-Reagenz und das (*R*)-Keton sowie das (+)-Reagenz und das (*S*)-Keton mismatched-pairs bilden. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dabei für matched-pairs wesentlich höher als für mismatched-pairs. Bei den von Brown untersuchten Fällen entsteht bei den mismatched-pairs immer auch der epimere Alkohol, so daß er in allen Fällen ein Gemisch aus drei Alkoholen isoliert, von denen zwei enantiomer und zwei diastereomer zueinander sind. Dies wird bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Beispielen nicht beobachtet. In allen Fällen entsteht ausschließlich der axiale Alkohol und niemals der equatoriale. Bei Umsetzung von 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**195**) mit dem (-)-Reagenz reagiert nur das (*S*)-Keton, wohingegen Brown unabhängig von den eingesetzten Equivalenten immer die Bildung beider Enantiomere, sowie eines Diastereomeren beobachtet.

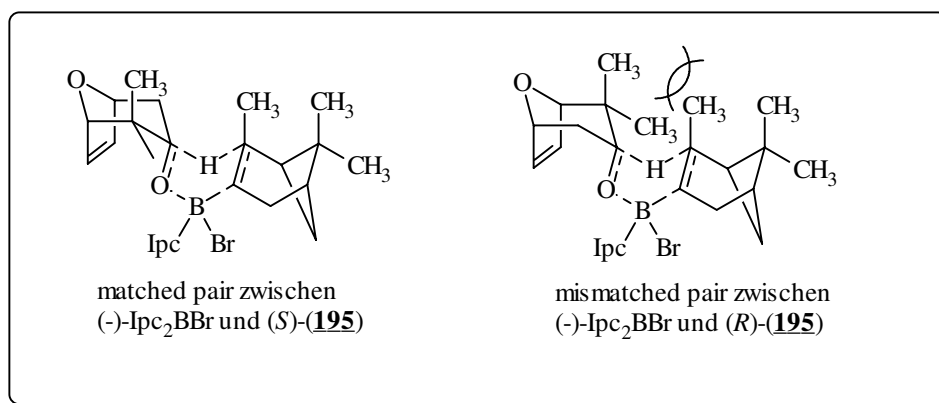


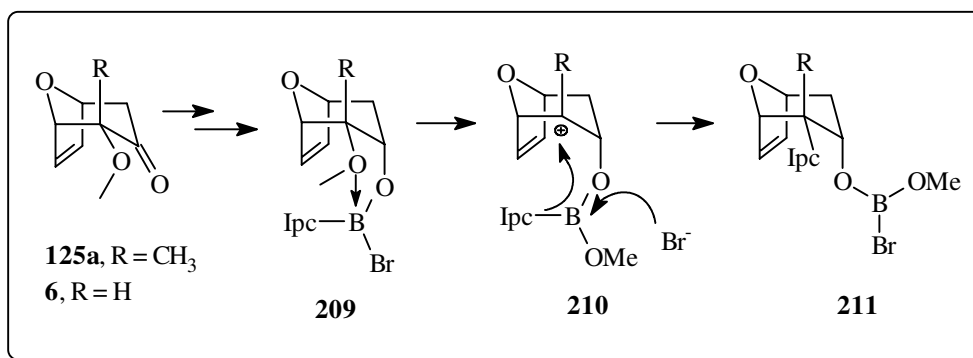
Abb. 15

Im Falle der Reaktion des 2α-Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**6**) mit (-)-DIP-Chlorid, wo auch die Bildung des Alkohols in sehr schlechten Enantiomerenüberschüssen beobachtet wird, entsteht ebenfalls ausschließlich der axiale Alkohol. Diese Präferenz der Bildung des axialen Alkohols läßt sich mit der konkav-konvex-Lenkung des bicyclischen Ketons erklären, bei der das Hydridion dieses sterisch anspruchsvollen Reagenzes bevorzugt

⁷⁷ (a) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 95. (b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 88.

von der konvexen Seite des bicyclischen Gerüsts in die Ketofunktion hineingereicht wird, was zur Bildung des axialen Alkohols führt.

Mit einer Erweiterung der in Abb. 15 dargestellten Übergangszustände läßt sich auch die Bildung der Substitutionsprodukte beim Einsatz der methoxysubstituierten Bicycloketone erklären. Da in beiden Fällen beim Substitutionsprodukt die Ketofunktion zum Alkohol reduziert wurde, läßt sich daraus schließen, daß der Austausch des Methoxyrests gegen den Pinenrest eine Folgereaktion ist.



Außerdem besitzt Bor lewis-saure Eigenschaften, so daß sich die bei Zwischenstufe **209** (Schema 79) formulierte Interaktion postulieren läßt. Auf diese Weise wird das Kation **210** erzeugt, wo nun der Pinenrest unterstützt durch das Bromidion von unten in das bicyclische Gerüst hineingereicht wird. Weiterhin wurde beobachtet, daß die Bildung des Substitutionsprodukt bei Bicyclus **125a** ($R = \text{CH}_3$) ausschließlich stattfindet, bei Bicyclus **6** ($R = \text{H}$) nur zum Teil. Dies läßt sich mit der unterschiedlichen Stabilität der intermediär gebildeten Kationen erklären: Im Falle von **6** ($R = \text{H}$) entsteht ein sekundäres Carbokation, im Falle von **125a** ($R = \text{CH}_3$) ein tertiäres. Da tertiäre Kationen stabiler sind, sich demzufolge also leichter bilden, wird bei **125a** ($R = \text{CH}_3$) das Substitutionsprodukt also bevorzugt gebildet.

4.3.3 Zwischenfazit

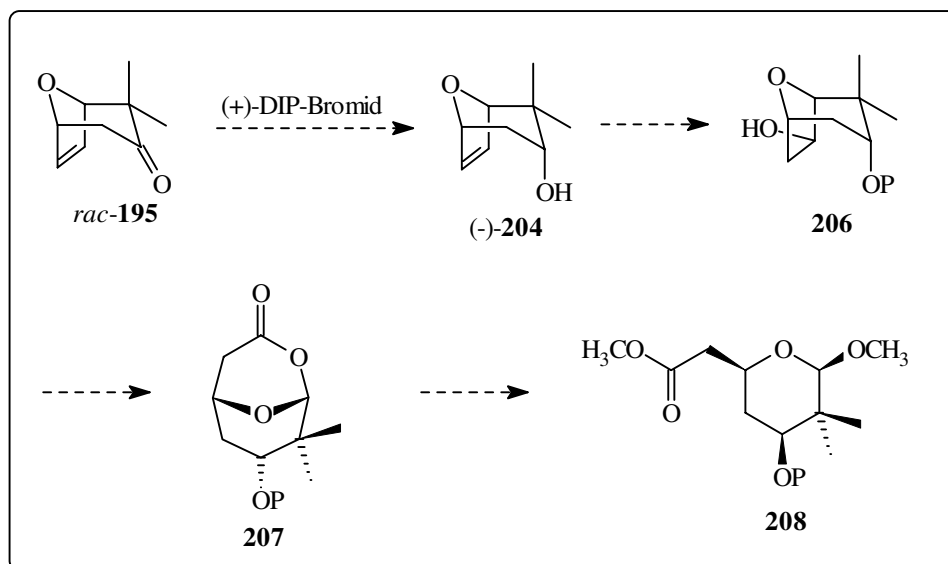
Mit der im vorangegangenen Kapitel diskutierten Methode ist es gelungen, auf chemischem Wege racemische Gemische zu trennen. Dies konnte bedingt durch die Struktur des bicyclischen Gerüsts wesentlich selektiver geschehen als bei den von Brown untersuchten Verbindungen. Die beobachtete Selektivität ist das Ergebnis einer doppelt asymmetrischen Induktion. Das Reagenz und das Substrat bilden matched bzw. mismatched pairs, wobei bei den in dieser Arbeit untersuchten Fällen ausschließlich das matched pair reagiert. Mit Hilfe dieses Prinzips ist eine Vorhersage möglich, welches Reagenz zu welchem Alkohol führen wird. Beim 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte durch die Reaktion mit (-)-DIP-Bromid enantioselektiv der axiale Alkohol dargestellt werden unter ausschließlicher Reaktion des all-(S)-konfigurierten Bicycloketons. Der entsprechende all-(R)-konfigurierte Alkohol würde also bei Umsetzung mit (+)-DIP-Bromid erhalten werden. Beim Umsatz von 2 β -Methyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und 2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit (-)-DIP-Chlorid konnte jeweils das nicht umgesetzte all-

(*R*)-konfigurierte Bicycloketon enantiomerenrein erhalten werden. Auch hier reagiert selektiv der all-(*S*)-konfigurierte Bicyclus mit dem (-)-Reagenz, aber leider nicht zum gewünschten axialen Alkohol, sondern nur zu dem pinensubstituierten Alkohol. Dennoch ist auch hier die Racematspaltung gelungen. Lediglich die Menge an zugesetztem Reagenz muß unterschiedlich gewählt werden. Beim den methoxysubstituierten Bicyclen sollte sie so groß sein, daß mehr als 50% umgesetzt werden, wohingegen beim dimethylsubstituierten Bicyclus gerade so viel Reagenz zugesetzt werden sollte, daß weniger als 50% umgesetzt werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, daß für die Racematspaltungen das DIP-Bromid das Reagenz der Wahl ist, da die Darstellung wesentlich einfacher ist als beim DIP-Chlorid. Weiterhin läßt sich hier die optische Reinheit des Reagenzes erhöhen, weil es nicht *in situ* präpariert wird. Es besitzt eine wesentlich höhere Aktivität, so daß auch weniger reaktive Bicycloketone umgesetzt werden können, außerdem die Reaktionen verlaufen wesentlich sauberer, was die Isolierung der Produkte vereinfacht.

4.3.4 Anwendungspotential der kinetischen Resolution in der Naturstoffsynthese

Es konnte gezeigt werden, daß mit dieser Methode enantiomerenreine Bicyclen zugänglich sind, doch sind die chemischen Ausbeuten noch nicht optimal. Dies hängt mit der extremen Sauerstoffempfindlichkeit des Reagenzes zusammen, da bereits während der Darstellung ein Teil oxidiert wird und so die tatsächliche Konzentration des Reagenzes in der Vorratslösung unbekannt ist, was die exakte Dosierung schwierig macht. Obwohl die Lösung mehrere Monate im Eisfach aufbewahrt werden kann und immer noch aktiv ist, nimmt der Prozentsatz an oxidiertem Reagenz im Laufe der Zeit zu, so daß die reale Konzentration ständig abnimmt. Dieses Problem könnte durch stets frisch vorbereitetes Reagenz und die Bestimmung der Konzentration an aktivem Reagenz vor Einsatz der Lösung umgangen werden. Dies könnte folgendermaßen geschehen: Eine bestimmte Menge Lösung wird zur Zerstörung des Reagenzes mit einer stöchiometrischen Menge an Acetaldehyd versetzt. Durch anschließende nicht oxidativ Aufarbeitung mit Diethanolamin kann das Isopinocampheol freigesetzt werden. Die Menge an Isopinocampheol kann anschließend durch direkte Isolierung bestimmt werden oder aus der Rohsubstanz wird eine Lösung bestimmter Konzentration hergestellt und eine definierte Menge eines internen Standards zugegeben, so daß der Gehalt an Isopinocampheol gaschromatographisch bestimmt werden kann. Daraufhin sollte eine exakte Dosierung möglich sein. Weiterhin wäre die Benutzung entgaster Lösungsmittel empfehlenswert. Dies kann durch mehrfaches Gefrieren und Wiederauftauen unter Vakuum erreicht werden kann. Diese Methode läßt sich sicherlich problemlos auf anders substituierte Bicyclen übertragen, die nicht im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden. Dabei ist durch das matched/mismatched-pair-Prinzip eine Aussage darüber möglich, welches Reagenz eingesetzt werden muß, um das gewünschte Enantiomer in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Mit Hilfe dieser Methode ergibt sich eine sehr elegante Alternative zur Darstellung des C3 - C9-Fragments⁷⁸ von Bryostatin 1 (s. Kapitel 1.2).

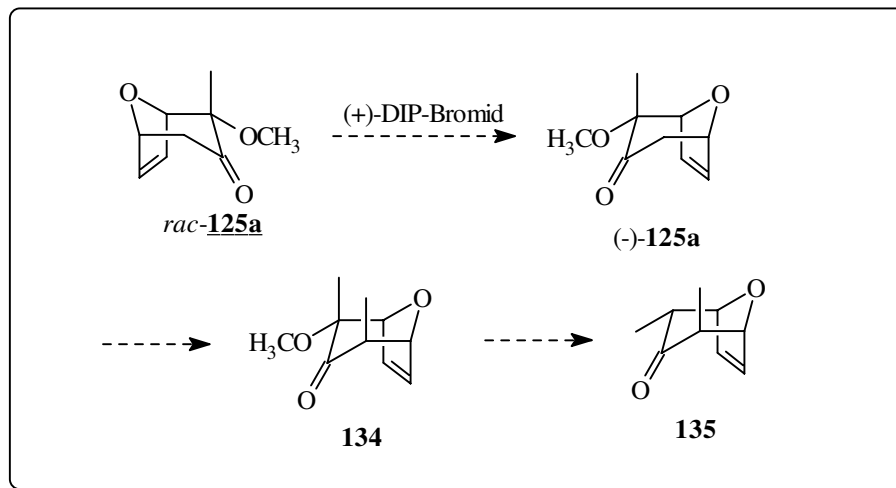
⁷⁸ Siehe hierzu: Weiß, J. Dissertation, Universität Hannover 1997.



Schema 80

Der Bicyclus *rac*-**195** wird im ersten Schritt der Racematspaltung unterworfen, dabei wird gleichzeitig die erforderliche axiale Hydroxygruppe an C-3 etabliert, die sonst in erst in einem weiteren Reaktionsschritt etabliert werden müßte (Schema 79). Alle weiteren Umsetzungen erfolgen dann bereits mit enantiomerenreinem Material. Die Schützung der OH-Gruppe und die anschließende asymmetrische Hydroborierung liefern Verbindung **206**. Der Alkohol **206** wird nun oxidiert und in das Lacton **207** überführt. Die saure Methanolyse liefert dann Verbindung **208**, den enantiomerenreinen Vorläufer des C3 - C9-Fragments von Bryostatin 1. Der enorme Vorteil dieser Darstellungsmethode gegenüber der bereits bekannten (s. Fußnote 78) liegt auf der Hand. Bei Verwendung von racemischem Startmaterial werden erst durch die asymmetrische Hydroborierung Diastereomere erzeugt, die dann aber frühestens auf der Lactonstufe (Verbindung (**207**)) getrennt werden können. Das bedeutet, daß bis zur fünften Stufe der Synthese 50% des 'falschen' Enantiomers mitgeschleppt und unnötigerweise umgesetzt werden, um dann verworfen zu werden. Wird hingegen die in dieser Arbeit entwickelte Racematspaltung eingesetzt, kann die Synthese bereits in der ersten Stufe mit enantiomerenreinem Material begonnen werden. Zugleich wird im Zuge der Racematspaltung die erforderliche axiale Hydroxygruppe eingeführt. Bei allen weiteren Schritten kann durch die frühe Racematspaltung natürlich die Hälfte aller Reagenzien eingespart werden. Dieser Synthesevorschlag stellt also eine wesentlich ökonomischere und elegantere Synthese des C3 - C9-Fragments von Bryostatin 1 dar.

Auch für die Darstellung des Bicyclus **135** wäre die hier entwickelte Racematspaltung eine elegante Möglichkeit zur enantiomerenreinen Synthese (Schema 81).



Schema 81

Hier wird das Keton (-)-**125a** benötigt, was nach der Methylierung würde den Bicyclus **134** liefern würde, der dann in der Samariumdiodid induzierten Entfernung der Methoxygruppe in den enantiomerenreinen Bicyclus **135** überführt werden könnte.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Das große Anwendungspotential von [4+3]-Cycloadditionsprodukten des Furans wurde in der Vergangenheit im Rahmen vieler Naturstoffsynthesen eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Durch die ständig steigende Anzahl an neu isolierten Naturstoffen mit mannigfaltigen Struktureinheiten wächst auch die Forderung nach neuen Substitutionsmustern der Edukte. Da sich Naturstoffe im allgemeinen durch eine hohe Zahl an Stereozentren auszeichnen, ist es für eine angestrebte Totalsynthese unerlässlich, eine effiziente Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Startmaterialien zur Hand zu haben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Bicyclenkonzept durch die Synthese neuer, unterschiedlich substituierter Bicycloketone zu erweitern. Außerdem sollten Wege zur enantiomerenreinen Darstellung von [4+3]-Cycloadditionsprodukten gefunden werden. Dies wurde durch die Mitentwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition sowie durch die kinetische Resolution von racemischen Bicycloketonen angestrebt.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollten neue Bicycloketone durch die Lewissäure-induzierte Cycloaddition α -alkoxysubstituierter Oxyallylkationen an unterschiedliche 4π -Komponenten dargestellt werden. Es konnte gezeigt werden, daß mit dieser Methode problemlos quartäre Zentren α zur Carbonylgruppe in sehr guten Ausbeuten aufgebaut werden können. Bei Verwendung von 2,5-Dimethylfuran als 4π -Komponente können in einem Reaktionsschritt sogar drei quartäre Zentren, von denen sich zwei an den Brückenköpfen befinden, etabliert werden. Die Generierung von α,α' -disubstituierten, sowie α,α,α' -trisubstituierten Bicyclen ist ebenfalls möglich, bei letzteren allerdings mit eher schlechter Ausbeute. Auch die Kombination der verschiedenen Oxyallylkationen mit den unterschiedlichen 4π -Komponenten war ohne weiteres möglich. Es konnte fernerhin gezeigt werden, daß die Ausbeuten sowie die Selektivitäten bezüglich axial und equatorial angeordneter Substituenten über die Lösungsmittelpolarität und die verwendete Lewissäure gesteuert werden können. Die Übertragung des Konzepts auf cyclische Oxyallylkationen und cyclische Acetale gelang leider nicht. Generell ist diese Methode zur Darstellung alkoxysubstituierter Bicyclen überaus flexibel, sowohl was die unterschiedlichen Oxyallylkationen als auch die eingesetzten Diene betrifft. In Erweiterung des Anwendungspotentials der alkoxysubstituierten Bicycloketone konnte anhand des 2-Methyl-2-methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on gezeigt werden, daß sich die Methoxygruppe in einer Samariumdiodid induzierten Reduktion unter Generierung des 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on entfernen läßt, wobei die axial angeordnete Methylgruppe dabei in die equatoriale Position übergeht.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit ging es um die Mit- und Weiterentwicklung einer asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition unter Verwendung α -alkoxysubstituierter Oxyallylkationen. Die chirale Induktion sollte hierbei mit Hilfe von 1-Phenylethanol herbeigeführt werden, indem es als chirales Auxiliar in Form eines gemischten Acetals in die $2\pi/3Z$ -Komponente eingeführt wurde. In Anlehnung an die von C. Stark erzielten Ergebnisse, konnte gezeigt werden, daß diese diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition mit Furan als 4π -Komponente auch mit höher substituierten Oxyallylkationen zu sehr guten Diastereoselektivitäten führt und damit der Zugang zu vielfältig substituierten diastereomerenreinen 8-Oxabicyclen möglich ist. Bei Verwendung von enantiomerenreinem 1-Phenylethanol können diese Systeme enantioselektiv aufgebaut werden, so daß diese 8-Oxabicyclen dann als Startmaterialien für die Naturstoffsynthese eingesetzt werden können.

Mit der Übertragung auf andere Oxyallylkationen konnte die hohe Flexibilität dieser neuen, synthetisch wertvollen Methode unter Beweis gestellt werden, mit deren Hilfe im einem Schritt drei bis vier Stereozentren in relativer und absoluter Konfiguration aufgebaut werden können. Weiterhin konnte durch die Änderung des chiralen Auxiliars von 1-Phenylethanol zu 1-(Naphth-2yl-)ethanol die Diastereoselektivität für die Cycloaddition des von 1,1-Dimethoxyacetone abgeleiteten Oxyallylkations an Furan von 76% de auf 100% de gesteigert werden. Die nachfolgende Übertragung dieser Cycloaddition auf den Einsatz von enantiomerenreinem (1*R*)-(Naphth-2yl-)ethanol lieferte das enantiomerenreine (2*R*)-1-(Naphth-2yl-ethoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (100% ee) in 50%iger Ausbeute. Somit ist an diesem System, die erste und bislang einzige bekannte [4+3]-Cycloaddition gelungen, die mit 100%iger Enantioselektivität verläuft. Da bereits mit 1-Phenylethanol bei den höher substituierten Oxyallylkationen bessere Diastereoselektivitäten als beim Stammsystem erzielt werden können, sollten auch die auf diese Weise generierten Bicyclen bei Verwendung von 1-(Naphth-2yl-)ethanol als chiraalem Auxiliar mit 100%iger Diastereo- und Enantioselektivität aufgebaut werden können. Mit dieser neuen, hochflexiblen Methode konnte eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden, daß nun auch nicht-*meso* Bicyclen diastereo- und enantioselektiv zugänglich sind, so daß sie in der Naturstoffsynthese zum Einsatz kommen können.

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit sollten enantiomerenreine Bicycloketone durch kinetische Resolution dargestellt werden. Dies wurde durch die asymmetrische Reduktion mit (-)-Diisopinocampheylchloroboran und -bromoboran an drei verschiedenen Bicycloketonen erreicht. Bedingt durch die Struktur des bicyclischen Gerüsts konnte dies wesentlich selektiver als bei literaturbekannten Beispielen geschehen. Die beobachtete Selektivität ist dabei das Ergebnis einer doppelt asymmetrischen Induktion. Das Reagenz und das Substrat bilden *matched* und *mismatched pairs*, wobei bei den in dieser Arbeit untersuchten Fällen ausschließlich das *matched pair* reagiert. Auf diese Weise ist eine Voraussage möglich, welches Reagenz zu welchem Alkohol führen wird. Beim 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte durch die Reaktion mit (-)-DIP-Bromid enantioselektiv der axiale Alkohol (>98% ee) unter ausschließlicher Reaktion des all-(*S*)-konfigurierten Bicycloketons dargestellt werden. Der entsprechende all-(*R*)-konfigurierte Alkohol würde also bei Umsetzung mit (+)-DIP-Bromid erhalten werden. Beim Umsatz von 2β-Methyl-2α-methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und 2α-Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit (-)-DIP-Chlorid konnte jeweils das nicht umgesetzte all-(*R*)-konfigurierte Bicycloketon (>98% ee) enantiomerenrein erhalten werden. Auch hier reagiert selektiv der all-(*S*)-konfigurierte Bicyclus mit dem (-)-Reagenz, aber leider nicht zum gewünschten axialen Alkohol, sondern nur zu dem pinensubstituierten Alkohol. Dennoch ist auch hier die Racematspaltung gelungen.

Mit der in dieser Arbeit gelungenen Erweiterung des Bicyclenkonzepts auf neue, unterschiedlich substituierte Bicyclen, die, entweder durch die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit entwickelten enantioselektiven [4+3]-Cycloaddition oder durch die kinetische Resolution mit DIP-Bromid, auch enantiomerenrein zugänglich sind, konnte ein wertvoller Beitrag zur enantiomerenreinen Darstellung neuer bicyclischer Systeme für den Einsatz in der Naturstoffsynthese geleistet werden.

6. Versuchsbeschreibungen und Charakterisierung der Verbindungen

6.1. Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker gemessen. Als interner Standard diente, soweit nicht anders angegeben, Tetramethylsilan (TMS). Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die chemische Verschiebung ist in ppm auf der δ -Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, m = Multiplett, b = breites Signal

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den o. g. Geräten bei 50 bzw. 100 MHz mit TMS als internem Standard gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, CDCl₃ eingesetzt. Alle Spektren sind nach der APT- oder DEPT-Methode erstellt worden. Mit der verwendeten APT-Meßtechnik tritt keine Signalaufspaltung auf. Sekundäre und quartäre Kohlenstoffzentren werden als positive Signale (up, „u“) und primäre und tertiäre Kohlenstoffzentren als negative Signale (down, „d“) aufgenommen.

Infrarotspektren (IR) wurden entweder in CHCl₃ mit dem Elektrophotometer 580 oder als KBr-Preßling bzw. als Kapillarfilm mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm⁻¹] angegeben.

Massenspektren (MS) wurden mit den Geräten MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Meßtemperatur ist jeweils angegeben. Es sind jeweils die m/z-Verhältnisse angegeben, wobei die Signalintensitäten in Prozent des Basispeaks aufgeführt sind.

Schmelzpunkte sind mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen worden und wurden nicht korrigiert.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 bei Raumtemperatur ermittelt. Das monochromatische Licht hatte eine Wellenlänge von 589 nm (Natrium D-Linie). Die Konzentration (in g/ 100 ml) ist jeweils angegeben.

Gaschromatogramme sind mit einem HP 5890-II oder einem VARIAN 3300 mit Kapillarsäule und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 30 - 60 μ m) der Firma T. J. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Anfärbereagenzien wurden Vanillin-, DNPH-, Cer- und Kaliumpermanganatlösungen verwendet.

Lösungsmittel wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel sind nach literaturbekannten Vorschriften⁷⁹ getrocknet und über Molsieben, CaH₂ oder Na gelagert worden. THF wurde über Na/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt, sofern Abwesenheit von Wasser gewährleistet sein sollte.

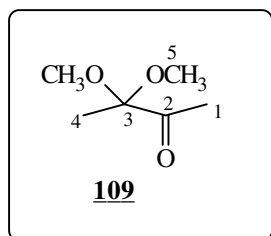
Atomlagen sind z. T. willkürlich und nicht den IUPAC-Regeln entsprechend numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

⁷⁹ Perin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Etd., Pergamon Press Oxford, 1988.

6.2 Versuchsbeschreibungen

6.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.2.1

3,3-Dimethoxy-butan-2-on



14.7 ml Trimethylsilylchlorid (116 mmol) werden in 140 ml abs. Methanol vorgelegt. Dann werden 10.2 ml Diacetyl (116 mmol) bei RT dazugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird nun auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, die ein Drittel des Volumens an 2 M Natronlauge enthält gegossen und das Produkt mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Sdp.: 44°C/20 mbar

Ausbeute: 12 g (91 mmol), 78%

Status: leicht gelbliche Flüssigkeit
 $C_6H_{12}O_3$ [132.16 g/mol]

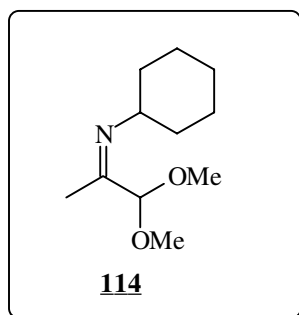
IR (kap. Film): 3272, 2980, 2940, 1728, 1456, 1408, 1380, 1348, 1280, 1192, 1104, 1080, 988, 948, 908

1H -NMR(200 MHz): 3.24 (s, 6H, H-5), 2.23 (s, 3H, H-1), 1.37 (s, 3H, H-4)

^{13}C -NMR(50 MHz): 207.14 (u, C-2), 102.49 (u, C-3), 49.71 (d, C-5), 25.84 (d, C-1), 19.59 (d, C-4)

MS(RT): kein M^+ , 101 (M^+ - OCH_3 , 49), 89 (100), 73 (27)

Cyclohexylimin von Pyruvaldehyddimethylacetal



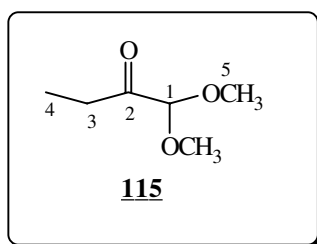
10 g Calciumchlorid werden in 100 ml Diethylether vorgelegt, dann werden nacheinander 11.49 ml Cyclohexylamin (100.8 mmol) und 10.25 ml Pyruvaldehyddimethylacetal (84 mmol) hinzugegeben und die Suspension über Nacht bei RT gerührt. Man filtriert vom Calciumchlorid ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 112°C/20 mbar

Ausbeute: 10.53 g (53 mmol), 63%

Status: farblose ölige Flüssigkeit
 $C_{11}H_{21}O_2N$ [199.29 g/mol]

Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit dieser Zwischenstufe wurde auf eine spektroskopische Untersuchung verzichtet.

1,1-Dimethoxy-butan-2-on



Aus 8.3 ml Diisopropylamin (64 mmol) und 40 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (64 mmol) wird in 100 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Man läßt 10 min rühren und kühlt dann auf -78°C ab. Nun werden 10.5 g des Cyclohexylimins (53 mmol) dazugetroffen und 30 min gerührt. Dann werden 5 ml Methyljodid (80 mmol) dazugetroffen und weitere 4 h bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird nun zur Hydrolyse des Imins mit 3%iger Schwefelsäure geschüttelt, anschließend wird zur Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Ether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, 20% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 4.6 g (35 mmol), 66%

Status: leicht gelbliche Flüssigkeit
 $C_6H_{12}O_3$ [132.16 g/mol]

IR (kap. Film): 3496, 3440, 3336, 3308, 3276, 2996, 2944, 2836, 1732, 1456, 1436, 1420, 1356, 1196, 1152, 1132, 1044, 960, 884, 600

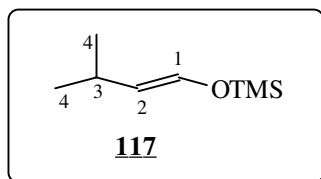
1H -NMR(200 MHz): 4.50 (s, 1H, H-1), 3.41 (s, 6H, H-5), 2.59 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-3), 1.06

(t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 206.26 (u, C-2), 104.15 (d, C-1), 54.70 (d, C-5), 30.69 (u, C-3), 7.00 (d, C-4)

MS(RT): kein M^+ , 101 (M^+-OCH_3 , 6), 89 (2), 75 (100)

Isovaleraldehydtrimethylsilylenolether



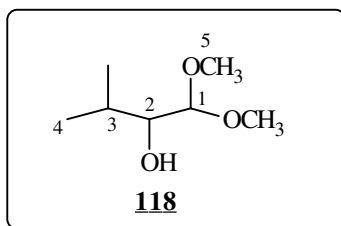
100 ml abs. DMF und 77 ml abs. Triethylamin (0.56 mol) werden in einem 3-Hals-Kolben mit Rückflußkühler vorgelegt. (Wichtig: Alle Schliffe mit Teflonband umwickeln!) Dann werden nacheinander 35 ml TMSCl (0.28 mol) und 25 ml Isovaleraldehyd (0.23 mol) hinzugegeben. Anschließend wird für drei Tage auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Petrolether verdünnt und dreimal mit eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit Petrolether rückextrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen schnell nacheinander mit eiskalter 1 M Salzsäure und eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand unter Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 65°C/20 mbar

Ausbeute: 19.36 g, 53%, cis/trans-Gemisch der Enolether (1 : 1.1)

Status: farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{OSi}$ [158.32 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 6.16 (dd, $J=1$ Hz, 12 Hz, 1H, H-1_{trans}), 6.0 (dd, $J=1$ Hz, 6 Hz, 1H, H-1_{cis}), 4.95 (dd, $J=8$ Hz, 12 Hz, 1H, H-2_{trans}), 4.33 (dd, $J=6$ Hz, 9 Hz, 1H, H-2_{cis}), 2.78 (m, 1H, H-3_{trans}), 2.2 (m, 1H, H-3_{cis}), 0.96 (d, $J=4$ Hz, 6H, H-4_{trans}), 0.92 (d, $J=4$ Hz, 6H, H-4_{cis}), 0.16 (s, 9H, TMS_{trans}), 0.15 (s, 9H, TMS_{cis})

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 137.57 (d, C-1_{trans}), 135.84 (d, C-1_{cis}), 119.75 (d, C-2_{trans}), 119.39 (d, C-2_{cis}), 27.24 (d, C-3_{trans}), 23.56 (d, C-4_{trans}), 23.45 (d, C-3_{cis}), 23.16 (d, C-4_{cis}), -0.55 (d, TMS_{trans}), -0.67 (d, TMS_{cis})

1,1-Dimethoxy-3-methyl-butan-2-ol

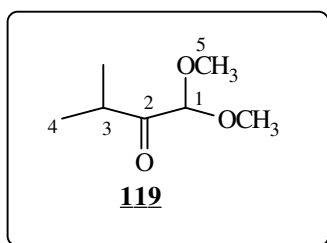
16.64 g *m*-CPBA (67.5 mmol, 70%ig), werden in 140 ml DCM suspendiert. Dann werden bei 0°C 7.12 g Valeraldehydtrimethylsilylenolether (45 mmol) dazugetropt und bei RT über Nacht gerührt. Es wird von ausgefallener Benzoesäure abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in 42 ml Methanol aufgelöst und dann 6.2 ml *ortho*-Ameisensäuretrimethylester (56.25 mmol) und 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben. Anschließend wird erneut bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ether = 2:1).

Ausbeute: 5 g (34 mmol), 76%

Status: farblose Flüssigkeit
 $C_7H_{16}O_3$ [148.20 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 4.24 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-1), 3.42 (m, 7H, H-5, H-2), 2.65 (bs, 1H, -OH), 1.88 (ddq, $J=4$ Hz, 7 Hz, 7 Hz, 1H, H-3), 0.99 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-5), 0.92 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-5)

^{13}C -NMR(50 MHz): 105.18 (d, C-1), 74.90 (d, C-2), 54.61 (d, C-5), 54.47 (d, C-5), 29.22 (d, C-3), 19.73 (d, C-4), 16.27 (d, C-4)

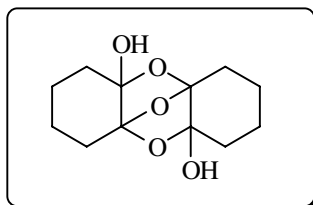
1,1-Dimethoxy-3-methyl-butan-2-on

16.25 g PCC auf Kieselgel (32 mmol) werden in 200 ml DCM suspendiert. Dann werden 3.16 g 1,1-Dimethoxy-3-methyl-butan-2-ol (21.3 mmol) dazugetropt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über eine kurze mit trockenem Kieselgel gefüllte Säule von Chromresten befreit und das Produkt mit Ether eluiert. Anschließend wird das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

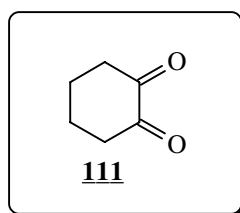
| | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ausbeute: | 1.84 g (12.6 mmol), 59% |
| Status: | farblose Flüssigkeit $C_7H_{14}O_3$ [146.19 g/mol] |
| IR (kap. Film): | 3092, 2976, 2936, 2876, 2836, 2760, 2656, 2560, 1708, 1472, 1416, 1384, 1364, 1328, 1284, 1240, 1192, 1156, 1100, 1072, 980, 912 |
| 1H -NMR(400 MHz): | 4.62 (s, 1H, H-1), 3.40 (s, 6H, H-5), 3.02 (s, $J=6.8$ Hz, 1H, H-3), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, H-4) |
| ^{13}C -NMR(100 MHz): | 209.05 (u, C-2), 103.02 (d, C-1), 54.49 (d, C-5), 35.84 (d, C-3), 18.24 (d, C-4) |
| MS(RT): | 146 (M^+ , 1), 139 (68), 111 (32), 75 (100), 71(32) |
| HR-MS: | berechnet: 146.094294 gefunden: 146.094299 |

Cyclohexandion-1,2-hemihydrat



104 ml Cyclohexanol (1 mol) werden langsam (!) unter Eis/Kochsalz-Kühlung zu 50%iger Salpetersäure getropft. (Extrem exotherme Reaktion!) Nach beendeter Zugabe wird für 2-3 h Luft über die Reaktionslösung geleitet. Der Feststoff wird abgesaugt, in Ether suspendiert, erneut abgesaugt und an der Luft getrocknet.

| | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ausbeute: | 75.63 g (312 mmol), 63% |
| Status: | weißer Feststoff $C_{12}H_{18}O_5$ [242.27 g/mol] Smp.: 114°C |
| IR (KBr): | 3434, 2937, 2865, 1439, 1422, 1388, 1370, 1354, 1266, 1245, 1218, 1192, 1115, 1082, 1062, 1043, 1013, 976, 967, 922, 887, 839, 799, 754, 737, 681, 623, 600, 559, 520, 502 |

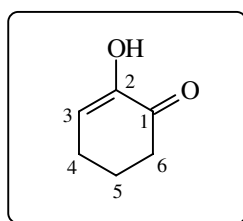
Cyclohexan-1,2-dion

33.23 g Cyclohexandion-1,2-hemihydrat (137 mmol) werden in 500 ml 10%iger Salzsäure 2 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Natriumchlorid gesättigt und über Nacht kontinuierlich mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 75-77°C/20 mbar

Ausbeute: 17.46 g (156 mmol), 56%

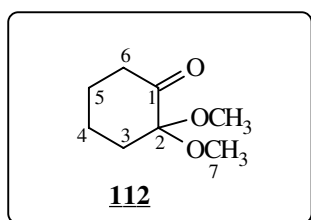
Status: farbloses Öl, erstarrt im Kühlschrank zu weißem Feststoff
 $C_6H_8O_2$ [112.13 g/mol]

Spektroskopische Daten (eine Carbonylgruppe liegt vollständig enolisiert vor):



1H -NMR(200 MHz): 6.23 (bs, 1H, -OH), 6.15 (t, $J=5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.53 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, H-6), 2.40 (dt, $J=5.0$ Hz, 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.00 (qt, $J=6.0$ Hz, 2H, H-5)

^{13}C -NMR(50 MHz): 195.54 (u, C-1), 146.94 (u, C-2), 118.54 (d, C-3), 36.34 (u, C-6), 23.69 (u, C-4), 23.02 (u, C-5)

1,1-Dimethoxycyclohexan-2-on

0.57 ml Trimethylsilylchlorid (4.5 mmol) werden in 5 ml abs. Methanol vorgelegt. Dann werden 0.5 g 2,2-Dimethoxycyclohexanon (4.5 mmol) bei RT dazugetropt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird nun auf Wasser gegossen und das Produkt mit

DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ether = 2:1).

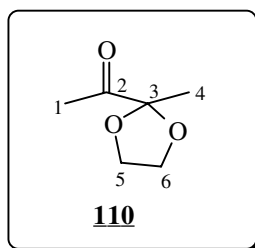
Ausbeute: 332 mg (2.1 mmol), 46%

Status: farbloses Öl
 $C_8H_{14}O_3$ [158.20 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 3.25 (s, 6H, H-7), 2.52 (m, 2H, H-6), 1.96 (m, 2H, H-3), 1.8 (m, 4H, H-4 + H-5)

^{13}C -NMR(50 MHz): 207.28 (u, C-1), 100.77 (u, C-2), 49.24 (d, C-7), 40.03 (u, C-6), 35.33 (u, C-3), 27.43 (u, C-5), 21.88 (u, C-4)

1-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-ethanon



7.36 ml Trimethylsilylchlorid (58 mmol) werden in 50 ml DCM vorgelegt. Dann wird eine Mischung aus 5.08 ml Diacetyl (58 mmol) und 3.23 ml Ethylenglykol (58 mmol) dazugetropt und 3 Tage bei RT gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 68°C/20 mbar

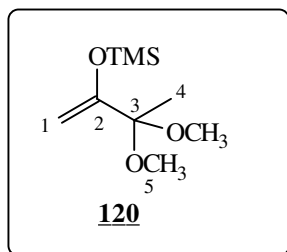
Ausbeute: 2.51 g (19.3 mmol), 33%

Status: farblose Flüssigkeit
 $C_6H_{10}O_3$ [130.14 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 4.0 (m, 4H, H-5 + H-6), 2.2 (s, 3H, H-1), 1.45 (s, 3H, H-4)

^{13}C -NMR(50 MHz): 205.90 (u, C-2), 107.66 (u, C-3), 65.89 (u, C-5), 65.52 (u, C-6), 24.30 (d, C-1), 20.57 (d, C-4)

6.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.2.2

Silylenolether von 3,3-Dimethoxy-butan-2-on

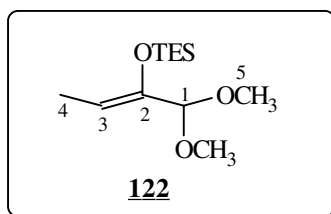
Aus 26.4 ml Diisopropylamin (204 mmol) und 127.5 ml 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (204 mmol) wird in 100 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Bei -78°C werden 22.5g 3,3-Dimethoxy-butan-2-on (170 mmol) dazugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor 32.4 ml Trimethylsilylchlorid (255 mmol) hinzugegeben werden. Man läßt weitere 2 h rühren und dann langsam auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die wäßrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 65°C/20 mbar

Ausbeute: 28.15 g, (138 mmol), 81%

Status: farblose Flüssigkeit
 $C_9H_{20}O_3Si$ [204.34 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 4.60 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-1), 3.14 (s, 6H, H-5), 1.33 (s, 3H, H-4), 0.20 (s, 9H, TMS)

^{13}C -NMR(50 MHz): 155.70 (u, C-2), 100.04 (u, C-3), 91.13 (u, C-1), 48.82 (d, C-5), 20.89 (d, C-4), 0.04 (d, TMS)

Silylenolether von 1,1-Dimethoxy-butan-2-on

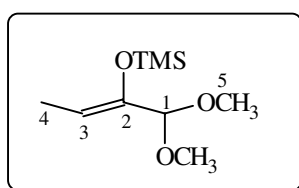
Aus 0.62 ml Diisopropylamin (4.8 mmol) und 3 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (4.8 mmol) wird in 2 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Bei -78°C abgekühlt werden 0.53 g 1,1-Dimethoxy-butan-2-on (4 mmol) dazugetropft und bei -78°C gerührt, bevor

0.81 ml Triethylsilylchlorid (4.8 mmol) hinzugegeben werden. Nach weiteren 6 h Rühren wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die wäßrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 0.6 g, 68%

Status: leicht gelbliche Flüssigkeit
 $C_{12}H_{26}O_3Si$ [246.42 g/mol]

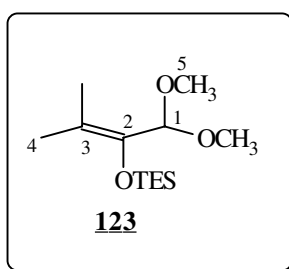
Nach obiger Vorschrift wird auch der TMS-Enolether dargestellt, dessen spektroskopische Daten im Folgenden angegeben sind.



1H -NMR(200 MHz): 4.91 (dq, $J=0.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H, H-3), 4.37 (t, $J=0.8$ Hz, 1H, H-1), 3.25 (s, 6H, H-5), 1.50 (dd, $J=0.8$ Hz, 6.8 Hz, 3H, H-4)

^{13}C -NMR(50 MHz): 145.97 (u, C-2), 105.49 (d, C-3), 103.29 (d, C-1), 53.44 (d, C-5), 10.00 (d, C-4), 0.42 (d, TMS)

Silylenolether von 1,1-Dimethoxy-3-methyl-butan-2-on



Aus 0.53 ml Diisopropylamin (4.1 mmol) und 2.6 ml Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 4.1 mmol) wird in 4 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. In einem weiteren Kolben werden in 2 ml abs. THF, 0.5 g 1,1-Dimethoxy-3-methyl-butan-2-on (3.4 mmol) und 0.85 ml Triethylsilylchlorid (5.1 mmol) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Dann wird die LDA-Lösung überkanüliert und anschließend 2.1 ml Triethylamin (15.3 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im Eisfach bei -30°C aufbewahrt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und

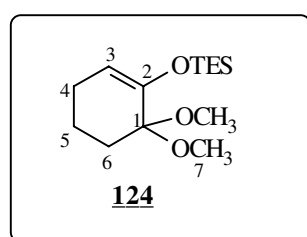
das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 577.8 mg (2.2 mmol), 65%

Status: leicht gelbliches Öl
 $C_{13}H_{28}O_3Si$ [260.45 g/mol]

Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der Verbindung wurde sie sofort in die [4+3]-Cycloaddition eingesetzt.

Silylenolether von 1,1-Dimethoxycyclohexan-2-on



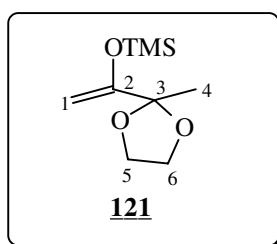
Aus 0.5 ml Diisopropylamin (3.84 mmol) und 2.4 ml Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 3.84 mmol) wird in 4 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. In einem weiteren Kolben werden in 2 ml abs. THF, 0.5 g 1,1-Dimethoxycyclohexan-2-on (3.2 mmol) und 0.8 ml Triethylsilylchlorid (4.8 mmol) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Dann wird die LDA-Lösung überkanuliert und anschließend 2 ml Triethylamin (14.4 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im Eisfach bei -30°C aufbewahrt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 387 mg (1.4 mmol), 44% (Das Produkt zersetzt sich z. T. wieder.)

Status: gelbliches Öl
 $C_{14}H_{18}O_3Si$ [272.46 g/mol]

1H -NMR(400 MHz): 3.87 (m, 1H, H-3), 3.20 (s, 3H, H-7), 3.18 (s, 3H, H-7), 1.75 - 1.25 (m, 6H, H-4 + H-5 + H-6), 0.97 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, $-Si(CH_2CH_3)_3$), 0.61 (q, $J=8.0$ Hz, 6H, $-Si(CH_2CH_3)_3$)

^{13}C -NMR: 100.79 (C_q , C-1), 68.81 (-CH, C-3), 47.49 (-OCH₃, C-7), 47.41 (-OCH₃, C-7), 31.10 (C_q , C-2), 27.52 (-CH₂, C-6), 22.14 (-CH₂, C-4), 19.61 (-CH₂, C-5), 6.88 ($-Si(CH_2CH_3)_3$), 5.16 ($-Si(CH_2CH_3)_3$)

Silylenolether von 1-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-ethanon

15 ml abs. DMF und 6.3 ml abs. Triethylamin (45.6 mmol) werden in einem 3-Hals-Kolben mit Rückflußkühler vorgelegt. (Wichtig: Alle Schiffe mit Teflonband umwickeln!) Dann werden nacheinander 2.89 ml TMSCl (22.8 mmol) und 2.5 g Ethylenglykolketal (19 mmol) hinzugegeben. Anschließend wird für drei Tage auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Petrolether verdünnt und dreimal mit eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit Petrolether rückextrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen schnell nacheinander mit eiskalter 1 M Salzsäure und eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand unter Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 75°C/20 mbar

Ausbeute: 2 g (9.9mmol), 52%

Status: farbloses Öl
 $C_9H_{18}O_3Si$ [202.33 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 4.5 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (m, 4H, H-5 + H-6), 1.42 (s, 3H, H-4), 0.15 (s, 9H, TMS)

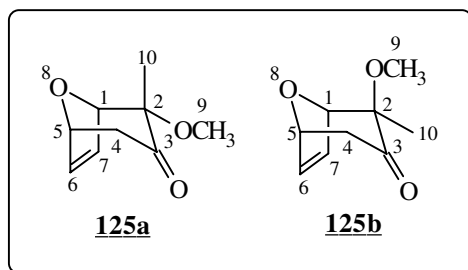
^{13}C -NMR(50 MHz): 156.38 (u, C-2), 106.96 (u, C-1), 89.83 (u, C-3), 65.72 (u, C-5), 64.63 (u, C-6), 20.72 (d, C-4), -0.05 (d, TMS)

6.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.3**A 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift: [4+3]-Cycloaddition**

In einer ausgeheizten und mit Stickstoff belüfteten Apparatur wird der Silylenolether als 1M Lösung in abs. DCM oder in Nitroethan vorgelegt und auf -78°C bzw. -100°C abgekühlt. Dann wird ein Äquivalent der 4 π -Komponente hinzugefügt und anschließend 0.1 Äquivalent der Lewissäure. Es wird bei der entsprechenden Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Ether verdünnt und auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die wäßrige Phase wird anschließend mehrfach (DC-kontrolliert) mit Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und 2 β -Methoxy-2 α -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

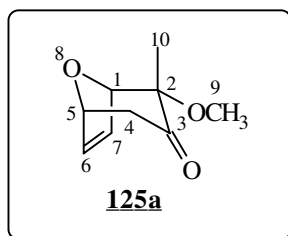


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **120** (2.5 mmol, 0.51 g), Furan (2.5 mmol, 0.18 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.25 mmol, 0.05ml) in 2.5 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 2.3 mmol, 92% insgesamt, 1.7 mmol equatorialer Methoxygruppe, 0.6 mmol axialer Methoxygruppe

Status: leicht gelbliche kristalline Feststoffe
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ [168.08 g/mol] Smp.: 53°C

Spektroskopische Daten für *2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (CHCl_3): 3676, 3428, 3000, 2956, 2912, 2836, 1720, 1456, 1408, 1368, 1336, 1236, 1172, 1112, 1084, 1044, 960, 932, 884, 856, 828, 620, 580

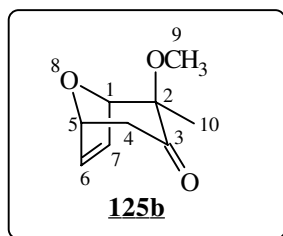
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 6.37 (dd, $J=1.8$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.28 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.98 (bdd, $J=1.0$ Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 4.64 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-1), 3.50 (s, 3H, H-9), 2.83 (dd, $J=4.5$ Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.28 (dd, $J=1.0$ Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.6 (s, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 208.21 (Cq, C-3), 133.95 (-CH, C-7), 132.49 (-CH, C-6), 84.85 (Cq, C-2), 83.54 (-CH, C-1), 78.15 (-CH, C-5), 54.24 (-OCH₃, C-9), 44.11 (-CH₂, C-4), 18.18 (-CH₃, C-10)

MS(RT): 168 (M^+ , 100), 153 (30), 136 (6), 125 (10), 111 (31), 100 (28), 86 (31), 77 (12), 72 (61), 68 (19)

HR-MS: berechnet:168.0786449 gefunden:168.0786216

Spektroskopische Daten für *2β-Methoxy-2α-methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (CHCl₃): 3676, 3428, 3000, 2960, 2912, 2832, 1716, 1460, 1404, 1372, 1336, 1172, 1116, 1084, 1048, 960, 928, 900, 828, 616, 570

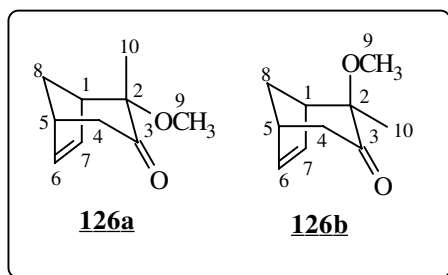
¹H-NMR(400 MHz): 6.41 (dd, *J*=1.8 Hz, 6 Hz, 1H, H-7), 6.2 (dd, *J*=1.8 Hz, 6 Hz, 1H, H-6), 5.2 (ddd, *J*=1.2 Hz, 1.8 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-5), 4.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, H-1), 3.2 (s, 3H, H-9), 3.01 (dd, *J*=4.8 Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.28 (dd, *J*=1.2 Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.1 (s, 3H, H-10)

¹³C-NMR(100 MHz): 203.81 (C_q, C-3), 136.7 (-CH, C-7), 130.13 (-CH, C-6), 84.29 (-CH, C-1), 81.92 (C_q, C-2), 77.89 (-CH, C-5), 51.94 (-OCH₃, C-9), 43.85 (-CH₂, C-4), 13.75 (-CH₃, C-10)

MS(RT): 168 (M⁺, 100), 153 (36), 136 (9), 125 (14), 108 (35), 100 (36), 95 (41), 86 (44), 81 (41), 72 (83), 68 (26)

HR-MS: berechnet:168.0786449 gefunden:168.0786216

2α-Methoxy-2β-methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und *2β-Methoxy-2α-methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*

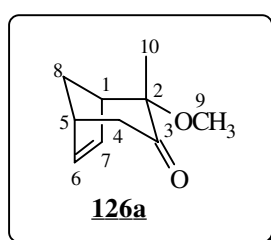


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **120** (2.5 mmol, 0.5 g), Cyclopentadien (2.5 mmol, 0.16 g) und Trimethylsilyltriflat (0.25 mmol, 0.05 ml) in 2.5 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 1.77 mmol, 71% insgesamt, 0.83 mmol equatorialer Methoxygruppe, 0.94 mmol axialer Methoxygruppe

Status: gelbliche Öle
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [166.10 g/mol]

Spektroskopische Daten für *2 α -Methoxy-2 β -methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (kap. Film): 3400, 3060, 2976, 2940, 2828, 1712, 1452, 1412, 1368, 1348, 1284, 1260, 1220, 1172, 1156, 1116, 1084, 1052, 1008, 968, 944, 924, 868, 844, 812, 784, 732, 632

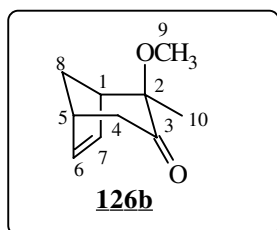
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 6.09 (m, 2H, H-6 + H-7), 3.39 (s, 3H, H-9), 2.97 (m, 1H, H-1), 2.85 (m, 1H, H-5), 2.54 (dd, $J=4$ Hz, 16 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.33 (dt, $J=4$ Hz, 16 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.1 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.93 (d, $J=12$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 1.43 (s, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 210.41 (u, C-3), 136.59 (d, C-7), 134.49 (d, C-6), 85.17 (u, C-2), 50.30 (d, C-1), 47.44 (d, C-5), 43.57 (u, C-4), 39.69 (u, C-8), 38.68 (d, C-9), 19.92 (d, C-10)

MS(RT): 166 (M^+ , 62), 138 (25), 123 (92), 109 (22), 101 (34), 91 (92), 81 (19), 77 (50), 72 (100), 66 (58)

HR-MS: berechnet: 166.0993803 gefunden: 166.0993734

Spektroskopische Daten für *2 β -Methoxy-2 α -methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (kap. Film): 3464, 3412, 3060, 2944, 2828, 1720, 1464, 1412, 1368, 1348, 1280, 1260, 1232, 1208, 1156, 1120, 1096, 1060, 992, 964, 912, 884, 872, 844, 808, 732

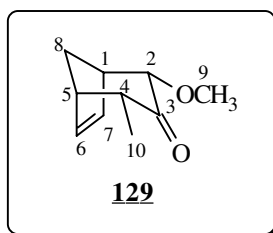
¹H-NMR(200 MHz): 6.16 (dd, $J=3$ Hz, 6 Hz, 1H, H-7), 5.9 (dd, $J=3$ Hz, 6 Hz, 1H, H-6), 3.17 (s, 3H, H-9), 2.79 (m, 2H, H-1 + H-5), 2.62 (dd, $J=3$ Hz, 16 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.44 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 2.24 (dt, $J=3$ Hz, 16 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.85 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.16 (s, 3H, H-10)

¹³C-NMR(50 MHz): 207.48 (u, C-3), 139.73 (d, C-7), 132.29 (d, C-6), 81.84 (u, C-2), 51.44 (d, C-1), 50.10 (d, C-5), 43.71 (u, C-4), 38.91 (d, C-9), 37.45 (u, C-8), 16.78 (d, C-10)

MS(RT): 166 (67), 138 (25), 123 (84), 109 (20), 102 (33), 91 (94), 86 (19), 77 (46), 72 (100), 66 (42)

HR-MS: berechnet: 166.0993803 gefunden: 166.0993734

2 α -Methoxy-4 α -methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **122** (2.5 mmol, 0.51 g), Cyclopentadien (2.5 mmol, 0.16 g) und Trimethylsilyltriflat (0.25 mmol, 0.05 ml) in 2.5 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 0.7 mmol, 28%

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [166.10 g/mol]

IR (kap. Film): 3424, 2942, 2830, 1719, 1455, 1377, 1352, 1195, 1121, 1063, 1029, 977, 941, 924, 899, 843, 780, 738

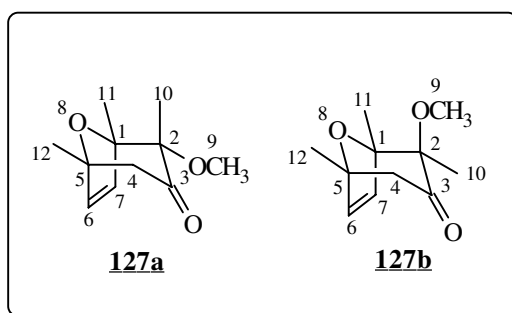
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 6.1 (m, 2H, H-6 + H-7), 3.85 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.53 (s, 3H, H-9), 3.1 (m, 1H, H-1), 2.74 (m, 1H, H-5), 2.53 (dq, $J=3$ Hz, 7 Hz, 1H, H-4), 2.17 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.92 (d, $J=11$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 1.03 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 208.9 (u, C-3), 135.5 (d, C-7), 134.7 (d, C-6), 88.4 (d, C-2), 58.9 (d, C-4), 49.6 (d, C-9), 46.4 (d, C-1), 45.3 (d, C-5), 41.9 (u, C-8), 13.4 (d, C-10)

MS(RT): 166 (31), 153 (4), 134 (6), 123 (11), 109 (17), 101 (49), 91 (39), 79 (32), 72 (100), 67 (27)

HR-MS: berechnet: 166.0993803 gefunden: 166.0993734

2 α -Methoxy-1,2 β ,5-trimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und *2 β -Methoxy-1,2 α ,5-trimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*

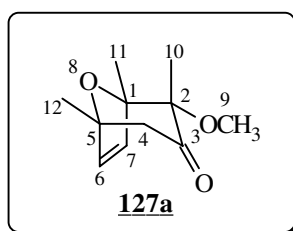


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden der Silylenolether **120** (2.5 mmol, 0.5 g), 2,5-Dimethylfuran (2.5 mmol, 0.27 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.25 mmol, 0.05ml) in 2.5 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 1.8 mmol, 72% insgesamt, 1 mmol equatorialer Methoxygruppe, 0.8 mmol axialer Methoxygruppe

Status: farblose Öle
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [196.25 g/mol]

Spektroskopische Daten für *2 α -Methoxy-1,2 β ,5-trimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (kap. Film): 2980, 2940, 2832, 1720, 1452, 1412, 1372, 1336, 1300, 1256, 1204, 1180, 1160, 1132, 1080, 1052, 948, 936, 916, 880, 752, 728, 672, 616

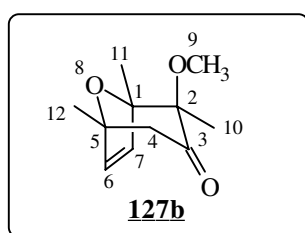
¹H-NMR(200 MHz): 6.11 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-7), 5.97 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-6), 3.53 (s, 3H, H-9), 2.65 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.32 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.47 (s, 3H, H-11), 1.45 (s, 3H, H-12), 1.37 (s, 3H, H-10)

¹³C-NMR(50 MHz): 210.46 (u, C-3), 136.83 (d, C-7), 136.11 (d, C-6), 88.01 (u, C-2), 85.55 (u, C-1), 84.57 (u, C-5), 53.7 (d, C-9), 50.56 (u, C-4), 22.95 (d, C-10), 16.40 (d, C-11), 15.37 (d, C-12)

MS(RT): 196 (M^+ , 39), 181 (48), 166 (11), 153 (20), 139 (38), 123 (41), 111 (58), 101 (100), 95 (79), 86 (34), 80 (43), 72 (77)

HR-MS: berechnet: 196.1099451 gefunden: 196.1098504

Spektroskopische Daten für *2 β -Methoxy-1,2 α ,5-trimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on*:



IR (kap. Film): 3492, 3408, 3076, 2984, 2940, 2828, 1716, 1452, 1404, 1376, 1336, 1304, 1256, 1228, 1184, 1160, 1108, 1052, 956, 940, 908, 876, 852, 828, 752, 728, 684, 612

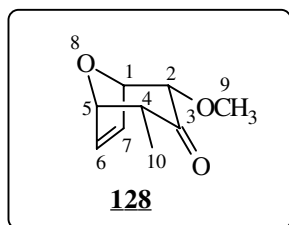
¹H-NMR(200 MHz): 6.1 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-7), 5.95 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-6), 3.2 (s, 3H, H-9), 2.82 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.32 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.48 (s, 3H, H-11), 1.47 (s, 3H, H-12), 1.14 (s, 3H, H-10)

¹³C-NMR(50 MHz): 204.83 (u, C-3), 139.51 (d, C-7), 134.67 (d, C-6), 89.21 (u, C-2), 84.16 (u, C-1), 81.72 (u, C-5), 52.33 (d, C-9), 49.36 (u, C-4), 23.03 (d, C-10), 16.53 (d, C-11), 15.28 (d, C-12)

MS(RT): 196 (M^+ , 27), 181 (49), 154 (18), 139 (34), 123 (41), 111 (63), 101 (100), 95 (81), 86 (31), 79 (39), 72 (77)

HR-MS: berechnet: 196.1099451 gefunden: 196.1098504

2 α -Methoxy-4 α -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **122** (2.7 mmol, 0.6 g), Furan (2.7 mmol, 0.2 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.27 mmol, 0.05 ml) in 2.7 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 1.05 mmol, 39%

Status: gelbliches Öl
 $C_9H_{12}O_3$ [168.08 g/mol]

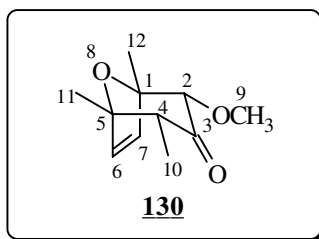
IR (kap. Film): 3432, 3088, 2968, 2936, 2880, 2832, 1724, 1648, 1456, 1380, 1336, 1292, 1204, 1124, 1068, 1020, 936, 860, 788, 736

¹H-NMR(400 MHz): 6.34 (m, 2H, H-6 + H-7), 5.2 (dd, $J=1.3$ Hz, 5 Hz, 1H, H-1), 4.84 (dd, $J=1.3$ Hz, 4.6 Hz, 1H, H-5), 4.0 (dd, $J=0.7$ Hz, 5 Hz, 1H, H-2), 3.58 (s, 3H, H-9), 2.84 (ddq, $J=0.7$ Hz, 4.6 Hz, 7 Hz, 1H, H-4), 0.97 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-10)

¹³C-NMR(100 MHz): 206.33 (C_q , C-3), 133.46 (-CH, C-7), 133.07 (-CH, C-6), 86.06 (-CH, C-2), 82.89 (-CH, C-1), 79.91 (-CH, C-5), 59.61 (-CH₃, C-9), 50.15 (-CH, C-4), 9.50 (-CH₃, C-10)

MS(RT): 168 (M^+ , 66), 153 (100), 138 (8), 129 (11), 111 (29), 108 (32), 95 (35), 81 (72), 72 (58), 67 (23)

HR-MS: berechnet: 168.078644 gefunden: 168.078430

2-Methoxy-1,4,5-trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **122** (2.1 mmol, 0.526 g), 2,5-Dimethylfuran (2.1 mmol, 0.22 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.21 mmol, 0.038 ml) in 2.1 ml abs. DCM bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 157 mg (0.8 mmol), 38%

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [196.25 g/mol]

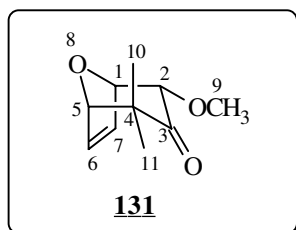
IR (kap. Film): 3184, 3080, 2976, 2932, 2876, 2828, 1720, 1596, 1448, 1416, 1376, 1340, 1310, 1248, 1196, 1160, 1116, 1068, 1032, 956, 884, 844, 756, 736, 696, 672, 612

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 6.03 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-6), 3.61 (s, 1H, H-2), 3.59 (s, 3H, H-9), 2.58 (q, $J=7$ Hz, 1H, H-4), 1.53 (s, 3H, H-12), 1.49 (s, 3H, H-11), 1.00 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 207.25 (C_q , C-3), 135.69 (-CH, C-7), 135.66 (-CH, C-6), 90.07 (-CH, C-2), 87.42 (C_q , C-1), 86.76 (C_q , C-5), 60.62 (-OCH₃, C-9); 54.84 (-CH, C-4), 21.61 (-CH₃, C-12), 20.41 (-CH₃, C-11), 9.74 (-CH₃, C-10)

MS(RT): 196 (M^+ , 32), 181 (16), 153 (12), 136 (32), 123 (38), 109 (100), 103 (77), 96 (36), 75 (69), 72 (66)

HR-MS: berechnet:196.109945 gefunden: 196.110092

2-Methoxy-4,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **123** (1 mmol, 0.26 g), Furan (1 mmol, 0.07 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.01 mmol, 0.018 ml) in 1 ml DCM bei -78°C zur Reaktion gebracht.

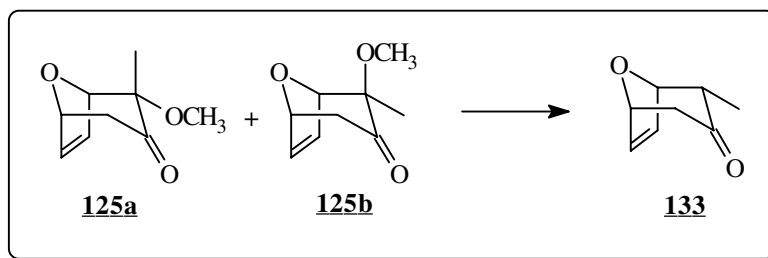
Ausbeute: 19 mg (0.1 mmol), 10%

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ [182.22 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 6.38 (dd, $J=1.7$ Hz, 6 Hz, 1H, H-6), 6.33 (dd, $J=1.7$ Hz, 6 Hz, 1H, H-7), 4.98 (dd, $J=1.7$ Hz, 5 Hz, 1H, H-1), 4.44 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-5), 4.12 (d, $J=5$ Hz, 1H, H-2), 3.61 (s, 3H, H-9), 1.37 (s, 3H, H-10), 0.97 (s, 3H, H-11)

6.2.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.1.5

Samariumdiiodid induzierte Entfernung der Methoxygruppe



In einem Zweihalskolben werden 240 mg Samarium (1.6 mmol) eingewogen und im Stickstoffgegenstrom ausgeheizt. Anschließend werden 0.5 ml abs. THF hinzugegeben und bei 0°C eine Lösung aus 225 mg Diiodethan (0.8 mmol) in 1ml abs. THF zugegeben. Dann wird

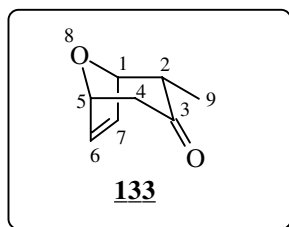
2 h gerührt, zum Schluß bei RT, bis eine blauschwarze Lösung entstanden ist. Diese wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung aus 100 mg 1 : 1 -Gemisch der Bicyclen **125a** und **125b** in 0.25 ml abs. THF langsam zugegeben. Die Lösung wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in Ether aufgenommen und zweimal mit ges. Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Ether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10% EtOAc in Petrolether)

Es werden 40 mg eines 1 : 1 Gemisches aus 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on isoliert, die sich nicht per Säulenchromatographie trennen ließen.

Ausbeute: 20 mg (0.14 mmol), 23%

Status: farbloses Öl
 $C_8H_{10}O_2$ [138.17 g/mol]

Die spektroskopischen Daten von 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurden aus Mischspektren mit 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on erhalten:

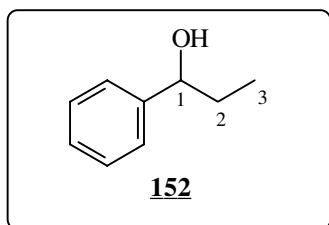


1H -NMR(200 MHz): 6.40 - 6.25 (m, 2H, H-7 + H-6), 5.04 (m, 1H, H-5), 4.86 (dd, $J=2.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-1), 2.70 - 2.90 (m, 2H, H-4_{ax} + H-2_{ax}), 2.31 (dd, $J=1.0$ Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR(50 MHz): 207.50 (u, C-3), 134.84 (d, C-7), 131.88 (d, C-6), 81.76 (d, C-1), 78.17 (d, C-5), 51.53 (d, C-2), 45.91 (u, C-4), 10.11 (d, C-9)

6.2.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.2

Darstellung von 1-Phenylpropanol



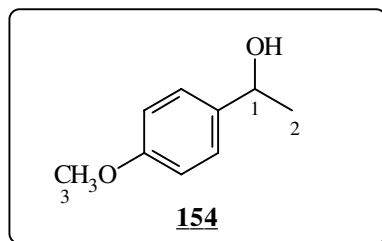
Aus 2.75 g Magnesiumspänen (113 mmol) und 8.4 ml Ethylbromid (113 mmol) wird in 20 ml abs. THF Ethylmagnesiumbromid dargestellt. Anschließend werden 9.6 ml Benzaldehyd (94 mmol) in 10 ml abs. THF langsam dazugetropft und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und der sich bildende Niederschlag vorsichtig mit 2 M Salzsäure aufgelöst. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mehrfach mit Ether (DC-kontrolliert) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 96°C/20 mbar

Ausbeute: 11 g (83 mmol), 88%

Status: schwach gelbliches Öl
 $C_9H_{12}O$ [136.19 g/mol]

1H -NMR(200 MHz): 7.40 - 7.20 (m, 5H, Ar), 4.55 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-1), 2.14 (bs, 1H, -OH), 1.76 (dq, $J=6.0$ Hz, 7.0 Hz, 2H, H-2), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-3)

Darstellung von 1-(4-Methoxy-phenyl)ethanol



Eine Lösung aus 10 g (66.6 mmol) *p*-Methoxyacetophenon in 27 ml abs. Ether wird langsam bei effizientem (!) Rühren zu einer Suspension aus 1 g (26.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 67 ml abs. Ether getropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden nacheinander 2.3 ml Essigsäureethylester, 1 ml Wasser, 1 ml 2 M Natronlauge und 3 ml Wasser hinzugegeben. Der feinkörnige Niederschlag wird abgenutscht und sorgfältig mit DCM gewaschen.

Da das Produkt laut GC 100% rein ist, wird auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Ausbeute: 10.1 g (66.6 mmol), quantitativ

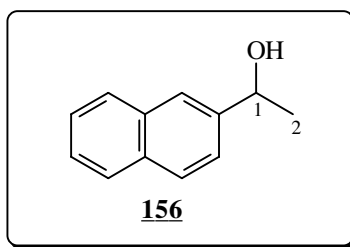
Status: farbloses Öl
 $C_9H_{12}O_2$ [152.19 g/mol]

IR (kap. Film): 3392, 3384, 3104, 3064, 2968, 2932, 2836, 1664, 1612, 1512, 1456, 1420, 1368, 1300, 1244, 1204, 1176, 1116, 1088, 1036, 1004, 896, 832, 808

1H -NMR(400 MHz): 7.25 (m, 2H, Ar), 6.84 (m, 2H, Ar), 4.78 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-1), 3.74 (s, 3H, H-3), 2.60 (bs, 1H, -OH), 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-2)

^{13}C -NMR(100 MHz): 158.91 (Ar_q), 138.20 (Ar_q), 126.73 (Ar), 113.82 (Ar), 69.84 (-CH, C-1), 55.30 (-OCH₃, C-3), 25.09 (-CH₃, C-2)

MS(RT): 152 (M⁺, 24), 137 (100), 109 (40), 94 (20), 77 (28)

Darstellung von 1-(Naphth-2-yl-)ethanol

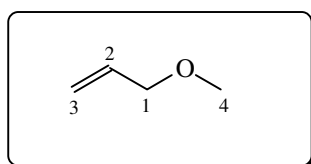
Eine Lösung aus 10 g (58.8 mmol) 2-Acetonaphthon in 24 ml abs. Ether wird langsam bei effizientem (!) Rühren zu einer Suspension aus 1 g (26.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 59 ml abs. Ether getropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden nacheinander 2.3 ml Essigsäureethylester, 1 ml Wasser, 1 ml 2 M Natronlauge und 3 ml Wasser hinzugegeben. Der feinkörnige Niederschlag wird abgenutscht und sorgfältig mit DCM gewaschen.

Da das Produkt laut GC 100% rein ist, wird auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Ausbeute: 10.1 g (58.8 mmol), quantitativ

Status: weißer Feststoff
 $C_{12}H_{12}O$ [172.23 g/mol] Smp.: 70°C

1H -NMR(200 MHz): 7.80 (m, 4H, Ar), 7.48 (m, 3H, Ar), 5.10 (dq, $J=3.0$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-1), 2.10 (bd, $J=3.0$ Hz, 1H, -OH), 1.52 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-2)

Darstellung von Methylallylether

30 ml Allylalkohol (441 mmol) und 31 g Kaliumhydroxid (551 mmol) werden in 88 ml Dimethylsulfoxid gelöst und eine Stunde bei RT gerührt. Dann werden 47 ml Dimethylsulfat (496 mmol) so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über 55°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird für zwei Stunden auf 60°C erhitzt. Das Produkt wird direkt aus dem Reaktionsgemisch unter Normaldruck abdestilliert. Sdp.: 42°C

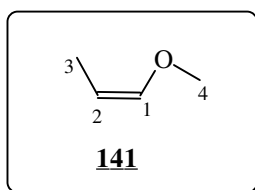
Ausbeute: 1.8 g (330 mmol), 75%

Status: farblose Flüssigkeit
 C_4H_8O [72.11 g/mol]

IR (CHCl_3): 3688, 3084, 2988, 2928, 2896, 2852, 2824, 2360, 2340, 1600, 1452, 1424, 1236, 1192, 1148, 1100, 1020, 992, 960, 932

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 5.91 (ddt, $J=5.6$ Hz, 10.3 Hz, 17.2 Hz, 1H, H-2), 5.27 (ddd, $J=1.5$ Hz, 3.3 Hz, 17.2 Hz, 1H, H-3_Z), 5.19 (m, 1H, H-3_E), 3.93 (ddd, $J=1.4$ Hz, 1.5 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-1), 3.35 (s, 3H, H-4)

Darstellung von Methylpropenylether



10 g Methylallylether (139 mmol) werden mit 1.9 g Kalium-*tert.*-butanolat (16.7 mmol) in 22 ml Dimethylsulfoxid 2 Stunden bei RT gerührt. Das Produkt wird direkt aus dem Reaktionsgemisch unter Normaldruck abdestilliert. Sdp.: 44-45°C

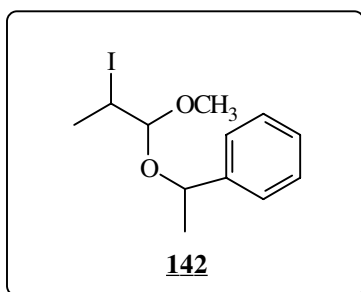
Ausbeute: 1.26 g (100 mmol), 72%

Status: farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ [72.11 g/mol]

IR (CHCl_3): 3000, 2936, 2860, 2828, 1668, 1452, 1396, 1360, 1264, 1228, 1108, 952, 924

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 5.89 (dq, $J=1.7$ Hz, 6.2 Hz, 1H, H-2), 4.38 (dq, $J=6.2$ Hz, 6.9 Hz, 1H, H-1), 3.60 (s, 3H, H-4), 1.57 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.9 Hz, 3H, H-3)

Iodalkoxylierung von Methylpropenylether



1.9 g *N*-Iodsuccinimid (17.4 mmol) werden in 43 ml abs. DCM gelöst und auf -35°C abgekühlt. Danach werden nacheinander 1.4 ml 1-Phenylethanol (11.6 mmol) und 1 g Methylpropenylether (13.9 mmol) hinzugegeben und auf -78°C abgekühlt. Nach langsamen Erwärmen auf RT wird über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung

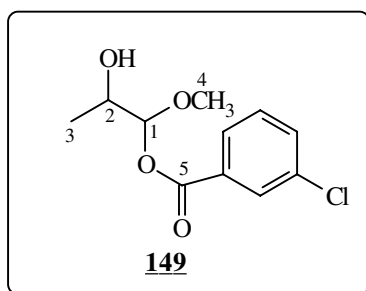
mit Ether aufgenommen und nacheinander mit 1 M Natronlauge, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 2.78g (8.7 mmol), 75%

Status: farbloses Öl (verfärbt sich unter Lichteinfluß sehr schnell)
 $C_{12}H_{17}O_2I$ [320.17 g/mol]

Das Produkt ist extrem lichtempfindlich und zersetzt sich unter Lichteinfluß. Da mit racemischem 1-Phenylethanol gearbeitet eingesetzt wurde, ist eine spektroskopische Charakterisierung aufgrund der diastereomeren Produkte und der zahlreich vorhandenen Zerfallsprodukte, die während der einmonatigen Wartezeit wegen spektroskopischer Engpässe entstanden sind, nicht möglich. Aufgrund von charakteristischen Signalen im 1H -NMR kann aber auf die Bildung des Iodalkoxylierungsprodukts geschlossen werden.

Umsetzung des Methylpropenylethers mit *m*-CPBA und 1-Phenylethanol



2.9 g 75%ige *m*-CPBA (15.4 mmol) und 1.7 ml 1-Phenylethanol (14 mmol) werden in 14 ml DCM vorgelegt. Anschließend wird 1 g Methylpropenylether (14 mmol) zugefügt und so lange gerührt, bis *m*-Chlorbenzoesäure ausfällt (ca. 3 h). Zur Aufarbeitung wird auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 1.1 g (4.4 mmol), 31%, Diastereomergemisch (1.3 : 1)

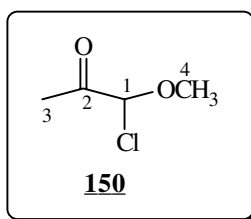
Status: weißer Feststoff
 $C_{11}H_{13}O_4Cl$ [244.91 g/mol]

Das Diastereomerenverhältnis spiegelt sich auch im $^1\text{H-NMR}$ wider, ist der Einfachheit aber nicht angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 8.00 (m, 2H, Ar), 7.60 - 7.20 (m, 6H, Ar), 5.88 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, H-1), 5.81 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, H-1), 4.09 - 3.88 (m, 2H, H-2), 3.55 (s, 3H, H-4), 3.54 (s, 3H, H-4), 2.20 (bs, 2H, -OH), 1.28 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-3), 1.25 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 165.22 (C_q, C-5), 165.09 (C_q, C-5), 134.60 (Ar_q), 134.58 (Ar_q), 133.40 (Ar), 133.36 (Ar), 131.20 (Ar_q), 131.17 (Ar_q), 129.78 (Ar), 129.73 (Ar), 127.92 (Ar), 127.91 (Ar), 126.35 (Ar), 126.06 (Ar), 101.42 (-CH, C-1), 101.12 (-CH, C-1), 68.26 (-CH, C-2), 68.12 (-CH, C-2), 57.69 (-OCH₃, C-4), 57.54 (-OCH₃, C-4), 17.12 (-CH₃, C-3), 17.07 (-CH₃, C-3)

1-Chloro-1-methoxy-propanon



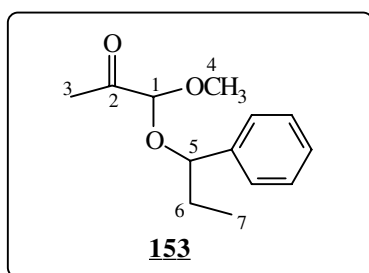
1 g Amberlyst wird in 10 ml Chloroform vorgelegt, dann werden 3.6 ml Pyruvaldehyddimethylacetal (25.3 mmol) hinzugegeben. Anschließend werden 6.5 ml Sulfurylchlorid (89.4 mmol) langsam dazugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Es wird vom Katalysator abfiltriert und unter Normaldruck destilliert. Sdp.: 125 - 130°C

Ausbeute: 2.64 g (21.5 mmol), 85%

Status: leicht gelbliche, stechend riechende Flüssigkeit
 $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ [122.60 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 5.52 (s, 1H, H-1), 3.65 (s, 3H, H-4), 2.32 (s, 3H, H-3)

1-Methoxy-1-(1-phenyl-propoxy)-propan-2-on



10.4 g Kaliumcarbonat (75.2 mmol) und 5.12 g 1-Phenylpropanol (37.6 mmol) werden vorgelegt, dann werden langsam bei RT 4.6 g Chlorether **150** (37.6 mmol) dazugetropft und 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 2.5 g (11.3 mmol), 30%, Diastereomerengemisch

Status: leicht gelbliches Öl
 $C_{13}H_{18}O_3$ [222.28 g/mol]

Spektroskopische Daten des Diastereomerengemisches

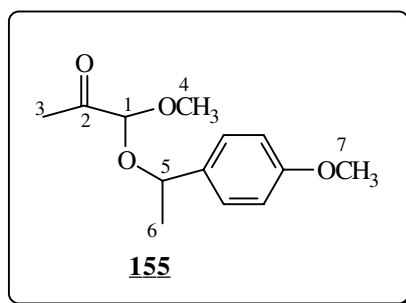
IR (kap. Film): 3628, 3496, 3436, 3084, 3064, 3028, 2964, 2936, 2876, 2836, 1728, 1688, 1492, 1452, 1420, 1380, 1352, 1240, 1204, 1168, 1108, 1072, 1044, 980, 924, 828, 756, 700

1H -NMR(400 MHz): 7.32 (m, 5H, Ar), 7.28 (m, 5H, Ar), 4.56 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H-5), 4.34 (s, 1H, H-1), 4.29 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H-5), 3.40 (s, 1H, H-1), 3.33 (s, 3H, H-4), 3.16 (s, 3H, H-4), 2.20 (s, 3H, H-3), 2.15 (s, 3H, H-3), 1.94 (m, 2H, H-6), 1.76 (m, 2H, H-6), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H-7), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H-7)

^{13}C -NMR(100 MHz): 204.00 (C_q , C-2), 203.92 (C_q , C-2), 141.18 (Ar_q), 140.57 (Ar_q), 128.44 (Ar), 128.26 (Ar), 127.98 (Ar), 127.85 (Ar), 127.07 (Ar), 126.99 (Ar), 102.79 (-CH, C-1), 100.64 (-CH, C-1), 81.56 (-CH, C-5), 80.66 (-CH, C-5), 55.32 (-OCH₃, C-4), 53.92 (-OCH₃, C-4), 30.59 (-CH₂, C-6), 30.19 (-CH₂, C-6), 24.83 (-CH₃, C-3), 23.84 (-CH₃, C-3), 10.21 (-CH₃, C-7), 10.01 (-CH₃, C-7)

MS(RT): kein M^+ , 161 (4), 147 (8), 119 (100), 107 (7), 91 (81), 77 (8)

1-Methoxy-1-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethoxy]-propan-2-on



5 g Kaliumcarbonat (36.8mmol) und 2.8 g *p*-Methoxy-phenylethanol (18.4 mmol) werden vorgelegt, dann werden langsam bei 0°C 2.26 g Chlorether **150** (18.4 mmol) dazugetropft und 1 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 1.3 g (5.5 mmol), 30%, Diastereomerengemisch

Status: leicht gelbliches Öl
 $C_{14}H_{20}O_4$ [252.31 g/mol]

Spektroskopische Daten des Diastereomerengemisches

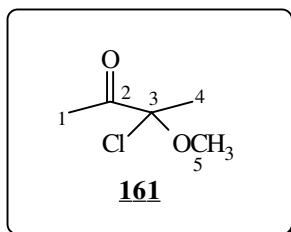
IR (kap. Film): 3396, 3060, 2972, 2932, 2836, 1732, 1612, 1584, 1512, 1464, 1372, 1352, 1324, 1288, 1244, 1172, 1104, 1084, 1060, 1036, 992, 964, 932, 808

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.26 (m, 4H, Ar), 6.87 (m, 4H, Ar), 4.77 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.58 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.39 (s, 1H, H-1), 4.34 (s, 1H, H-1), 3.8 (s, 6H, H-7), 3.33 (s, 3H, H-4), 3.20 (s, 3H, H-4), 2.20 (s, 3H, H-3), 2.15 (s, 3H, H-3), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-6), 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 204.28 (C_q , C-2), 203.97 (C_q , C-2), 159.28 (Ar_q), 159.17 (Ar_q), 134.24 (Ar_q), 133.66 (Ar_q), 127.81 (Ar), 127.70 (Ar), 113.85 (Ar), 133.65 (Ar), 101.96 (-CH, C-1), 100.43 (-CH, C-1), 75.11 (-CH, C-5), 74.75 (-CH, C-5), 55.09 (-OCH₃, C-4), 55.04 (-OCH₃, C-4), 54.54 (-OCH₃, C-7), 53.66 (-OCH₃, C-7), 24.86 (-CH₃, C-3), 24.01 (-CH₃, C-3), 23.54 (-CH₃, C-6), 22.99 (-CH₃, C-6)

MS(RT): kein M^+ , 166 (12), 151 (100), 135 (32), 119 (3), 105 (7), 91 (11), 77 (9)

3-Chloro-3-methoxy-butan-2-on

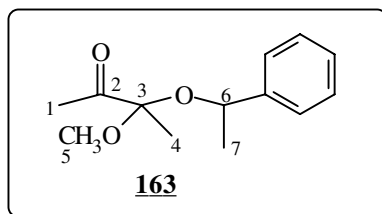


1.3 g 3,3-Dimethoxy-butan-2-on (10 mmol) werden unter Wasserkühlung zu 2.08 g Phosphorpentachlorid (10 mmol) getropft. Wenn die heftige Reaktion nachgelassen hat, wird auf 30°C erwärmt und 30 min gerührt. Das Produkt wird dann im Ölpumpenvakuum in eine

Methanol/Trockeneis gekühlte Vorlage abdestilliert und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 3.55 (s, 3H, H-5), 2.36 (s, 3H, H-1), 1.89 (s, 3H, H-4)

3-Methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on



2.64 ml Phenylethanol (21.9 mmol) werden in 12 ml Ether bei 0°C vorgelegt. Dann werden 14 ml 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan langsam zugegeben und auf -78°C abgekühlt. Anschließend werden 2 g Chlorether **161** (14.6 mmol) dazugetropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf Wasser gegossen und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ether = 9:1).

Ausbeute: 422 mg (2 mmol), 14%, Diastereomergemisch (Verhältnis: 2.8:1)

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [222.28 g/mol]

Spektroskopische Daten des Diastereomergemisches. Das Diastereomerenverhältnis spiegelt sich auch in der Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums wider, ist hier der Einfachheit halber aber nicht angegeben.

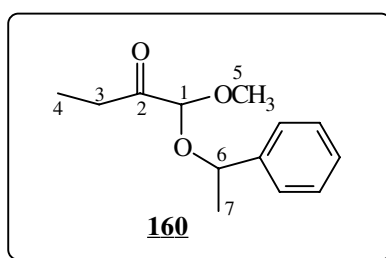
IR (kap. Film): 3628, 3432, 3084, 3064, 3032, 2976, 2932, 2832, 1732, 1684, 1604, 1492, 1452, 1420, 1352, 1308, 1284, 1240, 1204, 1108, 1064, 1028, 968, 916, 888, 760, 700

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.3 (m, 5H, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar), 4.81 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-6), 4.80 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-6), 3.1 (s, 3H, H-5), 3.08 (s, 3H, H-5), 2.3 (s, 3H, H-1), 2.08 (s, 3H, H-1), 1.47 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, H-7), 1.45 (s, 3H, H-4), 1.16 (s, 3H, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 207.4 (C_q , C-2), 206.93 (C_q , C-2), 145.71 (Ar_q), 144.18 (Ar_q), 128.36 (Ar), 128.21 (Ar), 127.23 (Ar), 127.07 (Ar), 126.05 (Ar), 125.55 (Ar), 103.41 (C_q , C-3), 102.54 (C_q , C-3), 71.14 (-CH, C-6), 70.79 (-CH, C-6), 50.54 (-OCH₃, C-5), 50.52 (-OCH₃, C-5), 26.19 (-CH₃, C-1), 25.80 (-CH₃, C-1), 25.36 (-CH₃, C-7), 25.23 (-CH₃, C-7), 21.51 (-CH₃, C-4), 20.65 (-CH₃, C-4)

FAB: 252 (M^+ , 2), 245 (7), 237 (11), 211 (11), 197 (12), 176 (34), 169 (22), 154 (100), 137 (93)

1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on



Es werden 0.82 ml Cyclohexylamin (7.2 mmol) und 1 g Calciumchlorid in 7 ml Ether vorgelegt. Anschließend wird 1 g 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propanon dazugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es wird vom Calciumchlorid abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Rohsubstanz wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Aus 0.93 ml Diisopropylamin (7.2 mmol), 4.5 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung (7.2 mmol) und 5 ml abs. THF wird bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt, welche im Anschluß auf -78°C abgekühlt wird. Nun wird das Rohimin zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Dann werden 0.45 ml Methyljodid (7.2 mmol) hinzugegeben und weitere 2 h gerührt. Nach langsamem Erwärmen auf RT wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 828 mg (3.7 mmol), 77% über 3 Stufen, Diastereomergemisch (1.5:1)

Status: leicht gelbliches Öl
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [222.28 g/mol]

Spektroskopische Daten des Diastereomergemisches. Das Diastereomerenverhältnis spiegelt sich auch in der Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums wider, ist hier der Einfachheit halber aber nicht angegeben.

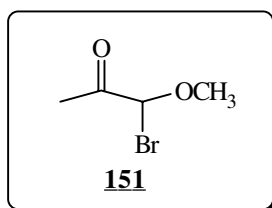
IR (kap.Film): 3432, 3412, 3084, 3064, 3032, 2976, 2936, 2832, 1728, 1688, 1492, 1452, 1408, 1376, 1356, 1336, 1308, 1284, 1252, 1208, 1100, 1064, 1028, 912, 760, 700

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.32 (m, 10H, Ar), 4.81 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-6), 4.64 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-6), 4.48 (s, 1H, H-1), 4.39 (s, 1H, H-1), 3.33 (s, 3H, H-5), 3.23 (s, 3H, H-5), 2.66 - 2.26 (m, 4H, H-3), 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-7), 1.49 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-7), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H-4), 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 206.79 (C_q , C-2), 206.44 (C_q , C-2), 142.63 (Ar_q), 142.02 (Ar_q), 128.59 (Ar), 128.40 (Ar), 127.98 (Ar), 127.80 (Ar), 126.56 (Ar), 126.39 (Ar), 102.16 (-CH, C-1), 100.73 (-CH, C-1), 75.50 (-CH, C-6), 75.22 (-CH, C-6), 55.12 (-OCH₃, C-5), 53.87 (-OCH₃, C-5), 30.52 (-CH₂, C-3), 29.81 (-CH₂, C-3), 23.76 (-CH₃, C-7), 23.19 (-CH₃, C-7), 6.96 (-CH₃, C-4), 6.90 (-CH₃, C-4)

FAB: 222 (M^+ , 3), 209 (48), 191 (21), 176 (37), 161 (82), 154 (100), 135 (88)

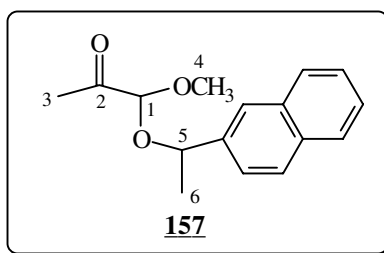
1-Bromo-1-methoxy-propan-2-on



Zu 4.46 ml Pyruvaldehyddimethylacetal (36.9 mmol) werden bei RT 3 ml Acetylbromid (40.6 mmol) getropft. Danach wird eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp.: 65-70°C/20 mbar

Ausbeute: 5.3 g (34.2 mmol), 93%

Status: leicht gelbliche, leicht bewegliche Flüssigkeit
 $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ [154.99 g/mol]

1-Methoxy-1-(1-naphth-2-yl-ethoxy)-propan-2-on

2.67 g 1-Naphth-2-yl-ethanol (16 mmol) werden bei -20°C in 20 ml Ether vorgelegt. Dann werden 15 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan dazugetropft. Es wird auf -78°C abgekühlt und 3 g Bromether **151** (19.4 mmol) dazugetropft. Anschließend wird 3 h bei -78°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ether = 2:1).

Ausbeute: 1.04 g (4 mmol), 25%, Diastereomerenmischung

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [258.32 g/mol]

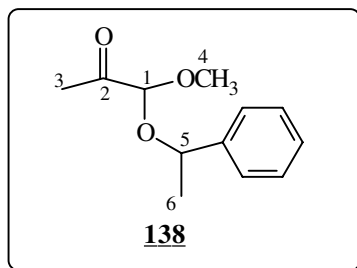
Spektroskopische Daten des Diastereomerenmischung.

IR (CHCl_3): 3432, 3400, 3368, 3304, 3060, 2980, 2932, 2836, 1728, 1600, 1508, 1444, 1420, 1376, 1356, 1308, 1232, 1176, 1104, 1060, 968, 948, 896, 856, 820, 620, 556, 540, 508

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.9 - 7.36 (m, 14H, Ar), 4.98 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.78 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (s, 1H, H-1), 4.40 (s, 1H, H-1), 3.33 (s, 3H, H-4), 3.2 (s, 3H, H-4), 2.20 (s, 3H, H-3), 2.14 (s, 3H, H-3), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6), 1.57 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 204.21 (C_q , C-2), 203.79 (C_q , C-2), 139.85 (Ar_q), 139.24 (Ar_q), 133.33 (Ar_q), 133.21 (Ar_q), 133.16 (Ar_q), 133.12 (Ar_q), 128.73 (Ar), 128.44 (Ar), 127.96 (Ar), 127.90 (Ar), 127.73 (Ar), 127.69 (Ar), 126.32 (Ar), 126.25 (Ar), 126.12 (Ar), 126.05 (Ar), 125.92 (Ar), 125.52 (Ar), 124.20 (Ar), 124.03 (Ar), 102.38 (-CH, C-1), 100.72 (-CH, C-1), 75.88 (-CH, C-5), 75.39 (-CH, C-5), 55.30 (-OCH₃, C-4), 53.87 (-OCH₃, C-4), 25.05 (-CH₃, C-3), 24.19 (-CH₃, C-3), 23.70 (-CH₃, C-6), 23.25 (-CH₃, C-6)

MS(RT): 258 (M^+ , 0.6), 215 (0.6), 198 (3), 172 (0.6), 155 (100), 139 (0.9), 127 (7), 115 (4), 101 (0.9), 88 (2), 77 (2)

1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propan-2-on

2.02 g Kaliumcarbonat (14.6 mmol) und 0.88 ml 1-Phenylethanol (7.3 mmol) werden vorgelegt, dann werden langsam bei 0°C 0.9 g Chlorether **150** (7.3 mmol) dazugetropft und 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (20% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 320 mg (1.5 mmol), 20%, Diastereomerengemisch

Status: farbloses Öl
 $C_{12}H_{16}O_3$ [208.26 g/mol]

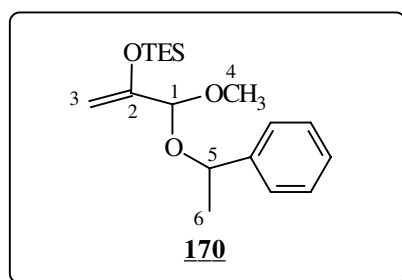
Spektroskopische Daten des Diastereomerengemisches.

IR (kap. Film): 3508, 3488, 3432, 3404, 3384, 3084, 3064, 3028, 2976, 2940, 2832, 1732, 1684, 1604, 1492, 1448, 1420, 1372, 1352, 1304, 1284, 1264, 1200, 1164, 1124, 1068, 1048, 1016, 940, 880, 760, 700

1H -NMR(400 MHz): 7.32 (m, 10H, Ar), 4.82 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.63 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.42 (s, 1H, H-1), 4.36 (s, 1H, H-1), 3.32 (s, 3H, H-4), 3.2 (s, 3H, H-4), 2.2 (s, 3H, H-3), 2.15 (s, 3H, H-3), 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-6), 1.5 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-6)

^{13}C -NMR(100 MHz): 204.17 (C_q , C-2), 203.83 (C_q , C-2), 142.48 (Ar_q), 141.91 (Ar_q), 128.58 (Ar), 128.39 (Ar), 127.99 (Ar), 127.83 (Ar), 126.50 (Ar), 126.38 (Ar), 102.27 (-CH, C-1), 100.84 (-CH, C-1), 75.64 (-CH, C-5), 75.28 (-CH, C-5), 55.11 (-OCH₃, C-4), 53.87 (-OCH₃, C-4), 24.85 (-CH₃, C-3), 24.08 (-CH₃, C-3), 23.73 (-CH₃, C-6), 23.14 (-CH₃, C-6)

FAB: 196 (M^+ , 3), 183 (9), 176 (34), 169 (22), 154 (100), 146 (78)

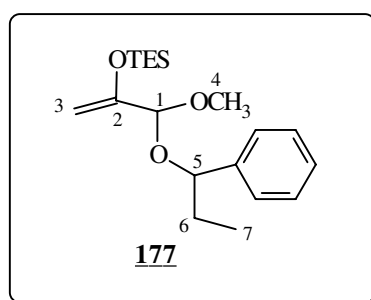
Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propan-2-on

Aus 0.15 ml Diisopropylamin (1.15 mmol) und 0.72 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (1.15 mmol) wird in 1.5 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Dann wird auf -78°C abgekühlt und 0.2 g 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propan-2-on (0.96 mmol) in 0.5 ml abs. THF dazugetropft. Es wird 2 h bei -78°C gerührt und anschließend werden 0.19 ml Triethylsilylchlorid (1.15 mmol) dazugegeben und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (20% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 229 mg (0.71 mmol), 74%

Status: fast farbloses Öl
 $C_{18}H_{30}O_3Si$ [322.52 g/mol]

Der Silylenolether wird aufgrund seiner Instabilität sofort in die [4+3]-Cycloaddition eingesetzt.

Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-phenyl-propoxy)-propan-2-on

Aus 0.35 ml Diisopropylamin (2.7 mmol) und 1.7 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (2.7 mmol) wird in 1.5 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Dann wird auf -78°C abgekühlt und 0.5 g 1-Methoxy-1-(1-phenyl-propoxy)-propan-2-on (2.25 mmol) dazugetropft. Es wird 1 h bei -78°C gerührt und anschließend werden 0.45 ml Triethylsilylchlorid (2.7 mmol) dazugegeben und 2 h bei -78°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und

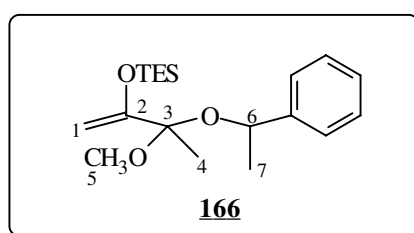
das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 610 mg (1.8 mmol), 80%

Status: leicht gelbliches Öl
 $C_{19}H_{32}O_3Si$ [336.55 g/mol]

Der Silylenolether wird aufgrund seiner Instabilität sofort in die [4+3]-Cycloaddition eingesetzt.

Silylenolether von 3-Methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on

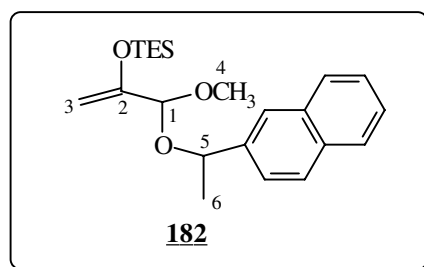


Aus 0.12 ml Diisopropylamin (1.2 mmol) und 0.75 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (1.2 mmol) wird in 0.5 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Dann wird auf -78°C abgekühlt und 0.22 g 3-Methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on (1 mmol) dazugetropf. Es wird 1 h bei -78°C gerührt und anschließend werden 0.25 ml Triethylsilylchlorid (1.5 mmol) dazugegeben und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 312 mg (0.93 mmol), 93%

Status: gelbliches Öl
 $C_{19}H_{32}O_3Si$ [336.55 g/mol]

Der Silylenolether wird aufgrund seiner Instabilität sofort in die [4+3]-Cycloaddition eingesetzt.

Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-naphth-2yl-ethoxy)-propan-2-on

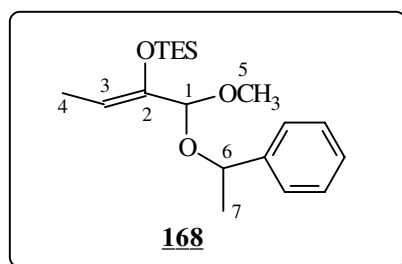
Aus 0.14 ml Diisopropylamin (1.1 mmol) und 0.69 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (1.1 mmol) wird in 0.5 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. Dann wird auf -78°C abgekühlt und 0.24 g 1-Methoxy-1-(1-naphth-2yl-ethoxy)-propan-2-on (0.92 mmol) in 0.5 ml abs. THF dazugetropft. Es wird 1 h bei -78°C gerührt und anschließend werden 0.23 ml Triethylsilylchlorid (1.38 mmol) dazugegeben und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 263 mg (0.7 mmol), 76%, Diastereomerenmischung

Status: gelbes Öl
 $C_{22}H_{32}O_3Si$ [372.58 g/mol]

1H -NMR(400 MHz): 7.8 (m, 8H, Ar), 7.45 (m, 6H, Ar), 5.01 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.82 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.65 (bs, 1H, H-3), 4.61 (d, $J=0.7$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (s, 1H, H-1), 4.52 (s, 1H, H-1), 4.37 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H-3), 4.34 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H-3), 3.28 (s, 3H, H-4), 3.18 (s, 3H, H-4), 1.56 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, H-6), 0.98 (t, $J=7.9$ Hz, 9H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.7 (q, $J=7.9$ Hz, 6H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.66 (q, $J=7.9$ Hz, 6H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$)

^{13}C -NMR(100 MHz): 154.39 (C_q , C-2), 154.03 (C_q , C-2), 141.16 (Ar $_q$), 140.68 (Ar $_q$), 133.26 (Ar $_q$), 133.21 (Ar $_q$), 133.03 (Ar $_q$), 132.97 (Ar $_q$), 128.26 (Ar), 128.11 (Ar), 127.88 (Ar), 127.86 (Ar), 127.65 (Ar), 125.99 (Ar), 125.70 (Ar), 125.37 (Ar), 125.10 (Ar), 124.50 (Ar), 124.42 (Ar), 100.46 (-CH, C-1), 98.69 (-CH, C-1), 92.08 (-CH $_2$, C-3), 91.83 (-CH $_2$, C-3), 74.51 (-CH, C-5), 73.95 (-CH, C-5), 53.99 (-OCH $_3$, C-4), 52.15 (-OCH $_3$, C-4), 24.11 (-CH $_3$, C-6), 23.36 (-CH $_3$, C-6), 6.60 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 6.55 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 4.83 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 4.81 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$),

Silylenolether von 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on

Aus 0.58 ml Diisopropylamin (4.44 mmol) und 2.8 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (4.44 mmol) wird in 4 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. In einem weiteren Kolben werden in 2 ml abs. THF, 0.828 g 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-butan-2-on

(3.7 mmol) und 0.84 ml Triethylsilylchlorid (5.55 mmol) vorgelegt und auf -78°C abgelegt. Dann wird die LDA-Lösung überkanüliert und anschließend 2.3 ml Triethylamin (16.65 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im Eisfach bei -30°C aufbewahrt, wobei das Edukt vollständig abreagiert. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 1.028 g (3.1 mmol), 84%

Status: leicht gelbliches Öl
C₁₉H₃₂O₃Si [336.55 g/mol]

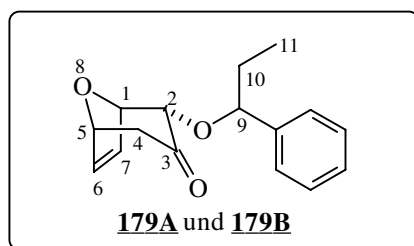
Der Silylenolether wird aufgrund seiner Instabilität sofort in die [4+3]-Cycloaddition eingesetzt.

6.2.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.3:

Diastereoselektive [4 + 3]-Cycloadditionen

Alle nachfolgenden Cycloadditionen wurden mit racemischen Verbindungen durchgeführt. Die Zuordnung der Haupt- und Nebendiastereomeren ist willkürlich und kann nicht anhand den spektroskopischen Daten belegt werden.

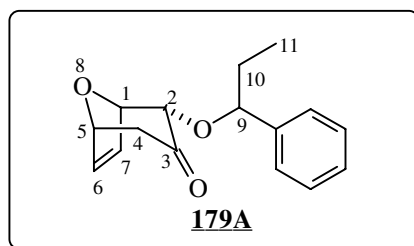
2 α -(1-Phenyl-propoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **177** (1.4 mmol, 0.48 g), Furan (1.4 mmol, 0.1 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.14 mmol, 0.025 ml) in 1.4 ml Nitroethan bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Es werden 149 mg (0.58 mmol), 41% Hauptdiastereomer, 31 mg (0.12 mmol), 9% Nebendiastereomer und 51 mg (0.33 mmol), 24% Nebenprodukt isoliert.

Daten für das Hauptdiastereomer:



Ausbeute: 149 mg (0.58 mmol), 41% Hauptdiastereomer

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [258.32 g/mol]

IR (CHCl_3): 3428, 3084, 3000, 2968, 2936, 2876, 1724, 1676, 1600, 1492, 1452, 1408, 1380, 1328, 1228, 1176, 1144, 1108, 1084, 1000, 976, 912, 852, 624, 552

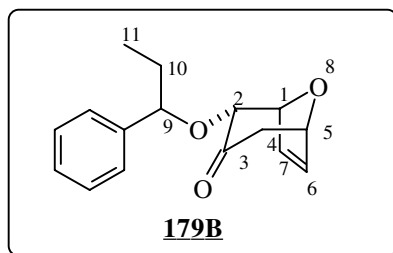
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.31 (m, 5H, Ar), 6.33 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-7), 6.25 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-6), 4.9 (bd, $J=4.96$ Hz, 1H, H-5), 4.66 (dd, $J=1.7$ Hz, 5.14 Hz, 1H, H-1), 4.57 (t, $J=7$ Hz, 1H, H-9), 3.92 (d, $J=5.14$ Hz, 1H, H-2), 2.64 (dd, $J=4.96$ Hz, 15.45 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.29 (d, $J=15.45$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.92 (ddq, $J=7.0$ Hz, 7.0 Hz, 13.7 Hz, 1H, H-10), 1.68 (ddq, $J=7.0$ Hz, 7.0 Hz, 13.7 Hz, 1H, H-10), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 205.7 (C_q, C-3), 142.0 (Ar_q), 134.4 (-CH, C-7), 131.9 (-CH, C-6), 128.5 (Ar), 127.9 (Ar), 127.0 (Ar), 84.6 (-CH, C-9), 82.7 (-CH, C-1), 80.2 (-CH, C-5), 78.2 (-CH, C-2), 45.7 (-CH₂, C-4), 31.0 (-CH₂, C-10), 10.1 (-CH₃, C-11)

MS(RT): kein M⁺, 229 (2), 167 (5), 140 (35), 119 (64), 107 (57), 91 (100), 84 (26), 79 (40), 68 (17)

HR-MS: berechnet: 229.086469 gefunden: 229.086746

Daten für das Nebendiastereomer:



Ausbeute: 31 mg (0.12 mmol), 9%

Status: gelbliches Öl
C₁₆H₁₈O₃ [258.32 g/mol]

IR (CHCl₃): 3428, 3084, 3064, 3000, 2968, 2932, 2876, 1728, 1600, 1492, 1452, 1408, 1380, 1328, 1276, 1228, 1176, 1148, 1096, 1044, 1004, 960, 928, 916, 884, 828, 624, 544

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.32 (m, 5H, Ar), 6.39 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.31 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.09 (dd, $J=1.7$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.97 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, H-5), 4.42 (dd, $J=5.5$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-9), 4.03 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, H-2), 2.62 (dd, $J=5.0$ Hz, 15.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.33 (d, $J=15.5$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.87 (dqt, $J=7.4$ Hz, 14.0 Hz, 1H, H-10), 1.7 (ddq, $J=5.5$ Hz, 7.4 Hz, 14.0 Hz, 1H, H-10), 0.94 (dd, $J=7.4$ Hz, 7.5 Hz, 3H, H-11)

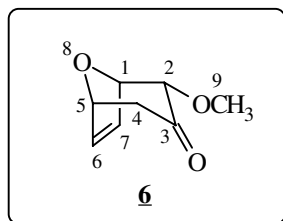
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 202.6 (C_q, C-3), 141.4 (Ar_q), 134.6 (-CH, C-7), 131.8 (-CH, C-6),

128.4 (Ar), 127.8 (Ar), 126.8 (Ar), 82.99 (-CH, C-9), 82.95 (-CH, C-1), 78.5 (-CH, C-5), 78.3 (-CH, C-2), 45.6 (-CH₂, C-4), 31.1 (-CH₂, C-10), 10.7 (-CH₃, C-11)

MS(70°C): kein M⁺, 229 (1), 167 (2), 140 (31), 119 (54), 91 (100), 83 (10), 68 (22)

HR-MS: berechnet: 229.086469 gefunden: 229.086090

Daten für das Nebenprodukt:



Ausbeute: 51 mg (0.33 mmol), 24%

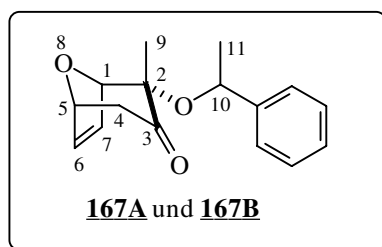
Status: leicht gelbliches Öl
C₈H₁₀O₃ [154.17 g/mol]

¹H-NMR(400 MHz): 6.3 (m, 2H, H-6 + H-7), 5.03 (m, 2H, H-1 + H-5), 3.98 (d, *J*=5 Hz, 1H, H-2), 3.6 (s, 3H, H-9), 2.78 (dd, *J*=5 Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.37 (d, *J*=15.4 Hz, 1H, H-4_{eq})

¹³C-NMR(100 MHz): 204.54 (C_q, C-3), 134.70 (-CH, C-7), 131.51 (-CH, C-6), 86.96 (-CH, C-2), 79.30 (-CH, C-1), 78.42 (-CH, C-5), 59.74 (-OCH₃, C-9), 45.92 (-CH₂, C-4)

Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur⁸⁰ überein.

2α-(1-Phenyl-ethoxy)-2β-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



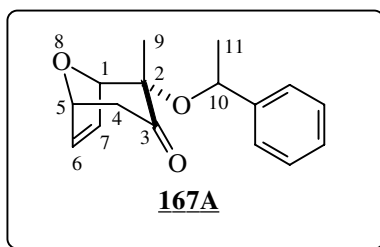
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **166** (0.93 mmol, 0.31 g), Furan (0.93 mmol, 0.068 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.093 mmol, 0.017ml) in 0.9 ml DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

⁸⁰ Albizzati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

Ausbeute: 89.2 mg (0.35 mmol), 38%; 9.3 mg (0.04 mmol), 4%
Nebendiastereomer; 29 mg (0.17 mmol), 18% Nebenprodukt

Status: gelbliche Öle
 $C_{16}H_{18}O_3$ [258.32 g/mol]

Spektroskopische Daten nur für das Hauptdiastereomer:



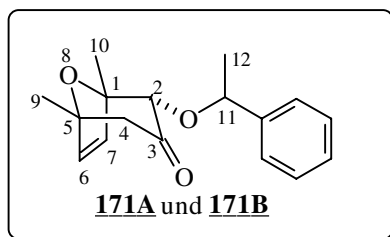
IR ($CHCl_3$): 2980, 2932, 1720, 1492, 1452, 1408, 1372, 1332, 1280, 1240, 1192, 1168, 1100, 1084, 1044, 1016, 1000, 968, 944, 932, 868, 828

1H -NMR(400 MHz): 7.3 (m, 5H, Ar), 6.31 (dd, $J=1.8$ Hz, 6 Hz, 1H, H-7), 6.23 (dd, $J=1.5$ Hz, 6 Hz, 1H, H-6), 5.15 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-10), 4.93 (bd, $J=4.8$ Hz, 1H, H-5), 4.46 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-1), 2.79 (dd, $J=4.8$ Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.26 (dd, $J=1.1$ Hz, 15.8 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.44 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-11), 1.37 (s, 3H, H-9)

^{13}C -NMR(100 MHz): 208.84 (C_q , C-3), 147.03 (Ar_q), 133.56 (-CH, C-7), 133.20 (-CH, C-6), 128.3 (Ar), 126.84 (Ar), 125.38 (Ar), 86.07 (C_q , C-2), 84.63 (-CH, C-10), 78.21 (-CH, C-1), 73.12 (-CH, C-5), 44.25 (-CH₂, C-4), 25.71 (-CH₃, C-9), 19.58 (-CH₃, C-11)

MS(RT): 258 (M^+ , 0.4), 215 (23), 187 (0.5), 154 (38), 111 (26), 105 (100), 83 (13), 77 (21), 68 (14)

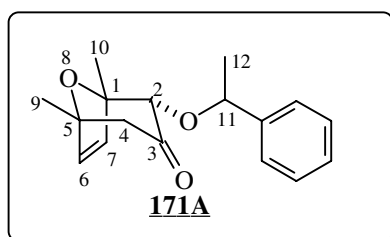
HR-MS: berechnet: 258.125595 gefunden: 258.124756

2α-(1-Phenyl-ethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **170** (1 mmol, 0.32 g), 2,5-Dimethylfuran (1 mmol, 0.11 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.1 mmol, 0.018 ml) in 1 ml DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

Es werden 74.5 mg (0.27 mmol), 27% Hauptdiastereomer, 60.4 mg (0.22 mmol), 22% Nebendiastereomer und 40 mg (0.22 mmol), 22% Nebenprodukt isoliert.

Daten für das Hauptdiastereomer:



Ausbeute: 74.5 mg (0.27 mmol), 27%

Status: fast farbloses Öl
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [272.34 g/mol]

IR (kap. Film): 3364, 3084, 3064, 3032, 2972, 2932, 2896, 2872, 1724, 1604, 1492, 1452, 1408, 1376, 1336, 1316, 1268, 1240, 1208, 1172, 1104, 1044, 1016, 948, 912, 892, 848, 752, 700, 668

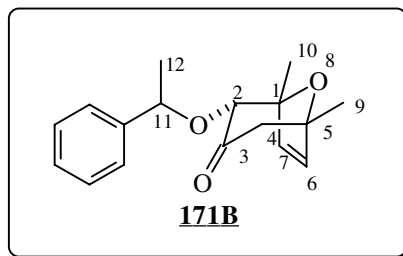
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.3 (m, 5H, Ar), 6.08 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-7), 5.98 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-6), 4.79 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-11), 3.88 (s, 1H, H-2), 2.52 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.37 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.61 (s, 3H, H-10), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-12), 1.45 (s, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 204.76 (C_q, C-3), 142.83 (Ar_q), 137.09 (-CH, C-7), 134.85 (-CH, C-6), 128.18 (Ar), 127.55 (Ar), 126.58 (Ar), 87.12 (C_q, C-1), 86.16 (-CH, C-11), 84.88 (C_q, C-5), 51.53 (-CH₂, C-4), 23.00 (-CH₃, C-10), 22.22 (-CH₃, C-9), 20.68 (-CH₃, C-12)

FAB: 272 (M⁺, 3), 201 (11), 175 (7), 167 (69), 152 (18), 100 (100)

HR-MS: berechnet: 272.141245 gefunden: 272.140442

Daten für das Nebendiastereomer:



Ausbeute: 60.4 mg (0.22 mmol), 22%

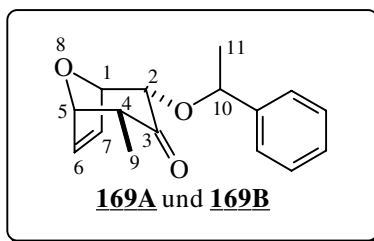
Status: fast farbloses Öl
 $C_{17}H_{20}O_2$ [272.34 g/mol]

IR ($CHCl_3$): 3084, 3064, 3008, 2976, 2932, 2872, 2812, 1720, 1492, 1452, 1408, 1380, 1336, 1316, 1280, 1268, 1240, 1172, 1148, 1112, 1076, 1044, 1028, 1008, 948, 912, 888, 848, 813, 612, 548, 520

1H -NMR(400 MHz): 7.3 (m, 5H, Ar), 6.07 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-7), 5.98 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-6), 4.84 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-11), 3.63 (s, 1H, H-2), 2.55 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.39 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.52 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-12), 1.42 (s, 3H, H-10), 1.30 (s, 3H, H-9)

^{13}C -NMR(100 MHz): 206.97 (C_q , C-3), 142.42 (Ar_q), 136.94 (-CH, C-7), 135.02 (-CH, C-6), 128.34 (Ar), 127.96 (Ar), 127.28 (Ar), 86.73 (C_q , C-1), 85.44 (-CH, C-11), 84.77 (C_q , C-5), 78.78 (-CH, C-2), 51.87 (-CH₂, C-4), 23.51 (-CH₃, C-10), 22.99 (-CH₃, C-9), 20.47 (-CH₃, C-12)

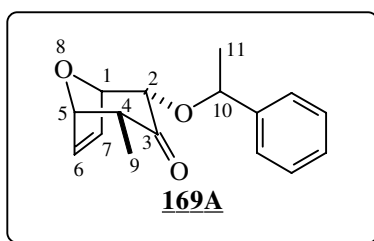
FAB: 273 (M^+ , 7), 201 (9), 176 (10), 167 (30), 154 (25), 137 (23), 121 (8), 105 (100)

2 α -(1-Phenyl-ethoxy)-4 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **168** (1 mmol, 336 mg), Furan (1 mmol, 0.07 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.1 mmol, 0.018ml) in 1 ml DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

Es werden 127.5 mg (0.5 mmol), 50% Hauptdiastereomer, 8.5 mg (0.03 mmol), 3% Nebendiastereomer und kein Nebenprodukt isoliert.

Daten nur für das Hauptdiastereomer:



Ausbeute: 127.5 mg (0.5 mmol), 50%

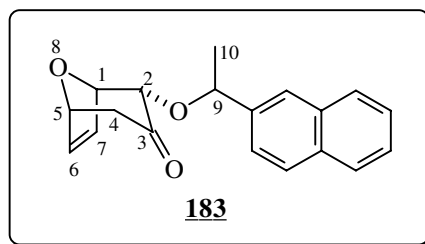
Status: farbloses Öl
C₁₆H₁₈O₃ [258.32 g/mol]

IR (CHCl₃): 3672, 2960, 2936, 2912, 2876, 1724, 1492, 1452, 1376, 1332, 1280, 1228, 1132, 1116, 1104, 1080, 1060, 1012, 956, 936, 900, 872, 816, 544

¹H-NMR(400 MHz): 7.30 (m, 5H, Ar), 6.42 (dd, *J*=1.7 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.30 (dd, *J*=1.7 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.80 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, H-10), 4.76 (dd, *J*=1.7 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-5), 4.70 (dd, *J*=1.7 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd, *J*=0.5 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.72 (dq, *J*=4.8 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-4), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H, H-11), 0.96 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR(100 MHz): 207.45 (C_q, C-3), 143.23 (Ar_q), 133.42 (-CH, C-7), 133.11 (-CH, C-6), 128.5 (Ar), 127.77 (Ar), 126.24 (Ar), 82.65 (-CH, C-10), 81.83 (-CH, C-1), 80.72 (-CH, C-5), 78.9 (-CH, C-2), 50.00 (-CH, C-4), 24.04 (-CH₃, C-11), 9.42 (-CH₃, C-9)

FAB: 258 (M⁺, 9), 176 (8), 154 (35), 136 (15), 121 (6), 105 (100)

2 α -(1-Naphth-2yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **182** (2.5 mmol, 944 mg), Furan (2.5 mmol, 0.18 ml) und Trimethylsilyltriflat (0.25 mmol, 0.045 ml) in 2.5 ml abs. DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

Es werden 375 mg (1.3 mmol), 52% diastereomerenreines Produkt und 50.8 mg (0.33 mmol), 13% Nebenprodukt isoliert, sowie 145.8 mg (0.56 mmol), 22% gemischtes Acetal reisoliert.

Ausbeute: 375 mg (1.3 mmol), 52% (67% borsm), de > 98% ($^1\text{H-NMR}$), de > 99% (GC)

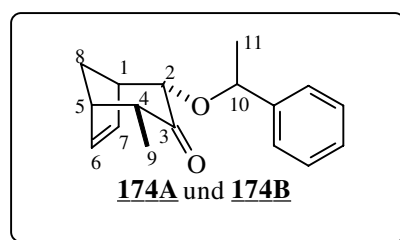
Status: leicht gelblicher Feststoff
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [294.35 g/mol]
 Smp.: 92°C

IR (KBr): 3416, 3052, 2980, 2960, 2932, 2916, 2868, 1724, 1636, 1600, 1504, 1456, 1440, 1408, 1376, 1324, 1304, 1256, 1236, 1212, 1176, 1140, 1100, 1072, 1048, 1000, 964, 900, 852, 824, 744, 732, 660, 624, 556, 504, 480

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.90 -7.40 (m, 7H, Ar), 6.37 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.25 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.99 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-9), 4.89 (bd, $J=5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.69 (dd, $J=1.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.96 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, H-2), 2.65 (dd, $J=4.9$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.31 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.57 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 205.8 (C_q, C-3), 143.2 (Ar_q), 140.44 (Ar_q), 134.47 (-CH, C-7), 133.16 (Ar_q), 131.89 (-CH, C-6), 128.67 (Ar), 127.77 (Ar), 127.68 (Ar), 126.26 (Ar), 125.98 (Ar), 125.65 (Ar), 123.90 (Ar), 82.76 (-CH, C-9), 80.13 (-CH, C-2), 79.29 (-CH, C-1), 78.17 (-CH, C-5), 45.82 (-CH₂, C-4), 23.92 (-CH₃, C-10)

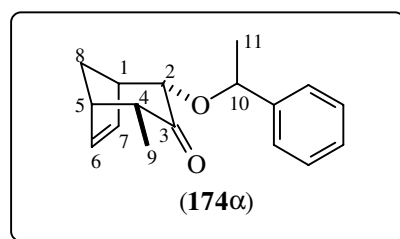
FAB: 294 (M⁺, 13), 259 (14), 225 (5), 172 (12), 155 (100), 136 (13), 107 (4)

2 α -(1-Phenyl-ethoxy)-4 α -methyl-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **168** (1 mmol, 336 mg), Cyclopentadien (1 mmol, 0.07 g) und Trimethylsilyltriflat (0.1 mmol, 0.018 ml) in 1 ml DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

Es werden 89.7 mg (0.35 mmol), 35% Diastereomergemisch isoliert, im Verhältnis 5:1, was einem de von 66% entspricht.

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers aus Mischspektren:



Ausbeute: 89.7 mg (0.35 mmol), 35%

Status: farbloses Öl
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [256.35 g/mol]

IR (kap. Film): 3420, 3060, 3028, 2972, 2932, 2868, 1720, 1492, 1452, 1372, 1352, 1320, 1280, 1228, 1208, 1156, 1112, 1080, 1028, 1000, 964, 948, 924, 900, 884, 864, 760, 736, 700, 608

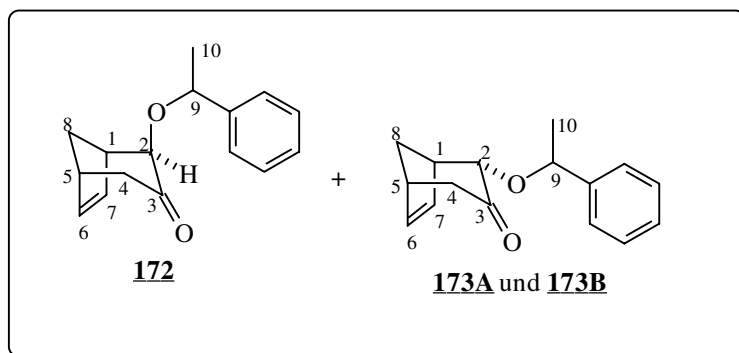
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.37 - 7.24 (m, 5H, Ar), 6.20 (dd, $J=2.8$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-7), 6.10 (dd, $J=2.8$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-6), 4.78 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-10), 3.8 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-2), 2.87 (m, 1H, H-1), 2.67 (m, 1H, H-5), 2.42 (dq, $J=2.9$ Hz, 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.03 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.74 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-11), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 210.40 (C_q , C-3), 144.09 (Ar_q), 135.22 (-CH, C-7), 135.20 (-CH, C-6), 128.37 (Ar), 127.38 (Ar), 126.22 (Ar), 84.15 (-CH, C-2), 78.38 (-CH, C-10), 49.63 (-CH, C-4), 46.76 (-CH, C-1), 46.25 (-CH, C-5), 42.09 (-CH₂, C-8), 24.42 (-CH₃, C-11), 13.32 (-CH₃, C-9)

MS(RT): 256 (M^+ , 0.19), 205 (0.3), 180 (0.2), 151 (9), 136 (21), 123 (11), 105 (100), 95 (28), 77 (17)

HR-MS: berechnet: 256.146330 gefunden: 256.146423

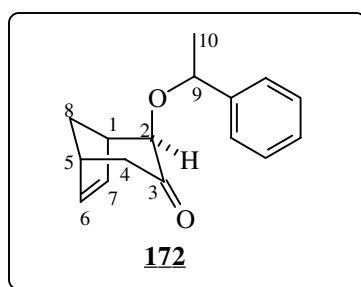
Darstellung von 2 β -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und 2 α -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 werden der Silylenolether **170** (1 mmol, 322 mg), Cyclopentadien (1 mmol, 0.07 g) und Trimethylsilyltriflat (0.1 mmol, 0.018 ml) in 1 ml DCM bei -90°C zur Reaktion gebracht.

Dabei werden 19% 2 β -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (de $> 98\%$, $^1\text{H-NMR}$), 19% 2 α -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als Diastereomeregemisch im Verhältnis 2.8 : 1 (de 47%) und 21% Nebenprodukt isoliert.

Daten für 2 β -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on:



Ausbeute: 45 mg (0.19 mmol), 19%, de $> 98\%$ ($^1\text{H-NMR}$)

Status: farbloses Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [242.32 g/mol]

IR (kap. Film): 3400, 3060, 3028, 2972, 2944, 2896, 1772, 1716, 1492, 1452, 1412, 1372, 1348, 1308, 1284, 1244, 1208, 1156, 1080, 1040, 1004, 972, 924, 896, 872, 840, 760, 736, 700, 636

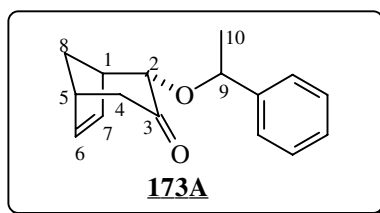
¹H-NMR(400 MHz): 7.30 (m, 5H, Ar), 6.13 (dd, $J=3.0$ Hz, 5.7 Hz, 1H, H-7), 5.74 (dd, $J=3.0$ Hz, 5.7 Hz, 1H, H-6), 4.59 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-9), 3.27 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-2_{eq}), 2.83 (m, 1H, H-1), 2.80 (m, 1H, H-5), 2.75 (dd, $J=3.0$ Hz, 14.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.27 (m, 1H, H-8_{exo}), 1.89 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-10)

¹³C-NMR(100 MHz): 208.44 (C_q, C-3), 143.29 (Ar_q), 140.02 (-CH, C-7), 131.33 (-CH, C-6), 128.38 (Ar), 127.53 (Ar), 126.45 (Ar), 79.04 (-CH, C-9), 76.76 (-CH, -CH, C-2), 44.57 (-CH, C-1), 44.52 (-CH₂, C-8), 38.20 (-CH, C-5), 36.10 (-CH₂, C-4), 24.13 (-CH₃, C-10)

MS(RT): 242 (M⁺, 0.8), 205 (1), 152 (4), 138 (13), 122 (11), 105 (100), 95 (6), 77 (22)

HR-MS: berechnet: 242.130680 gefunden: 242.129730

Daten für das Hauptdiastereomer 2 α -(1-Phenyl-ethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on:



Ausbeute: 35 mg (0.14 mmol), 14%

Status: farbloses Öl
C₁₆H₁₈O₂ [242.32 g/mol]

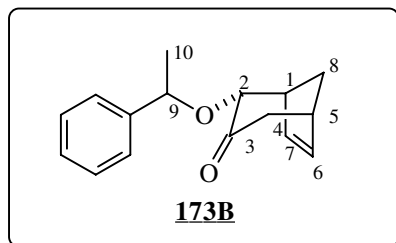
IR (kap. Film): 3104, 3060, 3028, 2952, 2912, 2876, 1720, 1492, 1452, 1416, 1376, 1352, 1324, 1304, 1280, 1236, 1208, 1148, 1112, 1088, 1044, 1016, 960, 908, 840, 740, 700, 676, 624

¹H-NMR(400 MHz): 7.33 (m, 5H, Ar), 6.14 (dd, $J=2.8$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-7), 6.07 (dd, $J=2.6$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-6), 4.82 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-9), 3.78 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, H-2_{ax}), 2.87 (m, 1H, H-1), 2.82 (m, 1H, H-5), 2.34 (m, 1H, H-4_{ax}), 2.21 (bs, 1H, H-4_{eq}), 2.02 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.65 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-10)

¹³C-NMR: 209.61 (C_q, C-3), 144.09 (Ar_q), 136.81 (-CH, C-7), 133.67 (-CH, C-6), 128.49 (Ar), 127.55 (Ar), 126.38 (Ar), 84.75 (-CH, C-9), 78.68 (-CH, C-2), 46.30 (-CH, C-1), 45.70 (-CH₂, C-8), 41.89 (-CH₂, C-4), 39.37 (-CH, C-5), 24.49 (-CH₃, C-10)

FAB: 242 (M^+ , 63), 227 (18), 197 (16), 176 (22), 165 (31), 154 (72), 139 (100), 121 (69)

Daten für das Nebendiastereomer 2 α -(1-Phenyl-ethoxy-)bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on:



Ausbeute: 13 mg (0.05 mmol), 5%

Status: farbloses Öl
 $C_{16}H_{18}O_2$ [242.32 g/mol]

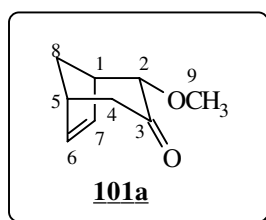
IR ($CHCl_3$): 3064, 3000, 2952, 2896, 2872, 1724, 1492, 1452, 1416, 1376, 1352, 1328, 1304, 1280, 1200, 1148, 1092, 1044, 1028, 988, 956, 908, 880, 832, 560

1H -NMR(400 MHz): 7.44 - 7.24 (m, 5H, Ar), 6.12 (m, 2H, H-7 + H-6), 4.76 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-9), 3.87 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-2_{ax}), 3.18 (m, 1H, H-1), 2.86 (m, 1H, H-5), 2.36 (dt, $J=2.9$ Hz, 16.0 Hz, 1H, H-4), 2.30 (dd, $J=3.0$ Hz, 16.0 Hz, 1H, H-4), 2.13 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.7 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, H-8_{exo}), 1.49 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-10)

^{13}C -NMR(100 MHz): 206.26 (C_q , C-3), 143.20 (Ar_q), 136.98 (-CH, C-7), 133.30 (-CH, C-6), 128.44 (Ar), 127.50 (Ar), 126.32 (Ar), 84.36 (-CH, C-9), 75.50 (-CH, C-2), 45.26 (-CH, C-1), 43.51 (-CH, C-5), 41.17 (-CH₂, C-8), 39.15 (-CH₂, C-4), 24.32 (-CH₃, C-10)

MS(RT): kein M^+ , 214 (1), 192 (0.3), 170 (0.4), 154 (0.8), 138 (8), 122 (23), 105 (100), 79 (24)

Daten für das Nebenprodukt:



Ausbeute: 32 mg (0.21 mmol), 21%

Status: farbloses Öl
 $C_9H_{12}O_2$ [152.19 g/mol]

IR (kap. Film): 3508, 3428, 3064, 2948, 2828, 1720, 1452, 1420, 1352, 1320, 1280, 1192, 1120, 1088, 1048, 1020, 984, 972, 940, 884, 836, 728, 704

1H -NMR(400 MHz): 6.1 (dd, $J=2.8$ Hz, 5.7 Hz, 1H, H-7), 6.04 (dd, $J=2.6$ Hz, 5.7 Hz, 1H, H-6), 3.85 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.55 (s, 3H, H-9), 3.15 (m, 1H, H-1), 2.90 (m, 1H, H-5), 2.45 (dd, $J=3.0$ Hz, 15.6 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.36 (dt, $J=3.0$ Hz, 15.6 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.18 (m, 1H, H-8_{endo}), 1.84 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, H-8_{exo})

^{13}C -NMR(100 MHz): 207.63 (C_q, C-3), 136.94 (-CH, C-7), 132.94 (-CH, C-6), 88.84 (-CH, C-2), 58.69 (-OCH₃, C-9), 45.46 (-CH, C-1), 44.42 (-CH₂, C-8), 41.48 (-CH₂, C-4), 39.34 (-CH, C-5)

MS(RT): 152 (M⁺, 86), 120 (9), 109 (30), 91 (38), 87 (53), 79 (61), 66 (100)

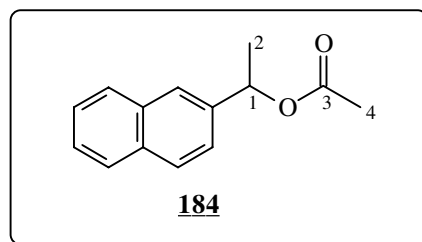
HR-MS: berechnet: 152.083730 gefunden: 152.083237

6.2.7 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.2.5

Enantiomerenreine Darstellung von 2 α -(1-Naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Enantiomerenreiner 1-(Naphth-2-yl)-ethanol:

Darstellung des Acetats:



2.5 g (14.5 mmol) racemischer 1-(Naphth-2-yl)-ethanol werden in 4.69 ml (58 mmol) abs. Pyridin gelöst. Bei 0°C werden 2.04 ml (22.75 mmol) Acetanhydrid dazugetropft. Das Ganze wird bei RT über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit viel Ether verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die wäßrige Phase wird einmal rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Schwefelsäure geschüttelt. Die wäßrige Phase wird einmal rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (30% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 3 g (14 mmol), 97%

Status: farbloses Öl
 $C_{14}H_{14}O_2$ [214.26 g/mol]

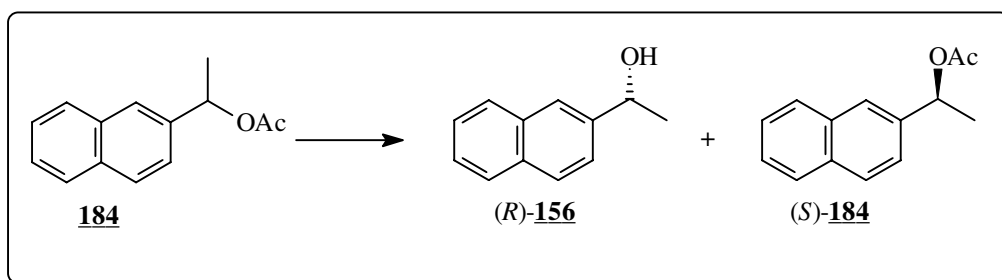
IR (kap. Film): 3056, 3024, 2980, 2932, 1740, 1600, 1508, 1448, 1368, 1308, 1240, 1176, 1128, 1064, 1020, 940, 896, 856, 816, 748, 604

1H -NMR(400 MHz): 7.8 (m, 4H, Ar), 7.46 (m, 3H, Ar), 6.04 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, H-1), 2.1 (s, 3H, H-4), 1.61 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H-2)

^{13}C -NMR(100 MHz): 170.29 (C_q , C-3), 138.94 (Ar_q), 133.11 (Ar_q), 132.95 (Ar_q), 128.30 (Ar), 127.96 (Ar), 127.60 (Ar), 126.16 (Ar), 126.00 (Ar); 124.96 (Ar), 124.03 (Ar), 72.32 (-CH, C-1), 22.12 (-CH₃, C-4), 21.32 (-CH₃, C-2)

MS(RT): 214 (M^+ , 53), 172 (100), 154 (99), 139 (4), 127 (36), 115 (10), 100 (4), 77 (8)

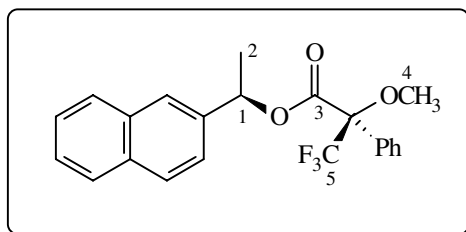
Racematspaltung mit Lipase PS



3 g (14 mmol) (R,S)-Naphthylethanolacetat werden in 200 ml 0.01M Phosphatpuffer (pH 7) suspendiert. Dann werden 150 mg Lipase PS dazugegeben und 48 h bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird per DC kontrolliert, da eine gaschromatographische Kontrolle aufgrund der Zersetzung des Acetats im GC nicht möglich ist. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (30% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 1 g (5.84 mmol) Alkohol, 42%, $[\alpha]_D^{25} = +48.4^\circ$ (c = 1, CHCl₃)
1.75 g (8.16 mmol) Acetat, 58%

Mosherester des (1R)-(Naphth-2yl-)ethanols

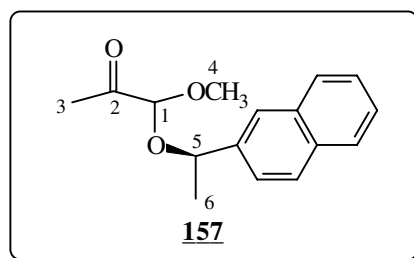


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 wird aus 17 mg (1R)-(Naphth-2yl-)ethanol (0.1 mmol) der Mosherester dargestellt.

¹H-NMR(400 MHz): 7.83 (m, 4H, Ar), 7.52 - 7.30 (m, 8H, Ar), 6.29 (q, *J*=6.6 Hz, 1H, H-1), 3.46 (s, 3H, -OCH₃), 1.66 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, H-2)

¹³C-NMR(100 MHz): 165.86 (C_q, C-3), 137.42 (Ar_q), 133.20 (Ar_q), 133.08 (Ar_q), 132.31 (Ar_q), 129.51 (Ar), 128.54 (Ar), 128.35 (Ar), 128.10 (Ar), 127.68 (Ar), 127.41 (Ar), 127.40 (Ar), 126.38 (Ar), 126.37 (Ar), 125.61 (Ar), 123.98 (-CF₃), 75.05 (-CH, C-1), 55.35 (-OCH₃, C-4), 21.79 (-CH₃, C-2)

Darstellung von 1-Methoxy-1-[(1R)-naphth-2-yl-ethoxy]-propan-2-on



1 g (5.8 mmol) (1R)-(Naphth-2-yl)-ethanol werden in 7 ml abs. Ether gelöst. Dann werden bei -20°C 5.4 ml (8.7 mmol) 1.6 M Butyllithiumlösung dazugetropft. Nach Abkühlen der Alkoholatlösung auf -78°C werden 1.8 g (11.6 mmol) Bromether **151** langsam zugetropft und 9 h bei -78°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Lösungsmittelgradient 30% Ether in Petrolether \rightarrow 100% Ether).

Ausbeute: 686 mg (2.65 mmol) gemischtes Acetal, 46% (80% borsm)
430 mg (2.5 mmol) Alkohol, 43%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.8^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3)

Status: gelbliches Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [258.32 g/mol]

Spektroskopische Daten des Diastereomergemisches.

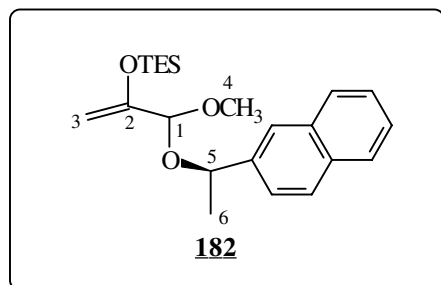
IR (CHCl_3): 3432, 3400, 3368, 3304, 3060, 2980, 2932, 2836, 1728, 1600, 1508, 1444, 1420, 1376, 1356, 1308, 1232, 1176, 1104, 1060, 968, 948, 896, 856, 820, 620, 556, 540, 508

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7.9 - 7.36 (m, 14H, Ar), 4.98 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.78 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (s, 1H, H-1), 4.40 (s, 1H, H-1), 3.33 (s, 3H, H-4), 3.2 (s, 3H, H-4), 2.20 (s, 3H, H-3), 2.14 (s, 3H, H-3), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6), 1.57 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 204.21 (C_q , C-2), 203.79 (C_q , C-2), 139.85 (Ar_q), 139.24 (Ar_q), 133.33 (Ar_q), 133.21 (Ar_q), 133.16 (Ar_q), 133.12 (Ar_q), 128.73 (Ar), 128.44 (Ar), 127.96 (Ar), 127.90 (Ar), 127.73 (Ar), 127.69 (Ar), 126.32 (Ar), 126.25 (Ar), 126.12 (Ar), 126.05 (Ar), 125.92 (Ar), 125.52 (Ar), 124.20 (Ar), 124.03 (Ar), 102.38 (-CH, C-1), 100.72 (-CH, C-1), 75.88 (-CH, C-5), 75.39 (-CH, C-5), 55.30 (-OCH₃, C-4), 53.87 (-OCH₃, C-4), 25.05 (-CH₃, C-3), 24.19 (-CH₃, C-3), 23.70 (-CH₃, C-6), 23.25 (-CH₃, C-6)

MS(RT): 258 (M^+ , 0.6), 215 (0.6), 198 (3), 172 (0.6), 155 (100), 139 (0.9), 127 (7), 115 (4), 101 (0.9), 88 (2), 77 (2)

Silylenolether von 1-Methoxy-1-[(1R)-naphth-2-yl-ethoxy]-propan-2-on



Aus 0.41 ml Diisopropylamin (3.18 mmol) und 2 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan (3.18mmol) wird in 3 ml abs. THF bei 0°C eine LDA-Lösung hergestellt. In einem weiteren Kolben werden 0.69 g 1-Methoxy-1-[(1R)-naphth-2-yl-ethoxy]-propan-2-on (2.65 mmol) und 0.67 ml Triethylsilylchlorid (3.98 mmol) in 1 ml abs. THF auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird die LDA-Lösung überkanüliert und 1.64 ml Triethylamin (11.9 mmol) zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Ausbeute: 753 mg (2 mmol), 76%, Diastereomergemisch

Status: gelbes Öl
 $C_{22}H_{32}O_3Si$ [372.58 g/mol]

1H -NMR(400 MHz): 7.8 (m, 8H, Ar), 7.45 (m, 6H, Ar), 5.01 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.82 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.65 (bs, 1H, H-3), 4.61 (d, $J=0.7$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (s, 1H, H-1), 4.52 (s, 1H, H-1), 4.37 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H-3), 4.34 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H-3), 3.28 (s, 3H, H-4), 3.18 (s, 3H, H-4), 1.56 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, H-6), 0.98 (t, $J=7.9$ Hz, 9H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.7 (q, $J=7.9$ Hz, 6H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$), 0.66 (q, $J=7.9$ Hz, 6H, $-Si(CH_2-CH_3)_3$)

^{13}C -NMR(100 MHz): 154.39 (C_q , C-2), 154.03 (C_q , C-2), 141.16 (Ar_q), 140.68 (Ar_q), 133.26 (Ar_q), 133.21 (Ar_q), 133.03 (Ar_q), 132.97 (Ar_q), 128.26 (Ar), 128.11 (Ar), 127.88 (Ar), 127.86 (Ar), 127.65 (Ar), 125.99 (Ar), 125.70 (Ar), 125.37 (Ar), 125.10 (Ar), 124.50 (Ar), 124.42 (Ar), 100.46 (-CH, C-1), 98.69 (-CH, C-1), 92.08 (-CH₂, C-3), 91.83 (-CH₂, C-3), 74.51 (-CH, C-5), 73.95 (-CH, C-5), 53.99 (-OCH₃, C-4), 52.15 (-OCH₃, C-4), 24.11 (-CH₃, C-6), 23.36 (-CH₃, C-6), 6.60 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 6.55 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 4.83 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$), 4.81 ($-Si(CH_2-CH_3)_3$),

6.2.8 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.3.2

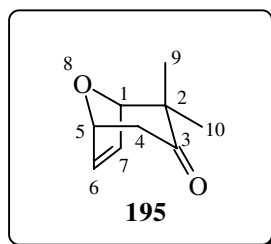
Darstellung von 1-Chloro-3-methylbutan-2-on

21.4 ml 3-Methylbutan-2-on (200 mmol) werden bei 0°C zu 14.7 ml Sulfurylchlorid (182 mmol) getropft. Nach beendeter Zugabe wird solange gerührt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Das Produkt wird direkt aus dem Reaktionsgemisch unter Normaldruck abdestilliert. Sdp.: 115-120°C

Ausbeute: 14.43 g (119 mmol), 60%

Status: farblose Flüssigkeit
 C_5H_9OCl [120.58 g/mol]

Darstellung von 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



25 g Lithiumperchlorat (238 mmol) werden in 214 ml Ether vorgelegt. Dann werden nacheinander 33 ml Triethylamin (238 mmol) und 320 ml Furan (4.4 mol) dazugegeben. Anschließend wird eine Lösung aus 14.43 g 1-Chloro-3-methylbutan-2-on (119 mmol) in 36 ml Furan (490 mmol) und 24 ml Ether zugetropft und 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird am Rotationsverdampfer auf ein Viertel des Volumens eingengt und das gleiche Volumen Wasser zugesetzt. Es wird mehrfach (DC-Kontrolle) mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Kugelrohr destilliert. Sdp.: 55°C/0.05 Torr

Ausbeute: 12.6 g (83 mmol), 70%

Status: schwach gelblicher Feststoff
 $C_9H_{12}O_2$ [152.19 g/mol] Smp.: 45°C

1H -NMR(400 MHz): 6.34 (dd, $J=1.8$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-6), 6.30 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-7), 4.98 (ddd, $J=1.0$ Hz, 1.8 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-5), 4.45 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-1), 2.88 (dd, $J=5.0$ Hz, 16.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.10 (dd, $J=1.0$ Hz, 16.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.31 (s, 3H, H-9), 0.97 (s, 3H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 210.73 (C_q , C-3), 134.27 (-CH, C-6), 132.86 (-CH, C-7), 85.77 (-CH, C-5), 78.00 (-CH, C-1), 52.63 (C_q , C-2), 43.38 (- CH_2 , C-4), 24.24 (- CH_3 , C-9), 19.58 (- CH_3 , C-10)

Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein⁸¹.

A2: Allgemeine Arbeitsvorschrift: In situ Darstellung von Ipc_2BCl und anschließende kinetische Racematspaltung von Bicycloketonen

0.09 ml (1mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex werden in 0.18 ml abs. THF bei 0°C vorgelegt. Dann werden langsam 0.35 ml (2.2 mmol) (+)- α -Pinen zugetropft und 3 h bei 0°C gerührt. Die Lösung wird anschließend für 18 h bei 0-5°C aufbewahrt. Nun werden bei 0°C 0.11 ml einer 9 M Lösung von HCl in THF zugetropft und solange gerührt, bis sich der Feststoff komplett aufgelöst hat (ca.15 min). Es wird auf RT erwärmt und 2 mmol des entsprechenden Bicycloketons in 0.5 ml abs. THF hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 8.5 ml Ether hinzugegeben und anschließend 0.21 ml (2.2mmol) Diethanolamin. Es wird 2 h bei RT gerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und sorgfältig mit Petrolether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Darstellung von Ipc_2BBr

In einem ausgeheizten 50 ml-Einhalskolben werden unter Wasserkühlung bei RT 7.94 ml (50 mmol) (+)- α -Pinen zu einer Lösung von 2.58 ml (25 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex in 25 ml abs. Ether getropft. Nach 5 min wird der Rührer ausgeschaltet, um eine langsame Kristallisation zu ermöglichen, und die Lösung für 18 h bei 0-5°C aufbewahrt. Die überstehende Lösung wird mittels einer Spritze entfernt, die Kristalle zerstoßen und dreimal mit 5 ml abs. Ether gewaschen. Danach werden die Kristalle sorgfältig an der Ölpumpe bei RT getrocknet und anschließend ausgewogen.

Das kristalline Ipc_2BH (5.5 g, 19.2 mmol) wird in 22.4 ml abs. DCM bei 0°C suspendiert. Anschließend wird eine Lösung von 0.49 ml (9.6 mmol) Brom in 2.2 ml abs. DCM dazugetropft und 15 min bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt, wobei sich die Kristalle auflösen und eine klare, gelbe Lösung entsteht. Nach Entfernen des Lösungsmittels an der Ölpumpe wird das (-)-DIP-Bromid in Form eines gelblichen Feststoffes erhalten. Anschließend werden 9.6 ml abs. DCM dazugegeben, so daß eine 2 M Lösung erhalten wird. Diese Vorratslösung ist unter Ausschluß von Sauerstoff im Eisfach (-25°C) mehrere Monate haltbar.

⁸¹ Föhlich, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976.

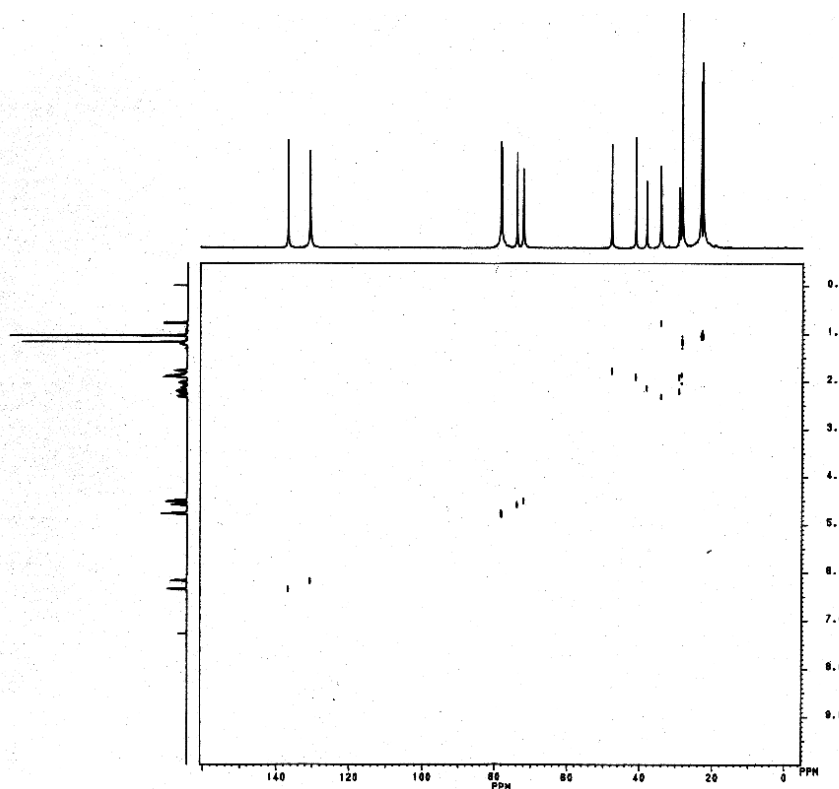
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 6.35 (dd, $J=1.8$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-7), 6.17 (dd, $J=1.8$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H-6), 4.77 (m, 2H, H-1 + H-5), 4.59 (m, 1H, H-3), 4.10 (dd, $J=5.5$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-2), 2.32 (m, 1H, H-4_{ax}), 2.22 (ddd, $J=5.2$ Hz, 7.0 Hz, 15.1 Hz, 1H, H-p), 2.14 (m, 1H, H-p), 2.04 (m, 1H, H-p), 1.88 (m, 3H, H-p), 1.78 (m, 1H, H-p), 1.21 (m, 1H, H-p), 1.17 (s, 3H, H-p), 1.05 (s, 3H, H-p), 1.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, H-p), 0.78 (d, $J=9.4$ Hz, 1H, H-4_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 136.91 (-CH, C-7), 130.85 (-CH, C-6), 78.45 (-CH, C-5), 78.26 (-CH, C-1), 74.02 (-CH, C-3), 72.30 (-CH, C-2), 48.05 (-CH, C-9), 41.40 (-CH, C-10), 38.71 (C_q, C-15), 38.34 + 38.31 (-CH, C-11 + C-13), 34.34 (-CH₂, C-4), 29.37 + 28.75 (-CH₂, C-12 + C-14), 28.54 + 23.25 (-CH₃, C-16 + C-17), 22.92 (-CH₃, C-18)

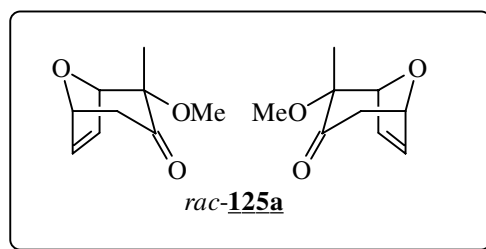
MS(80°C): kein M⁺, 245 (M⁺-OH, 76), 232 (34), 218 (4), 177 (5), 163 (11), 151 (42), 137 (19), 121 (14), 106 (40), 95 (27), 81 (100), 69 (43)

HR-MS: berechnet: 245.190541 gefunden: 245.135086

H,C-Cosy vom Substitutionsprodukt **196**:



Racematspaltung an *rac*-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



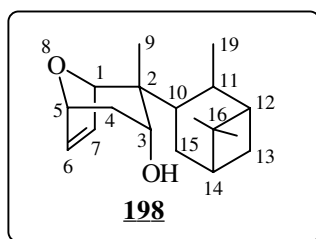
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A2 werden 168 mg *rac*-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (1 mmol) mit 1 mmol (-)-DIP-Chlorid umgesetzt. Es werden 186 mg Substitutionsprodukt (0.68 mmol) und 54 mg 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (0.32 mmol) isoliert.

Ausbeute: Keton: 54 mg (0.32 mmol), 32%
 Substitutionsprodukt: 187 mg (0.68 mmol), 68%

Status: Keton: leicht gelbliches Öl
 C₉H₁₂O₃ [168.19g/mol]
 Substitutionsprodukt: farbloses Öl
 C₁₈H₂₈O₂ [276.42 g/mol]

Das Keton wird mittels L-Selectrid[®]-Reduktion in den axialen Alkohol überführt und dann der Drehwert sowie der Enantiomerenüberschuß bestimmt: $[\alpha]_D^{25} = +7.9^\circ$ (c = 1, CHCl₃), > 98% ee

Spektroskopische Daten für das Substitutionsprodukt:



Die Zuordnung der Protonen im Pinenrest ist nicht eindeutig möglich, daher werden die entsprechenden Signale lediglich mit H-p gekennzeichnet.

IR (kap. Film): 3384, 2924, 2904, 1452, 1404, 1376, 1344, 1304, 1276, 1180, 1144, 1124, 1100, 1036, 944, 920, 864, 816, 708, 648

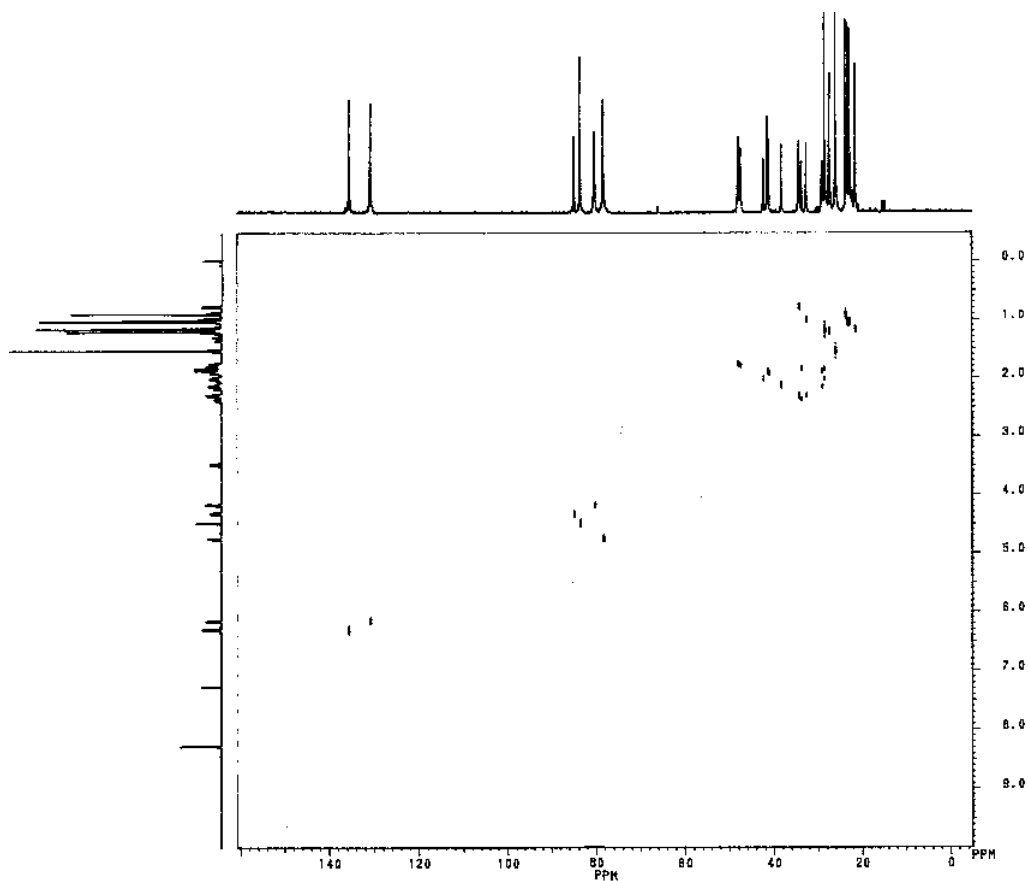
¹H-NMR(400 MHz): 6.31 (dd, *J*=1.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-7), 6.15 (dd, *J*=1.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-6), 4.76 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, H-5), 4.49 (s, 1H, H-1), 4.31 (m, 1H, H-p), 4.18 (d, *J*=6.3 Hz, 1H, H-3), 2.43 - 1.72 (m, 8H, H-4_{ax} + H-p), 1.54 (s, 3H, H-9), 1.18 (s, 3H, H-p), 1.040 (s, 3H, H-p), 1.039 (d, *J*=7.0 Hz, H-p), 0.78 (d, *J*=9.4 Hz, H-4_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 135.75 (-CH, C-7), 130.91 (-CH, C-6), 84.81 (-CH, C-p), 83.51 (-CH, C-1), 78.22 (-CH, C-3), 77.98 (-CH, C-5), 77.92 (C_q , C-2), 48.01 (-CH, C-10), 42.24 (-CH, C-11), 41.35 + 38.67 (-CH, C-12 + C-14), 38.21 (C_q , C-16), 34.29 (- CH_2 , C-4), 29.04 + 28.68 (- CH_2 , C-13 + C-15), 28.52 + 23.71 (- CH_3 , C-18 + C-17), 22.87 (- CH_3 , C-19), 21.54 (- CH_3 , C-9)

MS(160°C): 276 (M^+ , 2), 263 (12), 249 (18), 235 (12), 191 (4), 165 (24), 136 (30), 121 (25), 95 (97), 81 (100), 69 (79)

HR-MS: berechnet: 276.208930 gefunden: 276.156036

H,C-Cosy vom Substitutionsprodukt **198**:



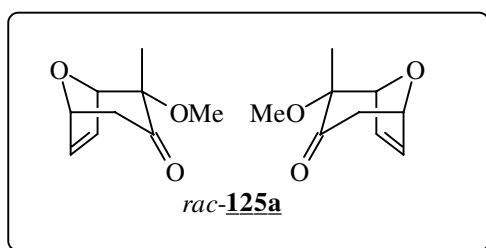
Es werden 136 mg 2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (0.88 mmol) und 31 mg Substitutionsprodukt (0.12 mmol) isoliert.

Ausbeute: Keton: 136 mg (0.88 mmol), 88%
Substitutionsprodukt: 31 mg (0.12 mmol), 12%

Status: Keton: leicht gelbliches Öl
 $C_8H_{10}O_3$ [154.17 g/mol]
Substitutionsprodukt: weißer Feststoff
 $C_{17}H_{26}O_2$ [262.39 g/mol]

Das Keton wird mittels L-Selectrid[®]-Reduktion in den axialen Alkohol überführt und dann der Drehwert sowie der Enantiomerenüberschuß bestimmt: $[\alpha]_D^{25} = +15.4^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$), 64% ee

Racematspaltung an rac-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



168 mg *rac*-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (1 mmol) werden in einem Einhalskolben vorgelegt und bei RT 0.33 ml einer 2 M (-)-DIP-Bromid-Lösung (0.65 mmol) in DCM zugetropft. Anschließend wird über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung werden zuerst 2.5 ml Ether und dann 0.21 ml Diethanolamin (2.2 mmol) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und sorgfältig mit Petrolether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (10% Ether in Petrolether).

Es werden 148 mg 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (0.88 mmol) und 33 mg Substitutionsprodukt (0.12 mmol) isoliert.

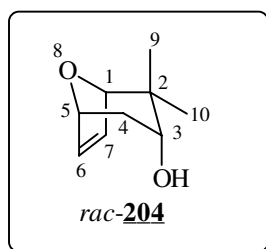
Ausbeute: Keton: 148 mg (0.88 mmol), 88%
Substitutionsprodukt: 33 mg (0.12 mmol), 12%

Status: Keton: leicht gelbliches Öl
 $C_9H_{12}O_3$ [168.19g/mol]
 Substitutionsprodukt: farbloses Öl
 $C_{18}H_{28}O_2$ [276.42 g/mol]

Das Keton wird mittels L-Selectrid[®]-Reduktion in den axialen Alkohol überführt und dann der Drehwert sowie der Enantiomerenüberschuß bestimmt: $[\alpha]_D^{25} = +2.4^\circ$ (c = 1, CHCl₃), 64% ee

E1: Exemplarische Versuchsvorschrift: L-Selectrid[®]-Reduktion von Bicycloketonen

Darstellung von *rac*-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol



0.5 g (3.3 mmol) *rac*-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on werden in 4 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Dann werden 4 ml (4 mmol) einer 1 M L-Selectrid[®]-Lösung in Hexan langsam zugetropft. Man läßt 1.5 h bei -78°C rühren, dann langsam auf RT erwärmen und rührt eine weitere Stunde bei RT. Zur Aufarbeitung werden bei 0°C nacheinander 3.5 ml 20%ige Natronlauge und 1.76 ml 35%ige Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Dann wird mit 15 ml 2M Schwefelsäure neutralisiert, die organische Phase mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 508 mg (3.3mmol), 100%

Status: leicht gelbliches Öl, erstarrt im Kühlschrank
 $C_9H_{14}O_2$ [154.21 g/mol]

IR (CHCl₃): 3676, 3596, 3000, 2960, 2928, 2872, 1472, 1432, 1404, 1384, 1364, 1344, 1312, 1264, 1236, 1172, 1104, 1060, 1024, 1004, 928, 900, 880, 852, 816

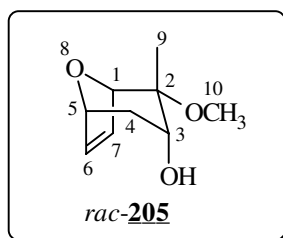
¹H-NMR(400 MHz): 6.51 (dd, $J=1.65$ Hz, 6 Hz, 1H, H-7), 6.46 (dd, $J=1.65$ Hz, 6Hz, 1H, H-6), 4.73 (m, 1H, H-5), 4.19 (m, 1H, H-1), 3.45 (bd, $J=5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.38 (ddd, $J=3.9$ Hz, 5.0 Hz, 14.7 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.03 (bs, 1H, -OH), 1.64 (d, $J=14.7$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.17 (s, 3H, H-9), 0.94 (s, 3H, H-2)

10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 136.10 (-CH, C-7), 134.91 (-CH, C-6), 85.81 (-CH, C-3), 77.76 (-CH, C-1), 73.60 (-CH, C-5), 38.38 (C_q , C-2), 33.32 (- CH_2 , C-4), 26.67 (- CH_3 , C-9), 21.97 (- CH_3 , C-10)

MS: 154 (M^+ , 3), 136 (5), 121 (17), 110 (39), 95 (37), 82 (100), 71 (87)

Darstellung von rac-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol



Nach der exemplarischen Versuchsvorschrift E1 werden 0.5 g (3 mmol) *rac-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on* mit 3.6 ml (3.6 mmol) einer 1 M L-Selectrid[®]-Lösung in Hexan reduziert.

Ausbeute: 519 mg (3 mmol), 100%

Status: gelbes Öl
 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ [170.21 g/mol]

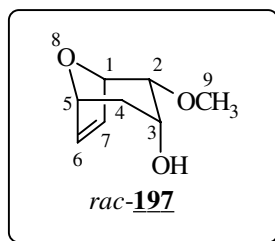
IR (kap. Film): 3904, 3548, 3184, 3084, 2940, 2832, 1712, 1640, 1460, 1428, 1388, 1368, 1324, 1296, 1200, 1160, 1140, 1104, 1060, 1024, 992, 944, 920, 876, 852, 816, 744, 700, 644, 600, 560

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 6.37 (dd, $J=1.8$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.28 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (dd, $J=1.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H-5), 3.81 (bd, $J=5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.3 (s, 3H, H-10), 2.73 (bs, 1H, -OH), 2.10 (ddd, $J=4$ Hz, 5 Hz, 14.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.75 (d, $J=14.5$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.4 (s, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 136.11 (-CH, C-7), 131.15 (-CH, C-6), 82.27 (-CH, C-1), 78.50 (-CH, C-5), 73.98 (C_q , C-2), 70.53 (-CH, C-3), 49.79 (- OCH_3 , C-10), 32.23 (- CH_2 , C-4), 20.75 (- CH_3 , C-9)

MS(RT): 170 (M^+ , 7), 152 (61), 137 (28), 111 (29), 95 (30), 88 (100), 82 (62), 73 (46), 68 (16)

HR-MS: berechnet: 170.094294 gefunden: 170.094589

Darstellung von *rac*-2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

Nach der exemplarischen Versuchsvorschrift E1 werden 154 mg *rac*-2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (1 mmol) mit 1.2 ml (1.2 mmol) einer 1 M L-Selectrid[®]-Lösung in Hexan reduziert.

Ausbeute: 156 mg (1 mmol), 100%

Status: gelbliches Öl
C₈H₁₂O₃ [156.19 g/mol]

¹H-NMR(200 MHz): 6.30 (dd, *J*=1.5 Hz, 6.2 Hz, 1H, H-7), 6.20 (dd, *J*=1.7 Hz, 6.2 Hz, 1H, H-6), 4.62 (m, 2H, H-1 + H-5), 4.16 (bs, 1H, H-3), 3.49 (dd, *J*=4.1 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, H-9), 2.37 (bs, 1H, -OH), 2.25 (ddd, *J*=4.1 Hz, 5.1 Hz, 14.7 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.75 (d, *J*=14.7 Hz, 1H, H-4_{eq})

Darstellung des Mosheressäurechlorids

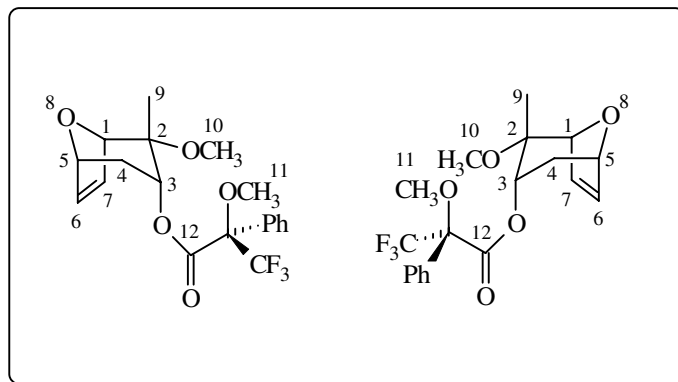
246 mg (1.05 mmol) (*R*)-MTPA werden in 1 ml abs. DCM gelöst, dann werden 50 μ l einer Lösung aus 10 μ l abs. DMF in 1 ml abs. DCM zugesetzt. Unter Eiskühlung werden nun 0.185 ml (2.1 mmol) Oxalylchlorid dazugetroffen und anschließend wird 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden alle flüchtigen Bestandteile an einem mit Stickstoff gefluteten Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 0.9 ml abs. DCM aufgenommen. Diese 1 M Lösung kann längere Zeit aufbewahrt werden und direkt für die Darstellung von Mosherestern benutzt werden.

A3: Allgemeine Arbeitsvorschrift: Darstellung von Mosherestern

0.1 mmol Alkohol in 0.2 ml abs. Pyridin und 0.1 ml abs. DCM lösen. Bei Eiskühlung werden nun 0.17 ml (0.2 mmol) der 1 M Mosheressäurechloridlösung zugegeben. Es wird auf RT erwärmt, eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden unter Eiskühlung 100 μ l 3-Dimethylamino-1-propylamin hinzugegeben und 5 min bei RT gerührt. Es wird mit viel Ether verdünnt und je zweimal mit 2 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt ist ausreichend rein für spektroskopische Untersuchungen.

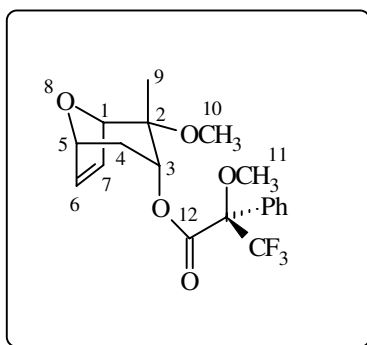
Mosherester von rac-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 werden aus 17 mg (0.1 mmol) racemischem 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol die Mosherester dargestellt.

¹H-NMR(400 MHz): 7.65 (m, 2H, Ar), 7.5 (m, 2H, Ar), 7.4 (m, 6H, Ar), 6.17 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 6.13 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.93 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.90 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.30 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 5.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.67 (m, 1H, H-5), 4.65 (m, 1H, H-5), 4.41 (s, 1H, H-1), 4.36 (s, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, H-11), 3.5 (s, 3H, H-11), 3.19 (s, 3H, H-10), 3.10 (s, 3H, H-10), 2.30 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.26 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.59 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.52 (s, 3H, H-9), 1.50 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.49 (s, 3H, H-9)

Mosherester von (+)-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

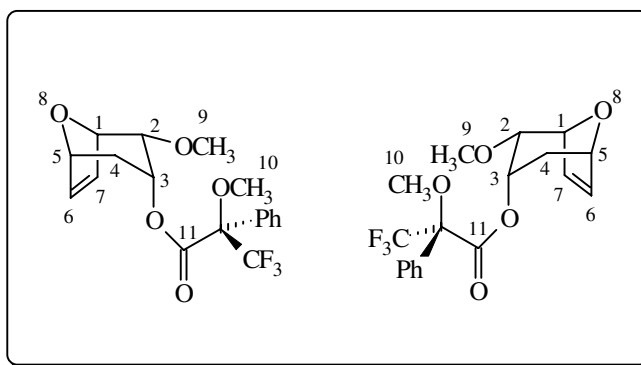


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 wird aus 17 mg (0.1 mmol) (+)-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol der Mosherester dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7.65 (m, 2H, Ar), 7.41 (m, 3H, Ar), 6.17 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.90 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.30 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.65 (m, 1H, H-5), 4.41 (m, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H, H-11), 3.19 (s, 3H, H-10), 2.26 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.52 (s, 3H, H-9), 1.50 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq})

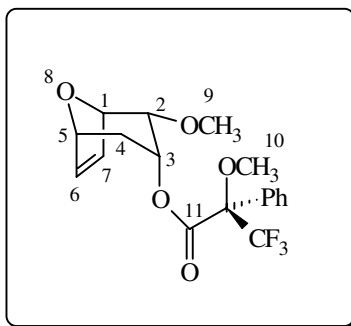
Somit erweist sich die absolute Konfiguration des bicyclischen Ketons aus der kinetischen Resolution zwischen *rac*-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und (-)-DIP-Chlorid nach der Reduktion mit L-Selectrid[®] als (1*R*),(2*R*),(3*R*),(5*R*)-2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol.

Mosherester von rac-2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 werden aus 16 mg (0.1 mmol) racemischen 2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol die Mosherester dargestellt.

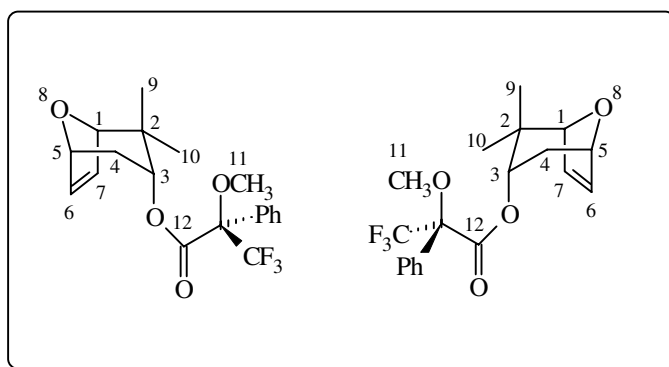
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7.7 - 7.3 (m, 10H, Ar), 6.12 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.08 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.03 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.91 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.7 (m, 2H, H-3), 4.66 (m, 4H, H-1 + H-5), 3.69 (dd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.66 (dd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.57 (s, 3H, H-10), 3.51 (s, 3H, H-10), 3.39 (s, 3H, H-9), 3.34 (s, 3H, H-9), 2.29 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.24 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.70 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.59 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq})

Mosherester von (+)-2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 wird aus 16 mg (0.1 mmol) (+)-2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol der Mosherester dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7.63 (m, 2H, Ar), 7.40 (m, 3H, Ar), 6.12 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.91 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.70 (m, 1H, H-3), 4.66 (m, 2H, H-1 + H-5), 3.69 (dd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.57 (s, 3H, H-10), 3.40 (s, 3H, H-9), 2.24 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.60 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq})

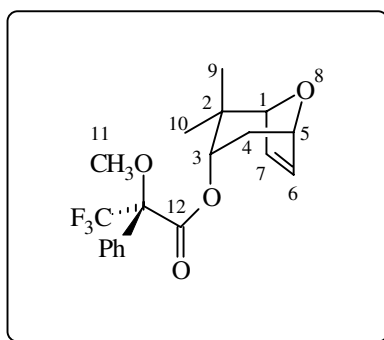
Somit erweist sich die absolute Konfiguration des bicyclischen Ketons aus der kinetischen Resolution zwischen *rac*-2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und (-)-DIP-Chlorid nach der Reduktion mit L-Selectrid[®] als (1*R*),(2*R*),(3*R*),(5*R*)-2 α -Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

Mosherester von *rac*-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 werden aus 15 mg (0.1 mmol) racemischem 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol die Mosherester dargestellt.

¹H-NMR(400 MHz): 7.49 (m, 4H, Ar), 7.40 (m, 6H, Ar), 6.18 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 6.09 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.98 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.73 (dd, $J=1.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.97 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, H-3), 4.87 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-3), 4.66 (m, 1H, H-5), 4.59 (m, 1H, H-5), 4.13 (s, 1H, H-1), 4.11 (s, 1H, H-1), 3.5 (s, 6H, H-11), 2.41 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.35 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.50 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.48 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.24 (s, 6H, H-9), 0.76 (s, 3H, H-10), 0.70 (s, 3H, H-10)

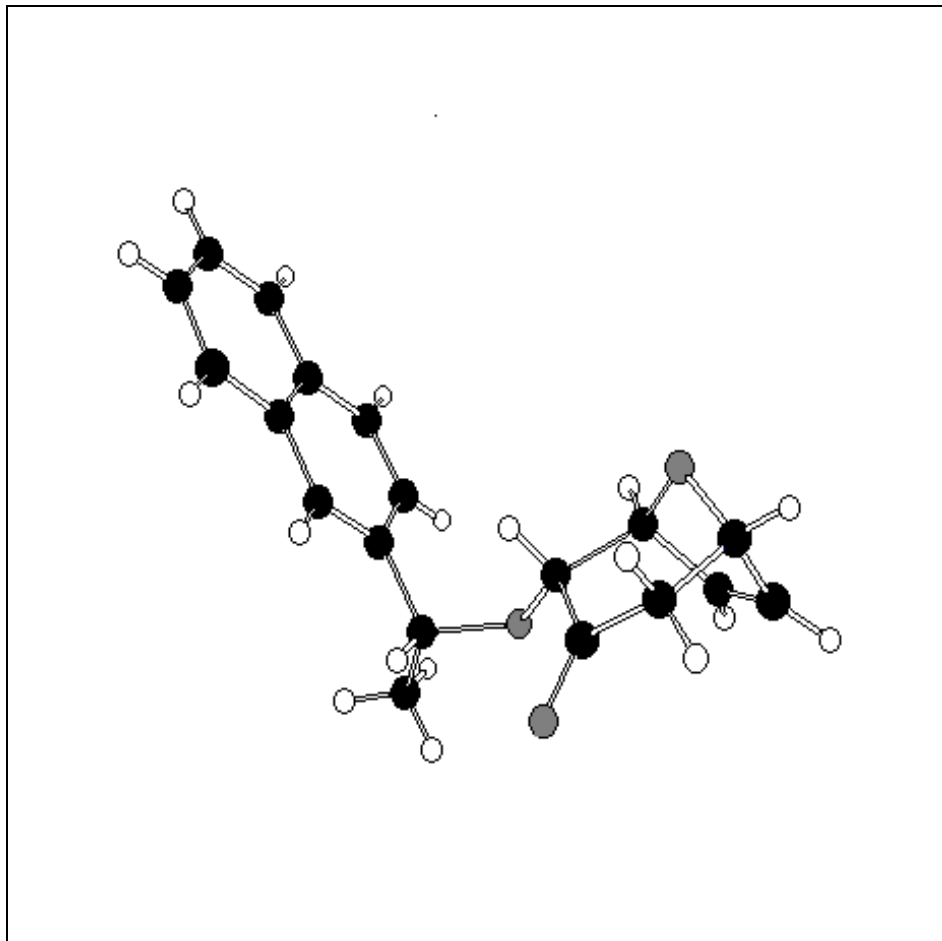
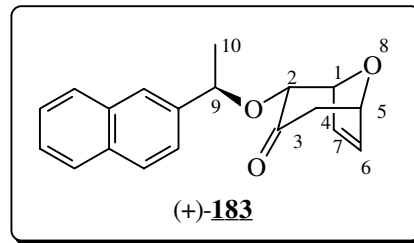
Mosherester von (+)-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A3 wird aus 15 mg (0.1 mmol) (+)-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol der Mosherester dargestellt.

¹H-NMR(200 MHz): 7.55 - 7.35 (m, 5H, Ar), 6.18 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.98 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.96 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-3), 4.66 (m, 1H, H-5), 4.12 (m, 1H, H-1), 3.51 (s, 3H, H-11), 2.41 (ddd, $J=4.0$ Hz, 5.0 Hz, 15.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.50 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.24 (s, 3H, H-9), 0.70 (s, 3H, H-10)

Somit erweist sich die absolute Konfiguration des bicyclischen Alkohol aus der kinetischen Resolution zwischen *rac*-2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol und (-)-DIP-Bromid als (1*S*),(3*S*),(5*S*)- 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

6.3 AnhangRöntgenstrukturaufklärung der Verbindung (+)-**183**

Atomlagen: schwarz = Kohlenstoff, grau = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff

Kristalldaten:

| | |
|----------------------------------------|--------------------------------|
| Summenformel | $C_{19}H_{18}O_3$ |
| Molmasse [g/mol] | 294.35 |
| Kristallsystem | monoklin |
| Raumgruppe | P 21 (No. 4) |
| a, b, c [Å] | 6.445 (1) 7.534 (2) 15.939 (3) |
| α , β , γ [deg] | 90 99.10 (2) 90 |
| V [Å ³] | 764.2 (3) |
| Z | 2 |
| D (obs), D (Calv) [g/cm ³] | 0.000 1.279 |
| F (000) [Elektronen] | 312 |
| Mu (MoK) [cm ⁻¹] | 0.1 |
| Kristallgröße [mm] | 0.22 x 0.26 x 0.04 |

Meßbedingungen:

| | |
|-----------------|--------------|
| Temperatur [K] | 300 |
| Bestrahlung [Å] | MoKa 0.71073 |

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|---------------|
| Name | Sabine Pierau |
| Geburtstag | 18. Juni 1969 |
| Geburtsort | Hannover |
| Familienstand | ledig |

Schulausbildung

| | |
|-----------|----------------------------------|
| 1975-1979 | Grundschule Hemmingen-Westerfeld |
| 1979-1981 | Orientierungsstufe KGS-Hemmingen |
| 1981-1988 | Gymnasialzweig der KGS-Hemmingen |
| Mai 1988 | Allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oktober 1988 | Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom) |
| September 1990 | Vordiplom |
| August 1992-Juni 1993 | Forschungsaufenthalt an der Stanford University, USA Mitarbeiterin von Prof. D. Drueckhammer IAS-Stipendium des DAAD |
| Februar 1994 | Diplomprüfung |
| März 1994-September 1994 | Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover Thema: Ansätze zur Darstellung des 9-Ringether-Grundgerüst der Eunicelline, Asbestinine und Sarcodictyine durch einen photochemischen Schlüsselschritt |

Promotion

| | |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| September 1994-Oktober 1997 | Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover |
| Juli 1995-Dezember 1996 | Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Studentenbetreuung |