

**Enantiomerenreine Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate
als chirale Synthesebausteine**

und

**Synthese von (20*R*,22*E*)- und (20*S*,22*E*)-
3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester**

Vom Fachbereich Chemie der Universität Dortmund
genehmigte Dissertation zum Erlangen des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

vorgelegt von

Manuela Hähnel-Linker

Dortmund, Juli 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Kreiser
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1999 bis März 2002 im Fachbereich Chemie der Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Kreiser angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Kreiser für die interessanten Themenstellungen und die Betreuung.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. B. Costisella danke ich für die Unterweisung an den Großgeräten und seine stete Hilfsbereitschaft bei NMR-spektroskopischen Problemen. Für die Aufnahme von NMR-, MS- und IR-Spektren und CHN- Analysen möchte ich mich bei Frau A. Danzmann, Herrn P. Urschel, Frau S. Marzian, Frau U. Böddeker und Herrn M. Hüffner bedanken. Für die Messung und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen danke ich sehr Herrn Dr. H. Preut und Herrn Dr. M. Schürmann.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Melanie Hein, die im Rahmen ihrer Ausbildung wertvolle Beiträge zu dieser Arbeit geleistet hat.

Herrn Michal Sienkiewicz, Frau Eva Hermann, Herrn Sébastien Bernardi und Herrn Torsten Schosser danke ich für ihr Engagement, das sie in Form von Praktika zu dieser Arbeit beitrugen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Fachbereichs, die mich in verschiedener Weise unterstützt haben, stellvertretend seien hier Herr G. Schilling und Frau U. Böddeker genannt.

Für die Durchsicht der schriftlichen Ausarbeitung danke ich Herrn Dr. T. Ebbinghaus und Herrn Dr. B. Plietker.

Inhaltsverzeichnis

A. Enantiomerenreine Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate als chirale Synthesebausteine

A.1.	Einleitung	1
A.1.1.	Ein chiraler Synthesebaustein auf Basis von Tris(hydroxymethyl)ethan	3
A.1.1.1.	Chirale Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate: Anwendungen und Darstellungen	3
A.1.2.	Synthesekonzept	6
A.2.	Ergebnisse und Diskussion	8
A.2.1.	Synthese eines enantiomerenreinen Bausteins	8
A.2.2.	Bestimmung der absoluten Konfiguration	22
A.2.2.1.	Röntgenstrukturanalyse	22
A.2.2.2.	Chemische Korrelation	25
A.2.3.	Anwendung als chiraler Synthesebaustein	28
A.2.3.1.	Synthese von (<i>S</i>)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on	28
A.2.3.2.	Synthese von (<i>R</i>)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on	31
A.3.	Ausblick	35
A.4.	Zusammenfassung	37

B. Synthese von (20*R*,22*E*)- und (20*S*,22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester

B.1.	Einleitung	39
B.2.	Ergebnisse und Diskussion	41
B.2.1.	Synthese von (20 <i>R</i> ,22 <i>E</i>)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester	41
B.2.2.	Synthese von (20 <i>S</i> ,22 <i>E</i>)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester	43
B.3.	Zusammenfassung	48

C. Experimenteller Teil

C.1.	Allgemeine Arbeits- und Meßmethoden	49
C.1.1.	Lösungsmittel und Chemikalien	49
C.1.2.	Versuchsdurchführung und Aufarbeitung	49
C.1.3.	Chromatographie	49

C.2.	Instrumentelle Analytik	50
C.2.1.	Infrarotspektroskopie	50
C.2.2.	^1H -NMR-Spektroskopie	50
C.2.3.	^{13}C -NMR-Spektroskopie	51
C.2.4.	Massenspektroskopie	52
C.2.5.	Drehwerte	52
C.2.6.	Schmelzpunkte / Siedepunkte	52
C.2.7.	Elementaranalysen	52
C.3.	Nomenklatur	53
C.4.	Synthesvorschriften und spektroskopische Daten	54
D.	Literaturverzeichnis	132

Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
abs.	absolut(e)
BOM	Benzyloxymethyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CAM	(1 <i>S</i>)-Camphersulfonsäurerest
CH	Cyclohexan
Cp	(1 <i>S</i>)-Camphansäurerest
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	4,5-Dichloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril
DEPT	Distorsionsless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
Δ	Phasenwinkel der Pseudorotation
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuß)
EE	Essigsäureethylester
et al.	und andere
eq.	Äquivalent(e)
F _p	Festpunkt, Schmelzpunkt
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	konzentriert(e)
LD	lethale Dosis
Lsg.	Lösung(en)
LM	Lösungsmittel
m	meta
M	molar(e)
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
NMR	Kern-Spin-Resonanz (nuclear magnetic resonance)
o	ortho
org.	organisch(e)
p	para
pClBz	<i>p</i> -Chlor-Benzoyl
pCIPS	<i>p</i> -Chlorphenylsulfonyl
PE	Petrolether
PE ^h	Petrolether (75-90)
Ph	Phenyl

p-TsOH	p-Toluolsulfonsäure
p-TsCl	p-Toluolsulfonsäurechlorid
ppm	parts per million
q	Quartett
R _f	Retentionszeit
RFT	Rückflusstemperatur
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
t	Triplett
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
THYE	Tris(hydroxymethyl)ethan
TMS	Tetramethylsilan
Tr	Trityl
Ts	Tosyl, 4-Toluolsulfonyl-
UV	Ultraviolett
VA	Vinylacetat
y	ipso
ψ _m	maximaler Torsionswinkel

A. Enantiomerenreine Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate als chirale Synthesebausteine

A.1. Einleitung

Chiralität ist eine spezifische Eigenschaft dreidimensionaler Objekte und somit auch zahlreicher Verbindungen in der Organischen Chemie. Ein Objekt wird dann als chiral bezeichnet, wenn es mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann. Bild und Spiegelbild eines Moleküls bezeichnet man als Enantiomere, sie haben weitestgehend identische chemische und physikalische Eigenschaften. Mit einem chiralen Rezeptor reagieren zwei Enantiomere jedoch in verschiedener Weise und so können sich ihre pharmakologischen und physiologischen Aktivitäten voneinander unterscheiden.¹ Im günstigsten Fall ist nur eines aktiv, das andere in jeder Beziehung unwirksam, aber auch dann muss es vom Körper nach eventueller Metabolisierung ausgeschieden werden und bedeutet eine Belastung². Häufig jedoch ist die Wirkung der Enantiomere ganz unterschiedlich. So schmeckt z. B. (*S*)-Asparagin bitter und (*R*)-Asparagin süß, das (*S*)-Enantiomer des Limonens riecht nach Zitrone, während das (*R*)-Enantiomer nach Orange riecht.³ Nicht selten entfaltet der optische Antipode eines Pharmakons seine Wirkung an einer ganz anderen Stelle und kann dort schädlich für den Organismus sein. Das wohl bekannteste Beispiel hierfür ist das Contergan, bei dem nur das (*S*)-Enantiomer die stark teratogene Wirkung hat. Als ein anderes illustrierendes Beispiel mag das Ethambutol dienen.

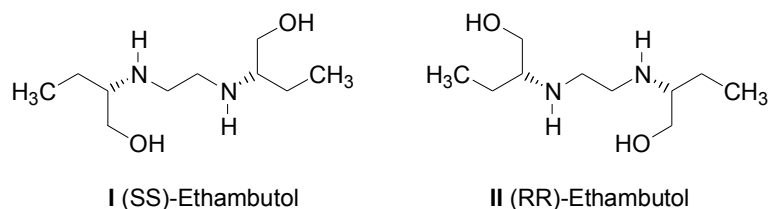


Abb. 1: Enantiomere des Ethambutols

¹ R. A. Aitken, S. N. Kilényi *Asymmetric Synthesis*, First Edition, Chapman Hall, London (1992).

² D. Seebach, H.-O. Kalinowski *Nachr. Chem. Techn.* **24** (1976) 415.

³ D. Enders, R. W. Hoffmann *Chemie in unserer Zeit* **6** (1985) 177.

Das (*S,S*)-Ethambutol findet Einsatz als Tuberculostaticum, während sein Enantiomer Blindheit verursacht.

Damit ist als ein Hauptziel der modernen Organischen Chemie die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen definiert. Durch das gezielte Ausnutzen der mit der Chiralität verbundenen spezifischen biologischen Wirkung können hochselektiv wirkende, unschädliche Arzneimittel, Geschmacks- oder Riechstoffe, Insektizide, Pheromone etc. zugänglich gemacht werden.

Auch in der Naturstoffchemie ist die Synthese der vielfach komplexen Moleküle mit einheitlicher Stereochemie von besonderer Bedeutung. Häufig liegen die meist nur in sehr geringen Mengen isolierten Verbindungen als Öle vor, eine Strukturaufklärung durch chemische Korrelation nach Überführung in eine bekannte Verbindung, bzw. durch Röntgenstrukturanalyse scheidet dann aus. Strukturvorschläge basieren auf spektroskopischen Untersuchungen und werden durch unabhängige Totalsynthesen untermauert.

Die klassische Herstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe durch Racematspaltung² bedeutet den Verlust von 50 % des eingesetzten Materials. Auch wenn in einigen Fällen das unerwünschte Stereoisomer racemisiert und der Spaltung erneut unterworfen werden kann, sind chiral ökonomische Methoden, welche die vollständige Transformation des Ausgangsmaterials in das gewünschte Enantiomere gestatten, vorzuziehen⁴. Neben anderen Methoden wie der asymmetrischen Synthese¹ und enzymatischer Umsetzungen⁵ greift man auch auf optisch reine Bausteine aus der Natur zurück⁶. Bei diesem Verfahren, für das der Begriff „chiron approach“⁷ geprägt ist, baut man das Zielmolekül nahezu beliebiger Komplexität um den Baustein mit bekannter Konfiguration herum auf.

Die Erarbeitung eines generellen Konzepts zur Synthese eines solchen Bausteins ist Gegenstand dieser Arbeit.

⁴ A. Fischli *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **25** (1977) 390.

⁵ J. B. Jones *Tetrahedron* **42** (1986) 3351.

⁶ Eine Übersicht solcher Verbindungen findet sich bei J. W. Scott in *Asymmetric Synthesis* Vol 4, J. D. Morrison and J. W. Scott, eds, Academic Press (1984), Chapter 1.

⁷ S. Hanessian *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach* Pergamon Press, Oxford (1983).

A.1.1 Ein chiraler Synthesebaustein auf Basis von Tris(hydroxymethyl)ethan

Ein idealer Synthesebaustein besteht aus einem einzigen hochfunktionalisierten Chiralitätszentrum, an dem jede der Funktionalitäten unabhängig von den anderen in vielfältiger Weise chemisch manipuliert werden kann. Ausgehend von dem sehr symmetrischen Tris(hydroxymethyl)ethan **III** kann durch Einführung dreier orthogonaler Schutzgruppen ein solcher chiraler Grundbaustein **IV** dargestellt werden.



Abb. 2: Tris(hydroxymethyl)ethan als chiraler Synthesebaustein

Durch Variation in der Reihenfolge der Schutzgruppenmanipulation ist es möglich, ausgehend von demselben chiralen Ausgangsmaterial **IV**, beide Enantiomere einer Zielverbindung zu synthetisieren.⁸ Mit dem primären Alkohol ist eine Funktionalität gewählt, die nahezu beliebige Transformationen, angefangen von einfachen Oxidationen oder Substitutionen bis hin zu C-C-Verknüpfungen, erlaubt.

A.1.1.1. Chirale Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate:

Anwendungen und Darstellungen

Neben ihrem Nutzen als vielseitig einsetzbare Bausteine in der Naturstoffsynthese sind enantiomerenreine THYE-Derivate auch zur Herstellung von chiralen Tripodliganden für Metallkomplexe in der enantioselektiven Katalyse von Interesse.⁹ Achirale Rhodium

⁸ J. Ehrler, D. Seebach *Liebigs Ann. Chem.* (1990) 379.

⁹ a) H. Heidel, G. Huttner, G. Helmchen *Z. Naturforsch.* **48 b** (1993) 1681. b) A. Muth, G. Reinhard, G. Huttner, T. Seitz, T. Klein, L. Zsolnai *Z. Naturforsch.* **49b** (1994) 889. c) H. Heidel, G. Huttner, L.

Phosphan-Komplexe vom Typ **V** sind z.B. effiziente Katalysatoren für Acetalisierungen und Hydrierungen.¹⁰ Eine weitere naheliegende Anwendung ist ihr Einsatz als asymmetrisches Kernstück beim Aufbau von Kaskadenmolekülen oder Arborolen.¹¹

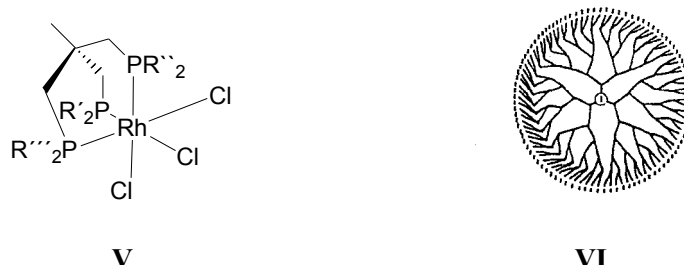


Abb. 3: Einsatzmöglichkeiten eines chiralen Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivates

Die bisher veröffentlichten Synthesen zur Darstellung enantiomerenreiner Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate orientieren sich an der enzymkatalysierten Verseifung prochiraler Diester. 1983 beschrieben Tamm et al.¹² experimentelle Daten bezüglich struktureller und chemischer Aspekte zur Hydrolyse von meso- und prochiralen Diestern mit Schweineleberesterase (PLE). In den darauffolgenden Jahren untersuchten verschiedene Gruppen¹³ die Anforderungen an 2,2-dialkylierten Dimethylmalonsäureestern für die PLE-Hydrolyse und fanden dabei eine Abhängigkeit sowohl des Enantiomerenüberschusses als auch der absoluten Konfiguration des resultierenden Monoesters von der Kettenlänge und dem sterischen Anspruch der Substituenten.

Zsolnai *Z. Naturforsch.* **50 b** (1995) 729. d) G. Reinhard, R. Soltek, G. Huttner, A. Barth, O. Walter, L. Zsolnai *Chem. Ber.* **129** (1996) 97.

¹⁰ J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, T. R. Ward *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 6151.

¹¹ a) G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2003. b) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III *Angew. Chem.* **102** (1990) 119. c) H. B. Meikelburger, W. Jaworek, F. Vögtle *Angew. Chem.* **104** (1992) 1609.

¹² P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. K. Gawronski *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2501.

¹³ a) M. Schneider, N. Engel, H. Boensmann *Angew. Chem.* **96** (1984) 54. b) F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik *Tetrahedron* **41** (1985) 1347. c) F. Björkling, J. Boutelje, S.

1994 nutzten Helmchen et al. diese Methode zur Synthese eines enantiomerenreinen THYE-Derivates mit drei orthogonalen Schutzgruppen.¹⁴

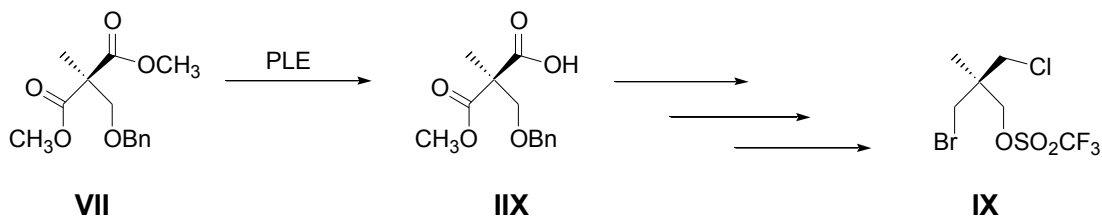


Abb. 4: Synthese eines enantiomerenreinen Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivates

Der enantiodifferenzierende Schritt ist die enzymatische Hydrolyse des prochiralen Malonsäuredimethylesters **VII** mit Schweineleberesterase. Die Autoren stellten den Monoester **IIX** im 10-20 g –Maßstab in einer Enantiomerenreinheit von 72 % ee und einer Ausbeute von 91 % dar. Nach zweimaliger Kristallisation des (*S*)-(-)-1-Phenylethylammonium-Salzes von **IIX** erhielten sie den enantiomerenreinen Baustein, dessen weitere Funktionalisierung zum Zielmolekül **IX** in einer 6 stufigen Synthesefolge gelang.

Ein anderer Zugang zu chiralen THYE- Derivaten wurde erst kürzlich von Gardiner¹⁵ beschrieben. Die Autoren setzten Tris(hydroxymethyl)ethan bzw. Tris(hydroxymethyl)-nitromethan mit Benzaldehyd oder *p*-Methoxybenzaldehyd um und erhielten ein 3/1- Gemisch diastereomerer Acetale, wobei dasjenige Isomer überwiegt, bei dem die Hydroxymethylgruppe *cis*-ständig zum Phenylrest orientiert ist¹⁶. Schutz der freien Hydroxylfunktion und reduktive Öffnung des Acetals mit LiAlH_4 ¹⁷ liefert chirale tetrafunktionalisierte Methan-Derivate, eine Trennung der Enantiomerenpaare durch Kristallisation bzw. Chromatographie steht jedoch noch aus.

Gatenbeck, K. Hult, T. Norin *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4957. d) M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1250.

¹⁴ H. Heidel, G. Huttner, R. Vogel, G. Helmchen *Chem. Ber.* **127** (1994) 271.

¹⁵ J. M. Gardiner, P. Mather, R. Morjan, R. G. Pritchard, J. E. Warren, M. L. Cooper, A. El-Rahman, S. Ferwanah, O. S. Abu-Tiem *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 2091.

¹⁶ A. C. Coxon, J. F. Stoddart *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1977) 767.

¹⁷ R. F. Nassar, C. H. Issidorides *J. Org. Chem.* **24** (1959) 1832.

A.1.2. Synthesekonzept

Im Rahmen dieser Arbeit soll ebenfalls eine enzymkatalysierte Umsetzung zur Dissymmetrisierung eingesetzt werden.

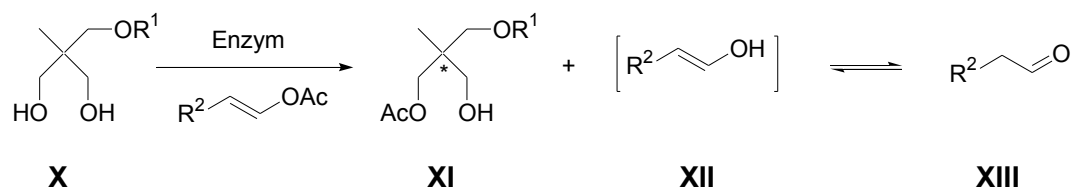


Abb. 5: Enzymatische Umesterung eines prochiralen Diols unter Verwendung von Enolestern

Ausgehend von prochiralen Diolen wird eine durch Enzyme katalysierte Acetylierung zum optisch aktiven Material untersucht. 1988 berichtete Wong über eine irreversible lipase-katalysierte Umesterung unter Verwendung von Enolestern als Acetylierungsmittel.¹⁸ Die Austrittsgruppe solcher Reagenzien tautomerisiert zum entsprechenden, in der Regel leicht flüchtigen, Keton und macht die Gesamtreaktion somit irreversibel.¹⁹

Diese Reaktionsführung bietet mehrere Vorteile gegenüber der enzymkatalysierten Verseifung.²⁰ Der wohl wichtigste ist die Möglichkeit der Durchführung in organischen Lösungsmitteln, was zum einen die Aufarbeitung und Produktisolierung erleichtert, daneben aber auch die Verwendung von hydrolyseempfindlichen Substraten erlaubt. Das meist auf fester Phase immobilisierte Enzym kann in der Regel durch einfache Filtration vom Reaktionsgemisch isoliert und ohne deutlichen Aktivitätsverlust wiederverwendet werden. Auch wird die in der Verseifung notwendige pH-Wert Kontrolle überflüssig. Ein anderer Punkt ist, dass die Reaktion so in „Vorwärtsrichtung“ verläuft, d. h. man führt nicht zwei Esterfunktionen ein, von denen die eine wieder eliminiert wird.

¹⁸ Y. Wang, C. Wong *J. Org. Chem.* **53** (1998) 3127.

¹⁹ a) M. Degueil-Castaing, B. de Jesso, S. Drouillard, B. Maillard *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 953. b) Y. Wang, J. J. Lalonde, M. Momongan, D. E. Bergbreiter, C. Wong *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 7200.

²⁰ Übersichten finden sich unter anderem in: a) W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz *Synthesis* (1991) 1049. b) K. Faber, S. Riva *Synthesis* (1992) 895. c) S. Roberts *Biocatalysts for fine chemical synthesis* (1999) John Wiley & Sons.

In unserer Arbeitsgruppe wurde dieser Weg bereits erfolgreich zur Darstellung enantiomer einheitlicher Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate genutzt²¹ und soll im folgenden auf die um eine Methylgruppe erweiterten Tris(hydroxymethyl)ethan-Derivate übertragen werden.

²¹ T. Hagen *Dissertation Universität Dortmund* (2000).

A.2. Ergebnisse und Diskussion

A.2.1. Synthese eines enantiomerenreinen Bausteins

Als Ausgangsmaterial wird kommerzielles Tris(hydroxymethyl)ethan gewählt, das kostengünstig aus Formaldehyd und Propionaldehyd durch eine Folge von Aldoladdition und Cannizzarro-Reaktion dargestellt wird und hier durch Einführung dreier orthogonaler Schutzgruppen in eine chirale Verbindung überführt werden soll. Nach selektivem Schutz einer der drei Hydroxylgruppen erhält man ein für die enzymatische Umesterung geeignetes prochirales Diol. Erste Ansätze hierzu wurden von Rejzek an monobenzylgeschütztem THYE durchgeführt.²² Als eine gegenüber den meisten Schutzgruppenmanipulationen inerte Schutzgruppe sollte der Benzylether ein interessanter Bestandteil des späteren Synthesebausteins sein. An dieser Stelle wird ein kurzer Überblick über einige von Rejzeks Ergebnissen (Tabelle 1 und 2) gegeben, bevor weiter unten auf die dahinterstehende Methode eingegangen wird.

Bedingungen	Ausb.	ee	Bedingungen	Ausb.	ee
Lipase A, VA, 20d	56 %	11 %	Cand. cyclindracea VA, 20d	66 %	2 %
Lipase A, MTBE/VA (2/1), 21d	55 %	15 %	Cand. antarct. VA, 3d	81 %	18 %
PFL free (0,1eq), VA, 16d	70 %	16 %	Cand. antart. VA/MTBE (1/1), 10d	62 %	28 %
Pancreatin, VA, 15d	79 %	15 %	Cand. antarct. VA/Hexan (1/1), 2d	62 %	20 %
PFL im. VA, 5d	76 %	7 %	Chirazyme L2, VA, 2h	51 %	4 %
PFL im. VA/MTBE (1/1), 2d	61 %	29 %	Chirazyme L-2, VA/MTBE (1/1), 2h	81 %	27 %
PFL im. VA/Hexan (1/1), 4d	48 %	15 %	Chirazyme L-2, VA/MTBE (1/40), 3h	79 %	26 %
Lipase AY, VA, 9d	72 %	0 %	Chirazyme L-2, VA/Hexan (1/1), 2h	74 %	23 %
Lipase PS, VA, 16d	40 %	5 %			

Tabelle 1: Enzymatische Umesterung mit BnTHYE

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, erwies sich das monobenzylgeschützte Triol als unempfindlich gegenüber verschiedenen getesteten Enzymen. Auch bei Variation der Reaktionsbedingungen erhielt Rejzek nur Enantiomerenüberschüsse zwischen Null und 30 %. Der

Wechsel von der Benzyl- zur Tritylgruppe, die aufgrund ihrer Säureempfindlichkeit zunächst weniger attraktiv erscheint, führte mit Chirazyme L-2 als Enzym zu akzeptablen Reaktionsumsätzen. Es konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 78 % erzielt werden, wie man in Tabelle 2 erkennen kann.²²

Bedingungen	Ausbeute	ee
Lipase A VA/MTBE (1/1), RT, 30 d	~10 %	-
PFL imm. VA/MTBE (1/1), RT, 30 d	~10 %	-
Candida antarctica VA/MTBE (1/1), RT, 30 d	~10 %	-
Chirazyme L-2 VA/MTBE (1/1), RT, 3 h	67 %	70 %
Chirazyme L-2 VA/MTBE (1/1), 0°C, 4 h	60 %	78 %

Tabelle 2: Enzymatische Umesterung mit TrTHYE

Anknüpfend an diese Ergebnisse sollen im Rahmen dieser Arbeit zunächst die optimalen Bedingungen für die Enzymreaktion getestet werden. Gemäß den Arbeiten von Rejzek wurde zunächst kommerziell erhältliches Tris(hydroxymethyl)ethan **III** mit Triphenylmethylchlorid in DMF umgesetzt.²³ Der sterische Anspruch der eingeführten Schutzgruppe erlaubt eine direkte Monoalkylierung bei Verwendung von zwei Äquivalenten des Triols.

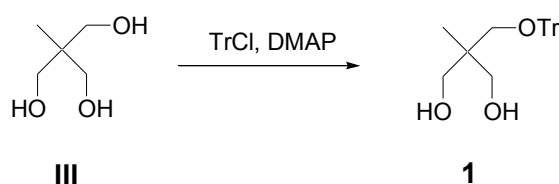


Abb. 6: Tritylierung von Tris(hydroxymethyl)ethan

²² M. Rejzek *Post-Doc Aufenthalt Universität Dortmund* (1999-2000).

²³ S. K. Chaudhary, O. Hernandez *Tetrahedron Lett.* **42** (1979) 95.

Das erhaltene prochirale Diol **1**²⁴ kann direkt durch eine enzymatisch katalysierte Umesterung desymmetrisiert werden. Zur Bestimmung der dabei erhaltenen Enantiomerenüberschüsse wird die ¹H-NMR-Spektroskopie genutzt. Bei Überführung der aus der Enzymreaktion hervorgehenden enantiomeren Monoacetate in diastereomere Verbindungen lassen sich eventuell charakteristische Signalaufspaltungen im NMR-Spektrum erkennen, aus denen sich dann das Verhältnis der Monoester bestimmen ließe. In ersten Arbeiten zur ee-Bestimmung mit Hilfe chiraler Derivatisierungsreagenzien wandelten Raban und Mislow Alkohole und Amine in die entsprechenden Ester und Amide um.²⁵ Eine Vielzahl an CDA's (= chiral derivatising agent) ist von Eliel beschrieben.²⁶ Um die Wirksamkeit der Methode in diesem Fall zu überprüfen, sollte zunächst das racemische Monoacetat **2** dargestellt und mit optisch aktiven Reaktionspartnern umgesetzt werden. Ersteres lässt sich aus dem Diol **1** durch Veresterung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin darstellen.²⁷ Die freie Alkoholfunktion wird anschließend mit enantiomerenreinem (1*S*)-Camphansäure-chlorid²⁸, bzw. (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid²⁹ verestert.

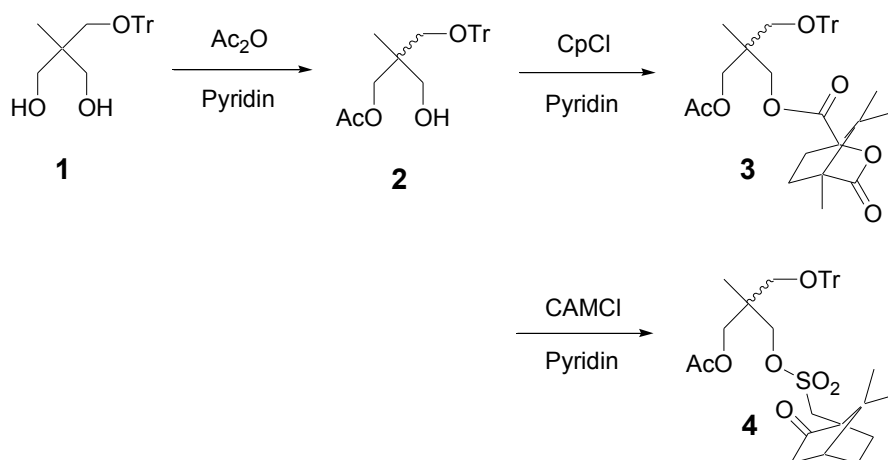


Abb. 7: Darstellung des racemischen Monoacetats **2** und seine Überführung in Diastereomere

²⁴ C. C. Leznoff, S. M. Marcuccio, S. Greenberg, A. B. P. Lever, K. B. Tomer *Can. J. Chem.* **63** (1985) 623.

²⁵ a) M. Raban, K. Mislow *Tetrahedron Lett.* (1965) 4249. b) J. Jacobus, M. Raban, K. Mislow *J. Org. Chem.* **33** (1968) 1142.

²⁶ E. L. Eliel, S. H. Wilen *Organische Stereochemie* (1994) John Wiley & Sons 229.

²⁷ R. I. Zhdanov, S. M. Zhenadarova *Synthesis* (1975) 222.

²⁸ M. R. Gmünder, C. H. Eugster *Helv. Chim. Acta* **73** (1990) 1954.

²⁹ P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rügger, P. S. Pregosin *Helv. Chim. Acta* **78** (1995) 265.

Damit die Analyse des resultierenden Diastereomergemischs (**3** bzw **4**) genau die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols **2** wiedergibt, muß die Derivatisierung vollständig ablaufen. Das ist im Fall des (1*S*)-Camphansäurederivates wegen der langen Reaktionszeit (zwei Tage) nicht immer gesichert, die Reaktion mit (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid verläuft jedoch glatt in wenigen Stunden, sodass eine verfälschte Analyse aufgrund der kinetischen Bevorzugung eines der Enantiomere ausgeschlossen werden kann. Weiterhin ist eine mögliche Trennung der Diastereomeren während der Reinigung durch Säulenchromatographie zu vermeiden. Da jedoch die Stereoisomere mittels Dünnschichtchromatographie nicht voneinander unterschieden werden können, sollte diesem Problem durch Vereinigung aller Produktfraktionen Rechnung getragen werden können.

Beide Derivate zeigen in den ^{13}C -NMR-Spektren keine nennenswerten Aufspaltungen. Das ^1H -NMR-Spektrum hingegen, aufgenommen in Deuterobenzol, zeigt in beiden Fällen eine Aufspaltung der Acetat-Methylgruppe, die in Abb. 8 für Derivat **4** wiedergegeben ist.

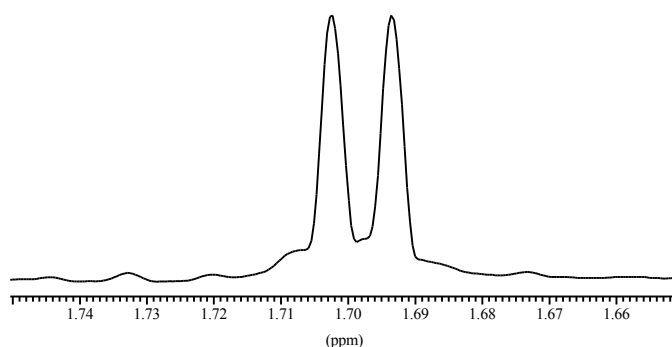


Abb. 8: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Acetats **4**

Die Signale entstehen im Verhältnis 1/1 und sind nur nahezu basisliniengetrennt. Deshalb soll als Bezugsgröße zur ee-Berechnung nicht die Integration, sondern die Intensität der Signale verwendet werden. Eine Integration ist möglich durch Annäherung der Signale an Kurven („Deconvolution“), die dabei erhaltenen ee-Werte liegen stets in der gleichen Größenordnung wie diejenigen, die man bei Verwendung der Signalintensitäten als Berechnungsgrundlage erhält.

Mit dieser Methode sollten im folgenden optimale Bedingungen für die Enzymreaktion gefunden werden. Dazu wurden jeweils 60-70 mg des monotritylgeschützten Tris(hydroxymethyl)ethans **1** mit Chirazyme L-2 und Vinylacetat als Acyldonor zur Reaktion gebracht. Wie schon in der Einleitung erwähnt, bildet dieses Enolacetat mit einem Enzym zunächst einen acylierten Komplex, der bei Reaktion mit einem Alkohol den acylierten Alkohol und das Enol des Acetaldehyds bildet.^{20c} Tautomerisierung liefert den leicht flüchtigen Acetaldehyd, der somit aus dem Gleichgewicht entfernt wird und die Veresterung irreversibel macht. Anknüpfend an die aus der Literatur bekannten Ergebnisse²² (Tabelle 2) sollen sich die Optimierungen auf Chirazyme L-2 konzentrieren. Je nach Reaktionsdauer entsteht neben dem gewünschten Monoacetat **5** auch in Anteilen zwischen 10-30 % das Diacetat **6**. Da eine Verlängerung der Reaktionszeit die Entstehung des Diacetates begünstigt, ist eine permanente Kontrolle via DC unerlässlich. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid umgesetzt, mittels Säulenchromatographie vom Diacetat befreit und der ee-Wert durch ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt.

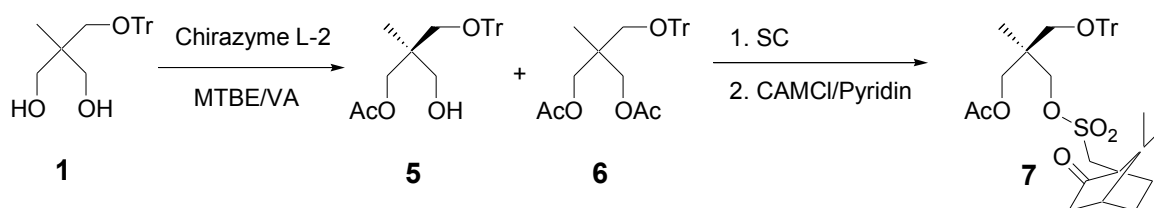
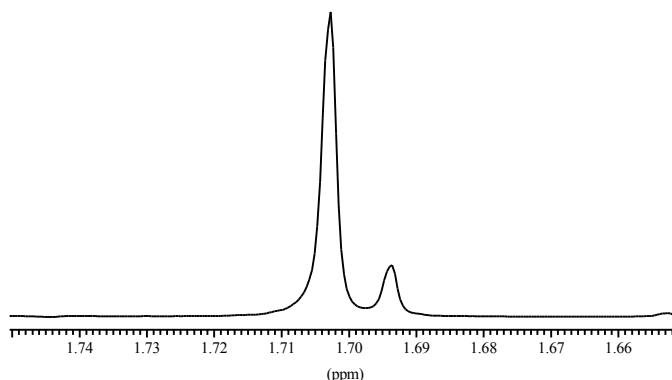


Abb. 9: Darstellung eines Derivates zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

In Abbildung 10 ist der relevante Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums gezeigt, man erkennt die typische Aufspaltung des Signals für die Acetatmethylgruppe für einen Enantiomerenüberschuß von 73 %.

Abb. 10: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Acetats **7**

Im Sinne einer leichteren Durchführbarkeit bei der später geplanten Maßstabsvergrößerung war es das erste Ziel, die Reaktion bei RT durchzuführen. Wie man in Tabelle 3 erkennen kann, verringert sich dabei der ee-Wert nur geringfügig.

Bedingungen	ee	Bedingungen	ee
0°C, MTBE/VA (1/1), 1 eq Enzym	78 %	RT, MTBE/VA (10/1), 1 eq Enzym	83 %
RT, MTBE/VA (1/1), 1 eq Enzym	70 %	RT, MTBE/ 2 eq VA (176/1), 1 eq Enzym	76 %
RT, VA, 1 eq Enzym, (8h)	38 %	RT, MTBE/ 1 eq VA (300/1), 1 eq Enzym	72 %
RT, Pentan /VA (1/1), 1 eq Enzym, (6 h)	37 %	RT, MTBE/VA (1/1), 0,1 eq Enzym, (22 h)	59 %
RT, Hexan /VA (1/1), 1 eq Enzym	32 %	RT, MTBE/VA (1/1), 0,5 eq Enzym	68 %
RT, CH /VA (1/1), 1 eq Enzym, (9 h)	31 %	RT, MTBE/VA (1/1), 1,5 eq Enzym	68 %
RT, Toluol /VA (1/1), 1 eq Enzym, (9 h)	37 %	RT, MTBE/5 VA (10/1), 0,4 eq Enzym (2x)	72 %
RT, CH₂Cl₂ /VA (1/1), 1 eq Enzym, (23 h)	23 %	RT, MTBE/5 VA (10/1), 0,4 eq Enzym (3x)	75 %
RT, Aceton /VA (1/1), 1 eq Enzym, (6 h)	16 %	RT, MTBE/5 VA (10/1), 0,4 eq Enzym (4x)	75 %
RT, THF /VA (1/1), 1 eq Enzym, (10 h)	52 %	RT, MTBE/5 VA (10/1), 0,4 eq Enzym (5x)	68 %
RT, Et₂O /VA (1/1), 1 eq Enzym, (6h)	55 %	R T, MTBE/5 VA (10/1), 0,4 eq Enzym (6x)	63 %
RT, MTBE/VA (2/1), 1 eq Enzym	71 %	RT, MTBE/5VA (10/1), 0,4 eq Enzym, 4 g	72 %
RT, MTBE/VA (1/2), 1 eq Enzym	57 %	RT, MTBE/5VA (10/1), 0,4 eq Enzym, 50 g	72 %
RT, MTBE/VA (5/1), 1 eq Enzym	74 %		

Tabelle 3: Umesterung von TrTHYE mit Chirazyme L-2 und Vinylacetat

Der Lösungsmiteleinfluß wurde intensiv untersucht. In der Tabelle sind die Reaktionsbedingungen und die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse angegeben. Die Ausbeuten an Monoacetat lagen bei allen Versuchen zwischen 65 und 80 %, wenn die Reaktion unmittelbar nach vollständigem Verbrauch des Eduktes abgebrochen wird. Geringere Ausbeuten sind im Text angegeben. Die Reaktionszeiten sind in der Tabelle nur angegeben, wenn diese von den üblicherweise erhaltenen Zeiten von 1-3 h abweichen.

Führt man die Veresterung ohne Zusatz eines Lösungsmittels in Vinylacetat, bzw. in reinen Kohlenwasserstoffen durch, sinkt der ee deutlich von 70 % auf 31-38 % ab. Die Ausbeute an Monoacetat liegt bei 46-68 %. Als ebenso ungeeignet haben sich Methylenchlorid und Aceton erwiesen. Der Übergang zu etherartigen Lösungsmitteln wie THF und Et₂O brachte eine Steigerung auf 52-55 % ee mit sich, jedoch war MTBE das effektivste Reaktionsmedium. Erhöht man die zugesetzte Menge an Vinylacetat sinkt der ee auf 57 % ab, während eine Verringerung eine Steigerung des ee auf 83 % mit sich bringt. Die besten Ergebnisse ließen sich durch Verwendung eines Gemisches aus MTBE und Vinylacetat im Verhältnis 10/1 erzielen, wenn fünf Äquivalente Vinylacetat in Bezug auf das eingesetzte Diol verwendet werden.

Die zugesetzte Menge an Enzym konnte ebenfalls verringert werden, ohne einen deutlichen Aktivitätsverlust zu bewirken. Die angegebenen Werte in der Tabelle sind als Massenäquivalente des auf fester Phase immobilisierten Enzyms zu verstehen. Nach Filtration und Trocknen lässt sich das Enzym mehrfach wiederverwenden (siehe Tabelle 3), was den recht hohen Preis akzeptabel macht.

Mit den im letzten Eintrag der Tabelle angegebenen Bedingungen ließ sich das Monoacetat **5** in großen Mengen mit reproduzierbaren Enantiomerenüberschüssen zwischen 69 und 73 % darstellen. Die Reaktionsausbeute lässt sich auf ca. 80 % optimieren, wenn die Reaktionszeit so gewählt wird, dass ein Minimum an Diacetat entsteht, jedoch noch ein geringer Anteil an Edukt vorhanden ist.

Es stellte sich im Anschluß die Aufgabe, aus dem enantiomer angereicherten Monoacetat **5** ein enantiomerenreines Produkt zu gewinnen. In der Literatur wird von Enantiomerenanreicherungen durch Kristallisation³⁰, Sublimation oder Chromatographie berichtet.²⁶ Im

³⁰ a) J. H. Brewster, R. T. Prudence *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 1217. b) H. Pluim, H. Wynberg *Tetrahedron Lett.* **14** (1979) 1251. c) M. Bucciarelli, A. Forni, S. Marcaccioli, I. Moretti, G. Torre *Tetrahedron* **39** (1983) 187. d) B. E. Rossiter, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3707.

Rahmen dieser Arbeit sollte ein Derivat dargestellt werden, das eine optische Anreicherung durch Kristallisation ermöglicht. Dabei ist zum einen natürlich die Kristallinität, aber auch, wie schon in der Einleitung angedeutet, die Wahl der Schutzgruppen von entscheidender Bedeutung. Im Hinblick auf eine breite Anwendbarkeit des resultierenden Synthesebausteins sollten orthogonale und im Preis günstige Gruppen eingeführt werden. Die bereits vorhandene Triphenylmethyl-Schutzgruppe ist wegen ihrer Säureempfindlichkeit eher ungeeignet, könnte sich aber positiv auf die Kristallisationseigenschaften auswirken. Als zweite Schutzgruppe wurde ein Sulfonsäureester gewählt, der insbesondere für spätere Kettenverlängerungen durch Substitution mit Cyaniden oder z.B. Malonsäureesternucleophilen gut geeignet scheint.

Durch Umsetzung des aus der Enzymreaktion hervorgehenden Produktgemisches aus Monoacetat **5** und Diacetat **6** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin³¹ ließ sich das Tosylat **8** nach Reinigung durch SC in Form eines farblosen zähen Öls gewinnen. Das Acetat sollte wegen der Gefahr einer Umesterung mit der freien Alkoholfunktion und der damit einhergehenden Racemisierung möglichst rasch entfernt werden. Die Verseifung zum Alkohol **9** verlief glatt mit 1,5 Äquivalenten NaOH in Methanol.

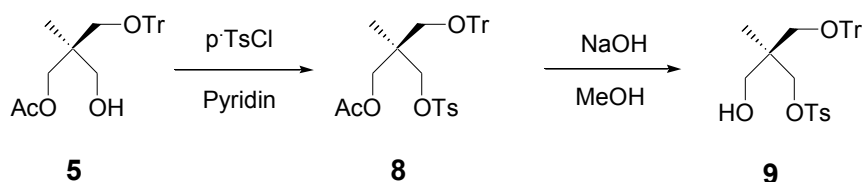


Abb. 11: Einführung des Tosylats und Verseifung des Acetats

Das Monotosylat **9** fiel nach Reinigung durch SC in Form eines farblosen Feststoffs an, der eine sehr hohe Kristallisationsneigung zeigte. Nach einmaliger Umkristallisation aus PE (35-70)/CH₂Cl₂ (2/1) erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 125,5-126°C, weitere Kristallisationen erhöhen den Schmelzpunkt nur noch geringfügig bis auf 126-127°C. Der Drehwert beträgt nach der ersten Kristallisation $[\alpha]_D^{23} = + 2,18^\circ$ und ändert sich mit weiteren Kristallisationen nur geringfügig. Da die Drehwerte in dieser Größenordnung in der zweiten Nachkommastelle stark schwanken, sind sie nicht zur

Beurteilung der Enantiomerenzusammensetzung geeignet. Die Schmelzpunkte hingegen zeigen sich sehr empfindlich gegenüber geringen Schwankungen in der optischen Reinheit.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Alkohols sollte erneut ein Diastereomerenpaar analog der Vorgehensweise zur Analyse der Enzymreaktion dargestellt werden. Der Alkohol **9** wurde daher mit (1*S*)-Camphansäurechlorid, bzw. (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid versetzt, zeigte jedoch in beiden Fällen keine Reaktion, was auf den sterischen Anspruch der schon vorhandenen Schutzgruppen zurückgeführt werden könnte. Erfolgreicher war hier die Verwendung von chiralen Shift-Reagenzien. Zur Darstellung des racemischen Monotosylats **10** wurde trityliertes Tris(hydroxymethyl)ethan mit einem Äquivalent *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylaminopyridin in Pyridin umgesetzt.

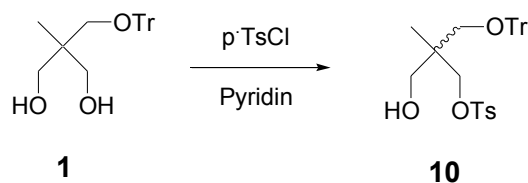


Abb. 12: Synthese des racemischen Monotosylats

Das Tosylat **10** fiel nach Reinigung durch SC in Form eines farblosen Feststoffs an, der Schmelzpunkt lag mit 126,5-128°C über dem der Probe mit einem ee von 72 %. Im ¹H-NMR-Spektrum, aufgenommen in deuteriertem Benzol, bewirkt die Zugabe von Tris[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-D-camphorato]-europium(III), Eu(tfc)₃,³² eine Aufspaltung des Singulett der Methylgruppe des Tosylats bei 1,88 ppm. Die Analyse der optisch aktiven Kristalle zeigt jedoch eine Abnahme des Enantiomerenüberschusses, der nach den Schutzgruppenmanipulationen nahezu unverändert war, mit der Anzahl der Kristallisationen. Nach fünf Durchgängen erhält man beide Signale schon im Verhältnis 2/1. Hierfür kann es verschiedene Ursachen geben, zum einen erscheint eine Wanderung des

³¹ L. F. Fieser, M. Fieser *Reagents for Organic Synthesis*, Vol 1, John Wiley & Sons (1967) 1180.

³² H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5913.

Tritylkations unter den Bedingungen der Umkristallisation wahrscheinlich. In der Literatur wird berichtet, dass durch eine Umkristallisation die Enantiomerenreinheit auch vermindert werden kann, wobei dann das angereicherte Enantiomer aus der Mutterlauge (oft als Öl) isoliert wird.³³ Dieser umgekehrte Anreicherungsprozeß kann auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass das Racemat einen höheren Schmelzpunkt als die einzelnen Enantiomere besitzt, in solchen Fällen liegt häufig kein Konglomerat sondern eine racemische Verbindung vor.²⁶ Falls die anfängliche enantiomere Zusammensetzung unterhalb des Eutektikums und somit im Racematbereich des Phasendiagramms liegt, vermindert die Kristallisation die Enantiomerenreinheit.

Im Hinblick auf eine möglichst vollständige optische Anreicherung mit hoher Reinheit und Ausbeute des Bausteins auch bei großen Ansätzen schien ein Derivat, das eine Anreicherung in den Kristallen gestattet, attraktiver. Da der Alkohol **9** diesen Ansprüchen nicht genügte, sollte nun systematisch ein anderes Derivat gefunden werden. Um eine Racemisierung durch Wanderung einer Schutzgruppe in Grenzen zu halten, werden alle drei Hydroxylfunktionen deaktiviert. Neben der vorhandenen Trityl- und Sulfonsäureesterfunktion wurde ein Carbonsäureester gewählt, da dieser unter milden basischen Bedingungen in Anwesenheit der anderen Funktionalitäten leicht entfernt werden kann. Ausgehend von dem Alkohol **10** gewinnt man das Benzoat **11** und das *p*-Chlorbenzoat **12** durch Umsetzung mit den entsprechenden Säurechloriden³⁴.

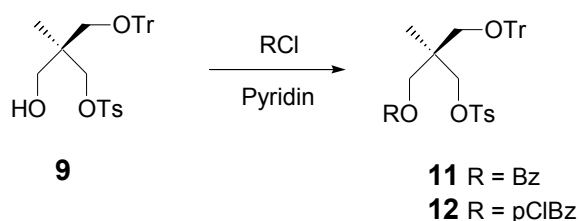


Abb. 13: Einführung eine Benzoessäureesters als dritte Schutzgruppe

Beide Produkte fallen nach der Reinigung zunächst in Form von farblosen zähen Ölen an, lassen sich aber aus PE^h/MTBE (2/1) kristallisieren. Verbindung **11** erhält man erst nach

³³ a) S.-I. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 437. b) M. J. O'Donnel, W. D. Bennett, S. Wu *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 2353.

Wochen als farblosen Feststoff vom Schmelzpunkt 109-110°C, dagegen kristallisiert das *p*-Chlorbenzoat **12** nach wenigen Stunden und weist einen Schmelzpunkt von 119,5°C auf.

In Analogie dazu wurden zwei Derivate dargestellt, in denen das Tosylat durch ein *p*-Chlorphenylsulfonat (im folgenden abgekürzt durch pCIPS) ausgetauscht ist. Die jeweiligen Benzoessäureester fallen nach der Reinigung zunächst als Öle an, wie bei den oben beschriebenen Verbindungen kristallisiert auch hier das Benzoat **15** sehr langsam ($F_p = 122-123,5^\circ\text{C}$ aus $\text{PE}^h/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/1)) und das *p*-Chlorbenzoat **16** über Nacht mit einem Schmelzpunkt von 117,5-119,5°C aus dem gleichen Lösungsmittel.

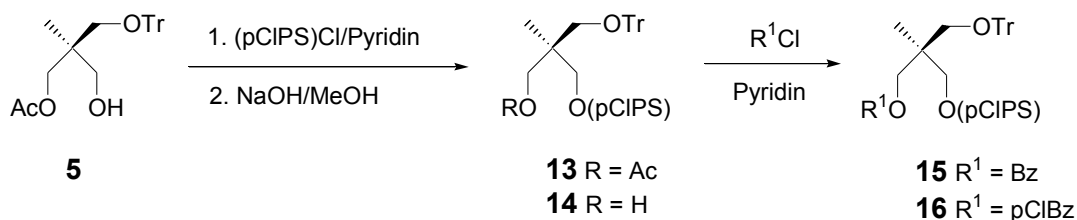


Abb. 14: Austausch des Tosylats gegen ein *p*-Chlorphenylsulfonat

In zwei weiteren Derivaten sollte die Tritylgruppe wegen ihrer Neigung zur Migration und ihrer starken Säurelabilität ausgetauscht werden. Ebenfalls sauer abspaltbar, jedoch weniger empfindlich sind Ether wie der MOM- oder BOM- Ether. Der Tritylether wurde durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol gespalten.³⁵ Alternativ erhält man den Alkohol **17** durch Einleiten von HCl (g) in eine Lösung des Tritylethers **11** in Chloroform.³⁶ Die Einführung der MOM- Schutzgruppe gelingt durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols mit Formaldehyddimethylacetal unter Zugabe von P_2O_5 in trockenem Chloroform³⁷ und man erhält den Ether **18** in quantitativer Ausbeute in Form eines farblosen Öls. Der entsprechende BOM- geschützte Ether **19**, dargestellt aus dem Alkohol **17** durch Reaktion mit Benzylchlormethylether unter Zugabe von Diisopropylethylamin,³⁸ fällt ebenfalls als farbloses Öl an, das nicht zur Kristallisation gebracht

³⁴ H. Martin, R. Hoffmann, J. Rabe *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3849.

³⁵ K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 1529.

³⁶ Y. M. Choy, A. M. Unrau *Carbohydr. Res.* **17** (1971) 439.

³⁷ K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita *Synthesis* (1975) 276.

³⁸ G. Stork, M. Isobe *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 6260.

werden konnte. Wie schon vermutet, wirkt sich die Abwesenheit der Triphenylmethylgruppe negativ auf die Kristallisationsfähigkeit aus.

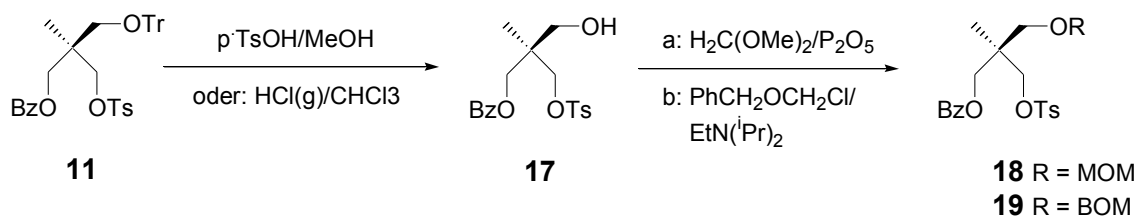


Abb. 15: Austausch der Tritylgruppe gegen einen MOM- bzw. BOM-Ether

Die zuvor beschriebenen vier dreifach substituierten Derivate waren von ihrem Schmelzpunkt her alle geeignet, um aus den üblichen Lösungsmitteln kristallisiert zu werden, tendierten jedoch bei der Umkristallisation mehr oder minder stark zum Ausölen. Das *p*-Chlorbenzoat **12** wurde schließlich für weitere Versuche zur Steigerung des Enantiomerenüberschusses ausgewählt, da dieses die größte Neigung zur Kristallisation zeigte. Nach nur zwei Kristallisationsstufen aus PE^h/MTBE (2/1) wurde ein konstanter Schmelzpunkt von 122,5-123°C erreicht. Auch hier sollte zunächst die entsprechende racemische Verbindung **20** dargestellt werden, um eine Methode zur ee-Bestimmung zu finden. Wie oben für das optisch aktive Derivat beschrieben, wurde dazu der Alkohol **10** mit *p*-Chlorbenzoesäurechlorid in trockenem Pyridin umgesetzt.

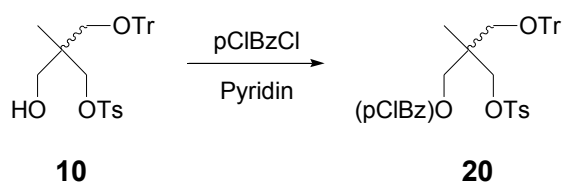


Abb. 16: Synthese der racemischen *p*-Chlorbenzoats

Nach Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch fällt das *p*-Chlorbenzoat **20** als farbloser Feststoff an. Mit 114,5-115°C liegt der Schmelzpunkt um 8°C unter dem des optisch aktiven Derivats. Die optische Reinheit sollte auch hier mit Hilfe chiraler Shift-Reagenzien bestimmt werden. In diesem Fall bewirkte die Zugabe von 25 mg Tris-(3-

heptafluorbutyryl-d-camphorato)europium(III), $\text{Eu}(\text{hfb}c)_3$ zu einer Lösung von 10 mg des Triols **20** in 0,7 ml C_6D_6 eine Aufspaltung des Singulett der Methylgruppe (C-5) des Neopentylgerüsts im ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen bei 599,84 MHz.

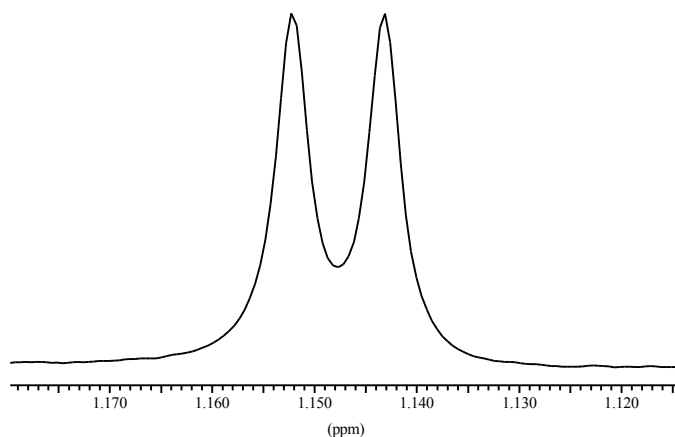


Abb. 17: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des racemischen *p*-Chlorbenzoats **20**

Das Singulett der Methylgruppe des Tosylrestes spaltet ebenfalls geringfügig auf. Eine Probe des angereicherten *p*-Chlorbenzoats **12** nach zweimaliger Kristallisation wurde unter den gleichen Bedingungen vermessen. Scharfe Signale erhält man hier unter Verwendung von 13 mg des Shift-Reagenzes auf 10 mg der Probe. Das gezeigte Spektrum demonstriert die optische Reinheit des Bausteins, die erwähnte Methylgruppe liefert ein einzelnes scharfes Signal, während eine geringe Zugabe des Racemats (1 mg auf 100 mg **12**) in Form einer deutlichen Schulter zu erkennen ist.

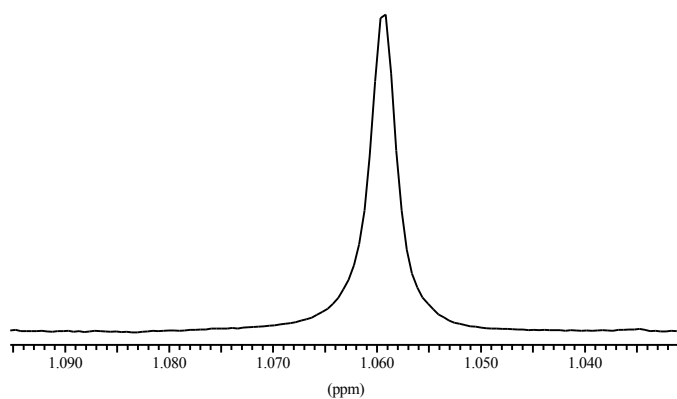


Abb. 18: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des enantiomerenreinen *p*-Chlorbenzoats **12**

Der Übersichtlichkeit halber sei die Sequenz zur Darstellung des chiralen Bausteins beginnend mit der enzymkatalysierten Veresterung an dieser Stelle noch einmal dargestellt.

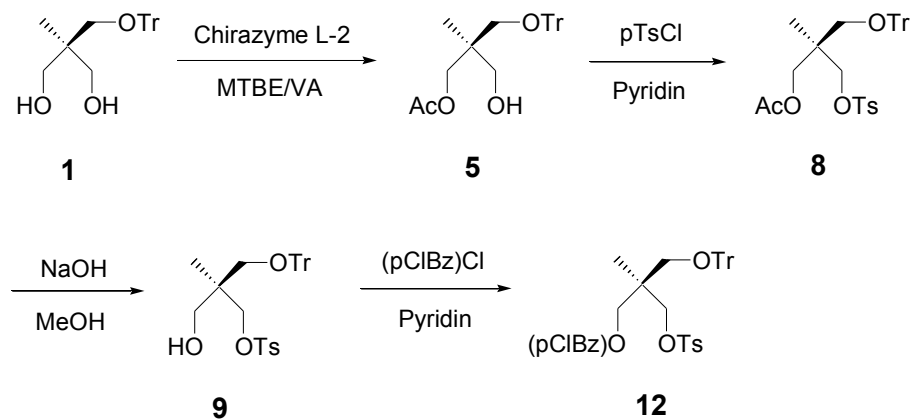
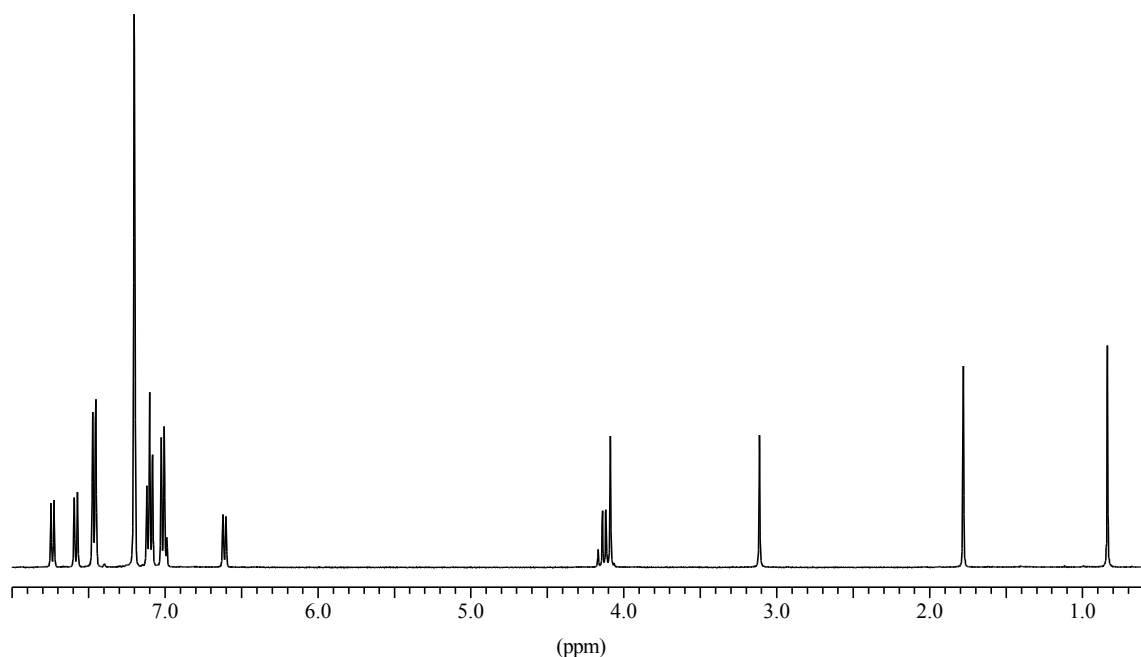


Abb. 19: Synthesesequenz zur Darstellung des chiralen Synthesebausteins

Wie bereits oben beschrieben konnte das Monoacetat im 50 g- Maßstab mit reproduzierbaren Enantiomerenüberschüssen zwischen 69 und 73 % dargestellt werden. Die Ausbeute liegt bei ca. 80 %, abhängig von der gebildeten Menge des Diacetats **6**, dessen Gehalt durch sorgfältige Reaktionskontrolle minimiert werden kann. Die nachfolgenden Schutzgruppenmanipulationen werden mit dem Reaktionsgemisch ohne Reinigung durchgeführt, man kann hier von nahezu quantitativen Umsetzungen ausgehen. Bei der Verseifung des Acetatrestes in **8** entsteht aus dem vorhandenen Diacetat das Diol **1**, das die Verwendung eines deutlichen Überschusses an *p*-Chlorbenzoylchlorid erforderlich macht. Am Ende der Sequenz erhält man ein Gemisch aus dem Baustein **12** und dem Di(*p*-chlor)benzoat als blassrot gefärbtes Öl. Kristallisation aus PE^h/MTBE (2/1) liefert das reine Monobenzoat in Form eines pulverigen Feststoff, während das Dibenzoat in Lösung verbleibt. Die Reinheit wird durch das in Abbildung 20 gezeigte ¹H-NMR-Spektrum bestätigt. Lediglich die CHHOTS-Protonen zeigen eine geminale Kopplung von 11 Hz, während die beiden anderen CH₂-Gruppen zwei scharfe Singulets liefern.

Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum des Synthesebausteins **12**

Nach zwei weiteren Kristallisationsvorgängen erhält man den enantiomerenreinen Baustein in Form von farblosen Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 122,5-123°C und einen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = -3,55^\circ$ aufweisen. Die Gesamtausbeute der Sequenz liegt im Mittel bei 50 %, geht man von einem mittleren Anteil an Diacetat von 20 % und einem Anteil des (*S*)-Enantiomers von ca 15 % (72 % ee) aus, beträgt die Ausbeute bei den Schutzgruppenmanipulationen und den Kristallisationen 85 %.

A.2.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration

A.2.2.1. Röntgenstrukturanalyse

Die nächste Aufgabe besteht in der Bestimmung der absoluten Konfiguration des Synthesebausteins **12**. Hierzu bietet sich zunächst die Röntgenstrukturanalyse an, mit

anomaler Röntgendiffraktion³⁹ wäre die Konfiguration direkt aus dem Baustein **12** zugänglich. Wegen negativer Erfahrungen in unserer Arbeitsgruppe sollte jedoch ein relativer Weg gegangen werden, in dem **12** in eine Verbindung überführt wird, die weitere Chiralitätszentren, jedoch mit bekannter Konfiguration, enthält. So kann man durch Röntgenstrukturanalyse die relative Konfiguration des Bausteins bestimmen. In einer zweistufigen Synthesefolge wird zunächst auf bekannte Weise die Tritylgruppe durch Behandeln mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol abgespalten und der resultierende Alkohol **21** mit (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid verestert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhält man den Sulfonsäureester **22** in einer Ausbeute von 78 % als farbloses Öl, das aus PE^h/MTBE (2/1) kristallisiert werden kann und einen Schmelzpunkt von 73-75°C aufweist. Kristalle, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind, können aus diesem Lösungsmittel jedoch nicht gewonnen werden.

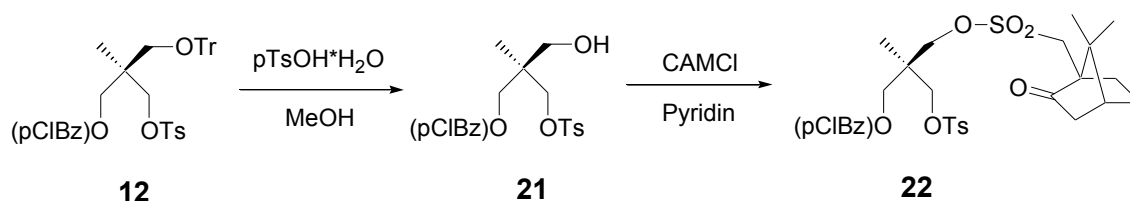
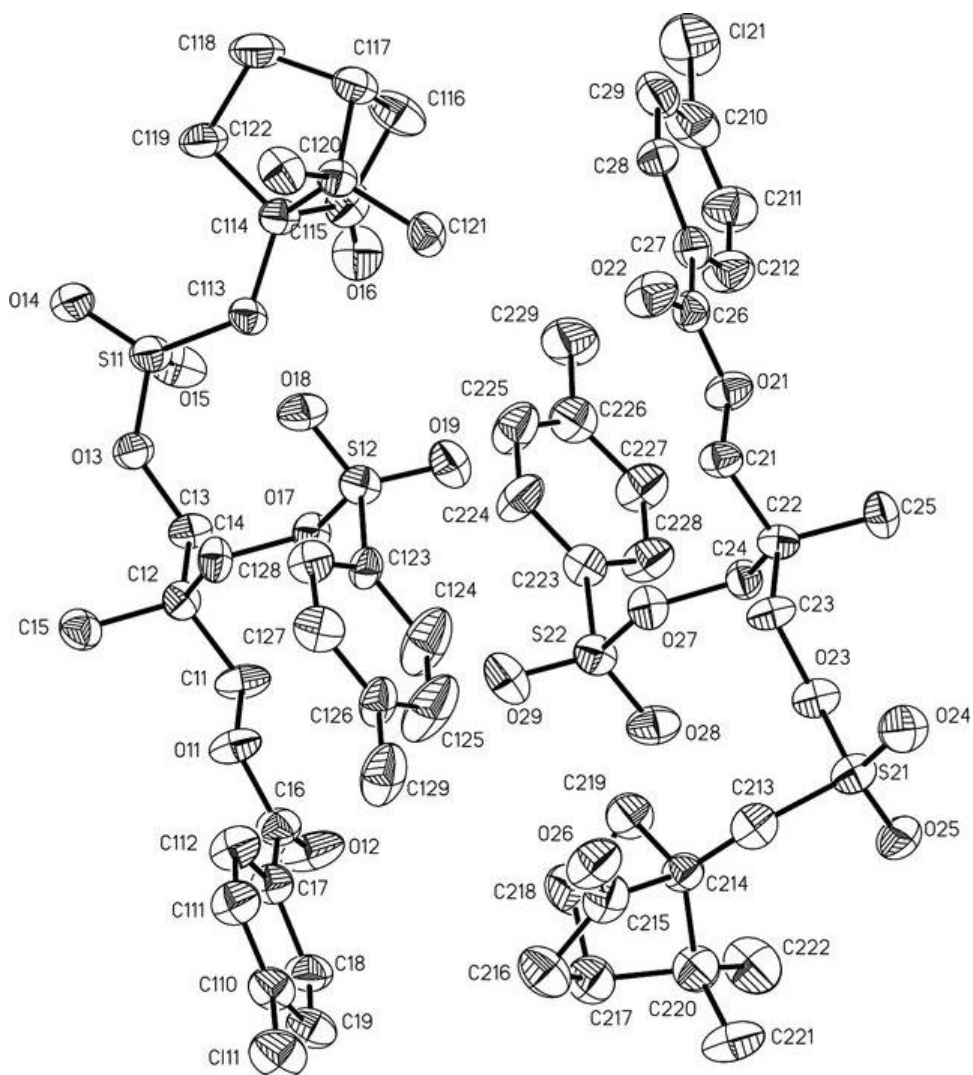


Abb. 21: Überführung des Bausteins **12** in eine Verbindung mit zusätzlichen, definierten Chiralitätszentren

Nach mehreren Wochen erhält man eine sehr geringe Menge an Kristallen aus einem Gemisch aus Methanol/Hexan (1/4), die die in der folgenden Abbildung gezeigte Struktur besitzen.⁴⁰

³⁹ J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature (London)* **168** (1951) 271.

⁴⁰ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E58** (2002) o72.

Abb. 22: Röntgenstruktur von **22**

In der Elementarzelle sind zwei Moleküle vorhanden, die einander zentrosymmetrisch zugewandt sind. Zwei *p*-Toluolsulfonsäure-Gruppen stehen einander gegenüber. Die Nummerierung der Atome erfolgt in beiden Verbindungen getrennt mit einer vorangestellten 1 bzw. 2. Die Chiralitätszentren C115 und C215 des (1*S*)-Camphersulfonsäurerestes haben die gleiche Konfiguration, die, da enantiomerenreines (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid eingesetzt wurde, *S* sein muß. Der einzige Unterschied in beiden Verbindungen besteht in der Konfiguration am asymmetrischen C-Atom des ursprünglichen Bausteins, hier C12 bzw. C22, es handelt sich also nicht um zwei Moleküle **22**, sondern um Diastereomere. Eine mögliche Erklärung hierfür ist ein geringer Anteil des unerwünschten Enantiomers im Baustein **12**, das sich im Verlauf der Kristallisation anreichert. Verfolgt man die Kristallisation im ¹H-NMR-Spektrum, so zeigt auch die

fortschreitende Aufspaltung des Singulets der C-5-Methylgruppe bei 0,48 ppm den Verlust der stereochemischen Information. Bisher war es nicht möglich, das reine Diastereomer nach der Kristallisation zu erhalten.

Da sich zuvor die Tritylgruppe positiv auf die Kristallinität ausgewirkt hat, sollte ein anderes Derivat für die Röntgenstrukturanalyse hergestellt werden, das diese Gruppe enthält. Dazu wurde der Alkohol **23**, dessen Darstellung weiter unten beschrieben wird, mit (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid und mit (1*S*)-Camphansäurechlorid zur Reaktion gebracht.

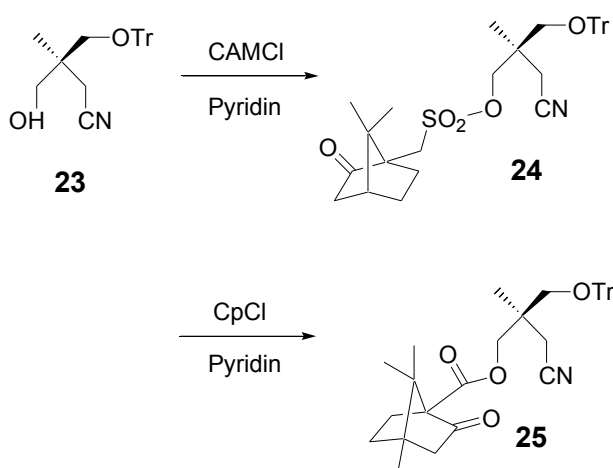


Abb. 23: Zwei weitere Derivate für die Röntgenstrukturanalyse

Nach Reinigung durch SC erhält man die Ester in Ausbeuten von 90 bzw. 77 % in Form von farblosen sehr zähen Ölen. Kristallisationen aus diversen Lösungsmitteln lieferten bisher noch keine für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle.

A.2.2.2. Chemische Korrelation

Auf einem anderen Weg sollte nun die Konfiguration durch Umwandlung des Synthesebausteins **12** in ein Material mit bekannter Konfiguration bestimmt werden. Als Zielmolekül wählten wir das 1-Brom-3-chlor-2-hydroxymethyl-2-methyl-propan (**26**), das

zum einen relativ leicht aus **12** zugänglich sein sollte und das zum anderen in beiden Konfigurationen bereits beschrieben wurde^{9c,14}.



Abb. 24: Zielmolekül zur Bestimmung der Konfiguration und seine potentielle Verwendung

Verbindung **26** ist ein interessanter Vorläufer zur Synthese von chiralen Tripodliganden mit drei verschiedenen Donorgruppen.⁹ So haben Huttner et al. den freien Alkohol durch ein Trifluormethansulfonat geschützt und konnten, bedingt durch die unterschiedliche Reaktivität der drei Austrittsgruppen, stufenweise Phosphidgruppen einführen, um zu Liganden vom Typ **XIV** zu gelangen. Durch Variation solcher Liganden könnte man mit kombinatorischen Methoden den Zusammenhang zwischen Struktur und katalytischer Wirkungsweise der daraus hergestellten Tripod-Metall-Template untersuchen.

Bevor auf die Synthesesequenz zur Darstellung des Alkohols **26** im einzelnen eingegangen wird, sei ein Wort zu dem weiteren Vorgehen in dieser Arbeit angemerkt. Sämtliche folgende Synthesen wurden wegen dessen leichter Zugänglichkeit zunächst mit dem racemischen Baustein **20** entwickelt und optimiert. Im Anschluß daran wurden die Ergebnisse auf das enantiomerenreine Material **12** übertragen.

Bei der Einführung des Chlorids durch Substitution des Tosylatrestes⁴¹ stellt die bekannte Reaktionsträgheit von Neopentansystemen gegenüber Substitutionsreaktionen vom S_N2 -Typ eine grundsätzliche Schwierigkeit dar.⁴² Letztere kann durch Verwendung drastischer Reaktionsbedingungen und dipolar aprotischer Lösungsmittel zur Erhöhung der Nucleophilie des angreifenden Anions durch fehlende Solvataion umgangen werden. Erhitzt man **12** vier Tage mit drei Äquivalenten LiCl unter Ausschluß von Feuchtigkeit in trockenem

⁴¹ M. Falorni, L. Lardicci, G. Giacomelli *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5291.

⁴² a) T. H. Lowry, K. Schueller Richardson *Mechanism & Theorie in Organic Chemistry*, Harper & Row, New York (1987) S. 376 ff. b) P. B. D. de la Mare, L. Fowden, E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. D. H. Mackie *J. Chem. Soc.* (1955) 3200.

DMF auf 120°C erhält man in quantitativer Ausbeute das Chlorid **27**, das nach gründlichem Waschen mit Wasser DC-rein anfällt.

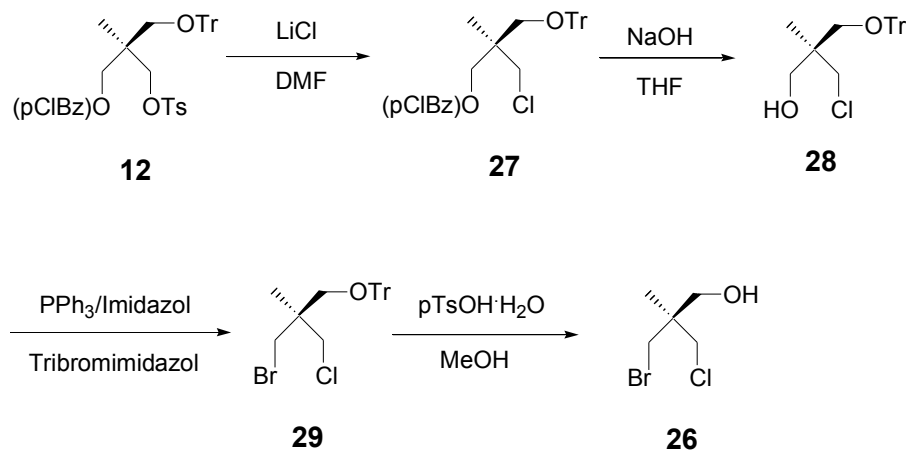


Abb. 25: Überführung des Bausteins **12** in eine Verbindung mit bekannter Konfiguration

Die folgende Verseifung des *p*-Chlorbenzoates verläuft glatt in einer Ausbeute von 83 % d. Th. mit einem Äquivalent NaOH in wässrigem THF, der Alkohol **29** weist mit $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +11,02^\circ$ einen im Vergleich zu den bisher beschriebenen Verbindungen relativ hohen Drehwert auf. Durch Verwendung von Tribromimidazol, Imidazol und Triphenylphosphin als effektivem Bromierungsmittel⁴³ gelingt die Einführung des Bromids. Im Massenspektrum wird die Chlor- und die Bromsubstitution durch ihre Isotopenverteilung belegt. Man beobachtet zwei Molekülpeaks identischer Intensität. Zwei Fragmente bei $m/z = 91$ und 89 , die aus der Abspaltung von CH_2OTr und HBr resultieren, geben Substitutionen mit ^{37}Cl und ^{35}Cl wieder. Durch Spaltung des Tritylethers in der bekannten Weise mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol erhält man die Zielverbindung **26** in Form einer farblosen Flüssigkeit. Auch hier konnten die entsprechenden Cl- bzw. Br- Fragmente anhand ihrer Isotopenverteilung im Massenspektrum charakterisiert werden. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie besitzt dieser Alkohol einen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -0,87^\circ$ ($c = 1,61$ in CH_3OH), der vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Werten ist: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,69^\circ$ ($c = 1,75$ in CH_3OH , $ee = 72\%$)¹⁴ und $[\alpha]_{\text{D}} = +0,97^\circ$ ($c = 3,29$ in CH_3OH)^{9c} für das (R)-(+)-Enantiomer und $[\alpha]_{\text{D}} = -0,89^\circ$ ($c = 2,48$ in

⁴³ B. Classon, P. J. Garegg, B. Samuelsson *Can. J. Chem.* **59** (1981) 339.

CH_3OH)^{9c} für das (S)-(-)-Enantiomer. Der Vergleich liefert einen Hinweis auf die optische Reinheit des Alkohols **26**, viel wichtiger aber ist die Zuordnung der Konfiguration. Dem Chiralitätszentrum im Synthesebaustein **12** muss die Konfiguration *R* zugeordnet werden.

A.2.3. Anwendung als chiraler Synthesebaustein

A.2.3.1. Synthese von (S)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on

Das dreifachsubstituierte Triol **12** besitzt ein definiertes Chiralitätszentrum und kann folglich in der Synthese komplexer Naturstoffe eingesetzt werden. Zur Demonstration seiner Leistungsfähigkeit soll der Synthesebaustein zur Darstellung des Lactons **30** verwendet werden. Diese Verbindungsklasse stellt aufgrund ihrer Reaktivität selbst interessante Synthone in der Naturstoffsynthese. Die Aldehydfunktion erlaubt weitere Manipulationen in der Seitenkette.

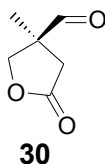
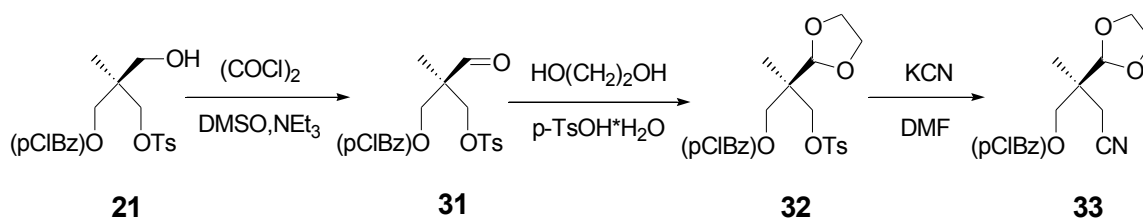


Abb. 26: Syntheseziel, ein γ -Butyrolacton mit *S*-Konfiguration

Die hier dargestellte Synthese beginnt mit der Detritylierung zum bereits bekannten Alkohol **21**, der gemäß einer Swern-Reaktion⁴⁴ quantitativ zum entsprechenden Aldehyd **31** oxidiert wird.

Abb. 27: Beginn der Synthesesequenz zur Darstellung des Lactons **30**

Die Einführung der Schutzgruppe im nächsten Schritt ist nicht zwingend erforderlich, in diesem Fall sollte die Lipophilie der Verbindungen erhöht werden, um diese leichter handhabbar zu machen. Ein weiterer Vorteil ist, dass der Verbrauch an KCN in der folgenden Substitutionsreaktion sonst durch Bildung des Cyanhydrins erhöht würde und im sauren Medium sollte sich der Aldehyd problemlos wieder freisetzen lassen. Die Darstellung des Acetals **32** gelingt ebenfalls in nahezu quantitativer Ausbeute in Benzol durch Umsetzung mit Ethylenglycol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure⁴⁵ am Wasserabscheider. Auf das Problem der Substitution des *p*-Toluolsulfonsäurerestes im Neopentylsystem wurde bereits an anderer Stelle eingegangen, es verwunderte somit nicht, dass die Substitution mit KCN zum Nitril **33** nur unter drastischen Bedingungen ablaufen würde. Erhitzen von **32** mit mehreren Äquivalenten Kaliumcyanid in DMSO⁴⁶ bei Rückflusstemperatur ergab nahezu keinen Umsatz. DMF ist als Lösungsmittel wegen der leichteren Löslichkeit des Substrats **32** besser geeignet, jedoch erhält man hier erst bei Verwendung von fünf Äquivalenten KCN und einer Reaktionszeit von vier Tagen akzeptable Ausbeuten von 41 %. Der Versuch die Nucleophilie des angreifenden Anions durch Zugabe von Kronenethern wie 18-Krone-6 zu erhöhen, brachte keine Fortschritte, jedoch kann die Ausbeute auf 59 % erhöht werden, wenn statt des Kaliumcyanids Tetraethylammoniumcyanid⁴⁷ verwendet und die Reaktion in siedendem Acetonitril durchgeführt wird. Im Gegensatz zur analogen Substitution mit Chlorid von **12** zu **27** verlief die Reaktion in diesem Fall auch bei Verwendung drastischer Reaktionsbedingungen nicht glatt. Der Grund kann also nicht allein in der sterischen Abschirmung durch das Neopentylsystem liegen, sondern muß in einem elektronischen Einfluß der cyclischen Acetal-Schutzgruppe zu suchen sein. Die Bildung des hochpolaren Übergangszustands der

⁴⁴ K. Omura, D. Swern *Tetrahedron* **34** (1978) 1651.

⁴⁵ R. A. Daigault, E. L. Eliel *Org. Synth. Coll. Vol. V* (1973) 303.

⁴⁶ P. D. Kennnewell, S. S. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1982) 2553.

S_N2 -Substitution ist sehr anfällig für polare Einflüsse aus dem Lösungsmittel bzw. dem Molekül selbst. Nachbargruppen mit negativem Charakter (OH, Hal...) verursachen einen permanenten Dipol, der zu starken repulsiven Kräften im Übergangszustand führt, ein Effekt der auch die Schwierigkeiten der S_N2 -Substitution in verschiedenen Sulfonaten der Aldopyranosen erklärt⁴⁸.

Eine Behandlung des Intermediats **33** mit wässriger Base sollte den *p*-Chlorbenzoatrest abspalten und gleichzeitig die Nitril- zur Carboxylgruppe verseifen.

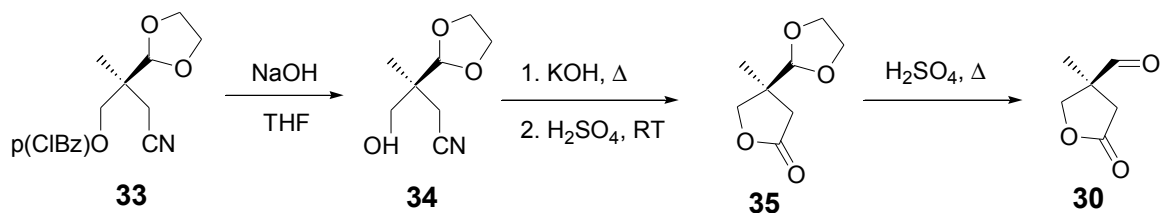


Abb. 28: Darstellung des Lactons **30**

Hier wurden beide Reaktionen allerdings getrennt voneinander ausgeführt, weil so die Abtrennung der austretenden *p*-Chlorbenzoesäure erleichtert ist. Der Benzoesäureester **33** wird bei RT mit einem Äquivalent NaOH in wässrigem THF abgespalten und nach der Isolierung wird der Alkohol **34** fünf Stunden mit 25 % iger wässriger KOH-Lösung auf Rückflusstemperatur erhitzt⁴⁹. Durch Ansäuern mit Schwefelsäure auf pH 1 entsteht intermediär eine disubstituierte γ -Hydroxybuttersäure, die durch Wasserabspaltung das Lacton **35** ergibt, wobei das Acetal unangetastet bleibt. Eben dieser letzte Schritt, die Abspaltung der cyclischen Schutzgruppe verlief nicht so glatt wie erwartet. Durch Erhitzen auf Rückflusstemperatur in verschiedenen Säuren wie HCl⁵⁰, H₂SO₄⁵¹ oder CH₃COOH⁵² bei wechselnden Konzentration konnten nur geringe Anteile an Edukt aus dem Extrakt zurückgewonnen werden. Der Grund hierfür liegt, wie später in dieser Arbeit noch aus-

⁴⁷ D. J. Ackland, J. T. Pinhey *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1987) 2695.

⁴⁸ A. C. Richardson *Carbohydrate Res.* **10** (1969) 395.

⁴⁹ J. R. Ruhoff *Org. Synth. Coll. Vol. II* (1943) 292.

⁵⁰ P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewisz, C.-L. J. Wang *J. Org. Chem.* **43** (1978) 4178.

⁵¹ V. Schleep, *Dissertation Universität Dortmund* (1984).

⁵² J. H. Babler, N. C. Malek, M. J. Coghlan *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1821.

föhrlich beschrieben wird, in einer starken Wasserlöslichkeit des Aldehyds **30**. Gewonnen wurde dieser letztlich durch das Entschützen des Acetals **35** mit 20 % iger Schwefelsäure in THF bei Rückflusstemperatur. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das verbleibende wässrige Extrakt wiederholt mit Chloroform extrahiert und man erhält den Aldehyd in einer Ausbeute von 51 %, wobei letztere durch eine veränderte Extraktionstechnik, wie sie weiter unten beschrieben wird, wahrscheinlich noch gesteigert werden kann. Das angestrebte Lacton **30** zeigt sich in Form einer farblosen Flüssigkeit und besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = -10,1^\circ$ ($c = 1,676$ in CH_2Cl_2). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet man eine 17,7 Hz Kopplung für die geminalen Protonen in α -Position zur Carbonylgruppe, die Protonen an C-5 spalten ebenfalls auf, mit einer Kopplung von 9,5 Hz.

A.2.3.1. Synthese von (R)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on

Über die oben gezeigte Route lässt sich das anvisierte γ -Lacton zwar darstellen, jedoch ist die Synthese wegen der problematischen KCN-Substitution und der zusätzlich eingeföhrten Schutzgruppe sicherlich auch im Hinblick auf die Gesamtausbeute als nicht besonders elegant zu bezeichnen. Im Anschluss soll nun eine deutlich kürzere und effizientere Synthese aufgezeigt werden, die zu dem (R)-konfigurierten Enantiomer **36** des Aldehyds föhrt.

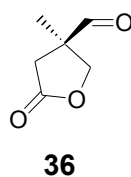


Abb. 29: 2. Syntheseziel, das Enantiomere des obigen γ -Butyrolactons

Beginnend mit dem Baustein **12** wird im ersten Schritt der Tosylrest durch das Cyanidanion substituiert, die Neopentylstruktur erfordert auch hier drastische Bedingungen. Nach zweitägigem Erhitzen auf 115°C unter Verwendung von zwei Äquivalenten

Kaliumcyanid erhält man aber das Nitril **37** in quantitativer Ausbeute in Form eines farblosen Feststoffs.

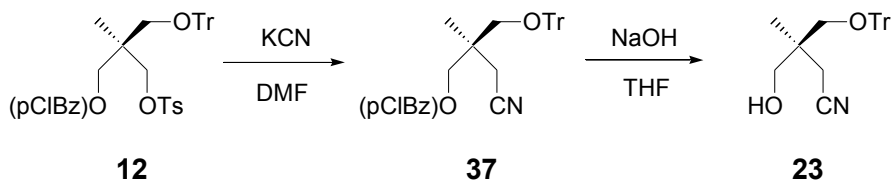


Abb. 30: Beginn der Synthese von **36**

Wie bereits mehrfach beschrieben verläuft auch in diesem Fall die Verseifung des *p*-Chlorbenzoesäurerestes glatt in einer Ausbeute von 94 % nach Reinigung durch SC. Der erhaltene Alkohol **23** wurde wie bereits beschrieben in ein Diastereomer überführt und auf seine Eignung zur Bestimmung der Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse getestet. An dieser Stelle wird im nächsten Schritt die Hydroxylfunktion gemäß der Swern-Oxidation⁴⁴ glatt zum Aldehyd oxidiert.

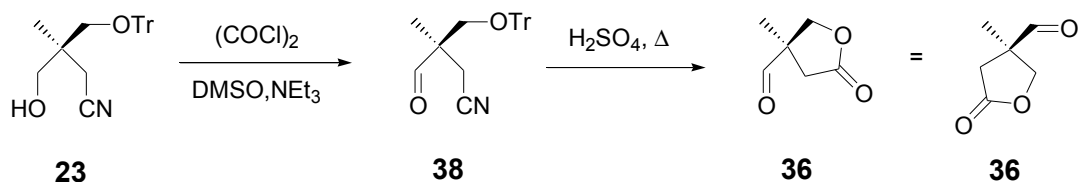


Abb. 31: Synthese des Lactons **36**

Das Nitril **38** wird 3 h in halbkonzentrierter Schwefelsäure auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dabei wird es selbst zur Carbonsäure verseift, der Tritylether wird gespalten und die intermediär gebildete γ -Hydroxybuttersäure cyclisiert im dritten Schritt unter Wasserabspaltung zum Lacton **36**. Auch hier gab es zunächst mehrere erfolglose Versuche letzteres zu isolieren, bis es schließlich durch eine mindestens über drei Tage andauernde kontinuierliche Extraktion der wässrigen Phase mit Chloroform in einer Ausbeute von 70 % gewonnen werden konnte. Nach dem Entfernen des Chloroforms erhält man das Lacton DC-rein in Form einer farblosen Flüssigkeit vom $K_p = 76^\circ\text{C}$ (0,35 mbar), die

unlöslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln wie z. B. Diethylether oder Benzol ist.

Eine Erklärung für die starke Wasserlöslichkeit dieses Aldehyds bietet das in Abb. 32 dargestellte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, aufgenommen in D_2O bei einer Messfrequenz von 599,84 MHz.

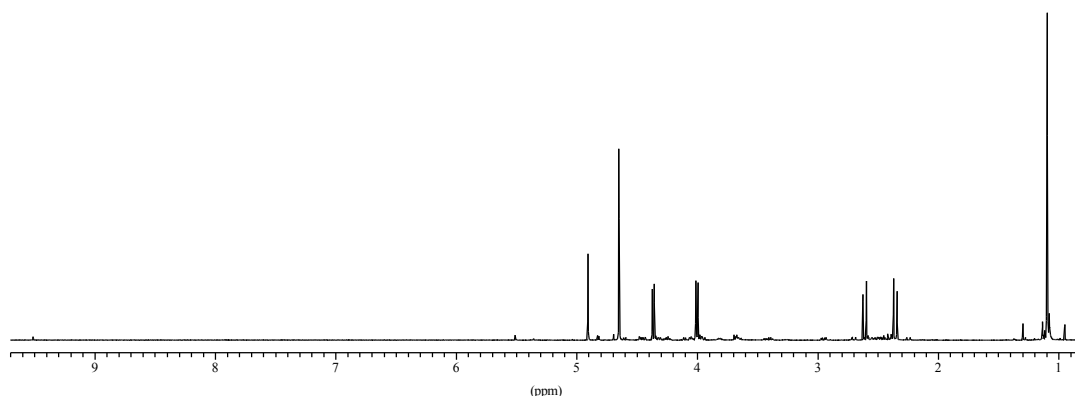


Abb. 32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds **36**, aufgenommen in D_2O

Abgesehen von leichten Verunreinigungen und dem Signal des Wassers bei 4,65 ppm erkennt man die Methylgruppe und die aufgespaltenen CHH-Gruppen im Lactonring, die eine geminale Kopplung von 18,2 bzw. 9,5 Hz zeigen. Auffällig ist die verschwindend geringe Intensität des Signals für das Aldehydproton und ein Signal bei 4,91 ppm, das im typischen Acetalbereich liegt. Man kann also hier davon ausgehen, dass das Lacton nicht in der oben gezeigten Struktur vorliegt, sondern als Hydrat in der folgenden Form.

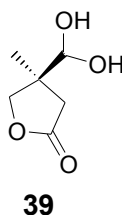


Abb. 33: Hydrat des Aldehyds **36**

Charakteristisch hierfür ist auch das IR-Spektrum, das nach gründlichem Trocknen zwei Carbonylbanden bei 1780 und 1730 cm^{-1} zeigt, lässt man diesen Aldehyd einige Tage an der Luft stehen so beobachtet man eine sehr breite OH-Bande und nur noch eine Carbonylbande bei 1771 cm^{-1} .

Die angestrebte Verbindung konnte so auf einem deutlich eleganteren Weg als den zuerst gezeigten mit einer Gesamtausbeute von 65 % dargestellt werden. Der Drehwert beträgt $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = + 41,40^{\circ}$ ($c = 2,023$ in CH_2Cl_2), besitzt also wie erwartet den gegensätzlichen Drehsinn, ist jedoch auffallend hoch. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Aldehyd **30** der ersten Synthese jedoch nur ein einziges Mal in enantiomerenreiner Form in Händen gehalten, der Verlust der optischen Aktivität kann also auch als ein singuläres Problem gedeutet werden.

A.3. Ausblick

In vorhergehenden Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden Darstellungsmethoden zur Herstellung optisch aktiver Paraconsäure, die als Vorläufer zu enantiomer reinem A-Faktor von besonderem Interesse ist, erarbeitet^{21, 53}. Ausgehend von dem in dieser Arbeit dargestellten Aldehyd **36** konnte durch Jones-Oxidation⁵⁴ die β -Methylparaconsäure **40** in einer Ausbeute von 60 %, jedoch nicht frei von Verunreinigungen, dargestellt werden.

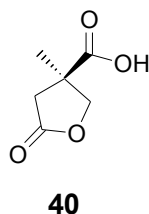


Abb. 34: β -Methylparaconsäure

Eine Synthese dieser Säure wurde bereits 1949 von Candy und Warren⁵⁵ beschrieben, die erstere bei der Zersetzung natürlich vorkommender Hydroxysäuren beobachteten.

Durch eine Manipulation in der Seitenkette des Aldehyds **36** käme man zu synthetisch interessanten Intermediaten, wie z. B. das Vinylacton **XV**, das in Form seines Racemats von Kinoshita⁵⁶ zur Darstellung von Hyperolacton A, eine aus *Hypericum chinense L.* isolierte Spiroverbindung, verwendet wurde.

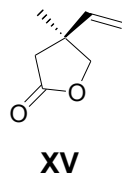


Abb. 35: 4-Methyl-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-on

⁵³ E.-M. Michalski *Dissertation Universität Dortmund* (1995).

⁵⁴ L. Banfi, G. Guanti, R. Riva *Tetrahedron* **52** (1996) 13493.

⁵⁵ H. A. Candy, F. L. Warren *J. South. Afr. Chem. Inst.* **3** (1949) 135.

⁵⁶ D. Ichinari, T. Ueki, K. Yoshihara, T. Kinoshita *Chem. Commun.* (1997) 1743.

Erste Ansätze zur Darstellung dieses Lactons durch einfache Wittig-Reaktion⁵⁷ oder Methylierungen mit $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}/\text{TiCl}_4$ ⁵⁸ bzw. $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ⁵⁹ waren bisher nicht erfolgreich, jedoch sollte ein derartiger Weg durch Variation der Lewis-Säure oder der Zink-Charge prinzipiell möglich sein.

Abschließend sei noch eine andere Transformation des Synthesebausteins **12** aufgezeigt. In zwei dieser Arbeit an die Seite gestellten Praktika⁶⁰ wurden ersten Ansätze zur Darstellung von α -Methylserin **XVII** erprobt. Durch eine geeignete Schutzgruppenstrategie sollte die gezeigte Reaktionsfolge durchführbar und damit ein Weg für beliebige α -Methylaminosäuren aufgezeigt sein.

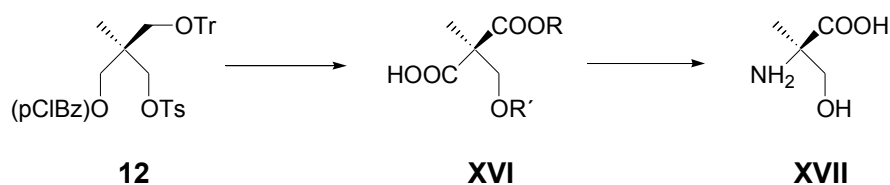


Abb. 36: Synthesepfad zur Darstellung von α -Methylserin

⁵⁷ H. E. Zimmermann, R. L. Swafford *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3069.

⁵⁸ J. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5579.

⁵⁹ T. Okazoe, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5581.

⁶⁰ a) S. Bernardi *Stage de Maitrise, Université Nancy* (2001). b) T. Schosser *Forschungspraktikum, Universität Dortmund* (2001).

A.4. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Darstellung eines enantiomer einheitlichen Synthesebausteins auf der Basis von Tris(hydroxymethyl)ethan. Dazu sollte monotrityl-geschütztes Tris(hydroxymethyl)ethan über eine enzymkatalysierte Umesterung als enantiodifferenzierendem Schritt in eine chirale Verbindung überführt werden. Vor Beginn dieser Arbeit war mit Chirazyme L-2 und Vinylacetat bereits ein geeignetes Enzym und Acylierungsreagenz gefunden.

Durch ein Screening der Reaktionsbedingungen wurde diese Reaktion im Hinblick auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss optimiert. Bei RT und Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus MTBE und Vinylacetat im Verhältnis 10/1 können Enantiomerenüberschüsse von bis zu 83 % erzielt werden. Ohne deutlichen Aktivitätsverlust kann das Enzym, dessen eingesetzte Menge minimiert wurde, mehrere Male wiederverwendet werden. Bei Ansätzen von 50 g des prochiralen Diols erhält man reproduzierbare Enantiomerenüberschüsse zwischen 69 und 73 %. Die Ausbeute an 1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan liegt bei sorgfältiger Reaktionskontrolle zwischen 70-90 %, abhängig von der Entstehung des Diacetats als Nebenprodukt.

Zur optischen Anreicherung wurden verschiedene Derivate dargestellt und ihre Eignung zur Umkristallisation getestet. Dazu wurden sukzessive Schutzgruppen eingeführt, die sich unabhängig voneinander manipulieren lassen sollten, neben der Tritylgruppe wurden substituierte Benzoesäureester und Phenylsulfonsäureester gewählt. In zwei weiteren Derivaten wurde die Tritylgruppe durch die MOM- bzw. die BOM-Gruppe ausgetauscht. Mit (*R*)-(-)-3-(4-Chlorbenzoyloxy)-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-2-(trityloxymethyl)-propan wurde eine Verbindung gefunden, die ausgehend von einem Enantiomerenüberschuss von 72 % nach nur zweimaliger Umkristallisation enantiomerenreines Material lieferte. Die Gesamtausbeute der Reaktion, beginnend mit der enzymatischen Veresterung liegt bei 50 % inklusive der optischen Anreicherung.

Die absolute Konfiguration des Synthesebausteins wurde durch chemische Korrelation mit 1-Brom-3-chlor-2-hydroxymethyl-2-methyl-propan bestimmt, ein Substrat, das als Vorläufer zur Synthese von Tripodliganden für die enantioselektive Übergangsmetallkatalyse von besonderem Interesse ist. Die 4-stufige Sequenz beginnt mit der Substitution des

Tosylatrestes durch Chlorid, gefolgt von einer Verseifung des *p*-Chlorbenzoates. Nach Einführung des Bromids mit PPh₃ und Tribromimidazol in Imidazol und saurer Abspaltung des Tritylethers erhält man die Zielverbindung in einer Gesamtausbeute von 48 %. Der Drehwert ist mit $[\alpha]_D^{21} = -0,87^\circ$ mit Literaturwerten im Einklang und dem Baustein konnte so die Konfiguration *R* zugeordnet werden.

Durch die Darstellung beider enantiomerer Formen von 4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on wurde die Einsatzfähigkeit des Bausteins in der organischen Synthese demonstriert. Anhand dieses Beispiels konnte gezeigt werden wie allein durch Strategie der Schutzgruppenmanipulation beliebige Naturstoffe mit quartärem Zentrum in beiden Konfigurationen dargestellt werden können. Die Synthese des *S*-konfigurierten Aldehyds beginnt mit einer Detritylierung gefolgt von einer Swern-Oxidation und Schutz des resultierenden Aldehyds mit Etyhlenglycol. Alle drei Stufen verlaufen problemlos in nahezu quantitativer Ausbeute. Die folgende Substitution des Tosylatrestes mit KCN war aufgrund der Neopentylstruktur des Substrats und der zusätzlichen Abschirmung durch die Acetal-Schutzgruppe nur unter drastischen Bedingungen in einer Ausbeute von 59 % d. Th. zu erreichen. Nach basischer Verseifung des Benzoats zum Alkohol und des Nitrils zur Carbonsäure erhielt man eine γ -Hydroxybuttersäure, die nach Ansäuern zum Lacton cyclisiert. Die Synthese endet mit dem Freisetzen des Aldehyds nach saurer Spaltung des Acetals.

Die Darstellung des (*R*)-(+)-3-Formyl-3-methyl-butanolids gelingt in einer deutlich effizienteren 4-stufigen Synthese, beginnend mit der Substitution des Tosylrestes durch KCN. Nach basischer Verseifung des *p*-Chlorbenzoats und Swern-Oxidation des Alkohols erhält man 3-Methyl-4-Oxo-3-trityloxymethyl-butannitril, das in der Hitze mit halbkonzentrierter Schwefelsäure behandelt direkt den Zielaldehyd liefert. Letzterer konnte wegen seiner erheblichen Wasserlöslichkeit, die auf die Bildung eines Hydrates zurückgeführt wurde, nur durch mehrtägige kontinuierliche Extraktion mit Chloroform isoliert werden.

B. Synthese von (20*R*,22*E*)- und (20*S*,22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester

B.1. Einleitung

Verschiedene marine Organismen besitzen sogenannte „antifouling-agents“ mit denen sie eine Verfaulung abwehren. Im Rahmen ihres Programms auf der Suche nach solchen Substanzen, die man als anti-fouling-Mittel einsetzen könnte, isolierten Tomono und Mitarbeiter⁶¹ vier neue Steroide aus Korallen der Gattung *Alcyonacea*. Die Verbindungen wurden auf ihre antifouling-Aktivität gegen Seepocken-Larven (*Balanus amphitrite*) getestet, sie zeigten keine solche Aktivität, waren jedoch tödlich für diese Larven bei einer Konzentration von 100 µg/ml (LD₁₀₀).

Eines der von den Autoren aus *Dendronephthya sp.* isolierten Steroide wurde von ihnen charakterisiert als (22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester (**IIXX**).

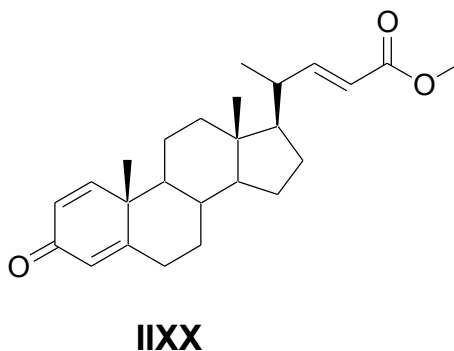


Abb. 37: Isolierter Naturstoff

Ihre Charakterisierung, basierend auf detaillierten NMR-Studien, sowie IR-, UV- und MS-Spektroskopie, lässt jedoch die Konfiguration in der Seitenkette unbestimmt. Deshalb ist **IIXX** ein interessantes Synthesziel, durch eine unabhängige Synthese soll die Struktur untermauert und durch Vergleich mit den beschriebenen analytischen Daten soll die

⁶¹ Y. Tomono, H. Hirota, Y. Imahara, N. Fusetani *J. Nat. Prod.* **62** (1999) 1538.

Konfiguration an C20 bestimmt werden⁶². Hierzu bieten sich sowohl die NMR-Daten⁶³, wie auch der Drehwert, der für diese Verbindung zu $[\alpha]_D^{22} = +53,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,28) bestimmt wurde, an. Diese Daten sollten für beide Epimere hinreichende Unterscheidungsmerkmale aufweisen.

Da in der Mehrheit der natürlich vorkommenden Steroide mit Cholan-Grundgerüst die C21-Methylgruppe **a**-ständig orientiert ist, wird im Rahmen dieser Arbeit zunächst der gezeigte Methylester mit (20*R*)-Konfiguration synthetisiert.

⁶² M. Linker, W. Kreiser *Helv. Chim. Acta* **85** (2002) 1096.

⁶³ a) D. J. Vanderah, C. Djerassi *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1442. b) S. W. Ayer, R. J. Andersen *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1039.

B.2. Ergebnisse und Diskussion

B.2.1. Synthese von (20*R*, 22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester

Als Ausgangsmaterial wurde der Aldehyd **IXX** gewählt, der bereits die geforderte *R*-Konfiguration in der Seitenkette hat und die Synthese durch einfachen Seitenkettenaufbau gestattet.

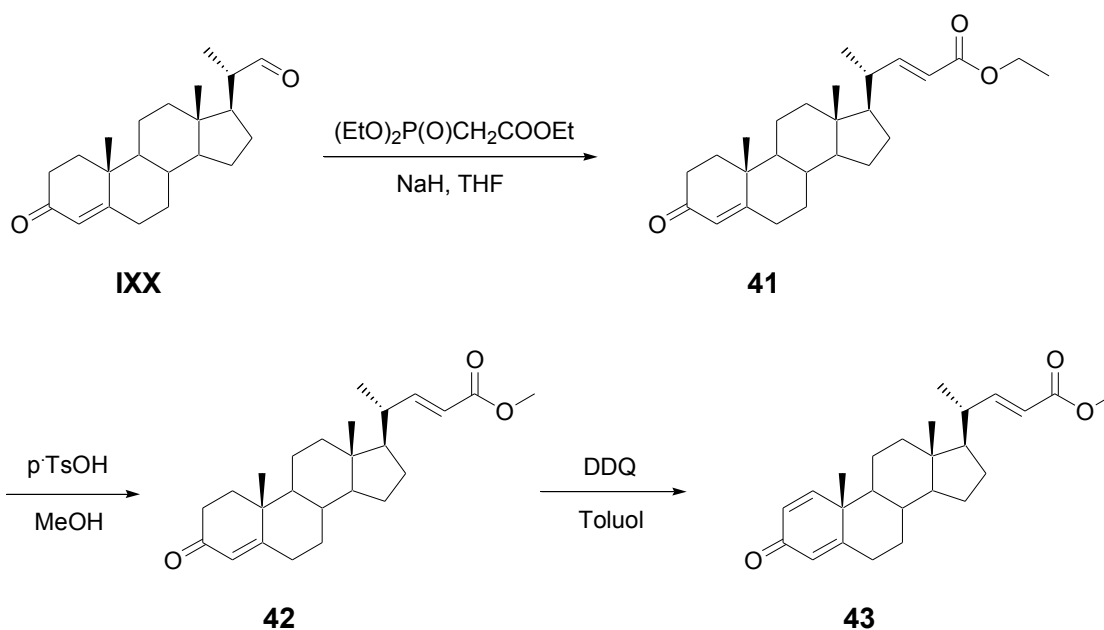


Abb. 38: Synthese des (20*R*)-Methylesters

Durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat⁶⁴ erhält man den Ethylester **41** als farblosen Feststoff in quantitativer Ausbeute. Die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung wird durch die ³J-Kopplung H(C22)-H(C23) von 15,1 Hz bestätigt. Umesterung in Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen Säure liefert in ebenfalls quantitativer Ausbeute den Methylester **42**. Die zu **42** korrespondierende Säure ist ebenfalls ein natürlich vorkommendes Steroid, das aus verschiedenen marinen

⁶⁴ E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3098.

Organismen (*A. sanguinea* bzw. *Deltocyathus magnificus*) isoliert, jedoch infolge der Aufarbeitung als Methylester charakterisiert wurde.^{63b, 65}

Die Dehydrierung im A-Ring gelingt mit DDQ in siedendem Toluol⁶⁶. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhält man den angestrebten (20*R*)-Methylester **43** in Form eines farblosen Feststoffs. Kristallisation aus Cyclohexan liefert Kristalle vom Schmelzpunkt 167,5-168,5°C, die sich für die Röntgenstrukturanalyse eignen.⁶⁷ Die erhaltene Struktur ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

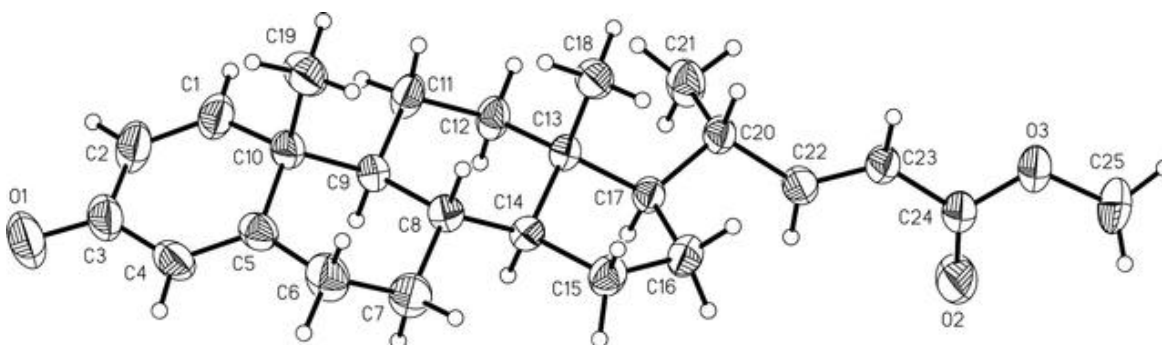


Abb. 39: Röntgenstruktur des (20*R*)-Methylesters **43**

Man erkennt die *trans*-Verknüpfung des Ringsystems, alle Bindungslängen und –winkel sind in der für das Cholansystem üblichen Größenordnung⁶⁸. Der D-Ring nimmt eine Orientierung zwischen einem 13*b*-Envelope und einem 13*b*,14*a*-Halbsessel ein ($\Delta = 20,15^\circ$, $\Psi_m = 45,2^\circ$).⁶⁹ Für uns ist insbesondere die relative Konfiguration an C20 von Interesse, diese wurde, da die Konfigurationen des Cholansystems unbestritten sind, zu *R* bestimmt. Die Substituenten an C20 sind gestaffelt zu denen an C17 angeordnet, wobei die C21-Methylgruppe *anti* zu C16 steht. Die Seitenkette ist also vom Ringsystem weg orientiert.

⁶⁵ A. Guerriero, M. D'Ambrosio, H. Zibrowius, F. Pietra *Helv. Chim. Acta* **79** (1996) 982.

⁶⁶ J. Fried, J. A. Edwards *Organic Reactions in Steroid Chemistry* Van Nostrand Reinhold Company, New York (1972) Vol 1 317.

⁶⁷ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E57** (2001) 576.

⁶⁸ W. L. Duax, D. A. Norton *Atlas of Steroid Structure* New York: Plenum (1975).

⁶⁹ C. Altona, H. J. Geise, C. Romers *Tetrahedron* **24** (1968) 13.

Der Drehwert von **43** beträgt $[\alpha]_D^{21} = -16,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,279$), ist also deutlich von dem in der Literatur beschriebenen Wert verschieden. In Tabelle 4 (S. 47) sind einige relevante NMR-Daten angegeben und man erkennt im Vergleich zu dem Naturstoff vor allem in den chemischen Verschiebungen der Seitenkettenatome deutliche Abweichungen. Die erhaltenen Daten lassen nur den Schluss zu, dass es sich bei dem Naturstoff nicht um **43** handeln kann sondern vermutlich um sein C20-Epimer. Um diese Vermutung zu bestätigen, sollte im nächsten Schritt dieses Isomer dargestellt werden.

B.2.2. Synthese von (20*S*, 22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester

Prinzipiell sollte der oben dargestellte Methylester **43** geeignet sein, um durch Behandeln mit Base eine Epimerisierung an C20 zu erzielen. In diesem Fall erwies sich jedoch die Acidität des entsprechenden Protons als zu gering, beim Behandeln mit NaH bei Rückflusstemperatur trat keine Reaktion ein. Besser geeignet ist der Aldehyd **IXX**, der nach Überführung in ein Enamin oder Enol zumindest teilweise epimerisieren sollte.

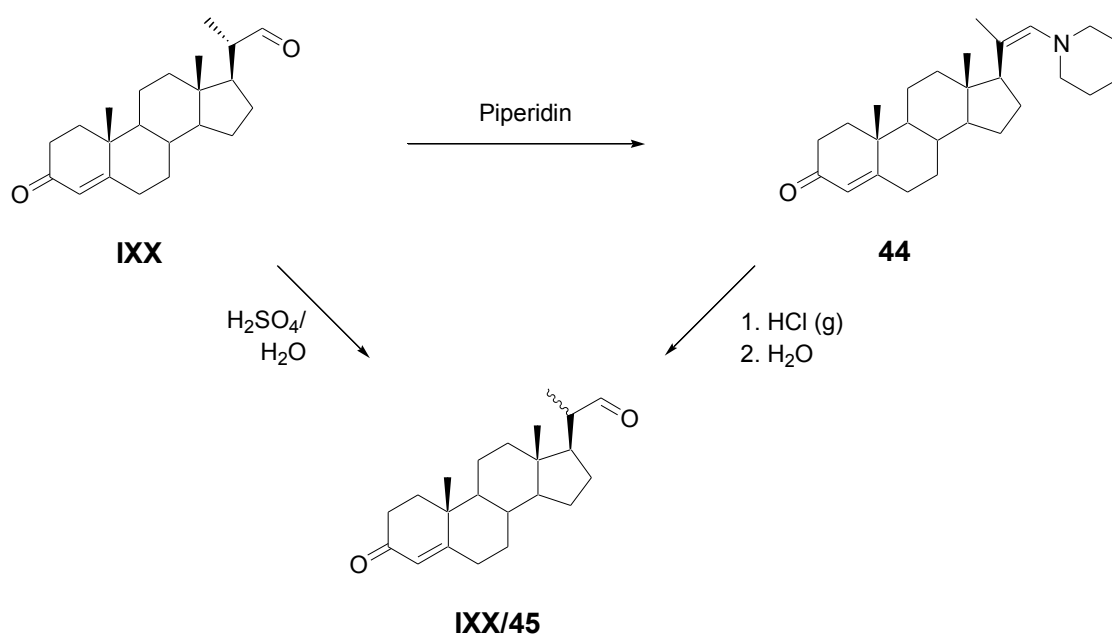


Abb. 40: Versuche zur Epimerisierung des Aldehyds **IXX**

Zur Darstellung des Enamins **44** wird der Aldehyd mit 1,2 Äquivalenten Piperidin 2,5 h am Wasserabscheider erhitzt.⁷⁰ Nach Überführung in sein Hydrochlorid durch Gießen in eine gesättigte Lösung von HCl in Et₂O und anschließender Hydrolyse erhält man ein Gemisch der isomeren Aldehyde **IXX/45** in nahezu gleichen Anteilen. Direkte saure Epimerisierung des Aldehyds **IXX** liefert ebenfalls ein Gemisch beider C20-Epimere, hier im Verhältnis 1/2 (**IXX/45**). Das Isomerenverhältnis wurde durch Integration der Aldehydprotonen im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Umfangreiche Versuche zur Trennung dieser Aldehyde auf chromatographischem Wege (inclusive MPLC) führten nicht zum Erfolg. Kristallisationen aus verschiedenen Lösungsmitteln führten lediglich zu einer geringfügigen Anreicherung des (20*S*)-Aldehyds, sein Epimer konnte auch aus der Mutterlauge nicht in reiner Form gewonnen werden.

Deshalb sollte die oben gezeigte dreistufige Reaktionssequenz zur Darstellung des Methylesters mit dem Gemisch der isomeren Aldehyde nachvollzogen und eine Trennung auf der Stufe der Methylester versucht werden.

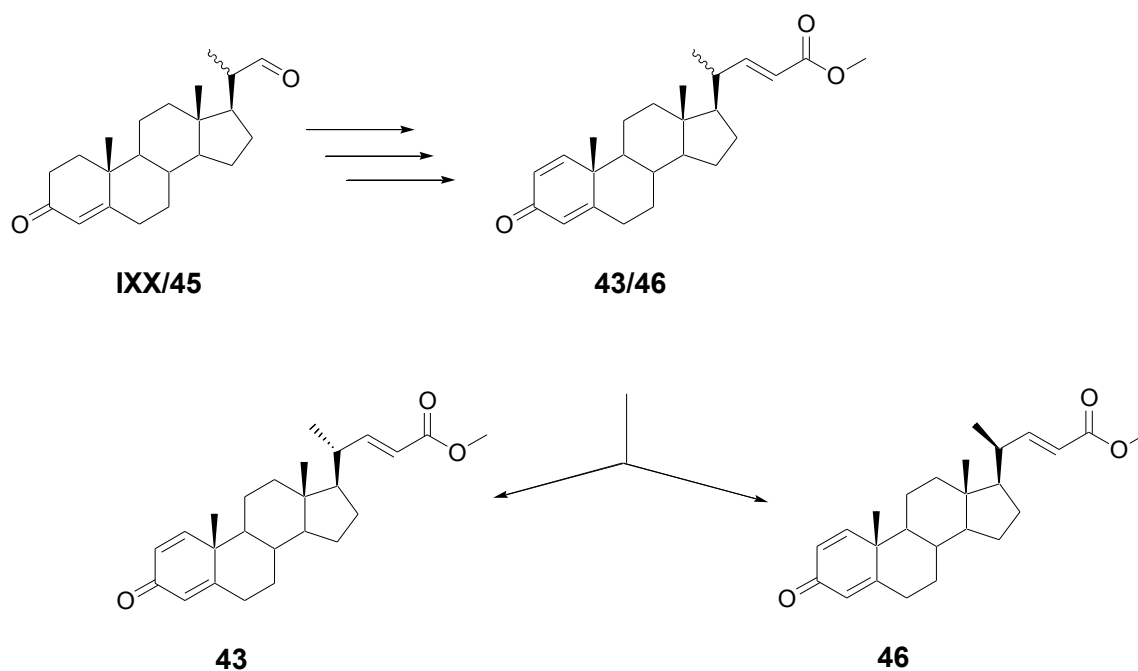


Abb. 41: Darstellung des (20*S*)-Methylesters

⁷⁰ M. E. Herr, F. W. Heyl *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 3627.

Nach Seitenkettenaufbau, Umesterung, DDQ-Dehydrierung und anschließender Säulenchromatographie erhält man ein Gemisch der epimeren Methylester **43/46** in Form eines rostbraunen spröden Feststoffs, dessen Umkristallisation aus Cyclohexan den reinen 20*R*-konfigurierten Ester **43** liefert, während sich sein Epimer im Filtrat deutlich anreichert (**46/43** = 5/1). Durch Einengen der Mutterlauge und erneute Kristallisation ebenfalls aus Cyclohexan reichert sich nun **46** im Feststoff an und nach vier weiteren Kristallisationsvorgängen erhält man den reinen (20*S*)-Methylester in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 138-139°C. Die Kristallisationen wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt und die folgende Abbildung zeigt das Singulett der OCH₃-Estergruppe im epimeren Gemisch und in den reinen Methylestern.

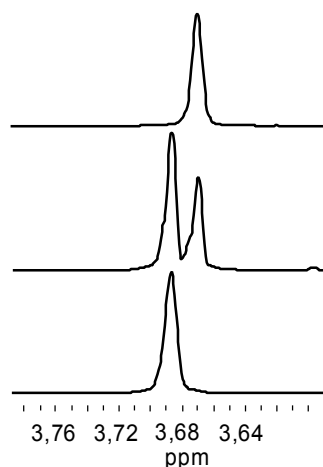


Abb. 42: Chemische Verschiebung der Estermethylgruppe im Verlauf der Kristallisation

Um die Stereochemie in **46** eindeutig bestimmen zu können, wurde auch hier eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt.⁷¹ Die Struktur steht, bezogen auf das Cholan-Grundgerüst, mit der des (20*R*)-Epimers im Einklang, auch hier weisen die Bindungslängen und -winkel keine Besonderheiten auf. Der D-Ring nimmt ebenfalls eine Struktur zwischen der 13*b*-Envelope- und der 13*b*,14*a*-Halbsesselkonformation ein ($\Delta = 12,84^\circ$, $\Psi_m = 47,1^\circ$)⁶⁹.

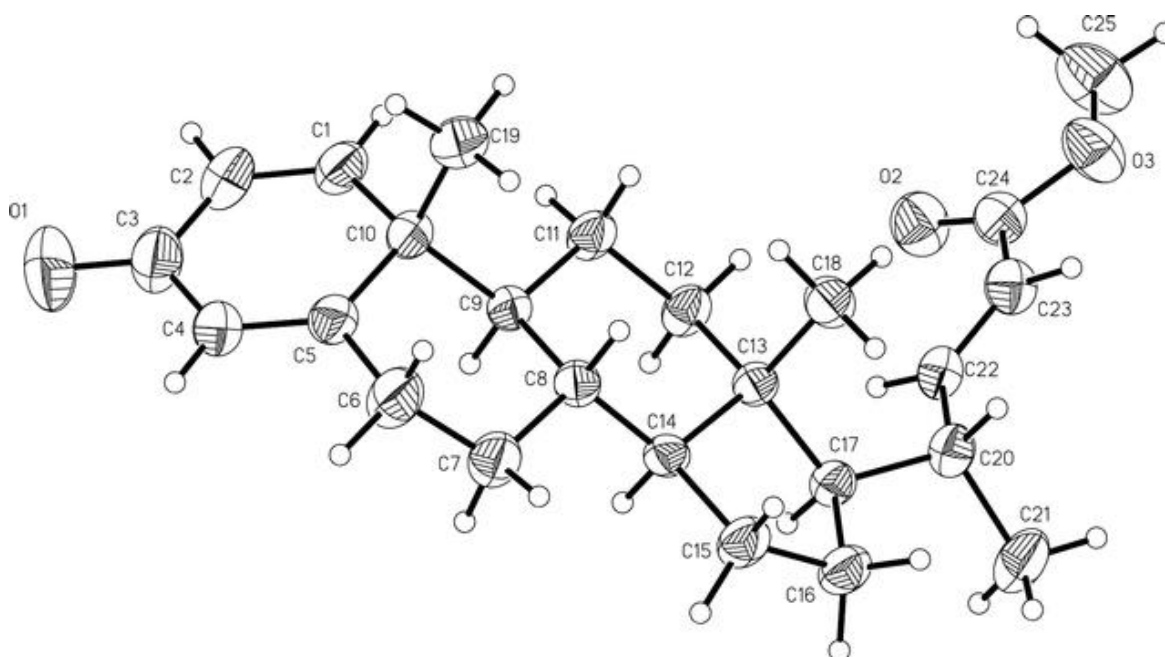


Abb. 43: Röntgenstrukturanalyse des (20*S*)-Methylesters **46**

Deutliche Unterschiede in beiden Epimeren bestehen in der Orientierung der Seitenkette. Blickt man entlang der C17-C20-Bindung, sind die Substituenten ebenfalls gestaffelt angeordnet, allerdings steht hier C22 *anti* zu C16, was dazu führt, dass die Seitenkette zum Ringsystem hin orientiert ist. Eine solche Anordnung der Seitenkette in 20 β -H-Steroiden wurde schon von Djerassi^{63a} zur Erklärung der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der C21-Methylgruppe im ¹H-NMR-Spektrum vorgeschlagen. Die relative Konfiguration an C20 kann, bei bekannten Konfigurationen des Cholansystems, zweifelsfrei zu *S* bestimmt werden.

Die Tendenz beider Verbindungen in unterschiedlichen Raumgruppen (**43**: P2₁, monoklin; **46**: P2₁2₁2₁, orthorhombisch) zu kristallisieren könnte eine Erklärung für ihre vergleichsweise einfache Trennung durch Kristallisation sein.

⁷¹ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E57** (2001) o574.

Der Drehwert von **46** liegt mit $[\alpha]_D^{21} = +90,7^\circ$ nahe an dem Wert, der für den Naturstoff⁶¹ beschrieben wurde. Tabelle 4 zeigt einen Vergleich der relevanten NMR-Signale im Bereich der Seitenkette.

	46	Naturstoff	43
¹H-NMR			
CH ₃ (C-18)	0,66	0,69	0,73
CH ₃ (C-19)	1,17	1,19	1,18
CH ₃ (C-21)	0,94	0,96	1,03
CH (C-22)	6,81	6,82	6,77
CH (C-23)	5,74	5,75	5,70
CH ₃ (C-25)	3,69	3,71	3,67
¹³C-NMR			
C-12	38,4	38,5	39,2
C-13	42,6	42,6	42,9
C-14	55,1	55,1	54,7
C-16	27,5	27,5	27,9
C-17	55,7	55,8	55,2
C-20	39,9	39,9	39,6
C-21	20,0	20,0	19,1
C-22	155,3	155,3	154,5
C-24	167,2	163,6	167,3

Tabelle 4: Vergleich ausgewählter NMR-Daten beider Epimere mit denen, die für den Naturstoff beschrieben sind

Wie man erkennt, stimmen lediglich die Daten von **46** mit denen überein, die für den Naturstoff beschrieben sind. Dem von Tomono et al.⁶¹ isolierten Steroid kann somit zweifelsfrei die (20*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

B.3. Zusammenfassung

(22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das 1999 erstmals isoliert wurde. Seine Struktur wurde durch verschiedene spektroskopische Methoden aufgeklärt, jedoch stand noch die Zuordnung der Konfiguration an C20 aus. Eine Bestätigung der Struktur und vor allem die Bestimmung der Konfiguration war Ziel dieser Arbeit.

Ausgehend von (20*S*)-3-Oxo-23,24-dinorchol-4-en-22-al wurde die Seitenkette durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat und anschließender Umesterung in Methanol aufgebaut, die zweite Doppelbindung im A-Ring wurde durch Dehydrierung mit DDQ eingeführt. Röntgenstrukturanalyse des erhaltenen Methylesters bestätigte die *R*-Konfiguration an C20, jedoch waren die erhaltenen spektroskopischen Daten, insbesondere für die Seitenkette, und der Drehwert der Verbindung nicht im Einklang mit den Daten, die für den Naturstoff beschrieben waren.

Epimerisierung des (20*S*)-Aldehyds über das Enol bzw. ein Enamin lieferte ein Gemisch der diastereomeren Aldehyde, die nicht voneinander getrennt werden konnten. Die analoge dreistufige Reaktionssequenz über den Seitenkettenaufbau, Umesterung und Dehydrierung führte zu einem Gemisch aus dem (20*R*)- und dem (20*S*)-Methylester, die durch Kristallisation aus Cyclohexan voneinander getrennt werden konnten. Die *S*-Konfiguration des zweiten Diastereomers konnte ebenfalls durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden. Die Daten des (20*S*,22*E*)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylesters stimmen gut mit denen überein, die für den Naturstoff beschrieben sind.

C. Experimenteller Teil

C.1. Allgemeine Arbeits- und Meßmethoden

C.1.1. Lösungsmittel und Chemikalien

Bei den eingesetzten Lösungsmitteln und Chemikalien handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um handelsübliche Verbindungen, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurden. (20S)-3-Oxo-23,24-dinorchol-4-en-22-al wurde als Spende von der SCHERING AG erhalten. Sämtliche Lösungsmittel wurden getrocknet, das Reinigen und Absolutieren erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften⁷², abs. THF, Et₂O, MTBE, Toluol und Vinylacetat wurden über aktiviertem Molekularsieb (4 Å), abs. CH₂Cl₂ über getrocknetem K₂CO₃ und sowohl abs. Pyridin als auch abs. Triethylamin wurden über KOH aufbewahrt.

C.1.2 Versuchsdurchführung und Aufarbeitung

Alle Reaktionen in nichtwässrigem Medium wurden unter Stickstoff (oder Argon, wenn dies gesondert angegeben ist) durchgeführt. Die Reaktionsapparatur wurde dazu mit dem Schutzgas gespült und während der Reaktion mit einem entsprechend gefüllten Ballon verschlossen.

Zum Entfernen von Lösungsmitteln wurde ein Rotationsverdampfer (45°C am Wasserbad, Druckreduktion entsprechend der Lösungsmittel) und zum Trocknen der Substanzen eine Ölpumpe (0,01-0,1 mbar bei RT) verwendet.

C.1.3. Chromatographie

Die zur Reinheitskontrolle und zur Indikation des Reaktionsfortschrittes angefertigten Dünnschichtchromatogramme wurden auf mit Kieselgel beschichteten Aluminium-Fertigfolien der Firma MERCK, Darmstadt (60 F₂₅₄-0,2 mm) durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm), Behandlung mit Joddampf oder Eintauchen in entsprechend den Literaturvorschriften hergestellte Lösungen mit

⁷² a) *Organikum* Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin (1984).

b) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals* 2nd Edt. Pergamon Press Oxford (1980).

Molybdätdiphosphorsäure, Kaliumpermanganat bzw. Anisaldehyd und ggf. Erwärmen mit einem Heißluftgebläse entwickelt.⁷³

In größerem Maßstab erfolgte die Trennung von Substanzgemischen mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel 60 der Firma MERCK, Darmstadt. Zum Auffangen der Eluatfraktionen wurde ein Fraktionssammler der Firma ISCO, Modell 328, Retriever II, verwendet, die Fraktionen wurden mittels DC identifiziert.

C.2. Instrumentelle Analytik

Zur Auswertung aller Spektren fand die einschlägige Literatur⁷⁴ Anwendung.

C.2.1. Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme von Infrarotspektren erfolgte als Substanzfilm zwischen KBr-Platten oder als KBr-Preßling an Geräten der Firma NICOLET, Modell Impact 400 D und der Firma PERKIN-ELMER, Modell 457 im Wellenzahlbereich von 4000 cm^{-1} bis 500 cm^{-1} . Die Charakterisierung der Banden erfolgt in der Reihenfolge Wellenzahl in cm^{-1} , Intensität und Zuordnung. Die Absorptionsbanden sind mit w = schwach, m = mittelstark und s = stark gekennzeichnet.

C.2.2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Für Rohprodukte und zur Überwachung des Reaktionsfortschritts wurden Spektren an einem Gerät der Firma BRUKER (Modell AW 80) bei 80 MHz aufgenommen. Weitere Spektren wurden an den Geräten DRX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Einzelne Spektren wurden an einem Gerät der Firma VARIAN bei 599,94 MHz vermessen. Als interner Standard diente bei Verwendung von Deuteriochloroform als

⁷³ a) G. Zweig, J. Sherma *Handbook of Chromatography* Vol 1&2, CRC Press, Cleveland (1972). b) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter *Advanced Practical Organic Chemistry* 2nd Edt. Chapman & Hall, Glasgow (1995).

⁷⁴ a) H. Friebolin *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie* Verlag Chemie, Weinheim (1992). b) H. Günther *NMR-Spektroskopie* 2. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1982). c) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* 4. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1991). d) J. Weidlein, U. Müller, K. Dehnicke *Schwingungsspektroskopie, Eine Einführung* G. Thieme Verlag, Stuttgart (1982). e) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, J. W. Chamberlin *Mass Spectrometry of Organic Compounds* Holden Day, San Francisco (1967). f) H. Williams, I. Fleming *Strukturaufklärung in der organischen Chemie* 6. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1991).

Lösungsmittel Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm). Bei anderen Lösungsmitteln wurden folgende Kalibrierungen gewählt: Deuterobenzol $\delta = 7,20$ ppm, Deuteromethanol $\delta = 3,35$ ppm, Deuteriumoxid $\delta = 4,65$ ppm.

Die Angabe der spektroskopischen Daten geschieht in der Reihenfolge Chemische Verschiebung δ in ppm, Multiplizität, Integration, ggf. Kopplungskonstante(n) nJ über n Bindungen in Hz und Zuordnung. Die Multiplizitäten werden mit s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett und m = Multipllett gekennzeichnet.

Die Auswertung erfolgt an einem PC mit der Software WIN-NMR (BRUKER) oder auf eine Indy-Workstation der Firma SILICON GRAPHICS mit der Software UXNMR (BRUKER). In einzelnen Fällen wurden HH-COSY-Spektren (Homonucleus (Proton) Correlated Spectroscopy) aufgenommen.⁷⁵

C.2.3. ^{13}C -NMR-Spektren

Von der untersuchten Substanzen wurden jeweils protonenkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren an den Geräten DRX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Kalibrierung dienten dabei die folgenden Werte: Deuteriochloroform $\delta = 77,02$ ppm, Deuterobenzol $\delta = 128,0$ ppm und Deuteromethanol $\delta = 49,3$ ppm. Die Ermittlung der Signalmultiplizitäten erfolgte durch Aufnahme der DEPT-Pulsfolge⁷⁶. Die Angabe der Daten geschieht in der Reihenfolge Chemische Verschiebung in ppm, Multiplizität und Zuordnung. Multiplizitäten werden mit s = Singulett (quartärer Kohlenstoff), d = Dublett (Methingruppe), t = Triplett (Methylengruppe) und q = Quartett (Methylgruppe) bezeichnet.

Die Auswertung erfolgt mit derselben Software, die auch für die Auswertung der ^1H -NMR-Spektren Verwendung findet. In wenigen Fällen wurden C-H- (HMQC)^{74f} und C-H-long-range-Korrelationsspektren (HMBC)⁷⁵ aufgenommen.

⁷⁵ W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 2229.

C.2.4. Massenspektroskopie

Massenspektren wurden an einem Gerät der Firma FINNIGAN, Typ MAT 8230 aufgenommen, dabei erfolgte die Ionisierung durch Elektronenstoß bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV. In Ausnahmefällen wurden ESI-Spektren (Elektronenspray) an einem Gerät der Firma Finnigan, Typ TSQ 7000 aufgenommen, dies ist gesondert vermerkt. Die Angabe der Daten entspricht dem Schema: m/z-Wert, rel. Intensität bezogen auf den Basispeak und Zuordnung.

C.2.5. Drehwerte

Die Messung der optischen Drehung erfolgte in temperierbaren Küvetten mit einem Gerät der Firma PERKIN-ELMER (Modell 241 bzw. 341). Der spezifische Drehwert $[\alpha]_{\lambda}^T$ wird nach der Formel

$$[\alpha]_{\lambda}^T = (\alpha \cdot 100) / (c \cdot d)$$

berechnet. Hier bedeuten α den bei der Wellenlänge λ und der Temperatur T gemessenen Drehwert in Grad ($^{\circ}$), c die Konzentration der Lösung in g/100ml und d die Küvettenlänge in dm. Die Messungen wurden jeweils bei der angegebenen konstanten Temperatur T und verschiedenen Wellenlängen durchgeführt. Falls die Angaben bei 365 bzw. 436 nm fehlen, war die Transmission infolge merklicher Absorption zu gering.

C.2.6. Schmelzpunkte / Siedepunkte

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Gerät der Firma BÜCHI, Modell 510 verwendet, sie sind unkorrigiert. Die Siedepunkte wurden in Siedekappillaren an einem Gerät der Firma BÜCHI, Modell B-545 bzw. bei der Destillation bestimmt.

C.2.7. Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden mit einem Gerät der Firma LECO, Typ CHNS 932 vermessen. Die Angaben verstehen sich als Massenprozente.

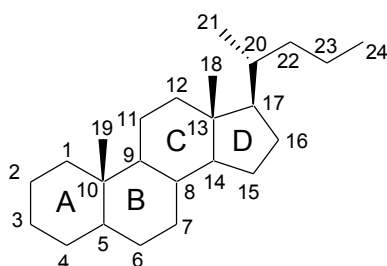
⁷⁶ R. Benn, H. Günther *Angew. Chem.* **95** (1983) 381.

C.3. Nomenklatur

Die Benennung der diskutierten Verbindung erfolgt nach den Regeln der IUPAC⁷⁷.

Abkömmlinge der Stammverbindung Tris(hydroxymethyl)ethan werden als Derivate des Propans charakterisiert. Bezüglich der graphischen Darstellung chiraler Verbindungen bezeichnet ein gestrichelter Keil die Lage eines Substituenten unterhalb, ein ausgefüllter Keil die Lage eines Substituenten oberhalb der Molekülebene. Racemische Verbindungen sind durch eine geschlängelte Linie gekennzeichnet. Die Bezeichnung der absoluten Konfiguration eines Chiralitätszentrums erfolgt entsprechend den Vorschlägen von Cahn, Ingold, Prelog⁷⁸.

Die Benennung der Steroide erfolgt ebenfalls nach den Regeln der IUPAC-Nomenklatur⁷⁹. Für die Steroid-Grundgerüste wurden Trivialnamen festgelegt, allen im Rahmen dieser Arbeit behandelten Verbindungen liegt das Grundgerüst des Cholans zugrunde, das in der folgenden Abbildung mit der Nummerierung dargestellt ist:



Unterhalb der durch das Ringsystem gegebenen Ebene liegende Substituenten bezeichnet man als α -ständig, oberhalb dieser Ebene liegende Substituenten als β -ständig. Die Vorsilbe *nor* weist auf ein, im Vergleich zur namengebenden Stammverbindung, fehlendes C-Atom hin.

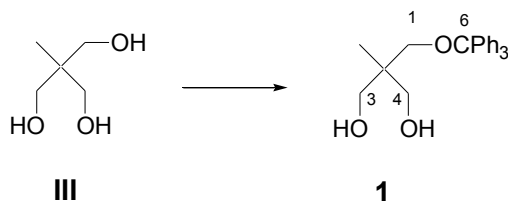
In dieser Arbeit wurde zur Nummerierung folgende Konvention angewandt: Alle nicht selbst hergestellten Verbindungen sind durch eine römische Ziffer, alle in dieser Arbeit hergestellten Verbindung durch eine arabische Ziffer fortlaufend in der Reihenfolge ihres Auftretens im Text nummeriert.

⁷⁷ G. Kruse *Nomenklatur in der Organischen Chemie (IUPAC)* VCH, Weinheim (1996).

⁷⁸ a) R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog *Angew. Chem.* **78** (1966) 413. b) V. Prelog, G. Helmchen *Angew. Chem.* **94** (1982) 614.

⁷⁹ IUB-IUPAC-Joint Commission on Biochemical Nomenclature *Eur. J. Biochem.* **186** (1989) 429.

C.4. Synthesevorschriften und spektroskopische Daten

2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1-trityloxy-propan-3-ol (**1**)Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3$

Molare Masse: 362,47 g/mol

Versuchsbeschreibung:

100,0 g (359 mmol) Triphenylmethylchlorid, 86,27 g (718 mmol) Tris(hydroxymethyl)methan (**III**) und 3,51 g *N,N*-Dimethylaminopyridin werden in 500 ml DMF gelöst und bei RT in einem Schub mit 110 ml abs. Triethylamin versetzt. Man rührt 40 min bei RT, gießt 600 ml eiskaltes Wasser zu und extrahiert nach 10 min mit 3 x 150 ml CH/Et₂O (1/1). Die vereinten organischen Extrakte werden mit 150 ml ges. NH₄Cl-Lsg, 3 x 150 ml Wasser und 150 ml ges NaCl-Lsg gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Kristallisation des zähen Rohproduktes bei RT aus 450 ml CH/Et₂O (5/1) liefert 91,09 g (251 mmol, 70 % d. Th.) des Tritylethers **1** als farblosen Feststoff ($F_p = 124\text{-}125^\circ\text{C}$, $R_f = 0,45$; CH/EE = 1/1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,83 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,56 ppm	s	2 H	OH (C-3) + (C-4)
3,27 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-1)
3,54 ppm	d	2 H ² J = 13,8 Hz	CHH (C-3) + (C-4)
3,65 ppm	d	2 H ² J = 13,8 Hz	CHH (C-3) + (C-4)
7,03-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,13-7,17 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,57 ppm	d	6 H ² J = 7,3 Hz	H _{arom.} o-Tr

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz; C₆D₆)

17,5 ppm	q	C-5	127,3 ppm	d	p-Tr
41,4 ppm	s	C-2	128,2 ppm	d	m/o-Tr
66,9 ppm	d	C-1	129,1 ppm	d	o/m-Tr
68,0 ppm	d	C-3 + C-4	144,5 ppm	s	y-Tr
87,0 ppm	s	C-6			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

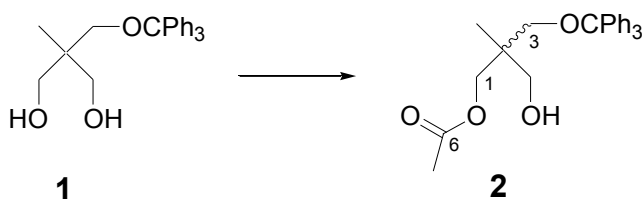
3367 cm ⁻¹	S	OH-Streckschwingung, breit
3022, 3033, 3057 cm ⁻¹	W	CH-Valenzschwingung, Aromaten
2873, 2927, 2953 cm ⁻¹	m	CH-Valenzschwingung, ges. C
1443, 1447 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, Aromaten
1044 cm ⁻¹	s	C-O-Streckschwingung
699, 706 cm ⁻¹	s	H-Deformationsschwingung, monosubst. Aromat

Massenspektrum:

362	3 %	Molekülpeak, M ⁺
259	28 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
183	22 %	Ph ₂ COH ⁺
165	31 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	20 %	PhC ⁺ =O

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	79,53	7,23
gefunden:	79,2	7,0

(R,S)-1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan (2)Summenformel: C₂₆H₂₈O₄

Molare Masse: 404,50 g/mol

Versuchsbeschreibung:

200 mg (0,55 mmol) des monotritylgeschützten Triols **1** in 10 ml abs. Pyridin werden mit 56,3 mg (0,55 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man rührt 12 h bei 0°C, verdünnt mit 20 ml CH₂Cl₂ und wäscht mit 3 x 10 ml Wasser. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch SC (CH/EE/NEt₃ = 74/25/1) gereinigt. Man erhält 124 mg (0,307 mmol, 55,6 % d.Th.) des racemischen Monoacetats **2** in Form eines farblosen zähen Öls.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,90 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,64 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-7)
2,07-2,21 ppm		1 H (breit)	OH (C-4)
3,14 ppm	d	1 H ² J = 8,8 Hz	CHH (C-3)
3,19 ppm	d	1 H ² J = 8,8 Hz	CHH (C-3)
3,43 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
4,22 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
4,26 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
7,04-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Trityl
7,12-7,16 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Trityl
7,55 ppm	d	6 H ³ J = 7,3 Hz	H _{arom.} o-Trityl

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

17,4 ppm	q	C-5	86,9 ppm	s	C-8
20,3 ppm	q	C-7	127,3 ppm	d	p-Tr
41,0 ppm	s	C-2	128,1 ppm	d	m/o-Tr
65,8 ppm	t	C-3	129,1 ppm	s	o/m-Tr
66,0 ppm	t	C-1	144,4 ppm	s	y-Tr
66,6 ppm	t	C-4	170,6 ppm	s	C-6

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3448 cm ⁻¹	s	OH-Streckschwingung, gebunden, breit
3031, 3058, 3087 cm ⁻¹	w	CH-Valenzschwingung, Aromat
2895, 2867, 2928 cm ⁻¹	m	CH-Valenzschwingung, ges. C
1664 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Ester
1477, 1449 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1242 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ester
1074 cm ⁻¹	s	C-O-Streckschwingung
709, 697 cm ⁻¹	s	H-Deformationsschwingung, monosubst. Aromat

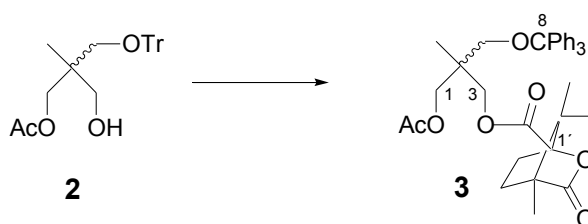
Massenspektrum:

404	3 %	Molekülpeak, M^+
259	28 %	Ph_3CO^+
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	61 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
145	48 %	$M^+ - \text{Ph}_3\text{CO}^+$
105	36 %	$\text{PhC}^+=\text{O}$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	77,20	6,98
gefunden:	77,2	6,9

**(1'S,4'R)-Camphansäureester von
(R,S)-1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan (2)**



Summenformel: $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_7$

Molare Masse: 584,71 g/mol

Versuchsbeschreibung:

100 mg (0,247 mmol) des Alkohols **2** in 5 ml abs. Pyridin werden bei RT mit einer Lösung aus 80,4 mg (0,371 mmol) (1*S*,4*R*)-(-)-Camphansäurechlorid in 5 ml abs. Pyridin versetzt. Nach vollständigem Verbrauch des Eduktes (ca. 2 Tage) verdünnt man mit 10 ml Dichlormethan und wäscht mit 2 x 10 ml Wasser. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch ($\text{CH}/\text{EE}/\text{NEt}_3 = 79/20/1$, $R_F = 0,71$), hierbei ist eine mögliche Trennung der Diastereomeren zu vermeiden. Der Camphansäureester **3** wird mit einer Ausbeute von 105 mg. (0,180 mmol, 73 % d. Th) als farbloses zähes Öl erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,68 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-8')
0,82 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-9')
0,89 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-2)
0,91 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-10)
1,21-1,39 ppm	m	2 H	H _{exo} und H _{endo} (C-5')
1,66 ppm	s	3 H	CH ₃ C-7
1,68-1,74 ppm	m	1 H	H _{endo} (C-6')
1,98-2,08 ppm	m	1 H	H _{exo} (C-6')
3,16 ppm	s	2 H	CH ₂ C-4
4,08 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz CH _H C-3
4,15 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz CH _H C-3
4,21 ppm	s	2 H	CH ₂ C-1
7,06-7,10 ppm	m	3 H	H _{arom} p-Tr
7,16-7,20 ppm	m	6 H	H _{arom} m-Tr
7,53 ppm	d	6 H	³ J = 7,3 Hz H _{arom} o-Tr

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

9,8 ppm	q	C-10'	66,0 ppm	d	C-3
16,5 ppm	q	C-8'	67,4 ppm	d	C-1
16,7 ppm	q	C-9'	87,0 ppm	s	C-8
17,5 ppm	q	C-5	90,8 ppm	s	C-1'
20,3 ppm	q	C-7	127,3 ppm	d	p-Tr
28,7 ppm	t	C-5'	128,2 ppm	d	m-Tr
30,9 ppm	t	C-6'	129,1 ppm	d	o-Tr
39,6 ppm	s	C-2	144,2 ppm	s	y-Tr
53,8 ppm	s	C-4'	167,4 ppm	s	C-3'
54,5 ppm	s	C-7'	169,8 ppm	s	C-6
64,8 ppm	d	C-4	177,2 ppm	s	C-11'

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3087, 3058, 3023 cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2933, 2965 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1790 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1739 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Ester
1469, 1448 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1262, 1240 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ester
1103, 1074 cm ⁻¹	s	C-O-Streckschwingung
708 cm ⁻¹	s	H-Deformationsschwingung, monosubst. Aromat

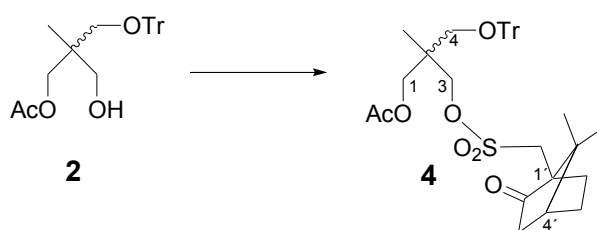
Massenspektrum:

584	5 %	Molekülpeak, M ⁺
325	27 %	M ⁺ - Ph ₃ CO ⁻
259	19 %	Ph ₃ CO ⁺ , Basispeak
243	100 %	Ph ₃ C ⁺
165	18 %	PhC=(C ₆ H ₄)
153	3 %	Cp- CH ₂

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	73,95	6,90
gefunden:	74,0	6,9

**(1'S,4'R)-Camphersulfonsäureester von
(R,S)-1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan (4)**



Summenformel: $C_{36}H_{42}SO_7$

Molare Masse: 618,79g/mol

Versuchsbeschreibung:

100 mg (0,247 mmol) des Alkohols **2** werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei RT mit einer Lösung aus 93,9 mg (0,371 mmol) 1*S*,4*R*-Camphersulfonsäurechlorid in 5 ml abs. Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 1,0 ml abs. Triethylamin rührt man bis zum vollständigen Verbrauch des Eduktes (ca. 15 h), verdünnt mit 10 ml Dichlormethan und wäscht mit 2 x 10 ml Wasser. Die organischen Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (CH/EE/ NEt_3 = 74/25/1, R_f = 0,83 (CH/EE = 1/1)) gereinigt, wobei eine mögliche Trennung der Diastereomeren zu vermeiden ist. Man erhält den Sulfonsäureester **4** als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 144 mg (0,232 mmol, 94 % d. Th.).

 1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, C_6D_6):

0,47 ppm	s	3 H	CH_3 (C-5)
0,86 ppm	s	3 H	CH_3 (C-8')
0,91 ppm	s	3 H	CH_3 (C-9')
1,47-1,51 ppm	m	3 H	CH_2 (C-3') und H_{endo} (C-6' / C-5')
1,63 ppm	s	3 H	CH_3 (C-7)
1,91-1,99 ppm	m	2 H	H_{endo} (C-6' / C-5') und H_{exo} (C-6' / C-5')
2,38-2,44 ppm	m	1 H	H_{exo} (C-6' / C-5')

2,49-2,57 ppm	m	1 H		CH (C-4')
2,92 ppm	d	1 H	$^2J = 15,0$ Hz	$\underline{\text{CH}}\text{H}$ (C-10')
3,13 ppm	d	1 H	$^2J = 8,9$ Hz	$\underline{\text{CH}}\text{H}$ (C-4)
3,17 ppm	d	1 H	$^2J = 9,1$ Hz	$\underline{\text{CH}}\text{H}$ (C-4)
3,70 ppm	d	1 H	$^2J = 15,0$ Hz	$\underline{\text{CH}}\text{H}$ (C-10')
4,09-4,16 ppm	m	2 H		CH ₂ (C-1)
4,28-4,36 ppm	m	2 H		CH ₂ (C-3)
7,05-7,09 ppm	m	3 H		H _{arom.} p-Tr
7,17-7,22 ppm	m	6 H		H _{arom.} m-Tr
7,56 ppm	d	6 H	$^3J = 7,6$ Hz	H _{arom.} o-Tr

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz; C₆D₆):

17,3 ppm	q	C-5	57,9 ppm	s	C-1'
19,3 ppm	q	C-8'	64,5 ppm	t	C-4
19,6 ppm	q	C-9'	65,6 ppm	t	C-3
20,3 ppm	q	C-7	71,5 ppm	t	C-1
25,2 ppm	t	C-5'	87,0 ppm	s	C-8
26,8 ppm	t	C-6'	127,3 ppm	d	p-Tr
39,8 ppm	s	C-2	128,1 ppm	d	m-Tr
42,2 ppm	t	C-3'	129,1 ppm	d	o-Tr
42,8 ppm	d	C-4'	144,2 ppm	s	y-Tr
47,0 ppm	t	C-10'	169,8 ppm	s	C-6
47,5 ppm	s	C-7'	213,0 ppm	s	C-2'

IR-Spektrum (KBr-Platten):

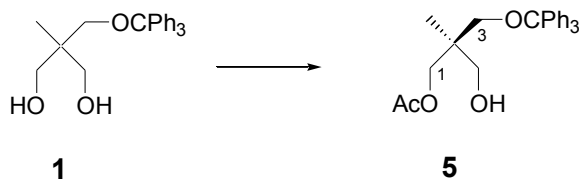
3087,3058,3023 cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2963,2927 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1746 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung
1449 cm ⁻¹	w	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1362 cm ⁻¹	m	SO ₂ -Valenzschwingung
1240,1260 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
700,707 cm ⁻¹	m	H-Deformationsschwingung, monosubst. Aromat

Massenspektrum:

618	1 %	Molekülpeak, M ⁺
386	3 %	M ⁺ - Campher-10-sulfonsäure
359	4 %	M ⁺ - Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺
165	17 %	PhC=(C ₆ H ₄) ⁺
43	9 %	CH ₃ CO ⁺

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	69,88	6,84
gefunden:	70,2	6,8

(R)-(-)-1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan (5)Summenformel: $C_{26}H_{28}O_4$

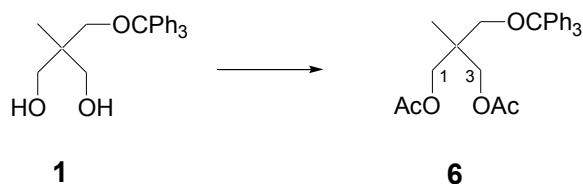
Molare Masse: 404,50 g/mol

Versuchsbeschreibung:

50 g (138 mmol) des tritylgeschützten Triols **1** und 20 g Chirazyme L-2 werden in 640 ml abs. MTBE suspendiert und bei RT mit 64 ml trockenem Vinylacetat versetzt. Nach 1,5 h filtriert man über Celite und konzentriert das Filtrat im Vakuum. Trocknen im Ölpumpenvakuum liefert 53,55 g eines farblosen zähen Öls ($R_F = 0,52$, CH/EE = 1/1). Das Rohprodukt enthält das Diacetat **6** in Anteilen zwischen 10 und 30 %, das in einer späteren Stufe abgetrennt wird. Zu analytischen Zwecken kann man das Monoacetat **5** durch SC (CH/EE/NEt₃ = 66/33/1) reinigen und erhält einen farblosen Feststoff ($F_P = 60,5-62^\circ\text{C}$). Für analytische Daten siehe Verbindung **2**.

Drehwerte:c = 2,002, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-3,55	-3,60	-4,00	-7,19	-11,79

1,3-Diacetoxy-2-methyl-2-(trityloxymethyl)-propan (6)Summenformel: $C_{28}H_{30}O_5$

Molare Masse: 446,54 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Das Diacetat **6** entsteht als Nebenprodukt bei der enzymatischen Umesterung des tritylgeschützten Diols **1** mit Chirazyme-L2 und Vinylacetat. ($R_F = 0,72$; CH/EE = 1/1). Zu analytischen Zwecken kann man es durch SC (CH/EE/NEt₃ = 66/33/1) vom Monoacetat **5** abtrennen. Das Diacetat **6** ist ein farbloses Öl, das nach Wochen allmählich erstarrt ($F_p = 84-88^\circ\text{C}$).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,91 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,64 ppm	s	6 H	2 x CH ₃ (C-7)
3,12 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
4,14 ppm	s	4 H	2 x CH ₂ (C-1 + C-3)
7,03-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,12-7,15 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,52 ppm	d	6 H	H _{arom.} o-Tr

³J = 7,2 Hz

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

17,6 ppm	q	C-5	127,2 ppm	d	p-Tr
20,3 ppm	q	C-7	128,0 ppm	d	m/o-Tr
39,4 ppm	s	C-2	129,1 ppm	d	o/m-Tr
64,7 ppm	t	C-4	144,3 ppm	s	y-Tr
66,2 ppm	t	C-1 + C-3	169,8 ppm	s	C-6
86,8 ppm	s	C-8			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3083, 3059, 3025 cm ⁻¹	m	CH-Valenzschwingungen, Aromat
2964, 2931, 2881 cm ⁻¹	m	CH-Valenzschwingungen, ges. C
1737 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1489, 1467, 1448 cm ⁻¹	w	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1264, 1238 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1071 cm ⁻¹	s	C-O-Streckschwingung
709, 697 cm ⁻¹	s	H-Deformationsschwingung, monosubst. Aromat

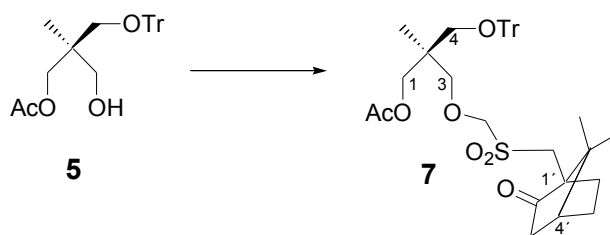
Massenspektrum:

447	1 %	Molekülpeak, M ⁺
259	22 %	Ph ₃ CO ⁺
243	89 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
187	21 %	M ⁺ - Ph ₃ CO ⁻
165	55 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	36 %	PhC ⁺ =O
43	100 %	CH ₃ C ⁺ =O, Basispeak

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	75,31	6,77
gefunden:	75,0	6,8

**(1'S,4'R)-Camphersulfonsäureester von
(R)-(-)-1-Acetoxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-trityloxy-propan (7)**



Summenformel: $C_{36}H_{42}SO_7$

Molare Masse: 618,79g/mol

Versuchsbeschreibung:

98,9 mg des Rohproduktes aus der Enzymreaktion werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei RT mit einer Lösung aus 101,5 mg (0,405 mmol) 1*S*,4*R*-Camphersulfonsäurechlorid in 5 ml abs. Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 1,0 ml abs. Triethylamin rührt man bis zum vollständigen Verbrauch des Eduktes (ca. 15 h), verdünnt mit 10 ml Dichlormethan und wäscht mit 2 x 10 ml Wasser. Die organischen Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch ($CH/EE/NEt_3 = 74/25/1$; $R_f = 0,83$ ($CH/EE = 1/1$)) gereinigt, wobei eine mögliche Trennung der Diastereomeren zu vermeiden ist. Man erhält den Camphersulfonsäureester **7** als farbloses zähes Öl. Die Ausbeute liegt, abhängig von der Menge des entstandenen Diacetats **6** zwischen 70 und 90 % d. Th..

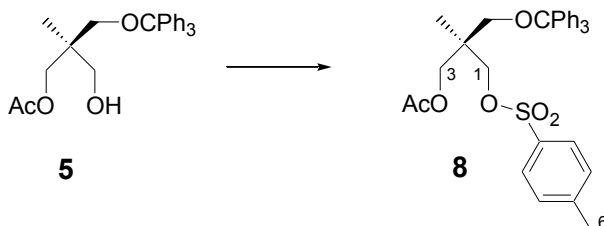
Für analytische Daten siehe Verbindung **4**.

Drehwerte:

$c = 0,847$, $T = 21^\circ C$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+32,23	+34,00	+39,91	+84,06	+191,03

(R)-(-)-3-Acetoxy-2-methyl-1-*p*-toluolsulfonyloxy-2-(trityloxymethyl)-propan (8)



Summenformel: $C_{33}H_{34}O_6S$

Molare Masse: 558,70 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 53,38 g des Rohproduktes aus der Enzymreaktion und 470 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin in 200 ml trockenem Pyridin wird bei RT mit 37,74 g (198 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 70 ml trockenem Pyridin versetzt. Nach 20 h Rühren gibt man 300 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 150 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 150 ml Wasser und 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit $NaSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 64,38 g **8** (neben Diacetat) als farbloses zähes Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Eine analytische Probe läßt sich durch SC ($CH/EE/NEt_3 = 74/25/1$ gewinnen ($R_F = 0,68$, $CH/EE = 1/1$).

1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, C_6D_6):

0,80 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,53 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-7)
1,86 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-9)
3,06 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
3,93 ppm	d	1 H $^2J = 11,0$ Hz	CHH (C-1)
4,01 ppm	d	1 H $^2J = 11,0$ Hz	CHH (C-1)
4,10 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
6,72 ppm	d	2 H $^3J = 7,8$ Hz	H _{arom} m-Ts.
7,03-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom} p-Tr
7,12-7,15 ppm	m	6 H	H _{arom} m-Tr
7,46 ppm	d	6 H $^3J = 8,0$ Hz	H _{arom} o-Tr
7,78 ppm	d	2 H $^3J = 8,3$ Hz	H _{arom} o-Ts

^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6):

17,2 ppm	q	C-5	128,1 ppm	d	m/o-Tr
20,1 ppm	q	C-7	128,3 ppm	d	o-Ts
21,1 ppm	q	C-9	129,0 ppm	d	o/m-Tr
39,7 ppm	s	C-2	129,8 ppm	d	m-Ts
64,3 ppm	t	C-4	133,9 ppm	s	p-Ts
65,6 ppm	t	C-3	144,2 ppm	s	y-Tr
71,7 ppm	t	C-1	144,2 ppm	s	y-Ts
87,0 ppm	s	C-8	169,5 ppm	s	C-6
127,3 ppm	d	p-Tr			

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3087, 3059, 3033	cm^{-1}	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2926, 2850	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1743	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1468, 1449	cm^{-1}	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1364, 1189	cm^{-1}	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1238	cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1096, 1077	cm^{-1}	s	C-O-Streckschwingung
977, 843, 708	cm^{-1}	s	H-Deformationsschwingung, Aromat

Massenspektrum:

559	4 %	Molekülpeak, M
300	23 %	M - Ph_3CO^+
260	28 %	Ph_3COH
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	43 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
155	16 %	$\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$
105	26 %	$\text{PhC}^+=\text{O}$
91	22 %	$^+\text{PhCH}_3$
43	25 %	$\text{CH}_3\text{C}^+=\text{O}$

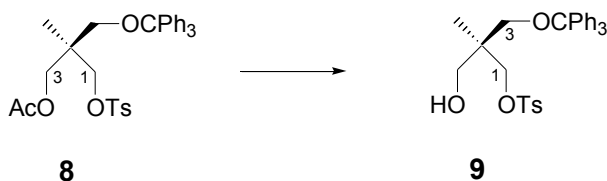
Drehwerte:

$c = 1,452$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,34	-0,28	-0,48	-0,62	-1,10

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	70,94	6,13
gefunden:	70,9	6,1

(S)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1-*p*-toluolsulfonyloxy-3-trityloxy-propan (9)Summenformel: C₃₁H₃₂SO₅

Molare Masse: 516,66 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 64,38 g des Acetats **8** (als Rohprodukt aus der Tosylierungsreaktion) in 640 ml Methanol wird bei RT mit 6,91 g (173 mmol) NaOH in 80 ml Wasser versetzt. Nach 3 h Rühren entfernt man das Methanol im Vakuum, versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 150 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit je 150 ml Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen und Trocknen im Ölpumpenvakuum bleiben 52,34 g eines farblosen zähen Rückstands, der noch Diacetat enthält, aber ohne weitere Reinigung eingesetzt wird (R_F = 0,24, CH/EE = 2/1).

Durch Zugabe von PE (35-70)/CH₂Cl₂ (2/1) läßt sich Verbindung **9** kristallisieren. Nach einmaliger Kristallisation erhält man aus einem 1,53 g- Ansatz 877 mg (1,70 mmol) des Alkohols **9** als farblosen Feststoff (F_p = 125,5-126°C). Weitere Kristallisationen erhöhen den F_p auf 126-127°C, der ee-Wert der Kristalle verringert sich von 72 % auf ca. 32 %.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,77 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,57 ppm	s	1 H (breit)	OH
1,88 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
3,06 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CH _H (C-3)
3,18 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CH _H (C-3)
3,25 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CH _H (C-1)
3,34 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CH _H (C-1)
4,16 ppm	d	1 H ² J = 9,3 Hz	CH _H (C-4)
4,29 ppm	d	1 H ² J = 9,3 Hz	CH _H (C-4)
6,73 ppm	d	2 H ³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,03-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,12-7,16 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,47 ppm	d	6 H ³ J = 7,8 Hz	H _{arom.} o-Tr
7,79 ppm	d	2 H ³ J = 8,6 Hz	H _{arom.} o-Ts

^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6):

17,0 ppm	q	C-5	128,1 ppm	d	m/o-Tr
21,1 ppm	q	C-6	128,2 ppm	d	o-Ts
41,1 ppm	s	C-2	129,0 ppm	d	o/m-Tr
65,4 ppm	t	C-3	129,8 ppm	d	m-Ts
65,6 ppm	t	C-4	133,9 ppm	s	p-Ts
72,5 ppm	t	C-1	144,2 ppm	s	y-Tr
87,1 ppm	s	C-7	144,3 ppm	s	y-Ts
127,3 ppm	d	p-Tr			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3532 cm^{-1}	s	O-H-Streckschwingung, gebunden, breit
3086, 3057, 3029 cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2963, 2915, 2861 cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1490 cm^{-1}	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1346, 1177 cm^{-1}	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1088, 1078, 1058 cm^{-1}	s	C-O-Streckschwingung

Massenspektrum:

516	2 %	Molekülpeak, M^+
259	31 %	Ph_3CO^+
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
183	23 %	$\text{Ph}_2\text{C}^+\text{OH}$
165	43 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
155	24 %	$\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$
105	29 %	$\text{PhC}=\text{O}$
91	59 %	$^+\text{PhCH}_3$
72	79 %	$\text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$

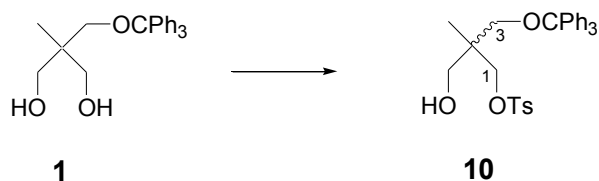
Drehwerte:

$c = 2,106$, $T = 23^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+2,18	+2,47	+2,71	+4,56	+7,88

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	72,07	6,24
gefunden:	72,2	6,2

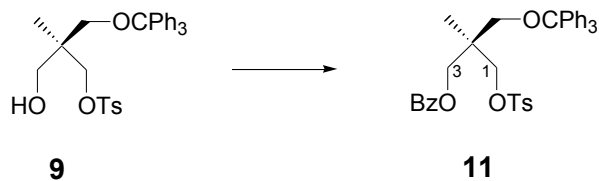
(*R,S*)-2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1-*p*-toluolsulfonyloxy-3-trityloxy-propan (10)Summenformel: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{SO}_5$

Molare Masse: 516,66 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 78,36 g (216,2 mmol) des Diols **1** und 1,5 g *N,N*-Dimethylaminopyridin in 210 ml trockenem Pyridin wird bei RT tropfenweise mit 41,22 g (216,2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 80 ml trockenem Pyridin versetzt. Man rührt 15 h bei RT, gibt anschließend 250 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 150 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit je 150 ml Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhält 145,5 g eines zähen Rohproduktes, das noch zu einem geringen Anteil Ditosylat enthält, welches auf einer späteren Stufe abgetrennt wird. Nach Reinigung durch SC ($\text{CH/EE/NEt}_3 = 79/20/1$) erhält man analytische Proben des Tosylats **10** als farblosen Feststoff mit dem $F_p = 126,5\text{-}128^\circ\text{C}$. ($R_F = 0,24$, $\text{CH/EE} = 2/1$).

Für analytische Daten siehe Verbindung **9**.

(*R*)-(-)-3-Benzoyloxy-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-2-(trityloxymethyl)-propan (11)Summenformel: $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{SO}_6$

Molare Masse: 620,76 g/mol

Versuchsbeschreibung:

2,13 g (4,10 mmol) des Alkohols **9** werden in 30 ml abs. Pyridin gelöst und bei RT mit 0,71 ml (6,20 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 6 h gibt man mit 30 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 30 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Das Rohprodukt wird durch SC (CH:EE:NEt₃ = 25:76:1) gereinigt und man erhält 2,45 g (3,95 mmol, 96,3 % d.Th.) des dreifach geschützten Triols **11** in Form eines farblosen zähen Öls (R_F = 0,47, CH/EE = 1/1). Kristallisation aus PE^h/MTBE (2/1) liefert einen farblosen Feststoff mit dem F_p = 109-110°C.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,85 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-5)
1,76 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-6)
3,14 ppm	s	2 H		CH ₂ (C-4)
4,12 ppm	s	2 H		CH ₂ (C-3)
4,14 ppm	d	1 H	² J = 11,6 Hz	CHH (C-1)
4,20 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
6,63 ppm	d	2 H	³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,00-7,06 ppm	m	5 H		H _{arom.} p-Tr und m-Bz
7,08-7,15 ppm	m	7 H		H _{arom.} m-Tr und p-Bz
7,48 ppm	d	6 H	³ J = 7,5 Hz	H _{arom.} o-Tr
7,75 ppm	d	2 H	³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} o-Ts
7,87 ppm	d	2 H	³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} o-Bz

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

17,2 ppm	q	C-5	128,4 ppm	d	m/o-Bz
21,1 ppm	q	C-6	129,0 ppm	d	o/m-Tr
40,0 ppm	s	C-2	129,8 ppm	d	m-Ts
64,3 ppm	t	C-4	129,8 ppm	d	o/m-Bz
66,0 ppm	t	C-3	130,5 ppm	s	y-Bz
71,7 ppm	t	C-1	132,8 ppm	d	p-Bz
87,1 ppm	s	C-8	133,6 ppm	s	p-Ts
127,2 ppm	d	p-Tr	144,2 ppm	s	y-Tr
128,1 ppm	d	m/o-Tr	144,2 ppm	s	y-Ts
128,3 ppm	d	o-Ts	165,5 ppm	s	C-7

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3088, 3061, 3033	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2928	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1722	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1599, 1489, 1452	cm ⁻¹	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1367, 1177	cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

619	2 %	Molekülpeak, M
360	22 %	M - Ph ₃ CO ⁺
259	23 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	46 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	96 %	PhC ⁺ =O
91	21 %	⁺ PhCH ₃
77	19 %	⁺ Ph

Drehwerte:

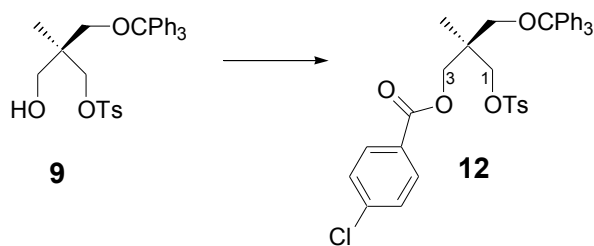
c = 2,01, T = 20°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-1,19	-1,34	-1,59	-2,74	-4,78

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	73,52	5,85
gefunden:	73,6	5,9

**(R)-(-)-3-(p-Chlorbenzoyloxy)-2-methyl-1-(p-toluolsulfonyloxy)-
2-(trityloxymethyl)-propan (12)**



Summenformel: C₃₈H₃₅SO₆Cl

Molare Masse: 655,21 g/mol

Versuchsbeschreibung:

52,34 g (101,3 mmol) des Alkohols **8** (in Form des Rohproduktes) werden in 300 ml trockenem Pyridin gelöst und bei 0°C innerhalb von 40 min mit 35,5 g (202,6 mmol) *p*-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 2,5 h Rühren bei RT gibt man 300 ml Wasser zu und

extrahiert mit 3 x 150 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 150 ml Wasser und mit 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das blassrote zähe Rohprodukt wird aus 400 ml PE^h/MTBE (2/1) kristallisiert, wobei noch aus der Enzymreaktion vorhandenes Diacetat in Lösung verbleibt. Zwei weitere Umkristallisationen aus dem gleichen Lösungsmittel liefern den enantiomerenreinen Baustein **12** in Form von farblosen Kristallen vom F_p = 122,5-123°C. R_F = 0,58 (CH:EE = 2:1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,84 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,78 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
3,11 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
4,09 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
4,10 ppm	d	1 H	² J = 11,5 Hz CHH (C-1)
4,15 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz CHH (C-1)
6,61 ppm	d	2 H	³ J = 8,3 Hz H _{arom.} m-Ts
6,99-7,02 ppm	m	5 H	H _{arom.} p-Tr + m-pClBz
7,08-7,12 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,52 ppm	d	6 H	³ J = 7,5 Hz H _{arom.} o-Tr
7,58 ppm	d	2 H	³ J = 8,2 Hz H _{arom.} o-pClBz
7,74 ppm	d	2 H	³ J = 8,3 Hz H _{arom.} o-Ts

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

17,2 ppm	q	C-5	128,7 ppm	d	m/o-pClBz
21,1 ppm	q	C-6	128,9 ppm	s	y-pClBz
40,0 ppm	s	C-2	129,0 ppm	d	o/m-Tr
64,3 ppm	t	C-4	129,8 ppm	d	m-Ts
66,2 ppm	t	C-3	131,2 ppm	d	o/m-pClBz
71,7 ppm	t	C-1	133,6 ppm	s	p-Ts
87,1 ppm	s	C-8	139,2 ppm	s	p-pClBz
127,3 ppm	d	p-Tr	144,1 ppm	s	y-Tr
128,1 ppm	d	m/o-Tr	144,3 ppm	s	y-Ts
128,2 ppm	d	o-Ts	164,5 ppm	s	C-7

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3087, 3061, 3032	cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2925, 2849	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1724	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1595, 1498, 1448	cm ⁻¹	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1365, 1177	cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

654	2 %	Molekülpeak, M-H ⁺
259	29 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	68 %	PhC=(C ₆ H ₄)
139	68 %	ClPhC ⁺ =O
105	47 %	PhC ⁺ =O
91	32 %	Ph ⁺ CH ₃
77	20 %	Ph

Drehwerte:

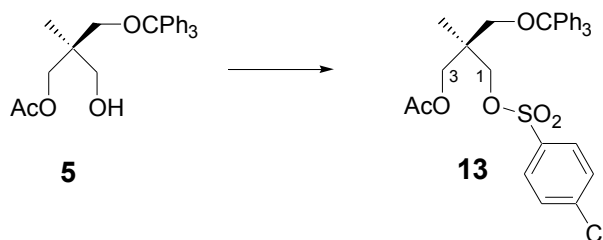
$c = 2,004$, $T = 22^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-3,19	-3,29	-3,74	-7,09	-12,72

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	69,66	5,38
gefunden:	69,5	5,3

(R)-(-)-3-Acetoxy-1-(p-chlor-phenylsulfonyloxy)-2-methyl-2-(trityloxymethyl)-propan (13)



Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{SCl}$

Molare Masse: 579,11 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 2,40 g des Rohproduktes aus der Enzymreaktion und 36 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin in 10 ml trockenem Pyridin wird bei RT mit 1,66 g (7,86 mmol) *p*-Chlorphenylsulfonylchlorid in 10 ml trockenem Pyridin versetzt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser extrahiert man mit 3 x 20 ml MTBE. Die vereinten

organischen Extrakte werden mit 10 ml Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet.

Das Rohprodukt wird durch SC (CH/EE/NEt₃ = 74/25/1) vom vorhandenen Diacetat befreit. Man erhält den Sulfonsäureester **13** als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 2,35 g (4,06 mmol, 78,2 % d. Th.) bezogen auf in die Enzymreaktion eingesetztes Diol **1**. R_F = 0,48 (CH/EE = 2/1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,79 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
1,55 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-7)
3,03 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
3,90 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
3,99 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
4,01 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
6,83 ppm	d	2 H ³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} m-pCIPS
7,04-7,07 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,12-7,16 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,45 ppm	d	6 H ³ J = 7,5 Hz	H _{arom.} o-Tr
7,53 ppm	d	3 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-pCIPS

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

17,1 ppm	q	C-5	128,1 ppm	d	m/o-Tr
20,1 ppm	q	C-7	129,0 ppm	d	o/m-Tr
39,7 ppm	s	C-2	129,5 ppm	d	o-pCIPS
64,3 ppm	t	C-4	129,5 ppm	d	m-pCIPS
65,5 ppm	t	C-3	134,9 ppm	s	y-pCIPS
72,0 ppm	t	C-1	140,0 ppm	s	p-pCIPS
87,0 ppm	s	C-8	144,1 ppm	s	y-Tr
127,4 ppm	d	p-Tr	169,5 ppm	s	C-7

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3089, 3060, 3033	cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2963, 2929, 2851	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1732	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1317, 1260, 1179	cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1094, 1027	cm ⁻¹	s	C-O-Streckschwingung

Massenspektrum:

579	2 %	Molekülpeak
318	20 %	M ⁺ - Ph ₃ CO
258	30 %	Ph ₃ CO - H ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	25 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	22 %	PhC ⁺ =O

84	45 %	$C_5H_8O^+$
43	36 %	$CH_3C^+=O$

Drehwerte:

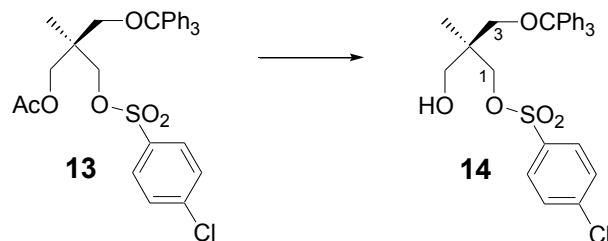
$c = 1,756$, $T = 22^\circ C$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-1,40	-1,48	-1,65	-2,22	-3,59

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	66,37	5,40
gefunden:	66,2	5,3

(S)-(+)-1-(*p*-Chlor-phenylsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-2-methyl-3-trityloxy-propan (14)



Summenformel: $C_{30}H_{29}O_5SCl$

Molare Masse: 537,07 g/mol

Versuchsbeschreibung:

2,09 g (3,61 mmol) des Acetats **13** werden in 48 ml Methanol gelöst und bei RT mit 0,19 g (4,75 mmol) NaOH in 6 ml Wasser versetzt. Nach 4,5 h Rühren konzentriert man im Vakuum und extrahiert mit 1 x 15 ml und 2 x 10 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhält 1,69 g (3,15 mmol, 87,3 % d. Th.) eines farblosen Öls. $R_F = 0,49$ (CH/EE = 2/1). Reinigung durch SC (CH/EE/ NEt_3 = 66/33/1) liefert den Alkohol **14** als einen uneinheitlich schmelzenden (110-113°C) Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,76 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-5)
3,05 ppm	d	1 H	² J = 9,0 Hz	CHH (C-3)
3,14 ppm	d	1 H	² J = 9,0 Hz	CHH (C-3)
3,21 ppm	d	1 H	² J = 10,8 Hz	CHH (C-1)
3,32 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
4,09 ppm	d	1 H	² J = 9,3 Hz	CHH (C-4)
4,21 ppm	d	1 H	² J = 9,3 Hz	CHH (C-4)
6,83 ppm	d	2 H	³ J = 8,8 Hz	H _{arom.} m-pCIPS
7,04-7,13 ppm	m	3 H		H _{arom.} p-Tr
7,15-7,17 ppm	m	6 H		H _{arom.} m-Tr
7,46 ppm	d	6 H	³ J = 7,0 Hz	H _{arom.} o-Tr
7,54 ppm	d	2 H	³ J = 8,8 Hz	H _{arom.} o-pCIPS

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

16,9 ppm	q	C-5	128,2 ppm	d	m/o-Tr
41,1 ppm	s	C-2	128,9 ppm	d	o/m-Tr
65,4 ppm	t	C-3	129,4 ppm	d	o-pCIPS
65,5 ppm	t	C-1	129,5 ppm	d	m-pCIPS
72,9 ppm	t	C-4	135,0 ppm	s	y-pCIPS
87,1 ppm	s	C-6	139,9 ppm	s	p-pCIPS
127,4 ppm	d	p-Tr	144,1 ppm	s	y-Tr

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3553 cm ⁻¹	s	O-H-Streckschwingung, gebunden, breit
3091, 3032 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2964, 2920, 2873 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1361, 1261, 1177 cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

536	2 %	Molekülpeak, M ⁺
259	17 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	53 %	PhC= (C ₆ H ₄)

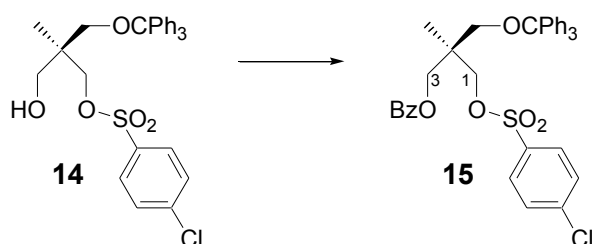
Drehwerte:c = 2,062, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+4,69	+6,05	+7,57	+12,80	+20,76

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	67,0	5,44
gefunden:	67,0	5,4

(R)-(-)-3-Benzoyloxy-1-(*p*-chlor-phenylsulfonyloxy)-2-methyl-2-trityloxymethyl-propan (15)



Summenformel: C₃₇H₃₃O₆SCl

Molare Masse: 641,2 g/mol

Versuchsbeschreibung:

600 mg (1,12 mmol) des Alkohols **14** werden in 15 ml abs. Pyridin gelöst und bei RT mit 0,20 ml (1,67 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 23 h versetzt man mit 20 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 15 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 10 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Konzentration im Vakuum reinigt man das zähe Rohprodukt durch SC (CH/EE/NEt₃ = 74/25/1), R_F = 0,65 (CH/EE = 2/1). Man erhält 520 mg (0,81 mmol, 72,4 % d. Th.) des farblosen zähen Benzoats **15**, das nach Wochen aus PE^h/CH₂Cl₂ = 4/1 kristallisiert, F_p = 122-123,5 °C.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,91 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
3,17 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CHH (C-4)
3,20 ppm	d	1 H ² J = 9,3 Hz	CHH (C-4)
4,10 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
4,19 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CHH (C-1)
4,23 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CHH (C-1)
6,81 ppm	d	2 H ³ J = 8,6 Hz	H _{arom.} m-pClPS
7,08-7,11 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr

7,13-7,18	ppm	m	7 H	$H_{\text{arom.}}$	m-Tr + pBz
7,25-7,28	ppm	m	2 H	$H_{\text{arom.}}$	m-Bz
7,52-7,57	ppm	m	8 H	$H_{\text{arom.}}$	o-Tr + o-pCIPS
7,91	ppm	d	2 H	$^3J = 7,3$ Hz	$H_{\text{arom.}}$ o-Bz

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6):

17,2	ppm	q	C-5	129,4	ppm	d	o-pCIPS
40,0	ppm	s	C-2	129,5	ppm	d	m-pCIPS
64,3	ppm	t	C-4	129,8	ppm	d	o/m-Bz
65,8	ppm	t	C-3	130,3	ppm	s	y-Bz
72,1	ppm	t	C-1	133,0	ppm	d	p-Bz
87,1	ppm	s	C-7	134,5	ppm	s	y-pCIPS
127,3	ppm	d	p-Tr	139,9	ppm	s	p-pCIPS
128,1	ppm	d	m/o-Tr	144,1	ppm	s	y-Tr
128,5	ppm	d	m/o-Bz	165,5	ppm	s	C-6
129,0	ppm	d	o/m-Tr				

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3089, 3061, 3033	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2961, 2930, 2876	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1721	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1368, 1273, 1177	cm^{-1}	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

654	2 %	Molekülpeak, M-H^+
259	29 %	Ph_3CO^+
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	68 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
139	68 %	$\text{CIPhC}^+=\text{O}$
105	47 %	$\text{PhC}^+=\text{O}$
91	32 %	Ph^+CH_3
77	20 %	Ph^+

Drehwerte:

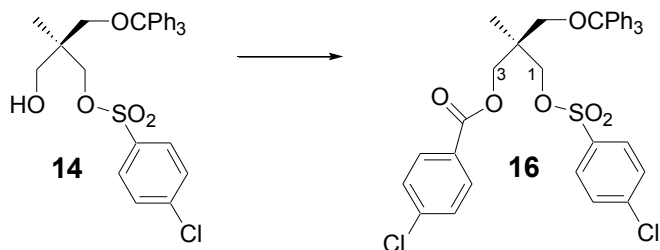
$c = 2,114$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-1,89	-1,89	-2,22	-3,88	-6,72

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	69,31	5,19
gefunden:	70,1	5,3

(R)-(-)-3-(*p*-Chlorbenzoyloxy)-1-(*p*-chlor-phenylsulfonyloxy)-2-methyl-2-trityloxymethyl-propan (16)



Summenformel: $C_{37}H_{32}O_6SCl_2$

Molare Masse: 675,62 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,69 g (3,15 mmol) des Alkohols **14** werden in 30 ml abs. Pyridin gelöst, bei RT mit 0,6 ml (4,73 mmol) *p*-Chlor-Benzoylchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend versetzt man mit 20 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 20 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen und Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man in quantitativer Ausbeute das *p*-Chlor-Benzoat **16** in Form eines farblosen Öls. Reinigung durch SC (CH/EE/ NEt_3 = 74/25/1), R_F = 0,67 (CH/EE = 2/1)) und Kristallisation aus PE^h/CH_2Cl_2 (4/1) liefern einen farblosen Feststoff mit dem F_P = 117,5-119,5°C.

1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, C_6D_6):

0,83 ppm	s	3 H	CH_3 (C-5)
3,09 ppm	s	2 H	CH_2 (C-4)
4,00 ppm	s	2 H	CH_2 (C-3)
4,09 ppm	d	1 H $^2J = 11,0$ Hz	CHH (C-1)
4,12 ppm	d	1 H $^2J = 11,0$ Hz	CHH (C-1)
6,74 ppm	d	2 H $^3J = 8,5$ Hz	$H_{arom.}$ m-pClPS
7,00-7,04 ppm	m	3 H	$H_{arom.}$ p-Tr
7,06-7,13 ppm	m	8 H	$H_{arom.}$ m-Tr + m-pClBz
7,44 ppm	d	6 H $^3J = 8,0$ Hz	$H_{arom.}$ o-Tr
7,49 ppm	d	2 H $^3J = 8,3$ Hz	$H_{arom.}$ o-pClBz
7,57 ppm	d	2 H $^3J = 8,5$ Hz	$H_{arom.}$ o-pClPS

^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6):

17,2 ppm	q	C-5	129,0 ppm	d	o/m-Tr
40,0 ppm	s	C-2	129,4 ppm	d	o-pCIPS
64,3 ppm	t	C-4	129,5 ppm	d	m-pCIPS
66,0 ppm	t	C-3	131,1 ppm	d	o/m-pClBz
72,0 ppm	t	C-1	134,7 ppm	s	y-pCIPS
87,1 ppm	s	C-7	139,5 ppm	s	p-pClBz
127,4 ppm	d	p-Tr	140,0 ppm	s	p-pCIPS
128,1 ppm	d	m/o-Tr	144,0 ppm	s	y-Tr
128,6 ppm	s	y-pClBz	164,5 ppm	s	C-6
128,9 ppm	d	m/o-pClBz			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3087, 3060, 3033	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2974, 2927, 2870	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1717	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1479, 1449	cm^{-1}	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1362, 1271, 1188	cm^{-1}	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

675	1 %	Molekülpeak, M^+
415	13 %	$\text{M}^+ - \text{Ph}_3\text{C}^+\text{O}$
259	26 %	Ph_3CO^+
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	31 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
139	36 %	ClPhC^+O
105	20 %	$\text{PhC}^+=\text{O}$

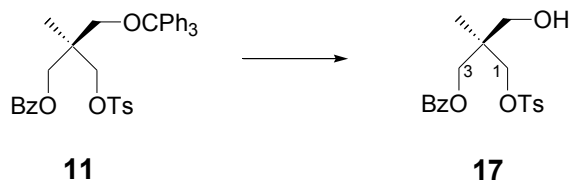
Drehwerte:

$c = 2,04$, $T = 22^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-2,38	-2,45	-2,77	-4,98	-8,41

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	65,78	4,77
gefunden:	65,8	4,8

(R)-(-)-3-Benzoyloxy-2-hydroxymethyl-2-methyl-1-(p-toluolsulfonyloxy)propan (17)Summenformel: C₁₉H₂₂O₆S

Molare Masse: 378,11 g/mol

Versuchsbeschreibung:Methode A:

548 mg (0,906 mmol) des Tritylethers **11** werden in 10 ml abs. Chloroform gelöst. Bei 0°C leitet man während 60 min einen schwachen Strom an trockenem HCl-Gas ein. Anschliessend gibt man 10 ml Wasser zu, rührt 10 min und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 10 ml Chloroform. Die vereinten organischen Extrakte werden mit je 10 ml Wasser, 2 x halbg. NaHCO₃-Lsg, Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,49 in CH/EE = 1/1) vom Tritylchlorid befreit. Der Alkohol **17** kristallisiert beim Anreiben in Form eines farblosen Feststoffs vom F_p = 89-91°C und wird in einer Ausbeute von 238 mg (0,657 mmol, 72,5 % d. Th.) erhalten.

Methode B:

5,44 g (9,00 mmol) des Tritylethers **11** werden in 200 ml Methanol gelöst und bei RT mit 7,57 g (54,0 mmol) *p*-Toloulsulfonsäure Monohydrat versetzt. Nach 2 Tagen engt man im Vakuum ein, versetzt mit 60 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 50 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit mehrmals 50 ml Wasser und 50 ml 10 % Na₂CO₃-Lsg. neutral gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird wie oben beschrieben gereinigt und man erhält 2,69 g (7,42 mmol, 82,5 % d. Th.) des Alkohols **17**.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃)

0,95 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,26 ppm	s	4 H	CH ₃ (C-6) + OH
3,40 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CHH (C-1)
3,45 ppm	d	1 H ² J = 11,5 Hz	CHH (C-1)
3,92 ppm	d	1 H ² J = 9,6 Hz	CHH (C-4)
3,98 ppm	d	1 H ² J = 9,6 Hz	CHH (C-4)

4,11 ppm	s	2 H		CH ₂ (C-3)
7,18 ppm	d	2 H	³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,32-7,36 ppm	m	2 H		H _{arom.} m-Bz
7,47-7,51 ppm	m	1 H		H _{arom.} p-Bz
7,68 ppm	d	2 H	³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-Ts
7,82 ppm	d	2 H	³ J = 7,3 Hz	H _{arom.} o-Bz

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

16,5 ppm	q	C-5	129,5 ppm	s	y-Bz
21,5 ppm	q	C-6	129,5 ppm	d	m-Ts
40,7 ppm	s	C-2	129,9 ppm	d	o/m-Bz
64,1 ppm	t	C-4	132,3 ppm	s	p-Ts
65,7 ppm	t	C-3	133,2 ppm	d	p-Bz
71,6 ppm	t	C-1	145,0 ppm	s	y-Ts
127,8 ppm	d	o-Ts	166,4 ppm	s	C-7
128,4 ppm	d	m/o-Bz			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3565 cm ⁻¹	s	O-H-Streckschwingung, gebunden, breit
3088, 3064, 3055 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2976, 2953, 2919 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1705 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1599, 1583 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1350, 1317, 1177 cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

378	1 %	Molekülpeak, M ⁺
123	11 %	PhCOOH + H ⁺
105	100 %	PhC ⁺ =O, Basispeak
77	13 %	Ph ⁺

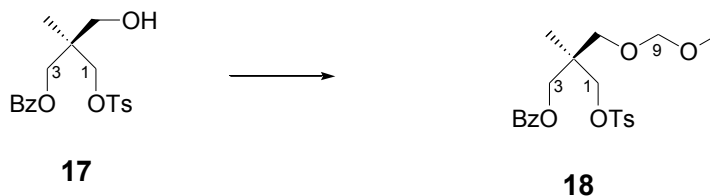
Drehwerte:c = 1,996, T = 22°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-0,55	-0,50	-0,65	-1,00	---

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	60,30	5,86
gefunden:	60,5	5,4

(R)-(-)-3-Benzoyloxy-2-(methoxymethoxy)methyl-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-propan (18)



Summenformel: C₂₁H₂₆O₇S

Molare Masse: 422,49 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,0 g (2,76 mmol) des Alkohols **17** werden in 20 ml abs. Chloroform gelöst, mit 14,7 g (193 mmol) Methylal versetzt und bei 0°C innerhalb von 5 min mit 7,8 g (55,2 mmol) P₂O₅ versetzt. Man rührt 5,5 h bei RT und gießt dann in 50 ml eiskalte 10 % ige Na₂CO₃-Lsg. Anschließend extrahiert man mit 3 x 50 ml MTBE und wäscht die vereinten organischen Extrakte mit 3 x 50 ml Wasser und 50 ml ges. NaCl-Lsg. und trocknet mit Na₂SO₄. Nach dem Einengen im Vakuum und Trocknen im Ölpumpenvakuum reinigt man durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,33) und erhält 1,06 g (2,61 mmol, 94,5 % d. Th.) des MOM-Ethers **18** in Form eines blaßgelben Öls.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

1,04 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,29 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
3,25 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-9)
3,39 ppm	d	1 H ² J = 9,5 Hz	CH _H (C-4)
3,43 ppm	d	1 H ² J = 9,6 Hz	CH _H (C-4)
4,01 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
4,11 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CH _H (C-1)
4,15 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CH _H (C-1)
4,50 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-8)
8,00 ppm	d	2 H ³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,37-7,41 ppm	m	2 H	H _{arom.} m-Bz
7,52-7,56 ppm	m	1 H	H _{arom.} p-Bz
7,72 ppm	d	2 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-Ts
7,86 ppm	d	2 H ³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} o-Bz

¹³C-NMR-Spektrum (400,13MHz CDCl₃):

16,9 ppm	q	C-5	128,3 ppm	d	m/o-Bz
21,5 ppm	q	C-6	129,4 ppm	d	m-Ts
39,4 ppm	s	C-2	129,7 ppm	d	o/m-Bz
55,2 ppm	q	C-9	129,7 ppm	s	y-Bz
65,8 ppm	t	C-3	132,4 ppm	s	p-Ts
69,0 ppm	t	C-4	133,0 ppm	d	p-Bz
71,3 ppm	t	C-1	144,8 ppm	s	y-Ts
96,5 ppm	t	C-8	165,8 ppm	s	C-7
127,8 ppm	d	o-Ts			

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3065, 3034	cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2952, 2889, 2824	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1723	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1362, 1271, 1179	cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1112	cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum (EI):

391	1 %	M ⁺ - OCH ₃
362	5 %	M ⁺ - OCH ₂ OCH ₃
105	100 %	PhC ⁺ =O, Basispeak
91	15 %	Ph ⁺ CH ₃
45	42 %	⁺ CH ₂ OCH ₃

Massenspektrum (ESI):

445,1	100 %	M ⁺ + Na
-------	-------	---------------------

Drehwerte:

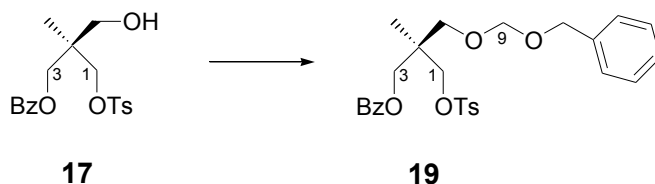
c = 2,06, T = 20°C, CH₂Cl₂

λ /nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,39	-0,24	-0,29	-0,53	-0,97

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	59,70	6,20
gefunden:	59,4	6,1

(R)-(+)-3-Benzoyloxy-2-(benzyloxymethoxy)methyl-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-propan (19)



Summenformel: $C_{27}H_{30}O_7S$

Molare Masse: 498,59 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,00 g (2,76 mmol) des Alkohols **17** werden in 15 ml abs. Methylenchlorid gelöst und bei RT mit 1,2 ml (6,9 mmol) Diisopropylethylamin und 0,77 ml (5,52 mmol) Benzylchloromethylether versetzt. Nach 4 Tagen gibt man 20 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 15 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren im Vakuum und Reinigen des verbleibenden Öls durch SC ($CH/EE = 2/1$, $R_F = 0,39$) erhält man 1,08 g (2,17 mmol, 78,5 % d. Th.) des Benzylethers **19** in Form eines farblosen Öls.

1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, $CDCl_3$):

0,99 ppm	s	3 H	CH_3 (C-5)
2,22 ppm	s	3 H	CH_3 (C-6)
3,39 ppm	d	1 H $^2J = 9,6$ Hz	$\underline{C}H\overline{H}$ (C-4)
3,44 ppm	d	1 H $^2J = 9,5$ Hz	$\overline{C}H\underline{H}$ (C-4)
3,97 ppm	s	2 H	CH_2 (C-3)
4,07 ppm	d	1 H $^2J = 11,3$ Hz	$\underline{C}H\overline{H}$ (C-1)
4,10 ppm	d	1 H $^2J = 11,5$ Hz	$\overline{C}H\underline{H}$ (C-1)
4,43 ppm	s	2 H	CH_2 (C-8)
4,58 ppm	s	2 H	CH_2 (C-9)
7,13 ppm	d	2 H $^3J = 8,0$ Hz	$H_{arom.}$ m-Ts
7,18-7,22 ppm	m	5 H	$H_{arom.}$ o/m/p-Bn
7,30-7,34 ppm	m	2 H	$H_{arom.}$ m-Bz
7,46-7,50 ppm	m	3 H	$H_{arom.}$ p-Bz
7,66 ppm	d	2 H $^3J = 8,3$ Hz	$H_{arom.}$ o-Ts
7,80 ppm	d	2 H $^3J = 7,3$ Hz	$H_{arom.}$ o-Bz

^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl_3):

17,0 ppm	q	C-5	127,9 ppm	d	m-Bn
21,5 ppm	q	C-6	128,3 ppm	d	m/o-Bz
39,4 ppm	s	C-2	129,4 ppm	d	m-Ts
65,8 ppm	t	C-3	129,6 ppm	s	y-Bz
69,3 ppm	t	C-4/9	129,8 ppm	d	o/m-Bz
69,4 ppm	t	C-9/4	132,4 ppm	s	p-Ts
71,3 ppm	t	C-1	133,0 ppm	d	p-Bz
94,7 ppm	t	C-8	137,5 ppm	s	y-Bn
127,7 ppm	d	o-Bn	144,8 ppm	s	y-Ts
127,8 ppm	d	o-Ts	165,8 ppm	s	C-7
127,8 ppm	d	p-Bn			

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3089, 3063, 3032	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2953, 2885	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1723	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1600, 1586	cm^{-1}	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1361, 1315, 1178	cm^{-1}	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1051	cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum (ESI):

521	100 %	$\text{M}^+ + \text{Na}$
516	11 %	$\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$

Drehwerte:

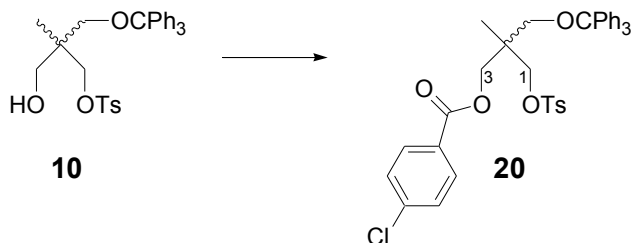
$c = 1,955$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+0,20	+0,10	+0,15	+0,20	+0,26

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	65,04	6,06
gefunden:	65,2	6,1

**(*R,S*)-3-(4-Chlorbenzoyloxy)-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-
2-(trityloxy-methyl)-propan (**20**)**



Summenformel: $C_{38}H_{35}SO_6Cl$

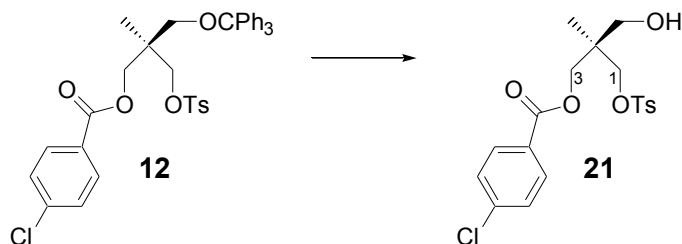
Molare Masse: 655,21 g/mol

Versuchsbeschreibung:

145,49 g des Alkohols **10** (in Form des Rohproduktes aus der Tosylierungsreaktion) werden in 350 ml trockenem Pyridin gelöst und bei 0°C innerhalb von 40 min mit 56,8 g (324,3 mmol) *p*-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 2,5 h Rühren bei RT gibt man 300 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 150 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 150 ml Wasser und mit 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das farblose zähe Rohprodukt wird aus 900 ml PE^h/MTBE (2/1) kristallisiert, wobei noch vorhandenes Ditosylat in Lösung verbleibt. Man erhält das racemische Derivat **20** als farblosen Feststoff ($F_P = 114,5-115^\circ C$).

Für analytische Daten siehe Verbindung **12**.

**(*R*)-(-)-3-(*p*-Chlorbenzoyloxy)-2-hydroxymethyl-2-methyl-
1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-propan (**21**)**



Summenformel: $C_{19}H_{21}O_6SCl$

Molare Masse: 412,88 g/mol

Versuchsbeschreibung:

20,0 g (30,53 mmol) des Tritylethers **12** werden in 80 ml Dichlormethan gelöst und mit 34,84 g (183,15 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 80 ml Methanol versetzt. Nach 20 h konzentriert man im Vakuum, versetzt das verbleibende Öl mit 100 ml Wasser und extrahiert mit 2 x 100 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 3 x 70 ml Wasser und 70 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Man konzentriert im Vakuum, reinigt durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,13) und erhält den Alkohol **21** als farblosen Feststoff (F_P = 68,5-69,5°C) in einer Ausbeute von 11,50 g (27,89 mmol, 91,2 % d. Th.).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

1,02 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,38 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
3,49 ppm	d	1 H ² J = 11,5 Hz	CHH (C-1)
3,53 ppm	d	1 H ² J = 12,3 Hz	CHH (C-1)
3,99 ppm	d	1 H ² J = 9,5 Hz	CHH (C-4)
4,05 ppm	d	1 H ² J = 9,5 Hz	CHH (C-4)
4,20 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-3)
7,29 ppm	d	2 H ³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,39 ppm	d	2 H ³ J = 8,8 Hz	H _{arom.} m-pClBz
7,77 ppm	d	2 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-Ts
7,85 ppm	d	2 H ³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} o-pClBz

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

16,7 ppm	q	C-5	129,0 ppm	d	m/o-pClBz
21,8 ppm	q	C-6	130,1 ppm	d	m-Ts
40,1 ppm	s	C-2	131,1 ppm	d	o/m-pClBz
64,3 ppm	t	C-4	132,5 ppm	s	p-Ts
66,2 ppm	t	C-3	139,9 ppm	s	p-pClBz
71,7 ppm	t	C-1	145,2 ppm	s	y-Ts
128,1 ppm	d	o-Ts	165,8 ppm	s	C-7
128,1 ppm	s	y-pClBz			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3567 cm ⁻¹	s	O-H-Streckschwingung, breit
3090, 3073, 3050 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2959, 2924, 2897 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1714 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1371, 1357, 1176 cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

412	1 %	Molekülpeak, M ⁺
210	44 %	M ⁺ - PhCl - PhCH ₃
139	100 %	ClPhC ⁺ O, Basispeak
91	28 %	CH ₃ Ph ⁺

Drehwerte:

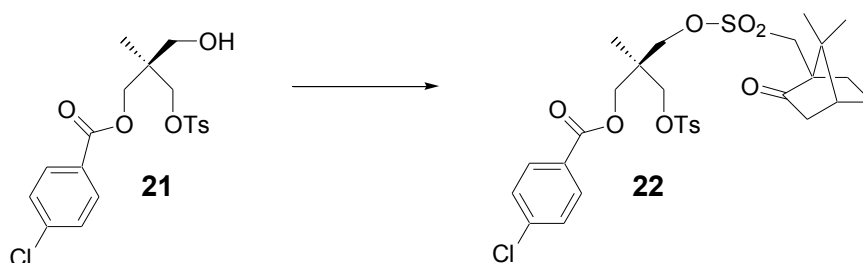
c = 2,008, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-2,47	-2,81	-3,01	-5,63	-10,23

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	55,27	5,13
gefunden:	55,5	5,3

**(1'S,4'R)-Camphersulfonsäureester von (R)-(-)-3-(*p*-Chlorbenzoyloxy)-
2-hydroxymethyl-2-methyl-1-(*p*-toluolsulfonyloxy)-propan (**22**)**



Summenformel: C₂₉H₃₅O₉S₂Cl

Molare Masse: 627,17 g/mol

Versuchsbeschreibung:

0,95 g (2,29 mmol) des Alkohols **21** werden 50 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei RT mit 0,86 g (3,44 mmol) (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid in 35 ml CH₂Cl₂ und 5 ml Triethylamin behandelt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und dann mit 60 ml 10 % NaHCO₃-Lsg. und 60 ml Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,26) gereinigt und man erhält 1,12 g (1,78 mmol, 78 %

d.Th.) des Camphersulfonsäureesters **22**. Das farblose Öl wird aus PE^h/MTBE (2/1) kristallisiert, $F_p = 73-75^\circ\text{C}$. Eine erneute Kristallisation aus Methanol/Hexan (1/4) liefert nach 4 Wochen Kristalle ($F_p = 74-76^\circ\text{C}$), die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,48 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
0,76 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-8' / C-9')
0,77 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-9' / C-8')
0,93-1,11 ppm	m	1 H	H _{endo} (C-5' / C-6')
1,45-1,64 ppm	m	4 H	H _{endo} (C-6' / C-5') + H _{exo} (C-5' + C-6') + CHH (C-3')
1,82 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
1,96 ppm	d	1 H ² J = 21,3 Hz	CHH (C-3')
2,36-2,48 ppm	m	1 H	CH (C-4')
2,92 ppm	d	1 H ² J = 15,0 Hz	CHH (C-10')
3,62 ppm	d	1 H ² J = 15,0 Hz	CHH (C-10')
3,91-4,02 ppm	m	4 H	CH ₂ (C-1) + CH ₂ (C-4)
4,07-4,21 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-3)
6,72 ppm	d	2 H ³ J = 9,0 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,04 ppm	d	2 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} m-pClBz
7,75-7,78 ppm	m	4 H	H _{arom.} o-Ts + o-pClBz

¹³C-NMR-Spektrum (100,6 MHz, C₆D₆):

16,3 ppm	q	C-5	70,4 ppm	d	C-1 / C-3
19,2 ppm	q	C-8' / C-9'	70,4 ppm	d	C-3 / C-1
19,4 ppm	q	C-9' / C-8'	128,1 ppm	d	o-Ts
21,1 ppm	q	C-6	128,6 ppm	s	y-pClBz
25,2 ppm	t	C-5'	128,9 ppm	d	o/m-pClBz
26,7 ppm	t	C-6'	129,9 ppm	d	m-Ts
39,3 ppm	s	C-2	131,3 ppm	d	m/o-pClBz
42,2 ppm	t	C-3'	133,3 ppm	s	p-Ts
42,7 ppm	d	C-4'	139,5 ppm	s	p-pClBz
47,3 ppm	t	C-10'	144,6 ppm	s	y-Ts
47,7 ppm	s	C-7'	164,6 ppm	s	C-7
57,8 ppm	s	C-1'	213,2 ppm	s	C-2'
65,5 ppm	t	C-4			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3095, 3065 cm ⁻¹	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2964, 2924, 2893 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1752 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Keton
1733 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1364 cm ⁻¹	s	SO ₂ -Valenzschwingung

Massenspektrum:

455	17 %	$M^+ - ClPhC^+=O$
139	99 %	$ClPhC^+=O$
91	54 %	CH_3Ph^+
81	100 %	HSO_3^+
41	95 %	

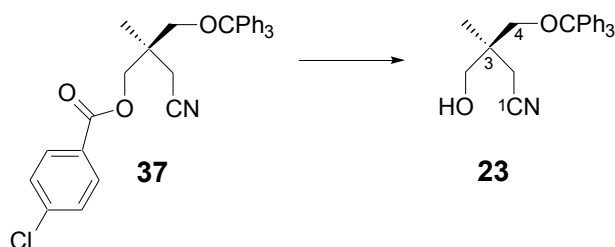
Drehwerte:

$c = 0,594$, $T = 22^\circ C$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+18,9	+21,2	+23,3	+50,4	+113,9

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	55,54	5,62
gefunden:	55,5	5,8

(S)-(+)-3-Hydroxymethyl-3-methyl-4-trityloxy-butannitril (23)

Summenformel: $C_{25}H_{25}O_2N$

Molare Masse: 371,47 g/mol

Versuchsbeschreibung:

11,67 g (22,89 mmol) des *p*-Chlor-Benzoats **37** werden in 98 ml THF gelöst und bei RT mit 6 ml Methanol und 11,5 ml 2,008 M NaOH-Lsg versetzt. Nach 4 h gibt man 100 ml Wasser zu und extrahiert mit 1 x 100 ml und 2 x 70 ml EE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 100 ml Wasser, 2 x 100 ml 5 % NaOH-Lsg. und 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren im Vakuum und Reinigen durch SC (CH/EE/ NEt_3 = 66/33/1), $R_F = 0,63$, (CH/EE = 1/1) erhält man 8,1 g (21,6 mmol, 94,4 % d.Th.) des Alkohols **23** in Form eines farblosen Öls.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,76 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
1,24 ppm	s	1 H	OH (breit)
1,97 ppm	d	1 H ² J = 16,6 Hz	CHH (C-2)
2,07 ppm	d	1 H ² J = 16,8 Hz	CHH (C-2)
3,01 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CHH (C-4)
3,07 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CHH (C-4)
3,19 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CHH (C-5)
3,23 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CHH (C-5)
7,04-7,08 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,14-7,18 ppm	m	6 H	H _{arom.} m-Tr
7,48 ppm	d	6 H ³ J = 7,8 Hz	H _{arom.} o-Tr

¹³C-NMR-Spektrum (100,6 MHz, C₆D₆):

19,1 ppm	q	C-6	117,9 ppm	s	C-1
23,0 ppm	t	C-2	127,4 ppm	d	p-Tr
39,2 ppm	s	C-3	128,2 ppm	d	m/o-Tr
66,9 ppm	t	C-4	129,0 ppm	d	o/m-Tr
66,9 ppm	t	C-5	144,1 ppm	s	y-Tr
87,1 ppm	s	C-7			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3492 cm ⁻¹	s	O-H-Valenzschwingung, breit
3087, 3058, 3033 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2964, 2927, 2877 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2246 cm ⁻¹	m	C≡N-Valenzschwingung
1490, 1447 cm ⁻¹	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1182, 1075 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum:

371	19 %	M ⁺ , Molekülpeak
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
183	34 %	Ph ₂ CO ⁺ H
165	35 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	43 %	PhC ⁺ =O

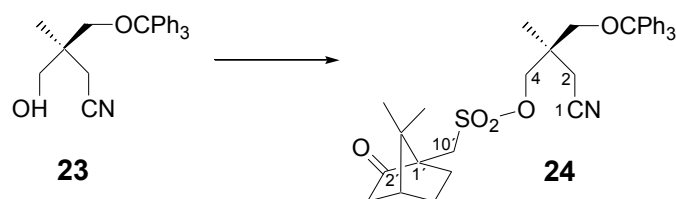
Drehwerte:c = 2,000, T = 23°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1,25	+1,45	+1,60	+3,60	+7,80

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	80,83	6,78	3,77
gefunden:	80,9	6,8	3,7

**(1'S,4'R)-Camphersulfonsäureester von
(S)-(+)-3-Hydroxymethyl-3-methyl-4-trityloxy-butannitril (24)**



Summenformel: $C_{35}H_{39}O_5SN$

Molare Masse: 585,75 g/mol

Versuchsbeschreibung:

500 mg (1,35 mmol) des Alkohols **23** in 25 ml abs. CH_2Cl_2 werden mit 514 mg (2,05 mmol) (1*S*)-Camphersulfonsäurechlorid in 25 ml abs. CH_2Cl_2 und 5 ml abs. Triethylamin versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschliessend verdünnt man mit 50 ml Dichlormethan und wäscht mit 50 ml 5 % Na_2CO_3 -Lsg, 50 ml Wasser und 50 ml ges. NaCl-Lsg. und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels reinigt man durch SC ($CH/EE/NEt_3 = 66/33/1$, $R_F = 0,70$ in $CH/EE = 1/1$) und erhält 784 mg (1,34 mmol, 99 % d. Th.) des Camphersulfonsäureesters **24** als farbloses zähes Öl.

 1H -NMR-Spektrum (500,13 MHz, C_6D_6):

0,50 ppm	s	3 H	CH_3 (C-6)
0,79 ppm	s	3 H	CH_3 (C-8' / C-9')
0,83 ppm	s	3 H	CH_3 (C9' / C-8')
0,87-0,99 ppm	m	2 H	H_{endo} (C-5' + C-6')
1,51-1,54 ppm	m	1 H	CHH (C-3')
1,62-1,69 ppm	m	2 H	H_{exo} (C-5' + C-6')
1,85 ppm	d	1 H $^2J = 16,7$ Hz	CHH (C-2)
1,90 ppm	d	1 H $^2J = 17,2$ Hz	CHH (C-2)
1,95 ppm	d	1 H $^2J = 18,0$ Hz	CHH (C-3')
2,42-2,49 ppm	m	1 H	CH (C-4')

2,93	ppm	d	1 H	$^2J = 15,0$ Hz	CHH (C-10')
3,02	ppm	d	1 H	$^2J = 9,5$ Hz	CHH (C-5)
3,09	ppm	d	1 H	$^2J = 9,3$ Hz	CHH (C-5)
3,64	ppm	d	1 H	$^2J = 15,0$ Hz	CHH (C-10')
4,11	ppm	d	1 H	$^2J = 9,7$ Hz	CHH (C-4)
4,17	ppm	d	1 H	$^2J = 9,7$ Hz	CHH (C-4)
7,07-7,10	ppm	m	3 H		H _{arom.} p-Tr
7,20-7,21	ppm	m	6 H		H _{arom.} m-Tr
7,52	ppm	d	6 H	$^3J = 7,2$ Hz	H _{arom.} o-Tr

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6):

19,1	ppm	q	C-6	57,9	ppm	s	C-1'
19,3	ppm	q	C-8'	65,6	ppm	t	C-5
19,5	ppm	q	C-9	72,5	ppm	t	C-4
23,1	ppm	t	C-2	87,4	ppm	s	C-7
25,3	ppm	t	C-5'	116,9	ppm	s	C-1
26,7	ppm	t	C-6'	127,5	ppm	d	p-Tr
38,2	ppm	s	C-3	128,3	ppm	d	m-Tr
42,3	ppm	t	C-3'	129,0	ppm	d	o-Tr
42,8	ppm	d	C-4'	143,9	ppm	s	y-Tr
47,3	ppm	t	C-10'	213,0	ppm	s	C-2'
47,4	ppm	s	C-7'				

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3087, 3058, 3033	cm^{-1}	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
3024, 2964, 2887	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2246	cm^{-1}	w	C=N-Valenzschwingung
1746	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Keton
1363	cm^{-1}	s	SO_2 -Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

585	1 %	Molekülpeak
353	17 %	M^+ - Campher-10-sulfonsäure
243	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	71 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
109	55 %	M^+ - Campher-10-sulfonsäure – Ph_3C^+

Drehwerte:

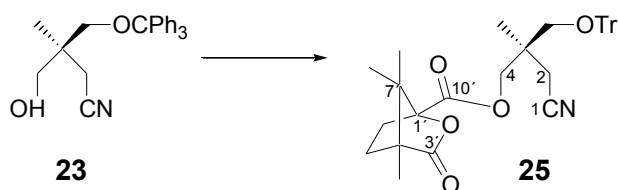
$c = 2,008$, $T = 20^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+15,44	+16,19	+19,37	+43,28	+105,23

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	71,77	6,71	2,39
gefunden:	71,5	6,4	2,2

**(1'S,4'R)-Camphansäureester von
(S)-(+)-3-Hydroxymethyl-3-methyl-4-trityloxy-butannitril (25)**



Summenformel: $C_{35}H_{37}O_5N$

Molare Masse: 551,67 g/mol

Versuchsbeschreibung:

500 mg (1,36 mmol) des Alkohols **23** in 12,5 ml abs. Pyridin werden mit 560 mg (2,58 mmol) (1S)-Camphansäurechlorid in 12,5 ml abs. Pyridin versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit 30 ml Wasser und extrahiert mit 1 x 50 ml und 2 x 30 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 40 ml Wasser und mit 40 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach dem Reinigen durch SC ($CH/EE/NEt_3 = 66/33/1$, $R_F = 0,32$ in $CH/EE = 2/1$) erhält man 577 mg (1,05 mmol, 76,9 % d.Th.) des Camphansäureesters **25**.

 1H -NMR-Spektrum (500,13MHz, C_6D_6):

0,66 ppm	s	3 H	CH_3 (C-6)
0,77 ppm	s	3 H	CH_3 (C-9' / C-10')
0,78 ppm	s	3 H	CH_3 (C-10' / C-9')
0,88 ppm	s	3 H	CH_3 (C-7')
1,23-1,30 ppm	m	2 H	CH_2 (C-5')
1,63-1,69 ppm	m	1 H	H_{endo} (C-6')
1,84 ppm	d	1 H $^2J = 16,7$ Hz	CHH (C-2)
1,88 ppm	d	1 H $^2J = 16,7$ Hz	CHH (C-2)
1,98-2,04 ppm	m	1 H	H_{exo} (C-6')
3,01 ppm	d	1 H $^2J = 9,3$ Hz	CHH (C-5)
3,05 ppm	d	1 H $^2J = 9,3$ Hz	CHH (C-5)

4,02	ppm	d	1 H	$^2J = 11,2$ Hz	$\underline{\text{CHH}}$ (C-4)
4,09	ppm	d	1 H	$^2J = 11,2$ Hz	$\text{CH}\underline{\text{H}}$ (C-4)
7,07-7,10	ppm	m	3 H		H _{arom.} p-Tr
7,19-7,22	ppm	m	6 H		H _{arom.} m-Tr
7,47	ppm	d	6 H	$^3J = 7,5$ Hz	H _{arom.} o-Tr

 ^{13}C -NMR-Spektrum (125,76 MHz, C_6D_6):

9,7	ppm	q	C-7'	68,4	ppm	t	C-4
16,4	ppm	q	C-9'	87,3	ppm	t	C-7
16,7	ppm	q	C-10'	90,7	ppm	s	C-1'
19,4	ppm	q	C-6	117,0	ppm	s	C-1
23,4	ppm	t	C-2	127,5	ppm	d	p-Tr
28,7	ppm	t	C-5'	128,3	ppm	d	m/o-Tr
30,9	ppm	t	C-6'	129,0	ppm	d	o/m-Tr
37,9	ppm	s	C-3	143,9	ppm	s	y-Tr
53,9	ppm	s	C-4'	167,2	ppm	s	C-3'
54,5	ppm	s	C-7	177,1	ppm	s	C-11'
66,1	ppm	t	C-5				

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3087, 3057, 3033	cm^{-1}	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2967, 2932, 2877	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2245	cm^{-1}	w	$\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung
1791	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1739	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1263	cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Carbonsäureester

Massenspektrum:

552	3 %	Molekülpeak, M^+
292	18 %	$\text{M}^+ - \text{Ph}_3\text{CO}^+ - \text{H}^+$
143	100 %	Ph_3C^+ , Basispeak
165	25 %	$\text{PhC}=(\text{C}_6\text{H}_4)$
105	25 %	$\text{PhC}^+=\text{O}$

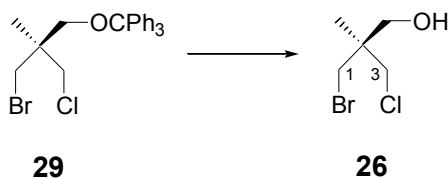
Drehwerte:

$c = 0,988$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-6,43	-6,38	-7,64	-13,61	-23,53

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	76,20	6,76	2,54
gefunden:	76,1	6,7	2,3

(S)-(-)-1-Brom-3-chlor-2-hydroxymethyl-2-methyl-propan (26)Summenformel: C₅H₁₀BrClO

Molare Masse: 201,49 g/mol

Versuchsbeschreibung:

707,3 mg (1,59 mmol) des Tritylethers **29** werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 3,03 g (15,9 mmol) *p*-Toluolsulfosäure-Monohydrat in 15 ml Methanol versetzt. Nach 2 Tagen Rühren bei RT engt man im Vakuum ein, versetzt mit 30 ml Wasser und extrahiert mit 1 x 30 ml und 2 x 20 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 4 x 30 ml Wasser (bis pH neutral) und 40 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Man filtriert, engt im Vakuum ein und reinigt durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,39). Der Alkohol **26** wird in Form einer farblosen Flüssigkeit in einer Ausbeute von 248 mg (1,23 mmol, 77,4 % d.Th.) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,81 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
0,87 ppm	s	1 H	OH, breit
3,06-3,12 ppm	m	4 H	CH ₂ (C-1) + CH ₂ (C-3)
3,23 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

18,7 ppm	q	C-5	48,9 ppm	t	C-3
38,6 ppm	t	C-1	65,2 ppm	t	C-4
41,1 ppm	s	C-2			

IR-Spektrum (KBr-Platte):

3374 cm ⁻¹	s	O-H-Valenzschwingung, breit
2969, 2880 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1043 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Alkohol
835, 775, 727 cm ⁻¹	s	C-Cl-Valenzschwingung
657, 596, 553 cm ⁻¹	s	C-Br-Valenzschwingung

Massenspektrum:

201	0,3 %	Molekülpeak
136/134	25/24 %	$M^+ - CH_2O - HCl$
92/90	16/48 %	$M^+ + CH_2O - HBr$
55	100 %	$C_4H_7^+$

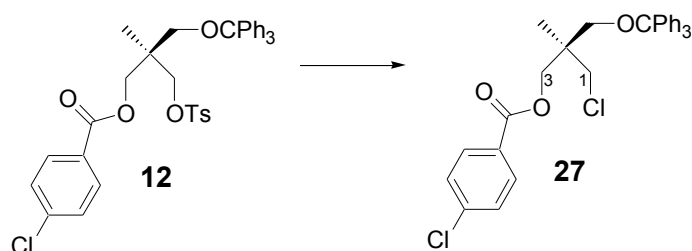
Drehwerte:

$c = 1,510$, $T = 21^\circ C$, CH_3OH

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,79	-0,66	-0,79	-1,06	-1,06

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	29,80	5,00
gefunden:	29,7	5,00

(R)-(-)-1-Chlor-3-(p-chlorbenzoyloxy)-2-methyl-2-trityloxymethyl-propan (27)

Summenformel: $C_{31}H_{28}ClO_3$

Molare Masse: 519,46 g/mol

Versuchsbeschreibung:

15,0 g (22,89 mmol) des Tosylats **12** und 2,91 g (68,68 mmol) Lithiumchlorid werden in 150 ml DMF suspendiert und 4 Tage auf $120^\circ C$ erhitzt. Anschließend lässt man auf RT abkühlen, gießt auf 150 ml Wasser und extrahiert mit 1 x 100 ml und 2 x 80 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 100 ml Wasser und 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 11,36 g (21,87 mmol, 95,5 % d.Th) des Chlorids **27** als DC-einheitlichen farblosen Feststoff ($F_P = 82-84^\circ C$, $R_F = 0,75$ in CH/EE = 2/1), der ohne weitere

Reinigung verwendet werden kann.

Eine weitere Aufreinigung kann durch SC (CH/EE/NEt₃ = 74/25/1) erfolgen.

¹H-NMR-Spektrum (400.13 MHz, C₆D₆):

0,92 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
3,19 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-4)
3,38 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CH _H (C-1)
3,43 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CH _H (C-1)
4,28 ppm	d	1 H ² J = 10,8 Hz	CH _H (C-3)
4,32 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CH _H (C-3)
6,99-7,05 ppm	m	3 H	H _{arom.} p-Tr
7,07-7,12 ppm	m	8 H	H _{arom.} m-Tr + m-pClBz
7,50 ppm	d	6 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-Tr
7,68 ppm	d	2 H ³ J = 8,6 Hz	H _{arom.} o-pClBz

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

18,1 ppm	q	C-5	128,8 ppm	s	y-pClBz
40,8 ppm	s	C-2	129,0 ppm	d	m/o-pClBz
48,9 ppm	t	C-1	129,0 ppm	d	o/m-Tr
64,8 ppm	t	C-4	131,3 ppm	d	o/m-pClBz
67,1 ppm	t	C-3	139,3 ppm	s	p-pClBz
87,0 ppm	s	C-7	144,2 ppm	s	y-Tr
127,3 ppm	d	p-Tr	164,7 ppm	s	C-6
128,1 ppm	d	m/o-Tr			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3088, 3060, 3033	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2963, 2945, 2922	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1721	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1593, 1488, 1448	cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1118, 1106, 1090	cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung, Ether
778, 761, 746	cm ⁻¹	s	C-Cl-Valenzschwingung

Massenspektrum:

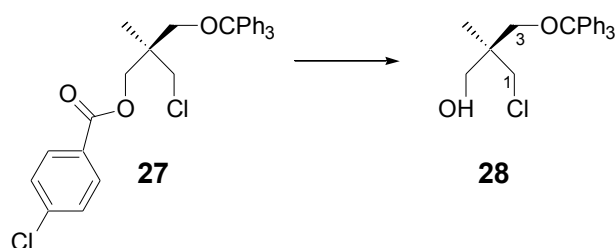
441	2 %	M ⁺ - Ph ⁺
261	13 %	M - Ph ₃ CO
259	50 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	20 %	PhC=(C ₆ H ₄)
139	24 %	ClPhC ⁺ O

Drehwerte:c = 2,013, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-1,49	-1,59	-1,84	-3,38	-5,96

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	71,68	5,43
gefunden:	71,6	5,3

(S)-(+)-1-Chlor-2-hydroxymethyl-2-methyl-3-trityloxy-propan (28)Summenformel: C₂₄H₂₅ClO₂

Molare Masse: 380,91 g/mol

Versuchsbeschreibung:

4,95 g (9,53 mmol) des *p*-Chlor-Benzoats **27** werden in 40 ml THF gelöst und bei RT mit 2,6 ml Methanol und 4,75 ml 2,008 M NaOH-Lsg. versetzt. Nach 7 h gibt man 40 ml Wasser zu und extrahiert mit 3 x 40 ml EE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 40 ml Wasser, 2 x 40 ml 5% NaOH-Lsg. und 40 ml ges NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird filtriert, das Filtrat im Vakuum konzentriert und das verbleibende farblose Öl durch SC (CH/EE/NEt₃ = 74/25/1, R_F = 0,54 in CH/EE = 2/1) gereinigt. Der Alkohol **28** wird in Form eines farblosen zähen Öls, das nach Tagen zu einem farblosen Feststoff vom F_p = 52,5-54°C erstarrt, in einer Ausbeute von 3,0 g (7,88 mmol, 82,6 % d. Th.) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (500,13 MHz, C₆D₆):

0,85 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-5)
1,69 ppm	s	1 H		OH
3,13 ppm	d	1 H	² J = 9,0 Hz	CHH (C-3)
3,24 ppm	d	1 H	² J = 9,0 Hz	CHH (C-3)
3,36 ppm	s	1 H		CHH (C-1)
3,37 ppm	s	1 H		CHH (C-1)
3,51 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz	CHH (C-4)
3,59 ppm	d	1 H	² J = 11,0 Hz	CHH (C-4)
7,04-7,07 ppm	m	3 H		H _{arom.} p-Tr
7,13-7,16 ppm	m	6 H		H _{arom.} m-Tr
7,53 ppm	d	6 H	³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} o-Tr

¹³C-NMR-Spektrum (125,76 MHz, C₆D₆):

17,9 ppm	q	C-5	87,1 ppm	s	C-6
41,8 ppm	s	C-2	127,3 ppm	d	p-Tr
49,4 ppm	t	C-1	128,1 ppm	d	m/o-Tr
66,1 ppm	t	C-3	129,0 ppm	d	o/m-Tr
66,4 ppm	t	C-4	144,3 ppm	s	y-Tr

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3433 cm ⁻¹	s	OH, breit
3087, 3059, 3032 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2963, 2927, 2876 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1596, 1490 cm ⁻¹	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1087, 1073 cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung, Ether
769, 761, 752 cm ⁻¹	s	C-Cl-Valenzschwingung

Massenspektrum:

380	7 %	M – H ⁺ , Molekülpeak
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
183	29 %	Ph ₂ C ⁺ OH
165	22 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	24 %	PhC ⁺ =O

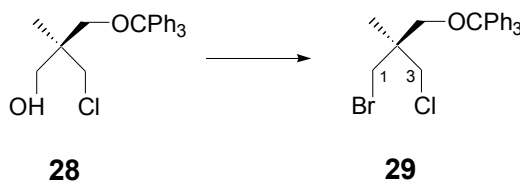
Drehwerte:

c = 1,996, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+11,02	+11,52	+13,25	+24,17	+41,36

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	75,68	6,62
gefunden:	75,3	6,5

(S)-(-)-1-Brom-3-chlor-2-methyl-2-trityloxymethyl-propan (29)Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrClO}$

Molare Masse: 443,80 g/mol

Versuchsbeschreibung:

3,03 g (9,95 mmol) Tribromimidazol, 677 mg (9,95 mmol) Imidazol und 5,16 g (19,6 mmol) Triphenylphosphin werden in 120 ml abs. Toluol suspendiert und auf RFT erhitzt. Bei Erreichen der Rückflusstemperatur versetzt man in einem Schub mit 1,85 g (4,85 mmol) des Alkohols **28** in 5 ml abs. Toluol. Nach 4,5 h läßt man auf RT abkühlen und gibt 90 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. zu. Anschließend gibt man portionsweise Jod zu bis die organische Phase tiefrot gefärbt ist und entfärbt das überschüssige Jod mit ges. $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit 2 x 90 ml Toluol extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wäscht man mit 2 x 90 ml Wasser und 90 ml ges. NaCl -Lsg. und trocknet mit Na_2SO_4 . Man filtriert, konzentriert im Vakuum, reinigt durch SC ($\text{CH}/\text{EE}/\text{NET}_3 = 74/25/1$, $R_F = 0,89$ in $\text{CH}/\text{EE} = 2/1$) und erhält das Bromid in Form eines farblosen Öls in einer Ausbeute von 1,69g (3,80 mmol, 78,3 % d. Th.).

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400,13 MHz, C_6D_6):

0,92 ppm	s	3 H	CH_3 (C-5)
3,09 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 9,0$ Hz	CHH (C-1)
3,12 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 9,0$ Hz	CHH (C-1)
3,19 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 10,3$ Hz	CHH (C-4)
3,24 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 10,3$ Hz	CHH (C-4)
3,34 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 10,8$ Hz	CHH (C-3)
3,38 ppm	d	1 H $^2\text{J} = 11,0$ Hz	CHH (C-3)
7,05-7,09 ppm	m	3 H	$\text{H}_{\text{arom.}}$ p-Tr
7,14-7,17 ppm	m	6 H	$\text{H}_{\text{arom.}}$ m-Tr
7,50 ppm	d	6 H $^3\text{J} = 8,0$ Hz	$\text{H}_{\text{arom.}}$ o-Tr

^{13}C -NMR-Spektrum (100,61 MHz, C_6D_6)

19,7 ppm	q	C-5	87,1 ppm	s	C-6
39,0 ppm	t	C-1	127,4 ppm	d	p-Tr
41,1 ppm	s	C-2	128,1 ppm	d	m/o-Tr
49,4 ppm	t	C-3	129,1 ppm	d	o/m-Tr
65,5 ppm	t	C-4	144,1 ppm	s	y-Tr

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3086, 3058, 3031	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2968, 2965	cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1449	cm^{-1}	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1074	cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Ether
773, 765, 746	cm^{-1}	s	C-Cl-Valenzschwingung, sym. und asym.
706, 700	cm^{-1}	s	C-Br-Valenzschwingung, sym. und asym.

Massenspektrum:

444/442	2/2 %	Molekülpeak
243	18 %	Ph_3C^+
91/89	100/25 %	$\text{M} - \text{Ph}_3\text{C}^+ - \text{CH}_2\text{O} - \text{HBr}$

Drehwerte:

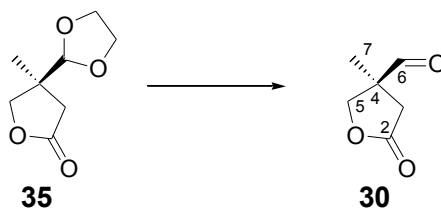
$c = 2,033$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,59	-0,59	-0,64	-1,11	-1,94

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	64,95	5,45
gefunden:	65,2	5,3

(S)-(-)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on (30)



Summenformel: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$

Molare Masse: 128,13 g/mol

Versuchsbeschreibung:

289 mg (1,68 mmol) des Acetals **35** werden in 15 ml THF gelöst und nach Zugabe von 7,5 ml 20 % iger Schwefelsäure 4 Tage auf RFT erhitzt. Das THF wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird mit 10 x 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und durch SC (CH/EE = 1/2, R_f = 0,34) gereinigt. Man erhält 93,6 mg (0,731 mmol, 43,5 % d. Th.) des Aldehyds **30** in Form einer farblosen Flüssigkeit, zusätzlich können 43,6 mg (0,253 mmol) des Edukts zurückgewonnen werden.

¹H-NMR-Spektrum (500,13 MHz, CDCl₃):

1,37 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-7)
2,35 ppm	d	1 H	² J = 17,7 Hz	CHH (C-3)
2,94 ppm	d	1 H	² J = 17,7 Hz	CHH (C-3)
4,00 ppm	d	1 H	² J = 9,5 Hz	CHH (C-5)
4,53 ppm	d	1 H	² J = 9,5 Hz	CHH (C-5)
9,58 ppm	s	1 H		CH C-6

¹³C-NMR-Spektrum (125,76 MHz, CDCl₃):

18,8 ppm	q	C-7	72,3 ppm	t	C-5
29,6 ppm	s	C-4	199,0 ppm	s	C-2
35,8 ppm	t	C-3	215,8 ppm	d	C-6

IR-Spektrum (KBr-Platte):

2976, 2935, 2881	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1780	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1730	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Aldehyd
1030	cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Lacton

Massenspektrum:

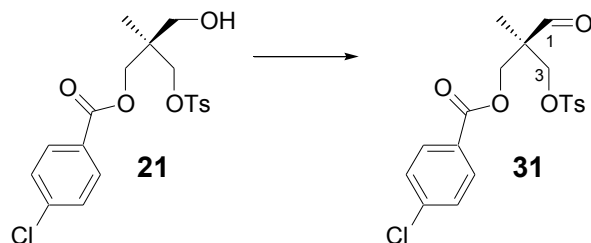
128	7 %	Molekülpeak, M ⁺
110	49 %	M ⁺ - H ₂ O

Drehwerte:

c = 83,8, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-10,14	-10,74	-13,48	-23,15	-36,04

**(R)-(+)-2-(p-Chlorbenzoyloxymethyl)-3-(p-toluolsulfonyloxy)-
2-methyl-propanal (31)**



Summenformel: C₁₉H₁₉O₆SCl

Molare Masse: 410,87 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 9,83 g (77,42 mmol) Oxalsäuredichlorid in 180 ml abs. Dichlormethan wird bei -75°C innerhalb von 1 h tropfenweise mit 13,20 g (168,9 mmol) DMSO in 30 ml abs. CH₂Cl₂ versetzt. Nach 30 min Rühren tropft man innerhalb von 1,5 h 29,06 g (70,38 mmol) des Alkohols **21** in 90 ml abs. CH₂Cl₂ zu, rührt weitere 20 min und versetzt dann tropfenweise mit 49 ml (351,9 mmol) abs. Triethylamin. Nach dem Erwärmen auf RT tropft man zügig 240 ml Wasser zu, extrahiert die wässrige Phase mit 150 ml CH₂Cl₂ und trocknet die vereinten organischen Extrakte mit Na₂SO₄. Nach gründlichem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 28,14 g (68,49 mmol, 97,3 % d. Th.) des Aldehyds **31** in Form eines DC-einheitlichen (R_F = 0,56, CH/EE = 1/1) Feststoffs vom F_p = 86,5-88,5°C.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

1,19 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,30 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
4,16 ppm	d	1 H ² J = 10,0 Hz	CH _H (C-4)
4,23 ppm	d	1 H ² J = 10,0 Hz	CH _H (C-4)
4,33 ppm	d	1 H ² J = 11,8 Hz	CH _H (C-3)
4,41 ppm	d	1 H ² J = 11,8 Hz	CH _H (C-3)
7,21 ppm	d	2 H ³ J = 8,3 Hz	H _{arom.} m-Ts
7,35 ppm	d	2 H ³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} m-pClBz
7,70-7,74 ppm	m	4 H	H _{arom.} o-Ts + o-pClBz
9,52 ppm	s	1 H	C-1

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

14,7 ppm	q	C-5	129,9 ppm	d	m-Ts
21,5 ppm	q	C-6	130,9 ppm	d	o/m-pClBz
50,2 ppm	s	C-2	131,9 ppm	s	p-Ts
63,8 ppm	t	C-4/3	139,9 ppm	s	p-pClBz
69,0 ppm	t	C-3/4	145,3 ppm	s	y-Ts
127,5 ppm	s	y-pClBz	164,7 ppm	s	C-7
127,9 ppm	d	o-Ts	199,9 ppm	s	C-1
128,8 ppm	d	m/o-pClBz			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3438 cm ⁻¹	w	Oberschwingung, Aldehyd
2725 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aldehyd
1730 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Aldehyd
1714 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1379, 1363, 1179 cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester

Massenspektrum:

411	0,1 %	Molekülpeak, M ⁺
210	34 %	M + H ⁺ - PhCl - Ph CH ₃
139	100 %	ClPhC ⁺ O, Basispeak
91	26 %	CH ₃ Ph ⁺

Drehwerte:

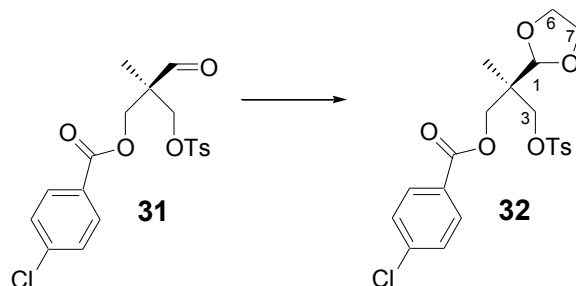
c = 2,000, T = 20°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+6,08	+6,30	+6,90	+8,60	-0,25

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	55,54	4,66
gefunden:	55,3	4,5

**(S)-(-)-2-(*p*-Chlorbenzoyloxymethyl)-1-ethylendioxy-2-methyl-
3-(*p*-toluolsulfonyloxy)-propan (**32**)**



Summenformel: C₂₁H₂₃O₇SCl

Molare Masse: 454,92 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,0 g (2,43 mmol) des Aldehyds **31**, 68,7 mg (0,49 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 0,2 ml Ethylenglycol in 50 ml abs. Benzol werden 24 h am Wasserabscheider auf RFT erhitzt. Nach beendeter Reaktion läßt man auf RT abkühlen, wäscht mit je 30 ml 10 %-Na₂CO₃-Lsg, Wasser und ges. NaCl-Lsg. und trocknet mit Na₂SO₄. Nach dem Einengen und Trocknen im Vakuum reinigt man durch SC (CH/EE = 3/1, R_F = 0,43, CH/EE = 2/1) und erhält 1,01 g (2,22 mmol, 91,4 % d. Th.) des Acetals **32** in Form eines farblosen Feststoffs vom F_p = 111,5-113,5°C.

Bei größeren Ansätzen (ca. 20 g) ist die Reinigung mittels SC wegen der geringen Löslichkeit des Acetals schwierig. Hier kann das Rohprodukt durch wiederholte Suspension in CH/EE = 10/1 und anschließender Vakuumfiltration gereinigt werden. Die Ausbeute verringert sich dann um ca. 15 %.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

1,00 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-5)
2,29 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-8)
3,77-3,83 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-6/7)
3,85-3,91 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-7/6)
4,04 ppm	d	1 H ² J = 9,6 Hz	CHH (C-4)
4,14 ppm	d	1 H ² J = 9,6 Hz	CHH (C-4)
4,19 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CHH (C-3)
4,26 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CHH (C-3)
4,79 ppm	s	1 H	CH (C-1)
7,18 ppm	d	2 H ³ J = 8,0 Hz	H _{arom.} m-Ts

7,35 ppm	d	2 H	$^3J = 8,5$ Hz	H _{arom.} m-pClBz
7,71 ppm	d	2 H	$^3J = 8,3$ Hz	H _{arom.} o-Ts
7,78 ppm	d	2 H	$^3J = 8,5$ Hz	H _{arom.} o-pClBz

¹³C-NMR-Spektrum:

13,7 ppm	q	C-5	128,3 ppm	s	y-pClBz
21,5 ppm	q	C-8	128,7 ppm	d	m/o-pClBz
42,2 ppm	s	C-2	129,7 ppm	d	m-Ts
65,1 ppm	t	C-4/6/7	130,9 ppm	d	o/m-pClBz
65,2 ppm	t	C-4/6/7	132,4 ppm	s	p-Ts
65,3 ppm	t	C-4/6/7	139,4 ppm	s	p-pClBz
70,6 ppm	t	C-3	144,8 ppm	s	y-Ts
104,0 ppm	d	C-1	165,0 ppm	s	C-9
127,9 ppm	d	o-Ts			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3093, 3074, 3051	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2908	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1716	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1360, 1294, 1178	cm ⁻¹	s	S=O-, S-O-Valenzschwingung, Sulfonsäureester
1090	cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum:

454	0,1 %	M ⁺ , Molekülpeak
139	41 %	CIPhC ⁺ O
91	13 %	CH ₃ Ph ⁺
73	100 %	(OCH ₂ CH ₂ O)C ⁺ H

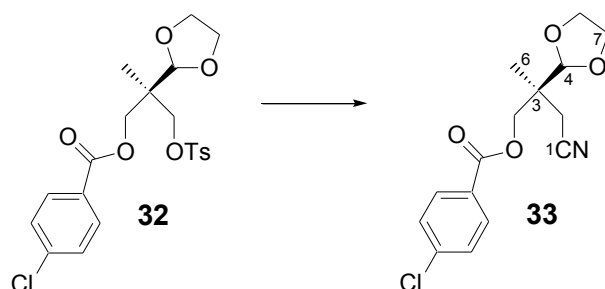
Drehwerte:

c = 2,009, T = 22°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-0,45	-0,30	-0,40	-0,80	-1,89

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	55,44	5,10
gefunden:	55,6	5,1

(S)-(+)-3-(p-Chlorbenzoyloxymethyl)-4-ethyldioxy-3-methyl-butannitril (33)Summenformel: C₁₅H₁₆O₄NCl

Molare Masse: 309,74 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Variante A:

6,52 g (14,33 mmol) des Tosylats **32** und 4,67 g (71,66 mmol) KCN in 70 ml trockenem DMF werden 4 Tage auf RFT erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT gießt man auf 100 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 100 ml MTBE. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2 x 100 ml Wasser und 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Man konzentriert im Vakuum, reinigt durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,62, CH/EE = 1/1) und erhält 1,81 g (5,83 mmol, 40,7 % d.Th.) des Nitrils **33** als farblose zähe Masse.

Variante B:

4,44 g (9,75 mmol) des Tosylats **32** und 5,33 g (34,12 mmol) Tetraethylammoniumcyanid werden in 80 ml CH₃CN suspendiert und 3 Tage auf RFT erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT versetzt man mit 200 ml EE und wäscht mit 3 x 100 ml Wasser und 100 ml ges. NaCl Lsg. und trocknet mit Na₂SO₄. Nach dem Einengen und Trocknen im Vakuum reinigt man durch SC (CH/EE = 2/1) und erhält 1,79 g (5,77 mmol, 59,2 % d. Th.) des Nitrils **33**.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆) :

0,99 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
2,04 ppm	s	2 H	CH ₂ (C-2)
3,13-3,18 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-7/8)
3,25-3,30 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-8/7)
4,20 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CH ₂ (C-5)
4,31 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	CH ₂ (C-5)
4,50 ppm	s	1 H	CH (C-4)
7,08 ppm	d	2 H ³ J = 8,5 Hz	H _{arom.} m-pClBz
7,93 ppm	d	2 H ³ J _{H,H} = 8,8 Hz	H _{arom.} o-pClBz

^{13}C -NMR-Spektrum (100,6 MHz, C_6D_6):

17,2 ppm	q	C-6	117,4 ppm	s	C-1
21,5 ppm	t	C-3	128,4 ppm	s	y-pClBz
40,3 ppm	s	C-3	129,0 ppm	d	m/o-pClBz
65,0 ppm	t	C-7/8	131,4 ppm	d	o/m-pClBz
65,2 ppm	t	C-8/7	139,6 ppm	s	p-pClBz
67,5 ppm	t	C-5	165,0 ppm	s	C-9
105,3 ppm	d	C-4			

IR-Spektrum (KBr Platten):

3090, 3075, 3067	cm^{-1}	w	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2964, 2902	cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2245	cm^{-1}	m	$\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung
1717	cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1098	cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum:

309	0,1 %	Molekülpeak, M
139	22 %	ClPhC^+O
73	100 %	$(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{C}^+\text{H}$, Basispeak

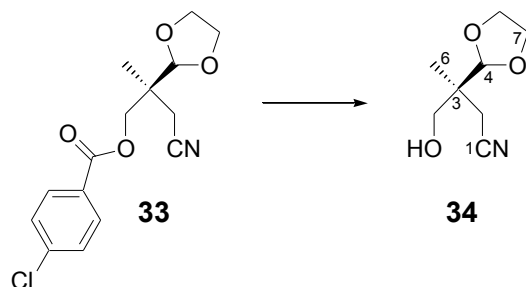
Drehwerte:

$c = 2,024$, $T = 21^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,69	+0,82	+0,89	+1,38	+1,83

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	58,16	5,21	4,52
gefunden:	58,0	5,1	4,3

(S)-(+)-4-Ethylendioxy-3-hydroxymethyl-3-methyl-butannitril (34)Summenformel: C₈H₁₃NO₃

Molare Masse: 171,19 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,17 g (3,78 mmol) des *p*-Chlor-Benzoats **33** werden in 18 ml THF gelöst und mit 1,9 ml (3,78 mmol) 2,008 M NaOH-Lsg. und 1,1 ml Methanol versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT versetzt man mit 30 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 15 ml EE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 15 ml Wasser, 2 x 15 ml 5 % NaOH- Lsg. und 15 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Filtrieren, Konzentrieren im Vakuum und Reinigen durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,19, CH/EE = 1/1) erhält man 370 mg (2,16 mmol, 57,2 % d.Th.) des Alkohols **34** als farblose Flüssigkeit vom K_p = 110°C (4,1·10⁻² mbar).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,95 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
2,15 ppm	d	1 H ² J = 16,6 Hz	<u>CH</u> H (C-2)
2,24 ppm	d	1 H ² J = 16,8 Hz	CH <u>H</u> (C-2)
3,18-3,20 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-7/8)
3,30-3,33 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-8/7)
3,47 ppm	d	1 H ² J = 11,3 Hz	<u>CH</u> H (C-5)
3,55 ppm	d	1 H ² J = 11,0 Hz	CH <u>H</u> (C-5)
4,49 ppm	s	1 H	CH (C-6)

¹H-NMR-Spektrum (500,13 MHz, CDCl₃):

0,99 ppm	s	3H	CH ₃ (C-6)
2,38 ppm	d	1H ² J = 17,0 Hz	<u>CH</u> H (C-2)
2,47 ppm	d	1H ² J = 16,7 Hz	CH <u>H</u> (C-2)
2,71 ppm	s	1H	<u>OH</u> , breit
3,44 ppm	d	1H ² J = 11,5 Hz	<u>CH</u> H (C-5)

3,57 ppm	d	1H	$^2J = 11,5 \text{ Hz}$	CHH (C-5)
3,77-3,84 ppm	m	2H		CH ₂ (C-7/8)
3,88-3,91 ppm	m	2H		CH ₂ (C-8/7)
4,66 ppm	s	1H		CH (C-4)

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, C₆D₆):

16,9 ppm	q	C-5	65,1 ppm	t	C8/7
20,5 ppm	t	C-2	65,8 ppm	t	C-5
41,0 ppm	s	C-3	106,4 ppm	d	C-4
64,8 ppm	t	C-7/8	118,1 ppm	s	C-1

¹³C-NMR-Spektrum (125,8 MHz, CDCl₃):

17,0 ppm	q	C-5	65,2 ppm	t	C8/7
20,1 ppm	t	C-2	65,7 ppm	t	C-5
40,7 ppm	s	C-3	106,3 ppm	d	C-4
64,8 ppm	t	C-7/8	117,9 ppm	s	C-1

IR-Spektrum (KBr-Platten):

3474 cm ⁻¹	s	O-H-Valenzschwingung, breit
2942, 2888 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2247 cm ⁻¹	m	C≡N-Valenzschwingung
1106 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum:

171	0,26 %	Molekülpeak, M ⁺
73	100 %	(OCH ₂ CH ₂ O)C ⁺ H, Basispeak
45	22 %	HOCH ₂ CH ₂ ⁺

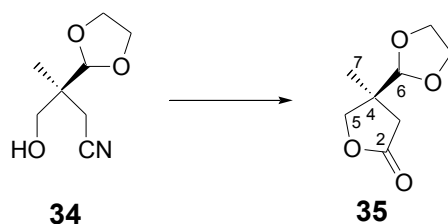
Drehwerte:

c = 2,044, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+0,64	+0,64	+0,73	+1,17	+1,71

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	56,13	7,65	8,18
gefunden:	55,9	7,5	7,9

(S)-(-)-4-Ethylendioxy-4-methyl-dihydrofuran-2-on (35)Summenformel: C₈H₁₂O₄

Molare Masse: 172,18 g/mol

Versuchsbeschreibung:

463 mg (2,70 mmol) des Nitrils **34** werden in 10,5 ml Ethanol und 13 ml 25 % KOH-Lsg. gelöst und 5 h auf RFT erhitzt. Anschließend entfernt man das Ethanol im Vakuum und säuert langsam mit 25 ml 20 % H₂SO₄-Lsg. auf pH 1 an. Die Lösung wird mit 1 x 30 ml und 2 x 20 ml Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Extrakte werden mit 30 ml Wasser und 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂O₄ getrocknet. Nach dem Trocknen bei ca. 40 mbar erhält man 240 mg (1,39 mmol, 51,6 % d. Th.) des Lactons **35** als farblose Flüssigkeit vom K_P ~ 280°C. R_F = 0,30 (CH/EE = 1/1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, C₆D₆):

0,80 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-7)
1,85 ppm	d	1 H ² J = 17,3 Hz	CHH (C-3)
2,48 ppm	d	1 H ² J = 17,3 Hz	CHH (C-3)
3,19-3,25 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-8/9)
3,30-3,36 ppm	m	2 H	CH ₂ (C-9/8)
3,47 ppm	d	1 H ² J = 9,0 Hz	CHH (C-5)
4,07 ppm	d	1 H ² J = 9,3 Hz	CHH (C-5)
4,22 ppm	s	1 H	CH (C-6)

¹³C-NMR-Spektrum (100,6 MHz, C₆D₆):

19,9 ppm	q	C-7	65,3 ppm	t	C-9/8
36,8 ppm	t	C-3	73,5 ppm	t	C-5
42,4 ppm	s	C-4	106,6 ppm	d	C-6
65,1 ppm	t	C-8/9	175,2 ppm	s	C-2

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2970, 2892	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1732	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1181, 1030	cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum:

171	1,6 %	M-H ⁺ , Molekülpeak
73	100 %	(OCH ₂ CH ₂ O)C ⁺ H, Basispeak
45	25 %	HOCH ₂ CH ₂ ⁺

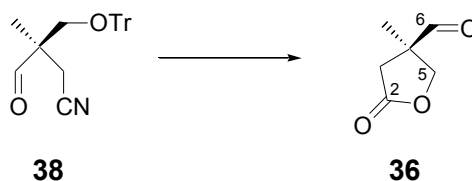
Drehwerte:

$c = 3,205$, $T = 20^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-0,22	-0,22	-0,28	-0,78	-

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	55,81	7,02
gefunden:	55,8	7,1

(R)-(+)-4-Formyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on (36)

Summenformel: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$

Molare Masse: 128,13 g/mol

Versuchsbeschreibung:

17,15 g (42,02 mmol) des Nitrils **38** werden mit 45 ml Wasser versetzt und im Eisbad gekühlt. Anschließend gibt man tropfenweise 20,2 ml konz. Schwefelsäure zu und erhitzt während 3 h auf RFT. Nach dem Abkühlen auf RT gießt man auf 150 ml Wasser und extrahiert mit 2 x 150 ml und 1 x 100 ml Et₂O. Die vereinten Diethyletherextrakte werden mit 2 x 50 ml Wasser extrahiert. Aus den vereinten wässrigen Phasen wird der gut wasser-

lösliche Aldehyd durch 3-tägige kontinuierliche Chloroformextraktion gewonnen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 3,77 g (29,42 mmol, 70 % d.Th.) des Lactons **36** in DC einheitlicher (R_F = 0,34, CH/EE = 1:2) Form als farblose viskose Flüssigkeit vom K_p = 76°C (3,5·10⁻¹ mbar).

¹H-NMR-Spektrum (599,83 MHz, D₂O):

1,10 ppm	s	3 H	CH ₃ (C-6)
2,36 ppm	d	1 H ² J = 18,2 Hz	CHH (C-2)
2,61 ppm	d	1 H ² J = 18,2 Hz	CHH (C-2)
4,00 ppm	d	1 H ² J = 9,7 Hz	CHH (C-4)
4,36 ppm	d	1 H ² J = 9,4 Hz	CHH (C-4)
4,91 ppm	s	1 H	CH C-5

¹³C-NMR-Spektrum (150,83 MHz, D₂O):

19,1 ppm	q	C-6	76,1 ppm	t	C-4
37,4 ppm	t	C-2	93,4 ppm	d	C-5
44,8 ppm	s	C-3	181,7 ppm	s	C-1

IR-Spektrum (nach mehrtägigem Stehen an der Luft, KBr-Platten):

3480 cm ⁻¹	s	O-H-Valenzschwingung, breit
2975, 2935, 2913 cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1771 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1029 cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Lacton

Drehwerte:

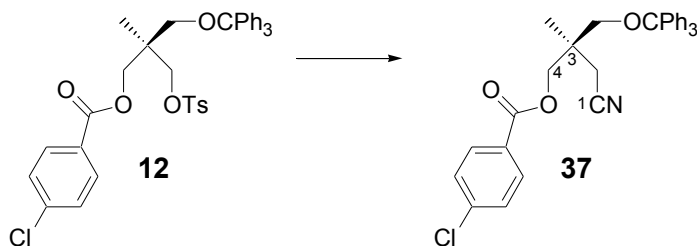
c = 2,023, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+41,40	+43,25	+49,78	+89,47	+155,40

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	56,24	6,29
gefunden:	56,0	5,9

Für weitere analytische Daten vergleiche Verbindung **30**.

(R)-(-)-4-(p-Chlorbenzoyloxy)-3-methyl-3-trityloxymethyl-butannitril (37)Summenformel: $C_{32}H_{28}O_3NCl$

Molare Masse: 510,02 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 15,0 g (22,89 mmol) des Tosylats **12** und 2,98 g (45,79 mmol) Kaliumcyanid in 180 ml trockenem DMF wird 2 Tage auf 115°C erhitzt. Anschließend läßt man auf RT abkühlen, gießt auf 250 ml Wasser und extrahiert mit 2 x 150 ml und 1 x 100 ml MTBE. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 150 ml Wasser und mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man das Nitril **37** ($R_F = 0,58$, CH/EE = 2/1) als farblosen Feststoff ($F_P = 131,5-133^\circ C$) in quantitativer Ausbeute.

 1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, C_6D_6):

0,78 ppm	s	3 H	CH_3 (C-6)
1,76 ppm	d	1 H $^2J = 16,6$ Hz	CHH (C-2)
1,91 ppm	d	1 H $^2J = 16,8$ Hz	CHH (C-2)
3,04 ppm	d	1 H $^2J = 9,0$ Hz	CHH (C-5)
3,07 ppm	d	1 H $^2J = 9,0$ Hz	CHH (C-5)
4,10 ppm	s	2 H	CH_2 (C-4)
6,99-7,03 ppm	m	3 H	$H_{arom.}$ p-Tr
7,07-7,13 ppm	m	8 H	$H_{arom.}$ m-Tr + m-pClBz
7,46 ppm	d	6 H $^3J = 7,3$ Hz	$H_{arom.}$ o-Tr
7,73 ppm	d	2 H $^3J = 8,5$ Hz	$H_{arom.}$ o-pClBz

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100,6 MHz, C_6D_6):

19,3 ppm	q	C-6	128,2 ppm	d	m/o-Tr
23,6 ppm	t	C-2	128,7 ppm	s	y-pClBz
38,0 ppm	s	C-3	128,9 ppm	d	m/o-pClBz
65,6 ppm	t	C-5	128,9 ppm	d	o/m-Tr

68,0 ppm	t	C-4	131,4 ppm	d	o/m-pClBz
87,1 ppm	s	C-8	139,5 ppm	s	p-pClBz
117,1 ppm	s	C-1	143,9 ppm	s	y-Tr
127,4 ppm	d	p-Tr	164,7 ppm	s	C-7

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

3087, 3059, 3032	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2964, 2943, 2925	cm ⁻¹	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2243	cm ⁻¹	m	C≡N-Valenzschwingung
1723	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäureester
1595, 1488, 1449	cm ⁻¹	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1116, 1091, 1077	cm ⁻¹	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum:

510	4 %	M ⁺ , Molekülpeak
259	26 %	Ph ₃ CO ⁺
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
165	24 %	PhC=(C ₆ H ₄)
139	27 %	ClPhC ⁺ O
105	21 %	PhC ⁺ =O

Drehwerte:

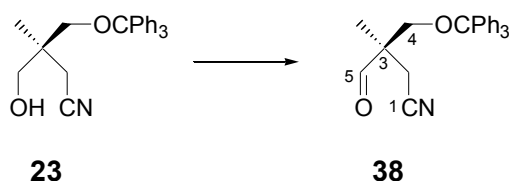
c = 2,040, T = 22°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-3,85	-3,82	-4,39	-7,08	-10,83

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	75,64	5,53	2,75
gefunden:	75,3	5,4	2,8

(R)-(-)-3-Formyl-3-methyl-4-trityloxy-butannitril (38)



Summenformel: C₂₅H₂₃O₂N

Molare Masse: 369,46

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung von 2,12 g (16,70 mmol) Oxalsäuredichlorid in 70 ml abs. CH_2Cl_2 wird bei -75°C tropfenweise innerhalb von 1 h mit 2,85 g (36,44 mmol) trockenem DMSO in 20 ml abs. CH_2Cl_2 versetzt. Nach weiteren 20 min tropft man innerhalb von 2,5 h 5,64 g (15,18 mmol) des Alkohols **23** in 30 ml abs. CH_2Cl_2 zu, rührt 1 h und tropft schließlich innerhalb von 30 min 10,6 ml (75,91 mmol) abs. Triethylamin zu. Nach dem Erwärmen auf RT versetzt man zügig mit 50 ml Wasser, trennt die Phasen, extrahiert die wässrige mit 50 ml Dichlormethan und trocknet die vereinten organischen Extrakte mit Na_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und gründlichem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 5,50 g (14,87 mmol, 98 % d. Th.) des Aldehyds **38** als farbloses zähes Öl in DC-einheitlicher ($R_F = 0,71$, CH/EE = 1/1) Form.

 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500,13 MHz, C_6D_6):

0,49 ppm	s	3 H		CH_3 (C-6)
2,17 ppm	d	1 H	$^2\text{J} = 17,0$ Hz	CHH (C-2)
2,34 ppm	d	1 H	$^2\text{J} = 17,0$ Hz	CHH (C-2)
3,12 ppm	s	2 H		CH_2 (C-5)
7,04-7,07 ppm	m	3 H		$\text{H}_{\text{arom.}}$ p-Tr
7,13-7,16 ppm	m	6 H		$\text{H}_{\text{arom.}}$ m-Tr
7,40 ppm	d	6 H	$^3\text{J} = 8,3$ Hz	$\text{H}_{\text{arom.}}$ o-Tr
8,9 ppm	s	1 H		CH (C-4)

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (125,76 MHz, C_6D_6):

15,5 ppm	q	C-6	127,5 ppm	d	p-Tr
20,1 ppm	t	C-2	127,3 ppm	d	m/o-Tr
48,6 ppm	s	C-3	127,9 ppm	d	o/m-Tr
64,7 ppm	t	C-5	148,2 ppm	s	y-Tr
87,1 ppm	s	C-7	199,4 ppm	s	C-4
116,8 ppm	s	C-1			

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

3088, 3060, 3033 cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, Aromat
2970, 2928, 2873 cm^{-1}	m	C-H-Valenzschwingung, ges. C
2247 cm^{-1}	m	$\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung
1732 cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Aldehyd
1491, 1449 cm^{-1}	s	C=C-Valenzschwingung, Aromat
1090, 1076 cm^{-1}	s	C-O-Valenzschwingung, Ether

Massenspektrum:

369	24 %	M ⁺ , Molekülpeak
292	24 %	M ⁺ - Ph
259	26 %	Ph ₃ C ⁺ O
243	100 %	Ph ₃ C ⁺ , Basispeak
183	22 %	Ph ₂ CO ⁺ H
165	43 %	PhC=(C ₆ H ₄)
105	48 %	PhC ⁺ =O

Drehwerte:

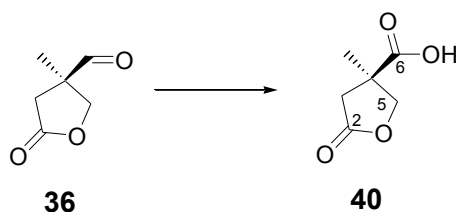
c = 2,108, T = 21°C, CH₂Cl₂

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-5,77	-5,81	-6,02	-3,89	+15,61

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	81,27	6,27	3,79
gefunden:	81,2	6,4	3,9

(S)-(+)-4-Carboxy-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on, (b-Methylparaconsäure) (40)



Summenformel: C₆H₈O₄

Molare Masse: 144,13 g/mol

Versuchsbeschreibung:

435,3 mg (3,40 mmol) des Aldehyds **36** werden in 50 ml Aceton gelöst und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung aus 849,2 mg (8,49 mmol) CrO₃ und 0,72 ml konz. H₂SO₄ in 2,8 ml Wasser versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei RT. Anschließend versetzt man mit 60 ml ges. NaCl-Lsg. und extrahiert mit 3 x 60 ml Et₂O. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 3 x 60 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Man filtriert, konzentriert im Vakuum und reinigt durch

adsorptive Filtration ($R_F = 0,14$, CH/EE = 1/2). Die erhaltene Säure **40** (290,2 mg, ca. 60 % d. Th.) ist auch nach der Kugelrohrdestillation ($p = 9 \cdot 10^{-2}$ mbar, $T \approx 90^\circ\text{C}$) nicht frei von Verunreinigungen.

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400,13 MHz, C_6D_6):

0,87 ppm	s	3 H	CH_3 (C-7)
1,87 ppm	d	1 H $^2J = 17,3$ Hz	CHH (C-3)
2,72 ppm	d	1 H $^2J = 17,3$ Hz	CHH (C-3)
3,39 ppm	d	1 H $^2J = 9,3$ Hz	CHH (C-5)
4,15 ppm	d	1 H $^2J = 9,0$ Hz	CHH (C-5)
9,13 ppm	s	1 H	COOH (breit)

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100,61 MHz, C_6D_6):

21,4 ppm	q	C-7	74,6 ppm	t	C-5
30,2 ppm	s	C-4	174,5 ppm	s	C-2
38,5 ppm	t	C-3	178,3 ppm	s	C-6

IR-Spektrum (KBr-Platten):

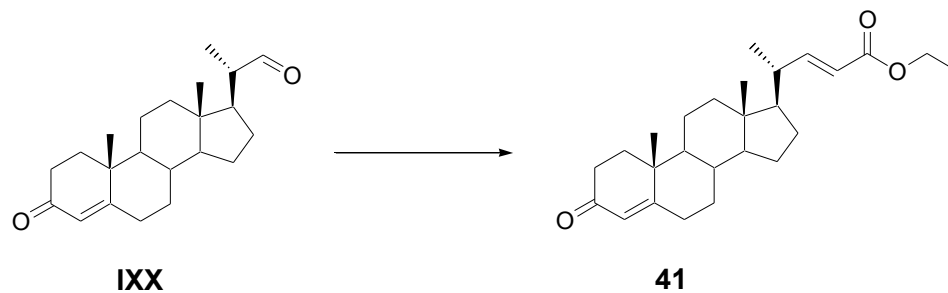
3502 cm^{-1}	vs	OH-breit
2966, 2917 cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung, ges. C
1781 cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Lacton
1699 cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, Carbonsäure

Drehwerte:

$c = 2,232$, $T = 20^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+12,9	+13,5	+15,4	+26,7	+42,7

(20R,22E)-3-Oxo-chola-4,22-dien-24-säureethylester (41)



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3$

Molare Masse: 398,58 g/mol

Versuchsbeschreibung:

1,80 g NaH (45 mmol; 60 % ig in Öl) werden in 150 ml abs. THF suspendiert und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung aus 10,31 g (45 mmol) Triethylphosphonacetat in 80 ml abs. THF versetzt. Nach vollständiger Zugabe rührt man die trübe viskose Lösung bei RT bis zum Ende der Gasentwicklung, tropft dann 9,85 g (30 mmol) des Aldehyds **IXX** in 100 ml abs. THF zu und läßt über Nacht rühren. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wird die wässrige Phase mit 2 x 60 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2 x 70 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 70 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Konzentration unter vermindertem Druck und Trocknen im Ölpumpenvakuum liefert 11,85 g (29,7 mmol, 99 % d. Th.) des Ethylester **41** als leicht gelb gefärbten Feststoff (F_p = 155-157°C), der ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

Eine analytische Probe erhält man durch SC (CH/EE = 2/1, R_F = 0,21).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

0,70 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-18)
1,04 ppm	d	3 H	³ J = 6,8 Hz	CH ₃ (C-21)
1,13 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-19)
1,23 ppm	t	3 H	³ J = 7,0 Hz	CH ₃ (C-25)
0,7-2,4 ppm	m	21 H		nicht zugeordnete Protonen
4,12 ppm	q	2 H	³ J = 7,0 Hz	CH ₂ (C-24)
5,66 ppm	s	1 H		CH (C-4)
5,68 ppm	d	1 H	³ J = 15,1 Hz	CH (C-23)
6,77 ppm	dd	1 H	³ J = 8,8 Hz ³ J = 15,6 Hz	CH (C-22)

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

12,1 ppm	q	C-18	39,3 ppm	t	C-12
14,2 ppm	q	C-26	39,6 ppm	d	C-20
17,3 ppm	q	C-19	42,6 ppm	s	C-13
19,1 ppm	q	C-21	53,6 ppm	d	C-9
20,9 ppm	t	C-11	54,7 ppm	d	C-14
24,1 ppm	t	C-15	55,6 ppm	d	C-17
28,0 ppm	t	C-16	60,0 ppm	t	C-25
31,8 ppm	t	C-1	119,0 ppm	d	C-23
32,8 ppm	t	C-6	123,7 ppm	d	C-4
33,9 ppm	t	C-7	154,3 ppm	d	C-22
35,5 ppm	d	C-8	166,9 ppm	s	C-24
35,6 ppm	t	C-2	171,3 ppm	s	C-5
38,5 ppm	s	C-10	199,4 ppm	s	C-3

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2940, 2908, 2850	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung
1721	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β -unges. Carbonsäureester
1676	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β -unges. Keton
1652, 1614	cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, α,β -unges. Carbonylverb.
1237	cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum:

398	70 %	Molekülpeak, M ⁺
271	55 %	M ⁺ - Seitenkette
243	87 %	D-Ringfragmentierung (C ₁₇ H ₂₃ O)
124	100 %	A-Ringfragment (C ₈ H ₁₁ O)

Drehwerte:

c = 0,28, T = 21°C, CHCl₃

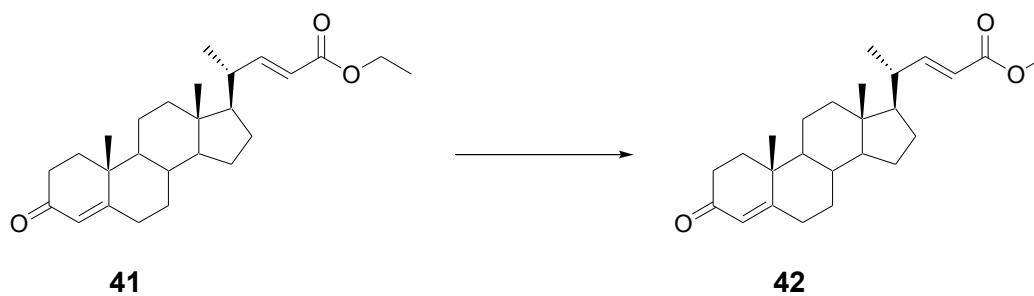
λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+54,6	+56,8	+63,6	+95,4	-51,8

c = 0,12, T = 21°C, EtOH

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+70,8	+73,3	+81,7	+122,5	-35,0

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	78,35	9,61
gefunden:	78,2	9,6

(20R,22E)-3-Oxochola-4,22-dien-24-säuremethylester (42)

Summenformel: C₂₅H₃₆O₃

Molare Masse: 384,55 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 11,96 g (30 mmol) des Ethylesters **41** und 1,14 g (6,0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 300 ml abs. Methanol wird 2 Tage auf RFT erhitzt. Anschließend wird das Methanol im Vakuum vollständig entfernt und der Rückstand in 250 ml EE und 100 ml Wasser aufgenommen. Die organischen Extrakte werden mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x), Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhält den 11,46g (30 mmol, quant.) des Methyllesters **42** als farblosen Feststoff (F_P = 146,5-148,5°C), R_F = 0,30, (CH/EE = 2/1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

0,71 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-18)
0,87-1,24 ppm	m	7 H		nicht zugeordnete Protonen
1,05 ppm	d	3 H	³ J = 6,5 Hz	CH ₃ (C-21)
1,15 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-19)
1,38-2,43 ppm	m	14 H		nicht zugeordnete Protonen
3,68 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-25)
5,69 ppm	s	1 H		CH (C-4)
5,71 ppm	d	1 H	³ J = 15,6 Hz	CH (C-23)
6,79 ppm	dd	1 H	³ J = 9,0 Hz ³ J = 15,6 Hz	CH (C-22)

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

12,1 ppm	q	C-18	39,6 ppm	d	C-20
17,3 ppm	q	C-19	42,6 ppm	s	C-13
19,1 ppm	q	C-21	51,3 ppm	q	C-25
20,9 ppm	t	C-11	53,6 ppm	d	C-9
24,1 ppm	t	C-15	54,7 ppm	d	C-14
28,0 ppm	t	C-16	55,5 ppm	d	C-17
31,8 ppm	t	C-1	118,6 ppm	d	C-23
32,8 ppm	t	C-6	123,7 ppm	d	C-4
33,9 ppm	t	C-7	154,6 ppm	d	C-22
35,5 ppm	d	C-8	167,3 ppm	s	C-24
35,6 ppm	t	C-2	171,2 ppm	s	C-5
38,5 ppm	s	C-10	199,3 ppm	s	C-3
39,3 ppm	t	C-12			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2945, 2908, 2869 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung
1731 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonsäureester
1672 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β-unges. Keton
1654, 1612 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonylverb.
1236 cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum:

384	100 %	Molekülpeak, Basispeak
271	73 %	M ⁺ - Seitenkette
229	38 %	ABC-Ringfragment (C ₁₆ H ₂₁ O)
124	61 %	A-Ringfragment (C ₈ H ₁₁ O)

Massenspektrum (ESI):

384	100 %	[M+1]
-----	-------	-------

Drehwerte:

c = 0,28, T = 20°C, CHCl₃

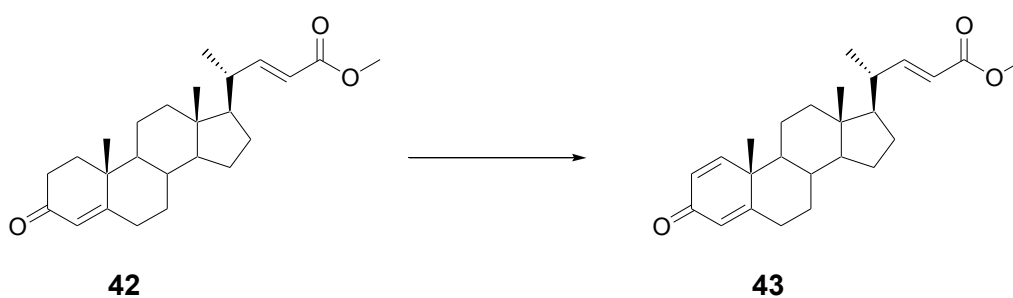
λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+54,5	+56,1	+64,5	+96,3	-60,2

c = 0,12, T = 20°C, EtOH

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+61,3	+62,5	+70,0	+101,3	-37,5

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	78,08	9,44
gefunden:	78,1	9,3

(20R,22E)-3-Oxochola-1,4,22-trien-24-säuremethylester (43)

Summenformel: C₂₅H₃₄O₃

Molare Masse: 382,54 g/mol

Versuchsbeschreibung:

6,0 g (15,6 mmol) des Enons **42** und 4,53 g (20,0 mmol) DDQ werden in 175 ml abs. Toluol gelöst und 24 h auf RFT erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT filtriert man und wäscht ca. 10 x mit je 50 ml 1 % KOH-Lsg., 3 x mit je 50 ml Wasser und schließlich 2 x mit je 50 ml ges. NaCl-Lsg. und trocknet mit Na₂SO₄. Man konzentriert im Vakuum, reinigt durch SC (CH/EE = 2/1; R_F = 0,30) und erhält das dehydrierte Produkt **43** als blassgelben Feststoff. Kristallisation aus Cyclohexan liefert Kristalle (F_P = 167,5-168,5°C), die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃):

0,73 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-18)
1,03 ppm	d	3 H	³ J = 6,5 Hz	CH ₃ (C-21)
1,18 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-19)
0,98-1,25 ppm	m	7 H		nicht zugeordnete Protonen
1,53-2,47 ppm	m	10 H		nicht zugeordnete Protonen
3,67 ppm	s	3 H		CH ₃ (C-25)
5,70 ppm	d	1 H	³ J = 15,8 Hz	CH (C-23)
6,02 ppm	s	1 H		CH (C-4)
6,18 ppm	d	1 H	³ J = 10,0 Hz	CH (C-2)
6,77 ppm	dd	1 H	³ J = 9,0 Hz	CH (C-22)
			³ J = 15,8 Hz	
7,00 ppm	d	1 H	³ J = 10,0 Hz	CH (C-1)

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃):

12,2 ppm	q	C-18	51,3 ppm	q	C-25
18,6 ppm	q	C-19	52,2 ppm	d	C-9
19,1 ppm	q	C-21	54,7 ppm	d	C-14
22,7 ppm	t	C-11	55,2 ppm	d	C-17
24,3 ppm	t	C-15	118,7 ppm	d	C-23
27,9 ppm	t	C-16	123,8 ppm	d	C-4
32,8 ppm	t	C-6	127,4 ppm	d	C-2
33,5 ppm	t	C-7	154,5 ppm	d	C-22
35,4 ppm	d	C-8	155,8 ppm	d	C-1
39,2 ppm	t	C-12	167,3 ppm	s	C-24
39,6 ppm	d	C-20	169,2 ppm	s	C-5
42,9 ppm	s	C-13	186,3 ppm	s	C-3
43,5 ppm	s	C-10			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2972-2849 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung
1730 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonsäureester
1667 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonsäureester
1623, 1601 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonylverb.
1268, 1235 cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum (ESI):

383	12 %	[M+1]
424	100 %	M + Na + H ₂ O

Drehwerte:c = 0,279, T = 22°C, CHCl₃

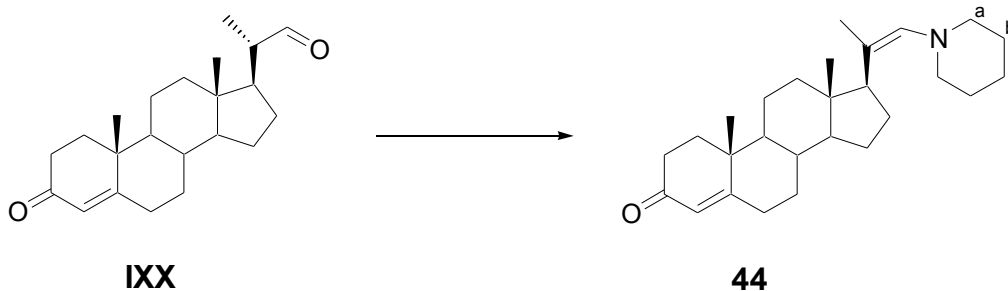
λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-16,8	-18,3	-19,7	-45,2	-267,4

c = 0,12, T = 20°C, EtOH

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	-19,6	-26,3	-28,8	-47,1	-171,7

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	78,08	9,44
gefunden:	77,9	9,5

22-(N-Piperidyl)-23,24-bisnorchola-4,20(22)-dien-3-on (44)Summenformel: C₂₇H₄₁NO

Molare Masse: 395,62 g/mol

Versuchsbeschreibung:

3,28 g (10,0 mmol) des Aldehyds **IXX** und 1,02 g (12,0 mmol) Piperidin werden in 60 ml abs. Toluol gelöst und 2,5 h am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend läßt man auf RT abkühlen, konzentriert die Lösung im Vakuum und trocknet den orangefarbenen Rückstand im Ölpumpenvakuum. Das Rohprodukt wird mehrfach bei 0°C mit abs. Methanol behandelt. Nach erneutem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 2,29 g (5,8 mmol,

58 % d. Th.) des Enamins **44** als beigefarbenen Feststoff, der uneinheitlich im Bereich 98-103°C schmilzt, $R_f = 0,34$ (CH/EE = 2/1).

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400,13 MHz, CDCl_3):

0,53 ppm	s	3 H	CH_3 (C-18)
0,86-1,11 ppm	m	5 H	nicht zugeordnete Protonen
1,14 ppm	s	3 H	CH_3 (C-19)
1,37-2,00 ppm	m	17 H	nicht zugeordnete Protonen
1,64 ppm	s	3 H	CH_3 (C-21)
5,38 ppm	s	1 H	CH (C-22)
5,68 ppm	s	1 H	CH (C-4)

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100,61 MHz, CDCl_3):

13,0 ppm	q	C-18	38,2 ppm	t	C-12
17,1 ppm	q	C-19	38,6 ppm	s	C-10
17,3 ppm	q	C-21	43,4 ppm	s	C-13
20,9 ppm	t	C-11	54,0 ppm	d	C-9
24,0 ppm	t	C-15	54,1 ppm	d	C-a
24,1 ppm	t	C-c	55,1 ppm	d	C-14
24,2 ppm	t	C-b	56,6 ppm	d	C-17
25,8 ppm	t	C-16	123,4 ppm	s	C-20
31,9 ppm	t	C-1	123,7 ppm	d	C-4
32,9 ppm	t	C-6	138,1 ppm	d	C-22
33,9 ppm	t	C-7	171,4 ppm	s	C-5
35,6 ppm	t	C-2	199,5 ppm	s	C-3
35,8 ppm	d	C-8			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2950, 2938 cm^{-1}	s	C-H-Valenzschwingung
1670 cm^{-1}	s	C=O-Valenzschwingung, α,β -unges. Keton
1615 cm^{-1}	m	C=C-Valenzschwingung, α,β -unges. Keton

Massenspektrum:

395	72 %	Molekülpeak
164	100 %	AB-Ringfragment ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$)
124	20 %	Seitenkette
84	15 %	Piperidin-Rest ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$)

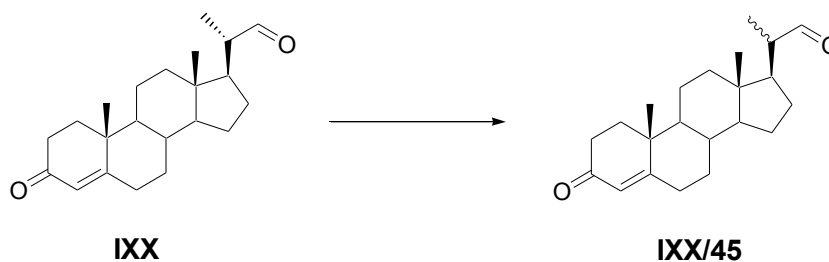
Drehwerte:

$c = 0,28$ T = 22°C, CHCl_3

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+62,5	+63,6	+73,9	+120,9	-

CH-Analyse:

	C	H	N
berechnet:	81,97	10,45	3,54
gefunden:	81,9	10,5	3,7

3-Oxo-23,24-dinorchol-4-en-22-al (IXX/45)Summenformel: C₂₂H₃₂O₂

Molare Masse: 328,49

Versuchsbeschreibung:

6,57 g (20 mmol) des (20*S*)-Aldehyds **IXX** werden in 320 ml Ethanol, 64 ml konz. H₂SO₄ und 64 ml Wasser gelöst und 20 min auf RFT erhitzt. Anschließend gießt man in einem Schub auf 400 g Eis und extrahiert mit 1 x 350 und 2 x 150 ml Et₂O. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 3 x 150 ml Wasser und mit 150 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Konzentrieren im Vakuum erhält man das Gemisch der epimeren Aldehyde im Verhältnis **IXX/45** = 1/2 als farblosen Feststoff vom F_p = 124-126°C, R_f = 0,36 (CH/EE = 2/1).

¹H-NMR-Spektrum (400,13 MHz, CDCl₃)*:

0,66 ppm	s	4 H	CH ₃ (C*-18)
0,71 ppm	s	2 H	CH ₃ (C-18)
0,94 ppm	d	4 H	³ J = 6,8 Hz CH ₃ (C*-21)
1,07 ppm	d	2 H	³ J = 6,8 Hz CH ₃ (C-21)
1,11 ppm	s	4 H	CH ₃ (C*-19)
1,13 ppm	s	2 H	CH ₃ (C-19)
0,66-1,23 ppm	m	4 H	nicht zugeordnete Protonen
1,26-2,45 ppm	m	18 H	nicht zugeordnete Protonen
5,67 ppm	s	2 H	CH (C*-4 und C-4)
9,47 ppm	d	1,3 H	³ J = 5,0 Hz CH (C*-22)
9,51 ppm	d	0,7 H	³ J = 3,5 Hz CH (C-22)

* Ein Stern markiert ein Atom von **43**

¹³C-NMR-Spektrum (100,61 MHz, CDCl₃)*:

12,2 ppm	q	C-18	38,5 ppm	s	C-10
12,8 ppm	q	C*-18	39,2 ppm	t	C-12, C*-12
13,3 ppm	q	C-21	42,1 ppm	s	C*-13
13,5 ppm	q	C*-21	42,9 ppm	s	C-13
17,3 ppm	q	C-19, C*-19	48,7 ppm	d	C*-17
20,6 ppm	t	C*-11	49,3 ppm	d	C-17
20,8 ppm	t	C-11	50,8 ppm	d	C-20
23,7 ppm	t	C*-15	51,6 ppm	d	C*-20
24,4 ppm	t	C-15	53,6 ppm	d	C-9, C*-9
26,3 ppm	t	C*-16	55,0 ppm	d	C-14
26,9 ppm	t	C-16	55,2 ppm	d	C*-14
31,8 ppm	t	C-1, C*-1	123,8 ppm	d	C-4, C*-4
32,7 ppm	t	C-6, C*-6	171,1 ppm	s	C-5, C*-5
33,8 ppm	t	C-7, C*-7	199,5 ppm	s	C-3
35,4 ppm	d	C*-8	199,5 ppm	s	C*-3
35,5 ppm	d	C-8	204,8 ppm	d	C-22
35,6 ppm	t	C-2, C*-2	205,6 ppm	s	C*-22
38,1 ppm	s	C*-10			

* Ein Stern markiert ein Atom von **43**

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2934, 2869, 2850 cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung
1727 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, Aldehyd
1668 cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β-unges. Keton
1613 cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, α,β-unges. Carbonylverb.

Massenspektrum (ESI):

329 100 % [M+1]

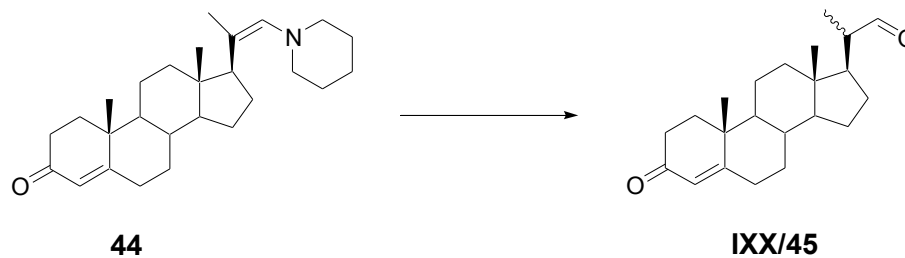
Drehwerte:

c = 0,283, T = 22°C, CHCl₃

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+94,8	+98,9	+112,1	+180,0	+61,3

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	80,44	9,82
gefunden:	80,2	9,8

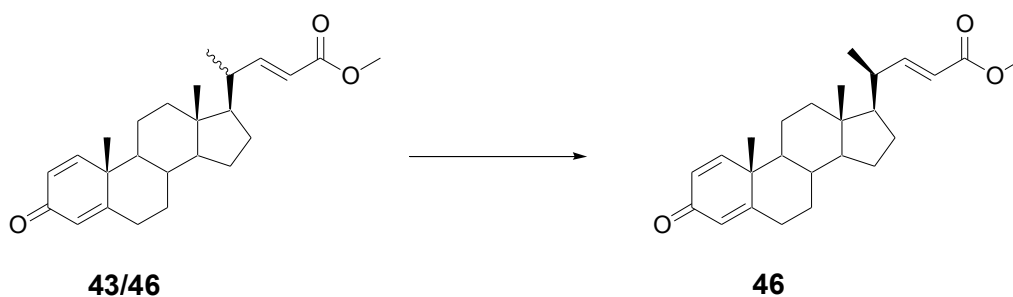
3-Oxo-23,24-dinorchol-4-en-22-al (IXX/45)Summenformel: $C_{22}H_{32}O_2$

Molare Masse: 328,49 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Eine Lösung aus 2,21 g (5,57 mmol) des Enamins **44** in 20 ml abs. Toluol wird bei RT in eine gesättigte Lösung von HCl (g) in abs. Et₂O gegossen. Dabei fällt das Hydrochlorid als gelb gefärbter Feststoff aus, der im Vakuum filtriert und im Exsikkator getrocknet wird ($F_p = 138-142^\circ\text{C}$). Beim Lösen des Hydrochlorids in 300 ml Wasser fällt das Gemisch der epimeren Aldehyde **IXX/45** als weißer voluminöser Niederschlag aus, der im Ölpumpenvakuum getrocknet wird. Das Verhältnis der Aldehyde, bestimmt mit der ¹H-NMR-Spektroskopie, beträgt ca. 1/1.

Analytische Daten sind bei der Darstellung des epimeren Gemischs über das Enol zu finden.

(20*S*,22*E*)-3-Oxo-chola-1,4,22-trien-24-säuremethylester (46)Summenformel: $C_{25}H_{34}O_3$

Molare Masse: 382,54 g/mol

Versuchsbeschreibung:

Die Synthese des (20*S*)-Methylesters **46** folgt derjenigen, die für den (20*R*)-Methylester **43** beschrieben wurde, hier allerdings startet man mit einem 1/2-Gemisch der epimeren Aldehyde **IXX/45**. Das erhaltene Rohprodukt **43/46** wird durch SC (CH/EE = 2/1, $R_f = 0,30$) gereinigt und nach einmaliger Kristallisation aus Cyclohexan erhält man **43**. Die Mutterlauge wird eingengt und der erhaltene Feststoff 4 x aus Cyclohexan umkristallisiert. Die letzte Kristallisation erfolgt unter Zugabe von Aktivkohle und nach dem Stehen über Nacht bei RT erhält man **46** als feine Nadeln ($F_p = 138-139^\circ\text{C}$), die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400,13 MHz, CDCl_3):

0,66 ppm	s	3 H		CH_3 (C-18)
0,94 ppm	d	3 H	$^3J = 6,5 \text{ Hz}$	CH_3 (C-21)
1,17 ppm	s	3 H		CH_3 (C-19)
0,93-1,25 ppm	m	6 H		nicht zugeordnete Protonen
1,50-2,46 ppm	m	11 H		nicht zugeordnete Protonen
3,69 ppm	s	3 H		CH_3 (C-25)
5,74 ppm	d	1 H	$^3J = 15,5 \text{ Hz}$	CH (C-23)
6,02 ppm	s	1 H		CH (C-4)
6,17 ppm	d	1 H	$^3J = 10,0 \text{ Hz}$	CH (C-2)
6,81 ppm	dd	1 H	$^3J = 10,0 \text{ Hz}$	CH (C-22)
			$^3J = 15,5 \text{ Hz}$	
6,98 ppm	d	1 H	$^3J = 10,0 \text{ Hz}$	CH (C-1)

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100,61 MHz, CDCl_3):

12,3 ppm	q	C-18	51,4 ppm	q	C-25
18,6 ppm	q	C-19	52,3 ppm	d	C-9
20,0 ppm	q	C-21	55,1 ppm	d	C-14
22,5 ppm	t	C-11	55,7 ppm	d	C-17
24,1 ppm	t	C-15	118,7 ppm	d	C-23
27,5 ppm	t	C-16	123,8 ppm	d	C-4
32,8 ppm	t	C-6	127,4 ppm	d	C-2
33,5 ppm	t	C-7	155,3 ppm	d	C-22
35,4 ppm	d	C-8	155,9 ppm	d	C-1
38,4 ppm	t	C-12	167,2 ppm	s	C-24
39,9 ppm	d	C-20	169,2 ppm	s	C-5
42,6 ppm	s	C-13	186,4 ppm	s	C-3
43,5 ppm	s	C-10			

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

2972-2849	cm ⁻¹	s	C-H-Valenzschwingung
1730	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β -unges. Carbonsäureester
1667	cm ⁻¹	s	C=O-Valenzschwingung, α,β -unges. Carbonsäureester
1623, 1601	cm ⁻¹	m	C=C-Valenzschwingung, α,β -unges. Carbonylverb.
1268, 1235	cm ⁻¹	m	C-O-Valenzschwingung

Massenspektrum (ESI):

383	12 %	[M+1]
424	100 %	M + Na + H ₂ O

Drehwerte:

$c = 0,279$, $T = 22^\circ\text{C}$, CHCl_3

λ/nm	589	578	546	436	365
$[\alpha]$	+90,7	+96,1	+113,0	+260,8	-

CH-Analyse:

	C	H
berechnet:	80,44	9,82
gefunden:	80,2	9,8

Literaturverzeichnis

- ¹ R. A. Aitken, S. N. Kilényi *Asymmetric Synthesis*, First Edition, Chapman Hall, London (1992).
- ² D. Seebach, H.-O. Kalinowski *Nachr. Chem. Techn.* **24** (1976) 415.
- ³ D. Enders, R. W. Hoffmann *Chemie in unserer Zeit* **6** (1985) 177.
- ⁴ A. Fischli *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **25** (1977) 390.
- ⁵ J. B. Jones *Tetrahedron* **42** (1986) 3351.
- ⁶ Eine Übersicht solcher Verbindungen findet sich bei
J. W. Scott in *Asymmetric Synthesis* Vol 4, J. D. Morrison and J. W. Scott, eds, Academic Press (1984), Chapter 1.
- ⁷ S. Hanessian *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach* Pergamon Press, Oxford (1983).
- ⁸ J. Ehrler, D. Seebach *Liebigs Ann. Chem.* (1990) 379.
- ⁹ a) H. Heidel, G. Huttner, G. Helmchen *Z. Naturforsch.* **48 b** (1993) 1681.
b) A. Muth, G. Reinhard, G. Huttner, T. Seitz, T. Klein, L. Zsolnai *Z. Naturforsch.* **49b** (1994) 889.
c) H. Heidel, G. Huttner, L. Zsolnai *Z. Naturforsch.* **50 b** (1995) 729.
d) G. Reinhard, R. Soltek, G. Huttner, A. Barth, O. Walter, L. Zsolnai *Chem. Ber.* **129** (1996) 97.
- ¹⁰ J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, T. R. Ward *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 6151.
- ¹¹ a) G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2003.
b) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III *Angew. Chem.* **102** (1990) 119.
c) H. B. Meikelburger, W. Jaworek, F. Vögtle *Angew. Chem.* **104** (1992) 1609.
- ¹² P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. K. Gawronski *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2501.
- ¹³ a) M. Schneider, N. Engel, H. Boensmann *Angew. Chem.* **96** (1984) 54.
b) F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik *Tetrahedron* **41** (1985) 1347.
c) F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4957.
d) M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1250.

-
- ¹⁴ H. Heidel, G. Huttner, R. Vogel, G. Helmchen *Chem. Ber.* **127** (1994) 271.
- ¹⁵ J. M. Gardiner, P. Mather, R. Morjan, R. G. Pritchard, J. E. Warren, M. L. Cooper, A. El-Rahman, S. Ferwanah, O. S. Abu-Tiem *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 2091.
- ¹⁶ A. C. Coxon, J. F. Stoddart *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1977) 767.
- ¹⁷ R. F. Nassar, C. H. Issidorides *J. Org. Chem.* **24** (1959) 1832.
- ¹⁸ Y. Wang, C. Wong *J. Org. Chem.* **53** (1998) 3127.
- ¹⁹ a) M. Degueil-Castaing, B. de Jeso, S. Drouillard, B. Maillard *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 953.
b) Y. Wang, J. J. Lalonde, M. Momongan, D. E. Bergbreiter, C. Wong *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 953.
- ²⁰ Übersichten finden sich unter anderem in:
a) W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz *Synthesis* (1991) 1049.
b) K. Faber, S. Riva *Synthesis* (1992) 895.
c) S. Roberts *Biocatalysts for fine chemical synthesis* (1999) John Wiley & Sons.
- ²¹ T. Hagen *Dissertation Universität Dortmund* (2000).
- ²² M. Rejzek *Post-Doc Aufenthalt Universität Dortmund* (1999-2000).
- ²³ S. K. Chaudhary, O. Hernandez *Tetrahedron Lett.* **42** (1979) 95.
- ²⁴ C. C. Leznoff, S. M. Marcuccio, S. Greenberg, A. B. P. Lever, K. B. Tomer *Can. J. Chem.* **63** (1985) 623.
- ²⁵ a) M. Raban, K. Mislow *Tetrahedron Lett.* (1965) 4249.
b) J. Jacobus, M. Raban, K. Mislow *J. Org. Chem.* **33** (1968) 1142.
- ²⁶ E. L. Eliel, S. H. Wilen *Organische Stereochemie* (1994) John Wiley & Sons 229.
- ²⁷ R. I. Zhdanov, S. M. Zhenadarova *Synthesis* (1975) 222.
- ²⁸ M. R. Gmünder, C. H. Eugster *Helv. Chim. Acta* **73** (1990) 1954.
- ²⁹ P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rügger, P. S. Pregosin *Helv. Chim. Acta* **78** (1995) 265.
- ³⁰ a) J. H. Brewster, R. T. Prudence *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 1217.
b) H. Pluim, H. Wynberg *Tetrahedron Lett.* **14** (1979) 1251.
c) M. Bucciarelli, A. Forni, S. Marcaccioli, I. Moretti, G. Torre *Tetrahedron* **39** (1983) 187.
d) B. E. Rossiter, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3707.
- ³¹ L. F. Fieser, M. Fieser *Reagents for Organic Synthesis*, Vol 1, John Wiley & Sons (1967) 1180.
-

- ³² H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5913.
- ³³ a) S.-I. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 437.
b) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 2353.
- ³⁴ H. Martin, R. Hoffmann, J. Rabe *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3849.
- ³⁵ K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 1529.
- ³⁶ Y. M. Choy, A. M. Unrau *Carbohydr. Res.* **17** (1971) 439.
- ³⁷ K. Fujii, S. Nakano, E. Fujita *Synthesis* (1975) 276.
- ³⁸ G. Stork, M. Isobe *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 6260.
- ³⁹ J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature (London)* **168** (1951) 271.
- ⁴⁰ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E58** (2002) o72.
- ⁴¹ M. Falorni, L. Lardicci, G. Giacomelli *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5291.
- ⁴² a) T. H. Lowry, K. Schueller Richardson *Mechanism & Theorie in Organic Chemistry*, Harper & Row, New York (1987) 376 ff.
b) P. B. D. de la Mare, L. Fowden, E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. D. H. Mackie *J. Chem. Soc.* (1955) 3200.
- ⁴³ B. Classon, P. J. Garegg, B. Samuelsson *Can. J. Chem.* **59** (1981) 339.
- ⁴⁴ K. Omura, D. Swern *Tetrahedron* **34** (1978) 1651.
- ⁴⁵ R. A. Daignault, E. L. Eliel *Org. Synth. Coll. Vol. V* (1973) 303.
- ⁴⁶ P. D. Kennnewell, S. S. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1982) 2553.
- ⁴⁷ D. J. Ackland, J. T. Pinhey *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1987) 2695.
- ⁴⁸ A. C. Richardson *Carbohydrate Res.* **10** (1969) 395.
- ⁴⁹ J. R. Ruhoff *Org. Synth. Coll. Vol. II* (1943) 292.
- ⁵⁰ P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewisz, C.-L. J. Wang *J. Org. Chem.* **43** (1978) 4178.
- ⁵¹ V. Schleep, *Dissertation Universität Dortmund* (1984).
- ⁵² J. H. Babler, N. C. Malek, M. J. Coghlan *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1821.
- ⁵³ E.-M. Michalski *Dissertation Universität Dortmund* (1995).
- ⁵⁴ L. Banfi, G. Guanti, R. Riva *Tetrahedron* **52** (1996) 13493.
- ⁵⁵ H. A. Candy, F. L. Warren *J. South. Afr. Chem. Inst.* **3** (1949) 135.
- ⁵⁶ D. Ichinari, T. Ueki, K. Yoshihara, T. Kinoshita *Chem. Commun.* (1997) 1743.
- ⁵⁷ H. E. Zimmermann, R. L. Swafford *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3069.

-
- ⁵⁸ J. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5579.
- ⁵⁹ T. Okazoe, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5581.
- ⁶⁰ a) S. Bernardi *Stage de Maitrise, Université Nancy* (2001).
b) T. Schosser *Forschungspraktikum, Universität Dortmund* (2001).
- ⁶¹ Y. Tomono, H. Hirota, Y. Imahara, N. Fusetani *J. Nat. Prod.* **62** (1999) 1538.
- ⁶² M. Linker, W. Kreiser *Helv. Chim. Acta* **85** (2002) 1096.
- ⁶³ a) D. J. Vanderah, C. Djerassi *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1442. b) S. W. Ayer, R. J. Andersen *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1039.
- ⁶⁴ E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3098.
- ⁶⁵ A. Guerriero, M. D'Ambrosio, H. Zibrowius, F. Pietra *Helv. Chim. Acta* **79** (1996) 982.
- ⁶⁶ J. Fried, J. A. Edwards *Organic Reactions in Steroid Chemistry* Van Nostrand Reinhold Company, New York (1972) Vol 1 317.
- ⁶⁷ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E57** (2001) 576.
- ⁶⁸ W. L. Duax, D. A. Norton *Atlas of Steroid Structure* New York: Plenum (1975).
- ⁶⁹ C. Altona, H. J. Geise, C. Romers *Tetrahedron* **24** (1968) 13.
- ⁷⁰ M. E. Herr, F. W. Heyl *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 3627.
- ⁷¹ M. Linker, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser *Acta Cryst.* **E57** (2001) 574.
- ⁷² a) *Organikum* Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin (1984).
b) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals* 2nd Edt. Pergamon Press Oxford (1980).
- ⁷³ a) G. Zweig, J. Sherma *Handbook of Chromatography* Vol 1&2, CRC Press, Cleveland (1972).
b) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter *Advanced Practical Organic Chemistry* 2nd Edt. Chapman & Hall, Glasgow (1995).
- ⁷⁴ a) H. Friebolin *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie* Verlag Chemie, Weinheim (1992).
b) H. Günther *NMR-Spektroskopie* 2. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1982).
c) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* 4. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1991).
d) J. Weidlein, U. Müller, K. Dehnicke *Schwingungsspektroskopie, Eine Einführung*
-

- G. Thieme Verlag, Stuttgart (1982).
- e) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, J. W. Chamberlin *Mass Spectrometry of Organic Compounds* Holden Day, San Francisco (1967).
- f) H. Williams, I. Fleming *Strukturaufklärung in der organischen Chemie* 6. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1991).
- ⁷⁵ W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 2229.
- ⁷⁶ R. Benn, H. Günther *Angew. Chem.* **95** (1966) 413.
- ⁷⁷ G. Kruse *Nomenklatur in der Organischen Chemie (IUPAC)* VCH, Weinheim (1996).
- ⁷⁸ a) R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog *Angew. Chem.* **78** (1966) 413.
b) V. Prelog, G. Helmchen *Angew. Chem.* **94** (1982) 614.
- ⁷⁹ IUB-IUPAC-Joint Commission on Biochemical Nomenclature *Eur. J. Biochem.* **186** (1989) 429.