Darstellung von enantiomer einheitlichen Tris(hydroxymethyl)methan-Derivaten

Vom Fachbereich Chemie der Universität Dortmund
genehmigte Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

eingereicht von

Torsten Hagen
aus Kamen

August 2000

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1997 bis August 2000 im Fachbereich Chemie der Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Kreiser angefertigt.

Herrn Prof. Dr. W. Kreiser danke ich für die interessante und herausfordernde Themenstellung sowie für seine unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

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

Dem Land Nordrhein-Westfalen danke ich für die Vergabe eines Graduierten-Stipendiums.

Der Schering AG bin ich für die Gewährung finanzieller Unterstützung zu Dank verpflichtet.

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Kreiser

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht

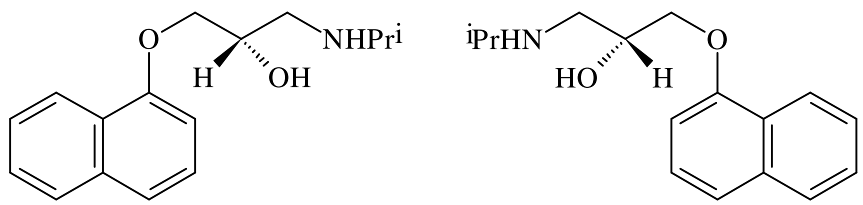
Tag der mündlichen Prüfung: 27.9.2000

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

Die asymmetrische Synthese zur Darstellung optisch reiner Moleküle ist ein integraler Bestandteil der synthetischen organischen Chemie, dessen Bedeutung im ständigen Wachstum begriffen ist.[1] So ist es in der Naturstoffchemie oftmals unabdingbar, die mutmaßliche Struktur eines aus natürlichen Quellen isolierten Materials, bei dem es sich vielfach um komplexe Moleküle mit einheitlicher Stereochemie handelt, durch eine unabhängige Synthese zu untermauern. Dies gilt einerseits, da die Menge des isolierten Naturstoffes oftmals zu gering ist, um eine vollständige Strukturaufklärung, eventuell durch chemischen Abbau in eine bekannte Verbindung, zu gewährleisten. Andererseits handelt es sich bei vielen Naturstoffen um ölige Verbindungen, die nicht immer problemlos in kristallisierende und damit der Röntgenstrukturanalyse zugängliche Derivate überführbar sind. So basieren Strukturvorschläge oftmals auf spektroskopischen Untersuchungen, die eines unabhängigen Beweises in Form einer Synthese bedürfen.

Stellen derartige Naturstoffsynthesen bereits einen Wert an sich dar, so wird die stereoselektive Synthese bei der Darstellung moderner Wirkstoffe, die häufig nur in enantiomerenreiner Form ihr optimales Wirkungsspektrum entfalten, unter Umständen zur zwingenden Notwendigkeit. In günstig gelagerten Fällen haben beide Enantiomere die gewünschte Wirkung bzw. eines hat einen abgeschwächten oder zumindest keinen schädlichen Effekt. Ist ein Enantiomer wirkungslos, so ergibt sich daraus allenfalls ein ökonomisches Problem. Wesentlich schwerwiegender ist die Möglichkeit eines unerwünschten oder gar toxischen Effektes eines optischen Antipoden. Hier wird eine hohe optische Reinheit des Wirkstoffes zur unverzichtbaren Bedingung. Als illustrierendes Beispiel mögen die beiden Enantiomere des Propranolols dienen.



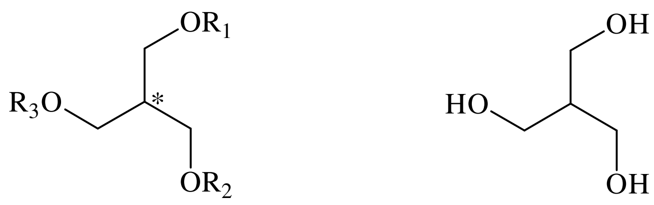
(-)-Propranolol (+)-Propranolol

---

[1] P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36** (1980) 2.

(-)-Propranolol wurde in den 60er Jahren als β-Blocker zur Behandlung von Herzkrankheiten eingeführt, das (+)-Enantiomer hingegen wirkt als Verhütungsmittel.[2]
Bewerkstelligen läßt sich die Einführung der optischen Information in ein Molekül neben anderen Möglichkeiten unter Zuhilfenahme eines chiralen Synthesebausteins, wobei oftmals auf optisch reines Material aus natürlichen Quellen[3] zurückgegriffen wird. Für diese Methode wurde der Begriff "chiron approach"[4] geprägt. Besagter Baustein besitzt bereits die gewünschte Konfiguration an einem oder mehreren Stereozentren, der Rest des Zielmoleküls wird anschließend um diesen Kern herum aufgebaut. Dieses Synthesekonzept und die Darstellung eines solchen Bausteins ist Gegenstand dieser Arbeit.

Die Anforderungen an einen derartigen chiralen Synthesebaustein sind vielfältig. Er sollte möglichst hochfunktionalisiert sein, um eine große Zahl an Manipulationen zuzulassen. Das heißt, die funktionellen Gruppen sollten so beschaffen sein, daß sie vielfältig und unabhängig voneinander chemisch zu verändern sind. Zudem sollte er in beliebiger optischer Reinheit darstellbar sein, was durch ein kristallines Material, das sich durch Umkristallisieren reinigen läßt, am ehesten zu gewährleisten ist. Ein ideales Beispiel für einen derartigen Baustein stellt das chirale Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat **I** (THYM*) dar, in dem jede Hydroxygruppe des Grundkörpers Tris(hydroxymethyl)methan **(1)** (THYM) durch unterschiedliche Schutzgruppen belegt ist.



I **1**

Je nachdem an welchem Ast, oder an welchen beiden Ästen man Veränderungen vornimmt, gelangt man, ausgehend von demselben chiralen Ausgangsmaterial, zu Bild und Spiegelbild des gewünschten Zielmoleküls.[5]

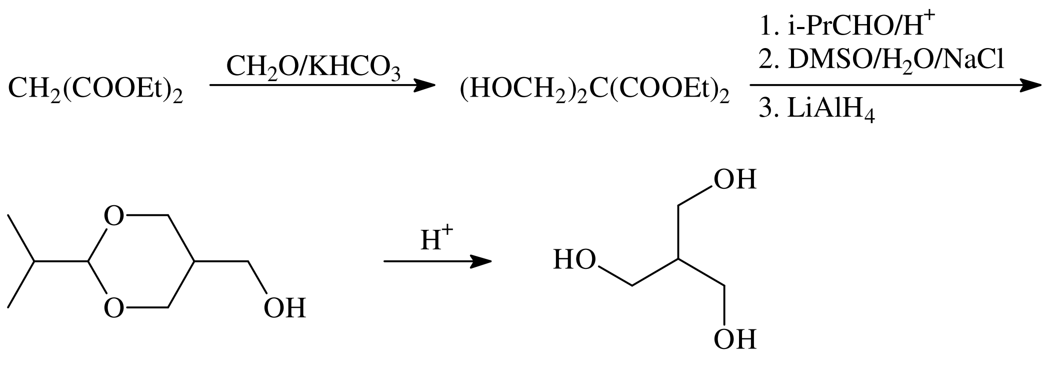
---

[2] R. A. Aitken, S. N. Kilenyi, *Asymmetric Synthesis,* First Edition, Chapman & Hall, London **1992**.
[3] Eine Zusammenstellung von verfügbaren Verbindungen findet sich bei J. W. Scott, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 4, J. D. Morrison and J. W. Scott, eds, Academic Press **1984**, Chapter 1.
[4] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford **1983**.
[5] J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* (1990) 379.

Da ein primärer Alkohol eine sehr vielseitig zu manipulierende Funktionalität darstellt, von Überführung in andere funktionelle Gruppen bis hin zur C-C-Bindungsknüpfung, ist mit Tris(hydroxymethyl)methan ein Ausgangsmaterial vorhanden, welches zur Synthese verschiedenster Moleküle mit einem tertiären Zentrum dienen kann.[6]

1.1 Tris(hydroxymethyl)methan: Darstellung und Anwendungen

Tris(hydroxymethyl)methan ist als kleines und hochfunktionalisiertes Molekül nicht leicht zugänglich. Im Jahre 1949 berichtete FUJUI[7] erstmals über die Darstellung von Tris(hydroxymethyl)methan durch basische Aldoladdition von Formaldehyd an Acetaldehyd im Verhältnis 2.5:1 und anschließende katalytische Hydrierung zu einem Produkt mit einem Schmelzpunkt von 182°C. BREUSCH und OGUZER[8] erhielten 1955 durch Reduktion von Tris(carbethoxy)-methan mit Lithiumalanat in mühevoller Art und Weise in einer Ausbeute von 5 % d. Th. ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 58-62°C. Klarheit in diese widersprüchlichen Ergebnisse brachten im Jahre 1979 DEKMEZIAN und KALOUSTIAN,[9] denen die zweifelsfreie Synthese von Tris(hy-droxymethyl)methan ausgehend von Malonester gelang.



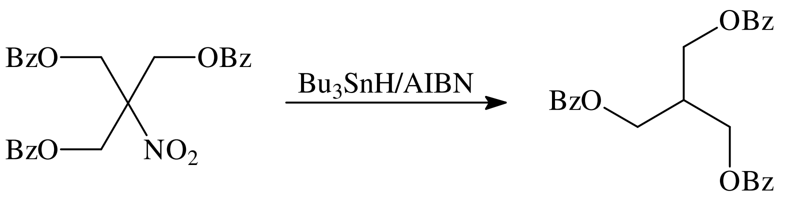
1

Zweifache Aldoladdition, Schutz des Diols mit Isobutyraldehyd und Decarbethoxylierung führt zu einem Monoester, der nach Reduktion mit Lithiumalanat und Abspaltung der Acetalgruppierung in **1** übergeht. Eine alternative Methode, die Reduktion des Esters mit Natrium/Ethanol nach BOUVEAULT-BLANC[10] verlief mit einer Ausbeute von lediglich 18 %.

[6] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 2697.
[7] S. Fujui, *Chem. Abstracts*, **43** (1949) P3447i.
[8] F. Breusch, M. Oguzer, *Chem. Ber.* **88** (1955) 1511.
[9] A. H. Dekmezian, M. K. Kaloustian, *Syn. Commun.* **9** (1979) 431.
[10] Vgl. R. H. Manske, *Org. Syn. Coll. Vol. II* (1943) 154.

Der angegebene Schmelzpunkt von 60-62°C sprach eindeutig gegen die von FUJUI erhaltenen Resultate.

Eine weitere Methode nutzt die Fähigkeit von Zinnhydriden, tertiäre Nitrogruppen durch Wasserstoff zu ersetzen.[11] LATOUR und WUEST[12] konnten 1987 den Zugang zu Tris(hydroxymethyl)methan wesentlich erleichtern, indem sie die Nitrogruppe im Benzoat **II** mittels Bu_3SnH unter radikalischen Bedingungen mit Wasserstoff substituierten. Das zugrunde liegende Nitrotriol ist aus Nitromethan und Formaldehyd leicht zugänglich. Die abschließende Umesterung mit Methanolat in Methanol führte zum freien Triol **1**.



II **III**

Mittlerweile wurde zwar auch eine Vorschrift publiziert, die nur noch katalytische Mengen Tributylzinnhydrid benötigt,[13] durch das eigentliche Reduktionsmittel Phenylsilan konnte allerdings keine echte Alternative erreicht werden.

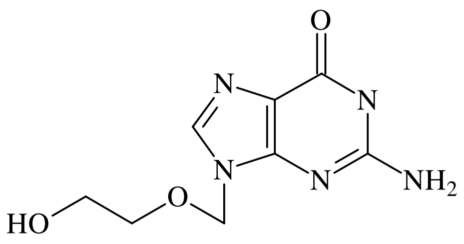
Schließlich soll eine weitere Darstellungsmethode, die sich eng an diejenige von BREUSCH und OGUZER anlehnt, nicht unerwähnt bleiben. Durch Reduktion von Tris(carbethoxy)methan **(IV)** mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex erhielten HARNDEN et al.[14] 1990 in einer Ausbeute von 83 % d. Th. Tris(hydroxymethyl)methan.

$$\underset{\textbf{IV}}{HC(COOEt)_3} \xrightarrow{BH_3 \cdot SMe_2} \textbf{1}$$

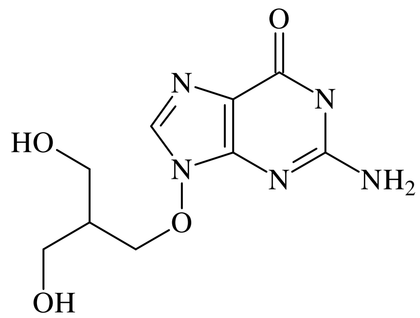
Ähnlich dem Glycerin und dem Tris(hydroxymethyl)ethan sollte auch Tris(hydroxymethyl)-methan ein wertvolles Startmaterial für die chemische Synthese darstellen, insbesondere für industriell interessante Ester und Polyester. BARTHOLOMEW und KAY nutzten den freien Al-kohol als Ausgangsmaterial zur Darstellung von racemischem Talaromycin B.[15] Wiederholt

[11] D. D. Tanner, E. V. Blackburn, G. E. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1557.
[12] S. Latour, J. D. Wuest, *Synthesis*, **8** (1987) 742.
[13] J. Tormo, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 5296.
[14] M. R. Harnden, P. G. Wyatt, R. Boyd, D. Sutton, *J. Med. Chem.* **33** (1990) 187.
[15] I. T. Kay, D. Bartholomew, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2035.

wurden 9-substituierte Guanine gegen *Herpes simplex* und *Varicella zoster* eingesetzt. Der bekannteste Vertreter dieser Substanzklasse ist wohl das Aciclovir[16] (**V**).



V



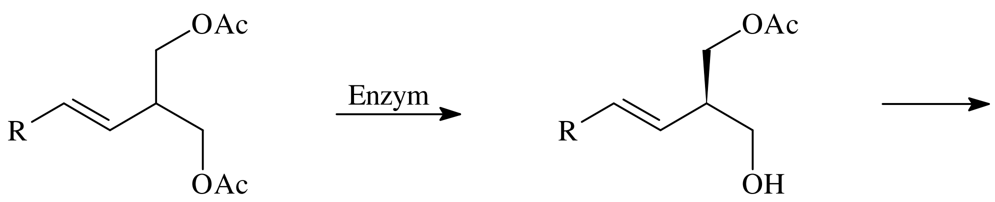
VI

Das Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat **VI** zeigte eine vergleichbare oder höhere Aktivität gegen diese Art von Viren.[14]

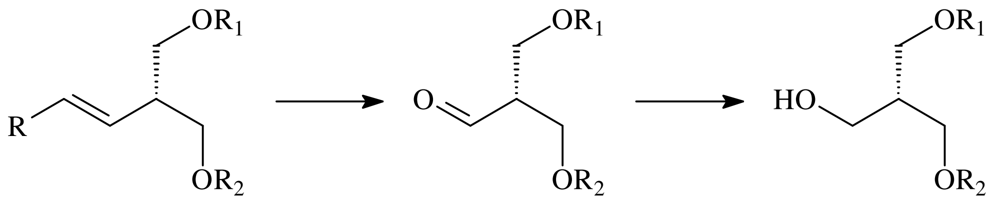
1.2 Chirale Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate: Synthese und Anwendungen

Um die Einführung der Chiralität in **1** zu erreichen, ist es notwendig, die drei äquivalenten Hydroxygruppen zu unterscheiden. Häufig finden enzymkatalysierte Verseifungsreaktionen Verwendung, um aus 1,3-Diestern den entsprechenden optisch aktiven Monoester zu generieren. KREISER und KERSCHER[17] haben dieses Konzept an dem Diacetat von 2-benzylgeschütztem Glycerin demonstriert. Die hierbei erzielten hohen Enantiomerenüberschüsse konnten hingegen bislang auf die entsprechenden, um eine Methylengruppe erweiterten, Tris(hydroxymethyl)-methan-Derivate nicht übertragen werden. GUANTI et al.[18] erreichten bei der enzymatischen Verseifung von 1,3-Diacetoxy-2-alkoxymethyl-propanen lediglich Enantiomerenüberschüsse von 13 % bei gleichfalls sehr niedriger Ausbeute. Dieselbe Arbeitsgruppe ging daher dazu über, die Tris(hydroxymethyl)methan-Gruppierung erst nach Einführung der Chiralität aufzubauen. Das Alken **VII** wird zunächst durch enzymatische Esterverseifung in den optisch aktiven Monoester **VIII** mit einem Enantiomerenüberschuß von 96 % überführt. Die Einführung der Doppelbindung in Nachbarschaft zum prochiralen Zentrum in **VII** bewirkt eine erhebliche Steigerung der Enantioselektivität in Bezug auf die entsprechenden Diacetoxy-2-alkoxymethyl-propane.

[16] Review: C. K. Chu, S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.* **23** (1986) 289.
[17] V. Kerscher, W. Kreiser, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 531.
[18] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1540.



VII **VIII** R = n-Pent



IX **X** **XI**

Das Derivat **VIII** wird zunächst mit geeigneten Schutzgruppen versehen **(IX)** und durch Ozonolyse in den Aldehyd **X** überführt. Durch Reduktion entsteht schließlich das optisch aktive Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat **XI**.[6]

Durch Änderung der Reihenfolge der Manipulation der Schutzgruppen konnten beide Enantiomere von **XI** dargestellt wurden.[19]

Die mögliche Verwendung des chiralen Tris(hydroxymethyl)methans zur Herstellung von Metallkomplexen zur enantioselektiven Katalyse und als asymmetrisches Kernstück für Dendrimere sei hier nur kurz erwähnt.[5]

---

[19] Eine Vielzahl an Synthesen chiraler Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese findet sich bei: L. Banfi, G. Guanti, *Eur. J. Org. Chem.* (1998) 745.

2 Theoretischer Teil

Zur Konzeption eines chiralen Synthesebausteins, der auf Tris(hydroxymethyl)methan als Grundkörper fußt, war es zunächst notwendig, die Verfügbarkeit dieses Materials sicherzustellen. Auch in Hinsicht auf das Synthesepotential des freien Triols schien es sinnvoll, zuallererst eine Methode zu dessen Darstellung zu erarbeiten, die sowohl ökonomischen Gesichtspunkten genügt, als auch in großem Maßstab problemlos durchzuführen ist. Allen bisher beschriebenen Synthesen für Tris(hydroxymethyl)methan ist gemein, im entscheidenden Reaktionsschritt ein kostspieliges Reduktionsmittel wie Lithiumalanat für die Malonesterroute bzw. Tributylzinnhydrid im Falle des Nitrotriols zu benötigen. In der letzten beschriebenen Methode, der Reduktion von Tris(carbethoxy)methan mit Diboran, sind sowohl Ausgangsmaterial als auch Reduktionsmittel von hohem Preis.

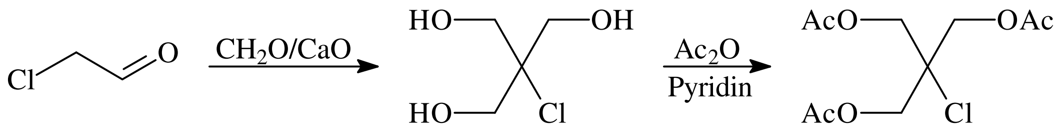
2.1 Neue Darstellungsmethoden für Tris(hydroxymethyl)methan

2.1.1 Chloracetaldehyd als Ausgangsmaterial

Die Symmetrie des Zielmoleküls legt sofort die Verwendung von Formaldehyd zur Einführung der drei Hydroxymethylgruppen im Sinne einer Aldoladdition nahe. Der entscheidende Punkt ist, am zentralen Kohlenstoffatom der Ausgangsverbindung einen Substituenten zu besitzen, der nach erfolgter Reaktion leicht durch ein Wasserstoffatom zu ersetzen ist. Es stellt sich also die Forderung nach einem preiswerten Baustein, der einen leicht reduzierbaren Substituenten besitzt und durch C-H-acide Wasserstoffatome die Reaktion mit Formaldehyd erlaubt. Ein bereits bekanntes Beispiel stellt Nitromethan dar, diese Möglichkeit wurde bereits oben beschrieben.

Mit Chlor als vermeintlich leicht zu manipulierendem Substituenten fiel die Wahl auf Chloracetaldehyd. Diese äußerst reaktionsfähige Verbindung ist kostengünstig als wäßrige Lösung erhältlich. Nach zweifacher Aldoladdition sollte die verbleibende Carbonylgruppe in basischem Medium nach CANNIZZARO mit einem weiteren Molekül Formaldehyd zum Alkohol reduziert werden. Das Chloratom ließe sich anschließend durch Hydrogenolyse mit Wasserstoff substituieren.

Das Chlortriol **2** wurde nach einer modifizierten Vorschrift gemäß KOPP und SMIDT[20] aus Chloracetaldehyd und Formalin in Gegenwart von Calciumoxid dargestellt und der besseren Handhabung wegen unmittelbar mit Acetanhydrid in Pyridin in das Derivat **3** überführt.



2 **3**

Abweichend von der Originalvorschrift gingen wir später dazu über, statt des reinen Chloracetaldehyd-Halbhydrats den wasserfreien Aldehyd oder die wäßrige Lösung zu verwenden. Des Weiteren wurde die Aufarbeitung verändert, um die zweimalige Anwendung von Ionenaustauschern zur Entfernung des durch die CANNIZZARO-Reaktion entstehenden Calciumformiats zu vermeiden. Nach vorsichtigem Einengen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde das rohe Chlortriol durch Auslaugen mit Ethanol gewonnen. Durch Veresterung des Triols **2** mit Acetanhydrid in Pyridin konnte das Triacetat **3** mit vertretbarem Aufwand in Ausbeuten von 30-51 % d. Th. erhalten werden. Das Produkt **3** war zudem für alle weiteren Umsetzungen von ausreichender Reinheit.

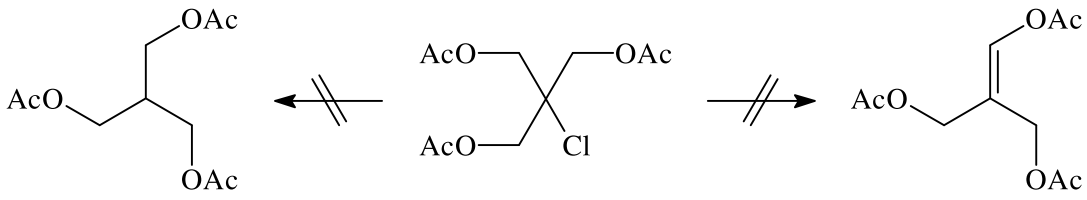
Das Chlortriol wurde in der Originalarbeit nicht isoliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung gelang es, eine noch verunreinigte Probe vom Schmp. 54-57°C zu erhalten. Das Triacetat **3** besitzt ein erwartungsgemäß übersichtliches NMR-Spektrum und gibt sich im MS-Spektrum durch das M^+ und M^++2-Signal im Verhältnis 3:1 zu erkennen.

Entgegen den Erwartungen erwies sich die Verbindung **3** als nahezu inert gegenüber jeglicher chemischer Manipulation. Ursprünglich vorgesehen war die direkte Hydrogenolyse des Chlorsubstituenten gegen Wasserstoff. Üblicherweise verlaufen derartige Transformationen unter den Bedingungen einer Hydrierung in einem Alkohol als Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators und einer Base zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs.[21] Die genauen Bedingungen vorherzusagen, gelingt im allgemeinen nicht, häufig entscheidet bereits die Wahl der Base oder deren Verhältnis zum Substrat über Erfolg und Mißerfolg. Durch Variation von Lösungsmittel, Base, Katalysator und Temperatur wurde versucht, eine Reaktion zu erzwingen.

---

[20] E. Kopp, J. Smidt, *Ann. d. Chem.* **693** (1966) 117.

[21] Eine detaillierte Übersicht findet sich in P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, London **1979**, S. 235.



4 **3** **5**

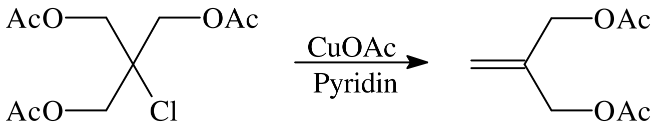
In Methanol, Ethanol, THF und Essigsäure wurden RANEY-Ni,[22] Pd/C, $PdCl_2$ oder PtO_2 als Katalysator verwendet. Als Base dienten Kaliumacetat bzw. Triethylamin. Die Hydrogenolysen wurden bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar und Temperaturen von Raumtemperatur bis maximal 80°C durchgeführt. In keinem dieser Experimente wurde das erwartete Produkt **4** erhalten. In Essigsäure mit RANEY-Ni und PtO_2, in Ethanol und THF, jeweils mit Triethylamin als Base verhielt sich **3** völlig inert, wohingegen nach Reaktion in Methanol mit Kaliumacetat als Base und $PdCl_2$ als Katalysator sehr komplexe ^{1}H-NMR-Spektren erhalten wurden, die auf Zersetzung bzw. Produktgemische hindeuten. Reaktionen des stark basischen Nickel-katalysators in anderen Lösungsmitteln als Essigsäure führten zunächst zur Abspaltung der Acetatreste und anschließend zur Zersetzung des Triols **3**.

Einen weiteren Hinweis auf die enorme Stabilität des Chloracetats **3** lieferten die Versuche, eine Dehydrohalogenierung zum Enolacetat **5** zu erreichen. Eine nachfolgende Hydrierung sollte ebenfalls zum Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat **4** führen. Derartige HCl-Abspaltungen sollten mit Hilfe einer Stickstoffbase ohne Schwierigkeiten zu bewerkstelligen sein,[23] wobei ein tertiäres Chlorderivat noch zusätzlich eine größere Reaktivität aufweisen sollte. Überraschenderweise ergab Erhitzen in siedendem Triethylamin, Pyridin,[24] Dimethylanilin und Chinolin[25] keine erkennbare Reaktion, das Edukt konnte stets unverändert wiedergewonnen werden. Ebenso erfolglos blieb der Versuch, auf pyrolytischem Wege eine Eliminierung zu erzielen. Im Kugelrohr ließ sich **3** unter Normaldruck bei 260°C unzersetzt destillieren, ebenso wenn das Substrat vorher mit Kaliumcarbonat vermengt wurde.

Bei dem Versuch, Brom- und Iodsubstituenten in Acenaphthen mittels Kupfer(I)-acetat in Pyridin durch den Acetatrest zu ersetzen, fanden EDWARDS und STEWART, daß dieses Reagenz eine Substitution durch Wasserstoff bewirkt hatte.[26]

---

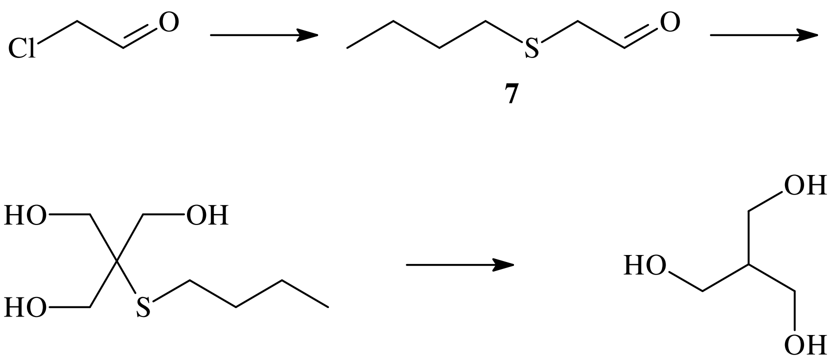
[22] URUSHIBARA-Ni gemäß: Autorenkollektiv, *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1984**, S. 804.
[23] Vgl. *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 5/1b, Stuttgart **1972**, S. 155.
[24] W. S. Emerson, T. M. Patrick, Jr. *Org. Syn. Coll. Vol.* IV (1963) 980.
[25] H. C. Odom, A. R. Pinder, *Org. Syn.* **51** (1971) 115.
[26] W. G. H. Edwards, R. G. Stewart, *Chemistry and Industry*, **1** (1952) 472.



3 **6**

Auf das Derivat **3** angewandt, beobachteten wir in glatter Reaktion und mit einer Ausbeute von etwa 70 % d. Th. eine simultane Eliminierung des Chlor- und eines Acetatsubstituenten zum Alken **6**. Die Leichtigkeit, mit der diese Umsetzung ablief, ist durchaus bemerkenswert, da derartige Verbindungen üblicherweise als eher reaktionsträge gelten.[27] Obwohl sich die extraktive Aufarbeitung bei größeren Ansätzen wegen der Abtrennung anorganischer Bestandteile schwierig gestaltete, blieb die Ausbeute weitgehend konstant. Die Verbindung **6** ist zwar prinzipiell in ein Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat überführbar, beispielsweise nach geeigneter Wahl der Schutzgruppen durch Hydroborierung, dies stellt aber sicherlich keine sinnvolle Lösung des Problems dar. Diese Reaktion könnte aber sehr wohl einen neuartigen Zugang zu dem entsprechenden Grundkörper 2-Methylen-propan-1,3-diol darstellen, einer von COREY eingeführten Schutzgruppe[28] für Carbonylgruppen, die dieser durch Retro-Diels-Alder-Reaktion von 2,2-Bis(hydroxymethyl)-5-norbornen bei 520°C dargestellt hat.

Mit Schwefel als Substituenten am zentralen Kohlenstoffatom hofften wir, die oben genannten Schwierigkeiten der Reduktion überwinden zu können.



7

8 **1**

Die Synthese war eng an die oben beschriebene angelehnt, der Chloracetaldehyd wurde lediglich vorher derivatisiert.

[27] *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 5/1b, Stuttgart **1972**, S. 217.

[28] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **16** (1975) 3775.

Gemäß DOSS[29] wurde Chloracetaldehyd aus der wäßrigen Lösung mit Diethylether extrahiert, getrocknet und anschließend destilliert. Der so gewonnene wasserfreie Aldehyd ist von etwa 80 %iger Reinheit und wurde zunächst mit n-Butylmercaptan in Diethylether in Gegenwart von Pyridin zum 3-Thiaheptaldehyd **(7)** umgesetzt. Die Reaktion verläuft mit einer Ausbeute von 67 % d. Th. nach Destillation und ist mit Ausnahme der Geruchsbelästigung problemlos.

Der Aldehyd **7** stellt eine hochreaktive Flüssigkeit dar, die im folgenden Schritt mit Formaldehyd unter basischen Bedingungen zum Thiobutyltriol **8** umgesetzt wurde. Derartige Reaktionen von monosubstituierten Acetaldehyden wurden erstmalig 1954 für Substrate vom Typ $ROCH_2CHO$ beschrieben,[30] wobei die resultierenden Triole in niedriger Ausbeute isoliert wurden. Mit den entsprechenden Schwefelanaloga ist diese Umsetzung unseres Wissens nach bislang nicht durchgeführt worden. Der 3-Thiaheptaldehyd **(7)** wurde anfangs in einem Alkohol oder Alkohol/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel mit Formalin in Gegenwart diverser Basen umgesetzt. Bei Zugabe von CaO oder NaOH trat augenblicklich Polymerisation ein. Auch der Versuch, die Aldoladdition zunächst mit geringen Mengen $NaHCO_3$ einzuleiten und anschließend die für die CANNIZZARO-Reaktion notwendige stärkere Base hinzuzufügen, endete mit dem gleichen Resultat. Erst der Übergang zu THF als Lösungsmittel, mit NaOH-Lösung als Base[31] brachte den gewünschten Erfolg. Das Triol **8** konnte in einer Ausbeute von 45 % d. Th. als zähes Öl isoliert werden, wobei sich die entstehenden unpolaren Nebenprodukte zuvor durch Extraktion mit Cyclohexan entfernen ließen. Bei größeren Ansätzen fiel die Ausbeute allerdings auf 20-30 % d. Th. ab.

Die abschließende reduktive Entschwefelung[32] zum Tris(hydroxymethyl)methan verlief problemlos mit einer Ausbeute von 73 % d. Th. mit neutralem RANEY-Nickel in siedendem Ethanol. Allerdings war für einen vollstänstigen Umsatz die 16-fache Menge an Aluminium/Nickel-Legierung notwendig. Zudem gelang es uns nicht, ein alternatives Reagenz zu finden, welches in einem akzeptablen Mengenverhältnis zum Substrat diese Reaktion bewirkt hätte. Amalgamiertes Aluminium wird häufig für die Reduktion aktivierter Schwefelverbindungen eingesetzt,[33] brachte hier aber keine erkennbaren Resultate. Zusammen mit der niedrigen Ausbeute in der vorigen Stufe wird diese Syntheseroute dadurch nicht praktikabel. Trotzdem stellt diese dreistufige Sequenz, ausgehend von preiswerten Grundchemikalien, die bislang

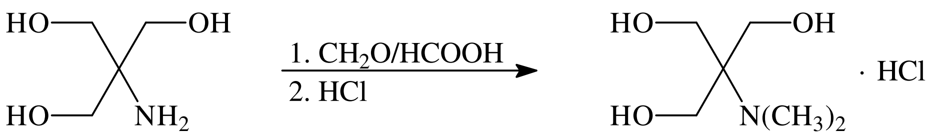
[29] R. C. Doss, *Chem. Abstr.* **70** (1969) 67615t.
[30] O. C. Dermer, P. W. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 1697.
[31] J. C. Martin, D. P. C. McGee, G. A. Jeffrey, D. W. Hobbs, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 1384.
[32] Eine Übersicht zur Entschwefelung von Thioethern findet sich in: Patai, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1, Wiley, New York **1980**, S. 585 ff.
[33] G. H. Posner, M. Hulce, J. P. Mallamo, S. A. Drexler, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 5244.

kürzeste Synthese für Tris(hydroxymethyl)methan dar. Dessen Derivate sind im ^{1}H-NMR-Spektrum durch das charakteristische Signal des tertiären Wasserstoffatoms leicht zu erkennen.

2.1.2 Tris(hydroxymethyl)aminomethan als Ausgangsmaterial

Das Enolacetat **5** sollte durch eine andere Methode dargestellt werden, um anschließend die Reduktion der Doppelbindung zum Tris(hydroxymethyl)methan-Triacetat zu bewerkstelligen. Für die Synthese von **5** nutzten wir erstmalig die COPE-Eliminierung von Aminoxiden, eine Reaktion, die sich noch als sehr fruchtbar für unsere Arbeit erweisen sollte.

Tris(hydroxymethyl)aminomethan wurde mit Formaldehyd und Ameisensäure nach ESCHWEILER-CLARKE zum Dimethylaminoderivat umgesetzt[34] und mit Salzsäure ins Hydrochlorid **9** überführt.



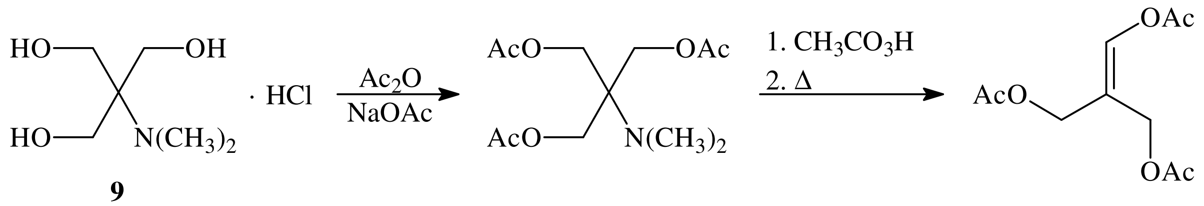
9

Die Reaktion ist ohne Schwierigkeiten im kg-Maßstab duchführbar und liefert das gut kristallisierende und leicht zu reinigende Salz in einer Ausbeute von 75-82 % d. Th. nach Kristallisation. Wir verwendeten in allen Umsetzungen das Derivat **9** und nicht das freie Amin. Zum einen ließen sich stets Reaktionsbedingungen finden, die den Gebrauch der freien Base überflüssig machten, zum anderen ist die Isolierung dieser sehr polaren und wasserlöslichen Verbindung aus der Reaktionsmischung etwas umständlich.

Zur Entfernung der Ameisensäure aus der Reaktionsmischung sei der Vollständigkeit halber eine Methode empfohlen, die in der Industrie häufiger angewandt wird,[35] um wasserlösliche Amine aus ihren Salzen freizusetzen. Man überführt zunächst mit Schwefelsäure ins Sulfat und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit einem Überschuß $Ca(OH)_2$ versetzt und filtriert. Der kleine Anteil an löslichem $CaSO_4$ und $Ca(OH)_2$ wird durch Zugabe von wenig $Ba(OH)_2$ in das schwerer lösliche $BaSO_4$ überführt und abfiltriert. Schließlich wird überschüssiges $Ba(OH)_2$ durch Zugabe von $(NH_4)_2CO_3$ gefällt und erneut filtriert. Nach Eindampfen erhält man ein salzfreies Produkt. Der gleiche Effekt läßt sich durch den Einsatz von Ionenaustauschern erzielen.

[34] R. Preussmann, *Arzneim. Forsch.* **8** (1958) 638.
[35] M. Senkus, *Industrial and Engineering Chemistry*, **40** (1948) 506.

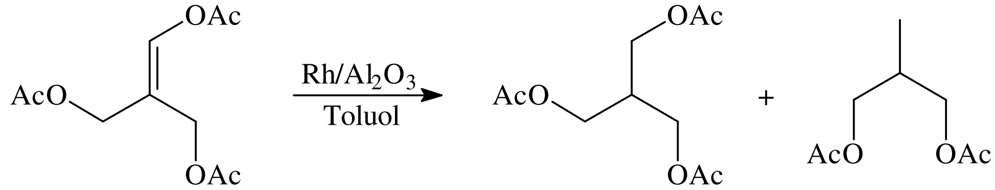
Die weitere Umsetzung zum Triacetat **10** ließ sich mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen NaOAc bei 100°C ohne Schwierigkeiten bewerkstelligen.



9 **10** **5**

Nach Neutralisation der Säure und extraktiver Aufarbeitung fällt das freie Amin **10** in hoher Ausbeute an. Die Oxidation zum Aminoxid wurde mit Peressigsäure durchgeführt, die *in situ* aus Acetanhydrid und wäßriger H_2O_2-Lösung in CH_2Cl_2 bereitet wurde. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer erhielten wir das Alken **5** durch Erhitzen des rohen, noch mit Essigsäure verunreinigten Aminoxids in DMSO/Benzol,[36] wobei das resultierende Dimethylhydroxylamin durch langsames Abdestillieren des Benzols entfernt wurde. Nach üblicher Aufarbeitung konnte das COPE-Produkt in niedriger Ausbeute von 28 % d. Th. isoliert werden. Das intermediäre Aminoxid konnte auf Grund dessen Empfind-lichkeit nicht isoliert werden.

Schließlich blieb zum Abschluß dieser Synthesesequenz noch die Hydrierung zum Triacetat **4**.



5 **4** **11**

Wir rechneten nicht mit nennenswerten Schwierigkeiten bei dieser Umsetzung, obwohl die Reduktion von enolischen Doppelbindungen gegenüber herkömmlichen bekanntermaßen erschwert ist.[37] Eine Gefahr, die bei diesem System allerdings immer besteht, ist die Hydrogenolyse zum Methylderivat **11**. Die Bedingungen müssen folglich so gewählt werden, daß die Hydrogenolyse nicht in den Vordergrund tritt.

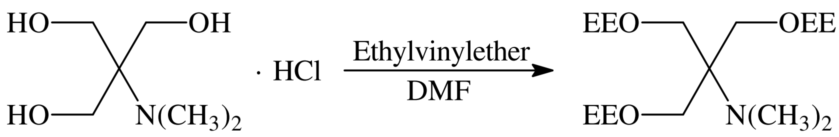
---

[36] R. V. Stevens, N. Beaulieu, W. Hong Chan, A. R. Daniewski, T. Takeda, A. Waldner, P. G. Williard, U. Zutter, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 1039.

[37] *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 4/1c, Stuttgart **1980**, S. 159.

Nach einigen Hydrierexperimenten mit dem Enolacetat **5** wurde uns rasch bewußt, daß dieses Problem keineswegs trivial ist. Die Resultate reichten von kompletter Hydrogenolyse mit Pd/C in Essigsäure über wechselnde Mengen von Hydrierungs- und Hydrogenolyseprodukt, beispielsweise mit PtO_2 in Diethylether, bis hin zu völlig inertem Verhalten mit diversen Rhodiumkatalysatoren unter moderaten Bedingungen. Das beste Ergebnis erzielten wir mit Rh/Al_2O_3 in Toluol bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar und 100°C. Hier ergab sich ein Verhältnis von Hydrier- zu Hydrogenolyseprodukt von 85:15. Die Hydriergeschwindigkeit war allerdings derart gering, daß die Darstellung größerer Mengen des Triacetates **4** nach dieser Methode nicht in Betracht gezogen werden konnte.

Als kritischer Punkt dieser letzten Synthesesequenz ergab sich die Schwierigkeit der Hydrierung eines Enolesters, worauf wir uns entschlossen, die Enolester- durch eine Enoletherfunktion zu ersetzen. Als Schutzgruppe wählten wir die 1-Ethoxyethyl-Gruppierung, die aus preiswertem Ethylvinylether und einem Alkohol unter saurer Katalyse entsteht.[38] Als Acetal des Acetaldehyds ist die Schutzgruppe zudem leicht zu entfernen.

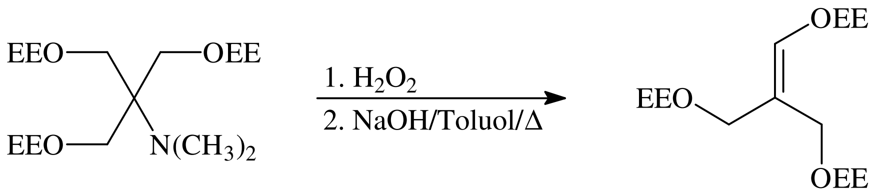


9 **12**

Durch Umsetzung des Hydrochlorids **9** mit Ethylvinylether unter saurer Katalyse in DMF ließ sich das 1-Ethoxyethyl-Derivat **12** in fast quantitativer Ausbeute darstellen. Das Salz geht während der Reaktion allmählich unter Erwärmung in Lösung. Durch Zugabe von NaOH-Lösung und anschließender Extraktion erhält man das freie Amin als leicht bewegliche Flüssigkeit. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist weitgehend unkompliziert, lediglich die CH_2-Gruppen sind zu Gruppen von Multipletts aufgespalten.

Die folgende Stufe der COPE-Eliminierung verdient einen detaillierteren Kommentar. Zum einen gelang eine vollständig unkomplizierte Durchführung in sehr hoher Ausbeute bei Ansatzgrößen, die ausschließlich durch die Laborgegebenheiten bestimmt wurden. Zum anderen wichen wir von der üblichen Vorgehensweise ab und führten die Eliminierung in einem Zweiphasensystem durch, so daß schließlich eine neue Methodik in Form eines Eintopfverfahrens entwickelt werden konnte.

[38] A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 7104.



12 **13**

Die Oxidation des Amins **12** erfolgt nach den üblichen Vorschriften mit wäßriger H_2O_2-Lösung,[39] so daß das Aminoxid als etwa 50 %ige Emulsion anfällt. Nach der Zerstörung von überschüssigem H_2O_2 mit katalytischen Mengen Braunstein oder Platinasbest wird festes NaOH zugegeben.

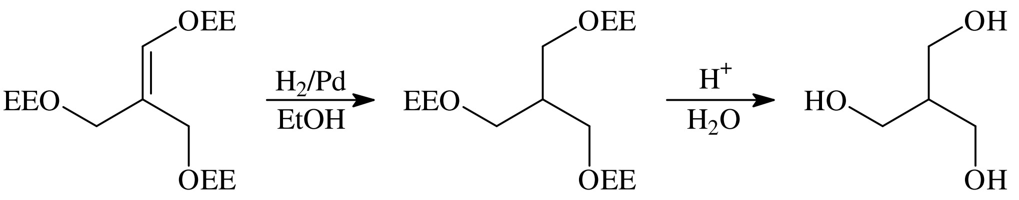
Dies dient in erster Linie zur Stabilisierung der Schutzgruppe. Ein weiterer Aspekt liegt in der Instabilität des entstehenden Dimethylhydroxylamins in stark alkalischem Medium. Eine bekannte Nebenreaktion der COPE-Eliminierung ist die Bildung basischer Nebenprodukte, das Ausgangsamin eingeschlossen.[40] Verantwortlich für dieses Verhalten ist die Oxidation des Dimethylhydroxylamins durch das Aminoxid zum N-Methylnitron.[41] Geht dieses weiterhin noch Folgereaktionen mit dem resultierenden Alken ein, beispielsweise durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition zu einem Isoxazolidin, so resultiert erneut eine Erniedrigung der Ausbeute. ZAVADA et al.[42] beobachteten die vollständige Unterdrückung dieser Nebenreaktion, indem sie die Reaktion im basischen System *tert*-BuOK/*tert*-BuOH durchführten. Die NaOH-Zugabe sollte demnach hauptsächlich zur Zerstörung des Dimethylhydroxylamins dienen. Inwieweit diese Beobachtungen auf obiges System zutreffen, ist ungewiß, sie veranlaßten uns aber zur beschriebenen basischen Reaktionsführung.

Nach Zugabe von Toluol zur Reaktionsmischung wird das zweiphasige System zum gelinden Sieden erhitzt. Man erhält das Alken **13** als etwa 50 %ige Lösung, aus der es als farblose Flüssigkeit von hoher Reinheit und in Ausbeuten von 93-99 % d. Th. gewonnen werden kann. Zudem haben wir keine Bildung von Nebenprodukten beobachten können. Da sich der Enolether als in hohem Maße säureempfindlich erwies, wurde er mit etwa 0.5 % Triethylamin stabilisiert.

Die noch verbleibenden Stufen zum Endprodukt **1** verliefen problemlos unter Standardbedingungen.

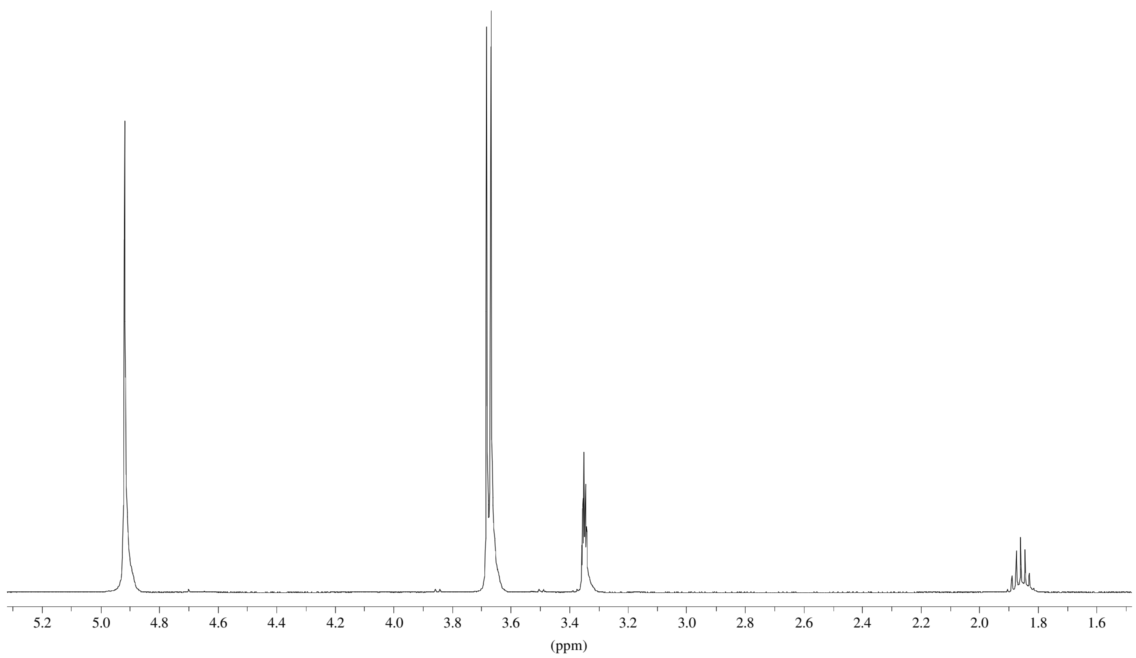
---

[39] W. R. Dunstan, E. Goulding, *J. Chem. Soc.* **75** (1899) 1004.
[40] C. Cope, E. Ciganek, *Org. Syn.* **39** (1959) 40.
[41] R. G. Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3295.
[42] J. Zavada, M. Pankova, M. Svobada, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **38** (1973) 2102.



13 **14** **1**

Die Hydrierung des Alkens **13** mit Pd/C in Ethanol bei Normaldruck und Raumtemperatur ergab das 1-Ethoxyethyl-geschützte Tris(hydroxymethyl)methan **14** in quantitativer Ausbeute. Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde dieses in Wasser mit saurem Ionenaustauscher in einer Destillationsapparatur erhitzt, bis der entstehende Acetaldehyd und das Ethanol übergegangen sind. Nach Filtrieren fällt das Tris(hydroxymethyl)methan (**1**) als Lösung in Wasser an, woraus es durch Konzentrieren unter vermindertem Druck in quantitativer Ausbeute als kristalliner Feststoff isoliert werden kann.



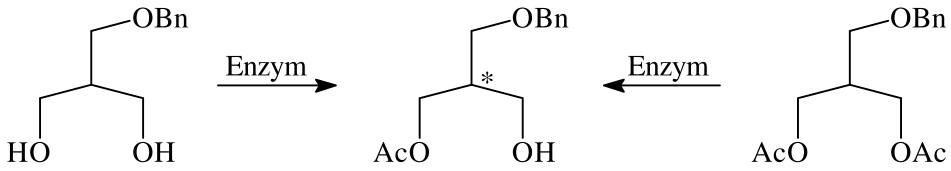
Das Produkt ist von hoher Reinheit und nahezu farblos. Führt man die komplette Synthesesequenz ohne Reinigungsschritte aus, lassen sich Gesamtausbeuten von 82 % d. Th. bezüglich Tris(hydroxymethyl)aminomethan erzielen. Die Reinheit des Produktes wird dadurch nicht nennenswert beeinflußt, wie das abgebildete ^{1}H-NMR-Spektrum verdeutlicht (das Signal bei 3.35 ppm wird durch das Lösungsmittel Deuteromethanol verursacht).

Mit dieser Syntheseroute war das drängende Problem der Verfügbarkeit dieses wichtigen Triols gelöst. Im folgenden richteten wir unser Augenmerk auf die Entwicklung eines chiralen Synthesebausteins auf der Basis von Tris(hydroxymethyl)methan.

2.2 Ein chiraler Synthesebaustein auf der Basis von Tris(hydroxymethyl)methan

2.2.1 Monobenzylgeschütztes Tris(hydroxymethyl)methan

Zur Einführung der optischen Information sollte die enzymatisch katalysierte Veresterung des prochiralen 1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)** zum optisch aktiven Monoacetat **16** genutzt werden.



15 **16** **17**

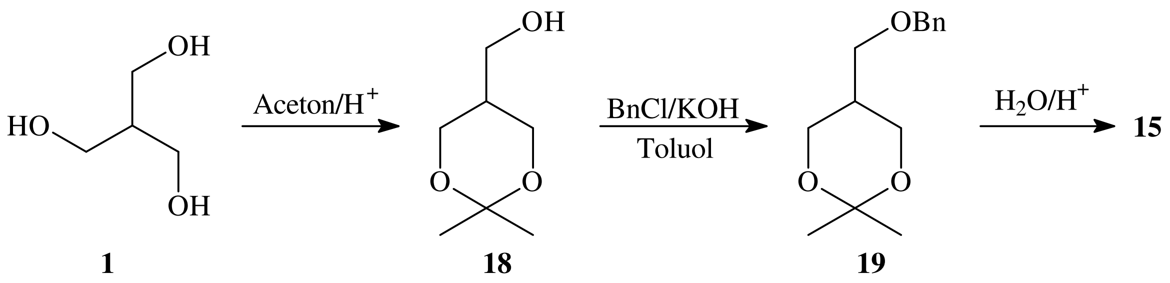
Wie in der Einleitung bereits dargelegt, ist die umgekehrte Reaktionsführung, die enzymatisch katalysierte Verseifungsreaktion des entsprechenden Diesters **17** zu **16** in der Tris(hydroxymethyl)methan-Reihe noch nicht mit befriedigenden Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen gelungen. Die Veresterung, oder präziser gesagt Umesterung, da die Acylgruppe von einem Ester der Essigsäure ROAc von einem Alkohol auf einen anderen übertragen wird, bietet hingegen mehrere Vorteile.[43] Die Umsetzung läßt sich komplett in einem organischen Lösungsmittel durchführen, wodurch sich die Aufarbeitung und Produktisolierung erleichtern. Außerden vermeidet diese Variante die in der Verseifungsreaktion notwendige aufwendige Ausstattung mit einem pH-Konstanthalter.

Die Schutzgruppe Benzylether für eine Alkoholfunktion im Tris(hydroxymethyl)methan wurde bereits an dieser Stelle als fester Bestandteil des späteren chiralen Synthesebausteins angesehen. Durch die Möglichkeit der Entfernung mittels Hydrierung und der weitgehenden Beständigkeit gegenüber üblichen Schutzgruppenmanipulationen läßt sie nahezu beliebige Veränderungen an den restlichen Hydroxygruppen zu. Weiterhin hätten die drastischen Be-

[43] Eine Übersicht über enzymatisch katalysierten Acyl-Transfer findet sich bei: K. Koga, *Synthesis* (1992) 894.

dingungen der Einführung dieser Etherfunktion an späterer Stelle möglicherweise Schwierigkeiten bereitet.

Das monobenzylgeschützte Triol **15** wurde ausgehend von Tris(hydroxymethyl)methan durch Standardmethoden synthetisiert.



Acetalisierung mit Aceton durch Erhitzen mit niedrigsiedendem Petrolether am Wasserabscheider[44] führte in einer Ausbeute von 86 % d. Th. nach Destillation zum Acetonid **18**. Die Reaktionsdauer ist mit vier Tagen sehr lang, was möglicherweise auf die beschränkte Löslichkeit des Substrates in dem Lösungsmittelgemisch zurückzuführen ist.

Die 1,3-Dioxanderivate von Tris(hydroxymethyl)methan sind im ^{1}H-NMR-Spektrum leicht am charakteristischen ABX-System mit maximal acht Signalen für die Protonen H-C(4/6) sowie am Multiplett für H-C(5) zu erkennen.

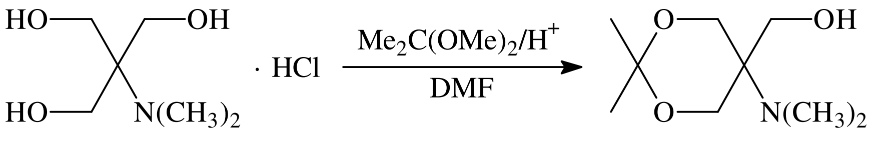
Die folgende Benzylierung zu **19** erfolgte mit Benzylchlorid und gepulvertem KOH unter Bu_4NI-Katalyse in Toluol bei 100°C in nahezu quantitativer Ausbeute nach Destillation. Diese Veretherungsvariante stellt eine Abwandlung der von JOHNSTONE und ROSE[45] genutzten Methodik dar, die die Alkylierung mit gepulvertem KOH in DMSO bei Raumtemperatur erreichten. Die Entfernung der Acetonidgruppierung wurde durch Erhitzen in 5 mM Schwefelsäure bewerkstelligt. Nach Kristallisieren aus MTBE fiel das Diol **15** als farbloser Feststoff vom Schmp. 52-53°C in einer Ausbeute von 73 % d. Th. an.

Parallel zu dieser Methode der Synthese von monobenzylgeschütztem Tris(hydroxymethyl)-methan stellten wir dieses Derivat, bzw. seinen Vorläufer **18** noch auf andere Art und Weise her. Ebenfalls ausgehend von Tris(hydroxymethyl)aminomethan führten wir die relevanten Schutzgruppen vor der COPE-Eliminierung ein, um so nicht den kompletten Weg über das freie

[44] M. Renoll, M. S. Newman, *Org. Syn. Coll. Vol. III* (1955) 502.
[45] R. A. Johnstone, M. E. Rose, *Tetrahedron*, **35** (1979) 2169.

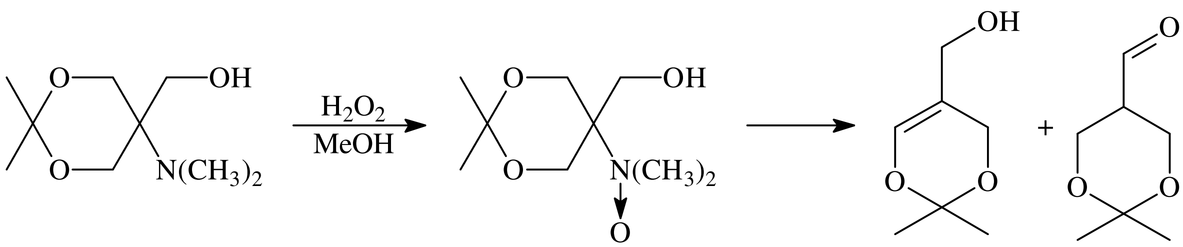
Triol beschreiten zu müssen. Auch wenn sich diese Wege letztlich als nicht konkurrenzfähig erweisen sollten, seien sie hier kurz angeführt.

Zur Darstellung des Acetonidderivates **18** wurde das Hydrochlorid **9** durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan in DMF unter saurer Katalyse bei 90°C in in das 1,3-Dioxan **20** überführt.[46]



9 **20**

Hierbei geht das Eduktsalz in Lösung und es entsteht das Hydrochlorid des Produktes, das durch Zugabe von Toluol ausgefällt und durch Waschen vom DMF befreit wird. Durch die Polarität und erhebliche Wasserlöslichkeit des freien Amins wäre die Abtrennung vom Lösungsmittel auf anderem Wege nicht so leicht möglich. Das getrocknete Hydrochlorid von **20** wurde anschließend durch Zugabe von NaOH-Lösung in die freie Base überführt und durch Extraktion in hoher Reinheit in einer Ausbeute von 90 % d. Th. als farbloser Feststoff vom Schmp. 92-93°C gewonnen.



20 **21** **22** **23**

Die anschließende Oxidation des tertiären Amins wurde nach Standardbedingungen mit wäßriger H_2O_2-Lösung in Methanol[47] bewerkstelligt. Nach Zerstörung von überschüssigem H_2O_2 mit Pt-Asbest wurde das Aminoxid **21** nach Abdampfen des Lösungsmittels als farbloser, bei 110°C schmelzender Feststoff in quantitativer Ausbeute isoliert.

Die Oxidation des Stickstoffs wirkt sich sehr deutlich im ^{1}H-NMR-Spektrum aus. Die Aminomethylgruppen erscheinen bezüglich **20** um 0.9 ppm zu tiefem Feld hin verschoben bei

---

[46] D. Hoppe, H. Schmincke, H.-W. Kleemann, *Tetrahedron* **45** (1989) 687.

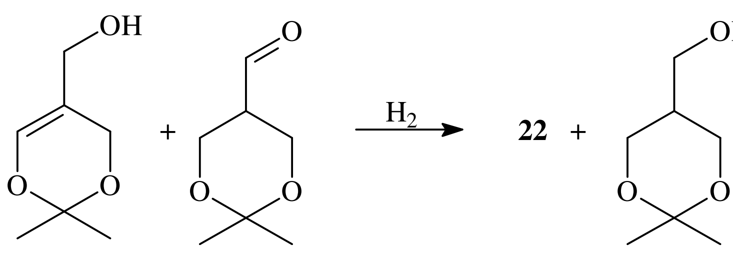
[47] J. P. Ferris, R. D. Gerwe, G. R. Gapski, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 3493.

3.27 ppm. Für die CH_2OH-Gruppe sowie die Ringprotonen gilt ähnliches, wenn auch in vermindertem Maße. Interessanterweise ließ sich in Deuterochloroform als Lösungsmittel weder die OH-Gruppe noch das sonst übliche Wasser identifizieren, das Aminoxiden normalerweise anhaftet. Eventuell liegt hier eine Koordination des OH-Protons durch den Aminoxid-Sauerstoff vor. Im IR-Spektrum hingegen ist das breite OH-Signal deutlich sichtbar.

Durch Erhitzen des Aminoxids **21** in einem Lösungsmittel erhält man den Allylalkohol **22** und den Aldehyd **23**, je nachdem in welche Richtung die Eliminierung erfolgt. Die Verhältnisse dieser beiden Produkte hängen sehr stark vom verwendeten Lösungsmittel ab. In sehr polaren Lösungsmitteln wie DMSO und DMF entsteht nahezu ausschließlich der Alkohol, während mit zunehmend unpolarem Charakter des Lösungsmittels der Anteil an Aldehyd wächst. Ein Anteil von mehr als etwa 50 % Aldehyd wurde nicht erreicht, wobei die Bildung des Alkohols allerdings aus statistischen Gründen begünstigt ist. Weiterhin entstanden bei dieser Reaktion die bereits oben erwähnten basischen Nebenprodukte, zuweilen nur in Spuren, gelegentlich aber in nennenswerter Menge und in nicht vorhersagbarer Art und Weise. Die vergleichsweise besten Ergebnisse erzielten wir in Dimethoxyethan unter Zusatz geringer Mengen *tert*-BuOK.

Die Trennung der Produkte mißlang ohne Zuhilfenahme von chromatographischen Methoden vollständig. Eine destillative Trennung konnte trotz Zuhilfenahme einer Vigreux-Kolonne nicht bewerkstelligt werden. Beide Verbindungen sind von nahezu gleicher Polarität, was sich unter anderem in den identischen R_f-Werten in den gängigen Lösungsmittelgemischen äußert, weshalb lange Zeit selbst die säulenchromatographische Trennung nicht gelang. Mit dem Elutionsmittel Ethylacetat/Benzol offenbarten sich schließlich geringe Unterschiede im Laufverhalten. Das Trennproblem sahen wir an dieser Stelle allerdings nicht als gravierend an, da letztlich beide Isomere in dasselbe Produkt, 5-Hydroxymethyl-1,3-dioxan (**18**), überführt werden sollten.

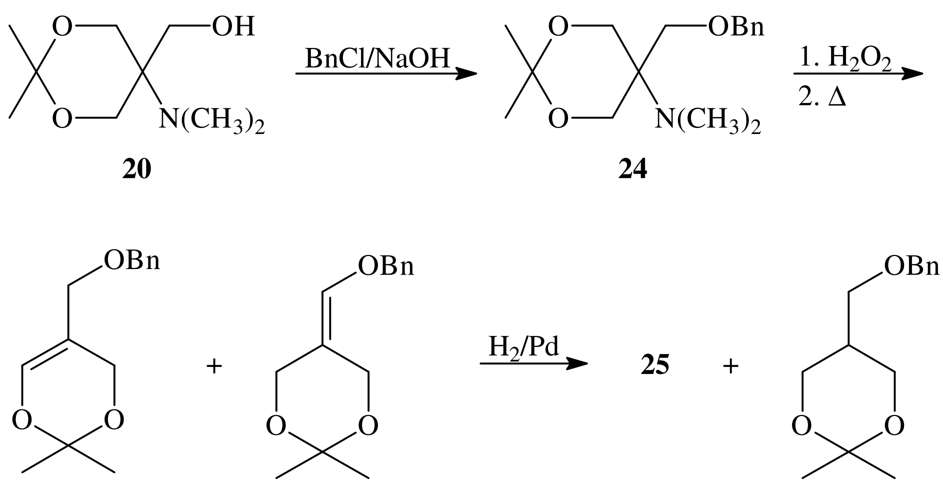
Es zeigte sich allerdings rasch, daß nur der Aldehyd unter den Bedingungen der Hydrierung mit verschiedenen Katalysatoren wie Raney-Ni oder PtO_2 leicht zum Alkohol reduziert werden konnte.



22 **23** **18**

Der Allylalkohol hingegen widerstand unverändert allen Versuchen der Hydrierung. Unter drastischen Bedingungen, Hydrierung bei einem Wasserstoffüberdruck von 3 bar und 80°C, trat Zersetzung ein.

Die Umsetzung des Alkohols **20** mit Benzylchlorid im Zweiphasensystem Toluol/wäßrige NaOH-Lösung unter Phasentransferkatalyse[48] ergab den Benzylether **24** in einer Ausbeute von 85 % d. Th. nach Destillation.



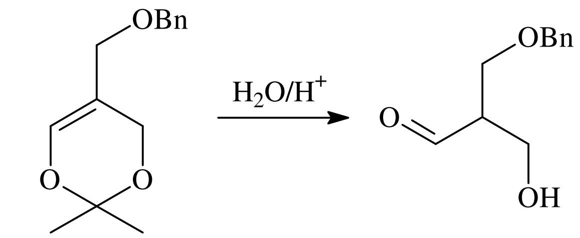
20 **24** **25** **26** **19**

Die Oxidation des Amins zum Aminoxid erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie in der vorhergehenden Synthesesequenz beschrieben. Die anschließende COPE-Eliminierung in DMF oder DMSO bei 75°C führte in sehr guter Ausbeute zu einem 1:1-Gemisch der isomeren Alkene **25** und **26**. In diesem Fall wurde keine erwähnenswerte Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Aber auch hier fanden wir keine Methode, das Alken mit der sich innerhalb des Ringes befindlichen Doppelbindung in das entsprechende gesättigte Derivat zu überführen. Das exocyclische Derivat **26** ließ sich ohne Probleme in Gegenwart von Pd/C in Ethanol hydrieren. Um den Benzylether vor einer Hydrogenolyse zu schützen, wurde nach einer Vorschrift von CZECH und BARTSCH[49] eine geringe Menge Dipropylamin zugesetzt. Als einzig praktikable Methode zur Abtrennung des nicht zu hydrierenden Alkens **25** blieb dessen selektive Zerstörung mittels *tert*-BuOK in DMSO, wobei das exocyclische Isomer nicht angetastet wurde. Durch Hydrierung und Destillation ließen sich so nach Abspaltung der Acetonid-schutzgruppe 50 g-Mengen des monobenzylgeschützten Tris(hydroxymethyl)methans **15** gewinnen. Aber, wie bereits angedeutet, ist die Zerstörung der Hälfte des COPE-Produktes bei

[48] H. H. Freedman, R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **38** (1975) 3251.
[49] B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4076.

der Darstellung des für die enzymatische Umsetzung vorgesehenen Schlüsselproduktes **15**, erst recht in einer so späten Stufe, nicht akzeptabel.

Eine weitere mögliche Variante, das Alken **25** in ein verwertbares Derivat zu überführen, besteht in der Hydrolyse des Acetonids zum Aldehyd **XII**. Dieser könnte anschließend wiederum durch Reduktion in das Diol **15** überführt werden.

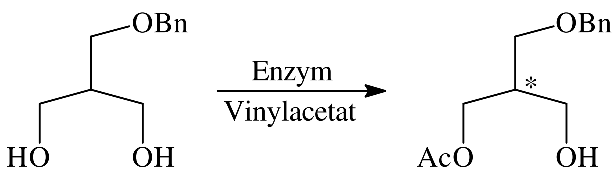


25 **XII**

Es gelang uns allerdings selbst unter sehr milden sauren Bedingungen nicht, das gewünschte Produkt zu erhalten. Als einzig isolierbare Verbindung erhielten wir Benzylalkohol, zweifellos entstanden durch Eliminierung zum 2-Hydroxymethylacrolein.

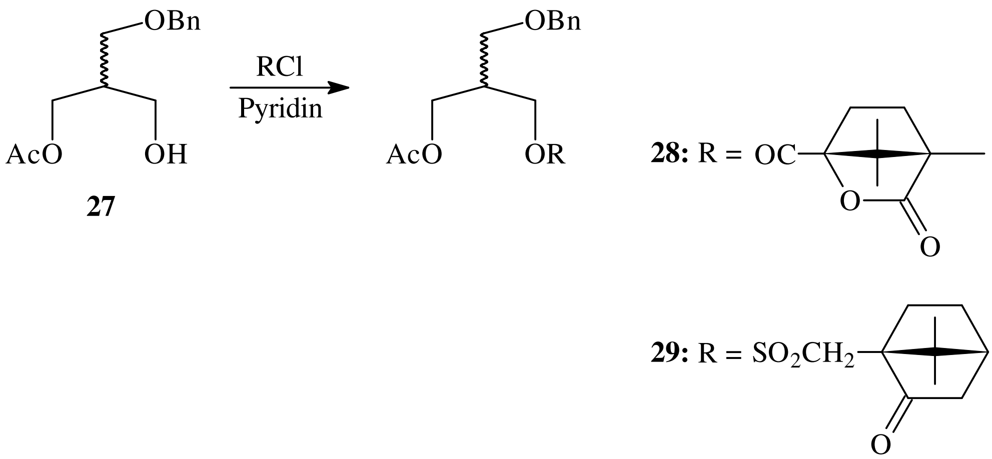
2.3 Konzeption eines enantiomerenreinen Synthesebausteins

Wie oben angeführt, sollte zur Einführung der optischen Information die enzymatisch katalysierte Veresterung des prochiralen 1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propans **(15)** genutzt werden.



15 **16**

Um die aus der Veresterung hervorgehenden Monoacetate auf ihre optische Anreicherung hin zu untersuchen, sollten diese in diastereomere Verbindungen überführt werden. Hier dürften sich im NMR-Spektrum Unterschiede in Form von Signalaufspaltungen ergeben. Durch Vergleich der korrespondierenden Signale ließe sich der Enantiomerenüberschuß des Monoesters bestimmen. Die Wirksamkeit dieser Methode wurde zunächst an dem racemischen Monoacetat **27** untersucht. Dieses war aus dem entsprechenden Diol **15** durch Veresterung mit einem Äquivalent Acetanhydrid in Pyridin[50] leicht zugänglich. Nach chromatographischer Reinigung des resultierenden Produktgemisches fiel **27** in Form einer farblosen Flüssigkeit in einer Ausbeute von 38 % d. Th. an. Die verbleibende Hydroxygruppe wurde anschließend durch Umsetzung mit den enantiomerenreinen Chloriden der (+)-Camphan-[51] bzw. D-(+)-Campher-10-sulfonsäure[52] in Pyridin in die entsprechenden diastereomeren Ester **28** und **29** überführt.



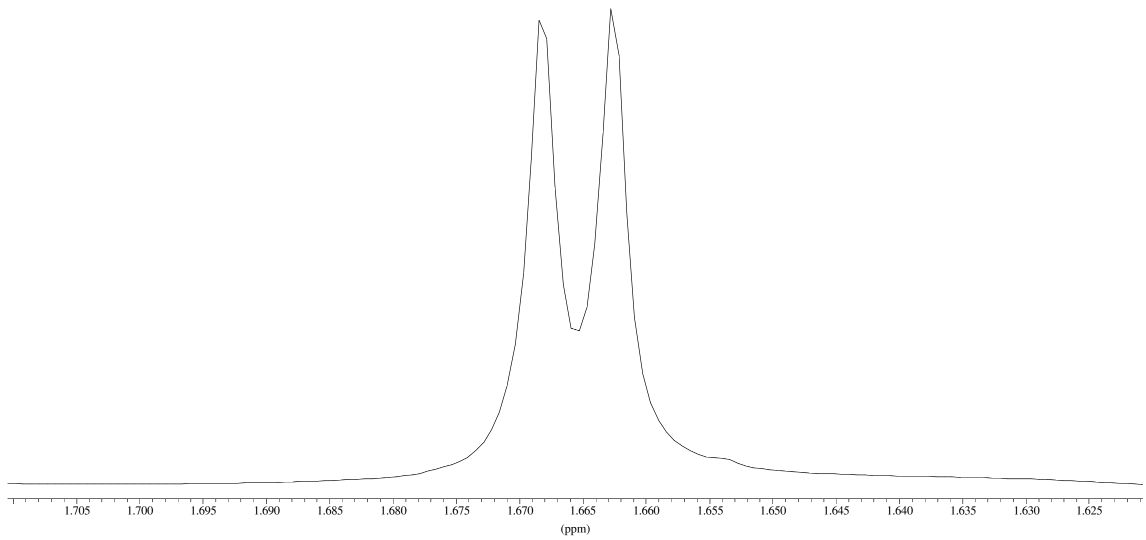
27

Deren säulenchromatographische Reinigung erfolgte derart, daß an dieser Stelle keine Anreicherung eines Diastereomers erfolgte. Auch wenn es nicht gelang, die einzelnen Diastereomeren im Dünnschichtchromatogramm zu unterscheiden, so ist denkbar, daß die Verbindungen zeitlich versetzt die Trennsäule verlassen. Durch Vereinigen jeweils aller betreffenden Produktfraktionen wurde diesem Problem Rechnung getragen. In besonderem Maße galt dies natürlich für die aus den späteren enzymatischen Umsetzungen hervorgehenden Produkte.

Von den beiden Estern zeigte nur das Camphersulfonat in Deuterobenzol die unten wiedergegebene Signalaufspaltung der Acetat-Methylgruppe im ^{1}H-NMR-Spektrum. In Deuterochloroform als Lösungsmittel war keine nennenswerte Signalseparierung zu verzeichnen. In den ^{13}C-NMR-Spektren konnten bei beiden Verbindungen keine verwertbaren Aufspaltungen beobachtet werden.

---

[50] R. I. Zhdanov, S. M. Zhenadarova, *Synthesis* (1975) 222.
[51] M. R. Gmünder, C. H. Eugster, *Helvetica Chimica Acta*, **73** (1990) 1954.
[52] P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helvetica Chimica Acta*, **78** (1995) 265.



Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse verwendeten wir als Bezugsgröße die Intensitäten der Signale. Da keine Basislinientrennung vorliegt, ist eine Integration nicht möglich, es sei denn, die Signale werden vorher durch Kurven angenähert. Diese Methode, meist als "Deconvolution" bezeichnet, lieferte vergleichbare Ergebnisse. Die so bestimmten Enantiomerenüberschüsse waren allerdings durchweg um etwa 3-5 % höher. Da wir aber nicht an einer möglichst genauen Bestimmung der Anreicherung interessiert waren, sondern lediglich aus einer Reihe von enzymatischen Umsetzungen das beste Experiment erkennen wollten, ist die Methode des Vergleichs der Signalintensitäten vollkommen ausreichend.

Wir testeten zunächst ein breites Spektrum an Lipasen, die ja per se in der Lage sind, sowohl die Veresterung als auch die Verseifung zu bewirken. Unter standardisierten Bedingungen wurde das Diol **15** mit der gleichen Menge Lipase in Vinylacetat bei Raumtemperatur umgesetzt. Wir nutzten üblicherweise das preiswerte Vinylacetat als Acylüberträger, da es auf Grund der irreversiblen Freisetzung von Acetaldehyd besonders reaktiv ist und oftmals eine hohe Selektivität bewirkt.[53,54] Isopropenylacetat, ein weiteres verhältnismäßig häufig für diese Reaktion verwendetes Reagenz, erwies sich wegen der unzureichenden Reaktionsgeschwindigkeit als ungeeignet.

Von den getesteten Enzymen wiesen nur die Lipase A "Amano" 6 der Firma AMANO aus *Aspergillus niger* und eine Lipase aus *Mucor javanicus* (FLUKA) mit Enantiomerenüberschüs-

[53] M. Degueil-Castaing, B. De Jeso, S. Drouillard, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 953.
[54] Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 3129.

sen von 69 bzw. 65 % aussichtsreiche Ergebnisse auf. Die anderen getesteten Lipasen ergaben Produkte mit Enantiomerenüberschüssen von nahe null bis wenig mehr als 20 %. Das vollständige Testprogramm ist im Experimentellen Teil zu finden. Nach einer sorgfältigen Optimierung der Reaktionsbedingungen hofften wir, diese Resultate noch deutlich verbessern zu können.

Lipase A "Amano" 6 zeigte hinsichtlich der Temperatur erwartungsgemäße Resultate.[55] Von 69 % ee bei Raumtemperatur verringerte sich dieser Wert auf 54 % bei 40°C und erhöhte sich auf 77 % bei 5°C. Bei 0°C war hingegen keine Steigerung mehr zu verzeichnen, der ee-Wert sank auf 70 % ab. Diesen Ergebnissen maßen wir allerdings nicht allzu große Bedeutung bei, da wir die nach der Optimierung vergrößerten Ansätze auf Grund der leichteren Durchführbarkeit bei Raumtemperatur fahren wollten.

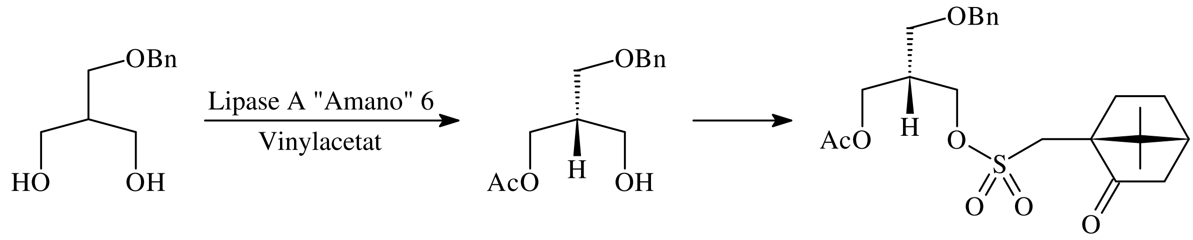
Den Einfluss von Lösungsmitteln auf den Grad der optischen Anreicherung untersuchten wir ausführlich. Reine Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, n-Hexan oder n-Heptan im 1:1-Gemisch mit Vinylacetat steigerten den Enantiomerenüberschuß nicht sonderlich. Chloroform und Methylenchlorid hatten bereits eine erhebliche Steigerung auf 74 bzw. 77 % ee zur Folge. Als effektivstes Lösungsmittel erwies sich schließlich MTBE, womit wir, ebenfalls als 1:1-Gemisch mit Vinylacetat, einen ee-Wert von 82 % bei Raumtemperatur erzielten. Das entsprechende 2:1-Gemisch war mit 79 % ee vergleichbar. Als weiteres etherartiges Lösungsmittel verwendeten wir THF, das Ergebnis lag mit 76 % ee im Bereich von Chloroform und Methylenchlorid. Als das Lösungsmittelgemisch der Wahl für die Maßstabsvergrößerung verwendeten wir folglich gleiche Mengen an MTBE und Vinylacetat.

Parallel zu diesen Arbeiten optimierten wir die Lipase aus *Mucor javanicus*, wobei der Einfluß der Temperatur gänzlich unberücksichtigt blieb. Im Gegensatz zu obigen Ergebnissen wirkten sich Zugaben der chlorierten Lösungsmittel Chloroform und Methylenchlorid kaum auf den Enantiomerenüberschuß aus. Die Ether MTBE und Isopropylether brachten mit 74 bzw. 70 % ee bereits eine deutliche Steigerung der Selektivität. Den stärksten Effekt übten hier allerdings die aliphatischen Kohlenwasserstoffe aus. Vinylacetat im Gemisch mit n-Hexan bzw. n-Heptan ergab Produkte mit 75 bzw. 77 % ee, wobei letzteres Ergebnis das beste erzielte blieb. Bei Verwendung noch längerkettigerer Lösungsmittel, wie n-Decan, sank der Enantiomerenüberschuß mit 73 % wieder etwas ab. Andere Mischungsverhältnisse von Vinylacetat und n-Heptan brachten ebenfalls keine weiteren Verbesserungen.

---

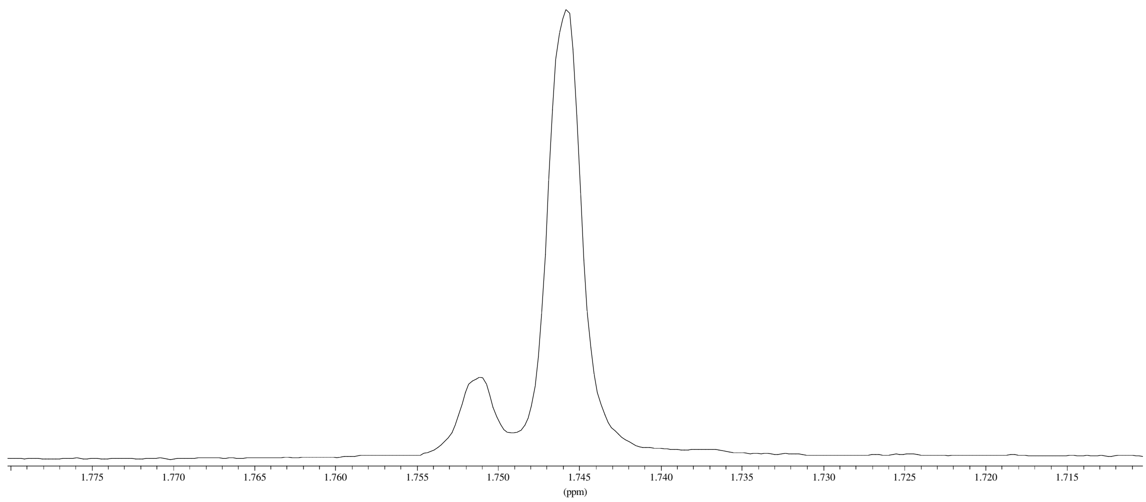
[55] Für PFL vgl. z. B.: F. R. Alexandre, F. Huet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9** (1998) 2301.

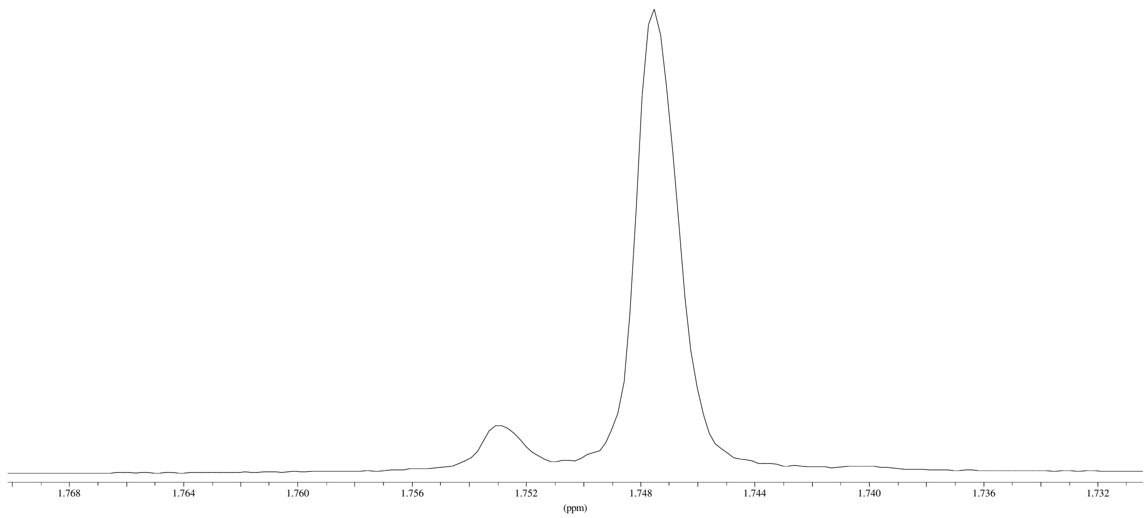
Der aus der enzymatischen Umsetzung hervorgehende Monoester wurde jeweils unmittelbar in das Camphersulfonat überführt und anschließend nach chromatographischer Reinigung auf die optische Anreicherung hin untersucht.



15 **30** **31**

Das durch den Gebrauch von Lipase A "Amano" 6 erhaltene Produkt **30** wies (*S*)-Konfiguration auf, wie sich später durch chemische Korrelation beweisen ließ. Hier ist nochmals die Acetatmethylgruppe des Camphersulfonats **31** als ^{1}H-NMR-Spektrum angegeben.





Das obige Spektrum zeigt das unter Standardbedingungen in reinem Vinylacetat mit 69 % ee gewonnene Produkt, das untere Spektrum beschreibt das aus der Optimierung hervorgegangene Produkt mit 82 % ee.

Allen Monoestern, deren Camphersulfonate diesem Spektrenmuster gehorchen, wurde die Konfiguration (*S*) zugewiesen. Befand sich das Signal geringerer Intensität hingegen auf der rechten Seite, wurde das Chiralitätszentrum mit der Konfiguration (*R*) belegt.

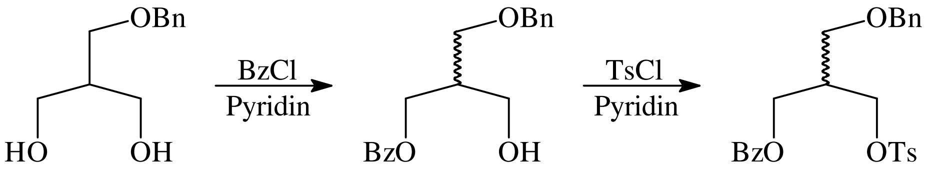
An dieser Stelle scheinen einige Bemerkungen zu den Drehwerten sowohl der Monoacetate als auch der Camphersulfonate angebracht. In dem von uns üblicherweise verwendeten Chloroform als Lösungsmittel zur Messung der optischen Drehung konnten wir für das Monoacetat **30** bei einem Enantiomerenüberschuß von 72 % keinen von null verschiedenen Wert feststellen. In Ethanol gelang es bei einer Konzentration von c = 3.47 einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +0.49°$ zu messen, obwohl auch dieser Wert auf Grund der relativ großen Schwankungen für den gemessenen Drehwert α mit einiger Unsicherheit behaftet ist. Trotzdem wird diese Verbindung im folgenden als (+)-**30** bezeichnet.

Die Drehwerte der Camphersulfonate wurden anfangs ebenfalls bestimmt. Sie bewegten sich allesamt in der Größenordnung von etwa $[\alpha]_D^{20} = 24\text{-}27°$ und ließen keinen Zusammenhang mit dem Grad der optischen Anreicherung erkennen. Darum wurde im Verlauf des Enzymtests auf weitere Messungen verzichtet.

Auf Grund der guten Verfügbarkeit der Lipase A "Amano" 6 auch in kg-Mengen und des niedrigen Preises, sowie des höchsten erzielten Enantiomerenüberschusses, entschieden wir uns für diese Lipase bei der maßstäblichen Vergrößerung der enzymatischen Umsetzung. Das nächste Problem bestand in der Suche nach einem geeigneten kristallinen Derivat, das es uns ermöglichen sollte, durch Umkristallisieren schließlich ein enantiomer einheitliches Produkt zu gewinnen.

Hätten wir uns in der Wahl der Schutzgruppen keinerlei Beschränkungen auferlegt, wäre ein kristallines Derivat sicherlich kein größeres Problem. In Hinsicht auf die Verwendung als Synthesebaustein sollte das Zielmolekül allerdings neben dem Benzylether, dessen Vorzüge bereits hervorgehoben wurden, des weiteren noch einen Sulfonsäure- und einen Carbonsäureester enthalten. Die Sulfonatgruppierung ist ideal für Substitutionsreaktionen geeignet, mit Cyaniden oder Malonesternucleophilen lassen sich z. B. Kettenverlängerungen vornehmen. Die Carbonsäureesterfunktion schließlich ist in Gegenwart der beiden anderen Schutzgruppen unter Bedingungen zu entfernen, die die übrigen Gruppen unangetastet lassen.

Als ersten Ansatzpunkt stellten wir ein racemisches Tris(hydroxymethyl)methan-Derivat her, das neben dem Benzylether noch einen Tosylat- und einen Benzoatrest enthielt. Da der Benzylether in jedem Derivat enthalten ist, wird dessen Anwesenheit im folgenden nicht weiter explizit erwähnt.

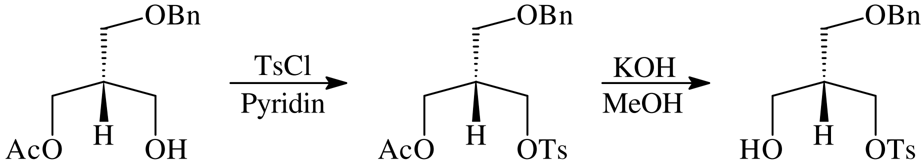


15 **32** **33**

Aus dem Diol **15** war das racemische Monobenzoat **32** durch Umsetzung mit wenig mehr als einem Äquivalent Benzoylchlorid in Pyridin[56] in einer Ausbeute von 63 % d. Th. nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl leicht zugänglich. Durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin[57] ließ sich das Tosylat **33** in einer Ausbeute von 51 % d. Th. in Form eines gut kristallisierenden Feststoffes vom Schmp. 71-72°C gewinnen.

Wir begannen die Derivatisierung zunächst in der racemischen Reihe, um den Verbrauch der Lipase in Grenzen zu halten. Allerdings ließen diese Ergebnisse kaum Rückschlüsse auf die Verwendbarkeit der Schutzgruppen in der optisch aktiven Reihe zu, wie sich alsbald ergab. Die Neigung zur Kristallisation unterschied sich in allen untersuchten Fällen deutlich in der racemischen und der optisch aktiven Reihe.

Die enzymatische Reaktion wurde jeweils mit 30-35 g Diol **15** und der gleichen Menge an Lipase A "Amano" 6 in der zehnfachen Menge des Lösungsmittelgemisches aus gleichen Teilen MTBE und Vinylacetat bei Raumtemperatur durchgeführt. Durch diese konstanten Bedingungen fiel das Produkt **30** mit sehr gut reproduzierbaren Enantiomerenüberschüssen von 70-72 % ee an. Da diese Schwankung im Rahmen der Meßgenauigkeit liegt, ist der Grad der optischen Anreicherung praktisch als konstant anzusehen.



30 **34** **35**

---

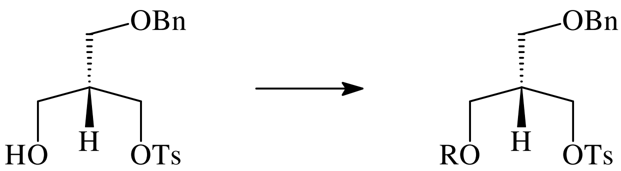
[56] H. Martin, R. Hoffmann, J. Rabe, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3849.

[57] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York **1967**, p. 1180.

Durch Umsetzung des aus der enzymatischen Umsetzung hervorgehenden Gemisches aus Monoacetat **30** und des entsprechenden Diesters **17** mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin entstand glatt das Tosylat **34**, das nach chromatographischer Reinigung als farbloses Öl vorlag und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +1.08°$ zeigte.

Durch Verseifung des Acetatrestes mit einem Äquivalent KOH in Methanol[58] war schließlich der Alkohol **35** in einer Ausbeute von 66 % d. Th. zugänglich. Der Drehsinn ist mit $[\alpha]_D^{20} = -1.80°$ zur vorherigen Stufe invertiert, vom Betrag her aber deutlich höher. Dieser Trend erwies sich in unseren Untersuchungen als allgemein gültig. Die Drehwerte der Sulfonate mit freier Alkoholfunktion waren vom Betrag her größer als alle anderen Derivate, aber durchweg negativ.

Ausgehend von diesem Derivat waren nun das Benzoat **36** und das p-Chlorbenzoat **37** durch Umsetzung mit den entsprechenden Säurechloriden in Pyridin leicht darzustellen.



35

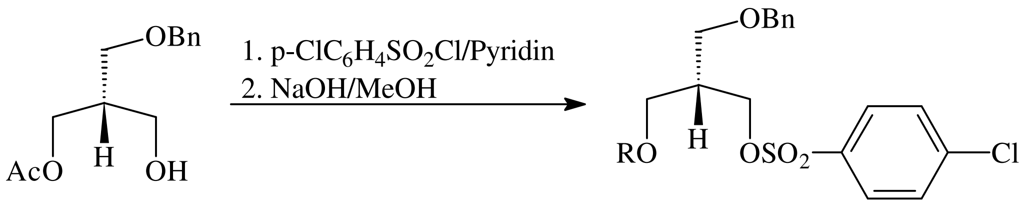
36: R = Bz
37: R = p-ClBz

Beide Produkte erwiesen sich zunächst als ölige Verbindungen und es wurde deutlich, daß die Hinweise aus der racemischen Reihe im Fall von **36** nicht hilfreich waren. Nach Monaten kristallisierte die Substanz bei -20°C teilweise zu einem niedrig schmelzenden Feststoff. Eine vollständige Kristallisation wurde allerdings nicht erreicht. Hier erwies sich demnach das Racemat als höher schmelzend, später sollten wird den umgekehrten Fall ebenfalls kennenlernen.

Als weiteren Sulfonsäurerest untersuchten wir Derivate der p-Chlorbenzolsulfonsäure. Analog der Sequenz zur Darstellung des Alkohols **35** setzten wir das Monoacetat **30** mit p-Chlorbenzolsulfonylchlorid in Pyridin um. Nach chromatographischer Reinigung erhielten wir das Produkt als Öl, das allmählich zu einem farblosen Feststoff vom Schmp. 47-52°C erstarrte. Die Verseifung des Acetatrestes wurde mit NaOH in wäßrigem Methanol bewerkstelligt, der resultierende Alkohol erwies sich als Öl.

---

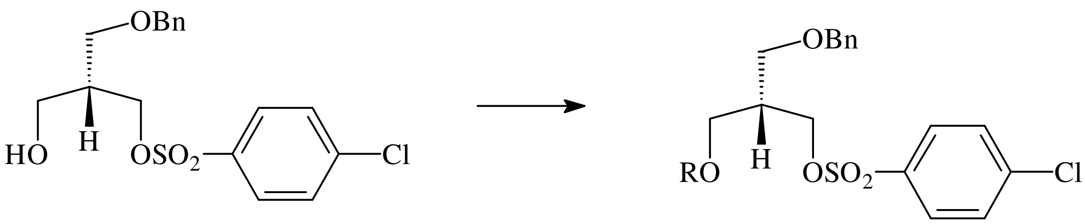
[58] T. Nishio, M. Akamtsu, M. Kamimura, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 5173.



30

38: R = Ac
39: R = H

Auch hier setzten wir die Alkoholfunktion, jeweils unter Standardbedingungen, mit dem entsprechenden Säurechlorid in Pyridin zu verschiedenen Benzoesäurederivaten um und reinigten die Produkte auf chromatographischem Weg. Erfreulicherweise erwiesen sich sämtliche Derivate als Feststoffe, die Schmelzpunkte sind der Übersichtlichkeit wegen mit aufgeführt.



39

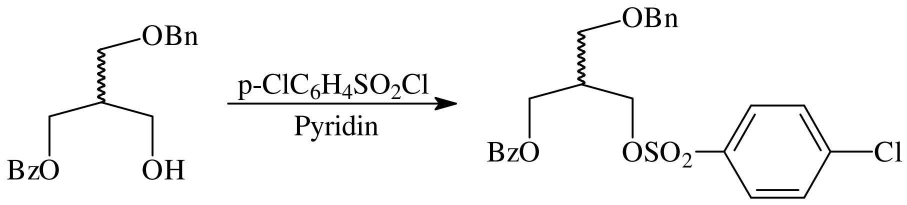
40: R = Bz, Schmp. 69-74°C
41: R = o-ClBz, Schmp. 50-53°C
42: R = p-ClBz, Schmp. 50-53°C
43: R = p-NO_2Bz, Schmp. 68-72°C

Aus den vier Derivaten wählten wir das am höchsten schmelzende für die folgenden Kristallisierversuche zur Steigerung des Enantiomerenüberschusses aus. Zudem erschien uns ein Benzoat als lagerungsfähiger und lichtechter als ein nitrosubstituierter Aromat, obwohl diese Verbindung die größere Neigung zur Kristallisation zeigte. Desweiteren schränkt eine Nitrogruppe mit Sicherheit den synthetischen Nutzen des künftigen Bausteins ein, da eventuelle Reduktionsreaktionen damit in Konflikt geraten könnten. Der spätere Austausch gegen eine andere Schutzgruppe würde hingegen einen zusätzlichen Aufwand von zwei Stufen bedeuten.

Diente bei der Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse des Produktes der enzymatischen Umsetzung **30** die Camphersulfonsäure, mußte zur Bestimmung der optischen Anreicherung während der Kristallisationen von einer anderen Methode Gebrauch gemacht werden, da eine weitere Derivatisierung ausschied. Auch hier synthetisierten wir zunächst das dem Benzoat **40** entsprechende Racemat **44**.

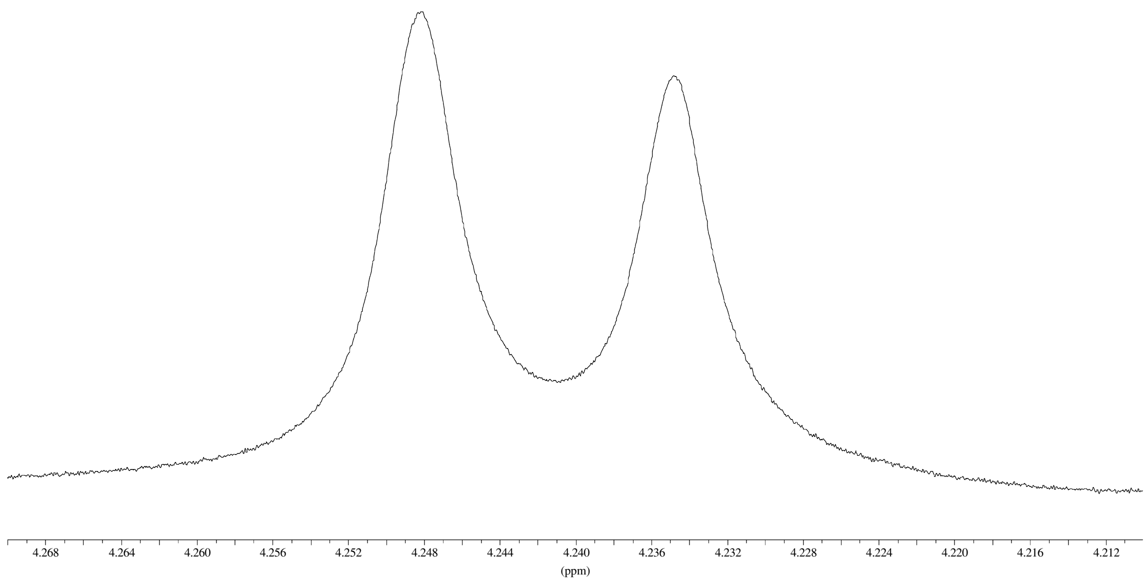
Aus dem racemischen Benzoat **32** entstand mit p-Chlorbenzolsulfonylchlorid in Pyridin in einer Ausbeute von 75 % d. Th. das Sulfonat **44**, welches allmählich zu einem Feststoff vom

Schmp. 64-65°C (aus Methanol) erstarrte. Die Neigung zur Kristallisation war allerdings erheblich geringer als bei dem optisch aktiven Derivat.



32 **44**

Zunächst testeten wir die Trennung der Enantiomeren mittels Gaschromatographie an einer chiralen stationären Phase, allerdings gänzlich erfolglos. Die große Anzahl der detektierten Produkte deutete stark auf Zersetzung hin.

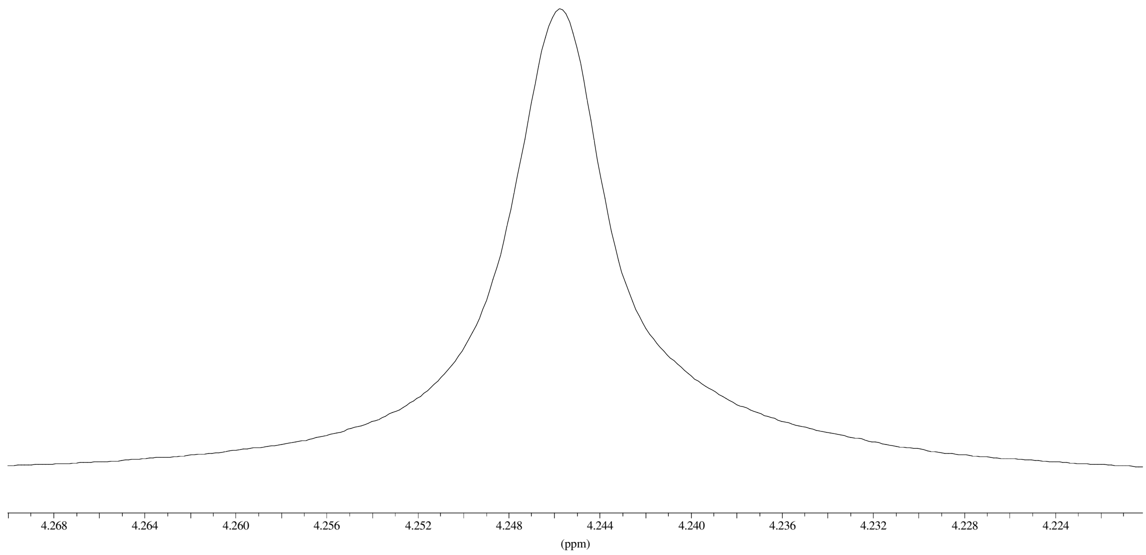


Als erfolgreich erwies sich die Verwendung des chiralen Shift-Reagenzes Tris[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-D-camphorato]europium(III), $Eu(tfc)_3$,[59] das die oben gezeigte Aufspaltung der benzylischen CH_2-Gruppe in Deuterobenzol als Lösungsmittel im ^1H-NMR-Spektrum bewirkte. Das Signal erscheint im reinen Lösungsmittel ohne Anwesenheit des Reagenzes als Singulett, eine ^2J-Kopplung ist also nicht sichtbar. Auch hier konnten wir keine Basislinientrennung bewirken. Eine weitere Erhöhung des Gehaltes an Shift-Reagenz vergrößerte lediglich die Linienverbreiterung, ohne die Signaltrennung entscheidend zu verbessern.

---

[59] G. M. Whitesides, D. W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5913.

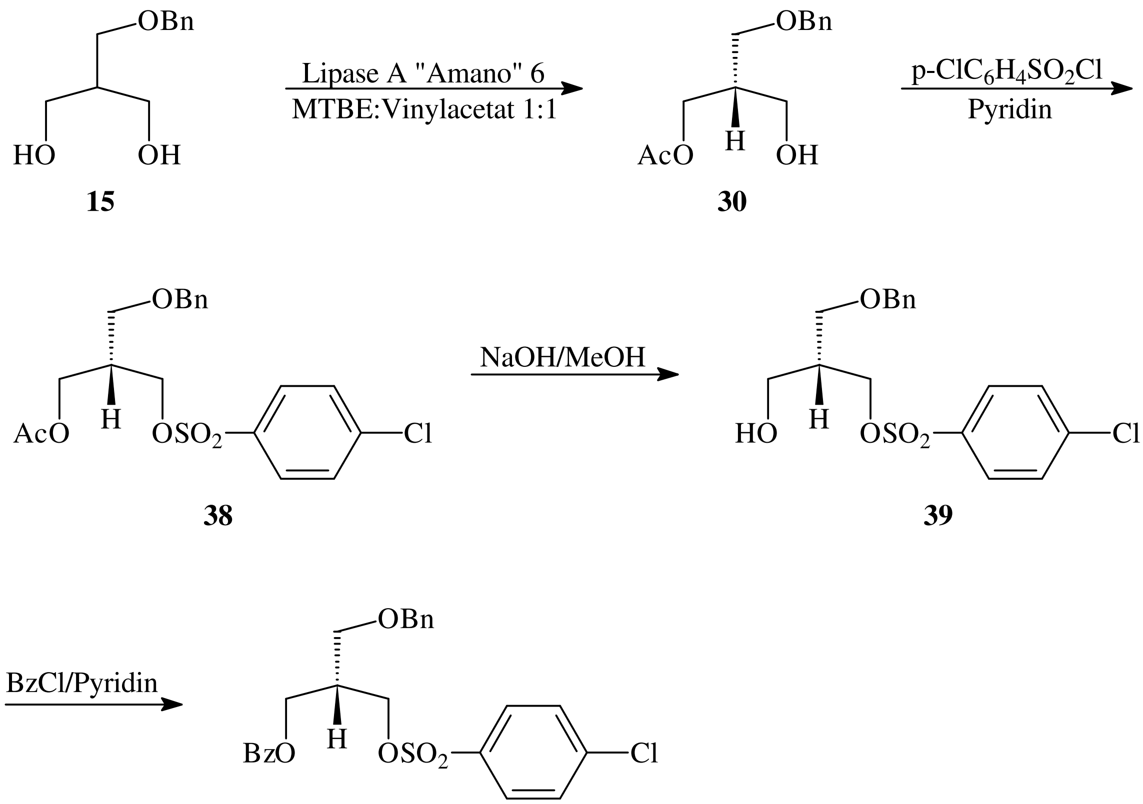
Das Kristallisieren gestaltete sich anfangs nicht unproblematisch, da das Produkt stark zum "Ausölen" neigt. Dies traf besonders auf höher siedende Lösungsmittel wie Methanol und Ethanol und Gemische wie n-Hexan/Chloroform zu. Als Konsequenz verwendeten wir deshalb zunächst ein 2:1-Gemisch von n-Pentan/Methylenchlorid. Hier fiel das Produkt zwar nicht mehr als Öl aus der Lösung aus, der niedrige Siedepunkt des Gemisches läßt allerdings keine große Übersättigung zu, so daß die Ausbeute je Reinigungsstufe selten mehr als 80 % d. Th. betrug. Trotzden gelang es so, eine erste Probe des enantiomerenreinen Materials zu erhalten.



Die Enantiomerenreinheit wird durch das ^{1}H-NMR-Spektrum demonstriert. Die benzylische Methylengruppe zeigt in Gegenwart des Shift-Reagenzes keine Aufspaltung. Obwohl keine Basislinientrennung vorliegt, reagiert das Spektrum sehr wohl empfindlich auf die Anwesenheit des anderen Enantiomers. Auch kleine Beimengungen bewirken bereits eine deutliche Ausbuchtung in der rechten Flanke des Signals, die bei Vergrößerung in augenscheinlicher Weise hervortritt.

Schließlich ersetzten wir das Pentan durch niedrigsiedenden Petrolether (35-70), wodurch eine wesentliche Verbesserung erreicht wurde. Das besonders in den ersten Kristallisationsstufen auftretende "Ausölen" wurde in Kauf genommen und durch Impfen behoben. Ob und wie stark der Anreicherungseffekt dadurch beeinträchtigt wird, ist ungewiß. Letztlich konnten wir durch zwölfmaliges Kristallisieren ein enantiomer einheitliches Material in einer Ausbeute von 49 % d. Th. bezüglich des Rohproduktes erhalten. Die Ausbeute betrug somit etwa 94 % d. Th. je Reinigungsstufe. Um hochsiedende Bestandteile des Petrolethers aus dem Endprodukt zu entfernen, wurde es in siedendem Ethanol gelöst und zur Kristallisation gebracht. Das so erhaltene Material besitzt einen scharfen Schmelzpunkt von 77°C und schmilzt somit um 12° höher als das Racemat. Der Drehwert ist mit $[\alpha]_D^{20} = +2.31°$ erwartungsgemäß niedrig.

Die Darstellung des chiralen Synthesebausteins, beginnend mit der lipasekatalysierten Veresterung, sei der Übersichtlichkeit wegen in seiner Gesamtheit nochmals dargestellt.



40

An dieser Stelle sind einige Anmerkungen über Probleme, die bei der Ansatzvergößerung auftraten sowie deren Lösungen angebracht.

Wie bereits angedeutet, konnten wir den Enantiomerenüberschuß der enzymatischen Umsetzung in einem schmalen Bereich von 70-72 % sehr gut reproduzieren. Bei der angegebenen Lipase traten zuweilen Unterschiede sowohl in der Aktivität als auch in der Stereoselektivität der Reaktion auf. Die weniger aktiven Chargen machten den Einsatz der doppelten Menge an Enzym nötig, die Reaktionszeit verlängerte sich trotzdem von zwei auf vier Tage. Zudem sank der Enantiomerenüberschuß um 10 %. Der niedrige Preis von 130 Euro/kg (Stand: Juni 2000) rechtfertigt aber nach wie vor dessen Gebrauch. Das Enzym ließ sich zudem jeweils dreimal verwenden, bevor sich die Aktivität deutlich verringerte.

Aus der Enzymreaktion geht ein Gemisch aus etwa 80 % Monoacetat **30** und 20 % Diester **17** hervor, mit längerer Reaktionszeit verlagert sich dieses Verhältnis allerdings zugunsten des Diacetates. Sorgfältige Reaktionskontrolle ist also unbedingt notwendig.

Die folgende Veresterung mit p-Chlorbenzolsulfonylchlorid erfolgte mit Material von technischer Qualität mit Pyridin als Base. Als Lösungsmittel wurde, im Gegensatz zur Darstellung der analytischen Mengen, Methylenchlorid verwendet. Der Einsatz des Pyridins erfolgte mit wenig mehr als der berechneten Menge,[60] um den Verbrauch einzuschränken und die Aufarbeitung zu erleichtern. Bei der abschließenden Benzoylierung wurde ähnlich verfahren.

Die Verseifung des Acetatrestes erfolgte mit NaOH in wäßrigem Methanol und verlief glatt in weniger als einer Stunde. Während dieser Reaktion trat jedoch neben dem gewünschten Zielprodukt **39** und dem aus dem Diacetat hervorgehenden Diol **15** noch ein weiteres Produkt auf. Vermutlich handelte es sich um den Methylester der p-Chlorbenzolsulfonsäure, entstanden durch Reaktion von überschüssigem Säurechlorid aus der vorherigen Stufe mit dem Lösungsmittel Methanol. Bewiesen wurde diese Vermutung allerdings nicht. Daraufhin versetzten wir, nachdem die Reaktion des Alkohols **30** mit dem Sulfonsäurechlorid beendet war, die Reaktionsmischung mit 2-Dimethylaminoethanol, um überschüssiges Reagenz in ein säurelösliches Derivat zu überführen. Nach saurer Aufarbeitung trat das Problem nicht wieder auf. Zur Abtrennung des Diols **15** vom Alkohol **39** wurde das Produktgemisch in wenig Toluol aufgenommen und wiederholt mit reichlich Wasser gewaschen, bis das begrenzt wasserlösliche benzylgeschützte Tris(hydroxymethyl)methan auf chromatographischem Wege nicht mehr nachweisbar war. Das so gewonnene, nahezu DC-einheitliche Material wurde anschließend der Benzoylierung unterworfen, wobei überschüssiges Benzoylchlorid ebenfalls mit 2-Dimethylaminoethanol abgefangen wurde.

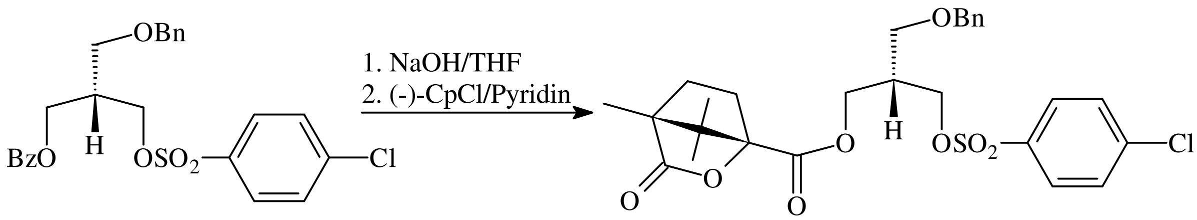
2.4 Die Bestimmung der absoluten Konfiguration

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Synthesebausteins **40** führten wir sowohl eine Umwandlung in ein Material mit bekannter Konfiguration durch, gleichzeitig versuchten wir durch Derivatisierung mit Camphansäure eine für die Röntgenstrukturanalyse geeignete, kristalline Verbindung zu erzeugen.

Es erscheint zunächst überflüssig, den Baustein **40** chemisch in ein Diastereomer zu überführen, um durch Röntgenstrukturanalyse von der bekannten Konfiguration der Camphansäure auf die Konfiguration des Stereozentrums in **40** zu schließen. Schließlich enthält **40** bereits

[60] Autorenkollektiv, *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1984**, S. 684.

Schweratome, so daß nach der Methode der anormalen Röntgendispersion[61] die Absolutkonfiguration zu bestimmen sein sollte. In der Arbeitsgruppe gab es allerdings bereits negative Erfahrungen mit dieser Methode, so daß wir einen eindeutigen relativen Weg vorzogen.



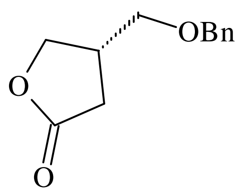
40 **45**

(-)-CpCl = (-)-Camphansäurechlorid

Die zweistufige Reaktionsfolge zu dem kristallinen Derivat **45** verlief ohne Probleme. Die Abspaltung des Benzoatrestes gelang durch Erhitzen mit einem geringen Überschuß an NaOH in wäßrigem THF. Der resultierende Alkohol wurde anschließend mit (-)-Camphansäurechlorid in Pyridin in den diastereomeren Ester überführt, einem farblosen Feststoff vom Schmp. 81.5°C (aus Methanol).

Die Kristalle erwiesen sich allerdings als ungeeignet für die Röntgenstrukturanalyse. Versuche mit anderen Lösungsmitteln, wie n-Hexan/Chloroform, Isopropanol oder Ethanol, verwendbare Kristalle zu erhalten, waren nicht erfolgreich.

Die chemische Korrelation gestaltete sich im Gegensatz dazu als vollkommen unproblematisch. Als Zielmolekül entschieden wir uns für das (*S*)-(+)-3-Benzyloxymethyl-butanolid **(46)**.



46

Zum einen sollte diese Verbindung in einfacher Weise zugänglich sein, zum anderen stellt sie ein wichtiges Ausgangsmaterial für verschiedene, biologisch wirksame Substanzen dar.

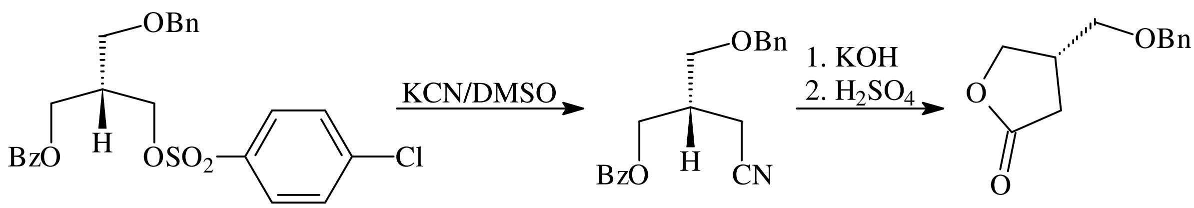
In der Arbeitsgruppe von TAKABE et al.[62] diente es zur Synthese von Faktor-I, einem Regulationsfaktor zur Steuerung der Antibiotikaproduktion in *Streptomyces viridochromogenes*.

---

[61] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Bommel, *Nature (London)*, **168** (1951) 271.

Diese Substanzklasse steht zudem in engem Zusammenhang zur weiter unter behandelten Paraconsäure.

FURSTOSS et al.[63] nutzten das (*R*)-Enantiomer zur Darstellung von enantiomer reinem (*R*)- und (*S*)-β-Prolin. Die Darstellung optisch reiner, nichtproteinogener Aminosäuren ist Gegenstand jüngster Arbeiten.[64] Weiterhin stellen Prolinanaloga wichtige Werkzeuge zum Verständnis von Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen Rezeptoren und natürlichen Aminosäuren oder Peptiden dar.[65]



40 **47** **46**

Die Synthese des Lactons **46** beginnt mit der Einführung der Carboxylgruppe in Form einer Substitution des Sulfonats durch Cyanid.

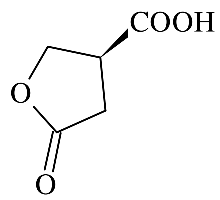
Erhitzen von **40** mit trockenen Kaliumcyanid in DMSO[66] bei 85°C resultierte in der nahezu quantitativen Substitution zum Nitril **47**. Das folgende Erhitzen mit KOH-Lösung[67] verseift zum einen die Nitril- zur Carboxylgruppe und spaltet zum anderen den Benzoatrest ab. Durch Ansäuern mit Schwefelsäure auf pH 1-2 entsteht intermediär eine γ-Hydroxybuttersäure, die schließlich durch Wasserabspaltung das Lacton **46** ergibt.

Das chromatographisch gereinigte Produkt **46** besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +36.2°$ (c = 0.976, $CHCl_3$), der vergleichbar oder höher ist als die beschriebenen Werte ($[\alpha]_D^{23} = +32.5°$ (c = 0.93, $CHCl_3$), ee = 95 % für das (*S*)-(+)-Enantiomer[62] und $[\alpha]_D^{19} = -36.8°$ (c = 1.4, $CHCl_3$), ee ≥ 97 % für das (*R*)-(-)-Enantiomer.[63] Hierdurch wird zum einen dem Chiralitätszentrum in **40** eindeutig die Konfiguration (*S*) zugeordnet, zum anderen liegt hiermit ein deutlicher Hinweis auf die hohe optische Reinheit des Materials vor.

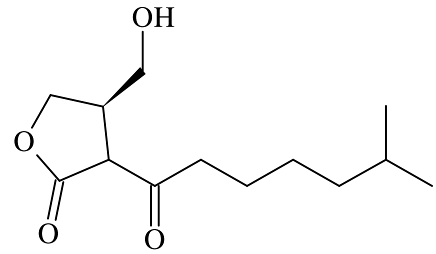
[62] K. Takabe, M. Tanaka, M. Sugimoto, T. Yamada, H. Yoda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3** (1992) 1385.
[63] C. Mazzini, J. Lebreton, V. Alphand, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 5215.
[64] R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena, *Tetrahedron* **52** (1996) 1069.
[65] R. Sharma, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 202.
[66] P. D. Kennewell, S. P. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1982) 2553.
[67] J. R. Ruhoff, *Org. Syn. Coll. Vol. II* (1943) 292.

2.5 Synthese von enantiomer einheitlicher Paraconsäure

Mit dem chiralen Synthesebaustein **40** hielten wir ein Material in Händen, mit dem es prinzipiell möglich sein sollte, beliebige Moleküle mit einem tertiären Zentrum darzustellen. Dessen Leistungsfähigkeit beabsichtigten wir durch die Synthese von enantiomerenreiner Paraconsäure **(48)** zu untermauern.



48



XIII

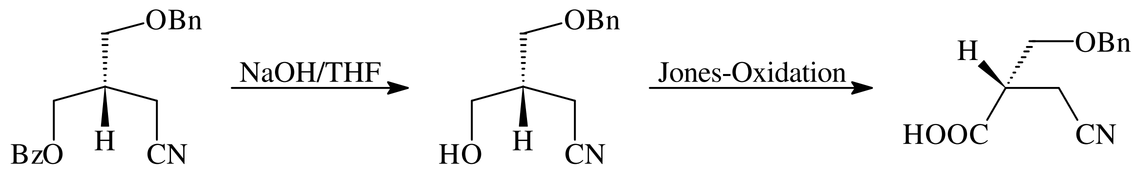
Bakterien der Gattung *Streptomyces* existieren gemäß eines komplizierten Lebensrhythmusses, in dessen Verlauf sie eine Vielzahl an Sekundärmetaboliten produzieren.[68] Als eines der bekanntesten dieser Produkte isolierte WAKSMAN 1944 aus den Kulturen von *Streptomyces griseus* das Streptomycin, ein Aminoglycosid-Antibiotikum, das gegen Tuberkulose, Meningitis oder Lungenentzündung chemotherapeutisch große Bedeutung erlangt hat.[69] A-Faktor **(XIII)** wurde als erster Regulationsfaktor ebenfalls aus *Streptomyces griseus* isoliert und als verantwortlich für die Auslösung der Produktion von Antibiotika erkannt. Seitdem sind viele weitere derartiger 2,3-disubstituierter Butanolide isoliert worden, deren gemeinsames Merkmal ein chirales 3-Hydroxymethyl-butanolid ist.[62]

MORI gelang es 1983, durch Synthese von enantiomer einheitlichem A-Faktor aus optisch reiner (*S*)-(-)-Paraconsäure **(48)**, die Konfiguration an C-3 in **XIII** zu (*R*) zu bestimmen.[70] Noch kurz zuvor wurde in derselben Arbeitsgruppe die Konfiguration zu (*S*) bestimmt,[71] da über die Absolutkonfiguration der Paraconsäure keine Klarheit herrschte. Durch Überführung von (*R*)-(+)-Paraconsäure in (*R*)-(+)-3-Methyl-butanolid konnte schließlich eine eindeutige Bestimmung der Konfiguration in diesem wichtigen Startmaterial erreicht werden.[70]

Enantiomerenreine Paraconsäure als wichtiger Ausgangsstoff zur Synthese obiger Regulatoren ist nicht leicht zugänglich. Durch wiederholtes Kristallisieren des Salzes aus racemischer Paraconsäure mit (*R*)-(+)-(1-Phenylethyl)amin konnte das (*S*)-(-)-Enantiomer in einer Aus-

[68] J. M. Crawforth, J. Fawcett, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* (1998) 1721.
[69] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1998**, S. 486.
[70] K. Mori, *Tetrahedron*, **39** (1983) 3107.
[71] K. Mori, K. Yamane, *Tetrahedron*, **38** (1982) 2919.

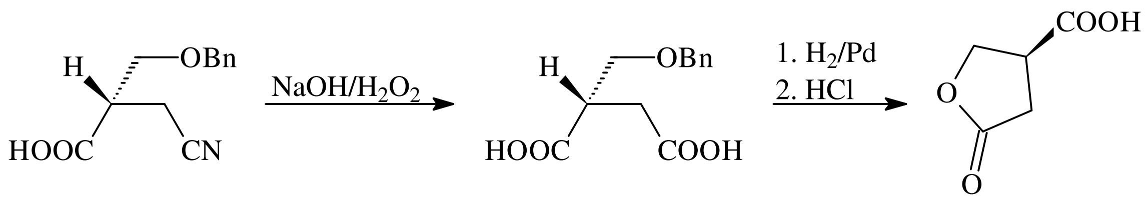
beute von 3 % d. Th. gewonnen werden. Später entwickelte MORI eine Synthese optisch aktiver Paraconsäure auf der Basis einer enantioselektiven Verseifung eines prochiralen, 2-substituierten 1,3-Diacetoxypropans mittels PPL. Aber auch hier wurde erst durch nachfolgende Kristallisation mit optisch reinem (1-Phenylethyl)amin die enantiomere Einheitlichkeit hergestellt.[72] Schließlich gelang 1998 in der Gruppe um RAWLINGS[68] die Darstellung enantiomer reiner Paraconsäure durch eine diastereoselektive Hydroxymethylierung eines optisch reinen Oxazolidinons.



47 **49** **50**

Zur Synthese von (S)-(-)-Paraconsäure wurde der Sulfonatrest in **40** mit KCN in DMSO, wie bereits oben beschrieben, zum Nitril **47** substituiert. Die folgende Verseifung des Benzoates zum Alkohol **49** gelang mit einer Ausbeute von 97 % d. Th. mit einem Äquivalent NaOH in wäßrigem THF. Durch JONES-Oxidation[73] der Alkohol- zur Carbonsäurefunktion **(50)** wird das Grundgerüst der Benzyloxymethylbernsteinsäure sichtbar. Die Oxidation verlief sehr glatt – und ohne den Benzylether anzugreifen – mit einer Ausbeute von 93 % d. Th. zu einem langsam kristallisierenden Öl. Hier konnten wir zum ersten Mal einen bequem zu bestimmenden, weil relativ hohen, Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = +14.2°$ beobachten.

Die an dieser Stelle naheliegende Route über das bereits erwähnte 3-Benzyloxymethyl-butanolid **(46)**, die Paraconsäure durch Abspaltung des Benzylethers und nachfolgende Oxidation des Alokohls zu generieren, zogen wir wegen der starken Neigung des resultierenden 3-Hydroxymethyl-butanolids zur Racemisierung nicht in Erwägung.[71]



50 **51** **48**

[72] K. Mori, N. Chiba, *Liebisgs Ann. Chem.* (1989) 957.
[73] L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron*, **52** (1996) 13493.

Die folgende Verseifung des Nitrils zur (*S*)-(+)-Benzyloxymethylbernsteinsäure **(51)** gelang durch Erhitzen mit einer Mischung aus 10 %iger NaOH- und wäßriger H_2O_2-Lösung in 85 %iger Ausbeute. Das Bernsteinsäurederivat kristallisiert aus n-Hexan/Chloroform in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 93°C und besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +16.7°$ (EtOH).

Zum Abschluss der Synthese wurde der Benzylether durch Hydrieren in THF in Gegenwart von Pd/C[74] bei Atmosphärendruck entfernt. Durch Rühren der intermediär auftretenden Hydroxymethylbernsteinsäure in verdünnter Salzsäure wurde schließlich der Lactonring zur (*S*)-(-)-Paraconsäure geschlossen. Das in einer Ausbeute von 77 % d. Th. gewonnene Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt und besaß mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{22} = -55.4°$ (c = 0.858, MeOH) einen mit Literaturwerten vergleichbaren Betrag ($[\alpha]_D^{22.5} = -59.8°$, c = 0.70, MeOH,[72] $[\alpha]_D = -60.0°$, c = 2.1, MeOH[68]).

[74] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 1746.

3 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Entwicklung einer Synthese zur preiswerten Darstellung von Tris(hydroxymethyl)methan in großem Maßstab sowie der Konzeption eines enantiomer einheitlichen Synthesebausteins auf der Basis von Tris(hydroxymethyl)methan.

Zusätzlich zu den wenigen bereits bekannten Syntheserouten gelang es erfolgreich, zwei neuartige und grundsätzlich verschiedene Wege zur Darstellung dieses wichtigen Triols zu etablieren.

Der leicht aus Chloracetaldehyd und Butylmercaptan zugängliche 3-Thiaheptaldehyd konnte in einer eleganten zweistufigen Sequenz in Tris(hydroxymethyl)methan überführt werden. Die hierbei genutzte Schlüsselreaktion, eine Abfolge von Aldol- und CANNIZZARO-Reaktion, ist bei der Substanzklasse der schwefelsubstituierten Acetaldehyde noch unbekannt.

Mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan als Ausgangsmaterial gelang es, durch eine Folge von COPE-Eliminierung und Hydrierung, eine Synthese von Tris(hydroxymethyl)methan im kg-Maßstab und in einer Gesamtausbeute von 82 % d. Th. zu entwickeln. Durch die Konzeption eines Eintopfverfahrens auf der Basis einer zweiphasigen Reaktionsführung für die COPE-Eliminierung konnte deren Methodik entscheidend verbessert werden.

Mit Kupfer(I)-acetat in Pyridin wurde ein neuartiges Reagenz zur selektiven Alkenbildung aus den sonst reaktionsträgen β-Chloracetaten gefunden. Das mit dessen Hilfe synthetisierte 1,3-Diacetoxy-2-methylen-propan stellt einen neuen Zugang zu der für Carbonylverbindungen genutzten Schutzgruppe 2-Methylen-propan-1,3-diol dar.

Durch enantioselektive, lipasekatalysierte Veresterung von monobenzylgeschütztem Tris(hydroxymethyl)methan wurde schließlich mit (*S*)-(+)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan ein enantiomerenreiner Synthesebaustein in 100 g-Mengen bereitgestellt, der zur Darstellung beliebiger Naturstoffe mit tertiärem Zentrum dienen kann.

Die Leistungsfähigkeit dieses Materials konnte mit der Synthese der bislang nur schwer zugänglichen, optisch reinen (*S*)-(-)-Paraconsäure untermauert werden. Diese Verbindung ist der Schlüssel zur Darstellung von natürlichen Autoregulatoren, die die Antibiotikaproduktion in Bakterien der Gattung *Streptomyces* steuern.

Mit der Synthese von (*S*)-(+)-3-Benzyloxymethyl-butanolid zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des chiralen Synthesebausteins wurde ein Substrat gewählt, das vielseitige Verwendung zur Darstellung von enantiomerenreinen, nichtproteinogenen Aminosäuren findet.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Arbeits- und Meßmethoden

4.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Bei den eingesetzten Lösungsmitteln und Chemikalien handelte es sich um handelsübliche Verbindungen, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurden. Absolute Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt,[75,76] abs. THF, abs. MTBE sowie handelsübliches Vinylacetat wurden über aktiviertem Molekularsieb (4 Å), abs. CH_2Cl_2 über K_2CO_3 und abs. Pyridin über KOH aufbewahrt.

4.1.2 Versuchsdurchführung und Aufarbeitung

Umsetzungen mit nicht wäßrigen Lösungsmitteln wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Dazu wurde die Apparatur mehrfach evakuiert, mit Schutzgas belüftet und während der Reaktion durch einen mit Stickstoff gefüllten Ballon verschlossen.

Für Hydrierungen unter Normaldruck wurden in der eben beschriebenen Weise die Apparaturen mit Wasserstoff versehen. Bei Verwendung höherer Drücke wurde eine Schüttelapparatur nach PARR benutzt.

Nach dem Trocknen über dem angegebenen Trocknungsmittel wurde jeweils filtriert und das Lösungsmittel zunächst am Rotationsverdampfer, sofern nicht anders beschrieben, bei 45°C unter vermindertem Druck und schließlich im Ölpumpenvakuum entfernt.

4.1.3 Chromatographie

Zur Reinheitskontrolle sowie zur Überwachung des Reaktionsverlaufes durch Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma MERCK, Darmstadt (60 F_{254}-0.2 mm) verwendet. Die Chromatogramme wurden durch Eintauchen in entsprechend den Literaturvorschriften[77] hergestellten Lösungen

---

[75] *Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin **1984**.
[76] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press, Oxford **1980**.
[77] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*, 2nd Ed., Chapman & Hall, Glasgow **1995**.

von Molybdatophosphorsäure und Kaliumpermanganat und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse sichtbar gemacht.
In größerem Maßstab erfolgte die Trennung von Substanzgemischen unter Verwendung von Kieselgel 60 der Firma MERCK, Darmstadt durch Säulenchromatographie (SC). Die einzelnen Fraktionen wurden durch einen Fraktionssammler der Firma ISCO, Modell 328, Retriever II aufgefangen und mittels DC identifiziert. Die angegebenen Retentionswerte (R_f) sind, soweit nicht anders angegeben, die mit dem entsprechenden Lösungsmittelgemisch in der Dünnschichtchromatographie ermittelten.

4.1.4 Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte an den Geräten der Firma NICOLET, Modell Impact 400 D und der Firma PERKIN-ELMER, Modell 457. Die Substanzen wurden als KBr-Preßling (Feststoffe) oder als Flüssigkeitsfilm zwischen NaCl- oder KBr-Platten im Wellenzahlenbereich von 500 cm^{-1} bis 4000 cm^{-1} vermessen. Bei Feststoffen, deren Kristallisation sehr langsam vonstatten ging, sind die Spektren mitunter als Film aufgenommen worden.
Die Auswertung der Spektren geschieht in der Reihenfolge: Wellenzahl in cm^{-1}, Intensität und Zuordnung. Die Absorptionsbanden sind mit folgenden Charakterisierungen belegt:

w = schwach	m = mittelstark	s = stark	br = breit

4.1.5 ^{1}H-NMR-Spektroskopie

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden and den Geräten AW 80, DPX 300 und DRX 400 der Firma BRUKER aufgenommen und ausgewertet. Als interner Standard diente bei Deuterochloroform als Lösungsmittel Tetramethylsilan (δ = 0 ppm). Bei anderen Lösungsmitteln wurden folgende Kalibrierungen gewählt: Deuteromethanol δ = 3.35 ppm, Deuterodimethylsulfoxid δ = 2.49 ppm, Deuterobenzol δ = 7.20 ppm.
Die Angabe der spektroskopischen Daten geschieht gemäß dem Schema: Chemische Verschiebung δ in ppm, Multiplizität, Anzahl der Wasserstoffatome, Kopplungskonstante ^nJ über n Bindungen in Hz, Zuordnung. Die Multiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett	d = Dublett	t = Triplett
q = Quartett	sept = Septett	m = Multiplett

Die Auswertung erfolgte im Falle der Geräte DRX 300 und DRX 400 an einem PC mit der Software WIN-NMR (BRUKER) oder auf einer Indy-Workstation der Firma SILICON-GRAPHICS mit der Software UXNMR (BRUKER). In einzelnen Fällen wurden zur Ermittlung der Zuordnung HH-COSY- (Homonucleus (Proton) Correlated Spectroscopy) sowie NOESY-Spektren (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) aufgenommen.

4.1.6 ^{13}C-NMR-Spektroskopie

Von den untersuchten Substanzen wurden jeweils protonenentkoppelte ^{13}C-NMR-Spektren an den Geräten DPX 300 und DRX 400 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Kalibrierung der verschiedenen Lösungsmittel dienten folgende Werte: Deuterochloroform $\delta = 77.02$ ppm, Deuteromethanol $\delta = 49.3$ ppm, Deuterodimethylsulfoxid $\delta = 39.7$ ppm, Deuterobenzol $\delta = 128.0$ ppm. Zur Bestimmung der Multiplizitäten diente die DEPT-Pulsfolge (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer[78]). Die Angabe der Daten geschieht in der Reihenfolge: Chemische Verschiebung in ppm, Multiplizität, Zuordnung. Die Multiplizitäten sind mit folgenden Charakterisierungen belegt:

s = Singulett (quartärer Kohlenstoff)
d = Dublett (Methingruppe)
t = Triplett (Methylengruppe)
q = Quartett (Methylgruppe)

Die Auswertung erfolgte im Falle der Geräte DPX 300 und DRX 400 an einem PC mit der Software WIN-NMR (BRUKER) oder auf einer Indy-Workstation der Firma SILICON-GRAPHICS mit der Software UXNMR (BRUKER). Zur Erleichterung der Zuordnung wurden in einigen Fällen CH- (HMQC: Hetero Multiple Quantum Correlation[79]) und CH-long-range-Korrelationsspektren (HMBC: Hetero Multiple Bond Correlation[80]) aufgenommen.

4.1.7 Massenspektroskopie

Zur Anfertigung der Massenspektren dienten Geräte der Firma FINNIGAN (Typ MAT 8230 bzw. TSQ 7000). Die Ionisierung erfolgte durch Elektronenstoß bei einer Ionisierungsenergie

[78] R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem.* **95** (1966) 413.
[79] H. Williams, I. Fleming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
[80] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 2229.

von 70 eV bzw. Elektronenspray. Die Angabe der Daten erfolgt gemäß der Reihenfolge: m/z-Wert, rel. Intensität bezüglich des Basispeaks, Zuordnung.

4.1.8 Drehwerte

Die Messung der optischen Drehung erfolgte an verdünnten Lösungen in temperierbaren Küvetten mittels eines Polarimeters der Firma PERKIN-ELMER (Modell 241). Der spezifische Drehwert $[\alpha]_\lambda^T$ berechnet sich gemäß der Formel:

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

Hierin bedeuten α den mit der Wellenlänge λ bei der Temperatur T gemessenen Drehwert in Grad (°), c die Konzentration in g/100 ml und d die Küvettenlänge in dm.

4.1.9 Schmelzpunkte

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurden Geräte der Fimen BÜCHI, Modell 510 sowie REICHERT, Thermovar verwendet und sind sämtlich unkorrigiert.

4.1.10 Elementaranalysen

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

4.1.11 Nomenklatur

Die Benennung der beschriebenen Verbindungen folgt weitestgehend den Regeln der IUPAC.[81] Abkömmlinge der Stammverbindung Tris(hydroxymethyl)methan 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 oberhalb der Papierebene. Eine geschlängelte Bindung kennzeichnet eine racemische Verbindung. Die Bezeichnung der absoluten Konfiguration eines Chiralitätszentrums erfolgt entsprechend den Vorschlägen von R. S. Kahn, C. Ingold und V. Prelog.[82,83]

---

[81] H. Grunewald, *Deutscher Zentralausschuß für Chemie, "Internationale Regeln für die chemische Nomenklatur und Terminologie, Deutsche Ausgabe"*, Verlag Chemie, Weinheim **1990**.
[82] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **78** (1966) 413.

4.1.12 Dank

Mein Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises, die mir stets hilfreich zur Seite gestanden und für ein angenehmes Laborklima gesorgt haben. Besondere Erwähnung verdienen hier Herr Dr. Thorsten Richter sowie Herr Dr. Ferdinand Körner.

Herrn Dr. Martin Rejzek danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit und die wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit.

Herrn cand.-Chem. Marc Studentkowski und Frau Kinga Kot danke ich für die Beiträge, die sie im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums bzw. während eines Aufenthaltes im Rahmen des ERASMUS-Programms zu dieser Arbeit beisteuerten.

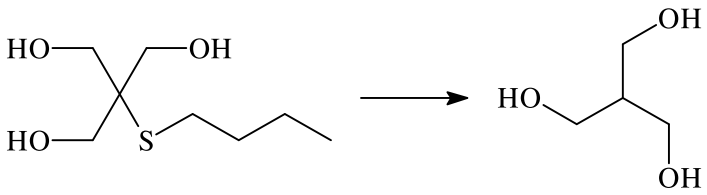
Frau Uta Böddeker bin ich für die Anfertigung der IR-Spektren und für die Bereitstellung absoluter Lösungsmittel zu Dank verpflichtet.

Weiterhin bin ich den Gemeinsamen Einrichtungen des Fachbereiches für vielfältige Leistungen verbunden. Stellvertretend seien hier Herr G. Schilling für sein Engagement in der raschen Beschaffung von Chemikalien und Herr Dr. B. Costisella für sein stetes Bemühen, NMR-spektroskopische Probleme zu lösen, genannt.

[83] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **94** (1982) 614.

4.2 Synthesevorschriften und spektroskopische Daten

1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-propan (1)



$C_4H_{10}O_3$ M = 106.12 g/mol

Ansatz:

1.00 g	(5.15 mmol)	1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-thiobutyl-propan **(8)**
16 g		Al/Ni-Legierung (50 Gew.-% Al)

Durchführung:

Eine Mischung aus 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-thiobutyl-propan **(8)** (1.00 g, 5.15 mmol) und RANEY-Ni (hergestellt aus 16 g Al/Ni-Legierung gemäß ADKINS und RICHARDS[84]) in EtOH (96 %ig, 100 ml) wird 18 h bei RFT gerührt. Filtrieren durch Celite und Konzentrieren im Vakuum ergibt das Triol als nahezu farbloses Öl, welches in der Kälte erstarrt (397 mg, 73 % d. Th.). Eine analytisch reine Probe ist durch SC (EtOAc:MeOH = 4:1, R_f = 0.38) zugänglich. Das so erhaltene farblose Produkt vom Schmp. 63-66°C erwies sich als identisch mit literaturbekanntem Material.[9]

^{1}H-NMR (400.13 MHz, CD_3OD):

1.86	sept	1 H	$^3J = 5.8$	H-C(2)
3.67	d	6 H	$^3J = 6.0$	C*H*$_2$O
4.92	s	3 H		O*H*

^{13}C-NMR (100.61 MHz, CD_3OD):

47.4	d	C(2)	61.8	t	*C*H$_2$O

[84] H. Adkins, L. Richards, *Org. Syn. Coll. Vol. III* (1955) 181.

IR (NaCl-Platten):

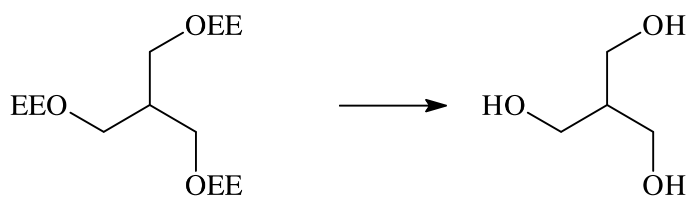
1031 s	C-O-Val.
2887/2932 s	C-H-Val.
3425-3473 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

107	0.7 %	M^++H
87	0.7 %	M^+-H_2O-H
57	100 %	

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	45.3	9.5
gefunden	45.0	9.2



$C_4H_{10}O_3$ M = 106.12 g/mol

Ansatz:

529.6 g	(1.64 mol)	1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-propan **(14)**
10 g		Dowex HCR-W2

Durchführung:

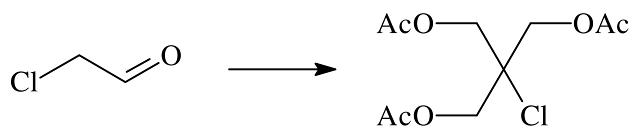
Eine Mischung aus Dowex HCR-W2 (10 g), 1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-propan **(14)** (529.6 g, 1.64 mol) und Wasser (1050 ml) wird in einer Destillationsapparatur mit 20 cm Vigreux-Kolonne zum Sieden erhitzt. Die Heizbadtemperatur wird zunächst bei 105-110°C gehalten, bis der entstehende Acetaldehyd sowie das Ethanol weitestgehend übergegangen sind (gelegentlich traten Induktionsperioden von mehreren Stunden auf, durch Zugabe einiger Tropfen Ameisensäure läßt sich dies wirkungsvoll

verhindern). Anschließend wird die Badtemperatur auf 130°C gesteigert und, nachdem die Kopftemperatur 100°C beträgt, die Destillation noch weitere 45 Minuten fortgesetzt. Nach dem Abkühlen wird durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum bei 60-65°C abgezogen. Das resultierende gelbliche Öl erstarrt in der Kälte zu einem bei 63-68°C schmelzenden Feststoff. Eine analytische Probe kann durch Kristallisieren aus Aceton gewonnen werden, Schmp. 66-68°C.
Bei der Kristallisation aus Aceton traten jeweils erhebliche Verluste auf, wenn die Mutterlauge nicht aufgearbeitet wurde. Als effektiver und nahezu verlustfrei erwies sich, das Rohprodukt in einer siedenden Mischung von Aceton und MTBE (1:1) zu digerieren. Nach Waschen und Trocknen erhält man so ebenfalls ein farbloses, hochreines Produkt vom Schmp. 69-69.5°C.

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	45.3	9.5
gefunden	45.2	9.6

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-chlor-propan (3)



$C_{10}H_{15}ClO_6$ M = 266.67 g/mol

Ansatz:

17.9 g	(228 mmol)	wasserfreier Chloracetaldehyd*
59.5 ml	(ca. 0.8 mol)	37 %ige Formaldehyd-Lsg.
6.39 g	(114 mmol)	CaO
1.40 g	(11.5 mmol)	4-Dimethylaminopyridin

* Durch Extraktion von 200 ml 45 %iger, wäßriger Chloracetaldehyd-Lösung mit Et_2O (6×100 ml), Trocknen mit $MgSO_4$ über Nacht und Destillation über eine Vigreux-Kolonne erhält man ca. 90 g wasserfreien Aldehyd von Sdp. 85-86°C. Vgl. auch Fußnote[29].

Durchführung:

Eine Mischung aus wäßriger Formaldehyd-Lsg. (37 %ig, 59.5 ml, 0.8 mol) und CaO (6.39 g, 114 mmol) in Wasser (116 ml) wird unter Eiskühlung tropfenweise mit wasserfreiem Chlor-acetaldehyd versetzt, wobei die Innentemperatur nicht über 5°C steigt. Anschließend wird langsam auf 35°C erwärmt, weitere 18 h bei dieser Temperatur gerührt und durch Celite filtriert. Man dampft unter vermindertem Druck bei 50°C zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in heißem EtOH (500 ml) auf. Filtrieren und erneutes Einengen liefert ein viskoses Rohprodukt** (46.6 g), das in abs. Pyridin (600 ml) suspendiert und nach Zugabe von 4-Dimethylaminopyridin (1.40 g) unter Eiskühlung und mechanischem Rühren tropfenweise mit Ac_2O (86 ml, 0.91 mol) versetzt wird. Nach weiteren 18 h Rühren bei 0°C → RT wird mit 5 %iger NH_4Cl-Lsg. (600 ml) versetzt, 30 min gerührt und mit CH_2Cl_2 (5×300 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion, 5 %iger NaOH-Lsg. (2×100 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (3×200 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittel liefert das Acetat als gelbliches Öl (31.1 g, 51 % d. Th.), analytische Proben sind durch SC zugänglich, R_f = 0.36 (CH:EtOAc = 2:1).

2-Chlor-1,3-dihydroxy-2-hydroxymethyl-propan (2):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, CD_3OD):

3.80	s	6 H	C*H*$_2$
4.92	s	3 H	O*H*

^{13}C-NMR (100.61 MHz, CD_3OD):

65.1	t	*C*H$_2$	77.7	s	C(2)

IR (KBr-Preßling):

1035 s	C-O-Val.
2874/2932/2956 m	C-H-Val.
3357 s, br	O-H-Val.

** Durch SC ($CHCl_3$:MeOH = 10:1) konnte das Chlortriol **2** als noch unreiner Feststoff vom Schmp. 54-57°C gewonnen werden. R_f = 0.36 ($CHCl_3$:MeOH = 6:1).

Massenspektroskopie:

143	0.16 %	M^++2
141	0.44 %	M^+
106	2.5 %	M^+-Cl
57	100 %	

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-chlor-propan (3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz):

2.11	s	9 H	C*H_3*
4.34	s	6 H	C*H_2*

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

20.6	q	*C*H_3	66.5	s	C(2)
64.6	t	*C*H_2	170.0	s	*C*=O

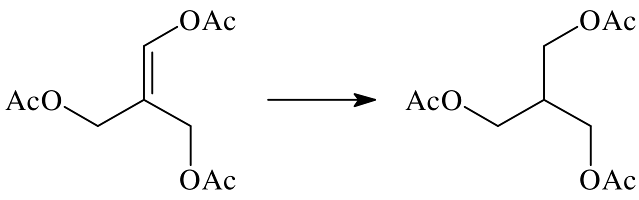
IR (NaCl-Platten):

1747 s	C=O-Val.
2896/2959 m	C-H-Val.

Massenspektroskopie:

269	0.1 %	M^++2
267	0.3 %	M^+
231	0.12	M^+-Cl
43	100 %	CH_3CO^+

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-propan (4)



$C_{10}H_{16}O_6$ M = 232.23 g/mol

Ansatz:

1.00 g	(4.34 mmol)	1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethylen-propan **(5)**
90 mg		Rh/Al_2O_3 (5 % Rh)

Durchführung:

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethylen-propan **(5)** (1.00 g, 4.34 mmol) wird in Toluol (50 ml) gelöst und nach Zugabe von Rh/Al_2O_3 (90 mg) bei 100°C und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in einer Schüttelapparatur 9 h hydriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein 85:15-Gemisch von 2-Acetoxymethyl-1,3-diacetoxy-propan **(4)** (R_f = 0.24) und 1,3-Diacetoxy-2-methyl-propan **(11)** (R_f = 0.50), das durch SC (CH:EtOAc = 2:1) gereinigt wird. Die analytischen Proben erwiesen sich als identisch mit literaturbekanntem Material.[18,85]

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-propan (4):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.03	s	9 H		CH_3
2.36	sept	1 H	$^3J = 6.0$	H-C(2)
4.10	d	6 H	$^3J = 6.0$	CH_2O

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.8	q	CH_3	61.6	t	CH_2O
37.2	d	C(2)	170.8	s	CO

[85] C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, R. Pilli, U. Badertscher, *J. Org: Chem.* **50** (1985) 2095.

IR (NaCl-Platten):

1227 s	C-O-Val.
1740 s	C=O-Val.
2905/2964 m	C-H-Val.

Massenspektroskopie:

233	0.04 %	M^+-H
172	0.8 %	M^+-HOAc
43	100 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	51.7	6.9
gefunden	51.9	6.8

1,3-Diacetoxy-2-methyl-propan (11):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

0.99	d	3 H	$^3J = 6.8$	C*H₃*C(2)
2.06	s	6 H		C*H₃*CO
2.13-2.21	m	1 H		H-C(2)
4.01	d	4 H	$^3J = 6.0$	H-(1/3)

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

13.8	q	*C*H_3C(2)
20.8	q	*C*H_3CO
32.3	d	C(2)
65.8	t	C(1/3)
171.0	s	*C*O

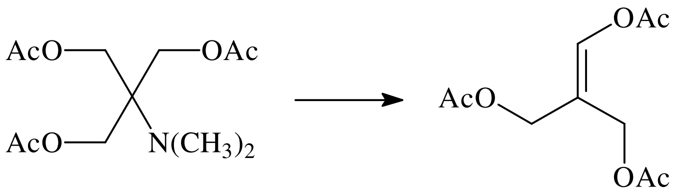
IR (NaCl-Platten):

1229 s	C-O-Val.
1740 s	C=O-Val.
2899/2967 m	C-H-Val.

Massenspektroskopie:

173	2.5 %	M^+-H
115	15.4 %	M^+-CH_3COO
43	100 %	CH_3CO^+

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethylen-propan (5)



$C_{10}H_{14}O_6$ M = 230.21 g/mol

Ansatz:

5.00 g	(18.2 mmol)	1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-dimethylamino-propan **(10)**
2.06 g	(18.2 mmol)	30 %ige H_2O_2-Lsg.
9.22 ml	(98.2 mmol)	Ac_2O

Durchführung:

Zu einer Mischung aus CH_2Cl_2 (10 ml) und 30 %iger H_2O_2-Lsg. (2.06 g, 18.2 mmol) wird bei 0°C Ac_2O (9.22 ml, 98.2 mmol) getropft. Man rührt 1.5 h bei dieser Temperatur und versetzt anschließend tropfenweise mit 1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-dimethylamino-propan **(10)** (5.00 g, 18.2 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml). Nach 18 h Rühren bei 0°C → RT wird die Reaktionsmischung bei 40°C unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand anschließend in DMSO/Benzol (50 ml/30 ml) gelöst. In einer Destillationsapparatur wird das Benzol bei Normaldruck langsam abdestilliert, die Lösung nach dem Erkalten auf Wasser gegossen (100 ml) und mit CH (3×50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. $NaHCO_3$- sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Ausbeute: 1.17 g (28 % d. Th.). Analytisch reine Proben lassen sich durch SC gewinnen, R_f = 0.35 (CH:EtOAc = 2:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz):

2.07/2.08/2.20	s	9 H	CH_3CO (H kursiv)
4.62/4.79	s	4 H	CH_2
7.41	s	1 H	*H*C=C

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

20.55/20.78/20.84	q	*C*H_3
57.9/62.2	t	*C*H_2
114.7	s	C(2)
137.6	d	H*C*=C
167.0/170.6/170.7	s	*C*O

IR (NaCl-Platten):

1688, 1739, 1767 s	C=O-Val.
2959 s	C-H-Val.

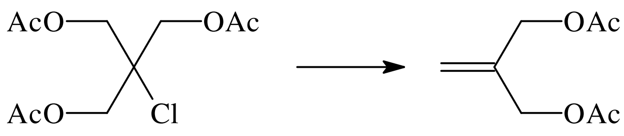
Massenspektroskopie:

230	0.3 %	M^+
170	16.3 %	M^+-HOAc
43	100 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	52.2	6.1
gefunden	52.0	6.3

1,3-Diacetoxy-2-methylen-propan (6)



$C_8H_{12}O_4$ M = 172.18 g/mol

Ansatz:

1.00 g	(3.75 mmol)	1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-chlor-propan **(3)**
358 mg	(2.50 mmol)	Cu_2O
0.24 ml	(2.50 mmol)	Ac_2O

Durchführung:

Zu einer Mischung aus Cu_2O (358 mg, 2.50 mmol) und 1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-chlor-propan **(3)** (1.00 g, 3.75 mmol) in abs. Pyridin (15 ml) gibt man Ac_2O (0.24 ml, 2.50 mmol) und erhitzt 17 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen gießt man auf 100 g Eis und extrahiert mit CH_2Cl_2 (3×50 ml). Die organischen Extrakte werden mit Wasser (3×100 ml), 5 %iger HCl (3×50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×50 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Alken als schwach gelbliche Flüssigkeit (470 mg, 73 % d. Th.), $R_f = 0.47$ (CH:EtOAc = 2:1). Analytische Proben können durch SC gewonnen werden und sind identisch mit literaturbekanntem Material.[86]

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.09	s	6 H	CH_3CO
4.61	s	4 H	CH_2O
5.28	s	2 H	$H_2C{=}C$

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.8	q	CH_3	138.6	s	C(2)
64.5	t	CH_2O	170.5	s	*C*O
116.7	t	$H_2C{=}C$			

[86] a) O. B. Chalova et al., *J. Appl. Chem. USSR*, (1988) 853. b) M. Rejzek, *Arbeitsbericht*, Naturstoffchemie Universität Dortmund (1999), Otto-Hahn-Str. 6, 44221 Dortmund, Germany.

IR (NaCl-Platten):

1240 s	C-O-Val.
1744 s	C=O-Val.
2884/2945/2992 m	C-H-Val.
3098 w	=C-H-Val.

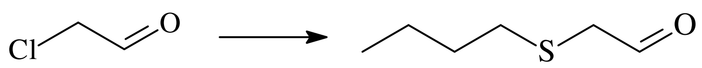
Massenspektroskopie:

157	1.0 %	M^+-CH_3
112	6.0 %	M^+-HOAc
43	100 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	55.8	7.0
gefunden	56.1	6.8

3-Thiaheptaldehyd (7)



$C_6H_{12}OS$ M=132.22 g/mol

Durchführung:

Die Darstellung erfolgt gemäß Doss.[29]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz):

0.91	t	3 H	$^3J = 7.4$	H-C(7)
1.35-1.44	m	2 H		H-C(6)
1.51-1.59	m	2 H		H-C(5)
2.44	t	2 H	$^3J = 3.5$	H-C(4)
3.18	d	2 H	$^3J = 3.5$	H-C(2)
9.47	t	1 H	$^3J = 3.5$	H-C(1)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

13.5	q	C(7)	31.2	t	C(5)*
21.7	t	C(6)	41.3	t	C(2)
31.1	t	C(4)*	193.9	d	C(1)

*die Zuordnungen sind austauschar

IR (NaCl-Platten):

1720 s	C=O-Val.
2719 w	OC-H-Val.
2873, 2930, 2958 s	C-H-Val.

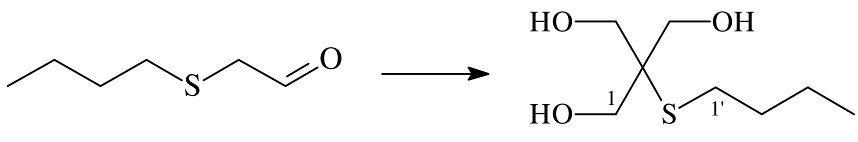
Massenspektroskopie:

132	20.5 %	M^+
117	0.6 %	M^+ - CH_3
103	11.2 %	M^+ - C_2H_5
89	8.2 %	M^+ - C_3H_7
61	100 %	
57	46.6 %	$C_4H_9^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	54.5	9.2
gefunden	54.8	9.0

1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-thiobutyl-propan (8)



$C_8H_{18}O_3S$ M = 194.28 g/mol

Ansatz:

523 mg	(3.96 mmol)	3-Thiaheptaldehyd **(7)**

1.28 g	(15.8 mmol)	37 %ige Formaldehyd-Lsg.
3.5 ml	(5.0 mmol)	6 %ige NaOH-Lsg.

Durchführung:

Zu einer Mischung aus 3-Thiaheptaldehyd **(7)** (523 mg, 3.96 mmol) und wäßriger Formaldehyd-Lsg. (37 %ig, 1.28 g, 15.8 mmol) in THF/H_2O (5.0 ml/2.5 ml) wird unter intensivem Rühren NaOH-Lsg. (6 %ig, 3.5 ml, 5.0 mmol) getropft (10 min). Nach weiteren 21 h Rühren bei RT fügt man eine Lösung von NH_4Cl (1.0 g) in H_2O (30 ml) hinzu und entfernt unpolare Nebenprodukte durch Extraktion mit CH (2×50 ml). Die wäßrige Phase wird erneut mit EtOAc (5×40 ml) extrahiert, die Extrakte getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt fällt in Form eines farblosen, zähen Öls an (346 mg, 45 % d. Th.), analytisch reine Proben sind durch SC erhältlich, R_f = 0.28 ($CHCl_3$:MeOH = 9:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400.13 MHz):

0.97	t	3 H	^3J = 7.2	H-C(4')
1.42-1.51	m	2 H		H-C(2')*
1.53-1.61	m	2 H		H-C(3')*
2.67	t	2 H	^3J = 7.5	H-C(1')
3.74	s	6 H		C*H*$_2$OH
4.90	s	3 H		O*H*

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (CD_3OD, 100.61 MHz):

15.3	q	C(4')	34.4	t	C(1')
24.4	t	C(2')	57.6	s	C(2)
28.4	t	C(3')	65.4	t	*C*H$_2$OH

IR (NaCl-Platten):

1015 s	C-OH-Val.
2873, 2931, 2958 s	C-H-Val.
3364 s, br	O-H-Val.

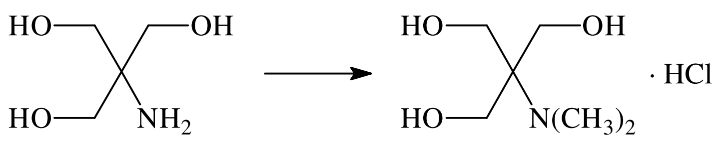
Massenspektroskopie:

194	37.5 %	M^+
145	100 %	
89	85.5 %	$C_4H_9S^+$
57	87.1 %	$C_4H_9^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	49.5	9.3
gefunden	49.2	9.0

1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan Hydrochlorid (9)



$C_6H_{16}NO_3Cl$ M = 185.65 g/mol

Variante A

Ansatz:

242.3 g	(2.0 mol)	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
357.1 g	(4.4 mol)	37 %ige Formaldehyd-Lsg.
541.4 g	(10.0 mol)	85 %ige Ameisensäure
250 g	(2.2 mol)	32 %ige HCl

Durchführung:

Eine Lsg. von Tris(hydroxymethyl)aminomethan (242.3 g, 2.0 mol) in wäßriger Formalde-hyd-Lsg. (37 %ig, 357.1 g, 4.4 mol) wird unter Eiskühlung mit 85 %iger Ameisensäure (460.2 g, 10.0 mol Ameisensäure mit 81.2 g Wasser verdünnen) versetzt. Man erhitzt langsam zum Sieden und rührt noch weitere 18 h bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit konz. HCl (32 %ig, 250 g, 2.2 mol) versetzt und die Lösung an-schließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Das resultierende Roh-produkt (390 g) ist für die folgende Umsetzung von genügender Reinheit und fällt nach Kristallisieren aus

70 %igem EtOH (ca. 1 ml/g) in Form farbloser Kristalle an (278.5-304.5 g, 75-82 % d. Th.); Schmp. 235-240°C, $R_f = 0.43$ (EtOH:konz. NH_3-Lsg. = 4:1).

Variante B

Ansatz:

1000 g	(2.0 mol)	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
1608 g	(19.8 mol)	37 %ige Formaldehyd-Lsg.
1900 g	(41.3 mol)	85 %ige Ameisensäure
960 g	(8.4 mol)	32 %ige HCl

Durchführung:

Tris(hydroxymethyl)aminomethan (1000 g, 8.25 mol) wird wie oben beschrieben mit Formalin (1608 g, 19.8 mol) und Ameisensäure (1900 g, 41.3 mol mit 335 g Wasser verdünnen) umgesetzt. Nach Zugabe von HCl (32 %ig, 960 g, 8.4 mol) werden die flüchtigen Bestandteile bei Normaldruck bis zu einer Kopftemperatur von 115°C abdestilliert und das Produkt nach leichtem Abkühlen durch Zugabe von reichlich EtOH ausgefällt. Man rührt noch weitere 18 h bei RT, saugt den Feststoff ab, wäscht mit EtOH und trocknet. Ausbeute: 1203 g (79 % d. Th.).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400.13 MHz):

2.82	s	6 H	CH_3
3.64	s	6 H	CH_2
5.52	s	3 H	O*H*
9.13	s	1 H	N*H*

^{13}C-NMR (DMSO-D_6, 100.61 MHz):

39.8	q	*C*H_3	69.6	s	C(2)
58.2	t	*C*H_2			

IR (NaCl-Platten):

1013 s	C-O-Val.
2790 m	N-CH_3-Val.
3071 s	C-H-Val.
3324 s, br	O-H-Val.

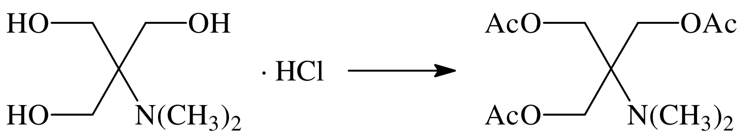
Massenspektroskopie:

149	4.1 %	M^+-HCl
118	100 %	M^+-CH_2OH
104	6.2 %	M^+-$HN(CH_3)_2$
44	29.8 %	$N(CH_3)_2^+$

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	38.8	8.7	7.5
gefunden	38.7	8.8	7.7

1,3-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-2-dimethylamino-propan (10)



$C_{12}H_{21}NO_6$ M = 275.30 g/mol

Ansatz:

329 g	(1.77 mol)	1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan-Hydrochlorid **(9)**
539.4 g	(5.28 mol)	Ac_2O
0.75 g	(9.14 mmol)	NaOAc

Durchführung:

Zu 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan Hydrochlorid **(9)** (329 g Rohprodukt aus der Methylierung von 1.65 mol Tris(hydroxymethyl)aminomethan) wird Ac_2O (539.4 g, 5.28 mol) sowie NaOAc (0.75 g) gegeben und die Mischung anschließend für 3 h auf 100°C erhitzt, wobei das Salz allmählich vollständig in Lösung geht. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser (100 ml), rührt 1 h und engt unter vermindertem Druck weitgehend ein. Der Rückstand wird in Wasser (500 ml) aufgenommen und die Lösung unter Eiskühlung mit 25 %iger NaOH-Lsg. auf pH 8 gebracht. Nach rascher Extraktion mit Et_2O (3×200 ml) werden die vereinten Extrakte mit 5 %iger NaOH-Lsg. (2×100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (3×50 ml) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als nahezu farblose Flüssigkeit (342.7 g, 75 % d. Th. über zwei Stufen). Analytisch reine Proben können durch SC gewonnen werden ($CHCl_3$:MeOH = 15:1, R_f = 0.56).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz):

2.08	s	9 H	CH_3CO
2.42	s	6 H	$N(CH_3)_2$
4.22	s	6 H	CH_2

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

20.9	q	CH_3CO	62.4	t	CH_2
39.4	q	$N(CH_3)_2$	170.5	s	*C*=O
59.9	s	C(2)			

IR (NaCl-Platten):

1740 s	C=O-Val.
2797 m	N-CH_3-Val.
2957 s	C-H-Val.

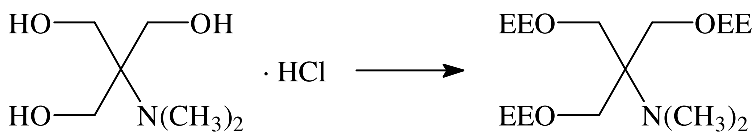
Massenspektroskopie:

275	4.7 %	M^+
202	94.6 %	
100	100 %	
44	29.8 %	$N(CH_3)_2^+$
43	100 %	CH_3CO^+

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	52.4	7.7	5.1
gefunden	52.5	7.6	5.0

1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-2-dimethylamino-propan (12)



$C_{18}H_{39}NO_6$ M = 365.51 g/mol

Ansatz:

1193.4 g	(6.43 mol)	1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan Hydrochlorid **(9)**
1437 g	(19.9 mol)	Ethylvinylether
11.3 g	(59.4 mmol)	$TsOH{\cdot}H_2O$
270 g	(6.75 mol)	NaOH

Durchführung:

Zu einer mechanisch gerührten und wassergekühlten Suspension von 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan Hydrochlorid **(9)** (1193.4 g, 6.43 mol) und $TsOH{\cdot}H_2O$ (11.3 g, 59.4 mmol) in DMF (2000 ml) wird Ethylvinylether (1437 g, 19.9 mol) in einer Portion hinzugegeben. Man rührt 18 h bei RT, wobei das Edukt zunächst allmählich, zum Ende der Reaktion unter erheblicher Erwärmung rasch in Lösung geht. Anschließend wird unter Eiskühlung NaOH-Lsg. (270 g in 2000 ml Wasser) zugefügt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit MTBE (2×700 ml) extrahiert und die organische Phase mit Wasser (3×500 ml) und ges. NaCl-Lsg. (3×300 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels liefert das Produkt als farblose bis gelbliche Flüssigkeit (2194.3 g, 93 % d. Th.). Analytische Proben werden durch SC erhalten (EtOAc:MeOH = 4:1, R_f = 0.33).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.16	t	9 H	$^3J = 7.0$	CH_3CH_2
1.27	d	9 H	$^3J = 5.5$	CH_3CH
2.43	s	6 H		$N(CH_3)_2$
3.41-3.48/3.59-3.67	m	12 H		CH_2O
4.62-4.67	m	3 H		OCHO

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

15.3	q	$\mathit{C}H_3CH_2$
19.7	q	$\mathit{C}H_3CH$
39.8	q	$N(\mathit{C}H_3)_2$
60.8	t	$\mathit{C}H_2CH_3$
61.4	s	C(2)
64.4/64.5/64.57/64.63	t	$\mathit{C}H_2C(2)$
100.0	d	O*C*HO

IR (KBr-Platten):

1058/1098/1135 s	C-O-Val.
2788 w	$N\text{-}CH_3$-Val.
2880/2935/2977 s	C-H-Val.

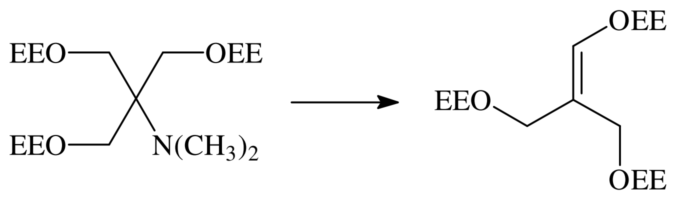
Massenspektroskopie:

365	0.5 %	M^+
320	11.5 %	$M^+\text{-}HN(CH_3)_2$
262	100 %	
45	46.8	$HN(CH_3)_2^+$, $C_2H_5O^+$

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	59.1	10.8	3.8
gefunden	60.2	10.7	4.0

1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethylen)-propan (13)



$C_{16}H_{32}O_6$ M = 320.42 g/mol

Ansatz:

639.7 g	(1.75 mol)	1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-2-dimethylamino-propan **(12)**
320 g	(2.82 mol)	30 %ige H_2O_2-Lsg.

Durchführung:

Eine Mischung von 1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-2-dimethylamino-propan **(12)** (639.7 g, 1.75 mol) und Wasser (320 g) wird unter Rühren bei 0°C mit 30 %iger H_2O_2-Lsg. (320 g, 2.82 mol) versetzt. Die Oxidation wird zunächst bei 0°C und nach Abklingen der Wärmeentwicklung bei RT durchgeführt und ist nach 48 h beendet. Anschließend werden unter Eiskühlung NaOH (32.0 g, 5 Gew.-%) und zur Zerstörung von überschüssigem H_2O_2 katalytische Mengen Pt-Asbest zugefügt und das Rühren bis zur negativen KI-Stärke-Reaktion fortgesetzt. Nach Zugabe von Toluol (700 ml) wird 4 h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase wird mit einer weiteren Portion Toluol (300 ml) extrahiert. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser (3×500 ml) und ges. NaCl-Lsg. (3×500 ml), trocknet über $MgSO_4$ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das Produkt fällt in hochreiner Form als farblose bis schwach gefärbte Flüssigkeit an (523.9 g, 93 % d. Th.). Analytisch reine Proben können durch SC erhalten werden (CH:EtOAc = 4:1, R_f = 0.33).

Zur Stabilisierung der säureempfindlichen Verbindung werden 0.5 % Et_3N zugesetzt.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.15-1.20	m	9 H		CH_3CH_2
1.29	d	6 H	$^3J = 5.3$	CH_3CH
1.34	d	3 H	$^3J = 5.3$	CH_3CH
3.41-4.24	m	10 H		$CH_2O^\#$

4.69	q	2 H	$^3J = 5.3$	OC*H*O
4.92	q	1 H	$^3J = 5.2$	OC*H*O
6.46	s	1 H		*H*C=C

#5 Signalgruppen

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

15.0/15.3	q	*C*H_3CH_2
19.90/19.99/20.01/20.54	q	*C*H_3CH
58.61/58.66/58.69/58.72/60.46/		
60.67/60.72/62.54/62.57/64.31/64.38	t	*C*H_2
98.85/98.91/99.19/99.25/101.07	d	O*C*HO
112.6	s	C(2)
142.25/142.28	d	H*C*=C(2)

IR (KBr-Platten):

1057/1086/1129 s	C-O-Val.
1681 m	C=C-O-Val.
2878/2934/2978 s	C-H-Val.

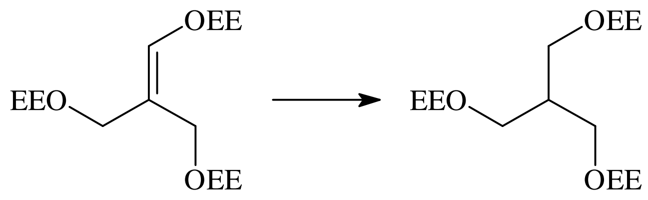
Massenspektroskopie:

320	0.05 %	M^+
73	100 %	
45	76.1 %	$C_2H_5O^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	60.0	10.1
gefunden	60.2	10.4

1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-propan (14)



$C_{16}H_{34}O_6$ M = 322.44 g/mol

Ansatz:

523.9 g	(1.64 mol)	1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethylen)-propan **(13)**
2.2 g		Pd/C (10 % Pd)

Durchführung:

1,3-Bis-(1-ethoxy-ethoxy)-2-(1-ethoxy-ethoxymethylen)-propan **(13)** (523.9 g, 1.64 mol, stabilisiert mit 0.5 % Et_3N) wird in 99 %igem EtOH (530 ml) gelöst und nach Zugabe von Pd/C (2.2 g) bei 1 bar H_2 und RT hydriert. Filtrieren durch Celite und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit (526.9 g, quant.). Analytisch reine Proben lassen sich durch SC gewinnen (CH:EtOAc = 4:1, R_f = 0.43).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.17	t	9 H	^3J = 7.0	C*H*$_3$CH$_2$
1.26	d	9 H	^3J = 5.3	C*H*$_3$CH
2.09	sept	1 H	^3J = 5.9	H-C(2)
3.40-3.48/3.58-3.67	m	12 H		C*H*$_2$O
4.63	q	3 H	^3J = 5.5	OC*H*O

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

15.3	q	*C*H$_3$CH$_2$	60.9	t	*C*H$_2$CH$_3$
19.8	q	*C*H$_3$CH	63.6/63.7	t	*C*H$_2$C(2)
40.5	d	C(2)	99.9	d	O*C*HO

IR (KBr-Platten):

1059/1087/1106/1136 s	C-O-Val.
2878/2932/2977 s	C-H-Val.

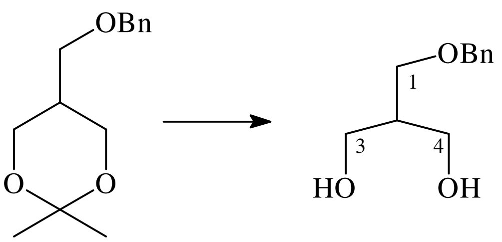
Massenspektroskopie:

321	0.03 %	M^+-H
159	30.4 %	
73	100 %	
45	59.3 %	$C_2H_5O^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	59.6	10.6
gefunden	59.7	10.3

1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan (15)



$C_{11}H_{16}O_3$ M = 196.24 g/mol

Ansatz:

232.1 g	(0.983 mol)	5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(19)**
1000 ml	(5 mmol)	0.005 M H_2SO_4

Durchführung:

Eine Mischung aus 5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(19)** (232.1 g, 0.983 mol) und 0.005 M H_2SO_4 (1000 ml) wird 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit K_2CO_3 (300 g) versetzt und mit EtOAc (250 ml) extrahiert. Trocknen des Extraktes über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Diol als nahezu farbloses Öl (200 g), das in MTBE (200 ml) in der Wärme gelöst wird. Schließlich wird das Produkt durch Impfen zunächst bei

RT und anschließend für 18 h bei 0°C zur Kristallisation gebracht. Absaugen und Waschen des Kristallisationsgutes mit reichlich MTBE liefert ein farbloses Produkt vom Schmp. 52-53°C (140.8 g, 73 % d. Th.), $R_f = 0.18$ (CH:EtOAc = 1:1).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.01-2.09	m	1H		H-C(2)
2.30	s, br	2 H		O*H*
3.64	d	2 H	$^3J = 5.5$	H-C(1)
3.80	dd	1 H	$^2J = 11.8$, $^3J = 5.5$	H-C(3/4)#
3.83	dd	1 H	$^2J = 11.8$, $^3J = 5.5$	H'-C(3/4)#
4.52	s	2 H		$C\mathit{H}_2C_6H_5$
7.26-7.37	m	5 H		C_6H_5

#nur 6 Signale sichtbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

42.8	d	C(2)	127.6	d	Bn
63.4	t	C(3/4)	127.8	d	p-Bn
70.6	t	C(1)	128.5	d	m-Bn
73.5	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	137.9	s	ipso-Bn

IR (NaCl-Platten):

698/738 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1029/1075 s	C-O-Val.
2871/2923 s	C-H-Val.
3030/3063/3088 w	=C-H-Val. (Aromaten)
3409 s, br	O-H-Val.

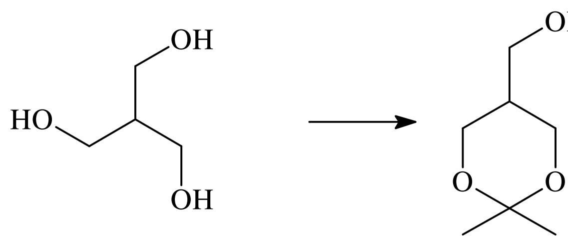
Massenspektroskopie:

197	100 %	M^++H
195	5.2 %	M^+-H
178	9.7 %	M^+-H_2O
165	18.4 %	$M^+-CH_2=OH$
107	20.3 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	68.1 %	$C_6H_5CH_2^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	67.3	8.2
gefunden	67.3	8.2

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (18)



$C_7H_{14}O_3$ M = 146.18 g/mol

Ansatz:

106.1 g	(1.0 mol)	1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-propan (**1**)
500 ml		Aceton
1.45 g	(7.6 mmol)	$TsOH{\cdot}H_2O$

Durchführung:

1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-propan (**1**) (106.1 g, 1.0 mol), Aceton (500 ml), Petrolether (500 ml, 35-70) und $TsOH{\cdot}H_2O$ (1.45 g, 7.6 mmol)) wird 4 d am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die stark gefärbte Reaktionsmischung mit K_2CO_3 neutralisiert, durch $MgSO_4$ filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die anschließende Destillation ergibt eine farblose Flüssigkeit (125.9 g, 86 % d. Th.), Kp 68°C/0.08 mbar, $R_f = 0.44$ (EtOAc), die sich als identisch mit literaturbekanntem Material erwies.[87]

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.37/1.41	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
1.77-1.85	m	1 H		H-C(2)
2.00	s, br	1 H		O*H*
3.71	d	2 H	$^3J = 7.0$	C*H*$_2$OH

[87] H. A. Bates, J. Farina, M. Tong *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2637.

3.74	dd	2 H	$^2J = 12.0$, $^3J = 5.5$	H-C(4/6)
3.99	dd	2 H	$^2J = 12.0$, $^3J = 4.0$	H'-C(4/6)

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

23.0/24.7	q	$(CH_3)_2C(2)$	61.7	t	CH_2OH
36.5	d	C(2)	98.1	s	C(2)
61.3	t	C(4/6)			

IR (NaCl-Platten):

1040 s	C-O-Val. (prim. Alkohole)
1150/1197 s	C-O-Val.
2874/2941/2993 m	C-H-Val.
3442 s, br	O-H-Val.

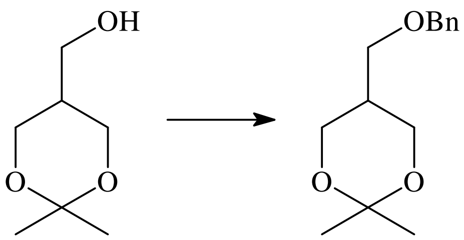
Massenspektroskopie:

145	0.3 %	M^+-H
131	49.0 %	M^+-CH_3
43	100 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	57.5	9.7
gefunden	57.3	9.8

5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (19)



$C_{14}H_{20}O_3$ 236.31 g/mol

Ansatz:

126.1 g	(0.86 mol)	5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(18)**
153.5	(2.32 mol)	85 %iges KOH-Pulver
7.9 g	(25.8 mmol)	Bu_4NI
217.7 g	(1.72 mol)	Benzylchlorid

Durchführung:

Zu einer mechanisch gerührten Mischung aus 5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(18)** (126.1 g, 0.86 mol), Bu_4NI (7.9 g, 25.8 mmol), gepulvertem KOH (85 %ig, 153.5 g, 2.32 mol) und Toluol (400 ml) wird unter Eiskühlung Benzylchlorid (217.7 g, 1.72 mol) getropft. Man erwärmt langsam auf 100°C, hält eine Stunde bei dieser Temperatur und gibt nach dem Abkühlen Wasser (500 ml) hinzu. Nach weiteren 30 min werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird jeweils dreimal mit Wasser (200 ml) und ges. NaCl-Lsg. (200 ml) gewaschen. Trocknen über $MgSO_4$, Abziehen des Lösungsmittels und Fraktionieren des Rohproduktes im Vakuum liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit (194.5 g, 96 % d. Th.), Sdp. 98°C/0.16 mbar.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.38/1.42	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
1.96-2.08	m	1 H		H-C(5)
3.51	d	2 H	$^3J = 6.8$	CH_2OBn
3.76	dd	2 H	$^2J = 11.9$, $^3J = 6.6$	H-C(4/6)
3.96	dd	2 H	$^2J = 11.9$, $^3J = 4.3$	H'-C(4/6)
4.50	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.25-7.37	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

23.90/23.99	q	$(CH_3)_2C(2)$	98.0	s	C(2)
34.8	d	C(5)	127.59	d	o-Bn
61.7	t	C(4/6)	127.63	d	p-Bn
69.1	t	CH_2OBn	128.4	d	m-Bn
73.3	t	$CH_2C_6H_5$	138.2	s	ipso-Bn

IR (NaCl-Platten):

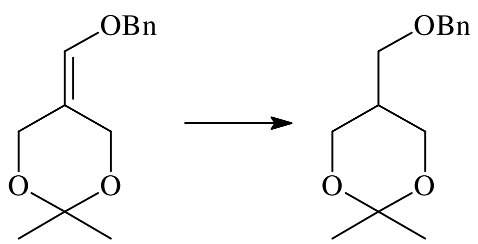
698/736 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1097/1156 s	C-O-Val.
2862/2939/2992 s	C-H-Val.
3032 m	=C-H-Val. (Aromat)

Massenspektroskopie:

236	0.2 %	M^+
221	36.6 %	M^+-CH_3
178	16.9 %	$M^+-C_3H_6O$
108	5.4 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	72.2	8.5
gefunden	71.9	8.2



$C_{14}H_{20}O_3$ 236.31 g/mol

Ansatz:

4.2 g (17.9 mmol) 5-Benzyloxymethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(26)**

0.1 g Pd/C (10 % Pd)

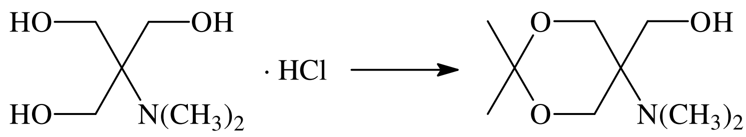
Durchführung:

5-Benzyloxymethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **(26)** (4.2 g, 17.9 mmol) wird in 96 %igem EtOH (50 ml) gelöst und nach Zugabe von Pr_2NH (3 Tropfen) und Pd/C (0.1 g) bei 3 bar H_2 in einer Schüttelapparatur 3 h bei RT hydriert. Filtrieren durch Celite und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit (4.1 g, 97 % d. Th.). Analytisch reine Proben sind durch SC zugänglich (CH:EtOAc = 5:1, R_f = 0.39).

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	72.2	8.5
gefunden	72.0	8.8

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan (20)



$C_9H_{19}NO_3$ M = 189.25 g/mol

Ansatz:

100.0 g	(0.54 mol)	1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan-Hydrochlorid **(9)**
140.3 g	(1.4 mol)	2,2-Dimethoxypropan
1.0 g	(5.3 mmol)	$TsOH \cdot H_2O$
28 g	(0.7 mol)	NaOH

Durchführung:

Zu einer Suspension von 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-2-dimethylamino-propan-Hydrochlorid **(9)** (100.0 g, 0.54 mol) und $TsOH \cdot H_2O$ (1.0 g) in DMF (300 ml) fügt man 2,2-Dimethoxypropan (140.3 g, 1.4 mol) hinzu und erhitzt unter Rühren 5 h auf 90°C, wobei allmählich sämtliches Edukt in Lösung geht. Anschließend versetzt man bei dieser Temperatur mit Toluol (400 ml), entfernt die Heizquelle und rührt weitere 18 h, um die Fällung zu vervollständigen. Das Hydrochlorid wird abgesaugt, mit reichlich Toluol gewaschen und getrocknet (farblose Kristalle, Schmp. 193-194°C aus EtOH). Der Feststoff wird in NaCl-Lsg. (150 ml ges. NaCl-Lsg. und 100 ml Wasser) aufgenommen und unter Rühren mit NaOH-Lsg. (28 g in 50 ml Wasser) versetzt. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit $CHCl_3$ (3×150 ml), trocknet die organische Phase über $MgSO_4$ und erhält nach Abziehen des Lösungsmittels das freie Amin als farblosen, hochreinen Feststoff (91.8 g, 90 % d. Th.). Schmp. 92-93°C (Et_2O), R_f = 0.76 (EtOH:konz. NH_3-Lsg. = 4:1).

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan-Hydrochlorid:

^{1}H-NMR (300.13 MHz, CD_3OD):

1.49/1.53	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
3.09	s	6 H		$N(CH_3)_2$
4.07	d	2 H	^2J = 13.7	H-C(4/6)
4.21	d	2 H	^2J = 13.7	H'-C(4/6)
4.91	s	2 H		O*H*, N*H*

^{13}C-NMR (CD_3OD, 75.47 MHz):

20.1/27.7	q	$(CH_3)_2C(2)$	61.9	t	C(4/6)
40.7	q	$N(CH_3)_2$	65.3	s	C(5)
60.3	t	CH_2OH	101.6	s	C(2)

IR (KBr-Preßling):

1048/1083/1095 s	C-O-, C-N-Val.
2987/3021 s	C-H-Val.
3252 s, br	O-H-, N-H-Val.

Massenspektroskopie:

225	0.1 %	M^+
189	2.84 %	M^+-HCl
158	100 %	M^+-HCl-CH_2=OH
144	1.49	M^+-HCl-$N(CH_3)_2$
58	20.9	$C_3H_6O^+$
44	22.3	$N(CH_3)_2^+$

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	47.9	8.9	6.2
gefunden	47.9	8.8	6.2

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan (20):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.38/1.41	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
2.38	s	6 H		$N(CH_3)_2$
3.66	d	2 H	$^2J = 12.0$	H-C(4/6)
3.66	s	2 H		CH_2OH
3.90	d	2 H	$^2J = 12.0$	H'-C(4/6)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

22.3/24.9	q	CH_3-C(2)	62.3	s	C(4/6)
38.9	q	$N(CH_3)_2$	98.8	s	C(2)
57.1	s	C(5)			

IR (KBr-Preßling):

1038/1055/1077 s	C-O-, C-N-Val.
2907/2948 s	C-H-Val.
3178 s, br	O-H-Val.

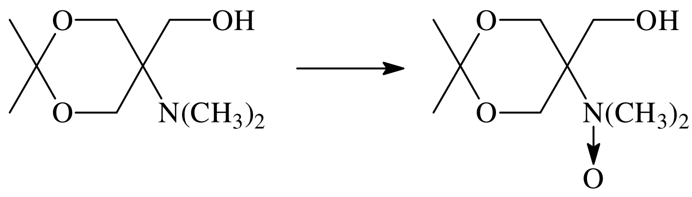
Massenspektroskopie:

189	3.5 %	M^+
174	17.1 %	M^+-CH_3
158	100 %	M^+-CH_2=OH
58	44.3	$C_3H_6O^+$
44	41.5	$N(CH_3)_2^+$

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	57.1	10.1	7.4
gefunden	57.1	10.2	7.5

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan-N-Oxid (21)



$C_9H_{19}NO_4$ M = 205.25 g/mol

Ansatz:

2.00 g	(10.6 mmol)	5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(20)**
2.7 ml	(26.4 mmol)	30 %ige H_2O_2-Lsg.

Durchführung:

Eine Lösung von 5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(20)** (2.00 g, 10.6 mmol) in MeOH (10 ml) wird unter Eiskühlung mit 30 %iger H_2O_2-Lsg. (2.7 ml, 26.4 mmol) versetzt und anschließend 18 h bei 0°C → RT gerührt. Zur Zerstörung von überschüssigem H_2O_2 werden katalytische Mengen Pt-Asbest zugegeben und das Rühren bis zur negativen KI-Stärke-Reaktion fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert, am Rotationsverdampfer zunächst bei 35°C konzentriert und schließlich im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet. Der resultierende farblose Feststoff ist für die weiteren Umsetzungen genügend rein. Ausbeute: 2.10 g (97 % d. Th.), Schmp. 110°C (Zers.).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.39	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
3.27	s	6 H		$N(CH_3)_2$
3.77	d	2 H	$^2J = 13.5$	H-C(4/6)
4.02	s	2 H		CH_2OH
4.20	d	2 H	$^2J = 13.5$	H'-C(4/6)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

22.0/24.5	q	$(CH_3)_2C(2)$	64.6	t	CH_2OH
55.3	q	$N(CH_3)_2$	72.8	s	C(5)
60.0	t	C(4/6)	100.5	s	C(2)

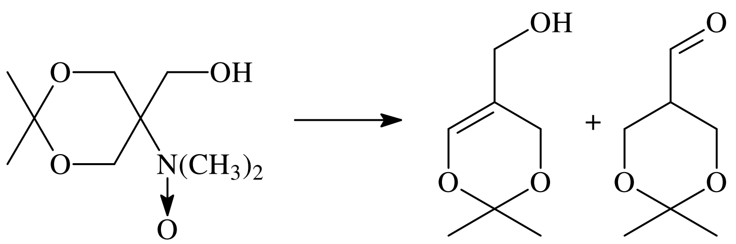
IR (KBr-Preßling):

1036, 1064, 1096 s	C-O-, C-N-Val.
2945, 2986 s	C-H-Val.
3100–3450 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

206	1.5 %	M^{+}+H	
204	0.2 %	M^{+}-H	
187	12.8 %	M^{+}-H_2O	
145	26.3 %	M^{+}-$N(CH_3)_2O$	
144	4.3 %	M^{+}-$N(CH_3)_2O$	COPE-Eliminierung
61	53.8 %	$N(CH_3)_2OH^{+}$	
59	100 %		

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-4,5-dehydro-1,3-dioxan (22) und 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbaldehyd (23)



$C_7H_{12}O_3$ M = 144.17 g/mol

Ansatz:

10.0 g	(48.7 mmol)	5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan-N-Oxid **(21)**
55 mg	(0.49 mmol)	*tert*-BuOK

Durchführung:

Eine Mischung aus 5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan-N-Oxid **(21)** (10.0 g, 48.7 mmol) und *tert*-BuOK (55 mg, 1 mol-%) in 1,2-Dimethoxyethan (100 ml) wird unter Rühren 20 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (50 ml) und Extraktion mit $CHCl_3$ (3×30 ml) wird die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Gemäß ^{1}H-NMR-Spektrum besteht das Produktgemisch aus ca. zwei Teilen des Alkohols **22** und einem Teil des Aldehyds **23**. Analytische Proben können durch SC (PhH:EtOAc = 3:2) gewonnen werden, wobei der Aldehyd in reiner Form anfällt, der Alkohol hingegen noch Spuren des Aldehyds enthält. Eine destillative Trennung über eine kurze Kolonne bei 50°C/0.17 mbar blieb hingegen erfolglos. $R_f = 0.42$ **(22)** bzw. $R_f = 0.28$ **(23)**. Die analytischen Daten des Aldehyds sind identisch mit Literaturwerten.[88]

5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-4,5-dehydro-1,3-dioxan (22):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.42	s	6 H	$(CH_3)_2C(2)$
3.97	s	2 H	CH_2OH
4.27	s	2 H	H-C(6)
6.43	s	1 H	H-C(4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz):

24.2	q	$(CH_3)_2C(2)$	98.8	s	C(2)
59.9	t	CH_2OH	111.3	s	C(5)
61.4	t	C(6)	138.9	d	C(4)

IR (NaCl-Platten):

1026/1234 s	C-O-Val.
1677 s	C=C-O-Val.
2941/2994	C-H-Val.
3406 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

144	22.9 %	M^+
129	12.2 %	M^+-CH_3
59	100 %	
58	9.8 %	$C_3H_6O^+$

[88] H. Bates, J. Farina, M. Tong, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2637.

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	58.3	8.4
gefunden	58.0	8.6

2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbaldehyd (23):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.34/1.44	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
2.31-2.35	m	1 H		H-C(5)
4.14	dd	2 H	$^2J = 11.8$, $^3J = 4.0$	H-C(4/6)
4.19	dd	2 H	$^2J = 11.8$, $^3J = 4.2$	H'-C(4/6)
9.84	s	1 H		C*H*O

^{13}C-NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

21.4/26.0	q	$(CH_3)_2C(2)$	98.4	s	C(2)
46.4	d	C(5)	202.2	s	*C*O
58.9	t	C(4/6)			

IR (NaCl-Platten):

1721 s	C=O-Val.
2718 w	OC-H-Val.
2872/2939/2991 s	C-H-Val.

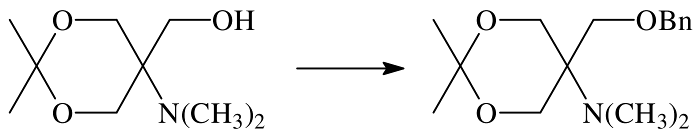
Massenspektroskopie:

144	6.2 %	M^+
129	41.5 %	M^+-CH_3
114	10.1 %	M^+-$2CH_3$
58	17.2 %	$C_3H_6O^+$
43	100 %	

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	58.3	8.4
gefunden	58.2	8.1

5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan (24)



$C_{16}H_{25}NO_3$ M = 279.37 g/mol

Ansatz:

84.8 g	(0.45 mol)	5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(20)**
250 g	(3.13 mol)	50 %ige NaOH-Lsg.
4.6 g	(13.5 mmol)	$Bu_4N(HSO_4)$
113.4 g	(0.90 mol)	Benzylchlorid

Durchführung:

Eine Mischung aus 5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(20)** (84.8 g, 0.45 mol), 50 %iger wäßriger NaOH (250 g, 3.13 mol), $Bu_4N(HSO_4)$ (4.6 g, 13.4 mmol) und Toluol (350 ml) wird unter Eiskühlung mit Benzylchlorid (113.4 g, 0.90 mol) versetzt und anschließend 20 h bei 0°C → RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit einer weiteren Portion Toluol (100 ml) extrahiert. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser (3×250 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×150 ml), trocknet über $MgSO_4$ und verdampft das Lösungsmittel. Der Rückstand wird im Hochvakuum fraktioniert und liefert den Benzylether als farblose Flüssigkeit (106.5 g, 85 % d. Th.). Sdp. 114°C/0.09 mbar, $R_f = 0.56$ ($CHCl_3$:MeOH = 19:1).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.33/1.41	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
2.30	s	6 H		CH_2OH
3.69	s	2 H		CH_2OBn
3.74	d	2 H	$^2J = 11.5$	H-C(4/6)
3.78	d	2 H	$^2J = 11.5$	H'-C(4/6)
4.54	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.25-7.35	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.1/27.2	q	$(CH_3)_2C(2)$	98.3	s	C(2)
39.0	q	$N(CH_3)_2$	127.5	d	o-Bn
56.0	s	C(5)	127.6	d	p-Bn
63.6	t	C(4/6)	128.3	d	m-Bn
68.2	t	CH_2OBn	138.5	s	ipso-Bn
73.5	t	$CH_2C_6H_5$			

IR (NaCl-Platten):

1452 m	Ringschw.
2822 m	$N\text{-}CH_3$-Val.
2924 s	C-H-Val.

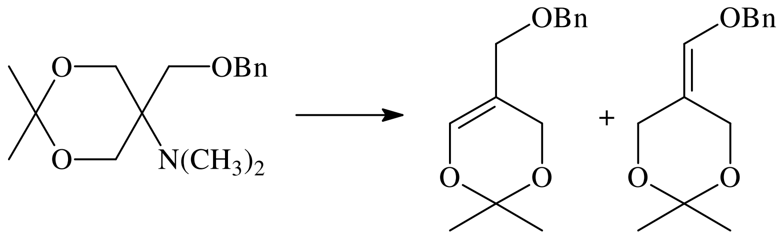
Massenspektroskopie:

279	3.9 %	M^+
264	5.3 %	$M^+\text{-}CH_3$
158	100 %	
91	22.2 %	$C_6H_5CH_2^+$
58	12.2 %	$C_3H_6O^+$

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	68.8	9.0	5.0
gefunden	69.2	9.0	5.3

5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-4,5-dehydro-1,3-dioxan (25) und 5-Benzyloxymethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (26)



$C_{14}H_{18}O_3$ M = 234.29 g/mol

Ansatz:

18.9 g	(67.7 mmol)	5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(24)**
38.4 g	(0.34 mol)	30 %ige H_2O_2-Lsg.

Durchführung:

Eine Lösung von 5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,3-dioxan **(24)** (18.9 g, 67.7 mmol) in MeOH (100 ml) versetzt man mit 30 %iger H_2O_2-Lsg. (38.4 g, 0.34 mol) und rührt 48 h bei RT. Zur Zerstörung von überschüssigem H_2O_2 fügt man katalytische Mengen Pt-Asbest hinzu, rührt bis zur negativen KI-Stärke-Reaktion, filtriert und zieht das Lösungsmittel bei 35°C unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird über P_4O_{10} im Vakuum getrocknet und in DMF (300 ml) gelöst. Unter Rühren wird für 6 h auf 75°C erwärmt und nach dem Abkühlen mit Wasser (300 ml) versetzt. Nach Extraktion mit Et_2O (2×150 ml) wird die organische Phase mit Wasser (3×100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×100 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels liefert ein 1:1-Gemisch (^{1}H-NMR) der isomeren Alkene (14.4 g, 91 % d. Th.). Analytisch reine Proben sind durch SC (CH:EtOAc = 5:1) zugänglich, R_f = 0.44 **(25)** bzw. R_f = 0.28 **(26)**.

Das Dehydro-1,3-dioxan **25** läßt sich in Gegenwart von **26** durch Erhitzen mit 5 mol-% *tert*-BuOK in DMSO auf 115°C selektiv zerstören. Nach dem Abkühlen wird, ohne mit Wasser zu hydrolysieren (!), das verbleibende exocyclische Alken durch Extraktion mit CH gewonnen.

5-Benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-4,5-dehydro-1,3-dioxan (25):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.45	s	6 H	$(CH_3)_2C(2)$
3.89	s	2 H	CH_2OBn
4.25	s	2 H	H-C(6)
4.44	s	2 H	$CH_2C_6H_5$
6.43	s	1 H	H-C(4)
7.24-7.37	m	5 H	Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

24.3	q	$(CH_3)_2C(2)$	127.6	d	o-Bn
60.4	t	C(6)	127.7	d	p-Bn
68.4	t	CH_2OBn	128.4	d	m-Bn
71.0	t	$CH_2C_6H_5$	138.2	s	ipso-Bn
98.9	s	C(2)	139.7	d	C(4)
108.4	s	C(5)			

IR (NaCl-Platten):

698/739 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1231 s	C-O-Val.
1497 m	Ringschw.
1676 s	C=C-O-Val.
2853/2941/2994 m	C-H-Val.

Massenspektroskopie:

234	4.9 %	M^+
176	6.8 %	$M^+-C_3H_6O$
108	11.3 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
107	100 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	77.7 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	10.5 %	$C_6H_5^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	71.8	7.7
gefunden	72.2	7.5

5-Benzyloxymethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (26):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, C_6D_6): in $CDCl_3$ tritt rasch Zersetzung ein

1.45	s	6 H		$(CH_3)_2C(2)$
4.11	dt	1 H	$^4J = 1.2$, $^4J' = 0.6$	H-C(4)
4.35	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
4.66	dt	2 H	$^4J = 1.5$, $^4J' = 0.6$	H-C(6)
7.09-7.16	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, C_6D_6):

24.4	q	$(CH_3)_2C(2)$	127.5	d	o-Bn
57.9	t	C(6)	128.1	d	p-Bn
60.7	t	C(4)	128.7	d	m-Bn
73.7	t	$CH_2C_6H_5$	137.7	s	ipso-Bn
98.9	s	C(2)	139.3	d	HC=C
111.1	s	C(5)			

IR (NaCl-Platten):

698/736 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1075/1152 s	C-O-Val.
1693 s	C=C-O-Val.
2850/2940/2990 s	C-H-Val.
3032 w	C-H-Val. (Aromat)

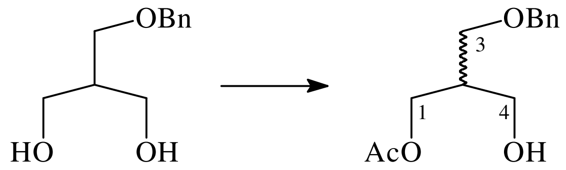
Massenspektroskopie:

234	5.7 %	M^+
176	2.3 %	M^+-C_2H_6O
107	19.5 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	71.8	7.7
gefunden	71.9	7.4

(*RS*)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan (27)



$C_{13}H_{18}O_4$ M = 238.28 g/mol

Ansatz:

3.010 g	(15.3 mmol)	1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)**
1.44 ml	(15.3 mmol)	Ac_2O
50 mg	(0.41 mmol)	4-Dimethylaminopyridin

Durchführung:

Eine Lösung von 1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)** (3.010 g, 15.3 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (50 mg, 0.41 mmol) in abs. Pyridin (50 ml) wird unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von Ac_2O (1.44 ml, 15.3 mmol) in abs. Pyridin (5 ml) versetzt. Die Lösung wird 20 h bei 0°C → RT gerührt, mit halbgesättigter NH_4Cl-Lsg. (150 ml) versetzt und nach einer weiteren Stunde mit MTBE (2×100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (3×100 ml), 5 %iger HCl-Lsg. bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird durch SC (CH:EtOAc = 2:1) gereinigt. Ausbeute: 1.406 g (38 % d. Th.), R_f = 0.33.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.06	s	3 H	C*H₃*
2.15-2.23	m	1 H	H-C(2)
2.40	s, br	1 H	O*H*

3.58	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 6.0$	H-C(4)
3.62	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 5.5$	H'-C(4)
3.74	d	2 H	$^3J = 5.0$	H-C(3)
4.19	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.5$	H-C(1)
4.23	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.0$	H'-C(1)
4.53	s	2 H		$C\mathit{H}_2C_6H_5$
7.29-7.39	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.9	q	$\mathit{C}H_3$	127.6	d	o-Bn
40.8	d	C(2)	127.8	d	p-Bn
62.2	t	C(1)*	128.5	d	m-Bn
62.6	t	C(4)*	137.8	s	ipso-Bn
69.7	t	C(3)	171.3	s	$CH_3\mathit{C}O$
73.4	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$			

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (NaCl-Platten):

699/738 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1099/1094 s	C-O-Val.
1739 s	C=O-Val.
2866/2955 s	C-H-Val.
3030 w	=C-H-Val. (Aromaten)
3435-3467 s, br	O-H-Val.

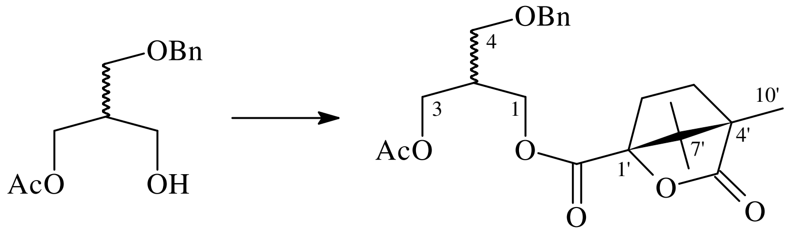
Massenspektroskopie

238	2.5 %	M^+
178	10.4 %	M^+-HOAc
131	11.3 %	M^+-$C_6H_5CH_2O$
107	27.3 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	6.0 %	$C_6H_5^+$
65	11.8 %	$C_5H_5^+$
43	42.3 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	65.5	7.6
gefunden	65.6	7.6

(1'*R*,4'*S*)-Camphansäureester von (*RS*)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan (28)



$C_{23}H_{30}O_7$ M = 418.48 g/mol

Ansatz:

866 mg	(4.41 mmol)	(*RS*)-1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(27)**
956 mg	(4.41 mmol)	(+)-Camphansäurechlorid
4 ml	(42.4 mmol)	Ac_2O

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*RS*)-1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(27)** (866 mg, 4.41 mmol) in abs. Pyridin (15 ml) wird unter Eiskühlung eine Lösung von (+)-Camphansäurechlorid (956 mg, 4.41 mmol) in abs. Diethylether (15 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend zunächst 18 h bei 0°C → RT und nach Zugabe von Ac_2O (4 ml) weitere 3 h bei RT gerührt. Man gießt auf 10 %ige NH_4Cl-Lsg. (50 ml), rührt 1 h und extrahiert mit MTBE (2×50 ml). Die organische Phase wird mit Wasser (3×50 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×30 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl (1.49 g) wird durch SC (CH:EtOAc = 3:1) gereinigt. Man erhält den Camphansäureester als farbloses, zähes Öl (763 mg, 41 % d. Th.), $R_f = 0.23$.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):#

0.94/1.04	s	6 H	H-C(8'/9')
1.12	s	3 H	H-C(10')
1.66-1.72	m	1 H	H-C(5')
1.88-2.02	m	2 H	H'-C(5')/H-C(6')
2.05	s	3 H	C*H*$_3$CO
2.35-2.44	m	2 H	H-C(2)/H'-C(6')
3.52-3.54	m	2 H	H-C(4)
4.14-4.23	m	2 H	H-C(1)*
4.29-4.39	m	2 H	H-C(3)*
4.51	s	2 H	C*H*$_2$C$_6$H$_5$
7.28-7.38	m	5 H	Bn

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

9.7	q	C(10')	67.4	t	C(4)
16.67/16.69	q	C(8'/9')	73.3	t	*C*H$_2$C$_6$H$_5$
20.8	q	*C*H$_3$CO	91.1	s	C(1')
28.9	t	C(5')	127.6	d	o-Bn
30.6	t	C(6')	127.7	d	p-Bn
38.3	d	C(2)	128.4	d	m-Bn
54.12	s	C(4')*	137.8	s	ipso-Bn
54.73	s	C(7')*	167.3	s	C(3')
62.1	t	C(1)**	170.8	s	*C*H$_3$CO
63.4	t	C(3)**	178.1	s	*C*OOC(1)

*, **die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

700/741 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1063/1104 s	C-O-Val.
1740/1790 s	C=O-Val.
2874/2902/2935/2968 s	C-H-Val.

Zuordnung der NMR-Spektren durch Vergleich mit Methylcamphanoat. Vgl. Fußnote[51].

3030/3063/3088 w	=C-H-Val. (Aromaten)

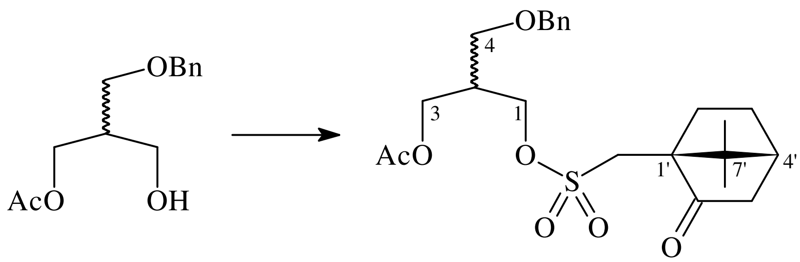
Massenspektroskopie:

418	19.9 %	M^+
375	9.8 %	M^+-CH_3CO
220	16.7 %	M^+-Camphansäure
153	10.8 %	Camphansäure - CO_2H
108	4.6 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
107	10.9 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	3.4 %	$C_6H_5^+$
43	40.5 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	66.0	7.2
gefunden	66.1	7.4

D-(+)-Campher-10-sulfonsäureester von (*RS*)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan (29)



$C_{23}H_{32}O_7S$ M = 452.56 g/mol

Ansatz:

134 mg	(0.56 mmol)	(*RS*)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan **(27)**
176 mg	(0.70 mmol)	D-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*RS*)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan **(27)** (134 mg, 0.56 mmol) in abs. Pyridin (10 ml) wird unter Eiskühlung D-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid (176 mg, 0.70 mmol) gegeben. Die resultierende Lösung wird anschließend 20 h bei 0°C → RT gerührt und nach Zugabe von 10 %iger NH_4Cl-Lsg. (40 ml) mit MTBE (2×30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser (3×20 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×20 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels ergibt ein gelbliches Öl (210 mg), welches durch SC gereinigt wird. Ausbeute: 183 mg (72 % d. Th.) farbloses Öl, R_f = 0.25 (CH:EtOAc = 3:1).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):*

0.85/1.08	s	6 H		H-C(8'/9')
1.37-1.44/1.58-1.65	m	2 H		H-C(5'/6')
1.92	d	1 H	^2J = 18.3	H-C(3')
2.10	t	1 H	^3J = 4.5	H'-C(3')
2.02	s	3 H		C*H*$_3$CO
1.96-2.07/2.33-2.48	m	4 H		H-C(2/4')/H'-C(5'/6')
2.97	d	1 H	^2J = 15.1	H-C(10')
3.48-3.55	m	2 H		H-C(4)
3.58	d	1 H	^2J = 15.1	H'-C(10')
4.09-4.21	m	2 H		H-C(1)*
4.33-4.42	m	2 H		H-C(3)*
4.49	s	2 H		C*H*$_2$C$_6$H$_5$
7.25-7.35	m	5 H		Bn

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

19.7/19.8	q	C(8'/9')	61.8	t	C(3)
20.8	q	*C*H$_3$CO	67.0	t	C(1)*
24.9	t	C(5')	67.9	t	C(4)*
26.87/26.91	t	C(6')	73.3	t	*C*H$_2$C$_6$H$_5$
38.9	d	C(2)	127.6	d	o-Bn
42.5	t	C(3')	127.7	d	p-Bn
42.7	d	C(4')	128.4	d	m-Bn
46.7	t	C(10')	137.8	s	ipso-Bn

* Zuordnung der NMR-Spektren durch Vergleich mit einem beschriebenen Camphersulfonat. Vgl. Fußnote[52].

48.0	s	C(7')	170.8	s	$CH_3\mathit{C}O$
57.9	s	C(1')	214.4	s	C(2')

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

700/742 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1744 s	C=O-Val.
2961 m	C-H-Val.
3030/3063/3088 w	=C-H-Val. (Aromaten)

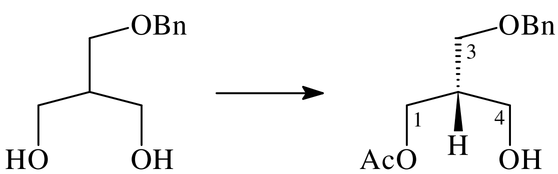
Massenspektroskopie:

452	0.05 %	M^+
220	100 %	M^+-Campher-10-sulfonsäure
177	16.8 %	220-CH_3CO
107	19.9 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	94.8 %	$C_6H_5CH_2^+$
43	43.1 %	CH_3CO^+

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	61.0	7.1
gefunden	60.8	7.3

(*S*)-(+)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan (30)



$C_{13}H_{18}O_4$ M = 238.28 g/mol

Ansatz:

35.0 g	(178 mmol)	1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)**
35.0 g		Lipase A "Amano" 6

175 ml Vinylacetat

Durchführung:

Eine Mischung von 1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)** (35.0 g, 178 mmol), Lipase A "Amano" 6 (35.0 g), Vinylacetat (175 ml) und abs. MTBE (175 ml) wird 48 h intensiv gerührt (DC-Kontrolle ist zur Vermeidung eines erhöhten Anteils an Diacetat unbedingt erforderlich). Das Enzym wird abfiltriert, sorgfältig mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt (44.0 g), in Form eines gelblichen Öls, enthält etwa 80 % Mono- und 20 % Diacetat, R_f = 0.53 (CH:EtOAc = 1:1), 71 % ee.

Für analytische Daten s. **27**.

Drehwerte: c = 3.47, T = 20°C, EtOH

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+0.49	+0.52	+0.58	+1.15	+1.90

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	65.5	7.6
gefunden	65.2	7.4

1,3-Diacetoxy-2-benzyloxymethyl-propan (17):

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.03	s	6 H		C*H*$_3$
2.30-2.40	m	1 H		H-C(2)
3.50	d	2 H	^3J = 5.8	H-C(4)
4.14	dd	1 H	^2J = 11.0, ^3J = 6.0	H-C(1/3)
4.18	dd	1 H	^2J = 11.0, ^3J = 6.0	H'-C(1/3)
4.50	s	2 H		C*H*$_2$C$_6$H$_5$
7.26-7.37	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.9	q	*C*H$_3$	127.6	d	o-Bn
38.3	d	C(2)	127.7	d	p-Bn
62.4	t	C(1/3)	128.4	d	m-Bn
67.5	t	C(4)	138.0	s	ipso-Bn

73.2	t	*C*$H_2C_6H_5$	170.9	s	*C*O

IR (NaCl-Platten):

1103/1232 s	C-O-Val.
1740 s	C=O-Val.
2861/2922/2957 m	C-H-Val.

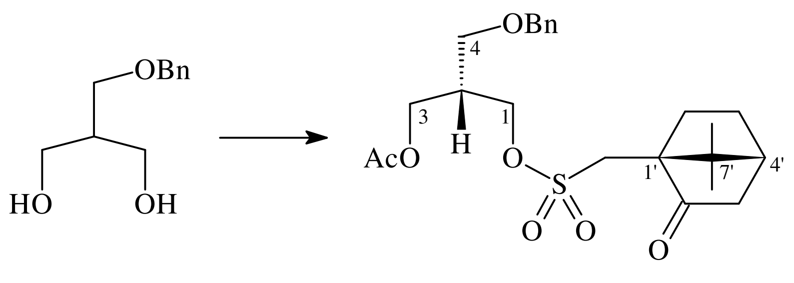
Massenspektroskopie:

303	20.4 %	M^++Na
298	100 %	M^++H_2O
281	56.5 %	M^++H
221	14.6 %	M^+-HOAc+H
131	5.3 %	$C_6H_5CH_2OH^+$+Na

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	64.3	7.2
gefunden	64.0	7.6

D-(+)-Campher-10-sulfonsäureester von (*S*)-(+)-1-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxy-propan (31)



$C_{23}H_{32}O_7S$ M = 452.56 g/mol

Ansatz:

98 mg	(0.50 mmol)	1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)**
98 mg		Lipase A "Amano" 6
5 ml		Vinylacetat
250 mg	(1.0 mmol)	D-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid
5 ml		abs. Pyridin

Durchführung:

1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)** (98 mg, 0.50 mmol) wird mit Lipase A "Amano" 6 (98 mg) in VA (5 ml) und CH (5 ml) 15 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in abs. Pyridin (5 ml) gelöst. Anschließend wird unter Eiskühlung D-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid (250 mg, 1.0 mmol) zugefügt und noch weitere 2 h bei 0°C gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (10 ml) versetzt, mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert und die organische Phase nach Waschen mit 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×5 ml) über $MgSO_4$ getrocknet. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt (320 mg) wird durch SC gereinigt und ergibt den Sulfonsäureester als farbloses, sehr zähes Öl (120 mg, 53 % d. Th.), $R_f = 0.25$ (CH:EtOAc = 3:1), 69 % ee.

Für analytische Daten s. **29**.

Drehwerte: c = 2.34, T = 22°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+26.5	+27.9	+32.9	+70.3	+162.6

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	61.0	7.1
gefunden	60.6	7.1

Gemäß dieser Vorschrift wurden weitere Enzyme auf ihre Eignung für obige Reaktion getestet. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

1. Veresterung von 50 mg Diol 15 in 10 ml Vinylacetat oder 10 ml eines Gemisches aus Vinylacetat und eines anderen Lösungsmittels Gegenwart von 50 mg Enzym.

Lipase	**Bedingungen**	**ee**	**Konfiguration***
PPL (Fluka)	VA/RT	27 %	(*S*)
immob. PFL (Röhm)	VA/RT	12 %	(*R*)
immob. PFL (Röhm)	VA/0°C	18 %	(*S*)
immob. PFL (Röhm)	Aceton/2 eq. VA/RT	43 %	(*S*)
immob. PFL (Röhm)	Toluol/1.5 eq. VA/RT	≈ 0	
immob. PFL (Röhm)	IA/RT	17 %	(*S*)
Lipase PS (Amano)	VA/RT	19 %	(*S*)

* Gemeint ist die Konfiguration des aus der enzymatischen Umsetzung hervorgehenden Monoacetats 1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan.

Lipase	Bedingungen	ee	Konfiguration
Lipase AY (Amano)	VA/RT	22 %	(*S*)
Lipase L (Amano)	VA/40°C	9 %	(*S*)
Lipase CE (Amano)	VA/RT	35 %	(*S*)
Lipase AKG(Amano)	VA/RT	18 %	(*R*)
Pancreatin (Fluka)	VA/RT	4 %	(*R*)
Wheat Germ (Sigma)	VA/RT	21 %	(*S*)
Mucor javanicus (Fluka)	VA/RT	**65 %**	(*S*)
Candida cylindracea auf Sol-Gel-AK (Fluka)	VA/RT	28 %	(*S*)
Rhizopus arrhizus (Fluka)	VA/RT	49 %	(*S*)
Penicillium roqueforti (Fluka)	VA/RT	8 %	(*S*)
Lipase A"Amano" 6	VA/RT	**69 %**	(*S*)
Aspergillus niger auf Sol-Gel-AK (Fluka)	VA:n-Hexan 1:1/RT	66 %	(*S*)
Aspergillus niger (Fluka)	VA:n-Hexan 1:1/RT	70 %	(*S*)
Aspergillus niger (Fluka)	VA:MTBE 1:1/RT	70 %	(*S*)
Lipase AP 12 (Amano)	VA:MTBE 1:1/RT	72 %	(*S*)

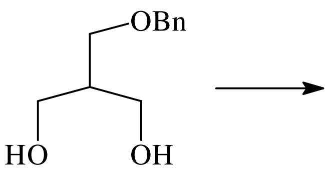
2. Optimierung der enzymatischen Umsetzung für Lipase A "Amano" 6. Die Konfiguration des resultierenden Esters ist sämtlich (*S*).

Bedingungen	ee	Bedingungen	ee
VA/40°C	54 %	VA:MTBE 1:1/RT	**82 %**
VA/5°C	77 %	MTBE:VA 2:1/RT	79 %
VA/0°C	70 %	VA:THF 1:1/RT	76 %
VA:Et_3N 100:1/RT	11 %	VA:CH 1:1/RT	69 %
VA:H_2O 1000:1/5°C	64 %	VA:CH 2:1/RT	62 %
VA:i-Pr_2O 1:1/RT	77 %	VA:CH 1:1/5°C	62 %
VA:i-Pr_2O 1:1/0°C	63 %	VA:n-Hexan 1:1/RT	68 %
i-Pr_2O/2 eq. VA/RT	45 %	VA:n-Hexan 1:1/0°C	75 %
VA:CH_2Cl_2 1:1/RT	77 %	VA:n-Heptan 1:1/RT	71 %
VA:$CHCl_3$ 1:1/RT	74 %	Toluol:VA 5:1/RT	34 %
VA:Aceton 1:1/RT	72 %	IA/RT	6 %

3. Optimierung der enzymatischen Umsetzung für Lipase aus Mucor javanicus (Fluka). Die Konfiguration des resultierenden Esters ist sämtlich (*S*).

Bedingungen	ee	Bedingungen	ee
VA:Aceton 1:1/RT	61 %	VA:n-Heptan 1:1/RT	**77 %**
VA:i-Pr_2O 1:1/RT	70 %	n-Heptan:VA 2:1/RT	68 %
i-Pr_2O:VA 2:1/RT	72 %	n-Heptan:VA 3:1/RT	69 %
VA:MTBE 1:1/RT	74 %	n-Heptan:VA 4:1/RT	75 %
MTBE:VA 4:1/RT	71 %	n-Heptan:VA 5:1/RT	72 %
VA:CH_2Cl_2 1:1/RT	62 %	n-Heptan:VA 8:1/RT	74 %
CH_2Cl_2:VA 2:1/RT	70 %	VA:n-Decan 1:1/RT	73 %
VA:$CHCl_3$ 1:1/RT	68 %	n-Decan:VA 2:1/RT	74 %
VA:-n-Hexan 1:1/RT	75 %		

(*RS*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-propan (32)



$C_{18}H_{20}O_4$ M = 300.35 g/mol

Ansatz:

3.320 g	(16.9 mmol)	1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)**
2.16 ml	(18.6 mmol)	Benzoylchlorid

Durchführung:

Eine Lösung von 1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propan **(15)** (3.320 g, 16.9 mmol) in abs. Pyridn (40 ml) wird unter Eiskühlung tropfenweise mit Benzoylchlorid (2.16 ml, 18.6 mmol) versetzt. Anschließend rührt man 18 h bei 0°C → RT, gießt auf Eis (50 g) und extrahiert mit MTBE (2×50 ml). Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (3×30 ml), 5 %iger HCl (3×50 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (2×30 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird durch SC (CH:EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhält das Benzoat als farbloses Öl (3.20 g, 63 % d. Th.), $R_f = 0.42$.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.30-2.39	m	1 H		H-C(2)
3.67	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 5.8$	H-C(3)
3.71	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 5.5$	H'-C(3)
3.80	dd	1 H	$^2J = 11.7$, $^3J = 5.0$	H-C(4)
3.83	dd	1 H	$^2J = 11.7$, $^3J = 5.5$	H'-C(4)
4.46	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.5$	H-C(1)
4.50	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.0$	H'-C(1)
4.56	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.28-7.38	m	5 H		Bn
7.44	dd	2 H	$^3J = {}^3J' = 7.6$	m-Bz
7.58	tt	1 H	$^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$	p-Bz

8.01	dd	2 H	$^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$	o-Bz

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

41.1	d	C(2)	128.4	d	m-Bn
62.2	t	C(1)*	128.5	d	m-Bz
62.9	t	C(4)*	129.6	d	o-Bz
69.6	t	C(3)	129.9	s	ipso-Bz
73.5	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	133.1	d	p-Bz
127.6	d	o-Bn	137.8	s	ipso-Bn
127.8	d	p-Bn	166.7	s	*C*O

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

713 m	=C-H-Def.
1027/1043 m	C-O-Val.
1720 s	C=O-Val.
2868 m	C-H-Val.
3468 s	O-H-Val.

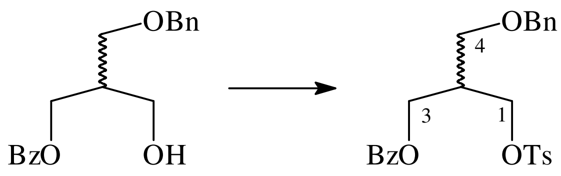
Massenspektroskopie:

300	3.8 %	M^+
195	29.6 %	M^+-C_6H_5CO
193	10.6 %	M^+-$C_6H_5CH_2O$
107	30.9 %	$C_6H_5CH_2O^+$
105	90.7 %	$C_6H_5CO^+$
91	100 %	$C_6H_5^+$
77	29.5 %	$C_6H_5^+$
65	8.7 %	$C_5H_5^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	72.0	6.7
gefunden	71.7	6.6

(*RS*)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-tosyloxy-propan (33)



$C_{25}H_{26}O_6S$ M = 454.53 g/mol

Ansatz:

582 mg	(1.94 mmol)	(*RS*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-propan **(32)**
536 mg	(2.81 mmol)	Tosylchlorid
20 mg	(0.16 mmol)	4-Dimethylaminopyridin

Durchführung:

Eine Lösung von Tosylchlorid (536 mg, 2.81 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (20 mg, 0.16 mmol) in abs. Pyridin (10 ml) wird bei 0°C mit einer Lösung von (*RS*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-propan **(32)** (582 mg, 1.94 mmol) in abs. Pyridin (10 ml) versetzt. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 72 h und fügt anschließend EtOAc (100 ml) hinzu. Nach Waschen mit Wasser (3×50 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×30 ml) wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Durch Reinigung des Rückstandes durch SC (CH:EtOAc = 3:1) erhält man das Tosylat als zähes, farbloses Öl, das in der Kälte langsam erstarrt. Ausbeute: 449 mg (51 % d. Th.), Schmp. 71-72°C (MeOH), R_f = 0.43.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.31	s	3 H		CH_3
2.44-2.52	m	1 H		H-C(2)
3.51-3.58	m	2 H		H-C(4)
4.20	dd	1 H	$^2J = 9.8$, $^3J = 5.8$	H-C(1)*
4.24	dd	1 H	$^2J = 9.8$, $^3J = 5.0$	H'-C(1)*
4.28	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.5$	H-C(3)*
4.35	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 5.5$	H'-C(3)*
4.44	s	2 H		$CH_2C_6H_5$

7.21-7.33	m	7 H		Bn und m-Ts
7.41	t	2 H	$^3J = 7.5$	m-Bz
7.56	t	1 H	$^3J = 7.5$	p-Bz
7.75	d	2 H	$^3J = 8.3$	o-Ts
7.88	d	2 H	$^3J = 7.5$	o-Bz

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61. MHz, $CDCl_3$):

21.5	q	*C*H_3	128.4	d	m-Bz**
38.8	d	C(2)	129.5	d	o-Bz
62.0	t	C(3)	129.7	s	ipso-Bz
66.9	t	C(1)*	129.8	d	m-Ts
67.8	t	C(4)*	132.4	s	ipso-Ts
73.2	t	*C*$H_2C_6H_5$	133.1	d	p-Bz
127.5	d	o-Bn	137.7	s	ipso-Bn
127.7	d	p-Bn	144.9	s	p-Ts
127.9	d	o-Ts	166.0	s	*C*O
128.3	d	m-Bn**			

*, **die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

1360 s	-SO_2-Val.
1711 s	C=O-Val.
2961/2970 m	C-H-Val.
3006/3036/3065 m	=C-H-Val. (Aromaten)

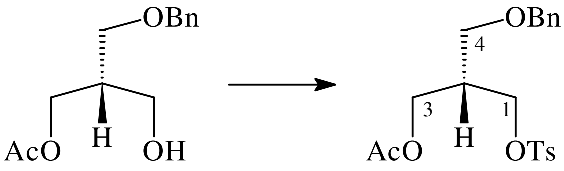
Massenspektroskopie:

454	0.9 %	M^+
349	10.5 %	M^+-C_6H_5CO
282	7.2 %	M^+-4-$CH_3C_6H_4SO_3$
105	100 %	$C_6H_5CO^+$
91	78.2 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	16.3 %	$C_6H_5^+$
65	8.1 %	$C_5H_5^+$

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	66.1	5.8
gefunden	66.0	5.8

(*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-tosyloxy-propan (34)



$C_{20}H_{24}O_6S$ M = 392.46 g/mol

Ansatz:

2.27 g		(*S*)-(+)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan **(30)** (Gemisch aus Mono- und Diacetat aus der enzymatischen Veresterung des Diols **15**), $[\alpha]_D^{20}$ = +0.49° (c = 3.47, EtOH)
3.99g	(20.9 mmol)	Tosylchlorid
100 mg	(0.82 mmol)	4-Dimethylaminopyridin

Durchführung:

Zu einer Lösung von Tosylchlorid (3.99 g, 20.9 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (100 mg, 0.82 mmol) in abs. Pyridin (20 ml) gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von (*S*)-(+)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan **(30)** (2.27 g) in abs. Pyridin (10 ml) und rührt anschließend 72 h bei RT. Nach Zugabe von EtOAc (100 ml) wird mit Wasser (3×50 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird durch SC (CH:EtOAc = 3:1) gereinigt und liefert das Tosylat als farbloses Öl (1.90 g), R_f = 0.38.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.95	s	3 H		C*H₃*CO
2.30-2.37	m	1 H		C(2)
2.42	s	3 H		C*H₃*-Ts
3.44	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 6.0$	H-C(4)

3.47	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 5.5$	H'-C(4)
4.03	dd	1 H	$^2J = 11.2$, $^3J = 6.5$	H-C(1)*
4.10	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 5.8$	H'-C(1)*
4.12-4.14	m	2 H		H-C(3)*
4.40	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.22-7.33	m	7 H		Bn, m-Ts
7.77	d	2 H	$^3J = 8.3$	o-Ts

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.7	q	CH_3CO	127.7	d	p-Bn
21.6	q	CH_3-Ts	127.9	d	o-Ts
38.6	d	C(2)	128.4	d	m-Bn
61.7	t	C(3)	129.8	d	m-Ts
66.8	t	C(1)*	132.6	s	ipso-Ts
67.8	t	C(4)*	137.8	s	ipso-Bn
73.2	t	$CH_2C_6H_5$	144.9	s	p-Ts
127.5	d	o-Bn	170.6	s	CO

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

1365 s	$-SO_2$-Val.
1741 s	C=O-Val.
2866/2900/2922/2960 m	C-H-Val.
3031/3064/3099 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

392	26.3 %	M^+
349	15.0 %	M^+-CH_3CO
332	22.1 %	M^+-HOAc
285	26.2 %	M^+-$C_6H_5CH_2O$
243	35.9 %	349- $C_6H_5CH_2OH$
220	76.8 %	M^+-TsOH
105	91.9 %	$C_6H_5CO^+$

91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	13.2 %	$C_6H_5^+$
65	32.2 %	$C_5H_5^+$
43	94.6 %	CH_3CO^+

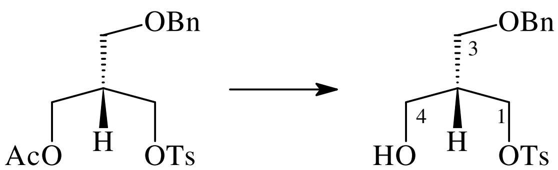
Drehwerte: c = 1.02, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.08	+0.99	+1.57	+3.92	+6.47

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	61.2	6.2
gefunden	61.5	6.3

(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-tosyloxy-propan (35)



$C_{18}H_{22}O_5S$ M = 350.42 g/mol

Ansatz:

315 mg	(0.80 mmol)	(*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-tosyloxy-propan **(34)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +1.08° (c = 1.02, $CHCl_3$)
53 mg	(0.80 mmol)	85 %iges KOH-Pulver

Durchführung:

Eine Lösung von (*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-tosyloxy-propan **(34)** (315 mg, 0.80 mmol) in MeOH (60 ml) wird nach Zugabe von KOH (53 mg, 0.80 mmol) und Wasser (15 ml) 2 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit EtOAc (2×20 ml) extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser (3×20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×20 ml) wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (260 mg) wird schließlich durch

SC (CH:EtOAc = 2:1, $R_f = 0.17$) gereinigt und liefert den Alkohol als farbloses Öl (186 mg, 66 % d. Th.).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.14-2.23	m	1 H		H-C(2)
2.23	s, br	1 H		O*H*
2.44	s	3 H		CH_3
3.57	d	2 H	$^3J = 5.5$	H-C(3)
3.70	dd	1 H	$^2J = 11.5$, $^3J = 5.3$	H-C(4)$^{\#}$
3.73	dd	1 H	$^2J = 11.5$, $^3J = 5.3$	H'-C(4)$^{\#}$
4.18	dd	1 H	$^2J = 9.9$, $^3J = 6.0$	H-C(3)$^{\#\#}$
4.22	dd	1 H	$^2J = 9.9$, $^3J = 6.3$	H'-C(3)$^{\#\#}$
4.44	s	2 H		C$H_2C_6H_5$
7.25-7.37	m	7 H		Bn, m-Ts
7.80	d	2 H	$^3J = 8.3$	o-Ts

$^{\#}$ nur 6 Signale sichtbar

$^{\#\#}$ nur 7 Signale sichtbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

21.6	q	*C*H_3	127.7	d	p-Bn
41.0	d	C(2)	127.8	d	o-Ts
61.3	t	C(4)	128.4	d	m-Bn
68.5	t	C(1)*	129.8	d	m-Ts
68.6	t	C(3)*	132.6	s	ipso-Ts
73.3	t	*C*$H_2C_6H_5$	137.6	s	ipso-Bn
127.5	d	o-Bn	144.9	s	p-Ts

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platen):

1176/1189 s	C-O-Val.
1359 s	-SO_2-Val.
2871/2921/2956 m	C-H-Val.
3032/3064/3088 w	=C-H-Val.
3441 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

350	10.4 %	M^+
178	24.0 %	M^+-TsOH
172	3.4 %	$TsOH^+$
155	10.3 %	4-$CH_3C_6H_4SO_2^+$
107	41.6 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	5.8 %	$C_6H_5^+$
65	15.1 %	$C_5H_5^+$

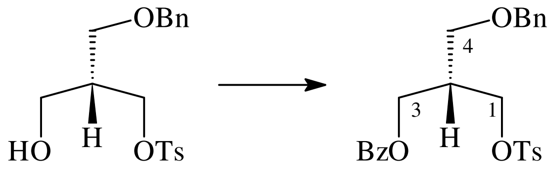
Drehwerte: c = 2.11, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-1.80	-1.90	-2.09	-3.55	-5.73

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	61.7	6.3
gefunden	61.6	6.0

(*S*)-(+)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-tosyloxy-propan (36)



$C_{25}H_{26}O_6S$ M = 454.53 g/mol

Ansatz:

883 mg	(2.52 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-tosyloxy-propan (**35**), $[\alpha]_D^{20}$ = -1.80° (c = 2.11, $CHCl_3$)
1.6 ml	(11.3 mmol)	Benzoylchlorid

Durchführung:

Eine Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-tosyloxy-propan **(35)** (883 mg, 2.52 mmol) in abs. Pyridin (20 ml) wird bei 0°C tropfenweise mit Benzoylchlorid (1.6 ml, 11.3 mmol) versetzt. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 18 h, gießt auf Eis (50 g) und extrahiert mit MTBE (2×50 ml). Die organische Phase wird mit Wasser (3×50 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion, 5 %iger NaOH (2×20 ml) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung des Roh-produktes durch SC (CH:EtOAc = 3:1) erhält man des Benzoat als zähes, farbloses Öl (780 mg, 68 % d. Th.), $R_f = 0.41$.

Für spektroskopische Daten s. **33**.

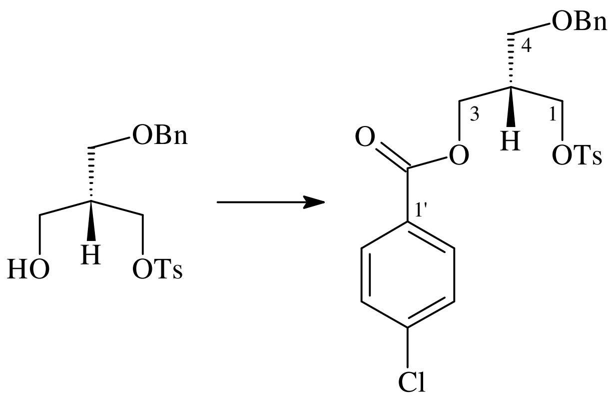
Drehwerte: c = 2.10, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.10	+1.10	+1.33	+2.52	+4.29

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	66.1	5.8
gefunden	66.4	6.0

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-(4-chlorbenzoyloxy)-1-tosyloxy-propan (37)



$C_{25}H_{25}O_6ClS$ M = 488.98 g/mol

Ansatz:

4.44 g	(12.7 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-tosyloxy-propan **(35)**, $[\alpha]_D^{20}$ = -1.80° (c = 2.11, $CHCl_3$)
3.1 ml	(24.1 mmol)	4-Chlorbenzoylchlorid
3.0 ml	(29.8 mmol)	2-Dimethylaminoethanol

Durchführung:

Eine Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-tosyloxy-propan **(35)** (4.44 g, 12.7 mmol) in abs. Pyridin (25 ml) wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird erneut auf 0°C abgekühlt und 2-Dimethylaminoethanol (3.0 ml, 29.8 mmol) hinzugetropft. Man rührt eine weitere Stunde bei RT, fügt MTBE (150 ml) hinzu und wäscht mit Wasser (3×100 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg (2×50 ml). Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels ergibt das Benzoat als zähes Öl (6.42 g, 103 % d. Th.). Analytische Proben sind durch SC (CH:EtOAc = 3:1) zugänglich, R_f = 0.49.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.34	s	3 H		C*H₃*-Ts
2.43-2.52	m	1 H		H-C(2)
3.53	d	2 H	^3J = 5.8	H-C(4)
4.19	dd	1 H	^2J = 9.5, ^3J = 5.8	H-C(1)* #
4.22	dd	1 H	^2J = 9.5, ^3J = 5.5	H'-C(1)* #

4.28	dd	1 H	$^{2}J = 11.3$, $^{3}J = 6.5$	H-C(3)*
4.35	dd	1 H	$^{2}J = 11.3$, $^{3}J = 5.5$	H'-C(1)*
4.43	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.23-7.32	m	7 H		Bn, m-Ts
7.37	d	2 H	$^{3}J = 8.5$	H-C(3')
7.75	d	2 H	$^{3}J = 8.3$	H-C(2')
7.81	d	2 H	$^{3}J = 8.5$	o-Ts

nur 7 Signale sichtbar

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

21.5	q	CH_3	128.3	d	m-Bn
38.7	d	C(2)	128.6	d	C(3')
62.3	t	C(3)	129.9	d	m-Ts
66.8	t	C(1)*	130.9	d	C(2')
67.7	t	C(4)*	132.4	s	ipso-Ts
73.2	t	$CH_2C_6H_5$	137.6	s	ipso-Bn
127.5	d	o-Bn	139.5	s	C(4')
127.7	d	p-Bn	144.9	s	p-Ts
127.8	d	o-Ts	165.1	s	*C*O
128.1	s	C(1')			

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

1095/1178 s	C-O-Val.
1364 s	$-SO_2$-Val.
1724 s	C=O-Val.
2863/2903/2924/2959 m	C-H-Val.
3032/3065/3089 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

488/490	3.9/1.8 %	M^+
349	17.7 %	$M^+-ClC_6H_4CO$
333	2.8 %	$M^+-CH_3C_6H_4SO_2$

332	12.7 %	M^{+}- ClC_6H_4COOH
316	16.4 %	M^{+}- $CH_3C_6H_4SO_3H$
155	13.3 %	$ClC_6H_4COO^{+}$
139/141	82.9/23.4 %	$ClC_6H_4CO^{+}$
107	8.0 %	$C_6H_5CH_2O^{+}$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^{+}$
77	5.5 %	$C_6H_5^{+}$
65	14.8 %	$C_5H_5^{+}$

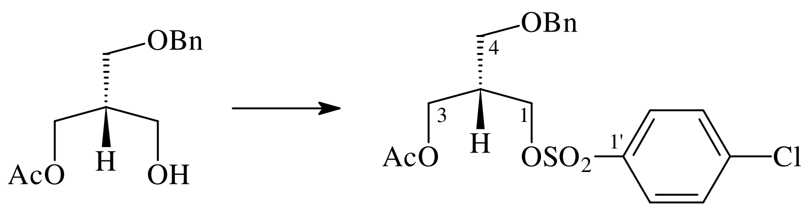
Drehwerte: c = 1.29, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.63	+1.71	+2.02	+3.88	+6.82

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	61.4	5.2
gefunden	61.1	5.0

(*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan (38)



$C_{19}H_{21}O_6ClS$ M = 412.88 g/mol

Ansatz:

121.9 g		(*S*)-(+)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan (**30**), $[\alpha]_D^{20}$ = +0.49° (c = 3.47, EtOH)
103.4 g	(0.49 mol)	95 %iges 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid
80 ml	(0.99 mol)	abs. Pyridin
15 ml	(0.15 mol)	2-Dimethylaminoethanol

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*S*)-(+)-1-Acetoxy-3-benzyloxy-2-hydroxymethyl-propan **(30)** (121.9 g, Rohprodukt aus drei enzymatischen Umsetzungen von 2×35.0 g und 27.0 g Diol **15** gemäß obiger Vorschrift, zusammen 494 mmol) und 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (103.4 g, 0.49 mol) in abs. CH_2Cl_2 (250 ml) wird unter Rühren bei 0°C abs. Pyridin (80 ml, 0.99 mol) zugetropft. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 18 h, kühlt erneut auf 0°C und tropft 2-Dimethylaminoethanol (15 ml, 0.15 mol) hinzu. Nach weiteren 4 h Rühren bei RT wird unter Eiskühlung mit 5 %iger HCl angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit einer weiteren Portion CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (2×100 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×100 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man den Sulfonsäureester als gelbes Öl (193.5 g, neben Diacetat). Reinigung durch SC (CH:EtOAc = 3:1) liefert ein farbloses Öl, das in der Kälte erstarrt, Schmp. 47-52°C, R_f = 0.34.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

1.98	s	3 H		C*H₃*CO
2.32-2.40	m	1 H		H-C(2)
3.45	dd	1 H	^2J = 9.2, ^3J = 6.8	H-C(4)
3.49	dd	1 H	^2J = 9.2, ^3J = 5.3	H'-C(4)
4.06	dd	1 H	^2J = 11.3, ^3J = 6.8	H-C(1)*
4.13	dd	1 H	^2J = 9.2, ^3J = 5.5	H'-C(1)*
4.17	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 5.5	H-C(3)*
4.20	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 5.8	H'-C(3)*
4.43	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.24-7.37	m			Bn
7.52	d	2 H	^3J = 8.5	H-C(3')
7.84	d	2 H	^3J = 8.5	H-C(2')

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

20.6	q	*C*H₃CO	128.4	d	m-Bn
38.6	d	C(2)	129.3	d	C(2')
61.5	t	C(3)	129.5	d	C(3')

66.7	t	C(1)*	134.1	s	C(1')
68.2	t	C(4)*	137.6	s	ipso-Bn
73.2	t	*C*$H_2C_6H_5$	140.5	s	C(4')
127.5	d	o-Bn	170.5	s	CH_3*C*O
127.7	d	p-Bn			

*die Zuordnunen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

699/753 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1097 s	C-O-Val.
1367 s	-SO_2-Val.
1739 s	C=O-Val.
2867/2901/2918/2959 m	C-H-Val.
3031/3065/3090 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

412	9.1 %	M^+
305	11.7 %	M^+-C_6H_5
220	16.7 %	M^+-4-$ClC_6H_4SO_3H$
175	12.4 %	4-$ClC_6H_4SO_2^+$
107	27.3 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	7.8 %	$C_6H_5^+$
43	88.5 %	CH_3CO^+

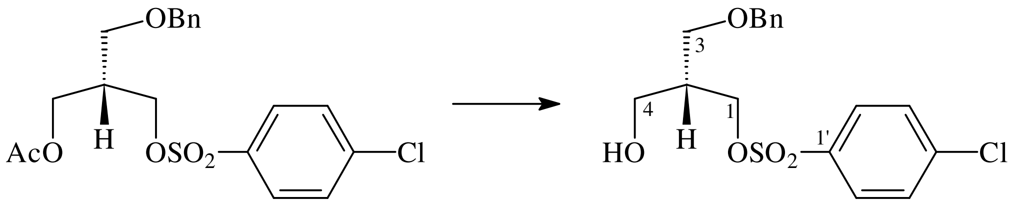
Drehwerte: c = 1.00, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.90	+2.30	+2.70	+4.70	+7.30

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	55.3	5.1
gefunden	55.2	4.9

(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan (39)



$C_{17}H_{19}O_5ClS$ M = 370.84 g/mol

Ansatz:

193.5 g		(*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzol-sulfonyloxy)-propan **(38)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +1.90° (c = 1.00, $CHCl_3$)
18.7 g	(0.47 mol)	NaOH

Durchführung:

Eine Mischung aus (*S*)-(+)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan **(38)** (193.5 g) und NaOH (18.7 g, 0.47 mol) in MeOH (240 ml) und Wasser (60 ml) wird 1 h bei RT gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Toluol (2×150 ml) extrahiert. Zur Entfernung des Diols **15**, welches aus dem bei der enzyma-tischen Umsetzung entstandenen Diacetats hervorgegangen ist, werden die Extrakte mehrmals mit reichlich Wasser gewaschen. Die organische Phase wird anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Alkohol fällt in Form eines gelben Öls an (146.0 g, ca. 394 mmol). Analytische Proben sind durch SC (CH:EtOAc = 1:1) zugänglich, R_f = 0.44.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.14-2.21	m	1 H		H-C(2)
3.54	d	2 H	^3J = 5.3	H-C(3)
3.69	d	2 H	^3J = 5.0	H-C(4)
4.19	dd	1 H	^2J = 9.7, ^3J = 5.8	H-C(1)
4.23	dd	1 H	^2J = 9.7, ^3J = 6.3	H'-C(1)
4.43	s	2 H		C*H*$_2$C$_6$H$_5$
7.22-7.36	m	5 H		Bn
7.50	d	2 H	^3J = 8.8	H-C(3')

7.83	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(2')

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

40.9	d	C(2)	128.4	d	m-Bn
61.2	t	C(4)	129.3	d	C-(2')
68.5	t	C(1)*	129.6	d	C(3')
68.9	t	C(3)*	134.1	s	C(1')
73.4	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	137.5	s	ipso-Bn
127.5	d	o-Bn	140.5	s	C(4')
127.8	d	p-Bn			

IR (KBr-Platten):

699/753 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1089/1187 s	C-O-Val.
1366 s	$-SO_2$-Val.
2870/2956 m	C-H-Val.
3031/3065/3090 w	=C-H-Val. (Aromaten)
3444-3555 s	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

372	7.0 %	M^++2
370	19.4 %	M^+
193	21.8 %	$4\text{-}ClC_6H_4SO_3H^+$
178	20.3 %	$M^+\text{-}4\text{-}ClC_6H_4SO_3H$
108	16.7 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
107	84.0 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	10.4 %	$C_6H_5^+$

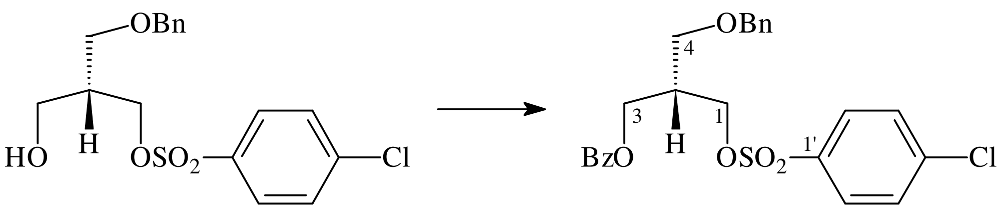
Drehwerte: c = 2.11, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-2.47	-2.56	-2.99	-5.17	-8.49

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	55.1	5.2
gefunden	55.3	5.0

(*S*)-(+)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan (40)



$C_{24}H_{23}O_6ClS$ M = 474.95 g/mol

Ansatz:

146.0 g	(394 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxy-methyl-propan **(39)**, $[\alpha]_D^{20}$ = -2.47° (c = 2.11, $CHCl_3$)
59.4 ml	(0.51 mol)	Benzoylchlorid
83 ml	(1.03 mol)	abs. Pyridin
15 ml	(0.15 mol)	2-Dimethylaminoethanol

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan **(39)** (146.0 g, 394 mmol) und Benzoylchlorid (59.4 ml, 0.51 mol) in abs. CH_2Cl_2 (300 ml) wird unter Rühren bei 0°C abs. Pyridin (83 ml, 1.03 mol) zugetropft. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 5 h, kühlt erneut auf 0°C und tropft 2-Dimethylaminoethanol (15 ml, 0.15 mol) hinzu. Nach weiteren 2 h Rühren bei RT wird unter Eiskühlung mit 5 %iger HCl angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit einer weiteren Portion CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (2×100 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×100 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das Benzoat als schwach rötlich gefärbtes Öl (186.8 g, quant.), welches allmählich erstarrt. Analytische Proben sind durch SC (CH:EtOAc = 3:1) zugänglich, R_f = 0.46, Schmp. 69-74°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +1.78° (c = 2.53, $CHCl_3$). Wiederholtes Kristallisieren aus Petrolether 35-70:CH_2Cl_2 (2:1) liefert schließlich ein enantiomer einheitliches Material. In der Regel ist es nötig, die Kristallisation durch Impfen einzuleiten, da das Produkt stark zum "Ausölen" neigt. Anschließend beläßt man für einige Stunden bei RT und zur Vervollständigung der Kristallisation weitere 20 h bei -20°C. Um hochsiedende Bestandteile des Petrolethers zu entfernen, wird das Produkt nach der letzten Kristallisationsstufe in der gleichen Menge EtOH in der Hitze gelöst und nach Impfen bei -20°C auskristallisiert. Filtrieren, Waschen des Feststoffs mit EtOH und Trocknen führt zu einem farblosen Produkt (91.7 g, 49 % d. Th.) vom Schmp. 77°C.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.37-2.45	m	1 H		C(2)
3.43	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 6.0$	H-C(4)
3.46	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 5.8$	H'-C(4)
4.13	dd	1 H	$^2J = 9.7$, $^3J = 5.8$	H-C(1)*
4.17	dd	1 H	$^2J = 9.7$, $^3J = 5.5$	H'-C(1)*
4.19	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.5$	H-C(3)*
4.26	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 5.5$	H'-C(3)*
4.34	s	2 H		$C\mathit{H}_2C_6H_5$
7.24-7.34	m	5 H		Bn
7.39-7.44	m	4 H		m-Bz, H-C(3')
7.57	t	1 H	$^3J = 7.0$	p-Bz
7.80	d	2 H	$^3J = 8.6$	H-C(2')
7.89	d	2 H	$^3J = 8.0$	o-Bz

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

38.7	d	C(2)	129.2	d	C(2')
61.8	t	C(3)	129.4	d	o-Bz
66.7	t	C(1)*	129.5	d	C(3'), ipso-Bz#
68.2	t	C(4)*	133.1	d	p-Bz
73.1	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	133.9	s	C-(1')
127.4	d	o-Bn	137.6	s	ipso-Bn
127.7	d	p-Bn	140.4	s	C-(4')

128.3	d	m-Bn, m-Bz[#]	166.0	s	*C*O

[*]die Zuordnungen sind austauschbar

[#]jeweils nur ein Signal sichtbar

IR (KBr-Platten):

713 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1366 s	$-SO_2$-Val.
1720 s	C=O-Val.
2870/2927 m	C-H-Val.
3038/3062 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

476	0.6 %	M^++2
474	1.42 %	M^+
369	5.7 %	M^+-C_6H_5CO
352	2.1 %	M^+- C_6H_5COOH
107	7.1 %	$C_6H_5CH_2O^+$
105	100 %	$C_6H_5CO^+$
91	82.9 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	35.6 %	$C_6H_5^+$

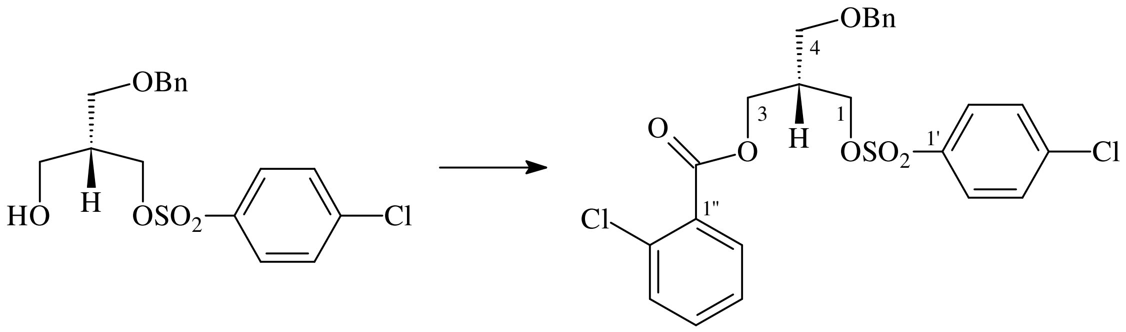
Drehwerte: c = 2.08, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+2.31	+2.31	+2.64	+5.05	+8.85

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	60.7	4.9
gefunden	60.7	5.0

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-(2-chlorbenzoyloxy)-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan (41)



$C_{24}H_{22}O_6Cl_2S$ M = 509.40 g/mol

Ansatz:

95 mg	(0.26 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxy-methyl-propan **(39)**, $[\alpha]_D^{20}$ = -2.47° (c = 2.11, $CHCl_3$)
51 µl	(0.4 mmol)	2-Chlorbenzoylchlorid

Durchführung:

Eine Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan **(39)** (95 mg, 0.26 mmol) in abs. Pyridin (5 ml) wird bei 0°C mit 2-Chlorbenzoylchlorid (51 µl, 0.4 mmol) versetzt. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 2.5 h und fügt EtOAc (50 ml) hinzu. Nach Waschen mit Wasser (3×30 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×20 ml) wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch SC (CH:EtOAc = 3:1) gereinigt und ergibt das Benzoat als zähes Öl (126 mg, 95 % d. Th.), das in der Kälte zu einem farblosen Feststoff vom Schmp. 50-53°C erstarrt, R_f = 0.45.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.38-2.46	m	1 H		H-C(2)
3.45	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 6.3$	H-C(4)
3.48	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 6.0$	H'-C(4)
4.15	dd	1 H	$^2J = 9.8$, $^3J = 5.8$	H-C(1)$^{\#*}$
4.19	dd	1 H	$^2J = 9.8$, $^3J = 5.8$	H'-C(1)$^{\#*}$
4.24	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.2$	H-C(3)*

4.31	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 5.3$	H'-C(3)*
4.36	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.16-7.26	m	6 H		Bn, H-C(3")
7.33-7.35	m	4 H		H-C(3'), H-C(4"/5")
7.62	d	1 H	$^3J = 7.8$	H-C(6")
7.72	d	2 H	$^3J = 8.5$	H-C(2')

nur 7 Signale sichtbar

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

38.7	d	C(2)	129.4	s	C(1")
62.6	t	C(3)	129.5	d	C(3')
66.8	t	C(1)*	131.1	d	C(3")
68.3	t	C(4)*	131.6	d	C(6")
73.3	t	$CH_2C_6H_5$	132.8	d	C(4")
126.6	d	C(5")	133.5	s	C(1')
127.6	d	o-Bn	134.0	s	C(2")
127.8	d	p-Bn	137.6	s	ipso-Bn
128.4	d	m-Bn	140.5	s	C(4')
129.3	d	C(2')			

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

1186 s	C-O-Val.
1363 m	$-SO_2$-Val.
1707 s	C=O-Val.
2851 m	C-H-Val.
3028/3060/3089 m	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

508	0.4 %	M^+
352	18.0 %	M^+-ClC_6H_4COOH
139/141	77.6/26.9 %	$ClC_6H_4CO^+$
107	12.5 %	$C_6H_5CH_2O^+$

91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	7.1 %	$C_6H_5^+$
65	8.9 %	$C_5H_5^+$

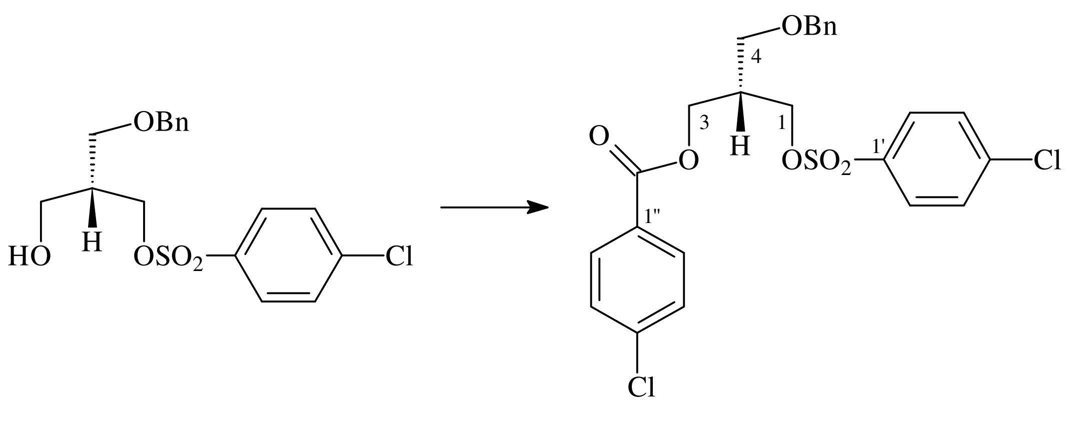
Drehwerte: c = 1.16, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.98	+1.29	+1.55	+2.84	+4.74

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	56.6	4.4
gefunden	56.3	4.5

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-(4-chlorbenzoyloxy)-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan (42)



$C_{24}H_{22}O_6Cl_2S$ M = 509.40 g/mol

Ansatz:

116 mg	(0.31 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxy-methyl-propan **(39)**, $[\alpha]_D^{20}$ = -2.47° (c = 2.11, $CHCl_3$)
63.5 µl	(0.5 mmol)	4-Chlorbenzoylchlorid

Durchführung:

Eine Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan **(39)** (116 mg, 0.31 mmol) in abs. Pyridin (5 ml) wird unter Eiskühlung mit 4-Chlorbenzoylchlorid (63.5 µl) versetzt. Man läßt auf RT erwärmen, rührt 2 h und extrahiert nach Zugabe von Wasser (20 ml) mit MTBE (2×30 ml). Die organische Phase wird mit Wasser (3×50 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×20 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch SC (CH:EtOAc = 3:1) gereinigt und liefert das Benzoat als zähes Öl, welches in der Kälte zu einem farblosen Feststoff vom Schmp. 50-53°C erstarrt. Ausbeute: 115 mg (73 % d. Th.), R_f = 0.52.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.47-2.56	m	1 H		H-C(2)
3.54	dd	1 H	^2J = 9.3, ^2J = 6.0	H-C(4)
3.57	dd	1 H	^2J = 9.3, ^2J = 5.8	H'-C(4)
4.24	dd	1 H	^2J = 9.8, ^2J = 5.8	H-C(1)$^{\#}$ *
4.28	dd	1 H	^2J = 9.8, ^2J = 5.3	H'-C(1)$^{\#}$ *
4.32	dd	1 H	^2J = 11.3, ^2J = 6.5	H-C(3)*
4.38	dd	1 H	^2J = 11.3, ^2J = 5.5	H'-C(3)*
4.46	s	2 H		$C\mathit{H}_2C_6H_5$
7.25-7.36	m	5 H		Bn
7.38-7.44	m	4 H		H-C(3'), H-C(3")
7.80-7.85	m	4 H		H-C(2'), H-C(2")

$^{\#}$ nur 7 Signale sichtbar

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

38.7	d	C(2)	128.7	d	C(3")
62.1	t	C(3)	129.2	d	C(2')
66.7	t	C(1)*	129.5	d	C(3')
68.1	t	C(4)*	130.8	d	C(2")
73.2	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	133.9	s	C(1')
127.5	d	o-Bn	137.5	s	ipso-Bn
127.7	d	p-Bn	139.5	s	C(4")
128.0	s	C-(1")	140.4	s	C(4')

128.3	d	m-Bn

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

1092/1114 s	C-O-Val.
1368 s	$-SO_2$-Val.
1724 s	C=O-Val.
2865/2899/2960 w	C-H-Val.
3031/3065/3090 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

507/509	0.5/0.5 %	M^+
400	1.5 %	$M^+-C_6H_5CH_2OH$
352	5.0 %	$M^+-ClC_6H_4COOH$
139/141	67.6/23.3 %	$ClC_6H_4CO^+$
107	13.2 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	7.2 %	$C_6H_5^+$
65	10.0 %	$C_5H_5^+$

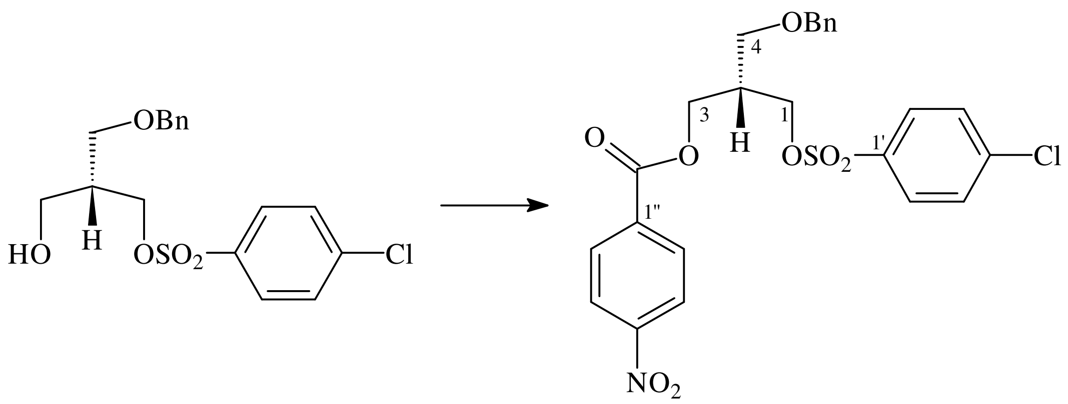
Drehwerte: c = 2.37, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+1.94	+2.03	+2.36	+4.51	+8.14

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	56.6	4.4
gefunden	56.8	4.4

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-3-(4-nitrobenzoyloxy)-propan (43)



$C_{24}H_{22}NO_8ClS$ M = 519.95 g/mol

Ansatz:

148 mg	(0.40 mmol)	(*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxy-methyl-propan **(39)**, $[\alpha]_D^{20}$ = -2.47° (c = 2.11, $CHCl_3$)
148 mg	(0.80 mmol)	4-Nitrobenzoylchlorid

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan **(39)** (148 mg, 0.40 mmol) in abs. Pyridin (5 ml) fügt man unter Eiskühlung 4-Nitro-benzoylchlorid (148 mg, 0.80 mmol) hinzu und rührt anschließend 18 h bei RT. Nach Zugabe von MTBE (80 ml) wird mit 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. (2×30 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigen des Rohproduktes durch SC (CH:EtOAc = 3:1) fällt das Benzoat als zähes Öl an (100 mg, 47 % d. Th.), welches allmählich zu einem farblosen Feststoff vom Schmp. 68-72°C erstarrt, R_f = 0.36.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.51-2.60	m	1 H		H-C(2)
3.57	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 6.0	H-C(4)#
3.60	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 5.8	H'-C(4)#
4.26	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 6.0	H-C(1)* ##
4.30	dd	1 H	^2J = 9.8, ^3J = 5.5	H'-C(1)* ##

4.41	dd	1 H	$^2J = 11.5$, $^3J = 6.5$	H-C(3)*
4.46	dd	1 H	$^2J = 11.5$, $^3J = 5.8$	H'-C(3)*
4.47	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.25-7.36	m	5 H		Bn
7.47	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(3')
8.08	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(2')
8.27	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(2'')
8.38	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(3'')

nur 6 Signale sichtbar ## nur 7 Signale sichtbar

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

38.7	d	C(2)	129.3	d	C(2')
63.0	t	C(3)	129.6	d	C(3')
67.0	t	C(1)*	130.6	d	C(2'')
68.1	t	C(4)*	133.9	s	C(1')
73.3	t	$CH_2C_6H_5$	134.9	s	C(1'')
123.5	d	C(3'')	137.5	s	ipso-Bn
127.6	d	o-Bn	140.6	s	C(4')
127.8	d	p-Bn	150.5	s	C(4'')
128.4	d	m-Bn	164.1	s	*C*O

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

1090/1100 s	C-O-Val.
1275 s	$-NO_2$-Val.
1367 s	$-SO_2$-Val.
1496/1608 m	Ringschw.
1728 s	C=O-Val.
2866/2900/2961 m	C-H-Val.
3065/3090/3111 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

520	5.6 %	M^+

353	1.5 %	M^+-$O_2NC_6H_4COOH$
327	10.9 %	M^+-$ClC_6H_4SO_3H$
175	9.7 %	$ClC_6H_4SO_2^+$
150	70.1 %	$O_2NC_6H_4CO^+$
111	17.1 %	$ClC_6H_4^+$
107	33.6 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	8.7 %	$C_6H_5^+$
65	10.6 %	$C_5H_5^+$

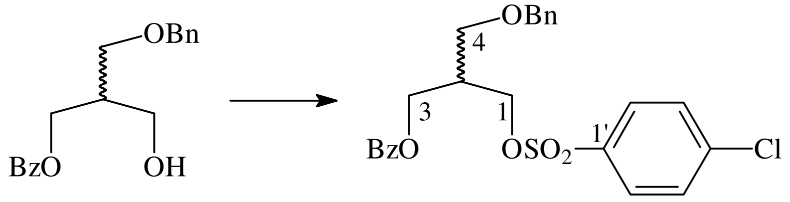
Drehwerte: c = 1.07, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+2.34	+2.15	+2.81	+5.90	+5.62

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	55.4	4.3	2.7
gefunden	55.1	4.4	2.6

(*RS*)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan (44)



$C_{24}H_{23}O_6ClS$ M = 474.95 g/mol

Ansatz:

462 mg	(1.54 mmol)	(*RS*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-propan **(32)**
422 mg	(2.00 mmol)	4-Chlorbenzolsulfonylchlorid
1.0 ml	(9.9 mmol)	2-Dimethylaminoethanol

Durchführung:

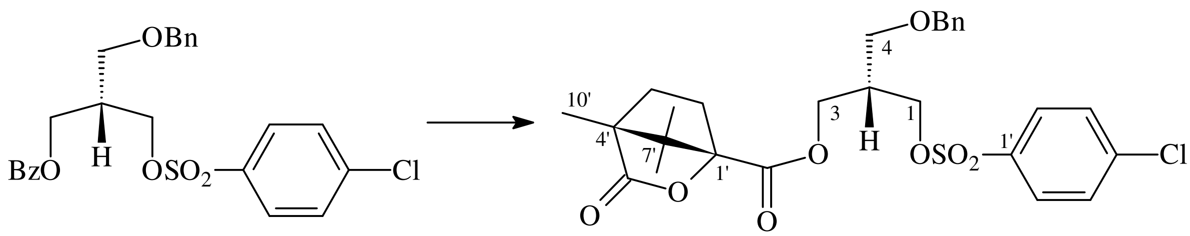
Eine Lösung von (*RS*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-propan **(32)** (462 mg, 1.54 mmol) in abs. Pyridin (20 ml) wird bei 0°C mit 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (422 mg, 2.00 mmol) versetzt und anschließend 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2-Dimethylaminoethanol (1.0 ml, 9.9 mmol) und weiteren 6 h Rühren bei RT wird auf Wasser (40 ml) gegossen und mit MTBE (2×40 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (3×40 ml), 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergibt ein zähes Öl (550 mg, 75 % d. Th.), welches langsam erstarrt. Kristallisieren aus Methanol ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 64-65°C, R_f = 0.46 (CH:EtOAc = 3:1).

Für spektroskopische Daten s. **40**.

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	60.7	4.9
gefunden	60.9	4.9

(*1'S,4'R*)-Camphansäureester von (*R*)-(-)-3-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-2-hydroxymethyl-propan (45)



$C_{27}H_{31}O_8ClS$ M = 551.05 g/mol

Ansatz:

477 mg	(1.00 mmol)	(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-benzoyloxy-1-(4-chlorbenzol-sulfonyloxy)-propan **(40)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +2.31° (c = 2.08, $CHCl_3$)
400 mg	(1.85 mmol)	(-)-Camphansäurechlorid
50 mg	(0.41 mmol)	4-Dimethylaminopyridin

Durchführung:

Eine Lösung von (*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-benzoyloxy-1-(4-chlorbenzol-sulfonyloxy)-propan **(40)** in THF (10 ml) wird mit 5 %iger NaOH-Lsg. (1 ml) sowie MeOH (1 ml) versetzt und 15 min auf RFT erhitzt. Die Reaktionsmischung wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in EtOAc (20 ml) aufgenommen. Man wäscht mit 5 %iger NaOH-Lsg. (2×10 ml) und ges. NaCl-Lsg. (3×10 ml), trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel. Das Rohprodukt (366 mg) wird in abs. Pyridin (5 ml) gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von (-)-Camphansäurechlorid (400 mg, 1.85 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (50 mg, 0.41 mmol) in abs. Pyridin (10 ml) gegeben. Anschließend wird 18 h bei 0°C → RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (100 ml) wird mit Wasser, 5 %iger HCl bis zur sauren Reaktion und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Reinigen des Rohproduktes (486 mg) durch SC (CH:EtOAc = 3:1) erhält man den Camphansäureester als farbloses Öl, das langsam kristallisiert (187 mg, 34 % d. Th.). Kristallisieren aus Methanol liefert farblose Nadeln vom Schmp. 81.5°C, R_f = 0.22.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

0.88/1.00	s	6 H		H-C(8'/9')
1.10	s	3 H		H-C(10')
1.63-1.69	m	1 H		H-C(5')
1.86-1.97	m	2 H		H'-C(5')/H-C(6')
2.30-2.45	m	2 H		H-C(2)/H'-C(6')
3.46	dd	1 H	$^2J = 9.4$, $^3J = 6.0$	H-C(4)
3.49	dd	1 H	$^2J = 9.4$, $^3J = 5.8$	H'-C(4)
4.15	dd	1 H	$^2J = 9.9$, $^3J = 5.8$	H-C(1)*
4.19	dd	1 H	$^2J = 9.9$, $^3J = 6.5$	H'-C(1)*
4.21	dd	1 H	$^2J = 11.2$, $^3J = 6.5$	H-C(3)*
4.31	dd	1 H	$^2J = 11.2$, $^3J = 6.5$	H'-C(3)*
4.42	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.22-7.35	m	5 H		Bn
7.52	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(2')
7.83	d	2 H	$^3J = 8.8$	H-C(3')

*die Zuordnungen sind austauschbar

^{13}**C-NMR** (100.61 MHz, $CDCl_3$):

9.5	q	C(10')	90.8	s	C(1')
16.50/16.52	q	C(8'/9')	127.5	d	o-Bn
28.7	t	C(5')	127.7	d	p-Bn
30.5	t	C(6')	128.3	d	m-Bn
38.6	d	C(2)	129.2	d	C(2')
54.0	s	C(4')*	129.6	d	C(3')
54.6	s	C(7')*	133.8	s	C(1')
62.5	t	C(3)	137.4	s	ipso-Bn
66.5	t	C(1)**	140.5	s	C(4')
68.0	t	C(4)**	167.0	s	C(3')
73.2	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	177.9	s	*C*OOC(3)

*,** die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

1725/1781 s	C=O-Val.
2249 m	C≡N-Val.
2928/2966/2973/2993 m	C-H-Val.
3034/3063/3085 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

552	1.8 %	M^++2
550	4.0 %	M^+
444	20.7 %	M^+-$C_6H_5CH_2O$
358	68.6 %	M^+-4-$ClC_6H_4SO_3H$
352	9.6 %	M^+-Camphansäure
175	12.0 %	4-$ClC_6H_4SO_2^+$
107	16.6 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	6.2 %	$C_6H_5^+$
65	6.5 %	$C_5H_5^+$

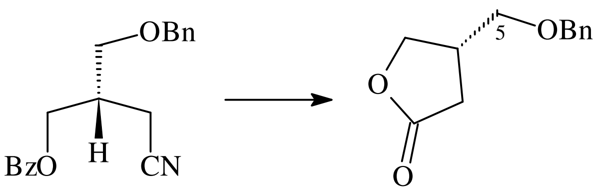
Drehwerte: c = 0.932, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-1.93	-2.04	-2.04	-3.54	-6.65

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	58.9	5.7
gefunden	58.9	5.6

(*S*)-(+)-3-Benzyloxymethyl-butanolid (46)



$C_{12}H_{14}O_3$ M = 206.24

Ansatz:

1.272 g (4.11 mmol) (*S*)-(+)-4-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-butanniltril **(47)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +0.76° (c = 1.72, $CHCl_3$)

22 ml 25 %ige KOH-Lsg.

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*S*)-(+)-4-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-butanniltril **(47)** (1.272 g, 4.11 mmol) in EtOH (15 ml) gibt man 25 %ige KOH-Lsg. (22 ml) und erhitzt 3 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird das EtOH unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 20 %iger H_2SO_4 auf pH 1-2 angesäuert. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (50 ml) wird mit $CHCl_3$ extrahiert (2×50 ml) und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wird durch K_2CO_3 filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Lacton als DC-einheitliche, gelbliche Flüssigkeit (497 mg, 59 % d. Th.). Analytische Proben in Form einer farblosen Flüssigkeit sind durch SC (CH:EtOAc = 2:1, R_f = 0.21) zugänglich.

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.36	dd	1 H	$^2J = 17.8$, $^3J = 6.3$	H-C(2)
2.60	dd	1 H	$^2J = 17.8$, $^3J = 8.8$	H'-C(2)
2.78-2.88	m	1 H		H-C(3)
3.45	dd	1 H	$^2J = 9.0$, $^3J = 7.2$	H-C(5)
3.49	dd	1 H	$^2J = 9.0$, $^3J = 5.8$	H'-C(2)
4.17	dd	1 H	$^2J = 9.0$, $^3J = 5.5$	H-C(4)
4.39	dd	1 H	$^2J = 9.0$, $^3J = 7.5$	H'-C(4)
4.52	s	2 H		$C\mathit{H_2}C_6H_5$
7.28-7.38	m	5 H		Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

31.1	t	C(2)	127.6	d	o-Bn
35.3	d	C(3)	127.8	d	p-Bn
70.3	t	C(4)*	128.4	d	m-Bn
70.7	t	C(5)*	137.5	s	ipso-Bn
73.2	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	176.9	s	*C*O

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Platten):

1102/1174 s	C-O-Val.
1778 s	C=O-Val.
2862/2911 s	C-H-Val.
3030/3063/3087 s	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

206	15.1 %	M^+
107	10.0 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	9.8 %	$C_6H_5^+$
65	21.3 %	$C_5H_5^+$

Drehwerte: c = 0.976, T = 20°C, $CHCl_3$

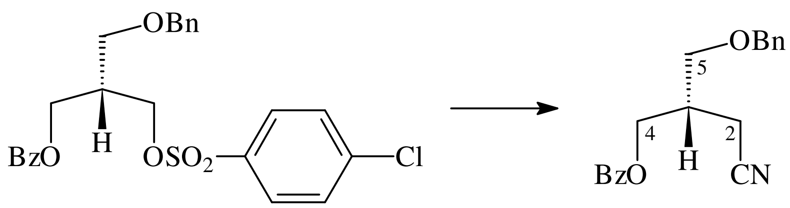
λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+36.2	+36.9	+42.1	+70.7	+110.7

Lit.[62] $[\alpha]_D^{23}$ = +32.5° (c = 0.9, $CHCl_3$, ee = 95 %) für (*S*)-(+)-**46** sowie Lit.[63] $[\alpha]_D^{19}$ = -36.8° (c = 1.4, $CHCl_3$, ee ≥ 97 %) für (*R*)-(-)-**46**.

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	69.9	6.8
gefunden	69.8	7.0

(*S*)-(+)-4-Benzoyloxy-3-benzyloxymethyl-butannitril (47)



$C_{19}H_{19}NO_3$ M = 309.36 g/mol

Ansatz:

5.036 g	(10.6 mmol)	(*S*)-(+)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan **(40)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +2.31° (c = 2.08, $CHCl_3$)
1.077g	(16.5 mmol)	trockenes KCN

Durchführung:

Eine Mischung von (*S*)-(+)-3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-propan **(40)** (5.036 g, 10.6 mmol) und KCN (1.077 g, 16.5 mmol) in DMSO (50 ml) wird 1 h bei 85°C gerührt. Nach dem Erkalten gießt man auf Wasser (100 ml) und extrahiert mit EtOAc (2×50 ml). Die vereinten Extrakte werden mit Wasser (3×50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Nitril als gelbliche Flüssigkeit (3.228 g, 98 % d. Th.). Analytisch reine Proben in Form einer farblosen Flüssigkeit sind durch SC zugänglich, R_f = 0.33 (CH:EtOAc = 3:1).

^{1}**H-NMR** (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.45-2.54	m	1 H		H-C(3)
2.58	dd	1 H	$^2J = 16.8$, $^3J = 6.0$	H-C(2)
2.63	dd	1 H	$^2J = 16.8$, $^3J = 7.0$	H'-C(2)
3.58	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 6.0$	H-C(5)
3.64	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 6.0$	H'-C(5)
4.35	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 6.5$	H-C(4)
4.43	dd	1 H	$^2J = 11.3$, $^3J = 5.5$	H'-C(4)
4.53	s	2 H		$C\mathit{H}_2C_6H_5$
7.23-7.34	m	5 H		Bn
7.40-7.44	m	2 H		m-Bz
7.56	t	1 H	$^3J = 7.5$	p-Bz
8.00	d	2 H	$^3J = 7.2$	o-Bz

^{13}**C-NMR** (100.61 MHz, $CDCl_3$):

17.1	q	C(2)	127.7	d	p-Bn
36.0	d	C(3)	128.3	d	m-Bn, m-Bz$^{\#}$
63.9	t	C(4)	129.4	s	ipso-Bz
68.3	t	C(5)	129.5	s	o-Bz
73.3	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	133.1	d	p-Bz
117.9	s	C(1)	137.5	s	ipso-Bn
127.6	d	o-Bn	166.0	s	*C*O

$^{\#}$nur ein Signal sichtbar

IR (KBr-Platten):

713 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1367 s	$-SO_2$-Val.
1720 s	C=O-Val.
2247 w	C≡N-Val.
2867/2927 m	C-H-Val.
3032/3064 w	=C-H-Val. (Aromaten)

Massenspektroskopie:

309	9.0 %	M^+

204	23.7 %	M^+-C_6H_5CO
187	17.2 %	M^+-C_6H_5COOH
122	16.6 %	C_6H_5COOH
107	26.7 %	$C_6H_5CH_2O^+$
105	100 %	$C_6H_5CO^+$
91	99.1 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	51.7 %	$C_6H_5^+$

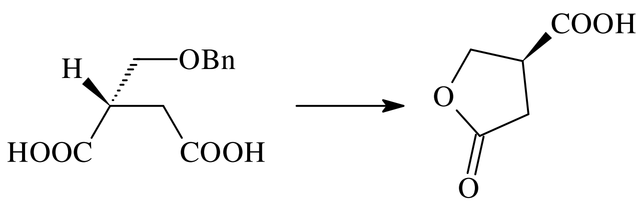
Drehwerte: c = 1.72, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+0.76	+0.70	+0.58	+1.16	+1.22

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	73.8	6.2	4.5
gefunden	74.0	6.2	4.4

(*S*)-(-)-3-Carboxybutanolid [(*S*)-(-)-Paraconsäure] (48)



$C_5H_6O_4$ M = 130.10 g/mol

Ansatz:

618 mg	(2.59 mmol)	(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-butandisäure **(51)**,
		$[\alpha]_D^{20}$ = +16.7° (c = 1.00, EtOH)
0.1 g		Pd/C (10 % Pd)

Durchführung:

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-butandisäure **(51)** (618 mg, 2.59 mmol) wird in abs. THF (40 ml) gelöst und nach Zugabe von Pd/C (0.1 g, 10 % Pd) 20 h bei RT und 1 bar H_2 hydriert. Die Reaktionsmischung wird durch Celite filtriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das verbleibende farblose Öl wird in 5 %iger HCl (50 ml) aufgenommen, die Lösung anschließend 20 h bei RT gerührt und mit NaCl gesättigt. Extraktion mit EtOAc (3×40 ml), Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels liefern einen gelblichen Feststoff (259 mg, 77 % d. Th.), der zunächst durch SC (CH:EtOAc = 2:1) und anschließend durch Waschen mit $CHCl_3$:n-Hexan (1:1) gereinigt wird. Ausbeute: 107 mg farbloser Feststoff (32 % d. Th.), Schmp. 59-60°C, R_f = 0.60 (EtOAc:HOAc = 10:1).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.80	dd	1 H	$^2J = 18.0$, $^3J = 9.5$	H-C(2)
2.91	dd	1 H	$^2J = 18.0$, $^3J = 6.7$	H'-C(2)
3.49-3.56	m	1 H		H-C(3)
4.50-4.58	m	2 H		H-C(4)
8.78	s, br	1 H		COO*H*

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

30.7	t	C(2)	175.1	s	C(1)*
39.7	d	C(3)	176.4	s	*C*OOH*
68.9	t	C(4)			

*die Zuordnungen sind austauschbar

IR (KBr-Preßling):

1197 s	C-O-Val.
1736/1774 s	C=O-Val.
2999 m	C-H-Val.
3437-3468 s, br	O-H-Val.

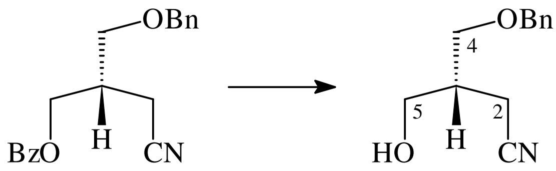
Massenspektroskopie:

131	4.6 %	M^++1
130	7.6 %	M^+
102	33.9 %	M^+-CO
86	15.9 %	M^+-CO_2
55	100 %	
44	13.5 %	CO_2^+

Drehwerte: c = 0.858, T = 22°C, MeOH

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	-55.4	-57.5	-65.2	-110.8	-173.4

(*R*)-(+)-4-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-butannitril (49)



$C_{12}H_{15}NO_2$ M = 205.25

Ansatz:

3.3 g (10.5 mmol) (*S*)-(+)-4-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-butanniltril **(47)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +0.76° (c = 1.72, $CHCl_3$)

5.3 ml (10.6 mmol) 2.008 M NaOH-Lsg.

Durchführung:

Zu einer Lösung von (*S*)-(+)-4-Benzoyloxy-2-benzyloxymethyl-butanniltril **(47)** (3.3 g, 10.5 mmol) in THF (50 ml) fügt man MeOH (3 ml) und NaOH-Lsg. (5.3 ml 2.008 M, 10.6 mmol) hinzu und erhitzt anschließend 30 min zum Sieden. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand nach Zugabe von Wasser (30 ml) mit EtOAc extrahiert (2×40 ml). Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser (2×30 ml), 5 %iger NaOH-Lsg. (2×20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×20 ml) wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel anschließend abgezogen. Man erhält den Alkohol als farblose Flüssigkeit (2.1 g, 97 % d. Th.), analytisch reine Proben sind durch SC (CH:EtOAc = 1:1) zugänglich (R_f = 0.30).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.14-2.23	m	1 H		H-C(3)
2.27	s, br	1 H		O*H*
2.53	dd	1 H	$^2J = 17.0, ^3J = 6.8$	H-C(2)
2.58	dd	1 H	$^2J = 17.0, ^3J = 7.0$	H'-C(2)

3.55-3.63	m	2 H	H-C(5)
3.71-3.73	m	2 H	H-C(4)
4.52	s	2 H	C*H*$_2$C$_6$H$_5$
7.25-7.38	m	5 H	Bn

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

16.5	t	C(2)	118.7	s	C(1)
38.2	d	C(3)	127.6	d	o-Bn
62.8	t	C(5)	127.9	d	p-Bn
70.0	t	C(4)	128.5	d	m-Bn
73.5	t	*C*H$_2$C$_6$H$_5$	137.5	s	ipso-Bn

IR (KBr-Platten):

700/741 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1104 s	C-O-Val.
2249 m	C≡N-Val.
2869/2928 m	C-H-Val.
3031/3064/3111 w	=C-H-Val. (Aromaten)
3444 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

205	8.3 %	M^+
107	69.4 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	11.4 %	$C_6H_5^+$
65	16.7 %	$C_5H_5^+$

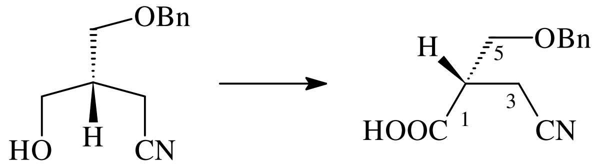
Drehwerte: c = 2.13, T = 20°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+3.76	+3.90	+4.46	+7.23	+11.2

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	70.2	7.4	6.8
gefunden	70.0	7.3	6.8

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-cyan-propansäure (50)



$C_{12}H_{13}NO_3$ M = 219.24 g/mol

Ansatz:

1.710 g	(8.33 mmol)	(*R*)-(+)-4-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-butannitril **(49)**, $[\alpha]_D^{20}$ = +3.76° (c = 2.13, $CHCl_3$)
10.0 ml		JONES-Reagenz (12.52 g CrO_3 und 10.8 ml konz. H_2SO_4 mit Wasser auf 50 ml verdünnen)

Durchführung:

Eine Lösung von (*R*)-(+)-4-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-butannitril **(49)** (1.71 g, 8.33 mmol) in abs. Aceton (85 ml) wird unter Rühren bei 0°C tropfenweise mit JONES-Reagenz (10.0 ml) versetzt. Man rührt weitere 90 min bei 0°C, fügt EtOAc (150 ml) hinzu und wäscht mit ges. NaCl-Lsg. (150 ml). Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit einer weiteren Portion EtOAc (50 ml) werden die vereinigten Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (4×150 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das ölige Rohprodukt (1.696 g, 93 % d. Th.) erstarrt allmählich zu einem schwach gefärbten Feststoff. Analytisch reine Proben in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 86-87°C sind durch Kristallisieren aus CH:$CHCl_3$ (2:1) erhältlich (R_f = 0.39, EtOAc + 0.5 % HOAc).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$):

2.75	dd	1 H	$^2J = 15.4$, $^3J = 7.3$	H-C(3)
2.80	dd	1 H	$^2J = 15.4$, $^3J = 6.5$	H'-C(3)
2.97-3.03	m	1 H		H-C(2)
3.79	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 4.3$	H-C(5)$^{\#}$
3.83	dd	1 H	$^2J = 9.5$, $^3J = 5.8$	H-C(3)$^{\#}$
4.55	s	2 H		$CH_2C_6H_5$
7.28-7.37	m	5 H		Bn

10.47	s, br	1 H	O*H*

\# nur 7 Signale sichtbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$):

16.1	t	C(3)	127.7	d	o-Bn
42.0	d	C(2)	128.0	d	p-Bn
67.8	t	C(5)	128.5	d	m-Bn
73.5	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	137.0	s	ipso-Bn
117.6	s	C(4)	176.1	s	*C*O

IR (KBr-Preßling):

695/742 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1729 s	C=O-Val.
2270 m	C≡N-Val.
2868/2909/2959/2993 m	C-H-Val.
3025/3066 w	=C-H-Val. (Aromaten)
3109 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

219	29.9 %	M^+
174	5.6 %	M^+-CO_2-H
108	11.2 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
107	100 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	91.6 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	12.6 %	$C_6H_5^+$
65	14.4 %	$C_5H_5^+$

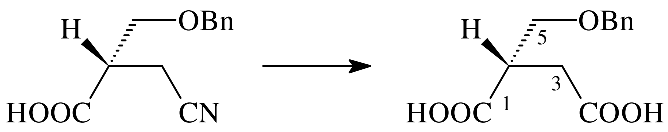
Drehwerte: c = 1.01, T = 21°C, $CHCl_3$

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+14.2	+15.3	+17.3	+31.0	+51.1

CHN-Analyse:

	C	H	N
berechnet	65.7	6.0	6.4
gefunden	65.7	6.1	6.4

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-butandisäure (51)



$C_{12}H_{14}O_5$ M = 238.24 g/mol

Ansatz:

1.368 g	(6.24 mmol)	(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-cyan-propansäure **(50)**, $[\alpha]_D^{21}$ = +14.2° (c = 1.01, $CHCl_3$)
10 ml	(98 mmol)	30 %ige H_2O_2-Lsg.
30 ml		10 %ige NaOH-Lsg.

Durchführung:

(*S*)-(+)-2-Benzyloxymethyl-3-cyan-propansäure **(50)** (1.368 g, 6.24 mmol) wird in 10 %iger NaOH-Lsg. (30 ml) gelöst und nach Zugabe von 30 %iger H_2O_2-Lsg. (10 ml, 98 mmol) unter Rühren 75 min zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit EtOAc (30 ml) extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wäßrige Phase wird mit 20 %iger H_2SO_4 auf pH 1-2 angesäuert und mit EtOAc (2×60 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. (3×60 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das ölige Rohprodukt (1.270 g, 85 % d. Th.) erstarrt allmählich zu einem farblosen Feststoff. Durch Kristallisieren aus n-Hexan:$CHCl_3$ (1:1) sind analytisch reine Proben zugänglich, Schmp. 92.5-93.5°C (R_f = 0.36, EtOAc + 1 % HOAc).

^{1}H-NMR (400.13 MHz, CD_3OD):

2.58	dd	1 H	$^2J = 17.1$, $^3J = 5.3$	H-C(3)
2.80	dd	1 H	$^2J = 17.1$, $^3J = 8.5$	H'-C(3)
3.08-3.14	m	1 H		H-C(2)
3.71	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 5.2$	H-C(5)$^{\#}$
3.75	dd	1 H	$^2J = 9.3$, $^3J = 6.0$	H'-C(3)$^{\#}$
4.54	s	2 H		*C*$H_2C_6H_5$
5.04	s, br	2 H		O*H*

7.27-7.38	m	5 H	Bn

[#] nur 7 Signale sichtbar

^{13}C-NMR (100.61 MHz, CD_3OD):

34.2	t	C(3)	129.0	d	p-Bn
43.6	d	C(2)	129.6	d	m-Bn
71.5	t	C(5)	139.7	s	ipso-Bn
74.3	t	$\mathit{C}H_2C_6H_5$	175.9	s	*C*O
128.9	d	o-Bn	176.7	s	*C*O'

IR (KBr-Preßling):

704/752 m	=C-H-Def. (monosubst. Benzole)
1209 s	C-O-Val.
1699 s	C=O-Val.
2879/2932 m	C-H-Val.
3061 s, br	O-H-Val.

Massenspektroskopie:

238	10.9 %	M^+
108	20.5 %	$C_6H_5CH_2OH^+$
107	87.9 %	$C_6H_5CH_2O^+$
91	100 %	$C_6H_5CH_2^+$
77	10.7 %	$C_6H_5^+$
65	18.2 %	$C_5H_5^+$

Drehwerte: c = 1.00, T = 20°C, EtOH

λ/nm	589	578	546	436	365
[α]	+16.7	+17.5	+19.9	+35.6	+59.1

CH-Analyse:

	C	H
berechnet	60.5	5.9
gefunden	60.4	6.0

5 Abkürzungen

abs.	absolut, d. h. wasserfrei
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CH	Cyclohexan
d	Tag(e)
Def.	Deformationsschwingung
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	1-Ethoxyethyl
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
et al.	und andere
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
IA	Isopropenylacetat
konz.	konzentriert
m	meta
M	molar
M^+	Molekülion
Me	Methyl
min	Minute(n)

MS	Massenspektrum
MTBE	*tert*-Butylmethylether
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
o	ortho
p	para
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
R_f	Retentionswert
RFT	Rückflußtemperatur
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	para-Toluolsulfonyl (Tosyl)
verd.	verdünnt
VA	Vinylacetat

6 Literaturverzeichnis

[1]P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36** (1980) 2.

[2]R. A. Aitken, S. N. Kilenyi, *Asymmetric Synthesis,* First Edition, Chapman & Hall, London **1992**.

[3]Eine Zusammenstellung von verfügbaren Verbindungen findet sich bei J. W. Scott, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 4, J. D. Morrison and J. W. Scott, eds, Academic Press **1984**, Chapter 1.

[4]S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford **1983**.

[5]J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* (1990) 379.

[6]G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 2697.

[7]S. Fujui, *Chem. Abstracts*, **43** (1949) P3447i.

[8]F. Breusch, M. Oguzer, *Chem. Ber*. **88** (1955) 1511.

[9]A. H. Dekmezian, M. K. Kaloustian, *Syn. Commun.* **9** (1979) 431.

[10]Weitere Beispiele für diese Methode finden sich z. B. bei: R. H. Manske, *Org. Syn. Coll. Vol. II* (1943) 154.

[11]D. D. Tanner, E. V. Blackburn, G. E. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1557.

[12]S. Latour, J. D. Wuest, *Synthesis*, **8** (1987) 742.

[13]J. Tormo, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 5296.

[14]M. R. Harnden, P. G. Wyatt, R. Boyd, D. Sutton, *J. Med. Chem.* **33** (1990) 187.

[15]I. T. Kay, D. Bartholomew, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2035.

[16]Review: C. K. Chu, S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.* **23** (1986) 289.

[17]V. Kerscher, W. Kreiser, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 531.

[18]G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1540.

[19]Eine Vielzahl an Synthesen chiraler Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese findet sich bei: L. Banfi, G. Guanti, *Eur. J. Org. Chem.* (1998) 745.

[20]E. Kopp, J. Smidt, *Ann. d. Chem.* **693** (1966) 117.

[21]Eine detaillierte Übersicht findet sich in P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, London **1979**, S. 235.

[22]URUSHIBARA-Ni gemäß: Autorenkollektiv, *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1984**, S. 804.

[23]Vgl. *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 5/1b, Stuttgart **1972**, S. 155.

[24]W. S. Emerson, T. M. Patrick, Jr. *Org. Syn. Coll. Vol.* IV (1963) 980.

[25]H. C. Odom, A. R. Pinder, *Org. Syn.* **51** (1971) 115.

[26]W. G. H. Edwards, R. G. Stewart, *Chemistry and Industry*, **1** (1952) 472.

[27]*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 5/1b, Stuttgart **1972**, S. 217.

[28]E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **16** (1975) 3775.

[29]R. C. Doss, *Chem. Abstr.* **70** (1969) 67615t.

[30]O. C. Dermer, P. W. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 1697.

[31]J. C. Martin, D. P. C. McGee, G. A. Jeffrey, D. W. Hobbs, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 1384.

[32]Eine Übersicht zur Entschwefelung von Thioethern findet sich in: Patai, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1, Wiley, New York **1980**, S. 585 ff.

[33]G. H. Posner, M. Hulce, J. P. Mallamo, S. A. Drexler, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 5244.

[34]R. Preussmann, *Arzneim. Forsch.* **8** (1958) 638.

[35]M. Senkus, *Industrial and Engineering Chemistry*, **40** (1948) 506.

[36]R. V. Stevens, N. Beaulieu, W. Hong Chan, A. R. Daniewski, T. Takeda, A. Waldner, P. G. Williard, U. Zutter, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 1039.

[37]*Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 4. Aufl., Band 4/1c, Stuttgart **1980**, S. 159.

[38]A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 7104.

[39]W. R. Dunstan, E. Goulding, *J. Chem. Soc.* **75** (1899) 1004.

[40]C. Cope, E. Ciganek, *Org. Syn.* **39** (1959) 40.

[41]R. G. Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3295.

[42]J. Zavada, M. Pankova, M. Svobada, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **38** (1973) 2102.

[43]Eine Übersicht über enzymatisch katalysierten Acyl-Transfer findet sich bei: K. Koga, *Synthesis* (1992) 894.

[44]M. Renoll, M. S. Newman, *Org. Syn. Coll. Vol. III* (1955) 502.

[45]R. A. Johnstone, M. E. Rose, *Tetrahedron*, **35** (1979) 2169.

[46]D. Hoppe, H. Schmincke, H.-W. Kleemann, *Tetrahedron* **45** (1989) 687.

[47]J. P. Ferris, R. D. Gerwe, G. R. Gapski, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 3493.

[48]H. H. Freedman, R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **38** (1975) 3251.

[49]B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4076.

[50]R. I. Zhdanov, S. M. Zhenadarova, *Synthesis* (1975) 222.

[51]M. R. Gmünder, C. H. Eugster, *Helvetica Chimica Acta*, **73** (1990) 1954.

[52]P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helvetica Chimica Acta*, **78** (1995) 265.

[53]M. Degueil-Castaing, B. De Jeso, S. Drouillard, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 953.

[54]Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 3129.

[55]Für PFL vgl. z. B.: F. R. Alexandre, F. Huet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9** (1998) 2301.

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

[57]L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York **1967**, p. 1180.

[58]T. Nishio, M. Akamtsu, M. Kamimura, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 5173.

[59]G. M. Whitesides, D. W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5913.

[60]Autorenkollektiv, *Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1984**, S. 684.

[61]J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Bommel, *Nature (London)*, **168** (1951) 271.

[62]K. Takabe, M. Tanaka, M. Sugimoto, T. Yamada, H. Yoda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3** (1992) 1385.

[63]C. Mazzini, J. Lebreton, V. Alphand, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 5215.

[64]R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena, *Tetrahedron* **52** (1996) 1069.

[65]R. Sharma, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 202.

[66]P. D. Kennewell, S. P. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1982) 2553.

[67]J. R. Ruhoff, *Org. Syn. Coll. Vol. II* (1943) 292.

[68]J. M. Crawforth, J. Fawcett, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* (1998) 1721.

[69]Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1998**, S. 486.

[70]K. Mori, *Tetrahedron*, **39** (1983) 3107.

[71]K. Mori, K. Yamane, *Tetrahedron*, **38** (1982) 2919.

[72]K. Mori, N. Chiba, *Liebisgs Ann. Chem.* (1989) 957.

[73]L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron*, **52** (1996) 13493.

[74]C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 1746.

[75]*Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin **1984**.

[76]D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press, Oxford **1980**.

[77]J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*, 2nd Ed., Chapman & Hall, Glasgow **1995**.

[78]R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem.* **95** (1966) 413.

[79]H. Williams, I. Fleming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.

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

[81]H. Grunewald, *Deutscher Zentralausschuß für Chemie, "Internationale Regeln für die chemische Nomenklatur und Terminologie, Deutsche Ausgabe"*, Verlag Chemie, Weinheim **1990**.

[82]R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **78** (1966) 413.

[83]V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **94** (1982) 614.

[84]H. Adkins, L. Richards, *Org. Syn. Coll. Vol. III* (1955) 181.

[85]C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, R. Pilli, U. Badertscher, *J. Org: Chem.* **50** (1985) 2095.

[86]a) O. B. Chalova et al. *J. Appl. Chem. USSR*, (1988) 853.
b) M. Rejzek, *Arbeitsbericht*, Naturstoffchemie Universität Dortmund (1999), Otto-Hahn-Str. 6, 44221 Dortmund, Germany.

[87]H. A. Bates, J. Farina, M. Tong *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2637.

[88]H. Bates, J. Farina, M. Tong, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2637.