

**Neue flexible Methoden zur Darstellung von
Carbanucleosiden und funktionalisierten Cyclopentanol**

trans-Bisepoxyfulven als Baustein in der Organischen Synthese

Vom Fachbereich Chemie der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Jörg Lüttschwager

2000

Eingereicht am:

30.08.2000

Tag der mündlichen Prüfung:

9.02.2001

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. R. Zentel

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1994 bis Oktober 1998 im Fach Organische Chemie im Fachbereich Chemie der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung und die angenehme Betreuung. Die gewährten wissenschaftlichen Freiräume und die stetige Unterstützung, auch in schwierigen Phasen der Promotion, habe ich in dieser Zeit zu schätzen gelernt.

Herrn Prof. Dr. R. Zentel danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dem Land Nordrhein-Westfalen danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein Graduiertenstipendium.

Abstract

This work describes new methods for the development of carbocyclic nucleosides and functionalized cyclopentanols. Cyclopentenone was used as starting material in both parts of the thesis.

The first part of the thesis deals with the synthesis of carbocyclic nucleosides. The key step of a new developed sequence was a photochemical addition of a C-1-synthon to cyclopentenone. Especially the addition of methanol leads to 2-hydroxymethyl-cyclopentanone, a target molecule in this sequence, in a very short and efficient way. After stereoselective reduction of the carbonyl function to 2-hydroxymethyl-cyclopentanol and protection of the primary alcohol, a Mitsunobu reaction with a purin base results in a protected carbocyclic dideoxy-didehydro-nucleoside.

After transformation and deprotection the free nucleoside was obtained in one of the shortest synthesis described until now.

In a second part, the syntheses and reactions of a hitherto unknown synthon for the development of a new approach to polyhydroxylated cyclopentanols is described. Beginning with cyclopentenone, *trans*-bisepoxycyclopentadienone was synthesized in two steps by epoxydation of 4-bromo-cyclopentenone. The reaction proceeds by epoxydation of 4-bromo-cyclopentenone, followed by elimination and a second epoxydation in one pot. Among a number of interesting reactions the synthesis of the *trans*-bisepoxycyclopentadienone is especially worth to be mentioned, as this ketone forms a stable geminal diol, the structure of which was established by an X-ray analysis.

By Wittig-reaction, *trans*-bisepoxycyclopentadienone leads to another target molecule, *trans*-bisepoxyfulven. Primarily the nucleophilic opening of the epoxides and transformation of the exocyclic alkene were on focus to synthesize new functionalized cyclopentanols. For example the reaction of *trans*-bisepoxyfulven with different nucleophiles results for example in a methylene-cyclopentandiol-diphosphate. Cis-Dihydroxylation of this alkene leads to an interesting cyclopentantetrol-diphosphate.

Kinetic studies at *trans*-bisepoxyfulven results in the possibility to open the two epoxide rings successively. Presumably the tension of the C₂-symmetric molecule leads to a faster ring opening of one of the two identical oxirane rings.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ad	Adenin
AIBN	Azodiisobutyronitril
aliph.	aliphatisch
arom.	aromatisch
ax	axial
B	Base
Bn	Benzyl
benz.	benzylisch
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
FID	Flammenionisationsdetektor
ges.	gesättigt
PPTS	Pyridinium-paratoluolsulfonsäure
PTS	para-Toluolsulfonsäure
NBS	N-Brom-succinimid
m	middle
Mes	Methansulfonat
MNDO	Multiple Neglect of Diatomic Overlap
Mtb	Methyl-tert.-butyl
MtbE	Methyl-tert.-butylether
s	strong
sec	sekundär
tert	tertiär
Tri	Triphenylmethan
verd	verdünnt
w	weak

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG 1

II. DURCHFÜHRUNG 13

1. STUDIEN ZUR SYNTHESE VON CARBANUCLEOSIDEN	13
1.1. HINTERGRUND UND VORBEMERKUNG	13
1.2. SYNTHESE DER EDUKTE	14
1.3. UNTERSUCHUNGEN ZUR EINFÜHRUNG DER HYDROXYMETHYLSEITENKETTE	16
1.3.1. Versuche zur Entschützung von 4-2'-1,3-Dioxolano-cyclopentenon	19
1.3.2. Funktionalisierung der Doppelbindung	21
1.4. SYNTHESE VON 2,3-DIDEOXYCARBANUCLEOSIDEN	23
2. SYNTHESE FUNKTIONALISierter HYDROXY-CYCLOPENTANE	30
2.1. HINTERGRUND	30
2.2. SYNTHESEN DER EDUKTE	34
2.2.1. Synthese von <i>trans</i> -Bisepoxycyclopentadienon	35
2.2.2. Bestimmung der relativen Konfiguration	38
2.2.3. Synthese von enantiomerenreinem <i>trans</i> -Bisepoxycyclopentadienon	41
2.2.4. Umsetzung mit R(-)-Mandelsäure	44
2.2.5. Abspaltung der Mandelsäure	46
2.2.6. Absoluten Konfiguration von <i>trans</i> -Bisepoxycyclopentadienon	47
2.2.7. Synthese von 2,4-Bisepoxyfulven	49
2.3. STUDIEN ZUR SYNTHESE VON FÜNFRING-INOSITOLPHOSPHATEN	51
2.3.1. Synthese von <i>trans</i> -Trisepoxyfulven	55
2.3.2. Umsetzung von Trisepoxyfulven mit Phosphaten	57
2.3.3. Öffnung von <i>trans</i> -Bisepoxyfulven mit Dibenzylphosphat	58
2.3.4. Funktionalisierung der Doppelbindung	61
2.4. REAKTIONSVERHALTEN VON BISEPOXYFULVEN UND BISEPOXYCYCLOPENTADIENON	67
2.4.1. Hintergrund	67
2.4.2. Umsetzung von <i>trans</i> -Bisepoxycyclopentadienon mit Wasser	68

2.4.3.	Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von <i>trans</i> -Bisepoxyfulven	76
2.4.4.	Umsetzung von <i>trans</i> -Bisepoxyfulven mit Bromwasserstoff	94
2.5.	WEITERE SYNTHESEN FUNKTIONALISierter CYCLOPENTANOLE	94
2.5.1.	Synthese eines funktionalisierten Cyclopentanpentols	94
2.5.2.	Umwandlung der Carbonylfunktion von <i>trans</i> -Bisepoxycyclopentadienon	96
<u>III. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>		100
<u>IV. EXPERIMENTELLER TEIL</u>		107
1.	ALLGEMEINE ANGABEN	107
2.	VERSUCHSDURCHFÜHRUNGEN	110
<u>V. LITERATURVERZEICHNIS</u>		171

I. Einleitung

Die Entwicklung neuer Medikamente sowie effiziente Synthesen zu potentiell pharmakologisch wirksamen Substanzen stellen einen Schwerpunkt der Organischen Chemie dar. Neben der Bekämpfung nicht pathogener Erkrankungen liegt das Hauptaugenmerk bei der Synthese von Pharmaka, welche die Behandlung von Infektionskrankheiten gestatten.

Eines der großen Probleme bei der Bekämpfung verschiedenster Krankheitserreger sind vermehrt auftretende Resistenzerscheinungen gegen bereits entwickelte Pharmaka.¹ In zunehmendem Maße müssen Resistenzen von Viren, sowie Resistenzen vieler Bakterien gegen bisher gut wirksame Antibiotika mit immer neuen Medikamenten bekämpft werden.²

Angriffspunkte zur Entwicklung neuer Pharmaka sind unter anderem Enzyme, die entweder essentiell für den Stoffwechsel sind, oder Rezeptoren für Botenstoffe, die bestimmte Reaktionen in Zellen hervorrufen können.

Bei Viren, die keinen eigenen Stoffwechsel besitzen, liegt einer der Angriffspunkte auf Enzymen, die nach Infektion einer Zelle für die Replikation der DNA bzw. RNA verantwortlich sind. Verfolgt wird hierbei unter anderem die Strategie, strukturverwandte Substrate anzubieten, die bei der Replikation statt der natürlichen Basen in das Erbmateriale eingebaut werden und einen weiteren Aufbau der Kette verhindern.

Auch auf anderen Wegen können solche Substrate zu einer Blockierung der DNA-Synthase führen, was ebenfalls den Aufbau neuer Viren verhindern kann.³

Als bekanntes Beispiel sei das AZT (**1**) genannt, das zusammen mit anderen Inhibitoren in Kombinationstherapien gegen AIDS erfolgreich eingesetzt wird. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sogenannte Nucleosidanaloga.

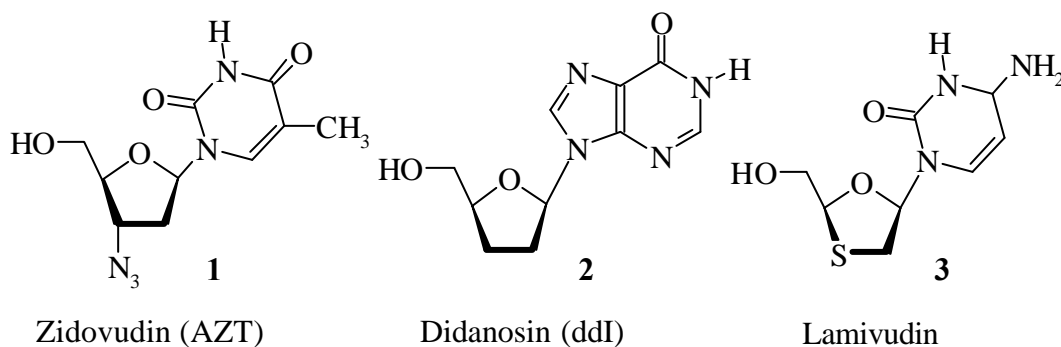
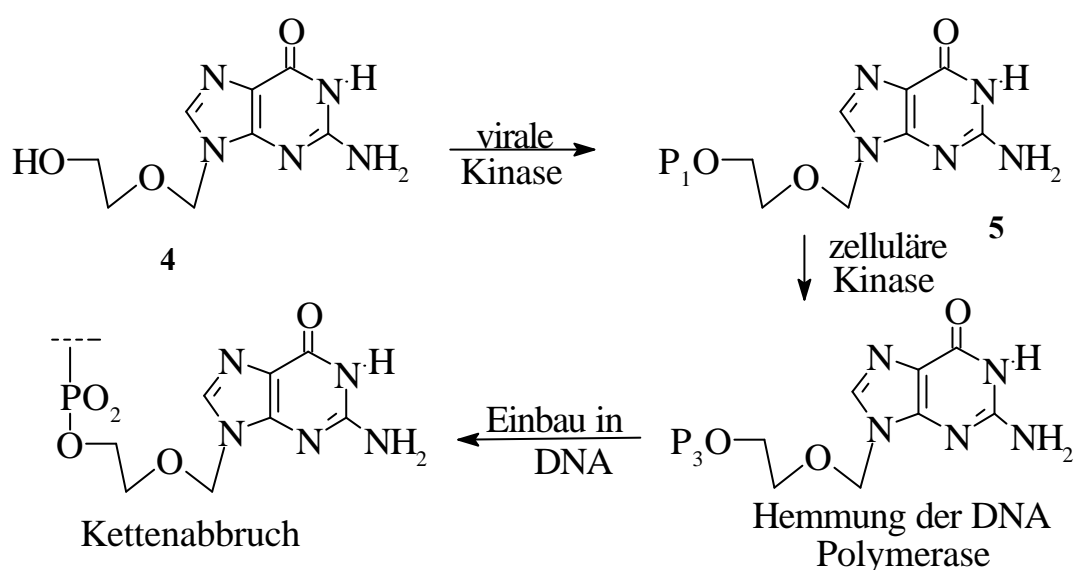


Abb. 1

Bei den abgebildeten Nucleosidanaloga handelt es sich um sogenannte "Prodrugs", die in der Zelle in die entsprechenden Triphosphate überführt werden. Diese sind die eigentlich wirksamen Komponenten. Auch bei der Behandlung anderer Viruserkrankungen wie z. B. des sehr verbreiteten Herpes Simplex, konnten große Fortschritte durch Nucleosidanaloga erzielt werden.

So wirkt das auf dem Markt erhältliche Aciclovir (4) als Prodrug, welches von einer viralen Kinase in das Monophosphat (5) überführt wird. Dieses wird dann durch zelluläre Kinasen in das eigentlich wirksame Triphosphat umgewandelt, welches einerseits durch Einbau in die DNA zum Kettenabbruch führt und andererseits die virale DNA-Polymerase inhibiert.⁴



P= Phosphat

Abb. 2

Neben den acyclischen und heteroatomhaltigen Mimetika spielen als eine weitere Klasse die sogenannten carbocyclischen Nucleosidanaloga eine wichtige Rolle bei der Entwicklung potentiell wirksamer Substanzen.

Bei diesen Verbindungen ist das Sauerstoffatom des Rings durch ein Kohlenstoffatom ersetzt, so daß die Moleküle durch Glycosidasen nicht abgebaut werden können. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang das natürlich vorkommende Neplanocin A⁵ und Aristeromycin⁶, die zudem Antitumoraktivität aufweisen.⁷

Einleitung

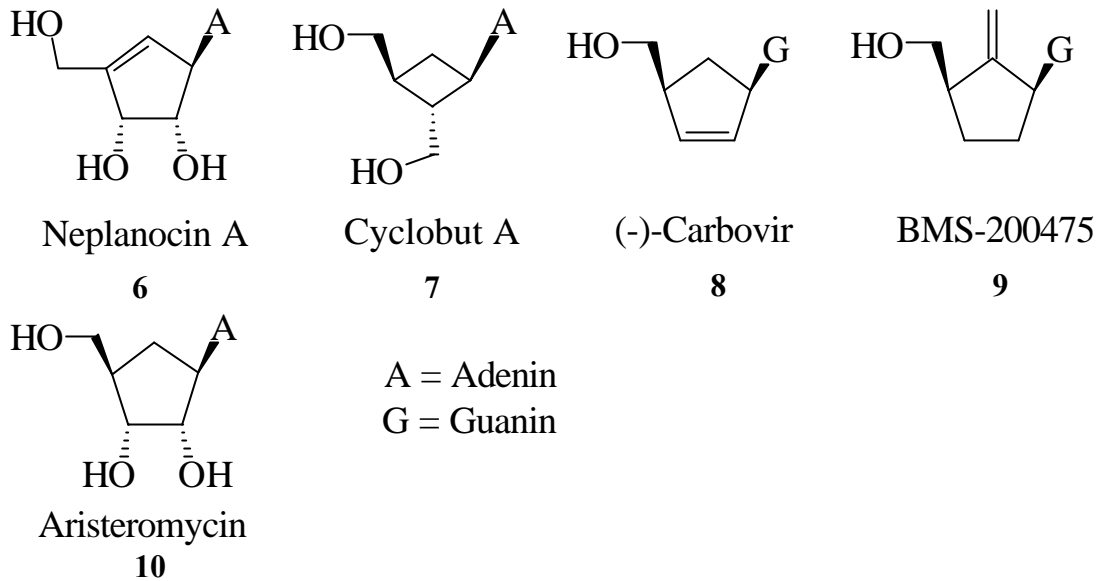


Abb. 3

Neben Cyclobut A⁸ und (-)-Carbovir⁹, die Aktivität gegen HIV aufweisen, sind Analoga bekannt, die gegen Hepatitis B Viren wirksam sind.

1997 wurde berichtet, daß BMS 200475 (9) bei der Behandlung chronisch infizierter Marmeltiere mit Hepatitis B zur Abnahme des viralen DNA Titers um zwei bis drei Zehnerpotenzen führt.¹⁰ Mittlerweile wird die Substanz in klinischen Versuchen der Phase I am Menschen getestet.¹¹

All diesen Substanzen ist das funktionalisierte starre carbocyclische Grundgerüst gemein, daß als Mimic der natürlichen Riboseeinheit der Nucleoside fungiert.

Genau dieser Sachverhalt läßt die funktionalisierten Cyclopentane bzw. Cyclopentanoole auch in anderem Zusammenhang als interessante Targets der organischen Chemie erscheinen. Als strukturverwandte Moleküle finden sie z. B. unter anderem in der Untersuchung von Glycosidaseinhibitoren Beachtung.¹²

Andere funktionalisierte, auch Sechsring-Carbocyclen, wie etwa Verbindung (11)¹³, die seit kurzem in optimierter Variante des Neuraminidaseinhibitors GG167¹⁴ als Grippemittel zugelassen wurde, unterstreichen die vielfältigen Bereiche, in denen substituierte Carbocyclen eingesetzt werden.

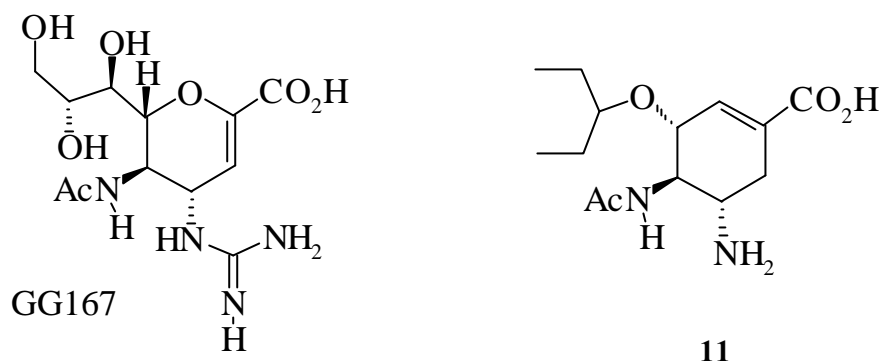


Abb. 4

Bei der Synthese funktionalisierter Carbocyclen, insbesondere von Cyclopentanen werden prinzipiell zwei Synthesestrategien verfolgt. Einerseits wird direkt vom Carbocyclus wie Cyclopentadien oder Cyclopentenoxyd ausgegangen, um anschließend durch geeignete Funktionalisierung zum gewünschten Ziel zu gelangen. Andererseits beginnen viele Synthesen bei enantiomerenreinen Ausgangsverbindungen wie Ribose, um nach Funktionalisierung und Ringschluß zu entsprechenden Cyclopentanderivaten zu gelangen. Am Beispiel einiger Synthesen zu Neplanocin A (6) sei dieser Ansatz exemplarisch aufgeführt.

1986 beschrieben *Marquez et al.* dessen Synthese, ausgehend von einem geschützten Ribonolacton, das in mehreren Stufen aus Ribose zugänglich ist (Abb. 5).^{15,16} Durch Umsetzen mit Methanphosphonat erhalten sie nach Oxidation, carbocyclischem Ringschluß und Abspaltung des Phosphats den zentralen Cyclopentenon-Baustein (14).

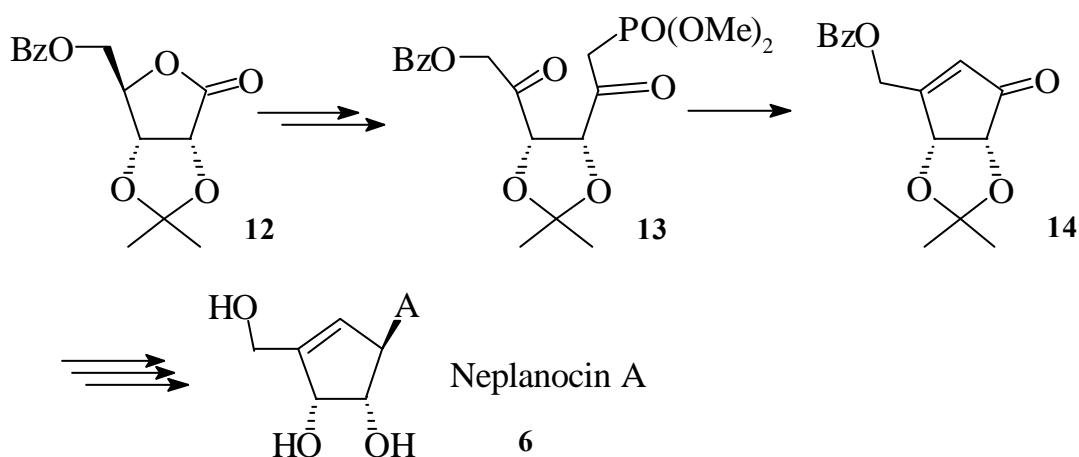


Abb. 5

Einleitung

Eine weitere Route verläuft, ausgehend von einem unverzweigten Cyclopentenon, über die Einführung eines Hydroxymethylsynthons an die Carbonylfunktionalität.¹⁷

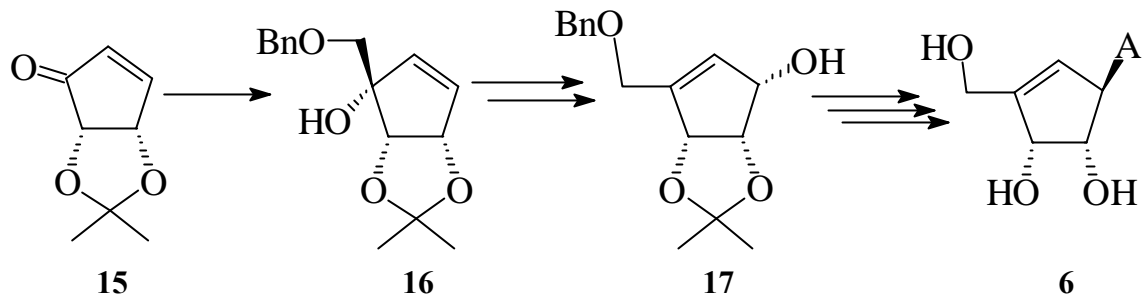


Abb. 6

Die Synthese des isopropyliden-geschützten Cyclopentenon (**15**), das in vielfältiger Weise zur Darstellung von Nucleosidanaloga genutzt wurde¹⁸, läßt sich nach Borchard et al. aus Ribose bewerkstelligen.¹⁹

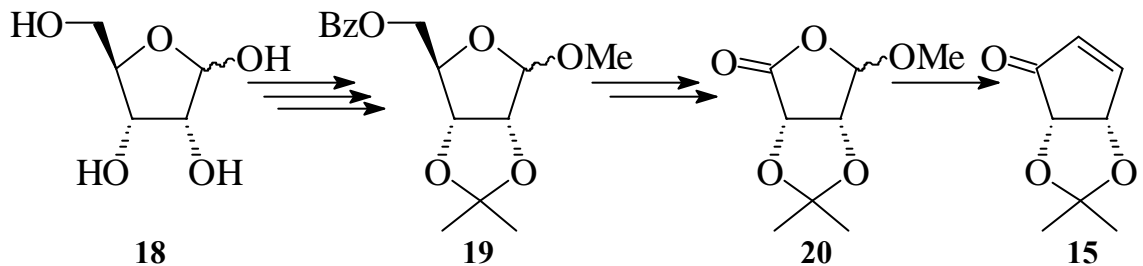


Abb. 7

Wie aufwendig die Synthesen der zentralen Bausteine sein können, zeigt eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1995 von *F. E. Ziegler et al.*. Ausgehend von Weinsäure gelangten sie in vier Stufen zum Ester (**22**), der nach Oxidation in vier weiteren Stufen zum Alkin (**23**) umgesetzt wurde.

Der Vorläufer zu Neplanocin A wurde bei dieser Sequenz nach radikalischer Cyclisierung, Überführung in das exocyclische Epoxid und Umlagerung in insgesamt achtzehn Stufen erreicht.

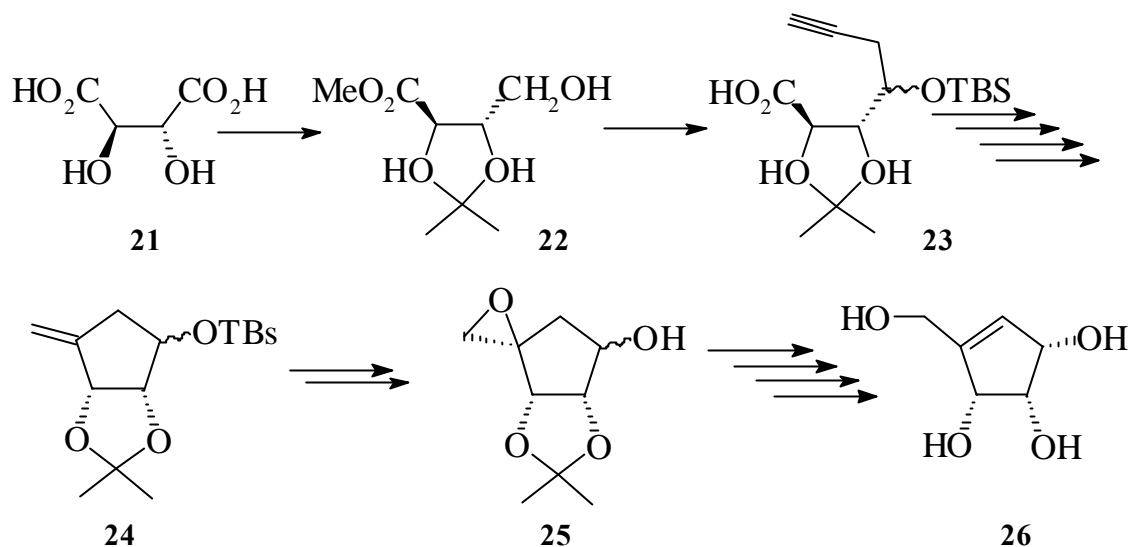


Abb. 8

Tendenziell kürzer verlaufen Synthesen, die von einfachen funktionalisierten Cyclopentansystemen ausgehen. Von *Trost* wird in einer eleganten Synthese, ausgehend von Epoxycyclopentadien (**27**), über einen palladiumkatalysierten $\text{S}_{\text{N}}2'$ Angriff von Nitromethan auf das allyliche Epoxid ein interessantes Zwischenprodukt (**28**) synthetisiert.²⁰ Es eignet sich sowohl zur Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga als auch zur Synthese verschiedener funktionalisierter Cyclopentaneole, wie z.B. Aminocyclopentitole, von denen einige als Glycosidase-inhibitoren pharmakologische Bedeutung erlangt haben.

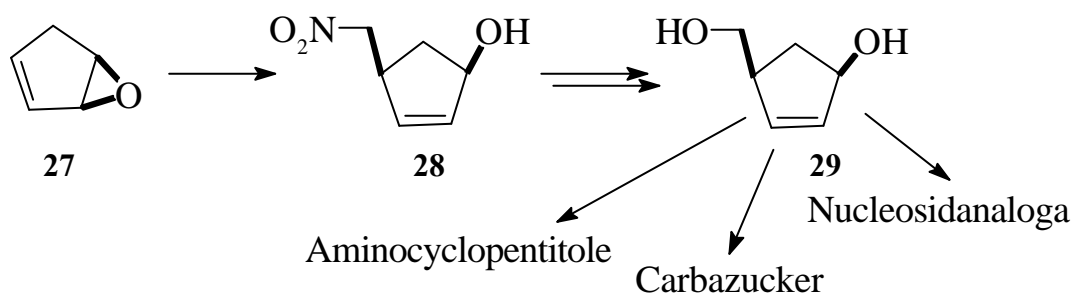


Abb. 9

Ganz allgemein stellen viele der hier vorgestellten Zwischenprodukte sehr interessante Ausgangsverbindungen, nicht nur zur Synthese von Carbanucleosiden, sondern zu einer Großzahl unterschiedlich funktionalisierter Cyclopentaneole dar.

Einleitung

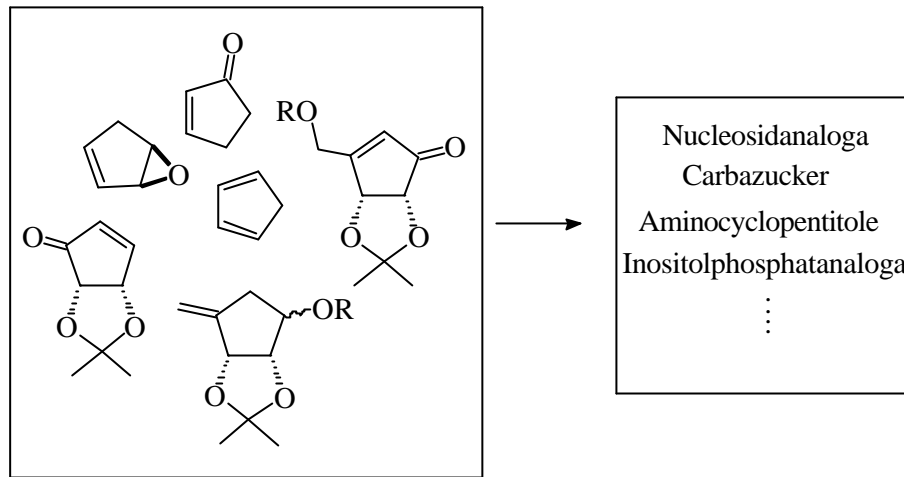


Abb. 10

Ziel dieser Arbeit ist neben der Synthese von carbocyclischen Nucleosidanaloga, die Synthese eines noch nicht beschriebenen neuen zentralen Bausteins, der sich in Analogie zu den in Abb. 10 dargestellten Molekülen in vielfältiger Art und Weise umsetzen lassen sollte.

Als Ausgangspunkt sowohl für die Darstellung der Nucleosidanaloga als auch für die Synthese des zentralen Synthesebausteins ist gedacht, ein leicht zugängliches, preiswertes Edukt zu verwenden, das sich in geeigneter Form funktionalisieren läßt.

Als ideal sollte sich in diesem Zusammenhang Cyclopentenon (**30**) bzw. 4-Acetylcyclopentenon (**31**) erweisen.

Cyclopentenon kann einerseits direkt als Edukt für die Synthese von Carbanucleosiden verwendet werden oder andererseits als preiswertes Edukt zur Synthese von 4-Acetylcyclopentenon dienen, das in dieser Arbeit ebenfalls als Edukt für potentielle Synthesen verschiedener Carbanucleosidanaloga eingesetzt wurde.

Als Synthesebaustein zur Darstellung funktionalisierter Cyclopentane sollte, ausgehend von Cyclopentenon, das noch unbekannte *bis*-Epoxyfulven (**33**) dargestellt werden.

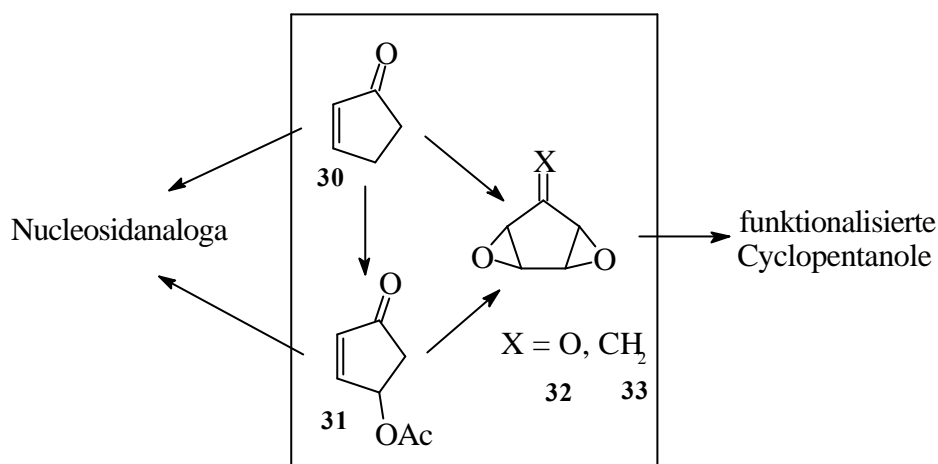


Abb. 11

Erstaunlicherweise ist *bis*-Epoxyfulven bis heute in der Literatur nicht beschrieben und stand somit als zentraler Baustein für Synthesen nicht zur Verfügung. Für diesen Sachverhalt kann es mehrere Gründe geben, die in den Synthesen von Fulvenepoxiden zu suchen sind.

Hauptansatzpunkt zur Synthese von Fulvenepoxiden war stets die Epoxidierung von Fulven oder substituierter Fulvene. Die Epoxidierung von 6,6-Dimethylfulven (**34**) mit NaOH/H₂O₂ führt über das erwartete Zwischenprodukt zu Folgeprodukten aufgrund von Cycloadditionen. Lediglich beim 1,2,3,4-Tetraphenylfulven kann das stabile exocyclische Epoxid isoliert werden.²¹

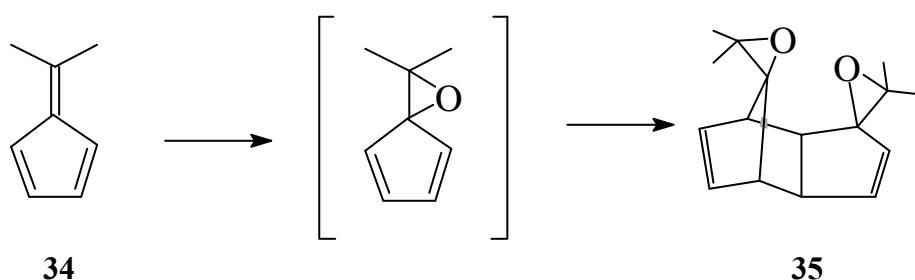


Abb. 12

Syntheseversuche mit Persäuren scheinen nicht erfolgreich gewesen zu sein, da bis heute keine entsprechenden Berichte veröffentlicht wurden.

Alternative Syntheseversuche ringsubstituierter Fulvenepoxide verliefen über die Addition von *Singulett*-Sauerstoff und anschließender thermischer Umlagerung, in

Einleitung

Analogie zu Reaktionen von Pentaphenyl-cyclopentadien.²² Das Fulven (**36**) liefert nach Umlagerung das entsprechende *cis*-Epoxid (**37**).²³

Im Gegensatz dazu zersetzt sich 6,6-Dimethylfulven (**34**) jedoch nach erfolgter Addition des Sauerstoffs zu dem abgebildeten ungesättigten Siebenringlacton (**38**).²⁴

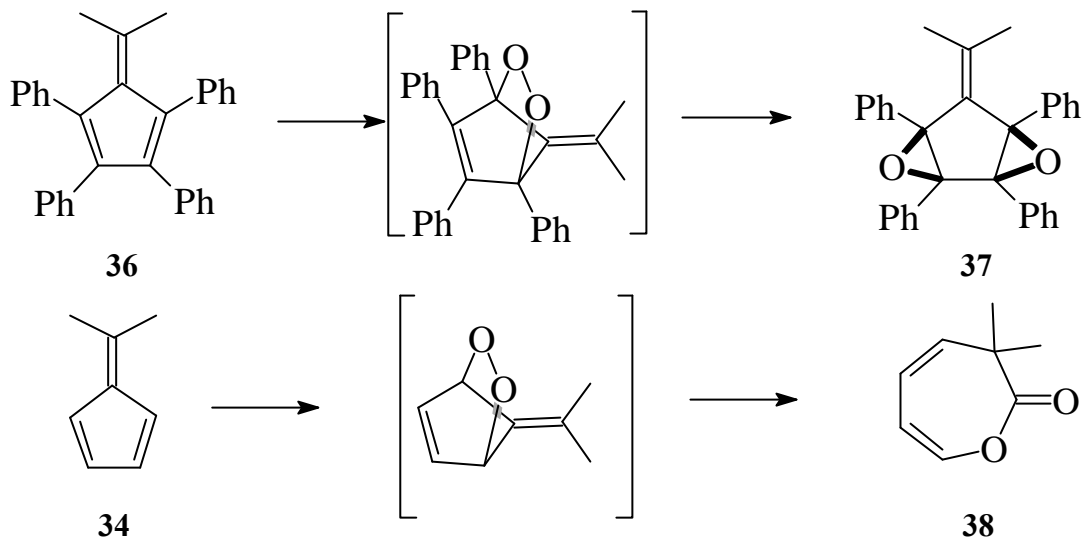


Abb. 13

Die erste Synthese eines nicht am Ring substituierten Fulvens beschrieben *Adam et. al.* 1991.²⁵ Untersucht wurde die Umsetzung von 6,6-Dimethylfulven mit Dimethyldioxiran. Bei der Reaktion bildet sich ein Gemisch aus *mono*- und *bis*-Epoxyfulven. Das Monoepoxid ist jedoch nicht stabil und lagert sich zum entsprechenden Keton (**41**) um. Bei Verwendung eines Überschusses an Dimethyldioxiran bildet sich ausschließlich das substituierte *bis*-Epoxyfulven (**40**).

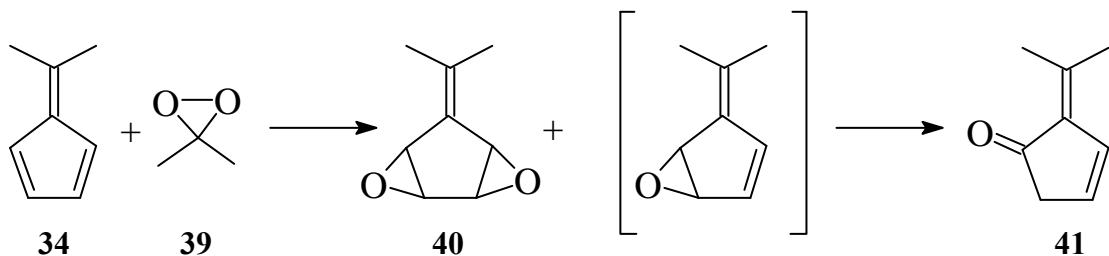


Abb. 14

Nicht belegt werden konnte jedoch, ob es sich um die *cis*- oder *trans*-Verbindung handelt.

Aufgrund dieser Arbeiten war geklärt, daß es sich zumindest im Fall der 6,6-Dimethyl- substituierten *bis*-Epoxyfulvens um eine stabile Substanz handelt. Es sprach nichts dagegen, daß es sich bei der unsubstituierten Verbindung anders verhalten sollte.

Für eine Synthese im präparativen Maßstab eignet sich die in Abb. 14 dargestellte Sequenz jedoch nicht, da Dimethyldioxiran (**39**) nur in kleinen Mengen nutzbar ist. Dies mag der Grund dafür sein, daß keine Folgechemie des *bis*-Epoxids (**40**) beschrieben ist.

Wie im zweiten Teil dieser Arbeit näher ausgeführt, war die Synthese über das zwar bekannte jedoch laut Literatur nur in Milligramm-Mengen synthetisierbare Bisepoxycyclopentadienon (**32**) geplant.

Entwickelt werden mußte daher eine neue Synthesesequenz, die in wenigen Schritten, ausgehend von Cyclopentenon die Synthese von Gramm-Mengen des *bis*-Epoxids (**33**) erlaubt.

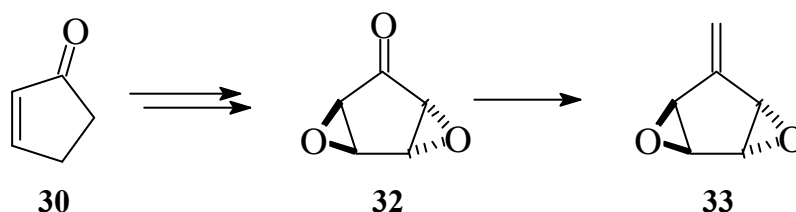


Abb. 15

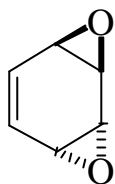
Neben der Synthese des neuen Synthesebausteins (**33**) sollte ein Schwerpunkt der Arbeit die Synthese neuer funktionalisierter Cyclopentane sein. Auch die Untersuchung des Reaktionsverhalten von Bisepoxycyclopentadienon (**32**) stellte eines der Ziele dieser Arbeit dar, aufgrund der Tatsache, daß keine Reaktionen dieser interessanten Verbindung bis heute beschrieben wurden.

Das Reaktionsverhalten von *bis*-Epoxyfulven zu erforschen, resultiert nicht zuletzt aus der strukturellen Verwandtschaft zu *anti*-Benzoldioxid (**42**).

Anti-Benzoldioxid stellt einen im hiesigen Arbeitskreis entwickelten zentralen Synthesebaustein dar, auf dessen Basis viele elegante Synthesen im Bereich der Inositolphosphate und Cyclitole durchgeführt wurden.²⁶ In Abb. 16 sind beide

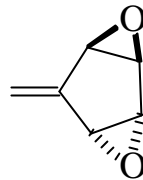
Einleitung

Verbindungen zur Verdeutlichung der strukturellen Ähnlichkeit einander gegenübergestellt. Neben strukturellen Ähnlichkeiten sind insbesondere auch Analogien in der Reaktivität zu erwarten, wie z.B. die bevorzugte Ringöffnung mit Nucleophilen in allylischer Position.



anti-Benzoldioxid

42



bis-Epoxyfulven

33

Abb. 16

II. Durchführung

1. Studien zur Synthese von Carbanucleosiden

1.1. Hintergrund und Vorbemerkung

Wie in der Einleitung erwähnt, wurde als zentraler Baustein sowohl für die Synthese der Nucleoside als auch der hydroxylierten Cyclopentanderivate von 4-Acetylcyclopentenon (**31**) ausgegangen. Eine Hydroxymethyl-Seitenkette sollte sich an diesem System durch eine Michaeladdition eines geeigneten Synthons an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung einführen lassen. Durch Reduktion der Carbonylgruppe und anschließende Substitution durch eine Purin- bzw. Pyrimidin-Base wäre der Zugang zu verschiedenen Nucleosiden gegeben. Die Acetoxygruppe läßt sich entweder entschützen oder eliminieren, wodurch bei geeigneter Modifikation des Alkens eine Vielzahl von Carbanucleosiden zugänglich sein sollte.

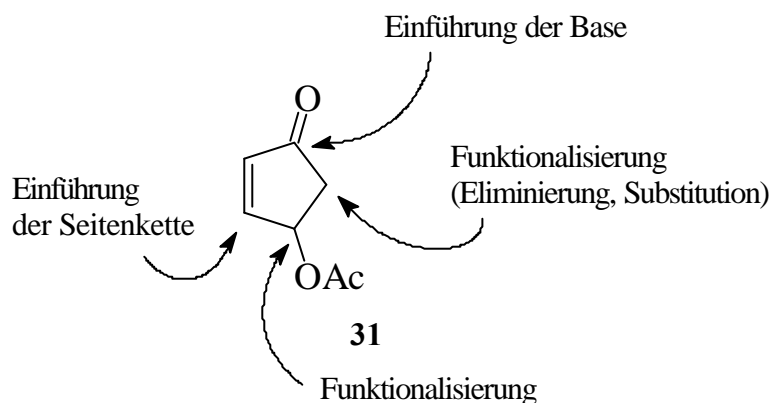


Abb. 17

Wichtig bei der Syntheseplanung ist die Reihenfolge, in der die Transformationen durchgeführt werden können. Sinnvoll ist, die Seitenkette als erstes einzuführen, bevor das Michaelsystem durch die Funktionalisierung der Carbonylgruppe zerstört wird.

Die Eliminierung der Acetat-Gruppe darf erst nach Einführung der Seitenkette erfolgen, da das intermediär gebildete Cyclopentadienon ansonsten in einer anschließenden Diels-Alder Reaktion abreagieren würde²⁷.

Dieser Sachverhalt führt zu einer Restriktion bezüglich der Einführung der Seitenkette. Der nucleophile Angriff an die Doppelbindung muß schneller erfolgen als die mögliche Abstraktion des aciden Protons der Carbonylgruppe. Daher ist die Wahl eines entsprechenden Hydroxymethyl-Synthons entscheidend. Es muß ein gutes Nucleophil sein, ohne als Base eine Elimination zu wirken. Die geplante Reaktionsführung zu entsprechenden Vorstufen der Carbanucleoside ist in Abb. 18 dargestellt. Von diesen Vorstufen sollten die Nucleoside über eine Mitsunobu-Reaktion an der sekundären Hydroxygruppe zugänglich sein²⁸.

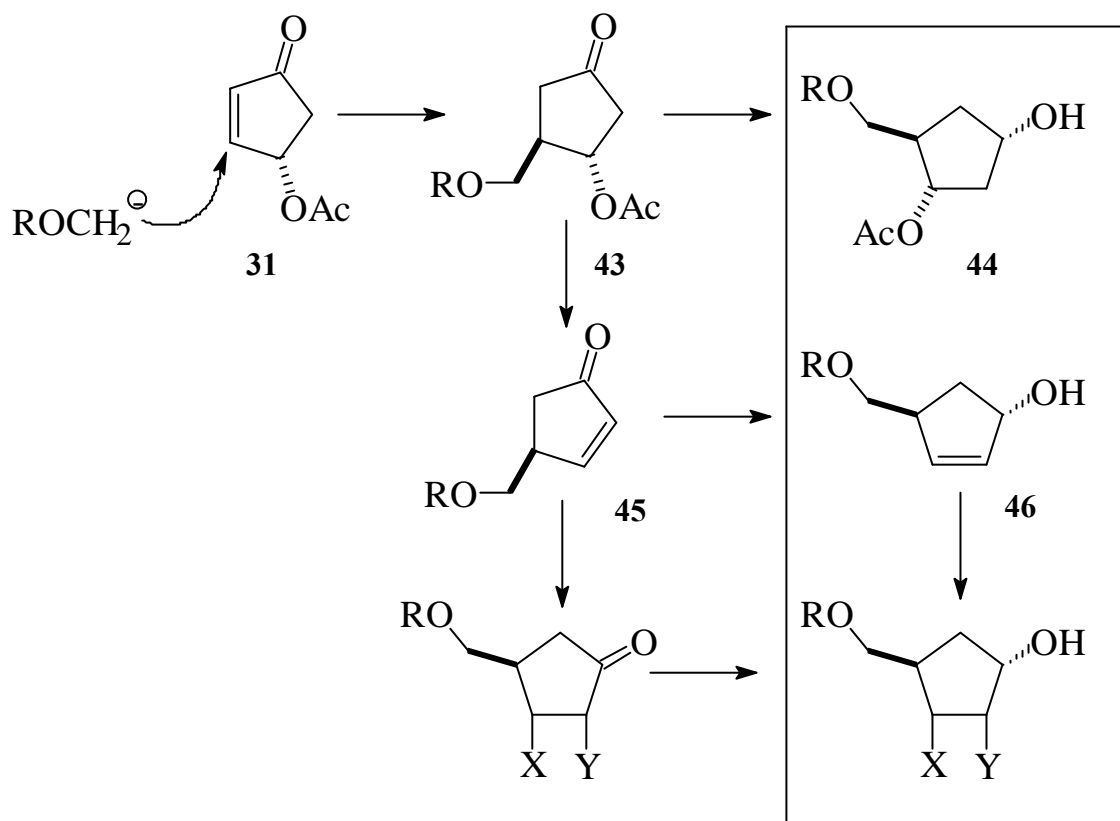


Abb. 18

1.2. Synthese der Edukte

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur Darstellung von 4-Acetoxy-cyclopentenon beschrieben²⁹.

Am einfachsten läßt sich 4-Acetoxy-cyclopentenon in racemischer Form in zwei Schritten aus 2-Cyclopentenon (**30**) in guten Ausbeuten gewinnen³⁰. Im ersten Schritt wird 2-Cyclopentenon (**30**) durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid (in Tetrachlorkohlenstoff und mit AIBN als Reaktionsstarter) in 4-Bromcyclo-

Durchführung

pentenon (47) überführt, welches durch Umsetzung mit Silberacetat in essigsaurer Lösung zu 4-Acetoxycyclopentenon (31) umgesetzt werden kann (Abb. 19). Wichtig ist hierbei die Verwendung von frisch hergestelltem Silberacetat, da es eine erheblich höhere Reaktivität besitzt als käuflich erworbenes oder älteres Silberacetat. Es lässt sich leicht aus Silbernitrat und Natriumacetat herstellen³¹.

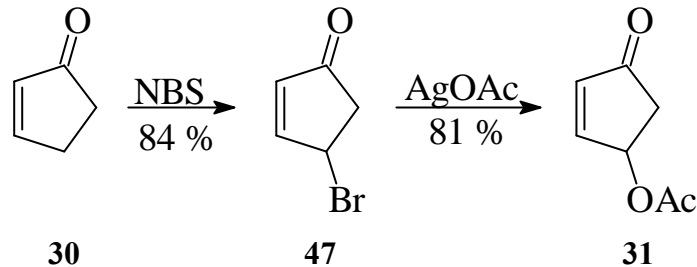


Abb. 19

Neben diesem Zugang zu racemischen 4-Acetoxycyclopentenon sind in der Literatur auch verschiedene Synthesen der enantiomerenreinen Verbindung beschrieben³², die im Fall einer erfolgreichen Synthese der Nucleosidanaloga grundsätzlich den Aufbau enantiomerenreiner Verbindungen ermöglicht.

Verschiedene Arbeitskreise beschreiben die Synthese beginnend mit der Umsetzung von Cyclopentadien mit Singulett-Sauerstoff und reduktiver Aufarbeitung mit Thioharnstoff zum *cis*-Cyclopenten-1,4-diol (49).³³ Die Mesoverbindung lässt sich enzymatisch in enantiomerenreines 4-Acetoxy-1-hydroxy-cyclopenten (50) überführen. Durch Oxidation des Alkohols mit Mangandioxid erhält man (*R*)-4-Acetoxycyclopentenon (Abb. 20).

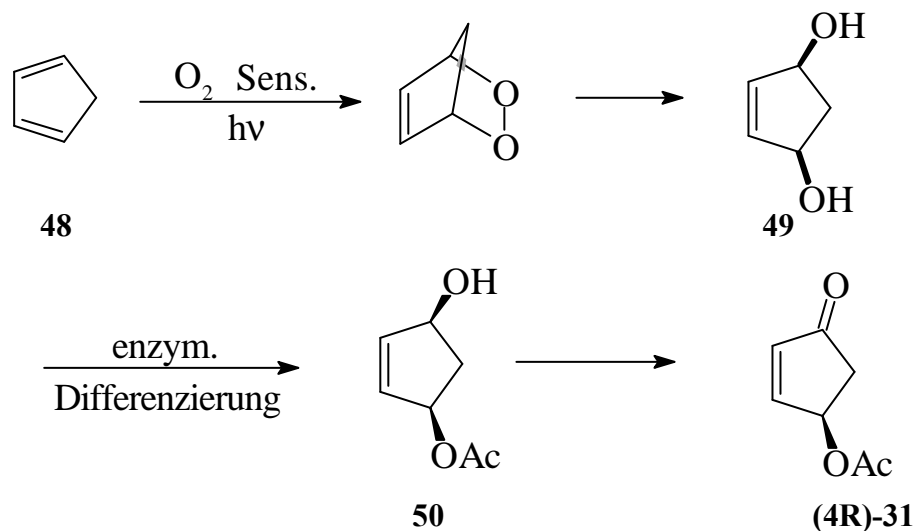


Abb. 20

1.3. Untersuchungen zur Einführung der Hydroxymethylseitenkette

Prinzipiell bestehen mehrere Möglichkeiten, die Hydroxymethylseitenkette einzuführen.

Eine klassische Route könnte über den Angriff eines geeigneten Carbanions an das Michaelssystem führen, wobei jedoch die mögliche Abspaltung der Acetatgruppe über eine β -Eliminierung befürchtet werden muß. Deshalb sind nur solche Synthone zu wählen, die weiche Nucleophile sind, so daß eine konjugierte Addition erfolgt, deren basischer Charakter jedoch so gering ausgeprägt ist, daß keine Eliminierung eintritt.

Mit Carbanionen sollten in dieser Hinsicht Probleme auftreten, Radikale vereinigen aber beide Eigenschaften in sich und stellen somit ideale Synthone dar, um den Michaelangriff zu realisieren.

Aus eigenen früheren Arbeiten konnten schon einige Erfahrungen in Zusammenhang mit der Addition von Radikalen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen gesammelt werden.³⁴ Wie in der Literatur beschrieben, eignen sich insbesondere Acetale, sowie primäre und sekundäre Alkohole, die sich durch photochemische Aktivierung in die entsprechenden Radikale überführen lassen³⁵. In einer Radikalkettenreaktion kann anschließend die Addition an das Michaelssystem erfolgen. In Abb. 21 ist die photochemische Radikalbildung am Beispiel von 1,3-Dioxolan dargestellt.

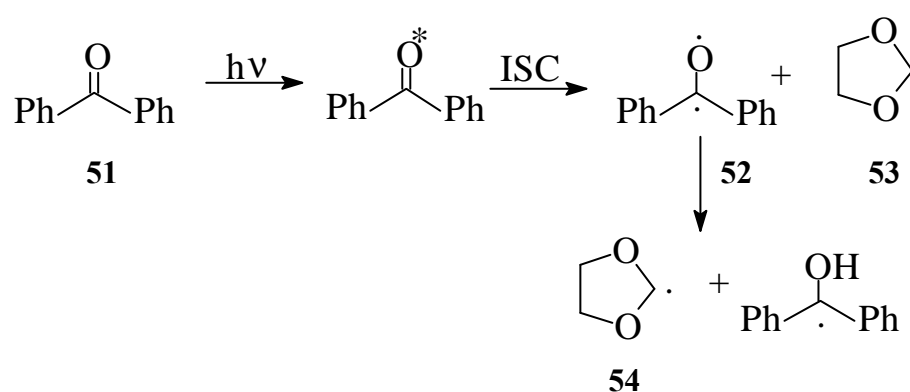


Abb. 21

Als photochemischer Sensibilisator wird Benzophenon (51) eingesetzt. Die Carbonylgruppe wird durch UV-Licht in einen angeregten *Singulett*-Zustand über-

Durchführung

führt, der durch Intersystemcrossing in den *Triplet*-Zustand (**52**) übergeht. Durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms wird daraus das Dioxolan-Radikal (**54**) gebildet, das anschließend in einer Kettenreaktion mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen reagiert. Am Beispiel von 4-Acetylcyclopentenon ist dies in Abb. 22 dargestellt.

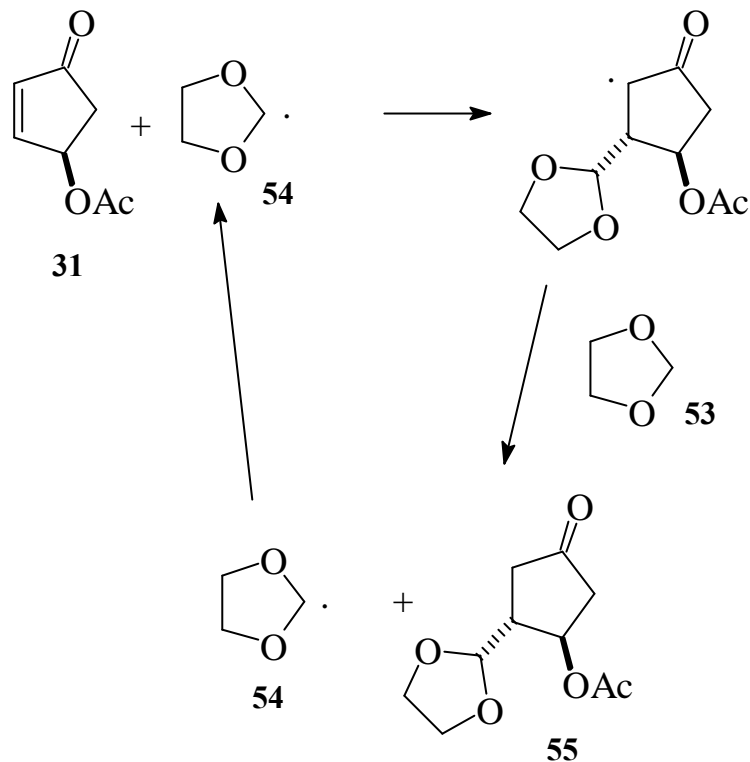


Abb. 22

Zur Reaktion von 4-Acetylcyclopentenon wurde das Keton bei 0 °C in 1,3-Dioxolan und 30 mol % Benzophenon für eine Stunde mit einer Quecksilberhochdrucklampe bestrahlt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnte eine neue Verbindung isoliert werden, die nicht das einfache Additionsprodukt darstellt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt unter anderem zwei charakteristische Signale im olefinischen Bereich, die das Produkt als Verbindung (**56**) identifizieren. Vermutlich findet im ersten Schritt die erwartete Addition statt, gefolgt von einer Eliminierung von Essigsäure unter Bildung des neuen substituierten Cyclopentenons (**56**).

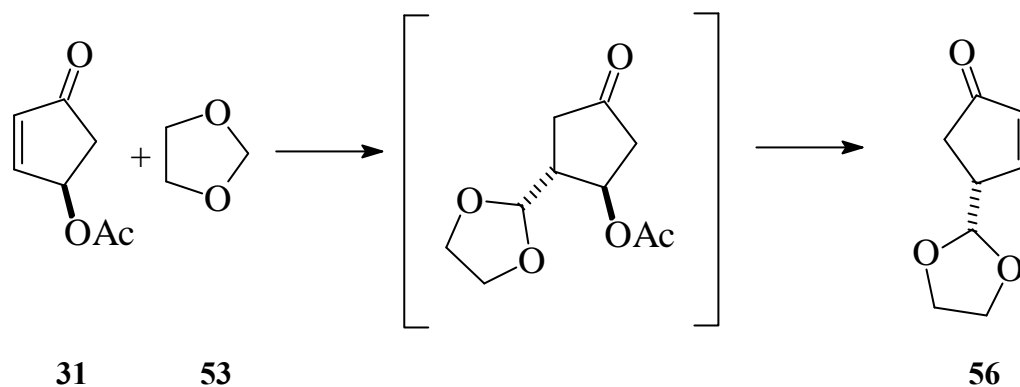


Abb. 23

Es ist unwahrscheinlich, daß der zweite Schritt schon in der Reaktionslösung auftritt, da sonst ein erneuter Angriff des Dioxolans an das Michaelssystem erfolgen müßte. Ein entsprechendes Produkt konnte nicht identifiziert werden. Es schlugen auch alle Versuche fehl, die Abspaltung von Essigsäure bei der Aufarbeitung zu vermeiden.

Neben Verbindung (56) konnte ein weiteres Produkt aus der Reaktionslösung isoliert werden. Hierbei handelt es sich um 1,1,2,2-Tetraphenylethylenglycol, das durch die Kettenabbruchreaktion des Diphenylmethanol-Radikals entsteht. Durch diese Reaktion wird der Photosensibilisator während der Reaktion verbraucht.

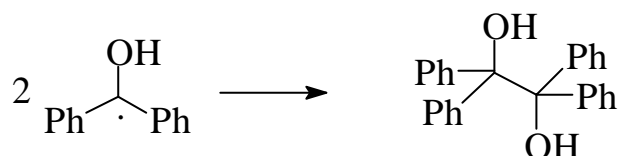


Abb. 24

Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, nicht die gesamte Menge des Sensibilisators direkt zuzugeben. Durch Zugabe mehrerer kleiner Portionen Benzophenon konnte die Ausbeute der Reaktion von anfänglich 25 % auf 60 % gesteigert werden.

Neben der Reaktion mit 1,3-Dioxolan wurde versucht, 4-Acetylcyclopentenon auch mit Methanol und Isopropanol umzusetzen. Diese Versuche blieben aber erfolglos. Nach mehrstündigem Bestrahlen der Reaktionslösungen konnte nur die

Durchführung

Zersetzung des Eduktes beobachtet werden, da 4-Acetylcyclopentenon unter UV- Bestrahlung nicht lange stabil ist und es sich beim Bestrahlen in einem inerten Lösungsmittel innerhalb von fünf Stunden zu einem nicht identifizierten Produktgemisch zersetzt.

Im weiteren Verlauf sollten mehrere Reaktionswege verfolgt werden, die zu carbocyclischen Nucleosiden führen würden.

Zum Einen besteht die Möglichkeit, die Dioxolan-Gruppe in den entsprechenden Aldehyd zu überführen, um durch anschließende Reduktion zu einem weiter funktionalisierbaren Baustein zu gelangen.

Zum Anderen kann vor der Entschützung des Aldehyds die Doppelbindung funktionalisiert werden. Durch anschließende Transformationen sollten verschiedene *carba*-Nucleoside zugänglich sein.

1.3.1. Versuche zur Entschützung von 4-2'-1,3-Dioxolano-cyclopentenon (56)

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Spaltung von Acetalen beschrieben³⁶.

Auf klassischem Weg wurde zuerst versucht, das Acetal (56) im Säuren mit wäßriger Salzsäure in Dioxan zu spalten. Jedoch zeigte sich, daß entweder keine Reaktion erfolgte oder sich die Ansätze unter Verfärbung zersetzten. Auch die Verwendung schwächerer Säuren wie PTS bzw. PPTS führten nicht zum Erfolg.

Eine weitere Möglichkeit zur Entschützung von Acetalen besteht in der wasserfreien Umacetalisierung in Gegenwart von Lewissäuren als Katalysatoren. Aber auch nach dieser Methode konnte kein freier Aldehyd isoliert werden.

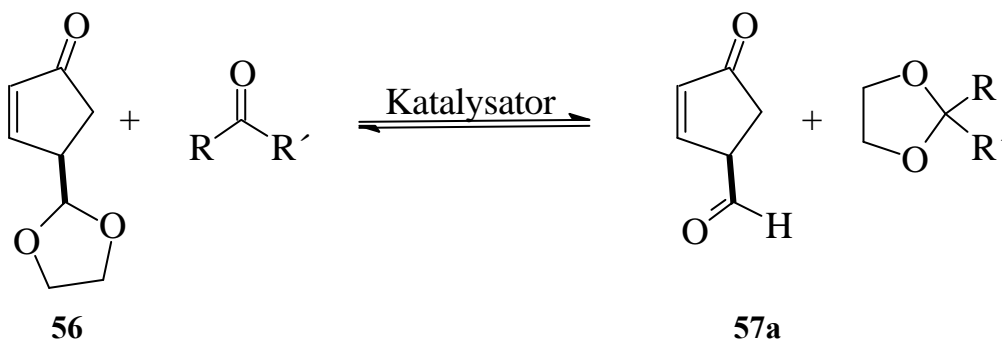


Abb. 25

Die durchgeführten Versuche zur Freisetzung des Aldehyds sind in Tab. 1 dargestellt.

Reagenz	Säure	Zeit	Ergebnis
Aceton	PPTS	2 d / 40 °C	keine Reaktion
Aceton / Dimethoxypropan	PPTS	2 d / 40 °C	keine Reaktion
Aceton	PTS	5 h / 20 °C	Zersetzung
abs. Aceton	FeCl ₃ auf Kieselgel	1 h / 20 °C	Zersetzung
Aceton	Dowex 50	1 h / 20 °C	Zersetzung
abs. Aceton	ZnCl ₂	2 h / 20 °C	Zersetzung
Formaldehyd H ₂ O / Dioxan	PTS	2 h / 20 °C	Zersetzung
Acetaldehyd	PTS	2 h / 20 °C	Zersetzung

Tab. 1

Nachdem alle Versuche nicht zum Erfolg führten, blieb die Frage offen, ob die Entschützung prinzipiell nicht stattfindet oder der freigesetzte Aldehyd instabil ist. Zur Überprüfung wurden daher aus Glycol und Aceton 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan synthetisiert und mittels GC-Analyse detektiert. Beim Vergleich der Gaschromatogramme konnte bei der Umsetzung mit ZnCl₂ und *p*-Toluolsulfonsäure die Bildung des Ketals nachgewiesen werden.

Dieser Sachverhalt läßt den Schluß zu, daß zumindest bei diesen beiden Versuchen der Aldehyd (**57a**) freigesetzt wurde, allerdings unter diesen Bedingungen nicht stabil ist. Eventuell liegt er in Form des konjugierten Enols vor, was einer vinylogenen Carbonsäure vergleichbar wäre. Eine Polymerisation dieser Verbindung kann nicht ausgeschlossen werden. Die möglichen tautomeren Formen sind in Abb. 26 dargestellt.

Durchführung

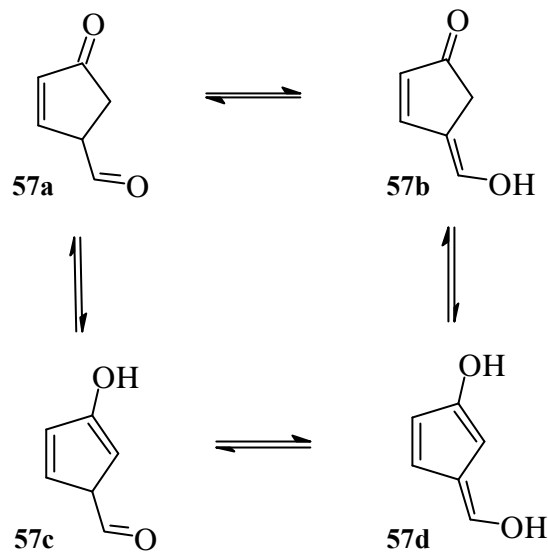


Abb. 26

Aufgrund dieser Überlegungen und der Resultate der durchgeführten Versuche wurde nachfolgend probiert, zunächst die Doppelbindung vorher zu funktionalisieren.

1.3.2. Funktionalisierung der Doppelbindung

Um die Gefahr einer Enolisierung des Aldehyds, wie in Abb. 26 dargestellt, zu vermeiden, wurde versucht, die Doppelbindung in geeigneter Form für die weitere Synthesestrategie zu funktionalisieren.

Einerseits besteht die Möglichkeit, durch Reduktion der Doppelbindung zu einem Vorläufer für 2,3-Dideoxy-carbanucleoside zu gelangen. Durch *cis*-Dihydroxylierung bzw. Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung kann man andererseits zu Vorläufern verschiedener carbocyclischer Ribonucleoside gelangen.

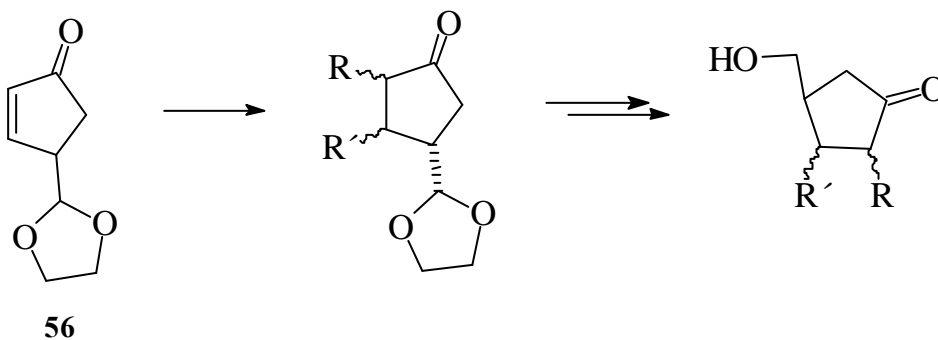


Abb. 27

Auf die Reduktion der Doppelbindung wurde verzichtet, da mittels eines anderen Reaktionswegs auf einfachere Art und Weise ein entsprechendes Synthon zugänglich sein sollte. Hierauf wird im nächsten Kapitel weiter eingegangen.

Alle Versuche, die Doppelbindung mit Osmiumtetroxid bzw. mit Rutheniumtrichlorid / Natriummetaperjodat in das entsprechende *cis*-Diol zu überführen, scheiterten. Bei den Versuchen, das Alken mit Osmiumtetroxid umzusetzen, wurde auch nach mehrtägiger Reaktionszeit nur das Edukt isoliert. Im Gegensatz hierzu führten die Umsetzungen mit Rutheniumtrichlorid innerhalb von Sekunden zu einer schwarzen Lösung, aus der kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

1.3.2.1. Epoxidierung des Cyclopentenons (56)

Da es sich bei Verbindung (56) um ein elektronenarmes Alken handelt, bieten sich insbesondere zwei Methoden zur nucleophilen Epoxidierung an. Zum einen besteht die Möglichkeit mit NaOH/H₂O₂ umzusetzen und zum anderen mit wäßriger Natriumhypochlorit-Lösung das Epoxid aus dem Alken zu synthetisieren.

Die Reaktion mit wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung in Methanol führt nach Zugabe von NaOH innerhalb von zwei Stunden zum erwarteten Produkt. Nach chromatographischer Reinigung konnte die Substanz in 30 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 28).

Daß es sich bei der Verbindung um das erwartete *trans*-Epoxid handelt, konnte durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums geklärt werden. Die Protonen in Position 2 und 3 erscheinen als Dublett mit einer Kopplungskonstante von 2.4 Hz. Kraftfeldberechnungen der Verbindung ergeben einen Winkel von ca. 80° zwischen den Protonen an C-3 und C-4. Nach Karplus wird für Protonen, die orthogonal zueinander stehen, keine Kopplung erwartet. Im Fall des *cis*-Epoxids beträgt der Winkel ca. 40°, wodurch eine Kopplung in der Größenordnung von 4 bis 5 Hz auftreten sollte.^{37,38}

Durchführung

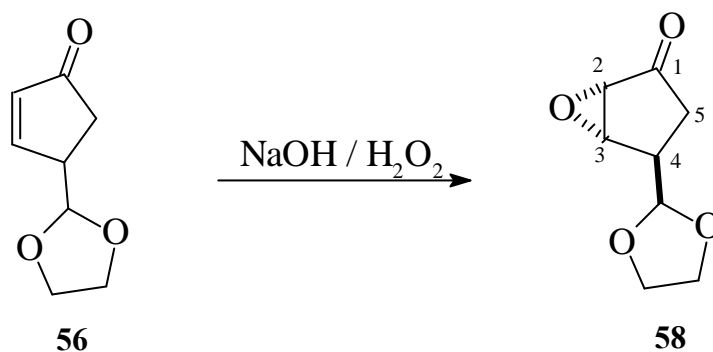


Abb. 28

Das Fehlen einer Kopplung des Protons an C-3 zum Proton an C-4 belegt die erwartete *Trans*-ständigkeit der Substituenten.

Aufgrund der geringen Ausbeute wurden weitere Syntheseveruche zur Darstellung des Epoxids (**58**) durchgeführt. Eine deutliche Steigerung der Ausbeute ließ sich unter Verwendung von Natriumhypochlorit-Lösung als Oxidationsmittel erzielen.

Durch Umsetzen in einem Zweiphasengemisch, bestehend aus Acetonitril, Diethylether und wäßriger Hypochlorit-Lösung, läßt sich das Epoxid nach Flashchromatographie an Kieselgel in 85 %iger Ausbeute erhalten. Auch bei dieser Reaktion konnte ausschließlich das *trans*-Produkt isoliert werden.

Im weiteren Verlauf wurde einerseits versucht, das Acetal zu entschützen und andererseits das Epoxid mit verschiedenen Nucleophilen zu öffnen.

Sowohl die Reaktionen mit Azid, OH⁻ und Benzylat im Basischen als auch sauer katalysierte Reaktionen mit Wasser und Azid blieben erfolglos. Ebenso gelang es nicht, durch Umacetalisierung oder saure Spaltung den Aldehyd freizusetzen. Aufgrund dieser Umstände wurde von weiteren Versuchen abgesehen und statt dessen eine andere Strategie verfolgt.

1.4. Synthese von 2,3-Dideoxycarbanucleosiden

Statt 4-Acetoxy-cyclopentenon in einer photosensibilisierten Michaeladdition umzusetzen, um zu einer Vielzahl möglicher Carbanucleoside zu gelangen, wurde im weiteren Verlauf versucht, in einer linearen Synthese, 2,3-Dideoxycarbanucleoside zu synthetisieren.

Die Syntheseroute zeichnet sich zwar nicht durch eine große Flexibilität aus, dieser vermeintliche Nachteil wird jedoch durch die ausgesprochen kurze Sequenz kompensiert.

Wie eigene Untersuchungen zeigten, ist 4-Acetylcyclopentenon, im Gegensatz zu 2-Cyclopentenon (**30**) photochemisch sehr stabil und läßt sich über einen längeren Zeitraum ohne Zersetzung bestrahlen. Daher sollte die photochemische Addition von Methanol eher möglich sein als bei 4-Acetylcyclopentenon. Nach Reduktion und Schützung wären nach Aktivierung der sekundären Hydroxygruppe verschiedene Nucleoside zugänglich.

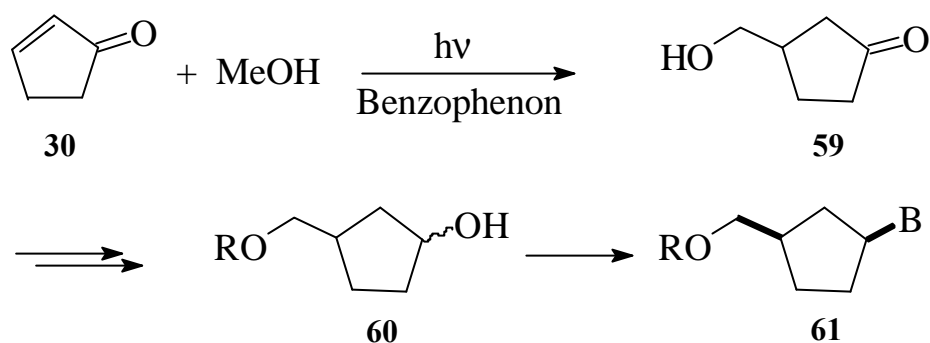


Abb. 29

1.4.1.1. Synthese und Reduktion von 3-Hydroxymethylcyclopentanon

Die Umsetzung von 2-Cyclopentenon mit Methanol führt unter Bestrahlung mit einer Quecksilberhochdrucklampe bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 40%iger Ausbeute zu dem Alkohol (**59**), womit in der Tat eine sehr elegante Methode zur Einführung der Hydroxymethylgruppe gelungen ist. Im weiteren Verlauf muß nun die Reduktion des Ketons (**59**) zum Alkohol (**60**) oder die Schützung des primären Alkohols erfolgen. Für die weitere Syntheseplanung ist die Diastereoselektivität der Reduktion wichtig. Prinzipiell kann sowohl das *syn*- (**60a**) als auch das *anti*-Produkt (**60b**) gebildet werden. Auf den ersten Blick ist die Entstehung des *syn*-Produkts, aufgrund des abschirmenden Effekts der Hydroxymethylgruppe wahrscheinlicher. Für die Syntheseplanung ist die Synthese des *trans*-Diols gewünscht, da durch anschließende nucleophile Substitution die Base eingeführt werden kann und somit das gewünschte Diastereomer entsteht.

Durchführung

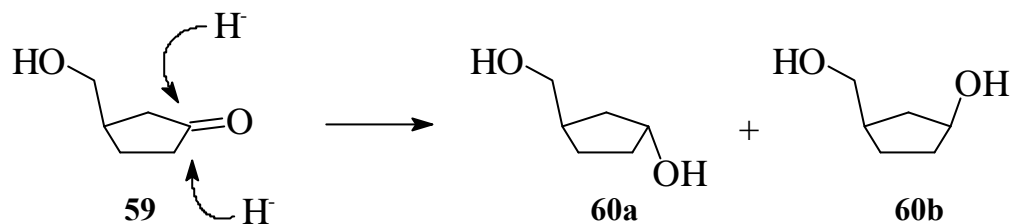


Abb. 30

Bei dem Versuch, das Keton mit Natriumborhydrid bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Acetonitril zu reduzieren, konnten nach zwölf Stunden im Dünnschichtchromatogramm zwei Produkte identifiziert werden. Um das Diastereomerenverhältnis bestimmen zu können, wurden die Alkohole direkt mit Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Acetate überführt. Das Gaschromatogramm zeigte ein Produktverhältnis von 55 : 45 an.

Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte das Verhältnis auf 69 : 31 gesteigert werden. Unklar war, welches der beiden Diastereomere unter diesen Bedingungen bevorzugt gebildet wird. Es ist jedoch bekannt, daß Alkohole durch Koordination des Reduktionsmittels einen steuernden Einfluß auf die Reduktion nehmen können, so daß erwartet werden kann, daß durch Absenken der Temperatur die intramolekulare Reduktion bevorzugt wird.

Der Durchbruch zur Synthese des Alkohols (**60a**) gelang durch Verwendung eines abgeschwächten Reduktionsmittels. In der Literatur ist beschrieben, daß sich durch Verwendung von Triacetoxyborhydrid die Stereoselektivität bei der Reduktion von β -Hydroxyketonen stark erhöhen läßt³⁹.

Der entscheidende Vorteil ist hier, daß durch Substitution einer Acetatgruppe die Reaktivität des Reduktionsmittels, aufgrund des +M-Effekts des Alkoxy-substituenten, stark erhöht wird.

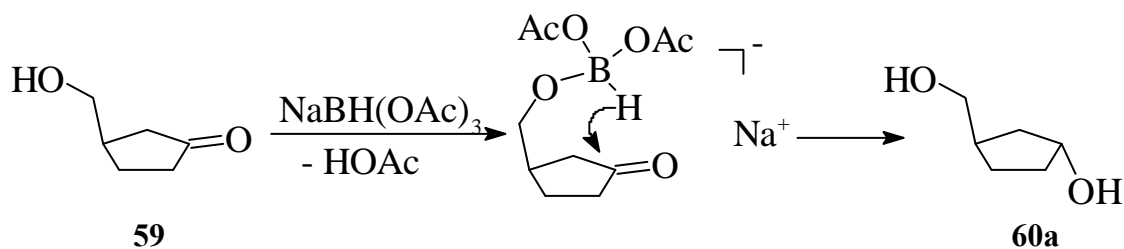


Abb. 31

Die Umsetzung führt bei 0 °C zu dem gewünschten Diol (**60a**) in 85 %iger Ausbeute. Nach Synthese des Bisacetats wurde mittels GC-Analyse ein Diastereomerenverhältnis von 90 : 10 ermittelt.

Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -40 °C verlängert sich die Reaktionszeit auf vier Tage, das Diastereomerenverhältnis steigt aber auf 98,4 : 1,6. Die Ausbeute beträgt unverändert 85 %. Eine weitere Absenkung der Temperatur ist nicht möglich, da einerseits das Edukt bei tieferen Temperaturen nicht mehr in Acetonitril löslich ist und andererseits die Reaktionszeit unverhältnismäßig lang wäre.

Die Ergebnisse der Reaktion sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Reagenz	Temperatur / Zeit	Diastereomerenverhältnis
NaBH ₄	-20 °C / 12 h	55 : 45
NaBH ₄	-40 °C / 48 h	69 : 31
NaBH(OAc) ₃	0 °C / 12 h	90 : 10
NaBH(OAc) ₃	- 40 °C / 96 h	98 : 2

Tab. 2

1.4.1.2. Selektive Schützung der primären Hydroxygruppe in (**60a**)

Nach erfolgreicher diastereoselektiver Synthese des Diols (**60a**) muß nun im nächsten Schritt eine selektive Schützung der primären Hydroxygruppe erfolgen, um nach Aktivierung der sekundären OH-Gruppe die Base einführen zu können.

Für die Wahl der Schutzgruppe ist wichtig, daß sie bei allen weiteren Transformationen des Moleküls stabil bleibt und doch nach erfolgreicher Umsetzung möglichst einfach und quantitativ wieder abgespalten werden kann.

Im weiteren Verlauf der Synthese ist zunächst geplant, den Alkohol für nachfolgende Umsetzungen, z.B. mit Methansulfonsäurechlorid zu aktivieren. Diese Reaktion, sowie die Einführung des Nucleosids erfolgt im basischen Milieu. Da Purine in der Regel in geschützter Form eingesetzt werden, muß die Reaktionsführung die Freisetzung der Base ermöglichen, ohne daß die Schutzgruppe

Durchführung

abgespalten wird. Aus diesen Gründen sollte eine Schutzgruppe verwendet werden, die

1. einen großen Raumbedarf aufweist, um selektiv nur mit der primären Hydroxygruppe zu reagieren
2. im basischen Milieu stabil ist
3. sich entweder reaktiv oder besser noch durch Säuren abspalten läßt.

Als bester Vertreter bietet sich für diesen Fall die Triphenylmethan-Schutzgruppe an. Tritylchlorid reagiert nicht mit sekundären Alkoholen, bildet aber mit primären Alkoholen eine basenstabile Schutzgruppe. Der entsprechende Ether (**62**) sollte sich leicht im sauren Milieu spalten lassen.

Die Umsetzung des Diols (**60a**) mit 1.1 Äquivalenten Triphenylmethylchlorid in abs. Pyridin führt innerhalb von zwölf Stunden bei Raumtemperatur zum gewünschten Produkt (**62**). Nach chromatographischer Reinigung fiel (**62**) in 74 %iger Ausbeute als ein bei 88 °C schmelzender Feststoff an.

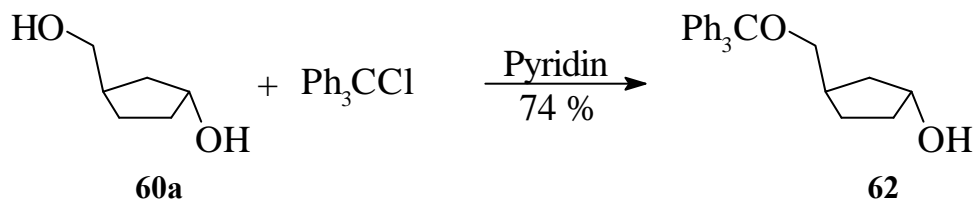


Abb. 32

1.4.1.3. Einführung der Base in (**62**)

Für die Einführung der Purinbase bieten sich im weiteren Verlauf verschiedene Möglichkeiten an. Einerseits ist gedacht, wie oben erwähnt, die OH-Gruppe in eine Abgangsgruppe umzuwandeln, um anschließend die Base nucleophil einzuführen. Der zweite und kürzere Weg ist, in einem Schritt den Alkohol (**62a**) zu aktivieren und in einer S_N2-Reaktion die Base einzuführen, was im Sinne einer Mitsunobu-Reaktion realisiert werden kann.²⁸

Zur Aktivierung des Alkohols (**62**) wurde dieser mit 1.1 Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid und 1.5 Teilen Triethylamin umgesetzt, nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile und Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule wurde das erhaltene Öl (**63**) mit 6-Chlorpurin umgesetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte eine Verbindung isoliert werden, bei der es sich aufgrund der spektroskopischen Daten eindeutig um das erwünschte Produkt (**64**) handelt. Die Gesamtausbeute über beide Stufen betrug 30 %.

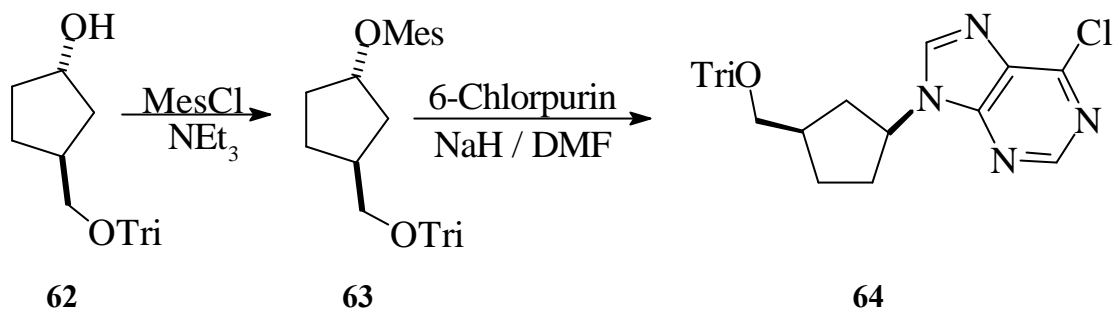


Abb. 33

Aufgrund der geringen Gesamtausbeute wurde, wie oben beschrieben, versucht, den Alkohol (**62**) unter Mitsunobu-Bedingungen direkt mit 6-Chlorpurin umzusetzen.²⁸ Unter der Einwirkung von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäure-diethylester reagiert Verbindung (**62**) mit 6-Chlorpurin in 75 %iger Ausbeute zu (**64**).

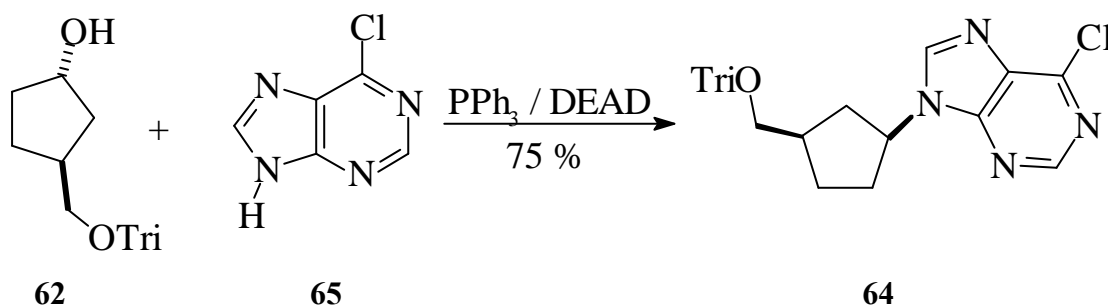


Abb. 34

Durch diese Reaktion läßt sich die Synthese bei besserer Ausbeute um eine Stufe verkürzen. Statt die Reaktion mit 6-Chlorpurin durchzuführen, wäre prinzipiell auch die direkte Umsetzung mit Adenin denkbar. Jedoch würde hierbei auch die primäre Aminofunktion reagieren, und dadurch zumindest ein Produktgemisch entstehen. Aus diesem Grund wurde der Umweg über das 6-Chlorpurin gewählt.

Durchführung

Im nachfolgenden Schritt wurde versucht, durch Aminolyse mit methanolischer Ammoniaklösung in einer nucleophilen aromatischen Substitution die Base in Adenin zu überführen. Durch Erhitzen in einem geschlossenen Gefäß auf 80 °C ließ sich kein vollständiger Umsatz erzielen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte neben dem Edukt (**64**) zwei Produkte. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte ein deutliches Signal bei 4.1 ppm, was darauf schließen läßt, daß neben Ammoniak auch Methanol eine Reaktion eingegangen ist.

Daraufhin wurde die Reaktion mit wäßriger Ammoniaklösung in Dioxan wiederholt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte als Hauptkomponente nur noch eines der beiden vorher detektierten Produkte an. Nach chromatographischer Reinigung und Auswertung der analytischen Daten handelt es sich bei dem Produkt um die gewünschte Verbindung (**66**). Die Ausbeute liegt bei 68 %.

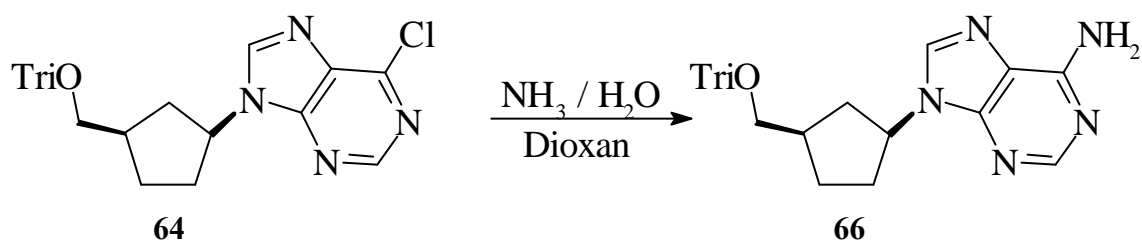


Abb. 35

Zur Freisetzung des carbocyclischen Nucleosids wurde Verbindung (**66**) in Dioxan gelöst und mit der gleichen Menge 1 %iger Schwefelsäure versetzt. Nach 30 min wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Reinigung konnte das Nucleosid (**67**) in 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

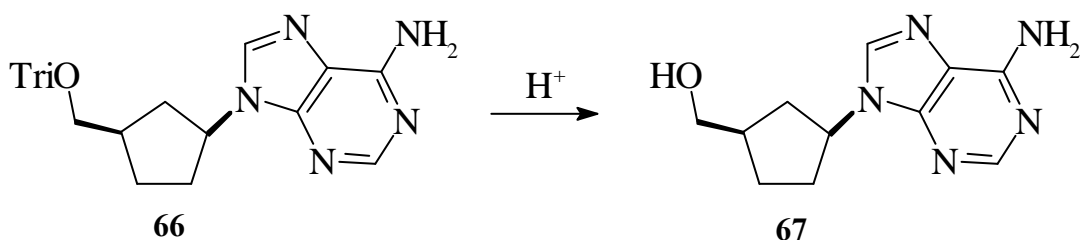


Abb. 36

Die Synthesesequenz führt in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12 % zum 5'-Carba-2',3'-Dideoxyadenosin. Dies stellt eine der kürzesten Syntheserouten zu dieser Verbindung dar.⁴⁰

2. Untersuchungen zur Synthese funktionalisierter Hydroxycyclopentane

2.1. Hintergrund

Verfolgt man die Literatur über biologisch aktive carbocyclische Fünfringsysteme, so begegnet man in diesem Zusammenhang immer häufiger auch Veröffentlichungen über hoch funktionalisierte, hydroxylierte Cyclopentanderivate⁴¹, von denen einige als Glycosidaseinhibitoren wirken, wie z.B. Mannostatin A⁴², Trehalozin⁴³ oder Allosamidin (Abb. 37)⁴⁴.

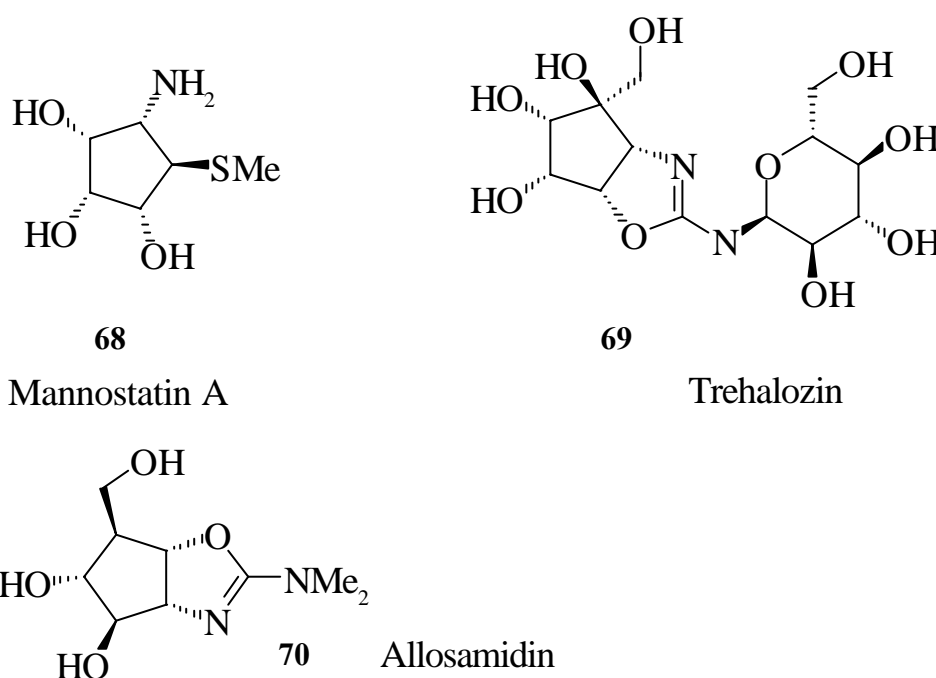


Abb. 37

Man geht davon aus, daß die inhibierende Wirkung auf der Ähnlichkeit der Aminocyclopentantetrole mit den Übergangszuständen bei der Glycosidspaltung, oder im Extremfall auf der Ähnlichkeit mit den Pyranosyl-Kationen beruht.

Man bezeichnet sie deshalb auch als "Übergangszustandsanaloga". In Abb. 38 ist dies am Beispiel des Mannostatin A aufgeführt, welches in seiner protonierten Form stark dem Mannopyranosylkation (71) ähnelt⁴⁵.

Durchführung

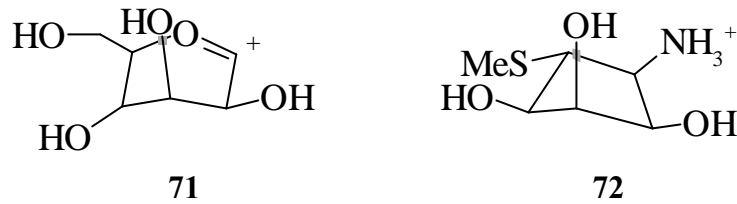


Abb. 38

Des weiteren kommen in der Natur auch polyhydroxylierte Cyclopentane mit antifungaler bzw. cancerostatischer und antiviraler Wirkung vor. Als Vertreter sei das Funiculosin⁴⁶ erwähnt, daß intensiv untersucht wurde und dessen Synthese 1997 beschrieben wurde⁴⁷.

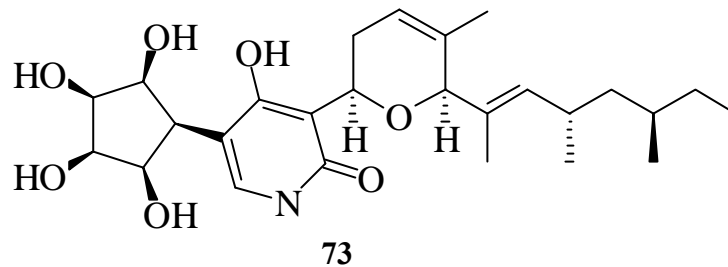


Abb. 39 : Funiculosin

Eine weitere Stoffklasse, welche besonders in der letzten Dekade intensiv untersucht wurde und zu der die Zahl der Veröffentlichungen wöchentlich steigt, sind Inositolphosphate. Nachdem der Zusammenhang zwischen der Konzentration des als sekundären Botenstoff identifizierten *D-myo*-Inositol-1,4,5-trisphosphat und der intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung entdeckt wurde, wurden Analoga synthetisiert.⁴⁸ Ziel ist bis heute, ein möglichst lückenloses Verständnis über die Struktur-Wirkungsbeziehung am Rezeptor zu gewinnen. Da bis heute die dreidimensionale Struktur des Rezeptors nicht bekannt ist, wird versucht, durch geeignete IP_3 -Analoga wichtige molekulare Faktoren, wie räumliche Positionen funktioneller Gruppen, Ladungsverteilungen usw. bestimmen zu können.

Mit solchen Erkenntnissen könnte es möglich sein, neue Rezeptorantagonisten und Enzyminhibitoren zu entwickeln, an denen zur Zeit beträchtliches Interesse besteht. Durch den Eingriff in zelluläre Signalübertragungswege durch neuartige Verbindungen besteht die Hoffnung, daß Substanzen mit therapeutischem Nutzen entwickelt werden können.

Neben den zahlreichen Veröffentlichungen über phosphorylierte Inositole gab es nur wenige Untersuchungen über die Wirksamkeit andersartiger phosphorylierter

Systeme. Bis 1995 konzentrierten sich die Synthesen auf die Variation der Phosphat- oder Hydroxyl-gruppen am sechsgliedrigen Inositolgerüst. Nachdem aber als effektiver Agonist Adenophostin A und B entdeckt wurde, wurden auch andere Systeme synthetisiert.

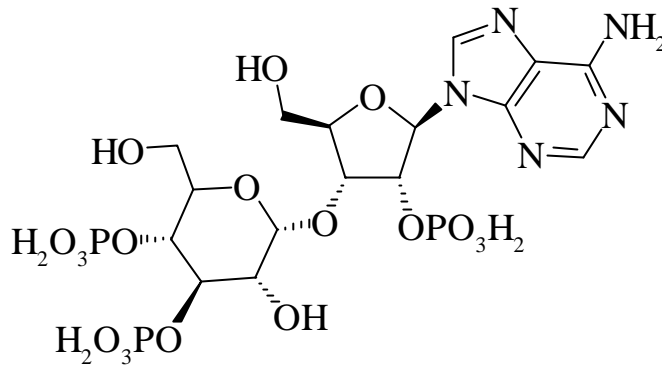


Abb. 40 Adenophostin A

Unter anderem erschienen einige Veröffentlichungen, in denen Analoga beschrieben sind, deren sechsgliedriges Grundgerüst von D-Glucose abgeleitet ist⁴⁹. Dabei sollte es möglich sein, aufgrund der bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen Substanzen zu synthetisieren, deren räumliche Struktur der der Inositolphosphate ähnelt.

In diesem Zusammenhang berichten *Potter et al.*⁵⁰ von der Synthese verschiedener vom Cyclopentan abgeleiteter Mimics des D-*myo*-Inositol.

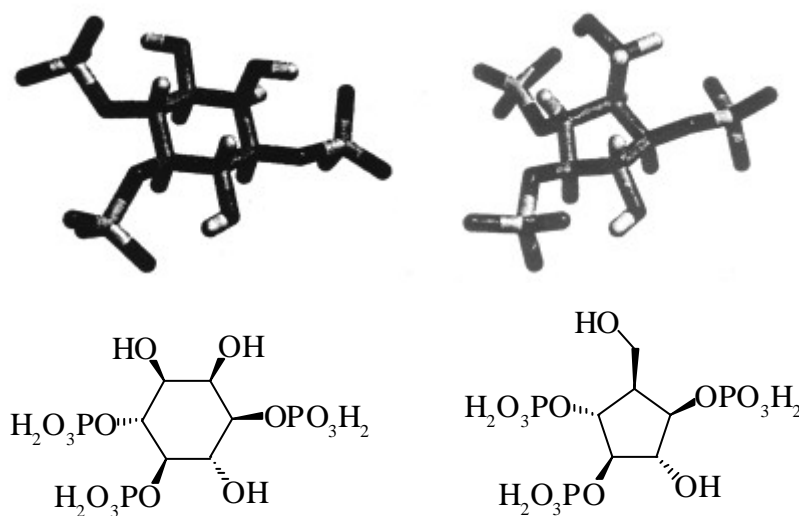


Abb. 41

Durchführung

Potter et al. sprechen von ringkontraktierten Inositolphosphatanaloga. Er konnte zeigen, daß diese Analoga ähnlich gute EC_{50} -Werte⁵¹ erzielen wie IP_3 . Ausgehend von D-Glucose gelangt er in einer elfstufigen Synthese zu den in Abb. 42 wiedergegebenen IP_3 -Analoga.

Die hohe Wirksamkeit begründen *Potter et al.* mit der Ähnlichkeit der räumlichen Strukturen von IP_3 und denen der Analoga. In Abb. 41 ist die Struktur von IP_3 und Verbindung (77) gegenübergestellt. Abb. 42 stellt das Synthesekonzept von *Potter et al.* zur Synthese der IP_3 Analoga dar.

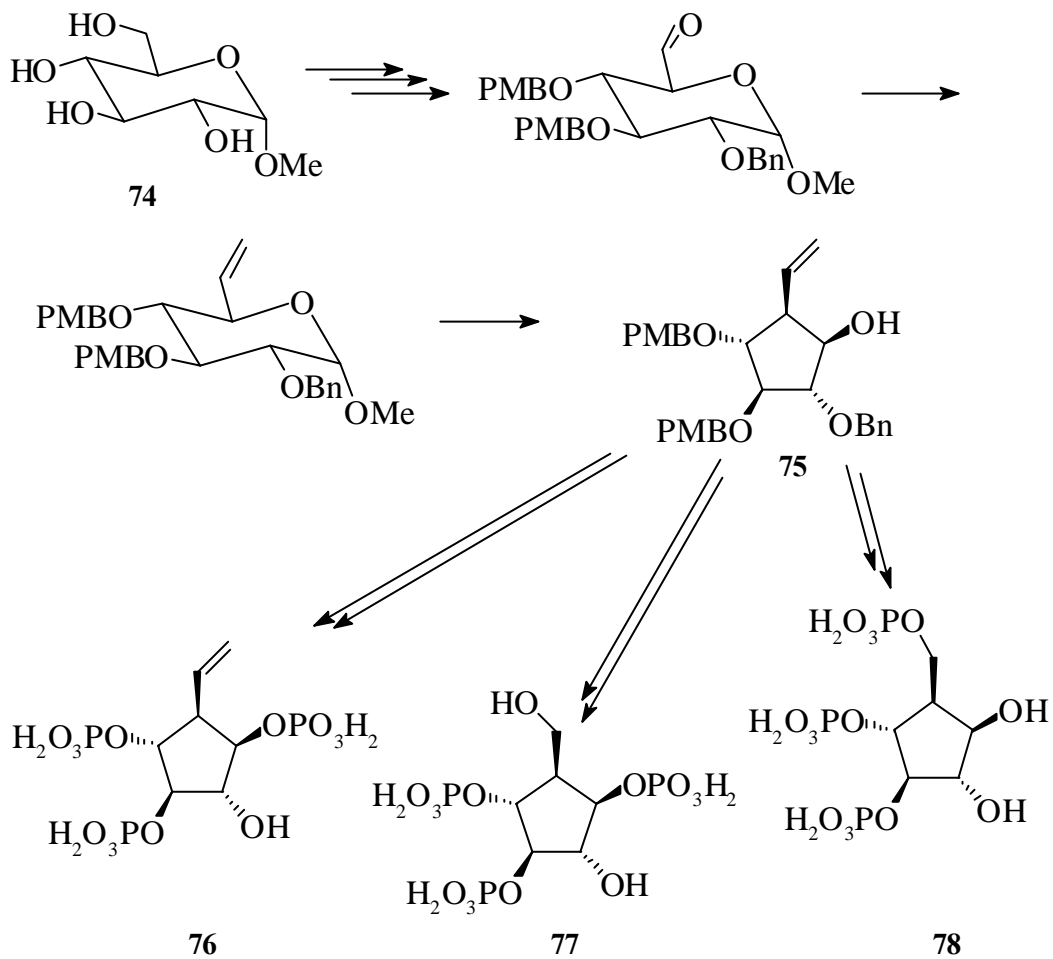


Abb. 42

Aufgrund des steigenden Interesses an polyhydroxylierten Cyclopentanen sowie den interessanten Ergebnissen auf dem Gebiet der Inositolphosphate wurde versucht, einen neuartigen, geeigneten zentralen Synthesebaustein zu entwickeln, der sich auf möglichst flexible Art und Weise sowohl zu funktionalisierten Cyclopentanen als auch zu neuartigen ringkontraktierten Inositolphosphaten umsetzen läßt.

2.2. Synthesen der Edukte

Als idealer Baustein könnte sich das bis zum Beginn dieser Arbeiten noch unbekannte *trans*-Bisepoxyfulven (**33**) erweisen.

Die beiden Epoxidringe sollten sich mit geeigneten Nucleophilen öffnen lassen, was aufgrund der exocyclischen Doppelbindung bevorzugt in 2- und 5- Stellung geschehen sollte. Die Doppelbindung könnte sich durch vielfältige Transformationen wie *cis*-Dihydroxylierung, Epoxidierung, usw. umsetzen lassen.

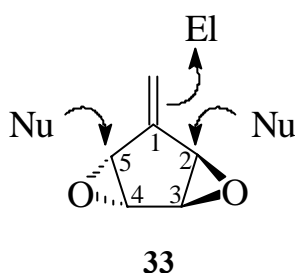


Abb. 43

Gedacht ist der Zugang über das bekannte, allerdings laut Literatur schwer zugängliche *trans*-Bisepoxycyclopentadienon, welches sich durch eine Wittigreaktion zum Alken (**33**) umsetzen lassen sollte. *Houwen-Claassen et. al.* beschreiben die Synthese des Ketons (**32**) in racemischer Form, ausgehend von Cyclopenten-1,4-dion in einer siebenstufigen Synthese über das Cyclopentadienonmonoepoxid (**80**)⁵². (Abb. 44)

Unklar blieb jedoch die relative Konfiguration der Epoxide. Es wurde lediglich vermutet, daß es sich um die *trans*-Konfiguration handelt. Ein Beweis blieb aus, da einzig ein ¹H-NMR-Spektrum zur Charakterisierung herangezogen wurde. Die Zuordnung der beiden Signale im ¹H-NMR-Spektrum erwies sich, wie sich nach eigenen Untersuchungen herausstellte, darüber hinaus als falsch. Zudem galt die Verbindung als flüchtig und instabil, was neben der aufwendigen Synthese auch ein Grund dafür sein mag, daß dieser interessante Baustein in der Literatur nie wieder erwähnt wurde.

Die Syntheseroute von *Houwen-Classen et. al.* ist in Abb. 44 dargestellt.

Durchführung

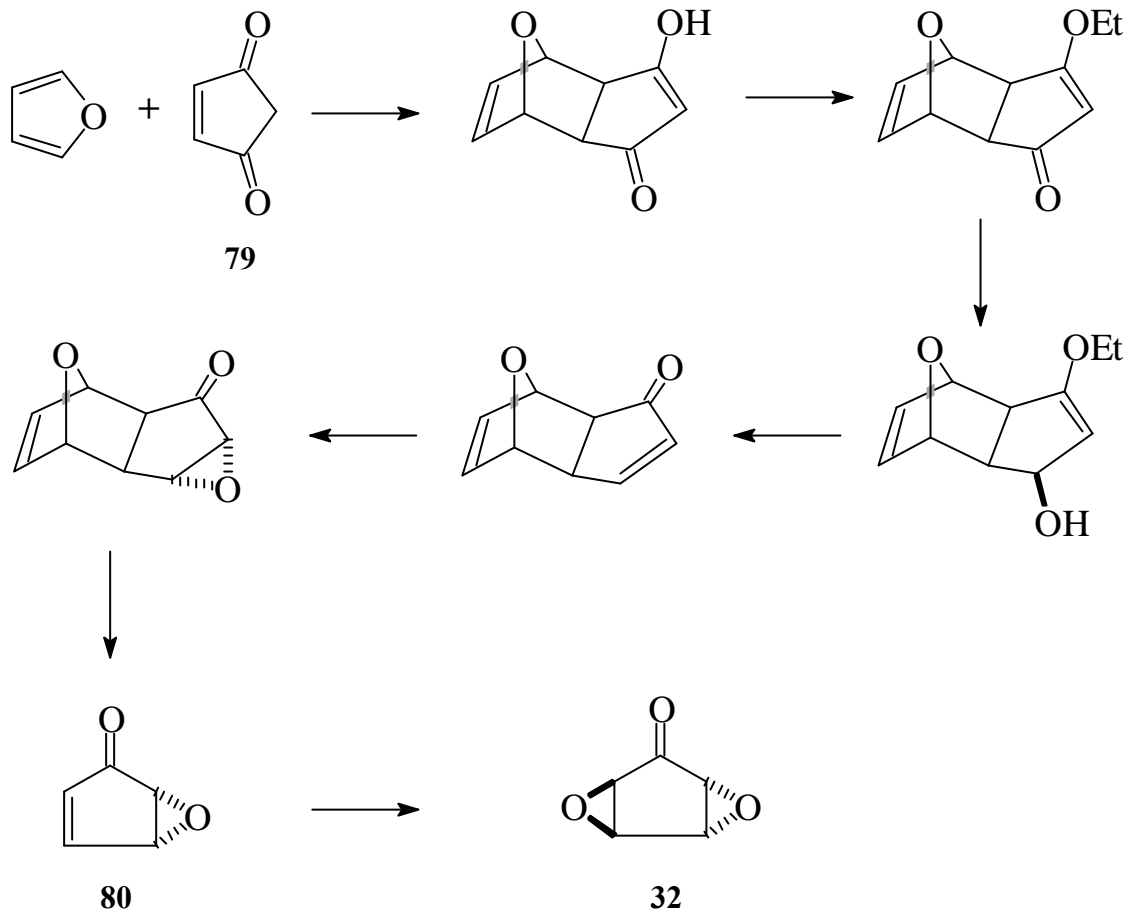


Abb. 44

2.2.1. Synthese von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (**32**)

Da der literaturbeschriebene Zugang zu **32**) nicht die Darstellung von Gramm-Mengen erlaubt, wurde eine kürzere Synthese entwickelt, die darüber hinaus auch einen enantiomerenreinen Zugang gestattet.

Betrachtet man das Keton (**32**), entsteht intuitiv der Gedanke, das Bisepoxid durch Epoxidierung von Cyclopentadienon darzustellen, obwohl wie unter 1.1 beschrieben, Cyclopentadienon instabil und somit dieser Zugang unmöglich ist. Jedoch ist es denkbar, ein "verkapptes" Cyclopentadienonequivalent einzusetzen. Ein solches Äquivalent stellt 4-Acetoxy- bzw. 4-Bromcyclopentenon dar, die sich leicht aus 2-Cyclopentenon darstellen lassen. Funktionalisiert man im ersten Schritt die Doppelbindung und spaltet anschließend Essigsäure oder HBr ab, erhält man das gleiche Produkt, als wenn im Cyclopentadienon eine Doppelbindung funktionalisiert würde. Durch anschließende Epoxidierung der zweiten

Doppelbindung sollte so Verbindung (**32**) erhalten werden können. Die Syntheseroute ist in Abb. 45 dargestellt.

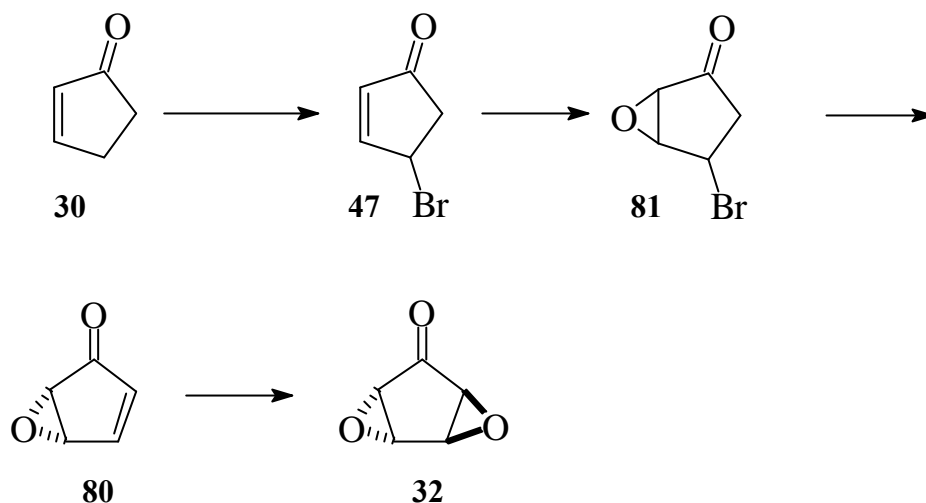


Abb. 45

Die Bromierung von Cyclopentenon verläuft in Tetrachlorkohlenstoff mit NBS und AIBN als Radikalstarter glatt in 84 %iger Ausbeute.

Für den Erfolg der anschließenden Epoxidierung ist entscheidend, daß die Lösung nicht zu basisch ist, da ansonsten direkt HBr eliminiert wird und das entstehende instabile Cyclopentadienon in einer Diels-Alder Reaktion abreagieren würde, was zu großen Ausbeuteverlusten führt.

Andererseits besteht die Möglichkeit, wenn die Epoxidierung schnell verläuft und im basischen Milieu gearbeitet wird, die zweite Doppelbindung direkt im Anschluß an die Reaktion der ersten Doppelbindung einzuführen. Danach könnte diese Doppelbindung durch einen Überschuß Oxidationsmittel in das Oxiran überführt werden. Als Epoxidierungsmittel wurde Natriumhypochlorit-Lösung verwendet.

Zur Epoxidierung wurde das 4-Bromcyclopentenon in Acetonitril vorgelegt und bei 0°C mit Natriumhypochlorit-Lösung versetzt. Es ist wichtig, daß die heterogene Lösung stark gerührt wird (KPG-Rührer) und die Temperatur nicht unter 5°C gesenkt wird. Unterhalb von 5°C findet keine Reaktion statt, so daß es bei weiterem Zutropfen und anschließender Temperaturerhöhung zu starker Erwärmung des Reaktionsansatzes kommen kann.

Durchführung

Tatsächlich reichte die Basizität der Hypochlorit-Lösung aus, auch die gewünschte Elimination zu bewirken. So konnte bei dieser Reaktion in 66 %iger Ausbeute *bis*-Epoxy-cyclopentenon (**32**) erhalten werden.

Der wahrscheinliche Reaktionsmechanismus ist in Abb. 46 dargestellt.

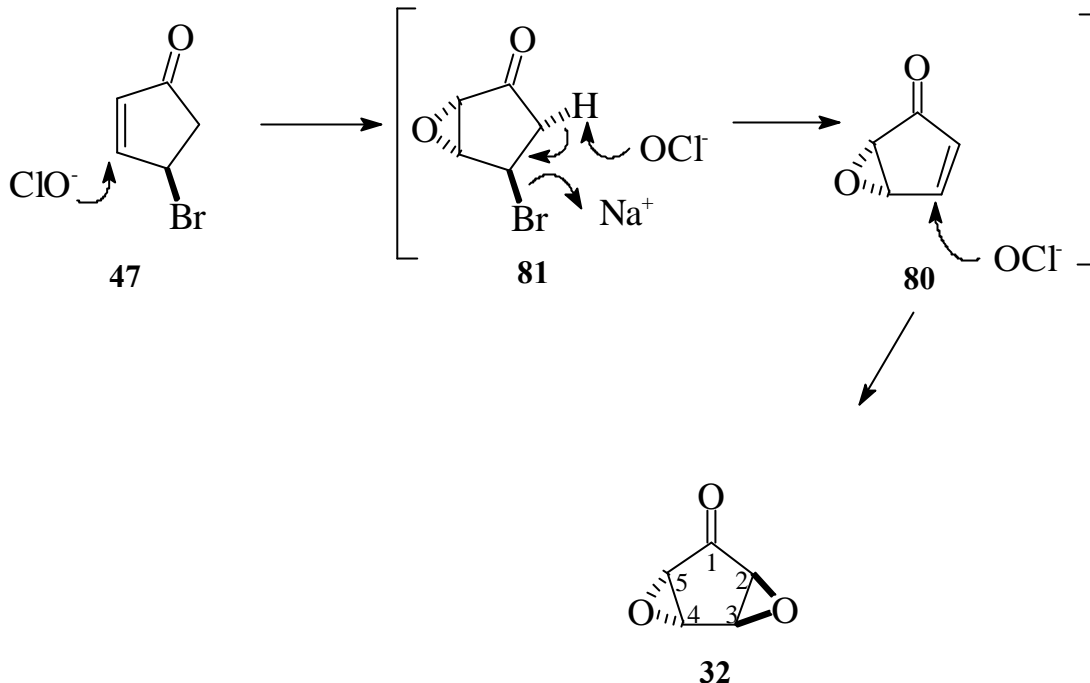


Abb. 46

Das Massenspektrum zeigt den M^+ -Peak bei $M/e = 112$, das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zwei Signale bei 4.19 und 3.35 ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden drei Signale bei 196.7, 58.1 und 48.8 ppm beobachtet.

In der Literatur wurde offenbar aufgrund der geringen synthetisierten Menge einzig ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Charakterisierung herangezogen. Das Signal bei 3.35 ppm wurde den beiden Protonen benachbart zur Carbonylfunktion zugeordnet und das Signal bei 4.19 ppm den Protonen in 3 und 4 Position. Zur Ermittlung der relativen Konfiguration, wozu das $^1\text{H-NMR}$ herangezogen werden kann, ist es wichtig zu klären, ob diese Zuordnung tatsächlich korrekt ist.

Aus der Information des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums läßt sich keine eindeutige Zuordnung der Signale treffen. Ebenso wenig können ohne weiteres Kopplungskonstanten angegeben werden, da es sich um ein Spektrum höherer Ordnung ($\text{AA}'\text{XX}'$) handelt. In der Literatur wurden die Signale als Triplets unter Angabe der Kopplungskonstanten aufgeführt⁵².

Um eine eindeutige Zuordnung treffen zu können, wurde von **(32)** neben einem ^1H -NMR-Spektrum, ein $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ entkoppeltes sowie gekoppeltes und ein $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ -Cosy-Spektrum aufgenommen. Das $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zeigt Signale bei 196.6, 58.2 und 48.9 ppm. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint das Signal bei 58.2 ppm als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $^1J_{\text{CH}} = 194.6$ Hz und $^2J_{\text{CH}} = 9.5$ Hz. Das Signal bei 48.9 ppm erscheint als Dublett von Dubletts von Dubletts mit Kopplungskonstanten von 196, 9,5 und 3.2 Hz. Dieses Signal wird von $\text{C}_{3,3'}$ hervorgerufen und zeigt ^2J -Kopplungen zu $\text{H}_{2,3'}$ bzw. $\text{H}_{2',3}$. Das Signal bei 58.2 ppm zeigt nur eine ^2J -Kopplung zu $\text{H}_{3,3'}$.

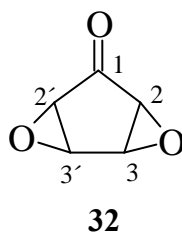


Abb. 47

Aus dem $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ -Cosy-Spektrum lassen sich nun die ^1H -Signale zuordnen. Daraus ergibt sich, daß das Signal bei 4.19 ppm eindeutig den Protonen $\text{H}_{2,2'}$ und das Signal bei 3.35 ppm den Protonen $\text{H}_{3,3'}$ zugeordnet werden muß.

2.2.2. Bestimmung der relativen Konfiguration

Schwierig erwies sich zunächst, eine zuverlässige Aussage über die relative Konfiguration der Epoxide zu treffen. So waren *Houwen-Classen et. al.*, die als erste die Synthese von **(32)** beschrieben, nicht in der Lage, die relative Konfiguration zu bestimmen. Ganz allgemein scheint dieses Problem häufiger aufzutreten. An anderer Stelle wird über die Synthese von substituierten *bis*-Epoxyfulvenen mittels Dimethyldioxiran berichtet. Auch in diesem Fall konnte die relative Konfiguration nicht ermittelt werden, da keine signifikanten NOE-Effekte in NMR-Experimenten ermittelt werden konnten.⁵³

An dieser Stelle sollen zwei Möglichkeiten zur Lösung dieses Problems besprochen werden.

Durchführung

In Abb. 48 sind die beiden möglichen Diastereomere aufgeführt. Ein Kriterium zur Bestimmung der relativen Konfiguration ist die Größe der Kopplungskonstante zwischen H₃ und H₄ im ¹H-NMR-Spektrum.

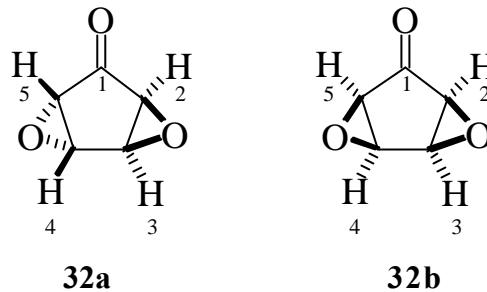


Abb. 48

Im Fall der *trans*-Verbindung (**32a**) ergibt sich ein Diederwinkel von ca. 60°, bei dem *cis*-Epoxid von 0°. Nach Karplus lassen sich die zu erwartenden Kopplungskonstanten aus den Diederwinkeln nach:

$${}^3J = 8.5 \cos^2 \phi - 0.28 \quad 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ$$

$${}^3J = 9.5 \cos^2 \phi - 0.28 \quad 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ$$

errechnen³⁷. Nach einer modifizierten Karplusgleichung speziell für Epoxide ergeben sich etwas kleinere Werte für die ³J-Kopplungskonstanten.⁵⁴

$${}^3J = 5.1 \cos^2 \phi$$

Für die Epoxide lassen sich nach dieser Gleichung folgende Werte abschätzen:

Epoxid	Diederwinkel	Kopplungskonstante
trans (32a)	60°	1.3 Hz
cis (32b)	0°	5.1 Hz

Das Problem ist, daß die Signale der Protonen 3 und 4 aufgrund der Symmetrie zusammenfallen und daher die Kopplungskonstanten im ¹H-NMR Spektrum nicht direkt abzulesen sind. Betrachtet man sich allerdings die ¹³C-Satelliten der Signale,

so weisen diese andere Kopplungsmuster auf. Das ist dadurch zu erklären, daß die Symmetrie der Moleküle aufgehoben ist und damit die Kopplung zwischen den Proton 3 und 4 erkennbar wird.

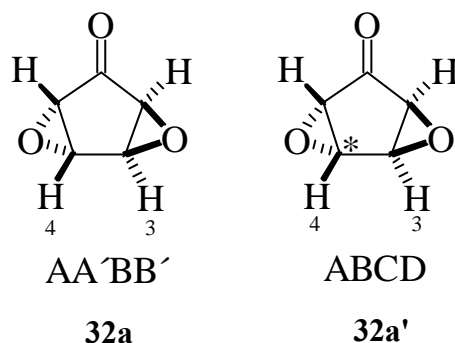


Abb. 49

Proton H₄ (**32a**) erscheint als *pseudo*-Triplet höherer Ordnung, aus dem ohne weiteres keine Kopplungskonstanten abgelesen werden können.

Demgegenüber erscheint das Proton H₄ im ¹³C-Satelliten (**32a'**) als Dublett vom Dublett mit einer Kopplung von ca. 2.5 und 1.5 Hz. Selbst wenn die aus den ¹³C-Satelliten ermittelten Kopplungskonstanten mit einem Fehler behaftet wären, ist auszuschließen, daß eine Kopplung von etwa 5 Hz auftritt, welche im Fall der *meso*-Verbindung (**32b**) zu erwarten gewesen wäre.

Dies ist ein klarer Hinweis darauf, daß es sich bei der isolierten Verbindung um das C₂-symmetrische *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (**32a**) handelt.

Zweifelsfrei belegt werden konnte dieser starke Hinweis durch Aufnahme eines Gaschromatogramms an einer chiralen Phase. Wie oben erwähnt besitzt das *trans*-Bisepoxid C₂-Symmetrie, während das *cis*-Epoxid eine *meso*-Verbindung ist.

C₂-symmetrische Verbindungen sind jedoch im Gegensatz zu *meso*-Verbindungen chiral und liegen im Verlauf einer racemischen Synthese als Enantiomerenpaar vor. Diese Enantiomerenpaare sollten sich im Idealfall an einer chiralen Phase im Gaschromatographen trennen lassen.

Im Fall des *trans*-Bisepoxycyclopentadienon zeigt das Gaschromatogramm zwei Signale im Verhältnis 1:1, was eindeutig belegt, das es sich um die *trans*-Verbindung (**32a**) handelt.

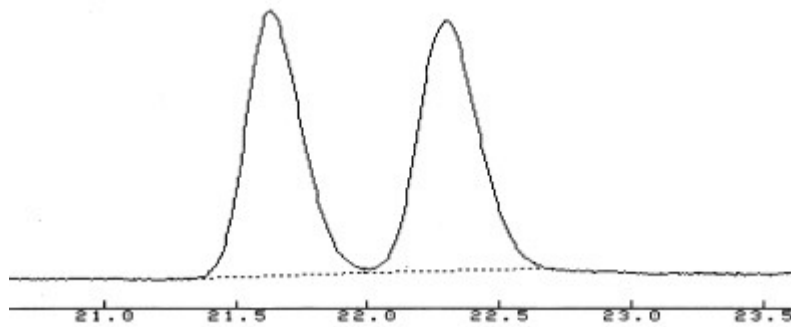


Abb. 50 GC an chiraler Phase

2.2.3. Synthese von enantiomerenreinem *trans*-Bisepoxycyclopentadienon

Da es mit der oben beschriebenen Methode möglich ist, daß *trans*-Bisepoxycyclopentadienon in Gramm-Mengen zu synthetisieren und dadurch erstmals Reaktionen an diesem Molekül durchgeführt werden können, ist es im Hinblick auf zukünftige Arbeiten von großem Interesse, die Verbindung in enantiomerenreiner Form darzustellen.

Hier bietet sich neben einer asymmetrischen Synthese, die erst neu entwickelt werden muß, vor allem eine Racematspaltung an. Betrachtet man das Molekül genauer, so kommt eigentlich nur die Carbonylfunktion als Angriffspunkt einer Racematspaltung in Frage.

Man könnte zum einen probieren, mit Hilfe eines chiralen Reduktionsmittels oder unter Zuhilfenahme eines chiralen Katalysators nur eines der beiden chiralen Ketone zum Alkohol zu reduzieren und nach anschließender Trennung wieder zum Keton zu oxidieren.

Zum anderen gäbe es die Möglichkeit, das Keton mit einem chiralen Diol, Diamin, Aminoalkohol oder einer Hydroxycarbonsäure umzusetzen und nach Trennung der Diastereomeren und Abspaltung des chiralen Hilfsauxilliars die enantiomerenreinen Ketone zu erhalten. Aminosäuren kommen für eine entsprechende Schützung nicht in Frage, da die entstehenden N,O-Acetale in der Regel nicht stabil sind.

Allerdings findet man in der Literatur keine Hinweise, welche eine solche Reaktion zum Trennen chiraler Ketone nutzt. Die Racemattrennung ist in Abb. 51 exemplarisch aufgeführt.

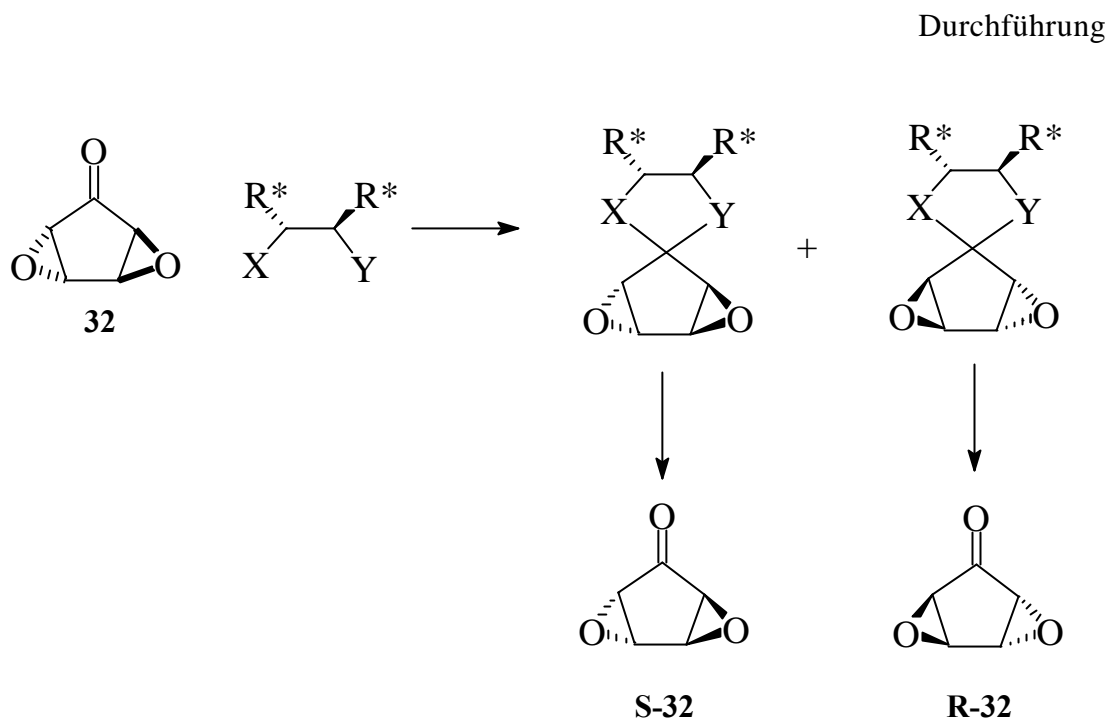


Abb. 51

Als mögliche preiswerte chirale Dirole bieten sich Ester der Weinsäure an. Erste Versuche, das Keton im sauren Milieu mit 1.5 Äquivalenten Weinsäureethylester in abs. Acetonitril unter Katalyse von Salzsäure, *para*-Toluolsulfonsäure, PPTS, sowie Montmorillonit-Clay-10 umzusetzen, führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Die Resultate der Versuche sind in Tab. 3 aufgeführt.

Schwefelsäure 1 mol-%	Acetonitril / 20 °C 2 h	Zersetzung
<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	Acetonitril / 20 °C 20 h	Keine Reaktion
<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	Acetonitril / 60 °C 2 h	Zersetzung
PPTS	Acetonitril / 20 °C 2 h	Keine Reaktion
PPTS	Acetonitril / 60 °C 2 h	Keine Reaktion
Montmorillonit-Kley-10	Acetonitril / 20 °C 2 h	Keine Reaktion
Montmorillonit-Kley-10	Acetonitril / 60 °C 2 h	Zersetzung

Tab. 3

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Umsetzung mit Orthoameisensäuretrimethylester klären, in wie weit eine Ketalisierung an (32) überhaupt möglich ist. Dazu wurde das Keton mit fünfzig Äquivalenten Orthoameisensäuretrimethylester und 10 mol-% Montmorillonit-Clay-10 bei 40 °C vier Stunden umgesetzt. Nach

Durchführung

Abfiltrieren des sauren Tonminerals und chromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt in 66 %iger Ausbeute erhalten werden.

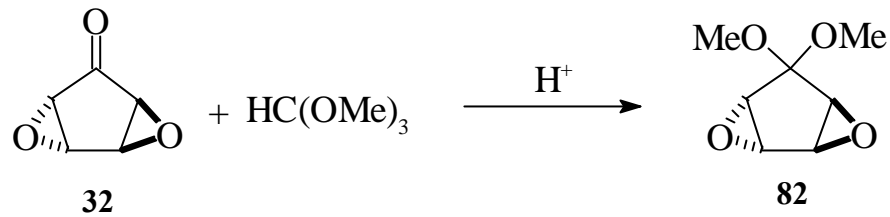


Abb. 52

Es handelt sich um eine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 57 °C, aus der sich geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse durch Umkristallisation erhalten ließen. Die Röntgenstruktur belegt eindeutig die im vorherigen Kapitel abgeleitete *trans*-Ständigkeit der Epoxidgruppen.

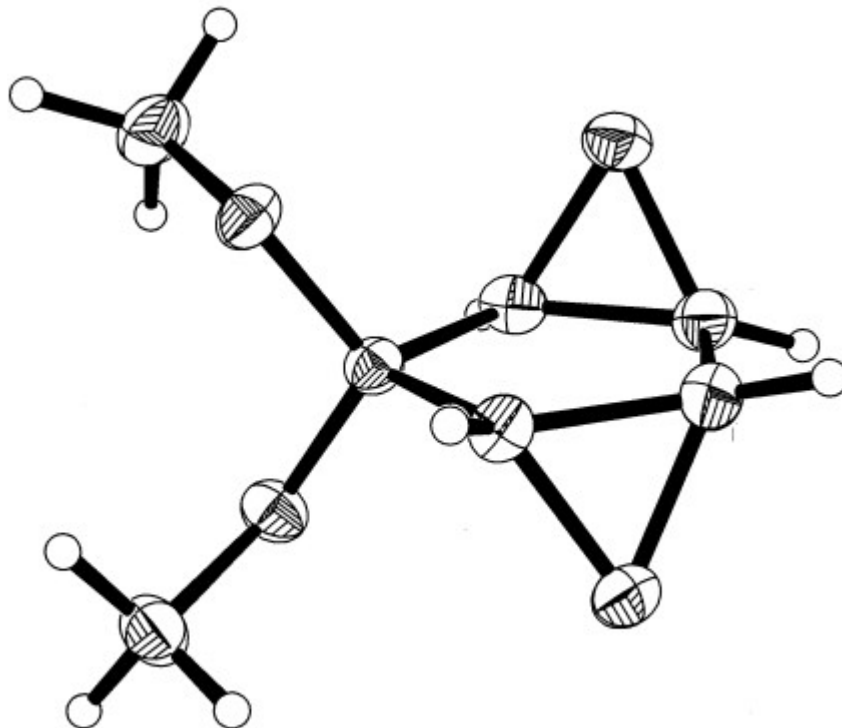


Abb. 53 Röntgenstruktur des Dimethylketals (82)

Im folgenden wurde versucht, das Dimethylketal (**82**) einerseits mit Weinsäuredimethylester umzusetzen und andererseits das entsprechende Keton frei zu setzen, da in der Synthese ebenfalls das chirale Auxiliar abgespalten werden muß. Er-

staunlicherweise reagierte (**82**) weder mit Weinsäuredimethylester, noch ließ es sich mit einem großen Überschuß Aceton in das Keton überführen. Es scheint sich um eine sehr stabile Verbindung zu handeln. Vermutlich führt die große Ringspannung in dem Molekül zu der hohen Stabilität. Beim Übergang des Ketons zum Dimethylketal ändert sich die Hybridisierung von sp^2 zu sp^3 , was zu einer Abnahme der Ringspannung und somit zur Stabilität des Ketals führt. Aus semiempirischen Berechnungen ergibt sich für das Bisepoxid ein C-C(O)-C Winkel von $107,3^\circ$, was bereits auf einen deutlichen sp^3 -Charakter schließen läßt. Ein ungespanntes Keton, wie z. B. Aceton hat einen entsprechenden Winkel von 116° . Aufgrund dieser Überlegungen läßt sich zwar die große Stabilität des Dimethylketals plausibel erklären, jedoch sollte aus den gleichen Gründen die Reaktion mit Weinsäurederivaten zu den entsprechenden Produkten führen.

Auf jeden Fall ließ sich zeigen, daß sich die Carbonylgruppe in entsprechender Weise zu einem Ketal umsetzen läßt. Da die saure Entschützung des Ketals Probleme bereitet, konzentrierten sich die weiteren Versuche auf die Umsetzung mit α -Hydroxy-carbonsäuren. Im Gegensatz zu Acetalen besteht hier die Möglichkeit, durch basische Alkoholyse eine Entschützung zu erreichen, was in jedem Fall erfolgversprechender erscheint.

2.2.4. Umsetzung mit R(-)-Mandelsäure

Neben Milchsäure, als einfachster und preiswerter α -Hydroxy-carbonsäure, bot sich im Hinblick auf die bessere Detektierbarkeit der Produkte die Umsetzung mit Mandelsäure (**83**) an.

Unter Lewissäurekatalyse gelang eine erfolgreiche Umsetzung von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon in Acetonitril bei 85°C zu dem Diastereomerenpaar (**84**) und (**85**).

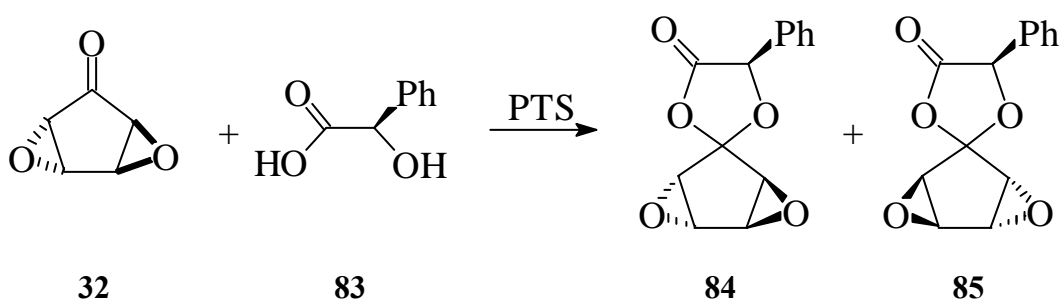


Abb. 54

Durchführung

Nach 12 Stunden Reaktionszeit läßt sich in Gegenwart von 10 mol % *para*-Toluolsulfonsäure im Dünnschichtchromatogramm eine neue Substanz identifizieren. Nachdem mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert wurde, blieb nach Trocknung der organischen Phase und Filtration ein farbloser Feststoff in 60 % iger Ausbeute zurück. Das Gaschromatogramm des Produkts zeigte zwei Signale bei 11,5 und 11,6 Minuten an. Laut NMR- und Massenspektrum handelte es sich dabei um die beiden oben aufgeführten Diastereomeren (**84**) und (**85**).

Als nächstes galt es, die Diastereomeren voneinander zu trennen. Trotz zahlreicher Versuche mit den unterschiedlichsten Eluenten gelang es nicht, die Diastereomere auf chromatographischem Wege zu trennen. Daher wurde anschließend versucht, eine Diastereomerentrennung durch Kristallisation vorzunehmen. Als geeignetes Lösungsmittelgemisch erwies sich Cyclohexan / Essigester (95:5). Bei der Reinigung kristallisierten als erstes etwa bis zu 1 cm lange gebogene Nadeln aus, wobei sich im weiteren Verlauf zusätzlich ein feiner Feststoff abscheidet. Durch vorsichtiges Separieren durch ein feines Sieb ließen sich die Nadeln von dem Pulver trennen. Eine anschließende gaschromatographische Untersuchung ergab, daß es sich um eines der beiden diastereomeren Produkte handelt.

Nach nochmaliger Umkristallisation konnte das Diastereomer in reiner Form erhalten werden.

Eine Zuordnung der relativen Konfiguration mittels NMR-Spektroskopie konnte nicht getroffen werden, da keine aussagekräftigen Kopplungen auftraten. Eine Messung des Nuclear-Overhauser-Effektes zwischen den Protonen schien aufgrund der räumlichen Positionen der Protonen ebenfalls nicht die erwünschten Resultate zu bringen.

Ebenso schlugen alle Versuche fehl, geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu züchten, wodurch die relative Konfiguration hätte bestimmt werden können. Die Verbindung kristallisiert in einer fehlgeordneten Struktur, die vermutlich auch für die gebogene Gestalt der Kristalle verantwortlich ist.

Nachdem die Trennung in die Diastereomere gelungen war, galt es im nächsten Schritt, das chirale Auxiliar abzuspalten, um zur enantiomerenreinen Verbindung zu gelangen.

Neben der beschriebenen Trennung der Diastereomeren kann auch daran gedacht werden, das racemische Bisepoxid (**32**) auf dem gleichen Reaktionsweg über eine

kinetische Racematspaltung zu trennen. In diesem Fall wurde nur mit 0.5 äquivalenten Mandelsäure umgesetzt. Ist die Energiedifferenz der beiden diastereomeren Übergangszustände groß, so ist bevorzugt nur mit der Reaktion eines der beiden enantiomeren Ketone zu rechnen. Exemplarisch ist dies in Abb. 55 dargestellt.

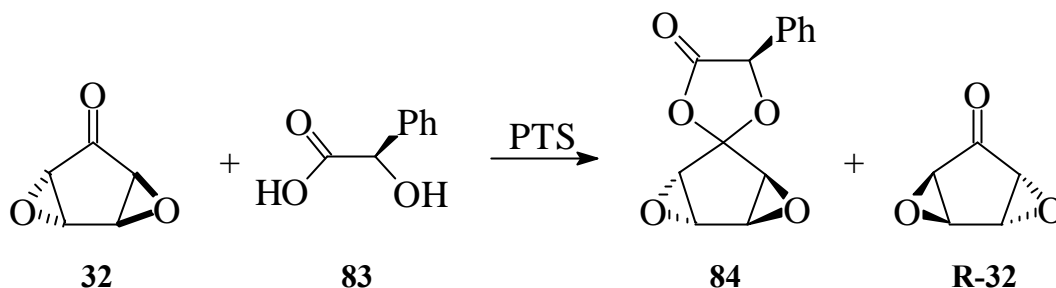


Abb. 55

Jedoch schlugen alle Versuche zur kinetischen Racematspaltung fehl. Laut Gaschromatogramm reagierten beide Enantiomeren praktisch gleich schnell. Auch bei geringeren Reaktionstemperaturen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

2.2.5. Abspaltung der Mandelsäure

Wie oben erwähnt, besteht bei Acetalen die Möglichkeit, sie unter saurer Katalyse zu spalten. Die anfänglichen Versuche zur sauren Spaltung führten jedoch auch in diesem Fall nicht zur Freisetzung des Ketons.

Da es sich bei der Verbindung aber nicht nur um ein Acetal, sondern gleichzeitig um ein Lacton handelt, besteht die Möglichkeit, dieses im Basischen zu spalten. Durch Angriff eines Nucleophils wie OH^- auf die Carbonylgruppe des Lactons sollte es zu einer Kaskadenreaktion kommen, deren Produkte das entschützte Keton und das Salz der Mandelsäure ist.

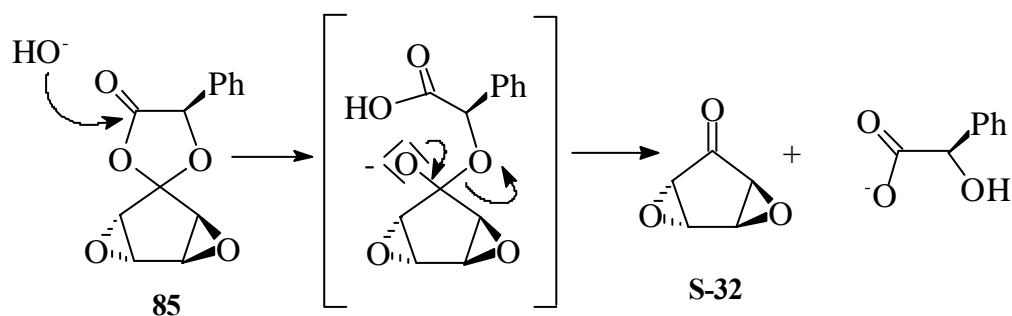


Abb. 56

Durchführung

Wird Verbindung (**85**) in 1 N methanolischer KOH-Lösung gerührt, läßt sich nach 10 min kein Edukt mehr nachweisen. Es wird anschließend mit verd. HCl-Lösung neutralisiert, mit der zehnfachen Menge Hexan versetzt und über Kieselgel abfiltriert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels konnte das Keton in 98 %iger Ausbeute isoliert werden. Die Mandelsäure läßt sich vom Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:30 eluieren.

2.2.6. Bestimmung der absoluten Konfiguration von *trans*-Bisepoxy cyclopentadienon (**32**)

Da es nicht gelungen ist, die absolute Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen, wurde eine Synthese, ausgehend von einer chiralen bekannten Verbindung entwickelt.

Neben 4-Bromcyclopentenon sollten auch andere in 4-Position substituierte Cyclopentenone in gleichem Maße mit Natriumhypochlorit-Lösung zu *trans*-Bisepoxycyclopentadienon reagieren können. Es muß sich bei dem Substituenten lediglich um eine Gruppe mit ähnlich guten Abgangsgruppeneigenschaften handeln wie bei 4-Bromcyclopentenon. So wurde in einem ersten Versuch das oben beschriebene 4-Acetyloxycyclopentenon (**31**) mit Natriumhypochlorit-Lösung umgesetzt, um festzustellen, ob die Reaktion prinzipiell möglich ist, oder wie in der Literatur beschrieben im basischen Milieu eine Dimerisierung zum Cyclopentadienon-Dimer erfolgt.⁵⁵

In der Tat ließ sich in analoger Weise wie 4-Bromcyclopentenon, 4-Acetyloxycyclopentadienon mit Natriumhypochlorit-Lösung in Acetonitril bei 5 °C in 60 %iger Ausbeute zu *trans*-Bisepoxycyclopentadienon umsetzen.

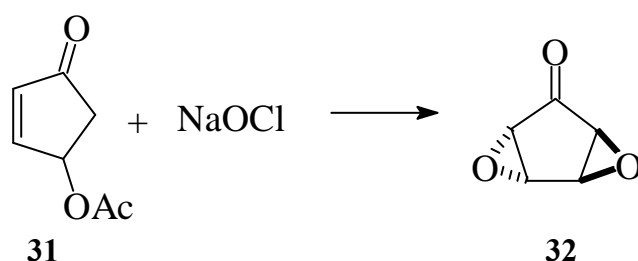


Abb. 57

Da 4-Acetyloxycyclopentenon in enantiomerenreiner Form zugänglich ist (siehe Abb. 20), besteht nun die Möglichkeit, durch Synthese des enantiomerenreinen

S,S,S,S-trans-Bisepoxycyclopentadienons und Vergleich mit dem Produkt aus der Racematspaltung die absolute Konfiguration des in Nadeln kristallisierenden Diastereomers zu bestimmen.

Hierzu wurde käufliches 1-*S*-4-*R*-Acetoxy-1-hydroxy-2-cyclopenten (**50**) durch Oxidation mit Mangandioxid in 4-*R*-Acetoxy-cyclopentenon überführt.⁵⁶ Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 65 %iger Ausbeute erhalten werden. Durch GC-Analyse an einer chiralen Sephadexphase konnte gezeigt werden, daß die Reaktion ohne Racemisierung erfolgt. Das Produkt zeigt ein Signal bei 26.65 min, wohingegen das Racemat einen weiteren Peak bei 28.0 min aufweist. Im weiteren Verlauf wurde das Epoxid mit Natriumhypochlorit-Lösung zum *trans*-Bisepoxy-cyclopentadienon umgesetzt.

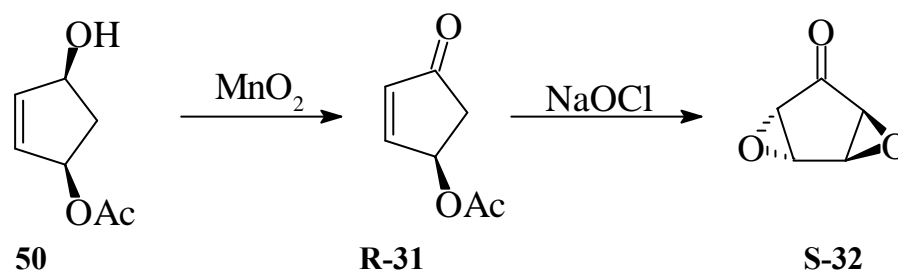


Abb. 58

Hierbei erfolgt der Angriff an die Doppelbindung ausschließlich *trans* zur Acetatgruppe. Wäre dies anders, müßte zum Teil auch das zweite Enantiomer gebildet werden, was aber nicht beobachtet werden konnte.

Das Gaschromatogramm an einer chiralen Phase zeigt einen Peak bei 21.6 min, wohingegen das Racemat ein zusätzliches Signal bei 22.3 min aufweist.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des aus der Racematspaltung entstandenen Produktes mußten jetzt nur die Gaschromatogramme verglichen werden. Da das Epoxid aus der Enantiomerentrennung nur ein Signal bei 21.6 min aufweist, handelt es sich hierbei eindeutig um *2S,3S,4S,5S-trans*-Bisepoxycyclopentadienon.

Somit kann es sich bei der in Nadeln kristallisierenden Verbindung nur um das in Abb. 59 dargestellte Diastereomer (**84**) handeln.

Durchführung

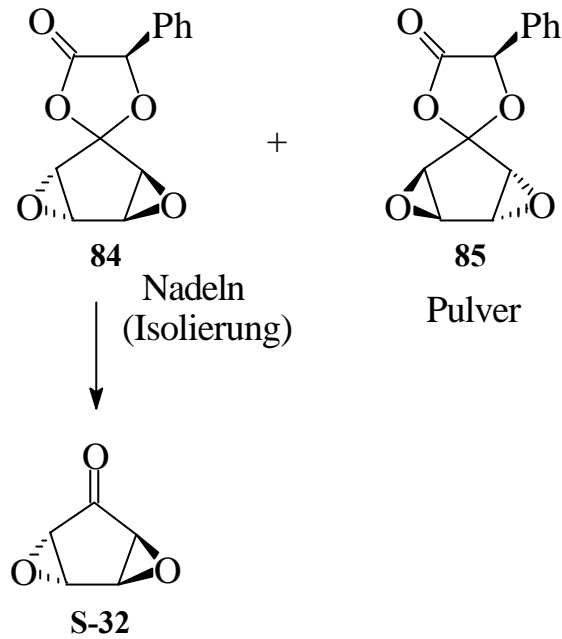


Abb. 59

2.2.7. Synthese von 2,4-Bisepoxyfulven

Durch Umsetzung mit Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid in einer Wittigreaktion⁵⁷ sollte es möglich sein, *trans*-Bisepoxyfulven (**32**) ausgehend von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon herzustellen.

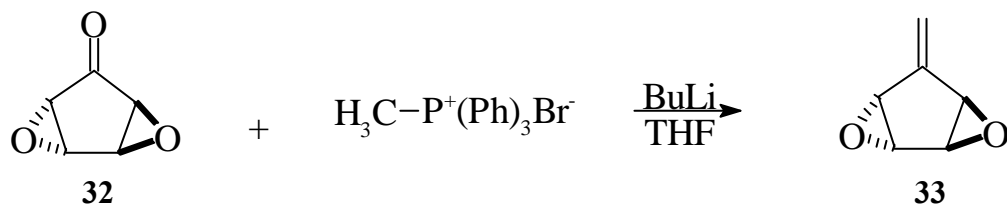


Abb. 60

Erstaunlicherweise erwies sich der Verlauf dieser Reaktion als nicht so unproblematisch wie zunächst erwartet. Nachdem die Zugabe von *n*-BuLi zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid in abs. THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte, zeigte sich nach Zugabe des Ketons zwar kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm, allerdings konnte auch kein Produkt im DC bzw. GC nachgewiesen werden. Erwärmt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur, läßt sich nach ca. drei bis vier Stunden ein neuer Fleck im DC nachweisen. Im GC

erscheint nach dieser Zeit ein neues Signal bei 1.83 min, das Edukt liegt bei 2.1 min.

Tatsächlich handelt es sich bei dieser Verbindung laut $^1\text{H-NMR}$ Spektrum um das gewünschte Produkt, jedoch schwanken die Ausbeuten zwischen 20 und 30 %. Je nach Ansatz variieren die Reaktionszeiten zwischen 10 und 24 Stunden, ohne daß die Reaktionsbedingungen verändert wurden. Normalerweise läuft die Wittigreaktion sehr schnell ab und führt glatt zum gewünschten Produkt. In diesem Fall scheint das Intermediat sehr stabil zu sein, so daß diese ungewöhnlich langen Reaktionszeiten auftreten.

Möglicherweise wird das intermediär auftretende Alkoholat so stark stabilisiert, daß sich die Reaktionszeiten drastisch erhöhen. Unterstützt wird diese These durch einen Artikel von *C. Subramanyam*, der über die Reaktion von *bis-2-Pyridylketon* mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in THF und BuLi berichtet.⁵⁸ In diesem Artikel konnte gezeigt werden, daß die Pyridinringe durch einen chelatisierenden Effekt zur Stabilisierung beitragen und somit zu langen Reaktionszeiten und Ausbeuteverlusten führten.

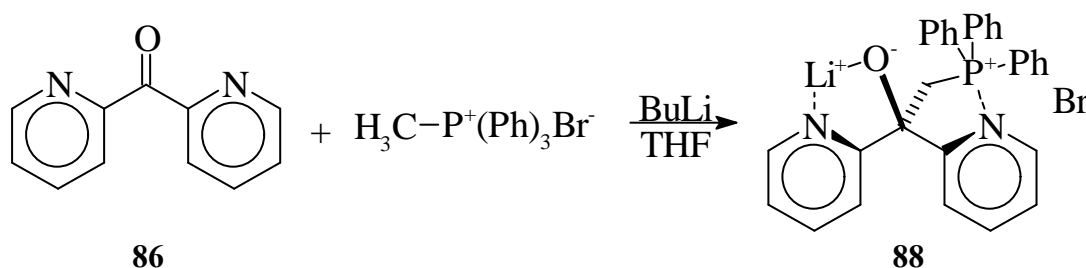


Abb. 61

In analoger Weise könnten die beiden Epoxide die Zwischenstufe stabilisieren.

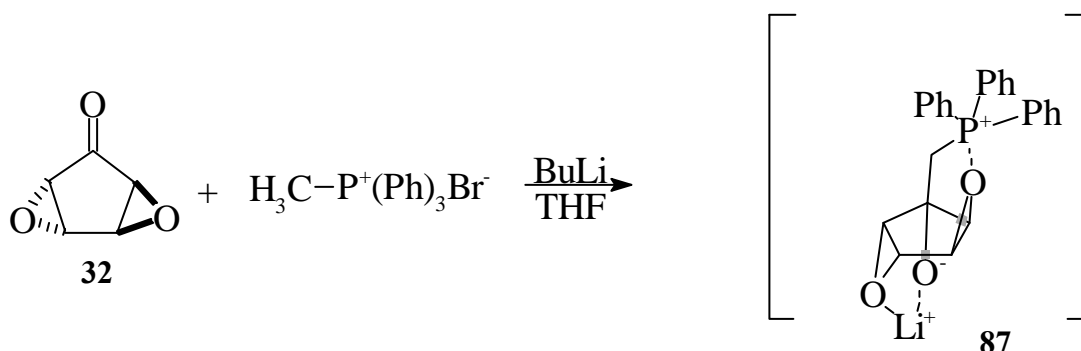


Abb. 62

Durchführung

In der Literatur konnte das Problem dadurch gelöst werden, daß das Lithium-Ion durch das größere Kalium-Ion ersetzt wurde. Dadurch sollte das Zwischenprodukt weniger stark stabilisiert werden und somit die Wittigreaktion schneller und glatter verlaufen.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde als Base Kalium-*tert.*-butylat eingesetzt. Tatsächlich führt die Reaktion bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden zum erwarteten Produkt und die Ausbeute steigt auf 46 %. Die Isolierung des Produkts erfolgt ohne weitere Aufarbeitung durch Abdestillieren des Lösungsmittels und Produkts bei Raumtemperatur im Hochvakuum in eine Kühlfalle. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das gereinigte Produkt bleibt zurück. Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigt ein charakteristisches Signal der Methylenprotonen bei 5.59 ppm.

2.3. Studien zur Synthese von Fünfring-Inositolphosphaten

Die von *Potter et. al.* synthetisierten Inositolphosphate, welche eine hohe Calciumausschüttung bewirken, zeigen auch eine gute räumliche Übereinstimmung mit IP₃ (**89**).⁵⁰ Auffällig ist hierbei, daß die Phosphatgruppen immer in 2,3 Position angeordnet sind, was sicher damit zusammenhängt, daß die entsprechenden Positionen in (**89**) entsprechend besetzt sind.

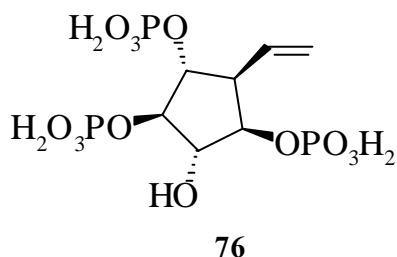
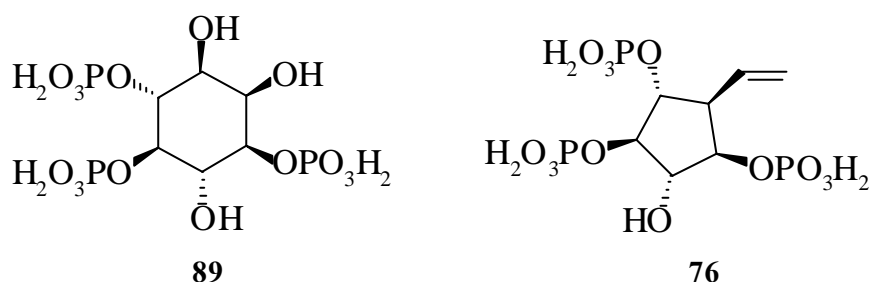
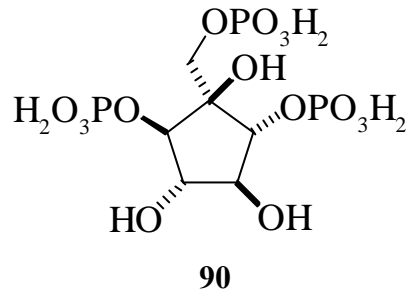


Abb. 63

Das eigene Synthesekonzept verfolgt das Ziel, neuartig phosphorylierte Analoga zu synthetisieren, die eine noch bessere räumliche Übereinstimmung der Phosphatgruppen mit denen von (**89**) beinhaltet. Ein Synthesziel stellt z.B. Verbindung (**90**) dar, das sich über verschiedene Wege aus *bis*-Epoxyfulven generieren lassen sollte.

**Abb. 64**

Auf den ersten Blick ist keine bessere Überlagerung mit IP_3 zu erkennen, zumal die wichtigen benachbarten Phosphatgruppen fehlen. Berücksichtigt man jedoch, daß der Fünfring kleiner ist als der Sechsring und somit die exocyclische Phosphatgruppe frei drehbar ist, läßt sich durch Kraftfeldberechnungen zeigen, daß diese Verbindung eine sehr gute Übereinstimmung aufweisen kann.

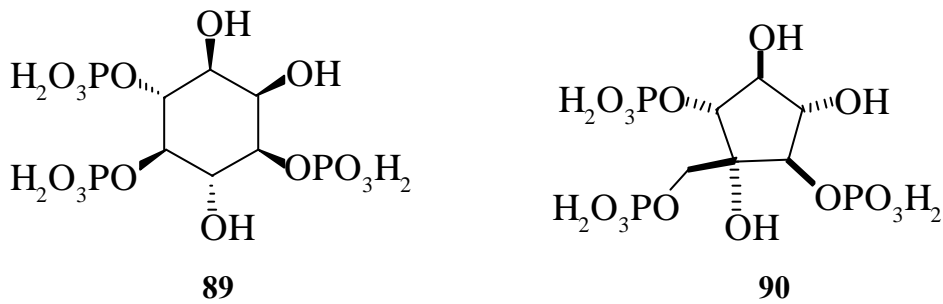
**Abb. 65**

Abb. 66 zeigt die dreidimensionale Struktur der Zielverbindung (**90**) im Vergleich zu (**89**). Die Geometrie-optimierten Strukturen wurden mit dem Programm Hyperchem berechnet. Die Phosphor- und Sauerstoffatome der Hydroxygruppen sind hervorgehoben.

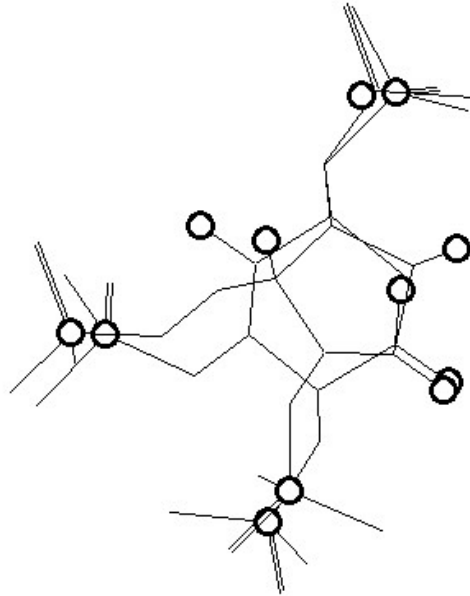


Abb. 66

In dieser Darstellung ist in der Tat die gute Übereinstimmung zu erkennen.

Um zum gewünschten Ziel zu gelangen, ist sicherlich das Synthesekonzept entscheidend. Es besteht einerseits die Möglichkeit, zuerst die Epoxide mit geschützten Phosphaten oder mit Phosphorsäure direkt zu öffnen und anschließend die Doppelbindung durch Epoxidierung oder Dihydroxylierung zu funktionalisieren. Das funktionalisierte Bisphosphat (**91**) sollte sich danach zur geschützten Zielverbindung (**92**) umsetzen lassen.

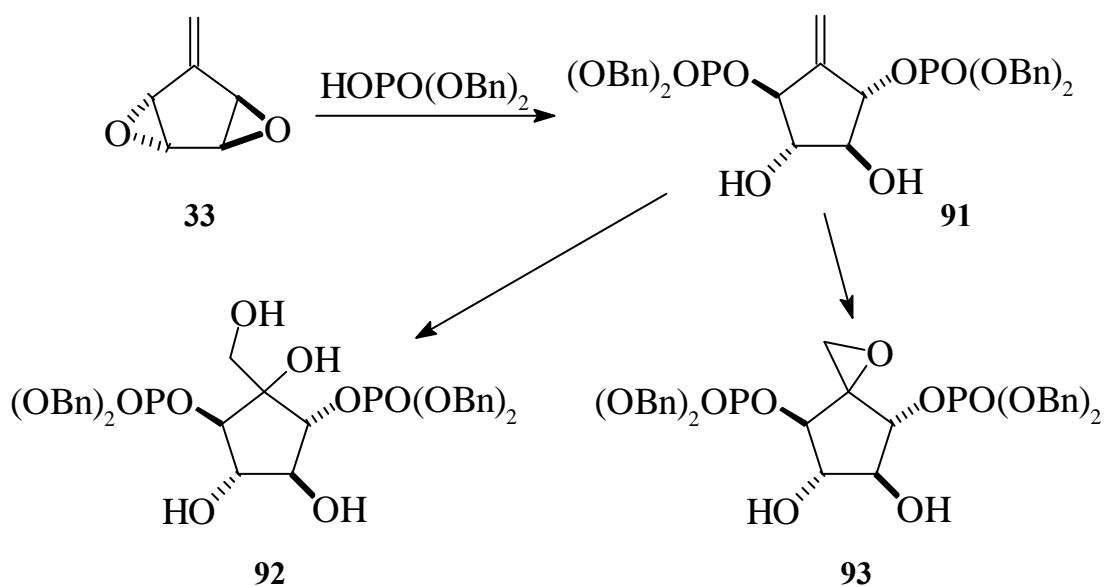


Abb. 67

Andererseits kann man im ersten Schritt die Doppelbindung epoxidieren, wodurch man zu dem bislang noch unbekanntem *tris*-Epoxyfulven (**94a**) gelangen würde. Durch Öffnung der Epoxide könnte man dann ebenfalls zum gewünschten Produkt gelangen. Nachteil dieses Syntheseweges wäre vermutlich die unselektive Öffnung der Epoxide, was zu einem Produktgemisch führen würde. In Zusammenhang mit den Fortschritten der kombinatorischen Chemie gewinnt dieser vermeintliche Nachteil jedoch an Bedeutung, so daß dieser Syntheseweg nicht unbedingt von vornherein ausgeschlossen werden sollte.

In Abb. 68 sind einige der möglichen Trisphosphate exemplarisch aufgeführt.

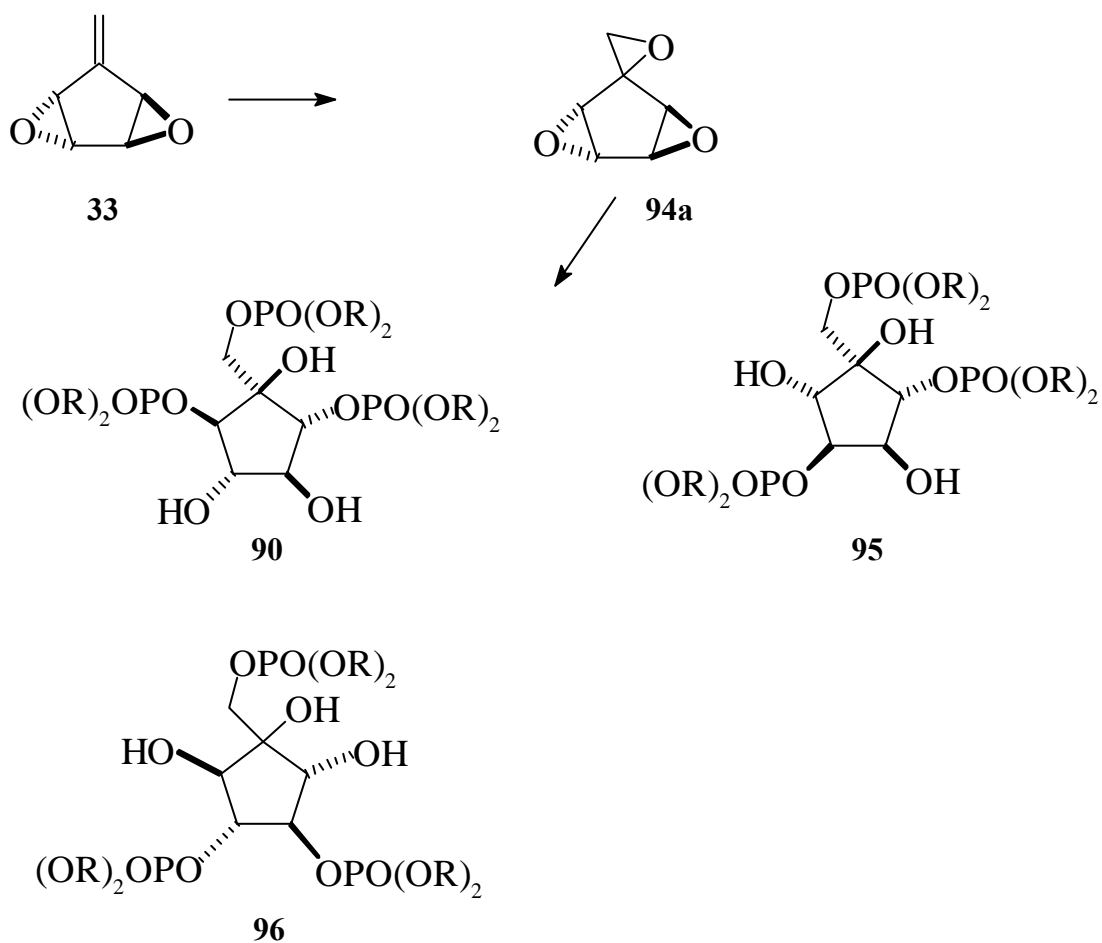


Abb. 68

2.3.1. Synthese von *trans*-Trisepoxyfulven

In der Literatur ist bis heute nichts über die Synthese der drei möglichen Trisepoxyfulvene (**94a** – **94c**) bekannt geworden. Es handelt sich dabei um zwei meso-Verbindungen und eine chirale Verbindung.

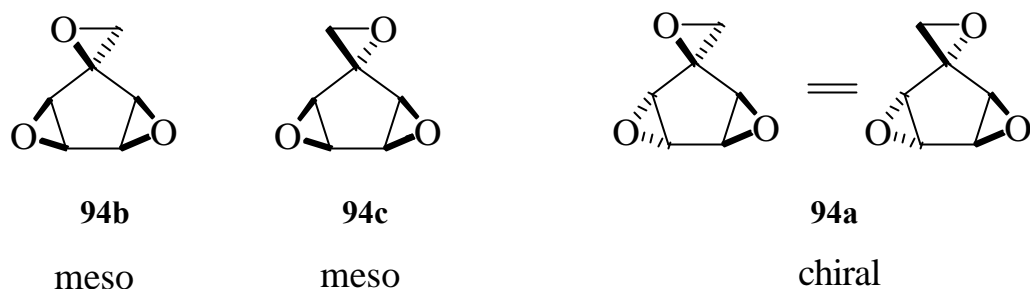


Abb. 69

Bei den beiden *meso*-Verbindungen (**94b**, **94c**) steht das exocyclische Epoxid *cis* oder *trans* zu den anderen Oxiranen. Bei der chiralen Verbindung (**94a**) ist diese Unterscheidung nicht möglich. Egal, ob das Sauerstoffatom über oder unter der Ringebene liegt, sind beide Moleküle identisch. Durch Drehen um 180° lassen sie sich ineinander überführen. Dieser, in der C₂-Symmetrie begründete, Sachverhalt vereinfacht die Syntheseplanung.

Wie oben beschrieben wäre der Zugang zu (**94a**) über die Epoxidierung von *trans*-Bisepoxyfulven (**33**) möglich. Bei der Epoxidierung spielt die Regioselektivität der Reaktion keine Rolle. Es kann nur ein Produkt gebildet werden, egal ob die Oxidation von der Ober- oder Unterseite des Moleküls erfolgt. Beide Seiten sind identisch.

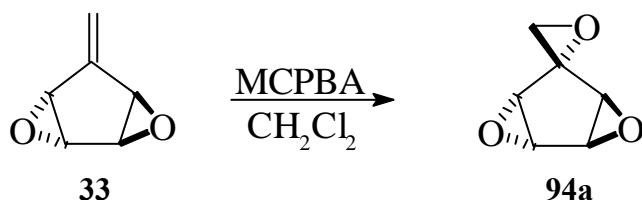


Abb. 70

Zur Epoxidierung wird das Alken in Methylenchlorid gelöst und mit zwei Äquivalenten MCPBA versetzt. Innerhalb von drei Tagen reagiert die Verbindung unter Rückfluß zu einem neuen Produkt ab. Nach reduktiver Aufarbeitung und Extrak-

tion läßt sich in 85 %iger Ausbeute ein kristalliner Feststoff isolieren, der sich aus Petrolether umkristallisieren läßt.

Die ^{13}C -NMR-Signale des exocyclischen Oxirans erscheinen als Singulett bei 61.3 ppm und als Triplet bei 49.2 ppm.

Die Signale der vier weiteren Kohlenstoffe liegen bei 52.5, 52.8 sowie bei 58.5 und 58.6 ppm. Eine eindeutige Zuordnung der Signale war nicht möglich. Ebenso erwies sich die Zuordnung der Protonen im ^1H -NMR Spektrum als außerordentlich schwierig. So zeigen alle Signale der Protonen neben den erwarteten ^3J -Kopplungen noch weitere ^4J -Kopplungen. Auch die Aufnahme der verschiedenen gekoppelten Spektren konnten nicht zu einer eindeutigen Zuordnung beitragen.

Ein kürzerer Zugang zu (+/-)-Trisepoxyfulven ist denkbar, wenn nicht der Weg über das *trans*-Bisepoxyfulven gegangen wird, sondern direkt aus dem Keton (**32**), durch Insertion einer Methylenheit das Produkt gebildet wird. Durch diese Strategie läßt sich die Synthese um eine Stufe verkürzen.

Erste Versuche, *trans*-Bisepoxycyclopentadienon mit Dimethylsulfoniummethylid, das sich aus Dimethylsulfid durch Umsetzen mit Methyljodid und Butyllithium generieren läßt, zu synthetisieren, scheiterten. Eventuell spielen hierbei ähnliche Probleme wie bei der Synthese des Alkens eine Rolle, da als Zwischenstufe ein Trialkylsulfokation auftritt, das durch ein benachbarten Epoxid stabilisiert werden kann.

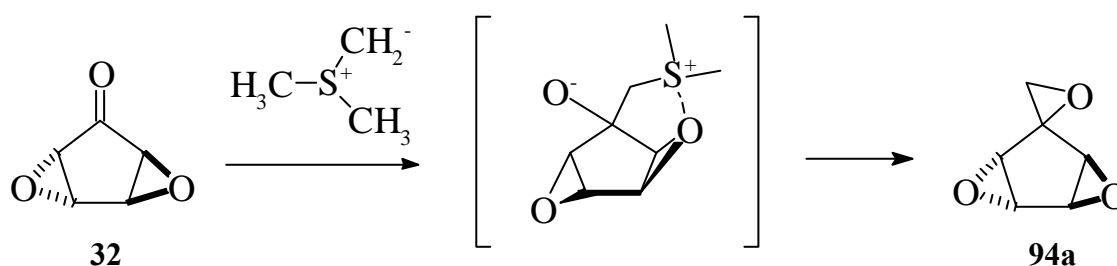


Abb. 71

Erfolgreicher verlief die Umsetzung des Ketons mit Dibrommethan und Butyllithium in THF bei tiefer Temperatur. Durch Metall-Halogen austausch entsteht Brom-methylolithium, welches nach Angriff an der Carbonylfunktion und anschließender Elimination von LiBr das Epoxid (**94a**) bildet.

Durchführung

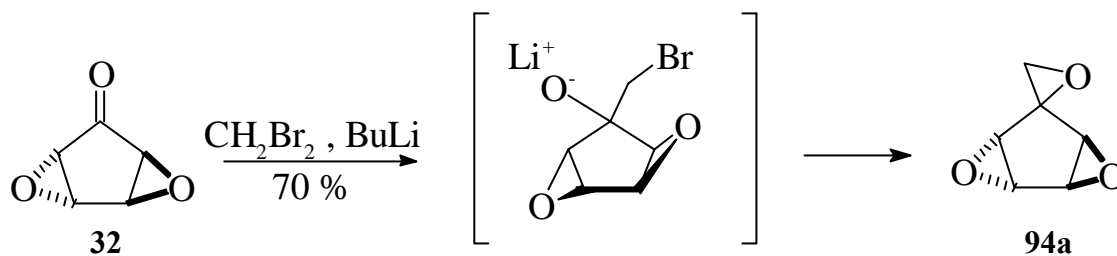


Abb. 72

Die Reaktion liefert das Produkt nach Extraktion und chromatographischer Reinigung in 70 %iger Ausbeute. Durch diese Reaktionsführung ist es möglich, *trans*-Trisepoxyfulven in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39 % aus Cyclopentenon zu synthetisieren.

2.3.2. Umsetzung von Trisepoxyfulven mit Phosphaten

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde versucht, das Trisepoxyfulven (**94a**) mit geschützten Phosphaten bzw. mit Phosphorsäure umzusetzen. In ersten Versuchen wurde eine Reaktion mit 100 %iger Phosphorsäure durchgeführt. Dazu wurde das gelöste Epoxid bei tiefen Temperaturen mit zwei Äquivalenten 10 %iger Phosphorsäure versetzt. Alle Reaktionsansätze verfärbten sich dunkel und es konnten außer geringen Mengen Edukt keine neuen Produkte isoliert werden.

Die Umsetzungen mit Phosphorsäuredibenzylester führten auch bei erhöhter Reaktionstemperatur zu keiner Produktbildung. Es konnte lediglich das Edukt isoliert werden.

Auch im Basischen konnte mit Natrium-dibenzylphosphat in tert.-Butanol keine Reaktion beobachtet werden. Bei der Aktivierung des Epoxids mit Lewisäuren, wie z.B. BF_3 -Etherat verfärbten sich die Reaktionsansätze nach Zugabe des Reagenzes schwarz, ohne daß eine Produktbildung im Dünnschichtchromatogramm detektiert werden konnte. Die durchgeführten Versuche sind in Tab. 4 dargestellt.

Reagenz	Bedingungen	Zeit	Ergebnis
Phosphorsäure (100%)	CH ₂ Cl ₂ , -78 - 0 °C	4 h	Schwarzfärbung
HOPO(OBn) ₂	CH ₂ Cl ₂ , Rückfluß	24 h	keine Reaktion
HOPO(OBn) ₂	Ether, BF ₃ , -78 °C	2 h	Schwarzfärbung
HOPO(OBn) ₂	LiClO ₄ , Ether, -20 °C	2 h	Schwarzfärbung
NaOPO(OBn) ₂	tert. BuOH, 40 °C	24 h	keine Reaktion

Tab. 4

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden weitere Versuche mit (+/-)-Trisepoxyfulven nicht durchgeführt.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde deshalb die Syntheseroute über *trans*-Bisepoxyfulven für einen nucleophilen Angriff an die Oxiranringe weiter verfolgt, da in diesem System, aufgrund der Allyl-Aktivierung eine leichte und regioselektive Öffnung erwartet werden konnte.

2.3.3. Öffnung von *trans*-Bisepoxyfulven mit Dibenzylphosphat

Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, besteht die Möglichkeit, Epoxide durch Lewissäuren bzw. H⁺ zu aktivieren, um einen nucleophilen Angriff zu erleichtern bzw. zu ermöglichen. Des weiteren lassen sich Epoxide auch im Basischen mit entsprechenden Nucleophilen angreifen. Da es sich im Fall des *trans*-Bisepoxyfulvens um Allyl-Epoxide handelt, sollte der nucleophile Angriff überwiegend oder ausschließlich an der aktivierten Position in Zwei- bzw. Fünfstellung erfolgen.

Eine Gefahr bei der lewissäurekatalysierten Reaktion besteht darin, daß sich der Reaktionsmechanismus von S_N2 nach S_N1 verlagern könnte. Dadurch würde sich ein Produktgemisch verschiedener Stereoisomere bilden, da der stereoselektive Angriff des Nucleophils von der „Rückseite“ nicht mehr erfolgen muß. Des weiteren besteht die Möglichkeit, daß sowohl bei lewissäurekatalysierter als auch bei basischer Reaktionsführung ein S_N' Angriff erfolgen kann, der bei dieser

Durchführung

Reaktion nicht erwünscht ist, jedoch in einem anderem Zusammenhang zu interessanten Verbindungen führen würde.

Betrachtet man die beiden mesomeren Grenzformen des Allyl-Kations, so ist zu vermuten, daß überwiegend das Produkt mit der exocyclischen Doppelbindung gebildet wird, da es sich in diesem Fall um ein primäres und im anderen Fall um ein sekundäres Allyl-Kations handelt. Da das sekundäre Allyl-Kations besser stabilisiert ist, sollte dessen Gesamtbeitrag größer sein und überwiegend das Produkt mit der exocyclischen Doppelbindung gebildet werden (Abb. 73).

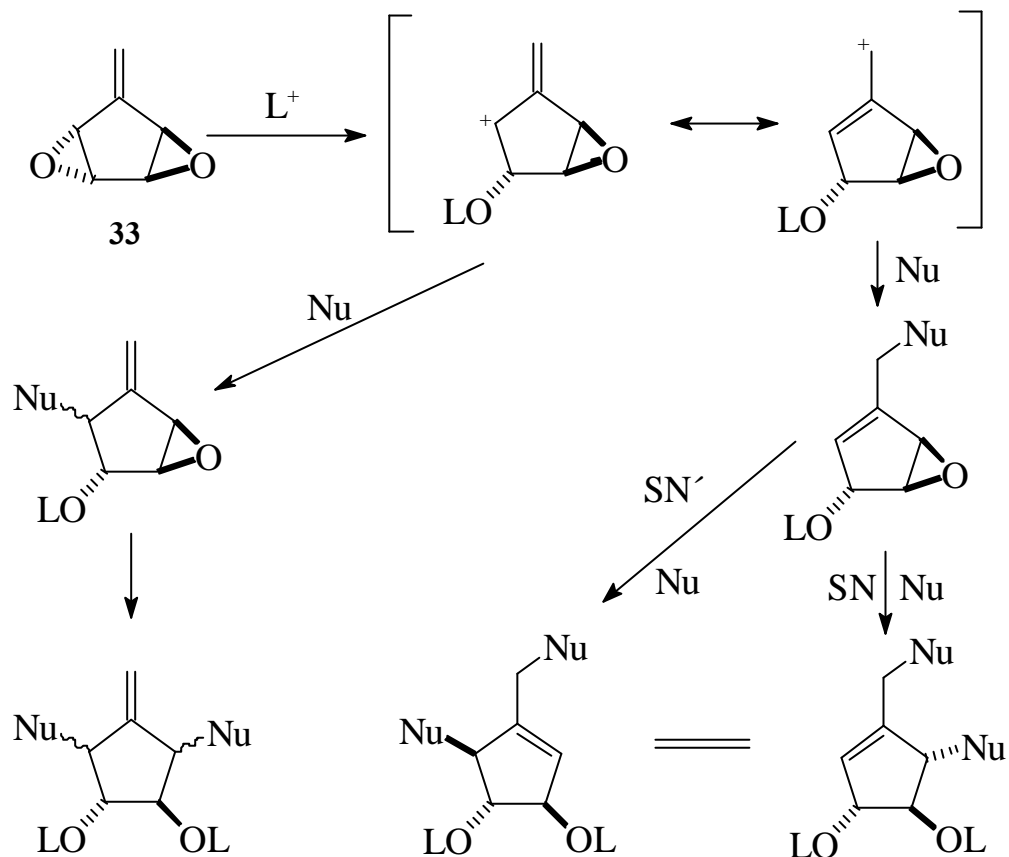


Abb. 73 L = Lewissäure

Entsprechendes gilt für die Öffnung des zweiten Epoxides. Interessant hierbei ist, daß, wie im rechten Teil von Abb. 73 dargestellt ist, nicht mehr ohne weiteres unterschieden werden kann, ob ein S_N - oder S_N' Angriff erfolgt ist, da beides zum gleichen Produkt führt.

Verläuft die Öffnungen der Epoxide jedoch regio- und stereoselektiv, sollte nur ein Produkt gebildet werden. Die geplante Reaktionsführung ist in Abb. 74 dargestellt.

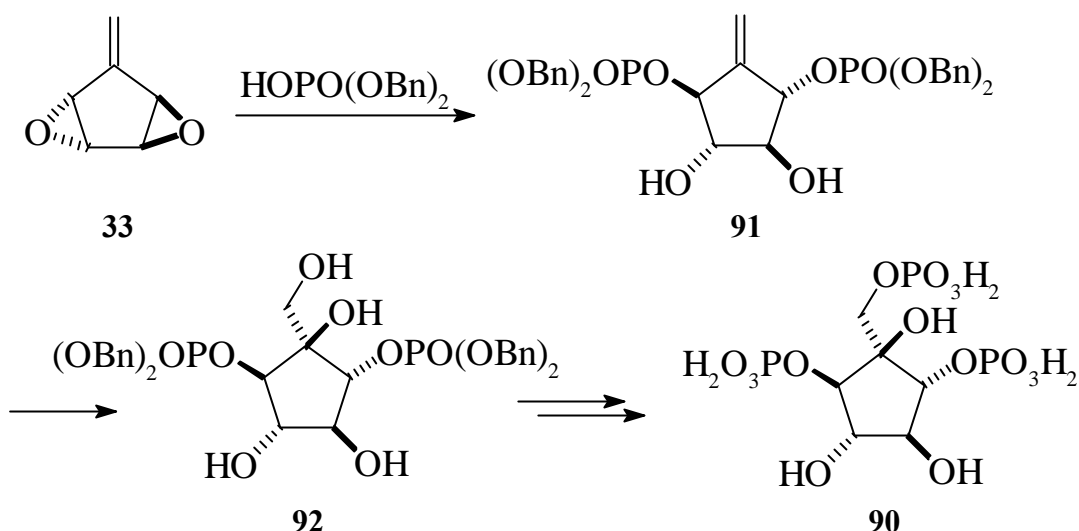


Abb. 74

Da, wie oben beschrieben, beim lewissäurekatalysierten Weg die Reaktion nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ Mechanismus verlaufen kann und somit die Stereoselektivität der Reaktion nicht gegeben ist, erschien es sinnvoll, zunächst im basischen Milieu mit Natrium-dibenzylphosphat das *trans*-Bisepoxyfulven umzusetzen.

Jedoch führte keine der Versuche zu einer einheitlichen Produktbildung, so daß nach Umsetzungen in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen diese Variante abgebrochen werden mußte.

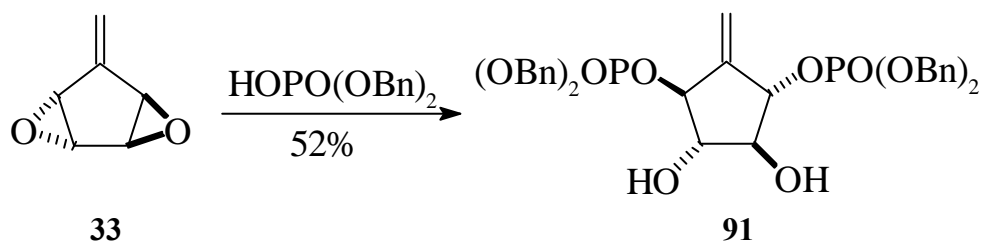


Abb. 75

Erfolgreicher verlief die Umsetzung mit Phosphorsäuredibenzylester. Dazu wurde das *trans*-Bisepoxyfulven in Methylenechlorid gelöst und mit 2.1 Äquivalenten Dibenzylphosphat versetzt. Nach 20 Stunden Rühren bei 25°C konnte mittels Dünnschichtchromatogramm ein neues Produkt nachgewiesen werden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Reinigen durch Säulenchromatographie konnte das Produkt durch NMR-Spektroskopie als das gewünschte Bisphosphat (**91**) identifiziert werden.

Durchführung

Entgegen den oben angeführten Überlegungen scheint die Reaktion nicht über einen S_N1 Mechanismus zu verlaufen. Außer dem isolierten Produkt konnte keine andere Verbindung isoliert werden. Die Transständigkeit der Substituenten konnte durch Auswertung der Kopplungskonstanten der entsprechenden Signale im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

Ungewöhnlich erscheinen die milden Reaktionsbedingungen. Vermutlich katalysiert das saure Dibenzylphosphat durch Protonierung des Epoxidrings die Reaktion.

Aus diesem Grund wurde auch in diesem Fall versucht, die Öffnung direkt mit zwei Äquivalenten 100%iger Phosphorsäure in Dichlormethan durchzuführen. Jedoch führten alle Umsetzungen nur zu einer Zersetzung des Eduktes.

2.3.4. Funktionalisierung der Doppelbindung

Als nächster Schritt stand die Funktionalisierung der Doppelbindung an. Zur Synthese des Tetrols wurde die Oxidation mit Osmiumtetroxid ausgewählt⁵⁹. Dazu wurde das Alken in Acetonitril gelöst und mit 5 mol-% Osmiumtetroxid und zwei Äquivalenten N-Methylmorpholin-N-Oxid, gelöst in einem Aceton-Wasser Gemisch, umgesetzt.

Laut Dünnschichtchromatogramm konnte innerhalb von 5 Tagen eine Umsetzung beobachtet werden, jedoch war es nicht möglich, eine einheitliche Verbindung zu isolieren. Als Alternative besteht die Möglichkeit, das Alken (**91**) mit Rutheniumtetroxid umzusetzen⁶⁰. Hierzu wurde die Verbindung in Acetonitril gelöst und bei 0°C mit einer wässrigen Lösung, bestehend aus 1.1 Äquivalenten Natriummetaperjodat und 5 mol-% Rutheniumtrichlorid, versetzt. Nach 15 min. konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Nach reduktiver Aufarbeitung und Extraktion mit Dichlormethan konnte das Produkt (**92**) in 90 %-iger Ausbeute isoliert werden.

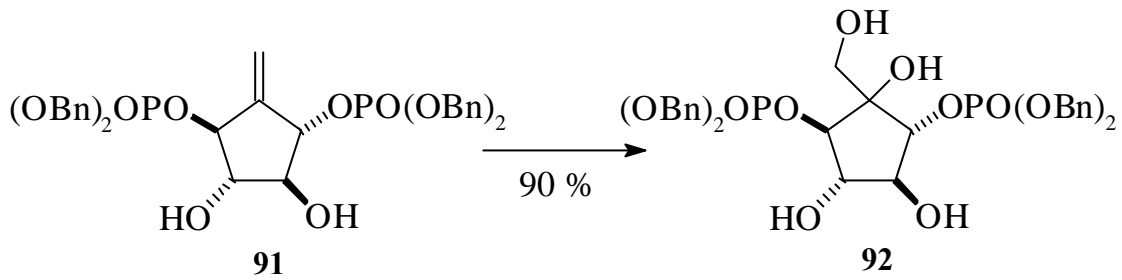


Abb. 76

Jedoch stellte sich die Verbindung als sehr instabil heraus. So läßt sich das Produkt zwar durch sofortige NMR-Spektroskopie charakterisieren, zersetzt sich jedoch innerhalb kurzer Zeit zu einem nicht charakterisierbaren Produktgemisch. Bei dem Versuch der chromatographischen Reinigung konnte lediglich Benzylalkohol isoliert werden. Gleiche Ergebnisse ergaben sich auch, wenn das Laufmittel mit Triethylamin leicht basisch gestellt wurde. Zu vermuten ist, daß durch intramolekulare Substitution unter Bildung cyclischer Phosphate das Tetrol in eine Vielzahl verschiedener Produkte zerfällt.

Durch Angriff des freigesetzten Benzylalkohol oder Wasser an die cyclischen Phosphate kann es zu einer Phosphatgruppenwanderung kommen bzw. zur teilweisen Debenzylierung der Phosphate. In Abb. 77 ist dies exemplarisch dargestellt.

Ein sofort aufgenommenes ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt ein Signal bei 1.6 ppm, wohingegen die gleiche Probe nach zwei Stunden eine Vielzahl Signale im Bereich von -2 bis 2 ppm aufzeigt.

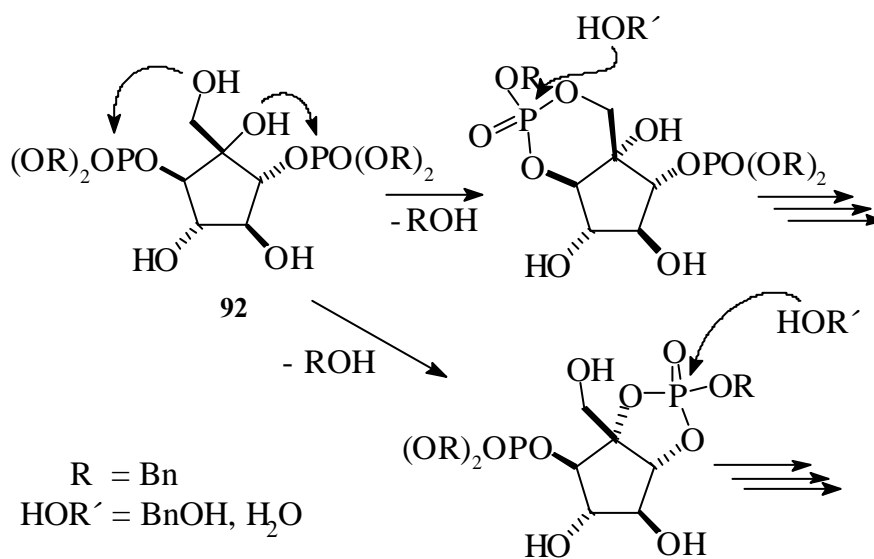


Abb. 77

Durchführung

Die neu aufgetretenen Signale liegen im üblichen Bereich für Phosphate und könnten unter anderem von den in Abb. 77 dargestellten cyclischen Phosphaten stammen.

Desweiteren scheiterten Versuche, direkt nach der Synthese die Benzylgruppen reaktiv abzuspalten. Dazu wurde unmittelbar nach Isolierung des Produktes mit Wasserstoff und Pd/Aktivkohle umgesetzt, um eventuelle Umlagerungen zu vermeiden.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten mußte versucht werden, den letzten Schritt der sonst erfolgreichen Syntheseroute zu umgehen.

Um die oben angestellten Überlegungen zu stärken und eventuell einen möglichen Zugang zu dem Trisphosphat zu erzielen, war auch daran gedacht, direkt ein geschütztes Diol an der Doppelbindung einzuführen. Da die direkte Schützung aufgrund der Instabilität nicht möglich ist, wurde der Umweg über eine Bromierung und anschließender Umsetzung mit Silberacetat versucht. Dies ist eine alternative Methode, geschützte Diole im neutralen Milieu zu synthetisieren.

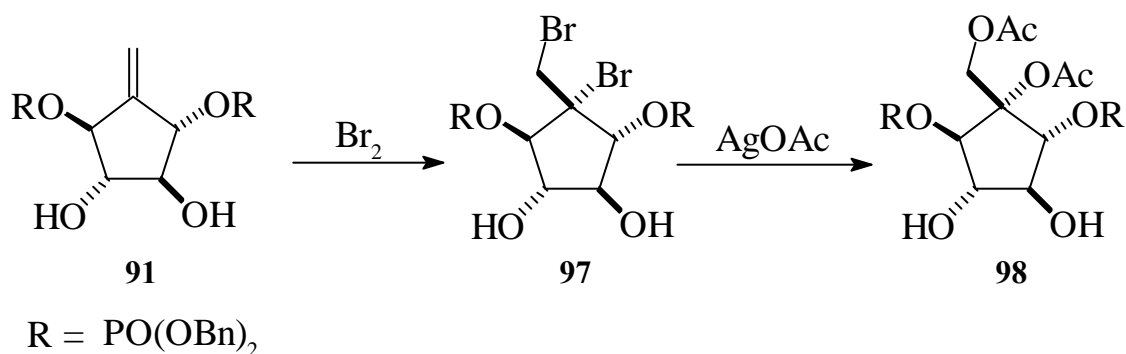


Abb. 78

Für die Umsetzung wurde das Alken (**91**) in Dichlormethan gelöst und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit einem Äquivalent Brom, gelöst in Dichlormethan, versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur und weiterem Rühren für eine Stunde war die rote Farbe verschwunden und das Dünnschichtchromatogramm zeigte ein neues Produkt. Das Edukt war nicht mehr zu detektieren und das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum entspricht dem erwarteten Dibromid.

Jedoch war es nicht möglich, das gewünschte Diacetat durch Umsetzung mit Silberacetat zu gewinnen. Entweder wurde keine Umsetzung beobachtet oder es konnte kein einheitliches Produkt isoliert werden. Die durchgeführten Versuche sind in Tab. 5 aufgeführt.

Bedingungen	Temperatur	Ergebnis
CH ₂ Cl ₂ , AgOAc	40 °C / 24 h	Nur Edukt
CH ₃ CN, AgOAc	80 °C / 24 h	Nur Edukt
CH ₃ CN, AgOAc, HOAc	40 °C / 2 h	Zersetzung
CH ₃ CN, AgOAc, Zn(OAc) ₂	40 °C / 2 h	Zersetzung

Tab. 5

Als weitere Alternative bietet sich die Epoxidierung der Doppelbindung an. Durch anschließende Öffnung mit Phosphorsäuredibenzylester sollte ein weiterer Zugang zum Zielsystem möglich sein.

Durch Sieden mit mCPBA in Chloroform konnte das Alken in das Epoxid (**99**) überführt werden. Im ¹³C-NMR-Spektrum erscheint die Epoxidgruppe als Triplet bei 48,2 und Singulett bei 61,3 ppm, was mit entsprechenden Werten aus Inkrementrechnungen gut übereinstimmt. Bei der Verbindung handelt es sich um eine farblose kristalline Verbindung, die beständiger ist als das oben beschriebene Diol.

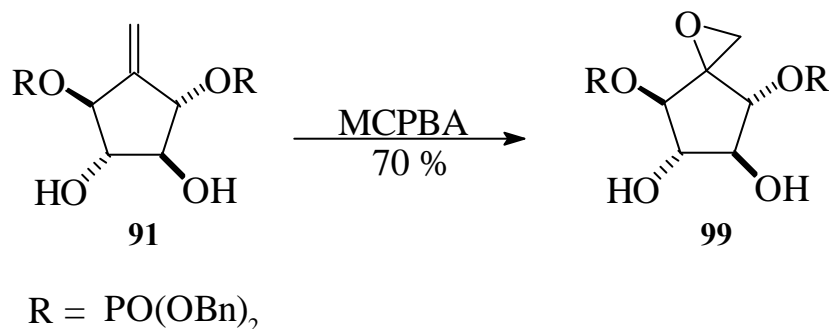


Abb. 79

2.3.4.1. Öffnungsversuche des Epoxids (**99**)

Nachfolgend wurde versucht, das Epoxid mit Phosphorsäuredibenzylester zu öffnen. Es bietet sich auch hier die Möglichkeit, das Epoxid im basischen sowie im sauren Milieu zu öffnen. Im basischen Milieu reagiert die Verbindung jedoch mit Natriumdibenzylphosphat nicht zum gewünschten Produkt ab, es bildet sich ein anderes Produkt. Die entstandene Verbindung konnte als Trisepoxyfulven (**94a**) identifiziert werden.

Durchführung

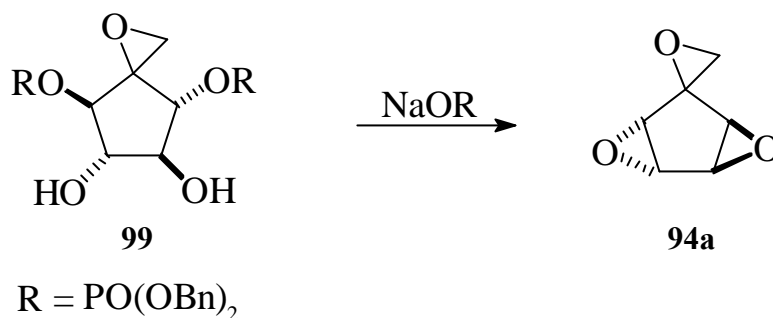


Abb. 80

Aufgrund der großen Abgangsgruppentendenz der Phosphatgruppen erfolgt die intramolekulare Substitution offenbar schneller als der Angriff auf das exocyclische Epoxid. Umgangen werden könnte das Problem durch Schützung der Hydroxygruppen. Allerdings schlugen alle Versuche fehl, beide OH-Gruppen mit einer, im basischen Milieu stabilen Schutzgruppe z.B. als THP-Ether zu schützen. Auch war es nicht möglich, andere Schutzgruppen, wie Acetat, Trifluoracetat oder Tosylat einzuführen. Alle Versuche führten zur Zersetzung des Eduktes.

Weitere Versuche beschränkten sich darauf, das ungeschützte Epoxid im Säuren mit Dibenzylphosphat zu öffnen.

Das Epoxid wurde dazu mit 1.1 Äquivalenten Phosphorsäuredibenzylester in Chloroform zum Sieden erhitzt. Auch nach drei Tagen konnte kein Umsatz beobachtet werden. Weiter war geplant, durch Aktivierung mit verschiedenen Lewisäuren, eine Reaktion zu realisieren. Die durchgeführten Versuche sind in Tab. 6 dargestellt.

ZnCl ₂	Acetonitril / 20 °C	3 Tage	Keine Reaktion
ZnCl ₂	Acetonitril / 70 °C	3 Tage	Keine Reaktion
LiClO ₄	Acetonitril / 20 °C	5 Stunden	Zersetzung
LiCl	Acetonitril / 70 °C	3 Tage	Keine Reaktion
BF ₃ -Etherat	Diethylether / -78 °C	1 Stunde	Zersetzung
H ₃ PO ₄	Diethylether / -20	1 Stunde	Zersetzung

Tab. 6

Da alle Versuche, einerseits das Epoxid zu öffnen, andererseits der Weg über die Dibromverbindung scheiterten, sowie der Weg über das Diol, aufgrund der

Instabilität keine Resultate brachte, wurde als letzter Weg versucht durch eine Hetero-Cope-Umlagerung einen alternativen Zugang zu finden.

2.3.4.2. Versuche zur Hetero-Cope-Umlagerung des Phosphats (91)

Betrachtet man sich das Bisphosphat etwas genauer, so stellt man fest, daß es sich um eine Verbindung handelt, die unter Umständen eine Hetero-Cope-Umlagerung eingehen könnte. Das Resultat einer solchen Umlagerung wäre ein alternativer Zugang zum erwünschten Trisphosphat.

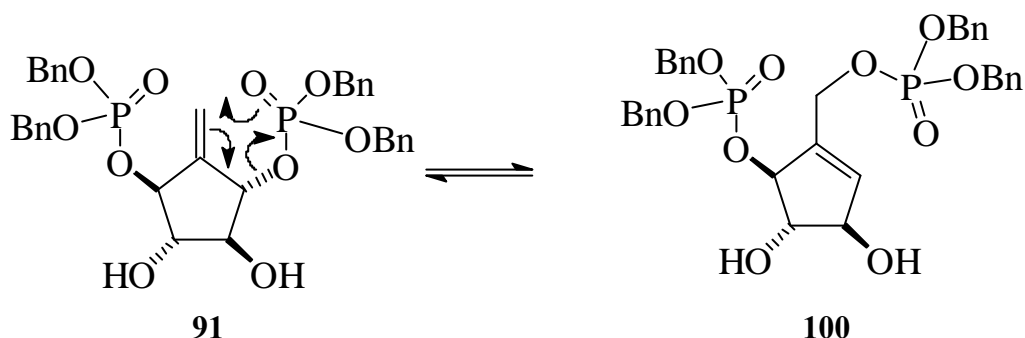
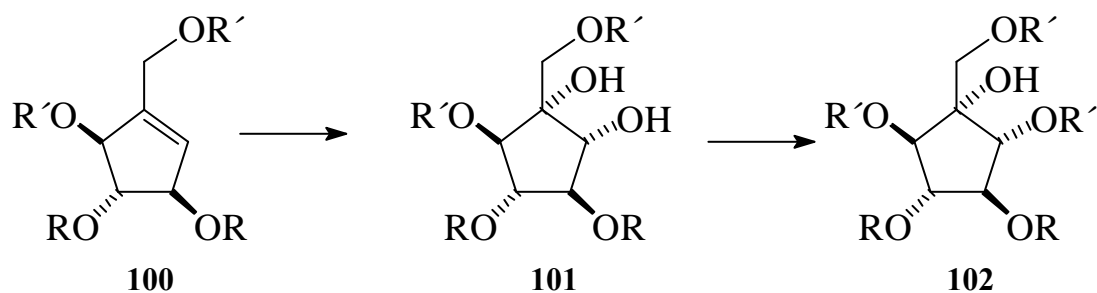


Abb. 81

Aufgrund der höher substituierten Doppelbindung wäre es denkbar, daß das Umlagerungsprodukt (**100**) thermodynamisch stabiler ist und somit das Gleichgewicht auf die Seite des Produkts (**100**) verschoben wird.

Nach erfolgter Umlagerung könnte man durch Schützung, *cis*-Dihydroxylierung und Phosphorylierung das Zielmolekül (**102**) synthetisieren.



R = Schutzgruppe

Abb. 82

Auch in anderem Zusammenhang ist das Umlagerungsprodukt von Interesse. Es handelt sich hierbei um einen direkten Vorläufer eines phosphorylierten

Durchführung

Neplanocin-A Isomers. Durch Mitsunobu-Reaktion an der allylständigen OH-Gruppe wäre in einem Schritt die Synthese eines sehr interessanten Nucleosid-analogons möglich.

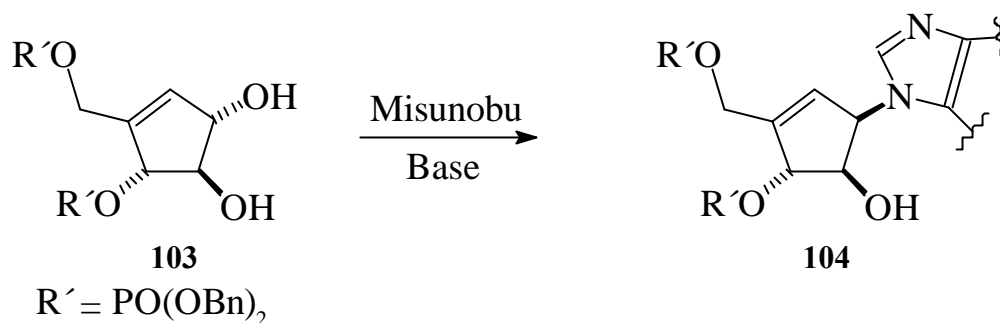


Abb. 83

Da der Übergangszustand der Umlagerung einen polaren Charakter hat, wurden die Versuche zur Stabilisierung des Übergangszustandes und somit Beschleunigung der Reaktion in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Es konnte jedoch weder in Aceton, noch in Acetonitril, Dimethylsulfoxid, oder Dimethylformamid selbst bei mehrtägigem Erhitzen bis auf Temperaturen von 120 °C kein Umsatz beobachtet werden. Die Reaktionen wurden NMR-spektroskopisch verfolgt, so daß entstehendes Produkt auch in kleinsten Mengen hätte detektiert werden können. Alle Versuche, die Umlagerung in protischen Lösungsmitteln, wie Methanol, tert.-Butanol sowie Wasser zu bewerkstelligen, führten zur Zersetzung des Eduktes.

2.4. Studien zum allgemeinen Reaktionsverhalten von *trans*-Bisepoxyfulven und *trans*-Bisepoxycyclopentadienon

2.4.1. Hintergrund

Da es sich bei *trans*-Bisepoxycyclopentanon um eine Substanz handelt, über deren Reaktionsverhalten in der Literatur nichts bekannt ist, schien es sinnvoll zu sein, einige Untersuchungen zur allgemeinen Reaktivität dieser Verbindung durchzuführen.

Im Vorfeld war die Verbindung schon durch einige ungewöhnliche Phänomene aufgefallen. Insbesondere die außergewöhnliche Stabilität des synthetisierten Dimethylacetals, als auch die ungewöhnlich lange Reaktionszeit der Wittigreaktion

zum *trans*-Bisepoxyfulven erweckten das Interesse, zu diesen Punkten weitere Untersuchungen durchzuführen.

Vor allem eine unscheinbare Beobachtung führte zu Ergebnissen, die mit dazu beitragen, die gesammelten Erfahrungen besser deuten zu können.

2.4.2. Umsetzung von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon mit Wasser

Im Rahmen der Synthese polyhydroxylierter Cyclopentane war unter anderem geplant, das Bisepoxid direkt mit Wasser zu öffnen. Dazu wurde das Keton in reiner Form zu der etwa einhundertfachen Menge Wasser gegeben. Die hydrophobe Verbindung schwamm zunächst als ölige Tropfen auf dem Lösungsmittel, erst mit der Zeit ging die Verbindung vollständig in Lösung.

Jedoch konnte auch nach Erhitzen auf 50 °C nur das Edukt isoliert werden. Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß sie in fast jedem Verhältnis mit Wasser mischbar ist.

Dieses Verhalten verwundert um so mehr, als das Epoxid ebenso in unpolaren Lösungsmitteln löslich ist.

Des Weiteren konnte beobachtet werden, daß sich aus der Substanz nach längerem stehen, farblose Kristalle abscheiden. Die Kristalle wiesen einen Schmelzpunkt von 54 °C auf. Das Keton ist ein Öl, das erst im Kühlschrank kristallisiert. Demnach konnte es sich nicht um die gleiche Verbindung handeln.

Im Widerspruch hierzu zeigte sowohl das Dünnschichtchromatogramm als auch die gaschromatographische Untersuchung sowie ein ¹H-NMR- und Massenspektrum, daß es sich um das Keton handelte. Das Infrarotspektrum zeigte jedoch eine intensive Bande bei 3390 cm⁻¹, wohingegen die Carbonylbande bei 1775 cm⁻¹ nicht mehr zu beobachten war.

Dieser Sachverhalt sprach dafür, daß es sich bei der isolierten Verbindung um das geminale Diol (**105**) handelt. Da es in organischen Lösungsmitteln oder beim Erwärmen wieder zerfällt, zeigen alle anderen spektroskopischen Methoden nur die Existenz des Ketons an.

Durchführung

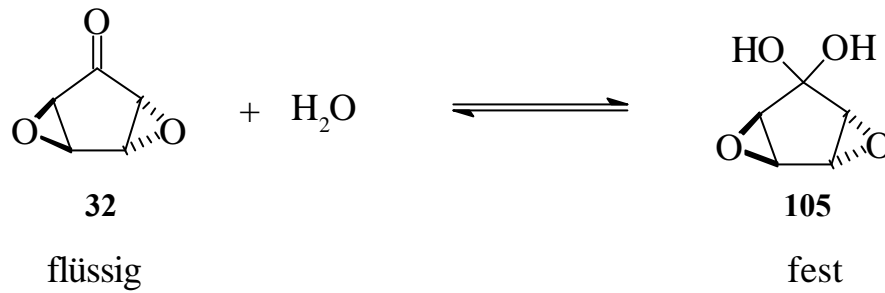


Abb. 84

In Wasser sollte die Verbindung stabil sein. Die Aufnahme eines 1H -NMR-Spektrums des isolierten Diols in D_2O zeigt drei Signale im Verhältnis 1:1:1. Das Signal bei 4.68 ppm stammt von HOD, welches durch H-D-Austausch der Hydroxygruppen entsteht. Das NMR-Spektrum belegt weiter, daß die Verbindung ohne Kristallwasser kristallisiert, da das HOD Signal ansonsten eine größere Intensität aufweisen müßte. Bei der Kristallisation mit einem Kristallwasser wäre das Signalverhältnis 2:1:1.

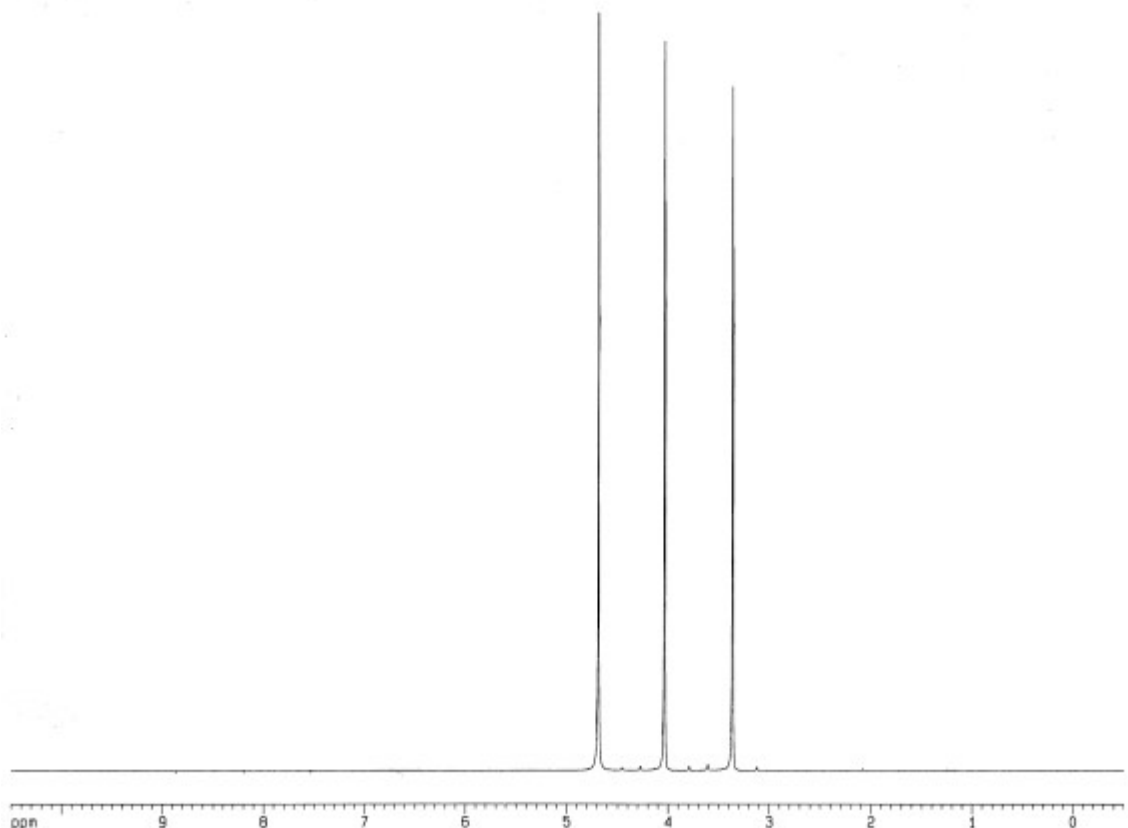


Abb. 85 1H -NMR des Diols (105)

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint der Kohlenstoff des geminalen Diols bei 95.9 ppm, und liegt damit im typischen Bereich für Ketale.⁶¹

Die Spektren lassen keine Aussage über die Größe der Gleichgewichtskonstante zu, da die Ketoform nicht nachgewiesen werden kann. Es ist nur festzustellen, daß das Gleichgewicht weit auf die Seite des Diols verschoben ist.

Um die Größenordnung der Gleichgewichtskonstante abzuschätzen, wurden *semiempirische* Berechnungen mit *ab initio* Berechnungen von fluorierten Acetonen verglichen.⁶² Bekannt ist, daß für Trifluor- und Hexafluoraceton das Gleichgewicht weit auf der Seite des geminalen Diols liegt, wohingegen Aceton selbst nicht in hydratisierter Form vorliegt.

Läßt sich die Gleichgewichtskonstante experimentell nicht bestimmen, so besteht die Möglichkeit ihre Größenordnung aus thermodynamischen Daten zu ermitteln: Aus der Differenz der Gibbsschen Freien Energie der Edukte und Produkte läßt sich die Gleichgewichtskonstante berechnen.

$$K_{\text{hyd}} = e^{-(\Delta G/RT)}$$

$$\Delta G = G_{\text{Diol}} - (G_{\text{Keton}} + G_{\text{Wasser}})$$

K_{hyd} = Gleichgewichtskonstante

ΔG = Gibbssche freie Energie (Änderung)

Die Energien wurden mittels *MNDO*-Rechnungen ermittelt. *Ab initio*- Berechnungen konnten aufgrund der Größe des Moleküls nicht durchgeführt werden.

Berechnet wurden ebenfalls die Energien für Aceton, Fluoraceton, Trifluoraceton und Hexafluoraceton, um die ermittelten Werte mit den genaueren Werten aus *ab initio*-Berechnungen vergleichen zu können.

Verbindung	ΔG (MNDO) kcal / mol	ΔG (ab initio) kcal / mol	Abweichung kcal / mol	log K	K
Aceton	0,35	3,7	-3,35	-2,7	0,001
Fluoraceton	-1,69	1,1	-2,79	-0,78	0,16
Trifluoraceton	-3,61	-2,1	-1,51	1,54	34
Hexafluoraceton	-7,61	-8,4,	1,21	6,08	1202200
Cyclopentenon	1,51			-4,0	0,0001
Monoepoxid	-0,94			-1,5	0,03
Bisepoxid	-4,3			2,2	160

Tab. 7

Durchführung

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die errechneten MNDO Werte mit einem Fehler behaftet sind. Trägt man die Fehler gegen die Energien aus den MNDO-Rechnungen auf, läßt sich ein nahezu linearer Zusammenhang feststellen.

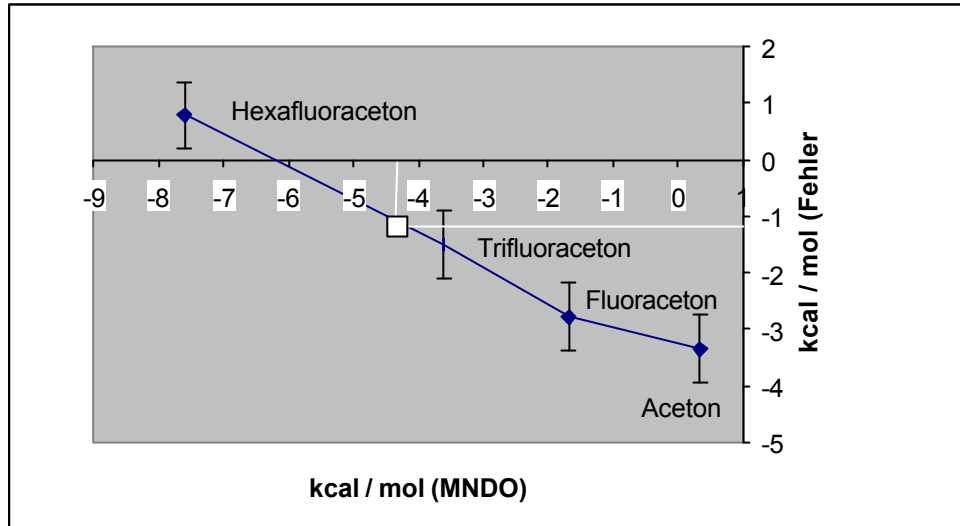


Abb. 86

Aus Tab. 7 ist zu erkennen, daß ΔG für die substituierten Cyclopentane in der erwarteten Art und Weise zunehmen. Jedoch sind die errechneten Werte zu groß und müssen entsprechend korrigiert werden. Aus Abb. 86 ergibt sich für Bisepoxycyclopentadienon ein Korrekturfaktor von 1,1 kcal/mol bei einem errechneten Wert von 4,3 kcal/mol.

Daraus ergibt sich für ΔG

$$\begin{aligned}\Delta G &= -4,3 + 1,1 = -3,2 \text{ kcal/mol} \\ &= -13,40 \text{ kJ/mol}\end{aligned}$$

Für die Gleichgewichtskonstante ergibt sich demnach ungefähr

$$K = e^{(-13400/RT)}$$

mit $T = 298 \text{ K}$ und $R = 8.314 \text{ J / mol / K}$)

ergibt sich für K

$$K = e^{(5,41)}$$

$$K = 220$$

oder $\log K = 2,3$

Die Berechnungen zeigen, daß sich das Gleichgewicht in Wasser weit auf der Seite des geminalen Diols (**105**) befinden sollte. Mit einer Gleichgewichtskonstanten von 220 liegt demnach weniger als 1 % in der Ketoform vor. Beim Vergleich mit den fluorierten Ketonen liegt die Gleichgewichtskonstante des Ketons in der Größenordnung derjenigen für 1,1,1-Trifluoraceton⁶².

Die außergewöhnlich hohe Tendenz, mit Wasser zum geminalen Diol zu reagieren, läßt auch verstehen, warum es sich bei dem oben beschriebenen Dimethylketal des Bisepoxycyclopentadienons um eine so stabile Verbindung handelt. Wie erwähnt, war es nicht möglich, aus dem Dimethyl-Ketal das Keton frei zu setzen.

Des weiteren lassen sich aufgrund dieser Ergebnisse die Beobachtungen aus der Umsetzung des Ketons mit Methyltriphenylphosphoniumbromid besser erklären. Wie im Abschnitt 2.2.7 beschrieben, reagiert das Keton unverhältnismäßig langsam zum Alken ab. Zwar ist unmittelbar nach Zugabe des Ketons zum Ylid kein Edukt mehr nachweisbar, jedoch kann das Alken erst nach Stunden bei Raumtemperatur detektiert werden. Normalerweise läuft die Reaktion innerhalb von Sekunden bei sehr tiefen Temperaturen ab.

Ähnlich wie bei der Bildung des geminalen Diols geht das Keton nach Angriff des Ylids in einen Zustand geringerer Ringspannung über. Diese Reaktion erfolgt sehr schnell. Bei der Bildung des Alkens geht der entsprechende Kohlenstoff wieder von seiner sp^3 -Hybridisierung in die gespannte sp^2 -Hybridisierung über, was energetisch ungünstig ist und daher die lange Reaktionszeit erklärt.

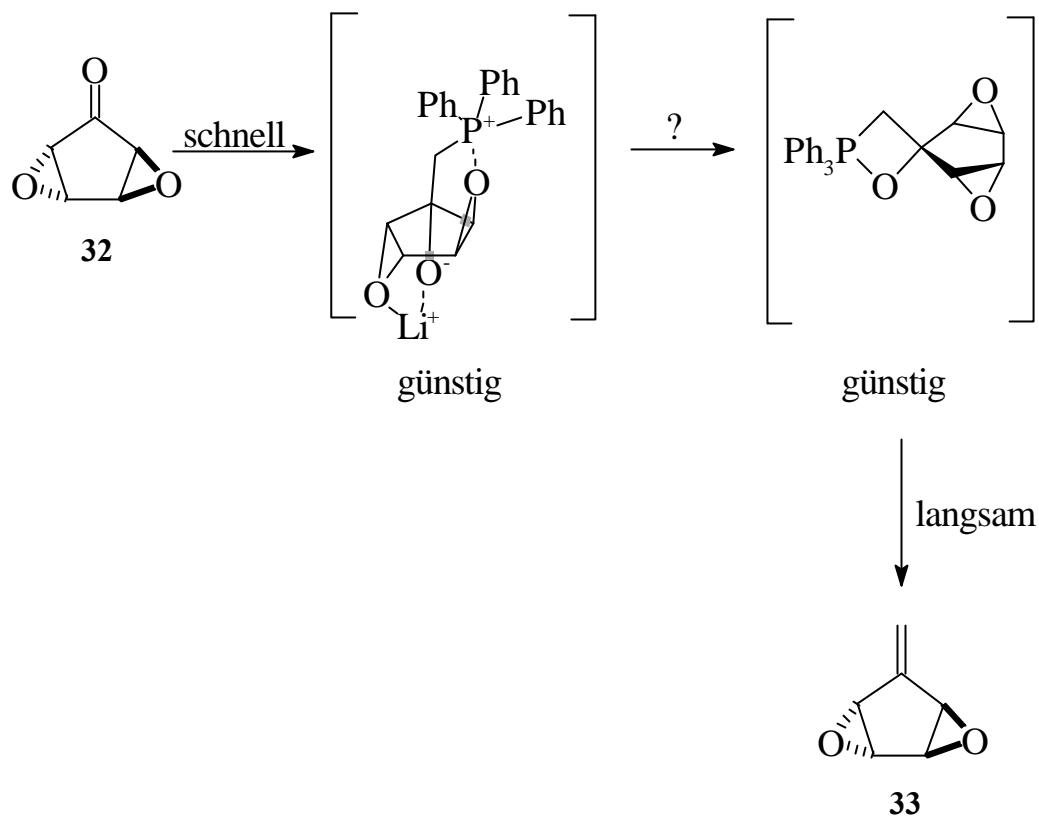


Abb. 87

Bei der literaturbeschriebenen Wittigreaktion von 1,1-Dipyridylketon traten die gleichen Schwierigkeiten wie bei dem Keton (**32**) auf. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß die protonierte Verbindung (**106**) ebenfalls ein geminales Diol ausbildet.⁶³ Vermutlich spielen in beiden Fällen sowohl die erwähnten Faktoren der Stabilisierung der Zwischenstufe als auch die Ausbildung eines geminales Diols eine Rolle.

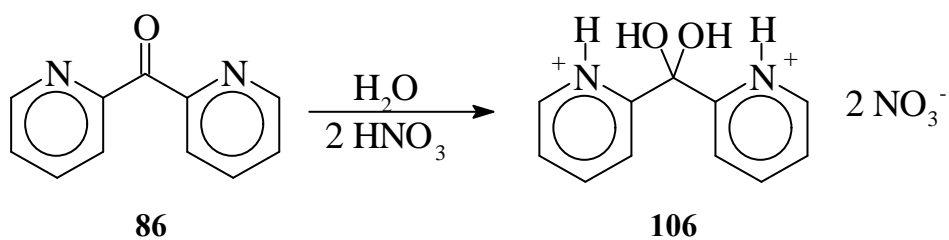


Abb. 88

Da es sich bei dem geminalen Diol (**105**) um eine kristalline Verbindung handelt, wurde versucht, geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Vergleich zwischen dem Dimethylketal (**82**) und dem geminalen Diol (**105**). Eine Röntgenstrukturanalyse des Ketals

ist vorhanden und es lag nahe zu untersuchen, in wie weit das geminale Diol im Gegensatz zum Ketal (**82**) durch Wasserstoffbrückenbindungen im Festkörper stabilisiert ist. Insbesondere wurden diese Untersuchungen auch deswegen weiter verfolgt, da in der Literatur nur wenige Beispiele für Röntgenstrukturanalysen von geminalen Diolen beschrieben sind.

Nur bei einigen untersuchten Verbindungen handelt es sich um reine geminale Diole. Ein Großteil der untersuchten Strukturen besteht aus Mehrkomponentensystemen wie z.B. Hexachloraceton-Wasser-DMSO⁶⁴, die zudem an der Luft instabil sind.

Ein weiteres interessantes Beispiel zeigt die Röntgenstrukturanalyse eines substituierten Trifluoracetons, dessen geminales Diol an ein Zinkatom koordiniert, und so das aktive Zentrum von Carboxypeptidase A inhibiert.⁶⁵ Es handelt sich hierbei um ein Übergangszustandsanaloga, welches zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus des Enzyms beigetragen hat.

Beispiele von untersuchten Reinsubstanzen sind die Strukturen von Ninhydrinhydrat⁶⁶ und das Tetrol von 3,4-Tetrahydrofurandion.⁶⁷

Erste Versuche, das Diol aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln zu kristallisieren, schlugen fehl. Erst durch langsames Verdunsten aus einer wässrigen Lösung konnten Kristalle isoliert werden, welche sich für eine röntgenographische Untersuchung eigneten. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse sind in Abb. 89 dargestellt.

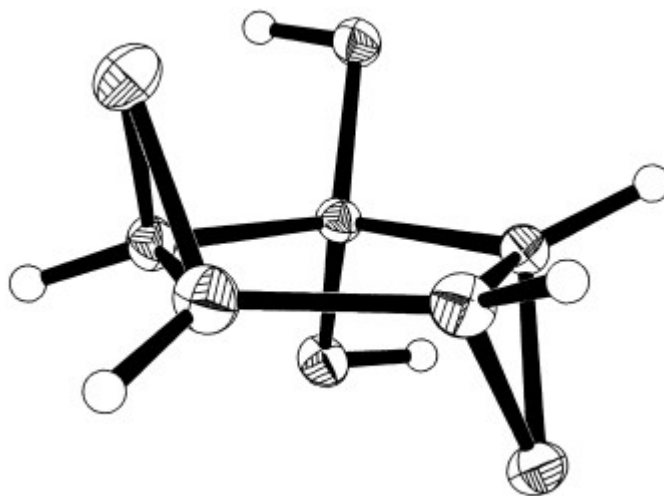


Abb. 89 Röntgenstrukturanalyse des Diols (105)

Durchführung

Vergleicht man die räumliche Anordnung der Moleküle mit denen des entsprechenden Dimethylketals treten die Wechselwirkungen durch Wasserstoffbrückenbindungen deutlich hervor. Das Diol zeigt drei unterschiedliche Wasserstoffbrückenbindungen. Eine Wasserstoffbrückenbindung findet zu einem Epoxid eines benachbarten Moleküls statt, während zwei weitere Wechselwirkungen mit den OH-Gruppen eines gegenüberliegenden Moleküls auftreten.

Der Kristall ist so aufgebaut, daß sich jeweils Stapel des einen Enantiomers (S) neben Stapeln des (R)-Enantiomers anordnen. Die Wasserstoffbrücken liegen immer zwischen einem (S)-Enantiomer und einem (R)-Enantiomer vor. Zudem ist die Verbindung in Schichten aufgebaut. In jeder zweiten Schicht sind Wasserstoffbrückenbindungen vorhanden, wohingegen in der Ebene dazwischen nur van der Waals Kräfte wirksam werden können.

Bei der untersuchten Verbindung handelt es sich um das erste geminale Diol, das in α -Position Epoxi-gruppen enthält.

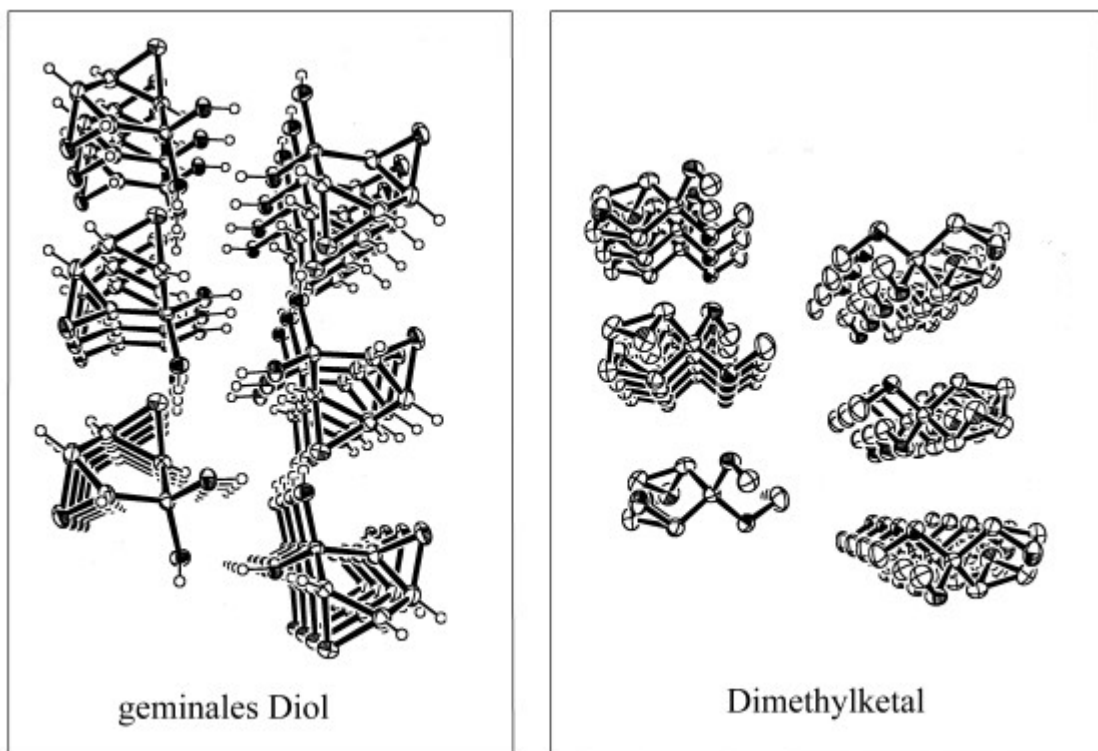


Abb. 90 Röntgenstruktur des Diols (105) und Dimethylketals (82) im Vergleich

2.4.3. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von *trans*-Bisepoxyfulven

2.4.3.1. Kinetische Studien zur Epoxidöffnung

Trans-Bisepoxycyclopentadienon zeichnet sich durch seine große Tendenz aus, mit Wasser das geminale Diol (**105**) zu bilden. Unter anderem ist sicherlich der Abbau der Ringspannung dafür verantwortlich.

Interessant ist, wie sich *trans*-Bisepoxyfulven unter ähnlichen Bedingungen verhält. Das Molekül kann seine Ringspannung nur dadurch verringern, daß die Epoxide geöffnet werden. Sollte jedoch die Ringspannung nach Öffnung des ersten Epoxids stark absinken, müßte der Angriff an das zweite Epoxid langsamer erfolgen und dadurch das mono- geöffnete Produkt als Zwischenstufe in hohen Ausbeuten isoliert werden können.

Ein weiterer, selten beachteter Aspekt zur Reaktivität liegt in der Symmetrie des Moleküls begründet. Da *trans*-Bisepoxyfulven (**32**) C_2 -Symmetrie besitzt, ist es egal, welches der beiden Epoxide zuerst geöffnet wird. Durch Drehen um die C_2 -Achse ist erkennbar, daß die Produkte identisch sind.

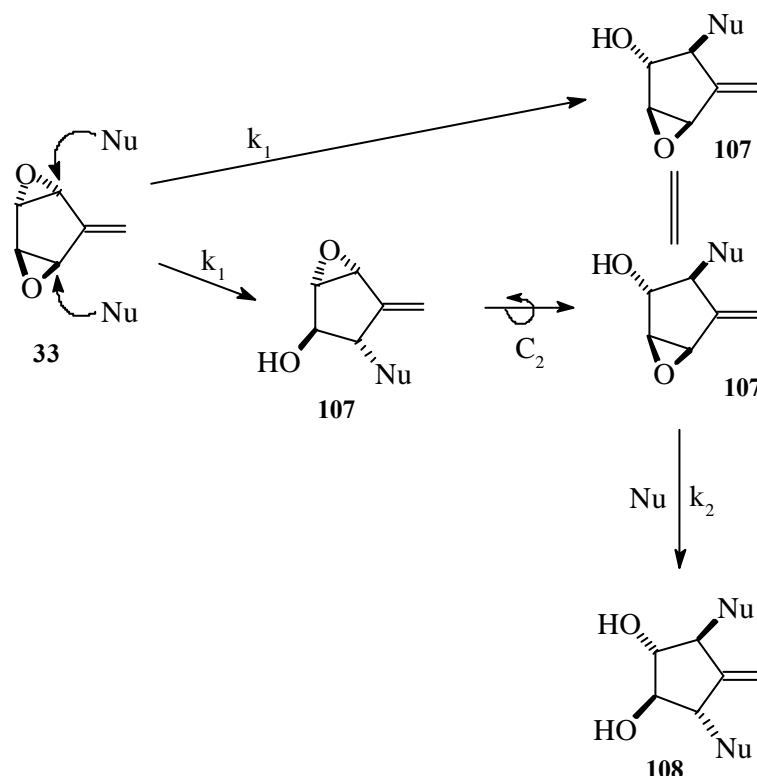


Abb. 91

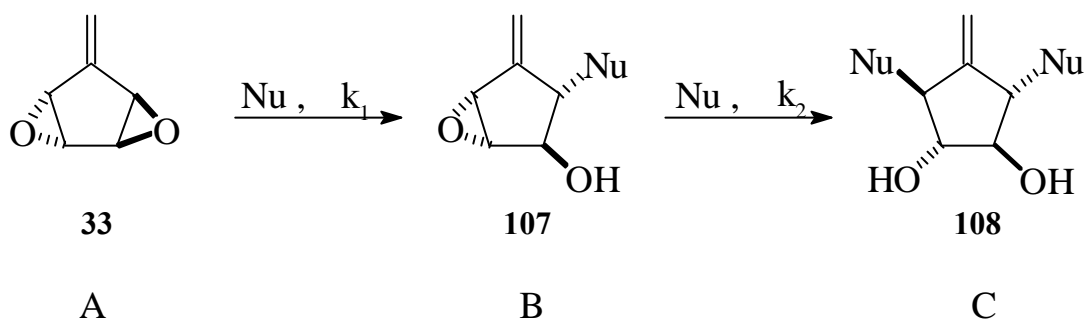
Durchführung

Wenn man davon ausgeht, daß die Aktivierungsenergie für die Öffnung des ersten und zweiten Epoxids in Verbindung (**33**) gleich groß ist, muß aufgrund der Symmetrie die Reaktionsgeschwindigkeit für den ersten Angriff doppelt so groß sein, da der Stoßquerschnitt der Reaktion doppelt so groß ist.

Die Geschwindigkeit einer Reaktion wird durch die Arrheniusgleichung beschrieben. Der Stoßquerschnitt geht in den präexponentiellen Faktor A ein.

$$K = A e^{-(\Delta E_a/RT)}$$

Die Frage ist, wie groß die maximale Ausbeute an Monoepoxid (**107**) ist, wenn davon ausgegangen wird, daß die Aktivierungsenergien für die Öffnung der Epoxide gleich groß sind.



$$k_1 = 2 k_2$$

Abb. 92

Für den Fall, daß das Nucleophil in einem großen Überschuß eingesetzt wird, reagiert das Epoxid nach einem Zeitgesetz *pseudo-erster-* Ordnung. Für diesen Fall sind die Gleichungen für die zeitliche Konzentrationsänderungen von A, B und C unten aufgeführt. In die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 gehen die Konzentrationen des Nucleophils mit ein.

Die maximale Ausbeute an B kann isoliert werden, wenn die Abnahme an A gleich der Zunahme an B ist, bzw. Gleichung 2 gleich Null ist.

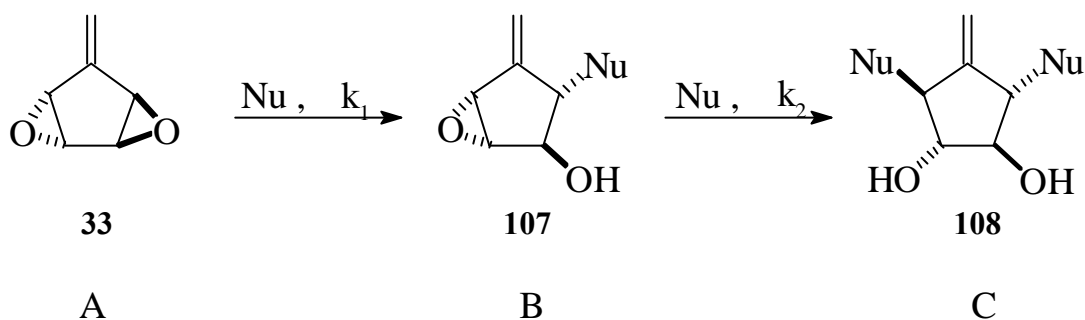
Durchführung

Wenn man davon ausgeht, daß die Aktivierungsenergie für die Öffnung des ersten und zweiten Epoxids in Verbindung (**33**) gleich groß ist, muß aufgrund der Symmetrie die Reaktionsgeschwindigkeit für den ersten Angriff doppelt so groß sein, da der Stoßquerschnitt der Reaktion doppelt so groß ist.

Die Geschwindigkeit einer Reaktion wird durch die Arrheniusgleichung beschrieben. Der Stoßquerschnitt geht in den präexponentiellen Faktor A ein.

$$K = A e^{-(\Delta E_a/RT)}$$

Die Frage ist, wie groß die maximale Ausbeute an Monoepoxid (**107**) ist, wenn davon ausgegangen wird, daß die Aktivierungsenergien für die Öffnung der Epoxide gleich groß sind.



$$k_1 = 2 k_2$$

Abb. 92

Für den Fall, daß das Nucleophil in einem großen Überschuß eingesetzt wird, reagiert das Epoxid nach einem Zeitgesetz *pseudo-erster- Ordnung*. Für diesen Fall sind die Gleichungen für die zeitliche Konzentrationsänderungen von A, B und C unten aufgeführt. In die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 gehen die Konzentrationen des Nucleophils mit ein.

Die maximale Ausbeute an B kann isoliert werden, wenn die Abnahme an A gleich der Zunahme an B ist, bzw. Gleichung 2 gleich Null ist.

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -k_1 A & 1 \\ \frac{dB}{dt} &= k_1 A - k_2 B & 2 \\ \frac{dC}{dt} &= k_2 B & 3\end{aligned}$$

Für die Konzentration an B ergibt sich somit

$$B = \frac{k_1}{k_2} * A \quad 4$$

und da k_1 doppelt so groß ist wie k_2 , ist die Konzentration an B zu diesem Zeitpunkt doppelt so groß ist wie von A. Für die maximale Konzentration an B gilt⁶⁸:

$$B = \left[\frac{k_1}{k_2} \right] - \left[\frac{k_2}{(k_1 - k_2)} \right]$$

Setzt man die entsprechende Werte für k_1 und k_2 in die Gleichung ein, so ergibt sich für die maximale Konzentration an B ein Wert von 50 %. Die Konzentration des Edukts A sollte zu diesem Zeitpunkt gleich der Konzentration C sein.

Diese theoretische Ausbeute ergibt sich einzig aus der Symmetrie der Moleküle und gilt für den Fall, daß die Aktivierungsenergien für die Epoxide gleich groß ist. Es sei erwähnt, daß die Reaktion vereinfacht dargestellt ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit des nucleophilen Angriffs ist stark pH-abhängig. In der Regel wird im sauren Milieu das Epoxid durch Protonierung aktiviert, so das den Reaktionen ein Gleichgewicht vorgelagert ist. Dieses Gleichgewicht hat allerdings keinen Einfluß auf die Höhe der Ausbeuten, sondern lediglich auf die Reaktionsgeschwindigkeit und geht in diesem Fall mit in die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 ein.

Durchführung

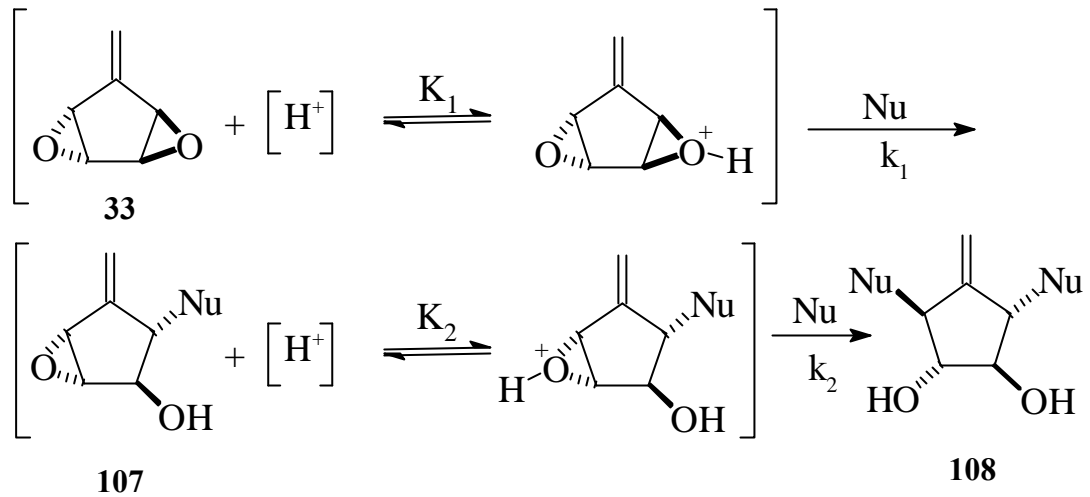


Abb. 93

Die Kinetik des Bisepoxyfulvens wurde mittels 1H -NMR-Spektroskopie verfolgt. Untersucht wurde die Reaktion des Alkens (33) in D_2O als Lösungsmittel.

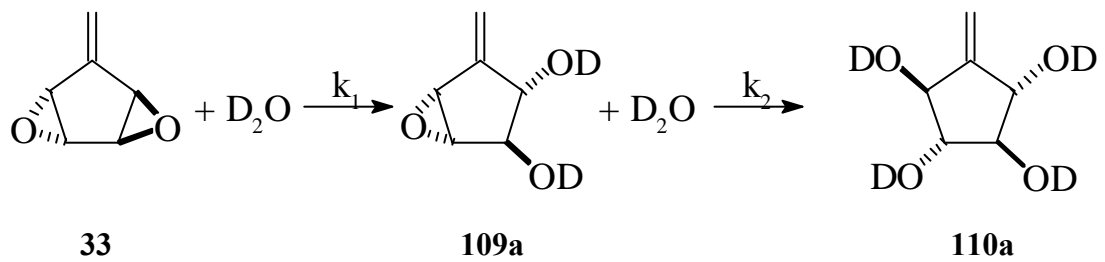


Abb. 94

Über die Integrale der Alken- und Epoxidsignale wurden die Konzentrationen ermittelt. Die Reaktion erfolgte bei einer Temperatur von $20\text{ }^\circ\text{C}$ und wurde über 16 Tage verfolgt. Die Ergebnisse der Messungen sind in Abb. 95 dargestellt.

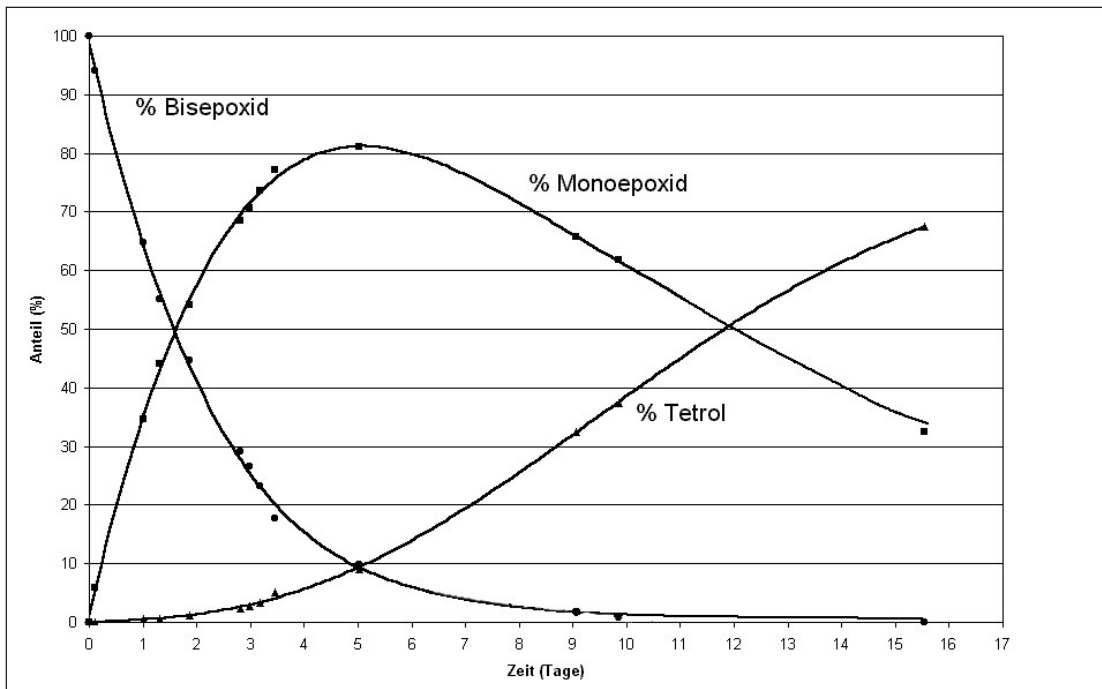


Abb. 95

Aus Abb. 95 ist zu entnehmen, daß die maximale Konzentration an Monoepoxid nach fünf Tagen erreicht ist und etwa 80 % beträgt. Die Konzentration des Eduktes beträgt zu diesem Zeitpunkt noch etwa 10 %. Wie aus Gleichung 4 zu entnehmen ist, ist das Verhältnis der Konzentrationen von Monoepoxid (**109a**) zu Edukt gleich den Geschwindigkeitskonstanten k_1 zu k_2 und demnach k_1 acht mal so groß wie k_2 .

$$\frac{B}{A} = \frac{k_1}{k_2} = 8 \text{ (ermittelt)}$$

$$= 2 \text{ (aus Symmetriebetrachtung)}$$

Aus der C_2 -Symmetrie ergab sich ein Verhältnis von zwei. Daraus resultiert, daß die Öffnung des ersten Epoxids vier mal schneller erfolgt als die des zweiten Oxirans.

Dieses Ergebnis ist ein deutlicher Befund für die anfängliche Überlegung, daß das Bisepoxid unter einer hohen Ringspannung steht. Prinzipiell sollte es demnach möglich sein, das Monoepoxid in guten Ausbeuten isolieren zu können. Voraussetzung ist, daß die Reaktionen langsam genug ablaufen, was in einzelnen Fällen durch Kontrolle des pH-Wertes und der Reaktionstemperatur zu realisieren sein sollte.

Durchführung

Diese Untersuchungen lassen den Baustein (**33**), in anderem Zusammenhang, als ein vielversprechendes Synthone für weitere Derivatisierungen im Rahmen der Pharmaforschung interessant erscheinen.

Mit Methoden der kombinatorischen Chemie werden heute systematisch in kurzer Zeit hunderte neuartige Moleküle für Screening-Tests synthetisiert. Hierbei werden verschiedene Bausteine durch einfache Reaktionen mit einem "Trägermolekül" verbunden.

In diesem Fall wäre denkbar, das Epoxid mit einem Nucleophil zu öffnen, anschließend ein Elektrophil an die Hydroxygruppe anzubinden, um daraufhin mit dem zweiten Epoxid ebenso zu verfahren. Man hätte so die Möglichkeit, vier unterschiedliche Reste auf einfache Art und Weise zu kombinieren. Nicht berücksichtigt ist, daß die Doppelbindung ebenfalls als Verknüpfungsstelle dienen kann, was die Zahl möglicher Produkte weiter erhöht.

2.4.3.2. Synthese des Diols (**109b**) und Tetrols (**110b**)

Neben den kinetischen Untersuchungen erschien es wichtig, das Diolepoxid (**109b**) in präparativen Mengen zu synthetisieren. Dazu wurde *trans*-Bisepoxyfulven in destilliertem Wasser fünf Tage bei 20 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert und der entstandene Feststoff durch Säulenchromatographie gereinigt. Der farblose Feststoff konnte in 78% iger Ausbeute isoliert werden.

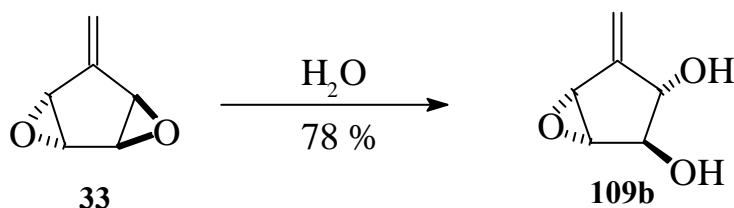


Abb. 96

Im ¹H-NMR-Spektrum, aufgenommen in CDCl₃, treten die Protonen der beiden Hydroxygruppen als scharfe Signale bei 2.5 und 3.2 ppm auf. Eine Besonderheit ist, daß beide Protonen der Hydroxy-Gruppen große ²J-Kopplungen von 10.6 und 4.9 Hz aufweisen, was ansonsten selten zu beobachten ist.

Nach der Synthese des Diols (**109b**) stand als nächster Schritt die Öffnung des zweiten Epoxids zum Tetrol (**110b**) an. Wie in Abb. 95 zu erkennen ist, bildet sich mit der Zeit das Tetrol als Nebenprodukt bei der Synthese des Diols. Durch Erhöhen der Reaktionstemperatur läßt sich *bis*-Epoxyfulven (**33**) in das Tetrol in kurzer Zeit überführen. Hierzu wird die Substanz in VE-Wasser auf 80 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann das Tetrol quantitativ isoliert werden.

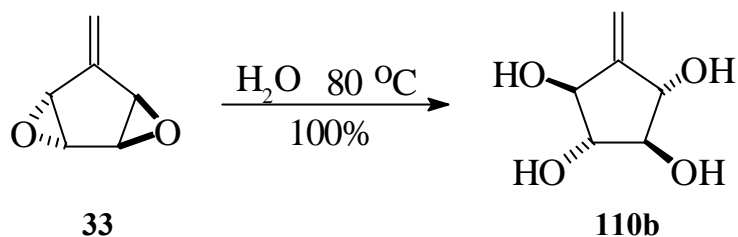


Abb. 97

Um zu klären, ob das zweite Epoxid ebenfalls in allylischer Position geöffnet wird, wurde das Tetrol mit Essigsäureanhydrid in das Tetraacetat überführt, welches gaschromatographisch untersucht wurde. Auf einer chiralen Säule zeigte das Chromatogramm zwei Signale im Verhältnis 1:1, so daß es sich bei dem gebildeten Produkt um eine racemische Verbindung handeln mußte. Wäre die Öffnung des zweiten Epoxids nicht, wie erwartet, in allylischer Position erfolgt, wäre als Produkt das *meso*-Tetrol (**111**) entstanden. Im GC wäre in diesem Fall nur ein Signal zu beobachten gewesen.

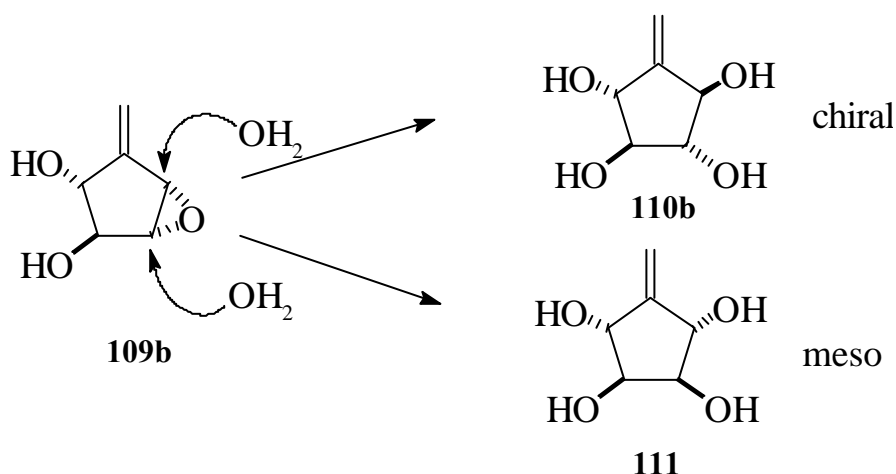


Abb. 98

Durchführung

2.4.3.3. Studien zur Umlagerung des Diols (109b)

Bei dem Diol (**109b**) handelt es sich um ein kleines, hochfunktionalisiertes Molekül. Es beinhaltet sowohl einen Allyl-Alkohol als auch ein Allyl-Epoxid, die sich für unterschiedliche Reaktionen eignen. Ebenso bietet sich die enthaltene α -Hydroxy-epoxid-Einheit sowie das vicinale Diol für unterschiedliche Reaktionen an.

In Hinblick auf die Synthese funktionalisierter Cyclopentanoole bzw. der Synthese von Carbanucleosiden war von großem Interesse, ob sich der Allyl-Alkohol umlagern läßt.

Im wasserfreien Milieu ist im stark Sauren die Bildung eines Allyl-Kations denkbar, welches durch das frei werdende Wasser angegriffen werden kann. Das Resultat dieser Reaktion wäre entweder das Edukt oder der umgelagerte Allyl-Alkohol (**112**).

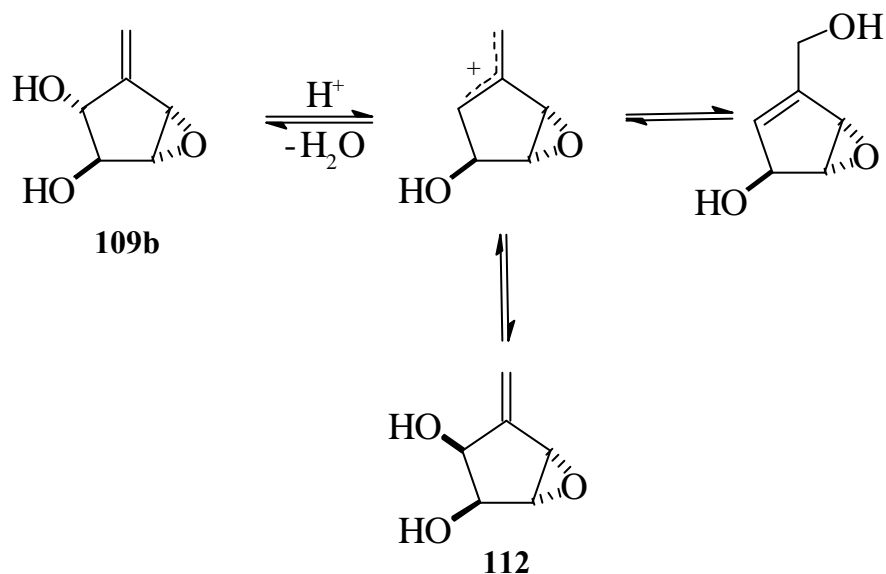


Abb. 99

Um die Öffnung des Epoxids mit Wasser zu verhindern, erfolgten alle Versuche in getrockneten Lösungsmitteln. Es mußte darauf geachtet werden, daß der nucleophile Charakter der Säuren wenig ausgeprägt ist, so daß der Angriff auf das Epoxid vermieden werden kann. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß durch Protonierung des Epoxids im wasserfreien Milieu eine Zwischenstufe durchlaufen werden kann, welche die erhoffte Umlagerung verhindern könnte.

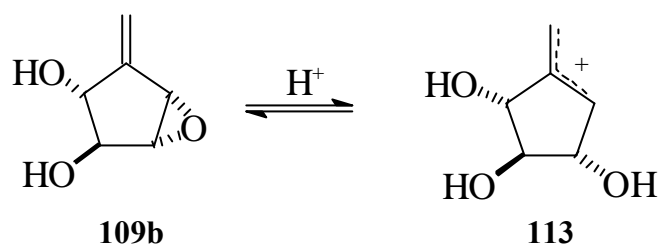


Abb. 100

Tatsächlich führte keiner der Versuche zur Isolierung eines umgelagerten Produktes. Entweder konnte das Produkt zurückgewonnen werden, oder das Edukt zersetzte sich. In zwei Fällen konnte die Bildung geringer Mengen des Tetrols (**110b**) nachgewiesen werden, was durch Spuren Wasser im Reaktionsansatz verursacht worden sein könnte. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 dargestellt.

Säure	Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebniss
PPTS (5 mol %)	DMF	48 h / 70 °C	kein Umsatz
PTS (5 mol %)	DMF	48 h / 70 °C	kein Umsatz
H ₃ PO ₄ (5 mol %)	CH ₂ Cl ₂	48 h / 40 °C	kein Umsatz
H ₃ PO ₄ (5 mol %)	DMF	24 h / 40 °C	Zersetzung
HF (5 mol %)	CH ₂ Cl ₂	24 h / 40 °C	Zersetzung
H ₂ SO ₄ (5 mol %)	DMSO	24 h / 20 °C	Zersetzung
HBF ₄ (5 mol %)	Diethylether	48 h / 20 °C	Zersetzung

Tab. 8

Im Gegensatz zum Diol sollte eine Umsetzung mit dem Tetrol mit weniger Schwierigkeiten verbunden sein. In diesem Fall kann auf getrocknete Lösungsmittel verzichtet werden. Dies hat den Vorteil, daß bei dieser Verbindung auch im wäßrigen Medium gearbeitet werden kann. Da Wasser die größte Dielektrizitätskonstante aller Lösungsmittel aufweist⁶⁹, und somit das Allyl-Kation besonders gut stabilisiert würde, bestanden begründete Hoffnungen, bessere Ergebnisse zu erzielen.

Durchführung

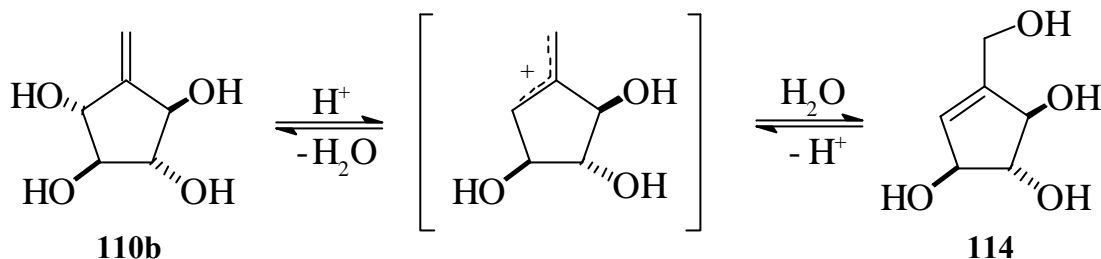


Abb. 101

Jedoch konnte weder mit PTS, noch mit verd. Schwefelsäure durch zwölfstündiges Rühren bei 20 °C eine Umsetzung beobachtet werden. Es wurde lediglich das Edukt isoliert. Auch alle Versuche, in organischen Lösungsmitteln eine Umlagerung bei erhöhten Temperaturen zu realisieren, scheiterten. Bei Verwendung konzentrierter Mineralsäuren konnte lediglich eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Entweder findet keine Ausbildung der Allylkationzwischenstufe statt, oder die Lage des Gleichgewichts ist auf der Seite des Eduktes verschoben, so daß eine Produktbildung nicht beobachtet werden kann. Die durchgeführten Versuche sind in Tab. 9 aufgeführt

Säure	Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebnis
HCl (5 %)	H ₂ O	20 °C / 24 h	keine Reaktion
HCl (20 %)	H ₂ O	70 °C / 24 h	keine Reaktion
H ₂ SO ₄ (5 %)	H ₂ O	20 °C / 24 h	keine Reaktion
H ₂ SO ₄ (20 %)	H ₂ O	20 °C / 24 h	Zersetzung
H ₂ SO ₄ (5 %)	DMSO	20 °C / 24 h	Zersetzung
PTS	DMF	20 °C / 24 h	keine Reaktion
PTS	DMF	120 °C / 24 h	Zersetzung

Tab. 9

Da alle Versuche der Umlagerung scheiterten, wurde als letztes versucht, über eine Hetero-Cope-Umlagerung zu entsprechend geschützten Cyclopentanol zu gelangen.

Durch Synthese des geschützten Tetraacetats stünde eine Verbindung zur Verfügung, die eine Hetero-Cope-Umlagerung zum gewünschten Produkt eingehen kann.

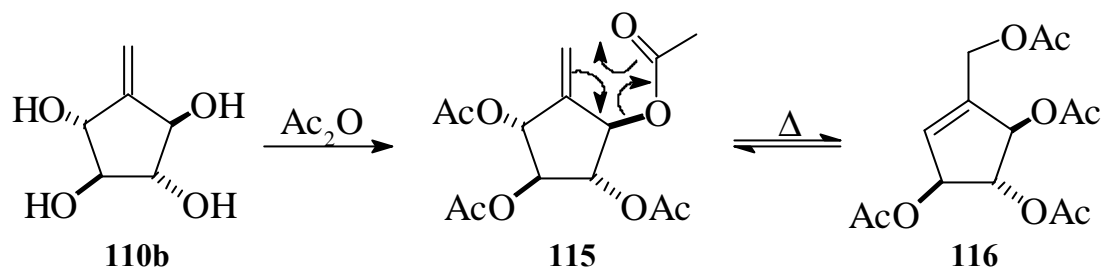


Abb. 102

In der Literatur sind in diesem Zusammenhang übergangsmetallkatalysierte Umlagerungen von Allylacetaten beschrieben. Unter Verwendung von Quecksilbertrifluoracetaten findet die Equilibrierung zum Teil bereits bei Raumtemperatur statt. *Trost et. al.* beschreiben beispielsweise die Umlagerung des Allyl-Esters (**117**) unter milden Bedingungen.⁷⁰

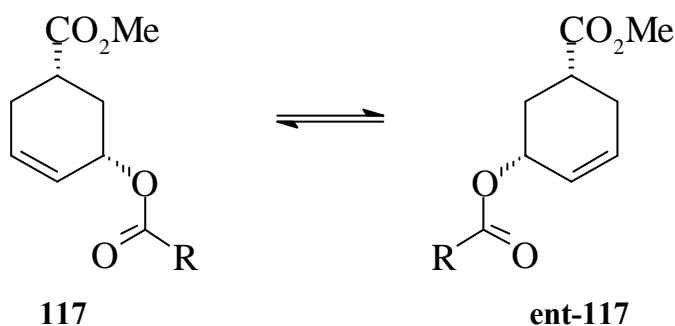


Abb. 103

Durch Verwendung von Palladium(II)-chlorid-Komplexen mit Acetonitril konnten die Ergebnisse noch verbessert werden. So beschreibt *J. Nokami* die Umlagerung des unten abgebildeten Acetats unter Palladium(II)-chlorid Katalyse.⁷¹

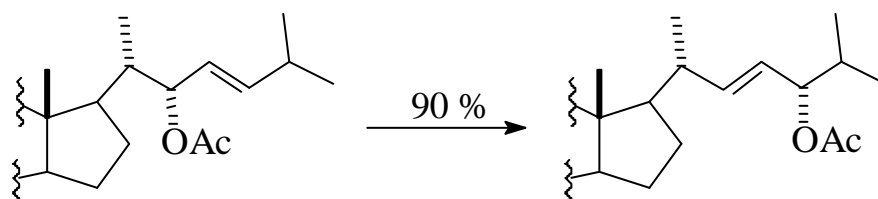


Abb. 104

Eine ausführliche Übersicht über katalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerungen ist von *L. E. Overman* erschienen.⁷²

Durchführung

Die Überführung in das Tetraacetat (**115**) gelang glatt in 90 %iger Ausbeute durch Umsetzung des Tetrols (**110b**) mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Die Umlagerung wurde in verschiedenen aprotischen Lösungsmitteln wie THF, Dichlormethan und Toluol untersucht. Als Katalysatoren wurde Quecksilbertrifluoracetat und $\text{Pd(II)Cl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ verwendet. Im Gegensatz zu den zahlreichen literaturbeschriebenen Umsetzungen konnte bei keinem der Versuche ein neues Produkt isoliert werden.

Vergleicht man die beschriebenen erfolgreichen Synthesen, so fällt auf, daß in keinem Fall das Alken in α -Position zum Acetat substituiert ist. Ist dies der Fall, so scheint die sterische Beeinflussung eine Reaktion zu verhindern. *Golding* und *Pierpoint* beschreiben den mißlungenen Versuch der Umsetzung des Allyl-Acetat **118**.⁷³

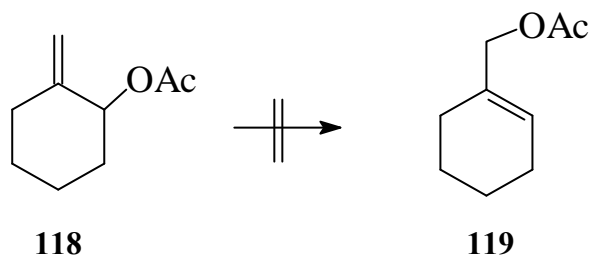


Abb. 105

Daraufhin wurden die Bemühungen zur Umlagerung des Diolepoxids sowie des Tetrols bzw. des Acetats eingestellt. Zur Vervollständigung stand in diesem Zusammenhang noch die Untersuchung des Verhaltens des Diols im alkalischen Milieu an.

2.4.3.4. Untersuchung zur Payne-Umlagerung des Epoxidiols (**109b**)

Wie unter 2.4.3.3 aufgeführt, handelt es sich bei dem Diol um ein hoch funktionalisiertes System. Unter anderem enthält es ein α -Hydroxyepoxid, das im basischen Milieu eine Payne-Umlagerung eingehen kann.⁷⁴

Die Untersuchung dieser Umlagerung ist in zweierlei Hinsicht interessant, einerseits zur Ausweitung des Reaktionspotentials des Diols (**109b**) und andererseits zur Untersuchung, ob das Edukt im basischen beständig ist.

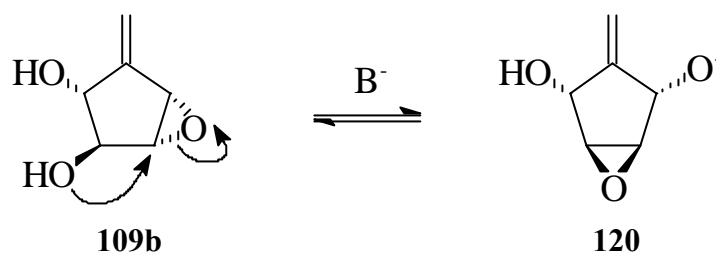


Abb. 106

Nicht außer Acht gelassen werden darf die Möglichkeit, daß enantiomerenreines Edukt im Fall einer Payne-Umlagerung racemisieren kann. Auf den ersten Blick erscheint die Möglichkeit unwahrscheinlich, daß ein Molekül mit vier Stereozentren unter Basenkatalyse racemisiert. Jedoch würde in diesem Fall eine achirale Zwischenstufe durchlaufen, die für die Racemisierung verantwortlich wäre.

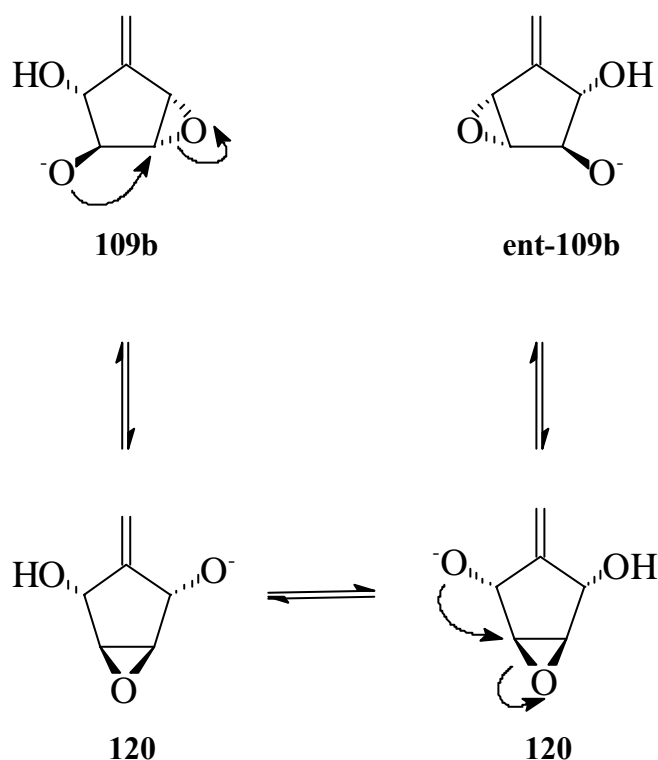


Abb. 107

In der Literatur werden unter anderem die Umsetzungen bei 20 °C in wäßriger NaOH beschrieben, was in diesem Fall, aufgrund der Instabilität des Allyl-Epoxids nicht sinnvoll ist. Unter Verwendung von einem Äquivalent *tert.*-Butyllithium in THF wurden die ersten Syntheseveruche durchgeführt, wobei die Reaktionszeit bei 20 °C bis zu 24 Stunden betrug. Nach extraktiver Aufarbeitung konnte im ¹H-NMR-Spektrum neben isoliertem Edukt kein Hinweis auf das Umlagerungsprodukt

Durchführung

festgestellt werden. Eventuell wird bevorzugt die benachbarte Hydroxygruppe deprotoniert, welche jedoch keine Payne-Umlagerung eingehen kann. Die Verwendung von zwei Äquivalenten *tert.*-Butyllithium führten zum gleichen Resultat; eine Umsetzung konnte nicht beobachtet werden. Argumentiert werden könnte, daß das Gleichgewicht weit auf der Seite des Eduktes liegt, und somit die Payne-Umlagerung stattfindet, jedoch das Produkt nicht nachgewiesen werden kann. MNDO-Rechnungen zeigen für beide Verbindungen nahezu gleiche Standardbildungsenthalpien, so daß unter Gleichgewichtsbedingungen beide Produkte isolierbar sein sollten.

Um die Reaktion im Fall einer Umlagerung auf die Seite des achiralen Diolepoxids zu verlagern, wurde mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Idee war, das *bis*-Alkoholat zu generieren, welches nach Umlagerung durch Chelatisierung des Gegenions stabilisiert wird.

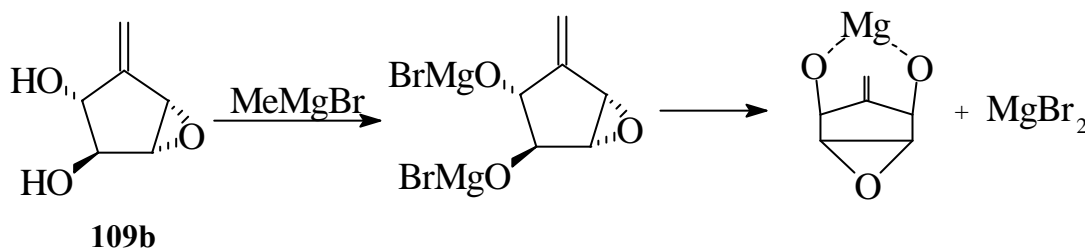


Abb. 108

Bei den durchgeführten Reaktionen konnte auch in diesem Fall ausschließlich das Edukt isoliert werden.

Eventuell wird das *bis*-Anion, aufgrund von elektrostatischen Effekten nicht ausgebildet. Des weiteren ist denkbar, daß das Anion der allylständigen Hydroxygruppe durch das *syn*-ständige Oxiran stabilisiert wird, so daß die Hydroxygruppe in 3-Position nicht in das Anion überführt werden kann.

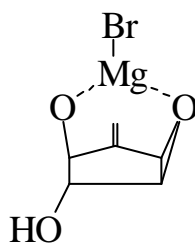


Abb. 109

Es wäre zu erwarten gewesen, daß die sterisch weniger gehinderte Hydroxygruppe bei einer Deprotonierung bevorzugt wird.

Ob die Hydroxygruppe in zwei-Position tatsächlich die Aktiviertere ist, wurde durch eine kurze Synthesesequenz geklärt.

Durch Umsetzung des Diols mit einem Äquivalent Mesylchlorid sollte die reaktivere Hydroxygruppe in das Mesylat überführt werden. Durch Behandeln des Reaktionsgemisches mit Base wird die "leavinggroup" unter Ausbildung des Oxirans wieder in das Bisepoxid überführt.

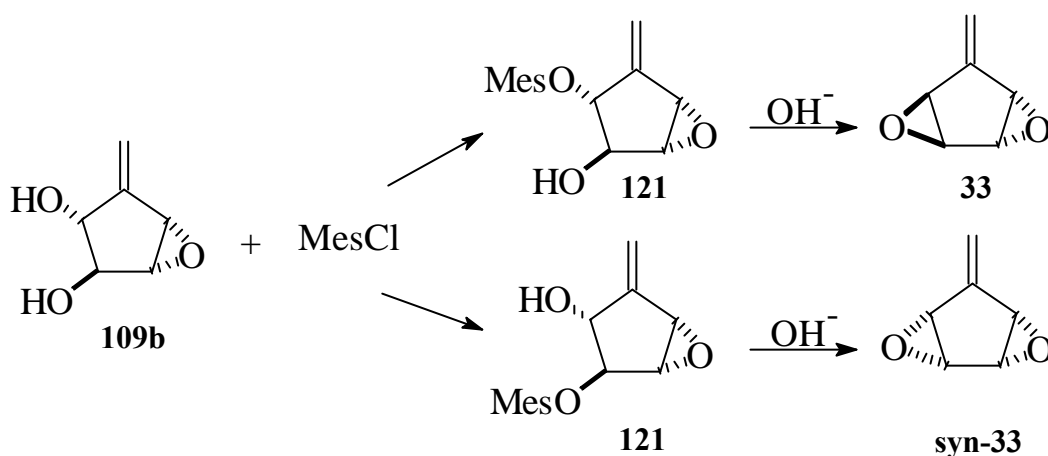


Abb. 110

Über diese Sequenz bildet sich entweder das schon bekannte *trans*-Bisepoxyfulven (**33**), oder, wenn aus sterischen Gründen die Hydroxygruppe in 3-Position bevorzugt mesyliert würde, das *cis*-Bisepoxyfulven (syn-**33**).

Die Synthesesequenz wurde einerseits gewählt, um auf elegantem Wege das noch unbekannte *meso*-Epoxid (syn-**33**) zu synthetisieren, und andererseits um auch kleinste Mengen des jeweils anderen Produktes nachweisen zu können. Allein die Identifizierung und Charakterisierung des entstehenden Mesylats wäre nicht ausreichend gewesen.

Durch gute Detektierbarkeit und eine einfache Struktur der NMR-Spektren der Epoxyfulvene sollten die Isomere auch in kleinsten Mengen identifizierbar sein.

In einer Eintopfsynthese wurde das Diol zuerst mit einem Äquivalent Mesylchlorid in das entsprechende Derivat überführt und nach Befreien vom Lösungsmittels das Bisepoxid synthetisiert.

Durchführung

Als einziges Produkt konnte das schon bekannte *trans*-Bisepoxyfulven (**33**) isoliert werden. Es gab ansonsten keinerlei Hinweise, daß sich das *syn*-Epoxid gebildet hatte, was in Übereinstimmung zu den Beobachtungen aus den Versuchen zur Payne-Umlagerung steht.

2.4.3.5. Reduktion von *trans*-Bisepoxyfulven (**33**)

Um das Reaktionsverhalten von (**33**) weiter zu untersuchen, wurde in Analogie zu den bereits beschriebenen nucleophilen Öffnungen der Epoxide, die Reduktion zum C₂-symmetrischen Diol durchgeführt.

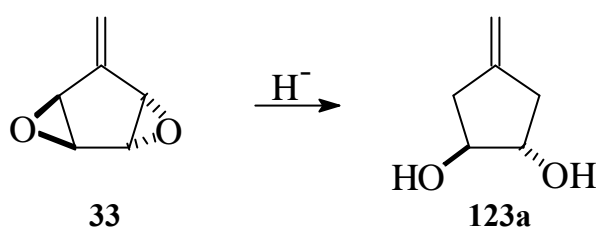


Abb. 111

In der Literatur sind zahlreiche Artikel zur Reduktion von Epoxiden zu Alkoholen erschienen.⁷⁵ Zur Reduktion von Allyl-Epoxiden unter Erhalt der Doppelbindung wird in den meisten Fällen Lithium-Aluminiumhydrid verwendet.⁷⁶

Die Reaktion wurde so durchgeführt, daß das Epoxid bei 0°C mit einem Überschuß von LiAlH₄ reduziert wurde. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte neben einem neuen Produkt kein Edukt mehr an. Nach extraktiver Aufarbeitung wurde zur Charakterisierung ein ¹H- und ¹³C- NMR-Spektrum aufgenommen.

Erstaunlicherweise zeigten die Spektren, daß es sich bei der isolierten Verbindung um ein Gemisch zweier Substanzen handelt. Über die Integrale der olefinischen Protonen wurde ein Verhältnis von 1 : 3 ermittelt. Die Hauptkomponente ist laut NMR-Spektrum das erwartete C₂-symmetrische Diol (**123a**), welches vier Signale im ¹³C-NMR-Spektrum zeigt.

Das Nebenprodukt ist eine unsymmetrische Verbindung, die ebenfalls ein exocyclisches Olefin und zwei CH₂-Gruppen enthält. Die Auswertung der Daten ergab, daß es sich bei dem Nebenprodukt um *trans*-2,4-Dihydroxy-methylcyclopentan (**123b**) handelt.

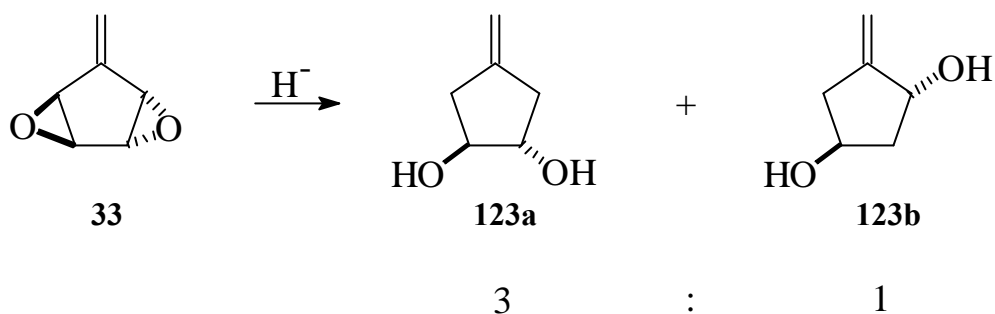


Abb. 112

Demnach erfolgt die Reduktion des zweiten Epoxids nicht in Allyl-Stellung. Zu erwarten wäre, daß nach Reduktion des ersten Epoxids die Bildung des Alkoholats in 3-Stellung den Angriff an das zweite Epoxid in 4-Stellung aufgrund sterischer und elektrostatischer Abstoßung behindert.

Da anders als im Sechsring, bei einem fast planaren Fünfring keine 1,3-diaxialen Wechselwirkungen auftreten, wird das Nebenprodukt wohl durch intramolekulare Hydridübertragung entstanden sein.

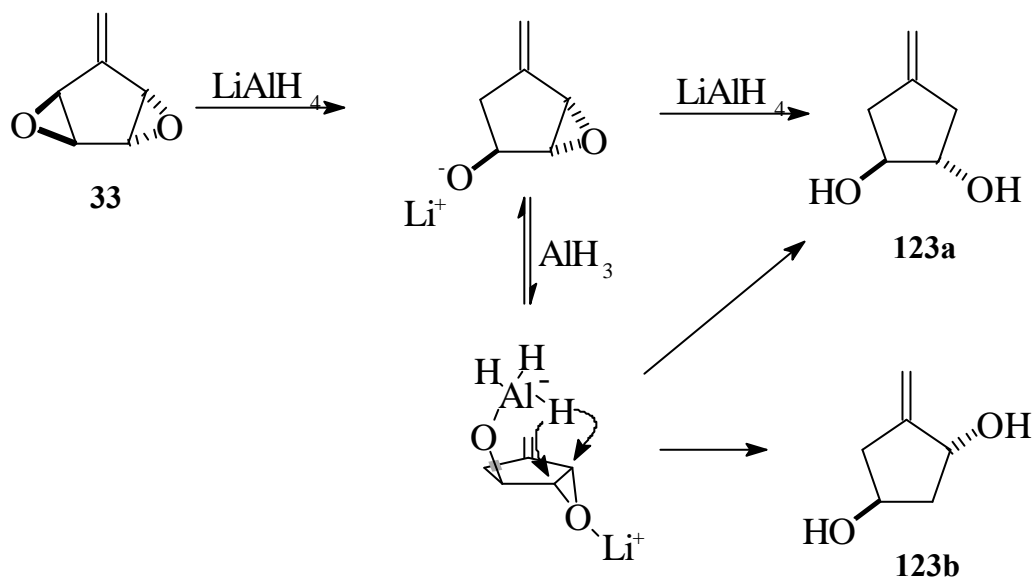


Abb. 113

Die Tatsache, daß sich bei dieser Reaktion keine weiteren Produkte gebildet haben, läßt nicht den Schluß zu, daß auch bei der durchlaufenen Zwischenstufe die Möglichkeit einer Payne-Umlagerung eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Anders als unter 2.4.3.4 beschrieben, wird bei der Reduktion auf jeden Fall das Epoxy-alkoholat gebildet. Durch anschließende Payne-Umlagerung, gefolgt von der Epoxidreduktion könnte ebenfalls das Nebenprodukt (**123b**) entstanden sein.

Durchführung

Daß das zweite Nebenprodukt nicht beobachtet werden konnte, schließt das Auftreten des Umlagerungsproduktes nicht aus.

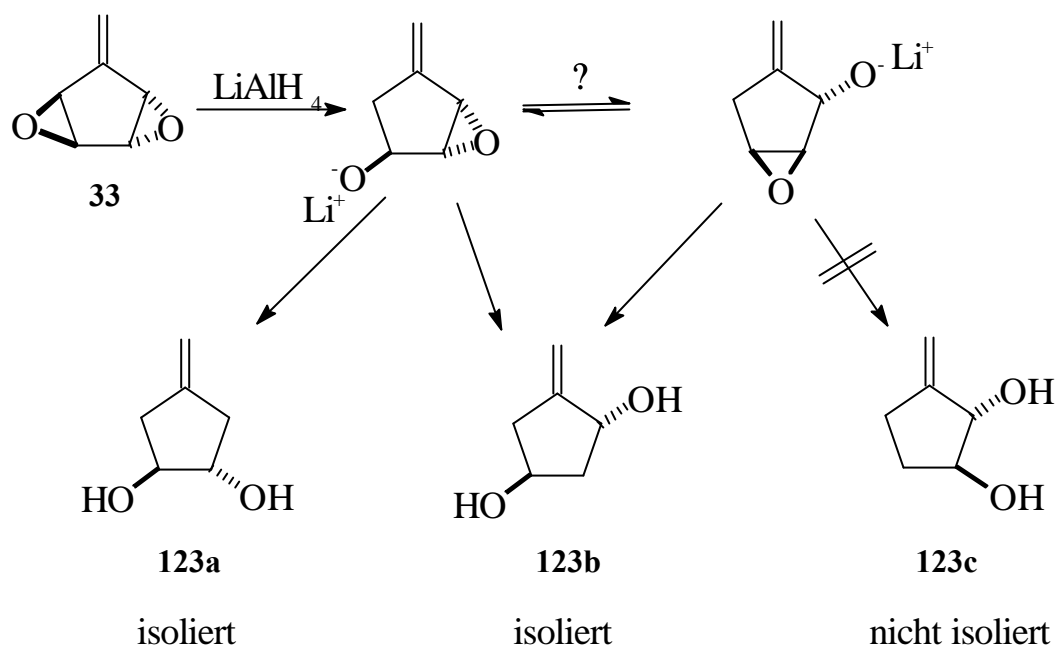


Abb. 114

Um sterische Effekte als Ursache für die Bildung des Nebenproduktes auszuschließen, war geplant, das Bisepoxid mit einem großen voluminösen Nucleophil zu öffnen. Sollten sterische Faktoren bei der Differenzierung zwischen der 2- und 3-Position verantwortlich sein, so müßte der Effekt verstärkt auftreten. Bisher wurden außer Hydrid nur Sauerstoffnucleophile zur Öffnung des Epoxids verwendet.

Durch Identifizierung und Quantifizierung der Produkte aus der Umsetzung des Epoxids mit Bromwasserstoff als Nucleophil, sollte die Tendenz der sterischen Hinderung der Hydroxygruppe abgeschätzt werden können.

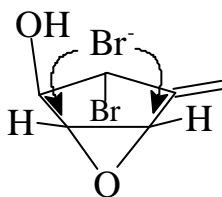


Abb. 115

2.4.4. Umsetzung von *trans*-Bisepoxyfulven (**33**) mit Bromwasserstoff

Die Öffnung des Epoxids erfolgte bei tiefen Temperaturen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure. Nach extraktiver Aufarbeitung zeigte das Dünnschichtchromatogramm sowie die NMR- Spektren ein Produkt. Als einzig isolierte Verbindung war das Dibromid (**124**) entstanden.

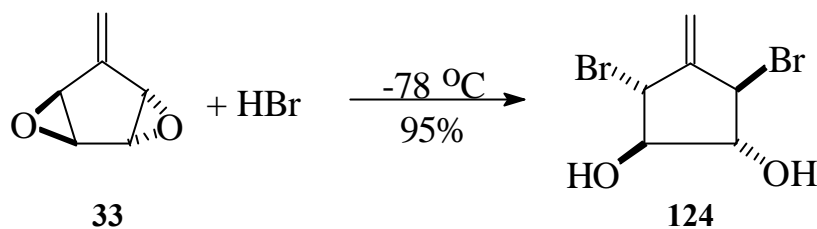


Abb. 116

Somit erscheint für die Bildung des Nebenprodukts bei der Reduktion des Bisepoxids ausschließlich die intramolekulare Reduktion, wie in Abb. 113 dargestellt, verantwortlich zu sein.

2.5. Weitere Synthesen funktionalisierter Cyclopentane

2.5.1. Synthese eines funktionalisierten Cyclopentanpents

Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten im Hinblick auf die Öffnung der Epoxide des *trans*-Bisepoxyfulvens (**33**) bot sich die Synthese eines geschützten Hydroxymethylcyclopentanol an. Zum einen bietet der Baustein für nachfolgende Arbeiten ein zusätzliches Reaktionsspektrum. Zum anderen soll mit der Synthese überprüft werden, ob die Instabilität des Benzylphosphats (**92**) tatsächlich durch die Phosphatgruppen verursacht wurde.

Wenn gezeigt werden kann, daß ein strukturell sehr ähnliches Cyclopentanol stabil ist, ist dies ein zusätzliches Indiz, die Ursache der Zersetzung den Benzylphosphatgruppen in Verbindung (**92**) zuzuschreiben. In Analogie zu der Umsetzung von *trans*-Bisepoxyfulven mit Dibenzylphosphat war daher die Öffnung

Durchführung

mit Benzylalkohol geplant. Erwartet werden konnte, daß dementsprechend die *cis*-Dihydroxylierung des Produktes gelingen sollte.

Abgesehen davon ist bis heute keine elegante Synthese eines an den Positionen 2- und 5 geschützten Hydroxymethylcyclopentanpentols beschrieben.⁷⁷

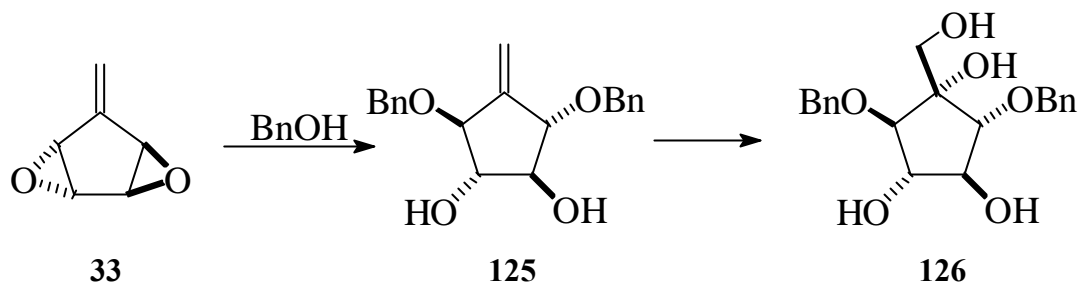


Abb. 117

2.5.1.1. Umsetzung mit Benzylalkohol

Die Umsetzung erfolgte in Benzylalkohol mit Kaliumbenzylat, das durch Zugabe von zwei Äquivalenten Kalium in situ gebildet wurde. Nach Zutropfen des Epoxids konnte das Produkt nach zwei Tagen Rühren in 90 %iger Ausbeute isoliert werden. Die Reaktion kann ebenso unter Säurekatalyse bei Verwendung von PPTS in Benzylalkohol durchgeführt werden.

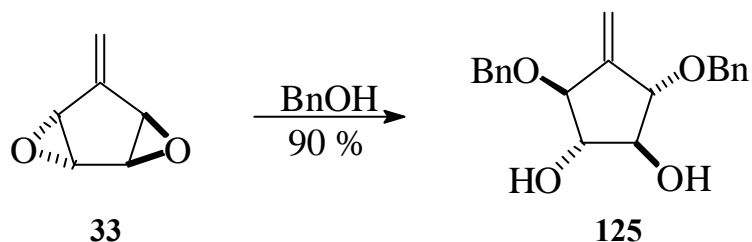


Abb. 118

2.5.1.2. Umsetzung zum geschützten Hydroxymethyl-cyclopentanpentol

Die *cis*-Dihydroxylierung des Alkens (**33**) wurde in Analogie der unter Abschnitt 2.3.4 beschriebenen Umsetzung des geschützten Phosphats (**91**) durchgeführt. In einem Zweiphasen-System reagiert der Dibenzylalkohol innerhalb kurzer Zeit unter Verwendung katalytischer Mengen Rutheniumtrichlorid zu einem neuen Produkt. Nach reduktiver Aufarbeitung läßt sich ein bei 112°C schmelzender Feststoff isolieren.

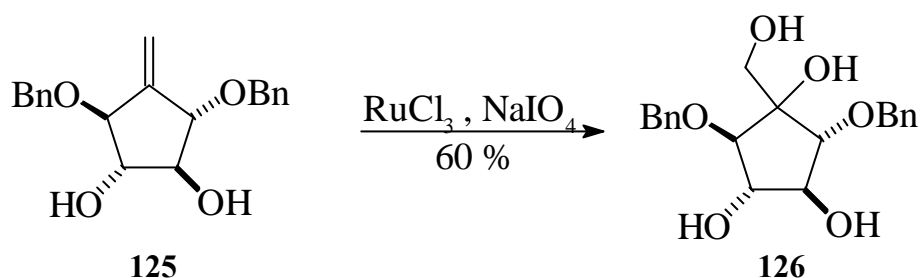


Abb. 119

Bei dem synthetisierten Tetrol (**126**) handelt es sich, wie erwartet, um eine stabile Verbindung. Dies stützt die These, daß die Instabilität des strukturanalogen Bisphosphats (**92**), wie in Abschnitt 2.3.4 beschrieben, auf die Phosphatgruppen zurückgeführt werden kann.

2.5.2. Umwandlung der Carbonylfunktion von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon

Im Hinblick auf weiterführende Synthesen wurde im folgenden untersucht, in wieweit sich das Keton mit Nucleophilen umsetzen läßt. Wie bereits gezeigt werden konnte, gelingt die Umsetzung zum Alken durch eine Wittigreaktion, sowie die Reaktion zu Acetalen in guten Ausbeuten.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften dieses Ketons, stand die Frage offen, ob es sich mit Nucleophilen in gewohnter Art und Weise umsetzen läßt. Im Rahmen dieser Arbeit war zusätzlich von Interesse, ob sich die Carbonylfunktionalität zum entsprechenden Alkohol reduzieren läßt und inwieweit sie sich zur Einführung einer Seitenkette eignet.

Bei der Reduktion des Ketons können prinzipiell zwei Probleme auftreten. Einerseits die Reduktion der Epoxidgruppen, was durch geeignete Wahl des Reduktionsmittels und der Bedingungen vermieden werden sollte.

Als zweites besteht auch bei diesem System die Möglichkeit einer Payne-Umlagerung.

2.5.2.1. Reduktion zu *trans*-Bisepoxycyclopentadienol (**127**)

Erste Versuche, das Keton mit Lithium-aluminium-hydrid bei tiefen Temperaturen umzusetzen, führten zu einem nicht weiter charakterisierten Produktgemisch, da es sich laut Dünnschichtchromatogramm um sehr polare Produkte handelt. Wie aus

Durchführung

Reaktionen mit Lithium-Alanat bekannt, werden schon bei tiefen Temperaturen außer dem Keton ebenfalls die Epoxidgruppen reduziert.⁷⁸

Literaturbekannt sind Reduktionen der Carbonylfunktionalität von α -Epoxiketonen unter Verwendung von Zinkborhydrid.⁷⁹

Zinkborhydrid läßt sich leicht als etherische Lösung herstellen, indem Zinkchlorid mit Natriumborhydrid in Ether gerührt wird und nach der Reaktion das abgeschiedene Kochsalz unter Luftausschluß abfiltriert wird. An Luft reagiert Zinkborhydrid unter Selbstentzündung, weswegen hierbei mit gewisser Vorsicht gearbeitet werden muß.

Die Reduktion von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (**32**) mit Zinkborhydrid führt zu einem Feststoff, der sich im Vakuum sublimieren läßt. Nach Auswertung der analytischen Daten handelt es sich um den erwarteten Alkohol.

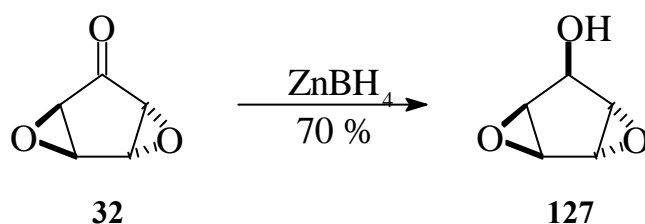


Abb. 120

Aufgrund der C_2 -Symmetrie entsteht bei der Reduktion nur ein Produkt. Die NMR-Spektren des Rohprodukts belegen die Bildung des Alkohols (**127**). Wäre der Reduktion eine Payne-Umlagerung gefolgt, sollten im ^{13}C -NMR-Spektrum eine weitere Verbindung mit drei Signalen erscheinen. Durch die Umlagerung sollte sich der achirale *cis*-Bisepoxyalkohol (**128**) bilden.



Abb. 121

Beobachtet werden konnte diese Verbindung jedoch nicht, so daß davon ausgegangen werden kann, daß auch in diesem Fall keine Umlagerung stattgefunden hat.

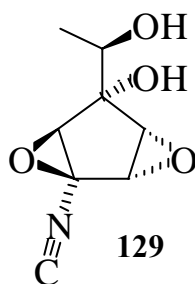
Liegt das Gleichgewicht jedoch weit auf der Seite des Eduktes, läßt sich das *cis*-Bisepoxid (**128**) nicht nachweisen.

Tatsächlich ergibt sich aus MNDO-Rechnungen, daß die Standardbildungsenthalpie von (**127**) ca. 2 kcal / mol niedriger ist als die von (**128**).

Wenn angenommen wird, daß die errechneten Werte richtig sind, liegt das Gleichgewicht nur zu ca. 2 % auf der Seite des *cis*-Epoxids (**128**). Diese Konzentration kann im NMR-Spektrum nicht mehr nachgewiesen werden. Ausgeschlossen werden kann die Umlagerung daher nicht.

2.5.2.2. Einführung einer geschützten Hydroxymethyl-Seitenkette

In Anlehnung an die Synthese von Carbanucleosiden und IP₃-Analoga sollte exemplarisch untersucht werden, ob in das System eine Hydroxymethyl-Seitenkette eingeführt werden kann. Interessant erschien die Synthese auch, da bekannt war, das strukturverwandte Epoxide pharmakologische Wirksamkeit zeigen, indem sie in die Melanin-Biosynthese des Seidenwurms *Bombyx mori* eingreifen.⁸⁰



Trichoviridin

Abb. 122

Zur Auswahl stehen viele Reaktionsmöglichkeiten von C-1 Synthonen. Erste Syntheserversuche mit Pivaloyl-Iod-Methylester als Synthon schlugen allerdings fehl. Erfolgreicher schienen Umsetzungen mit Methyl-*tert.*-butylether zu verlaufen. Dieses Reagenz stellt eine preiswerte Alternative zu vielen gängigen C-1 Bausteinen dar.⁸¹

Unter Verwendung von Kalium-*tert.*-butylat und *n*-BuLi war die Addition des Bausteins an die Carbonylfunktion gedacht. Die Reaktion verlief zu einem einheit-

Durchführung

lichen Produkt in 70 %iger Ausbeute. Allerdings handelte es sich nicht um das gewünschte Produkt. Addiert wurde Isobutenylat an die Carbonylfunktion, das durch Abspalten von Methanol und Überführung in das Anion als Nucleophil fungieren kann.

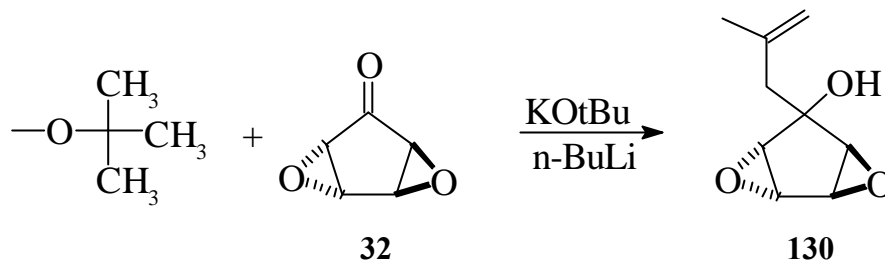


Abb. 123

Durch Variation der Reaktionsbedingungen und Verwendung von tert.-Butyllithium statt n-BuLi konnte der geplante Reaktionsverlauf realisiert und das entsprechende Produkt in 65 %iger Ausbeute isoliert werden.

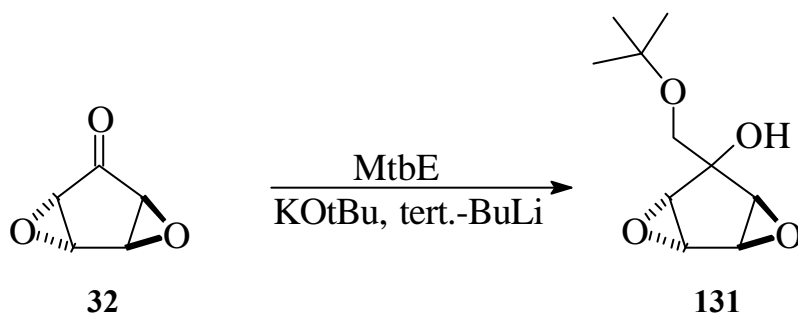


Abb. 124

Somit konnte gezeigt werden, daß das Keton, ohne Öffnung der Epoxide, auf verschiedene Art und Weise umgesetzt werden kann. Sowohl die Reduktion als auch der nucleophile Angriff von Carbanionen sowie die Acetalbildung konnten realisiert werden. Einzig die Wittigreaktion führte anfänglich zu Problemen, konnte jedoch durch Variation der Bedingungen ebenfalls realisiert werden.

III. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein Zugang zu Carbanucleosiden, ausgehend von Cyclopentenon bzw. 4-Acetoxy-cyclopentenon untersucht. Im Mittelpunkt stand die photochemische Einführung der Hydroxymethyl-Seitenkette über geeignete Synthone.

Über 4-Acetoxy-cyclopentenon gelang die Synthese eines neuen Synthesebausteins, der für weitere Reaktionen über eine photochemische Michaeladdition von 1,3-Dioxolan synthetisiert wurde.

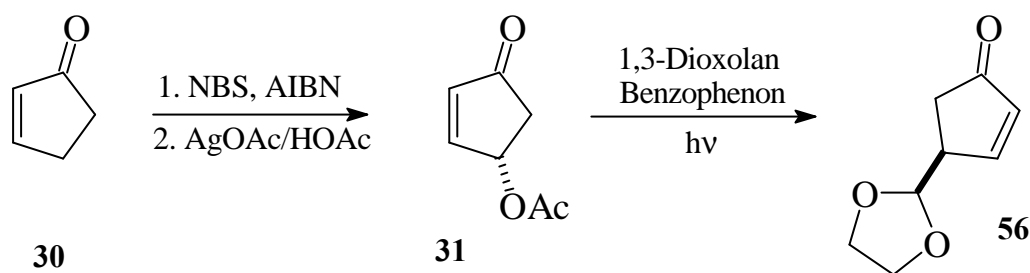


Abb. 125

Die nachfolgend geplanten Umsetzungen scheiterten letztlich an der Entschützung des Acetals, auch wenn die vorherigen Reaktionen erfolgreich realisiert werden konnten.

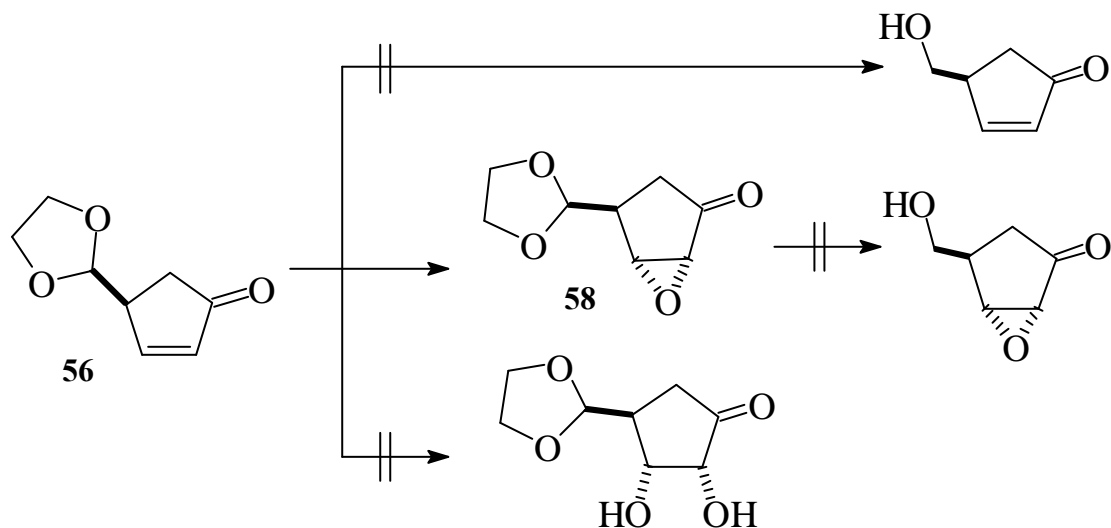
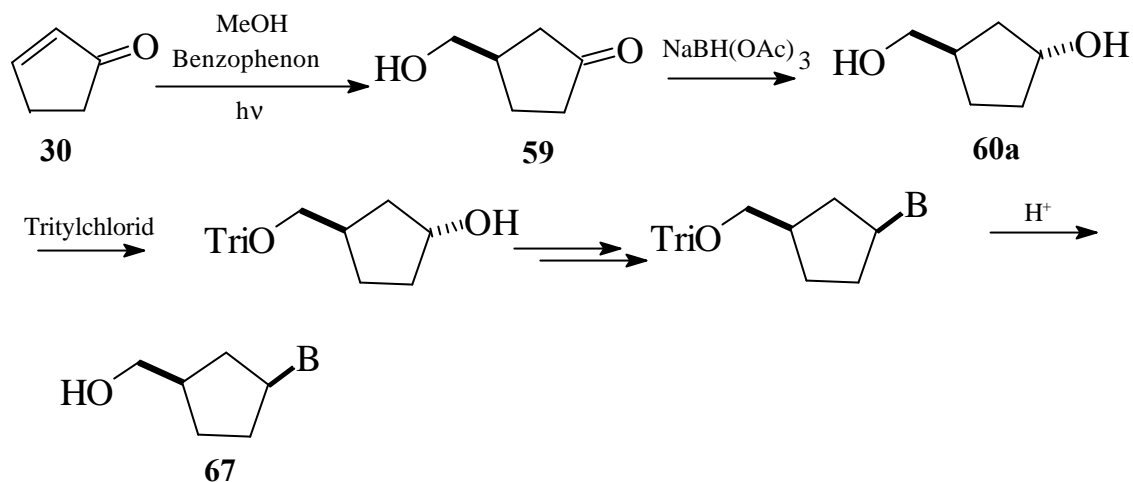


Abb. 126

Für die Synthese der Nucleosidanaloga stellte die Freisetzung sowie Reduktion des Aldehyds jedoch einen entscheidenden Schritt dar.

Zusammenfassung und Ausblick

Eine elegante und kurze Synthese von 3,4-Dideoxy-6-carba-adenin gelang ausgehend von Cyclopentenon durch die photochemische Umsetzung mit Methanol. Nach anschließender stereoselektiver Reduktion konnte in drei weiteren Schritten das geschützte Nucleosid synthetisiert werden, dessen Freisetzung anschließend ohne Probleme bewerkstelligt werden konnte.



B = Base

Abb. 127

Neben der Synthese von Carbanucleosiden stand im Mittelpunkt dieser Arbeit die Darstellung und das Reaktionsverhalten von *trans*-Bisepoxyfulven, eines neuen zentraler carbocyclischen Synthesebausteins. Wie im Fall der Carbanucleoside diente als preiswertes Edukt Cyclopentenon. Über 4-Bromcyclopentenon gelang in einer bis heute noch nicht beschriebenen dreistufigen Eintopfsynthese die Darstellung von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (32).

Die Synthese gelingt ebensogut durch die Umsetzung von 4-Acetylcyclopentenon mit Natriumhypochlorit-Lösung, wodurch auch leicht, ausgehend von enantiomerenreinem Edukt, das Zielsystem (32) enantiomerenrein gewonnen werden kann.

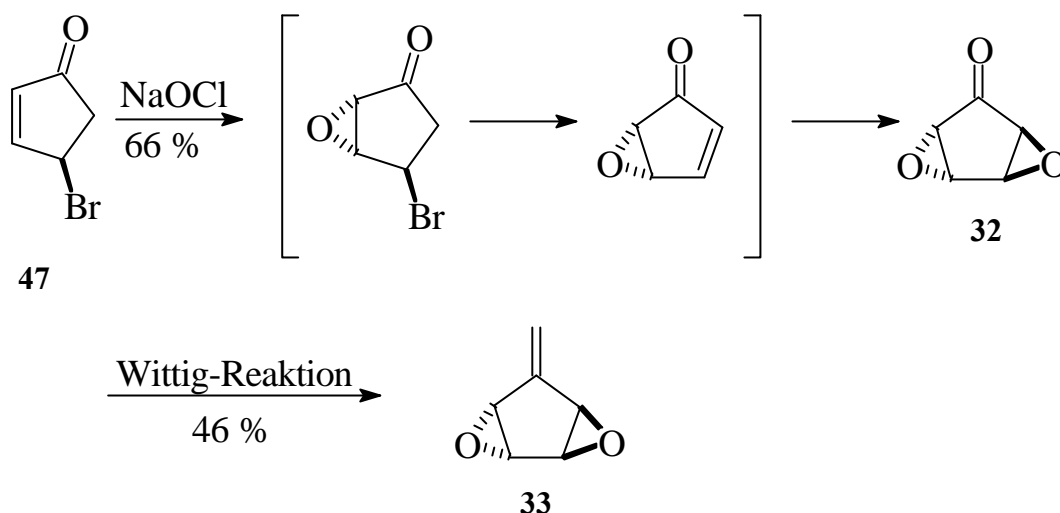


Abb. 128

Das Zielsystem, *trans*-Bisepoxyfulven(**33**), läßt sich durch eine Wittigreaktion aus dem Keton generieren.

Diese Synthesesequenz erlaubt erstmalig die Darstellung präparativer Mengen von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (**32**). Die einzige beschriebene Synthese dieser Substanz erfolgt in sieben Stufen und erlaubt lediglich die Darstellung geringster Mengen.

Entgegen den eigenen Beobachtungen wurde die Verbindung in der Literatur als instabil beschrieben. Da über das Keton (**32**) so gut wie nichts bekannt war, wurde ebenfalls das synthetische Potential dieses interessanten Bausteins untersucht.

Die Carbonylgruppe ließ sich leicht in Ketale überführen. Mit Wasser reagiert das Keton (**32**) zu einem stabilen geminalen Diol (**105**), dessen Röntgenstrukturanalyse mit der entsprechenden Aufnahme des Dimethylketals (**82**) verglichen wurde. Es handelt sich um eines der wenigen gem. Diole, an dem erfolgreich eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte. Aufgrund der ungewöhnlichen Stabilität des geminalen Diols wurde versucht, die Gleichgewichtskonstante in Lösung zu bestimmen. Gestützt durch semiempirische Rechnungen und Vergleich mit Literaturdaten fluorierter Ketone handelt es sich um eines der stabilsten Diole in Bezug auf die Gleichgewichtskonstante.

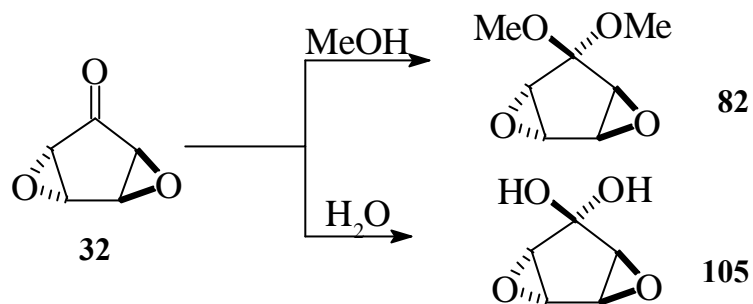


Abb. 129

In analoger Weise lässt sich das racemische Keton (32) mit R(-)-Mandelsäure zu den beiden Diastereomeren (84) und (85) umsetzen.

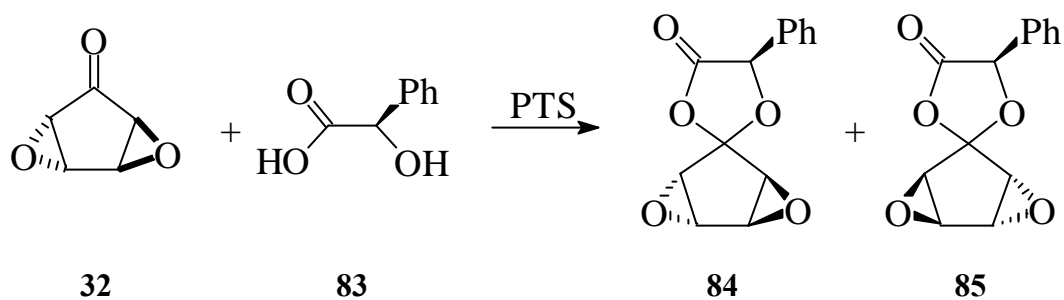


Abb. 130

Das Ketal (84) kristallisiert als Nadeln aus und lässt sich von dem in Pulverform anfallenden Diastereomer (85) trennen. Die Freisetzung des enantiomerenreinen Ketons erfolgt durch basische Abspaltung der Mandelsäure mit methanolischer KOH-Lösung.

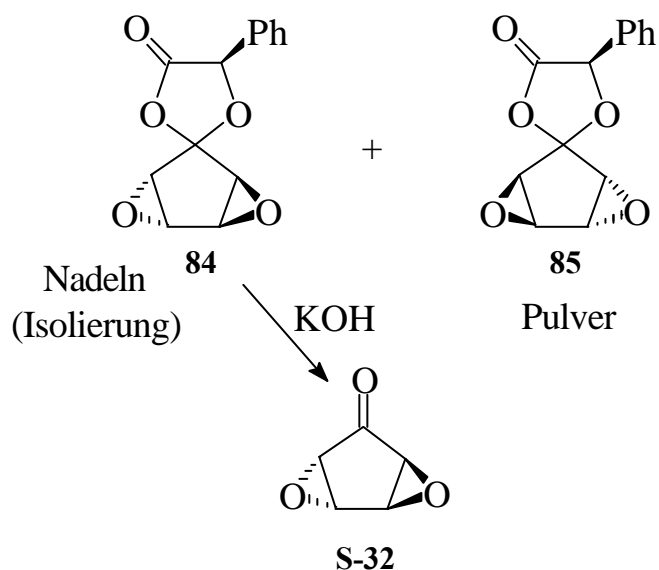


Abb. 131

Die Umsetzung des Ketons mit Mandelsäure bietet nach Trennung der Diastereomeren und Abspaltung des Auxilliars einen eleganten Zugang zum enantiomerenreinem Keton (**32**).

Sowohl aus dem Keton (**32**) als auch aus *bis*-Epoxyfulven (**33**) läßt sich eins der drei möglichen Stereoisomere des noch unbekanntes *tris*-Epoxyfulven synthetisieren.

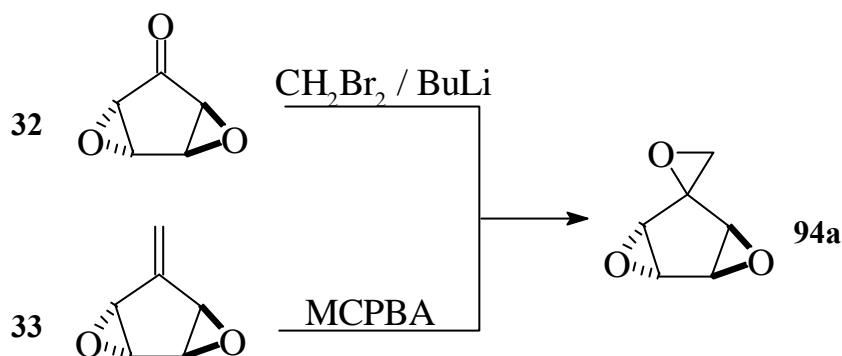


Abb. 132

Neben *tris*-Epoxyfulven (**94a**) diente vor allem *bis*-Epoxyfulven (**33**) als Ausgangsmaterial zur Synthese funktionalisierter Cyclopentane. Unter anderem war ein Ziel die Darstellung phosphorylierter Cyclopentane, die ebenso wie Inositolphosphat analoge in Hinblick auf ihre physiologische Wirksamkeit untersucht werden sollten.

Die Synthese ausgehend von *trans*-Bisepoxyfulven führt nach Umsetzung mit Dibenzylphosphat zum phosphorylierten Cyclopentanol (**91**), dessen Doppelbindung weiter funktionalisiert wurde. Das primäre Ziel bestand in der Überführung in das Diol (**92**) mit anschließender Phosphorylierung der primären Hydroxy-Gruppe.

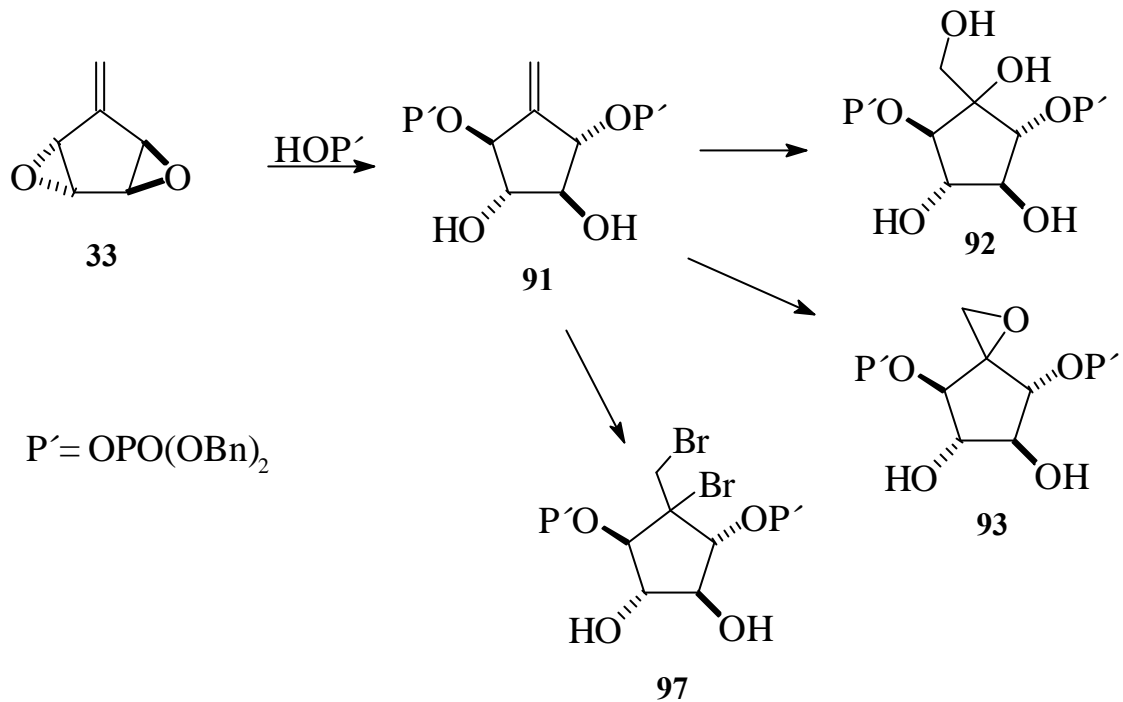
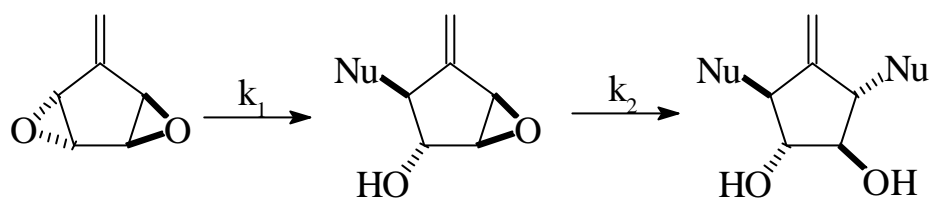


Abb. 133

Des weiteren gelang sowohl die Überführung in das Epoxid (**93**) als auch in das Dibromid (**97**). Das geschützte Diphosphat (**92**) ist eine instabile Verbindung, die sich unter Abspaltung von Benzylalkohol in eine Vielzahl unterschiedlicher Produkte zersetzt. Um stabile Verbindungen handelt es sich jedoch bei dem Epoxid (**93**) und Dibromid (**97**), die für weitere Syntheseversuche verwendet wurden. Neben der Synthese funktionalisierter Diphosphate konnte die Einführung einer dritten Phosphatgruppe jedoch nicht realisiert werden.

Das *bis*-Epoxyfulven (**33**) wurde im weiteren Verlauf der Arbeit hinsichtlich seines Potentials für zukünftige Synthesen untersucht. Insbesondere die sukzessive Öffnung beider Epoxidringe stellten einen zentralen Punkt der Untersuchung dar. Durch kinetische Untersuchungen der Epoxidöffnung konnte eindeutig gezeigt werden, daß der Erstangriff eines Nucleophils, vermutlich aufgrund der hohen inneren Spannung des Moleküls, acht mal schneller erfolgen kann als der Angriff auf das zweite Oxiran. So ist es gelungen, das monogeöffnete Epoxid in hohen Ausbeuten isolieren zu können.



33

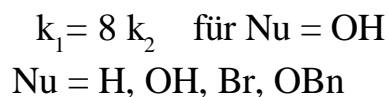


Abb. 134

Sowohl das Diol (**109b**) als auch das Tetrol (**110b**) wurden dahingehend untersucht, ob sie im sauren oder basischen Milieu stabil sind oder sich eventuell zu Produkten umlagern könnten, die im Rahmen der Synthese von Carbanucleosiden von Interesse sein könnten. Beide Verbindungen zeigten aber keine Tendenz sich in irgend einer Art und Weise umzulagern.

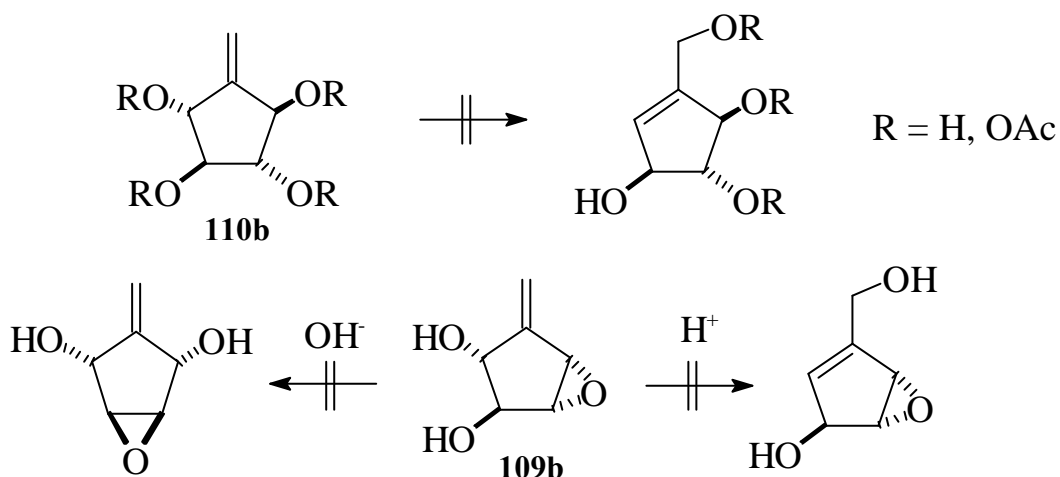


Abb. 135

Der einfache und kurze Zugang zu *trans*-Bisepoxycyclopentadienon und *trans*-Bisepoxyfulven ermöglichen erstmals die Ausarbeitung ganz neuer Synthesestrategien zur Darstellung hochfunktionalisierter Cyclopentaneole und stellen damit eine sehr gute Ergänzung der bisherigen Synthesemöglichkeiten dar.

Das unbekannte allgemeine Reaktionsverhalten dieser Verbindungen sowie das von Folgeprodukten konnten in dieser Arbeit erstmals beschrieben werden.

IV. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

Reaktionen, in denen luft- oder feuchtigkeits-empfindliche Substanzen Verwendung finden, wurden in getrockneten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Verwendung inertisierter und zum Teil entgaster Lösungsmittel durchgeführt. Als Inertgas wurde Stickstoff oder Argon verwendet. Die Zugabe von Feststoffen fand im Schutzgasgegenstrom oder per Schlencktechnik unter Verwendung von Stickstoff oder Argon statt.

1.1 Chromatographie

1.1.1 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kiesel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumplatten der Firma E. Merk verwendet. Die Detektion UV absorbierender Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter einer UV-Lampe. Zur Bestimmung anderer Verbindungen wurde in der Regel ein Sprühreagenz aus Vanillin / Schwefelsäure verwendet oder die Platten in einer Iodkammer entwickelt. Erfolgte die Detektion auf andere Art und Weise, ist dies an entsprechender Stelle vermerkt.

1.1.2 Präparative Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel 60 (Korngröße 40 - 63 µm) der Firma E. Merk aus Darmstadt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische werden in den Versuchsvorschriften aufgeführt. Je nach Art des verwendeten Säulentyps lag das Verhältnis von Substanz zu Kieselgel bei 1/30 bis 1/100.

1.1.3 Gaschromatographie

Geräte:

Gaschromatographen:	Shimadzu GC-14A
Säule (GC 1):	25m Kapillarsäule SE 52
Säule (GC 2):	25m Kapillarsäule Cyclodex-beta-I/P
Detektoren:	FID
Intergratoren:	Shimadzu Typ Cr-5a
Temperaturprogramm (Programm 1):	60 °C / 0 min. / 2 °C pro min. / 300 °C
Temperaturprogramm (Programm2):	90 °C / 2 min. / 0.5 °C pro min. / 180 °C

Bei Verwendung anderer Temperaturprogramme ist dies an entsprechender Stelle in den Vorschriften vermerkt.

1.2. Spektroskopie

1.2.1. Infrarotspektroskopie

Die Spektren wurden mit einem Spektromerter 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen.

1.2.2. Massenspektroskopie

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 311A der Firma Varian aufgenommen

1.2.3. NMR-Spektroskopie

Die Aufnahmen der NMR-Spektren erfolgte mit einem Spektrometer ARX 400 und AC 200 der Firma Bruker. Die verwendeten Lösungsmittel sind an entsprechender Stelle in den Vorschriften vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard, angegeben.

Experimenteller Teil

1.3. Elementaranalyse

Der Mikroelementaranalysator 240B der Firma Perkin-Elmer wurde zur Elementaranalyse verwendet.

1.4. Röntgenstrukturanalyse

Die Ermittlung der Molekülstrukturen erfolgte mit dem Gerät AED 1 von Siemens unter Verwendung von MoK_α -Strahlung.

An dieser Stelle gilt mein Dank Frau I. Möller und Herrn Dr. C. M. Weissshuhn für die Aufnahmen der NMR-Spektren. Frau J. Köster, Frau I. Möller und Frau B. Pongratz für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn R. Radon für die Aufnahme der Elementaranalysen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. D. J. Brauer für die Aufnahmen der Röntgenstrukturanalysen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Klima, in dem diese Arbeit entstanden ist. Insbesondere gilt mein Dank meinen Laborkollegen Michael Kirschbaum und Michael Hahn. Hervorheben möchte ich Herrn Oliver Block und Herrn Helmut Tölle, die durch zahllose Diskussionen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Herrn Oliver Herd danke ich unter anderem für die Korrektur dieser Arbeit und meinen übrigen Freunden und Bekannten für ihre Unterstützung jeglicher Art.

2. Versuchsdurchführungen

4-Brom-2-cyclopentenon (47)

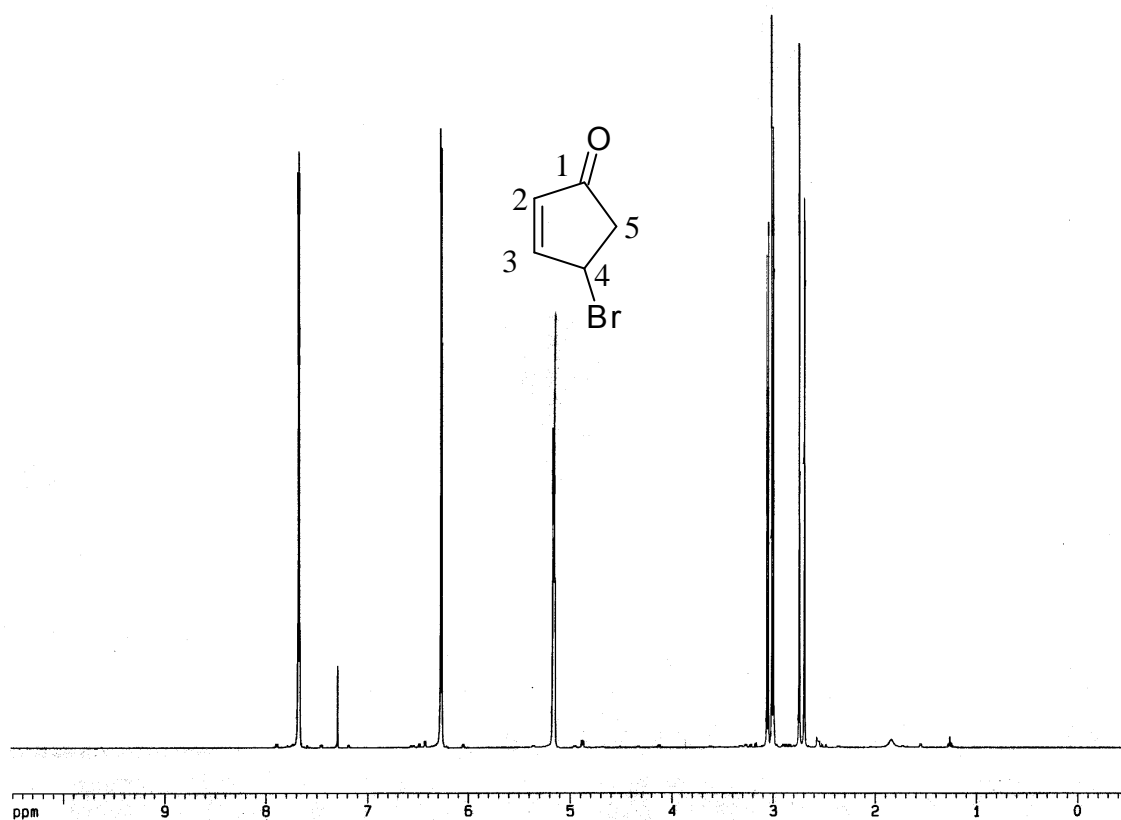
0.36 mol (29.5 g) 2-Cyclopentenon werden in 300 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 0.36 mol (64.1 g) N-Bromsuccinimid versetzt. Nach Zugabe von 6.1 mmol (1.0 g) α,α' -Azodiisobutyronitril (AIBN) wird 75 min zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit verfärbt sich die Suspension leicht rötlich. Anschließend wird im Eisbad abgekühlt, wobei das entstandene Succinimid an der Oberfläche schwimmt. Das Succinimid wird abgesaugt und fünf mal gründlich mit eiskaltem Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit Eiswasser und anschließend einmal mit verd. Natriumthiosulfatlösung extrahiert. Nach anschließender Extraktion mit ges. Natriumchlorid-Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das gelbe Öl bei 0.1 mbar über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Das Produkt wird unter Stickstoff im Tiefkühlschrank bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Ausbeute: 48.7 g (84%) leicht gelbes Öl .

Sdp.:43-45 $^{\circ}\text{C}$ (0.1 mmHg)

GC [Programm 1]: 3.0 min

$R_f = 0.75$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 ppm (dd, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, CH-3), 6.26 (dd, ³J = 5.6 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1H, CH-2), 3.00 (m, 1H, CH-4), 2.72 (dd, ³J = 19.6 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, CH₂-5_{trans}), 2.67 (dd, ³J = 19.6, ³J = 1.7, 1H CH₂-5_{cis}).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 204.4 ppm (s, C-1), 162.2 (d, C-3), 134.7 (d, C-2), 44.8 (t, C-5), 42.6 (d, C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 162 (10, M⁺), 81 (100, M⁺ - Br), 51 (75, M⁺ - C₂H₃Br).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹ (w, olef. CH), 2960 und 2990 (w, aliph. CH), 1720 (s, C=O), 1580 (s, C=C). Weitere Intensive Banden 1400, 1350, 1180, 920, 790.

4-Acetoxy-2-cyclopentenon (31)

0.3 mol (48 g) 4-Brom-2-cyclopentenon werden in 200 mL Eisessig gelöst und mit 0.33 mol (55 g) Silberacetat versetzt. Es wird zwei Stunden auf 100 °C erhitzt,

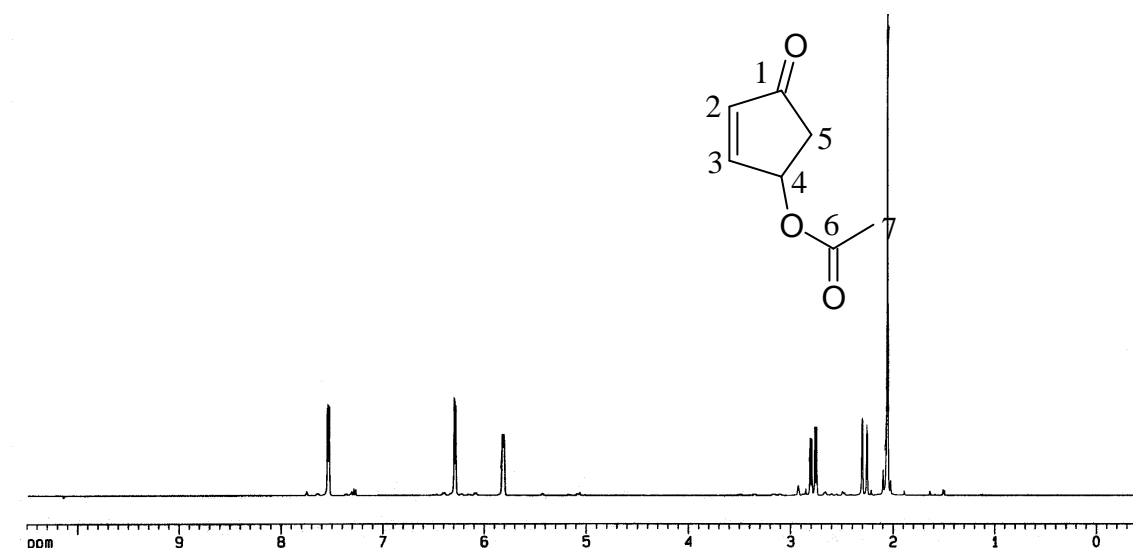
wobei das suspendierte Silberacetat in gelbes Silberbromid übergeht, welches sich während der Reaktion unter Einwirkung von Licht leicht dunkel verfärbt.

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das abgeschiedene Silberbromid abfiltriert und der Filterkuchen dreimal mit Essigsäure gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer von der Säure befreit, der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Ausbeute: 34 g (81 %) leicht gelbe Flüssigkeit

Sdp.: $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.1 mbar)

$R_f = 0.65$ [Methylenchlorid / Methanol(95:5)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ ppm (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, CH-3), 6.30 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, CH-2), 5.82 (m, 1H, CH-4), 2.79 (dd, $^3J = 17.3$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-5}_{\text{trans}}$), 2.30 (dd, $^3J = 18.5$, $^3J = 1.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{-5}_{\text{cis}}$), 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-7}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.0$ ppm (s, C-1), 173.0 (s, C-6), 161.7 (d, C-3), 137.3 (d, C-2), 73.1 (d, C-4), 41.4 (t, C-5), 21.1 (q, C-7).

Experimenteller Teil

MS (70 eV), m/Z (%) = 140 (15, M⁺), 97 (25, M⁺-CH₃CO), 80 (15, M⁺-HOAc), 53 (35, HCCCCO⁺), 43 (100, CH₃CO⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹ (w, olef. CH), 2970 und 2990 (w, aliph. CH), 1725 und 1740 (s, C=O), 1585 (s, C=C). Weitere intensive Banden 1380, 1240, 1100, 1030, 800.

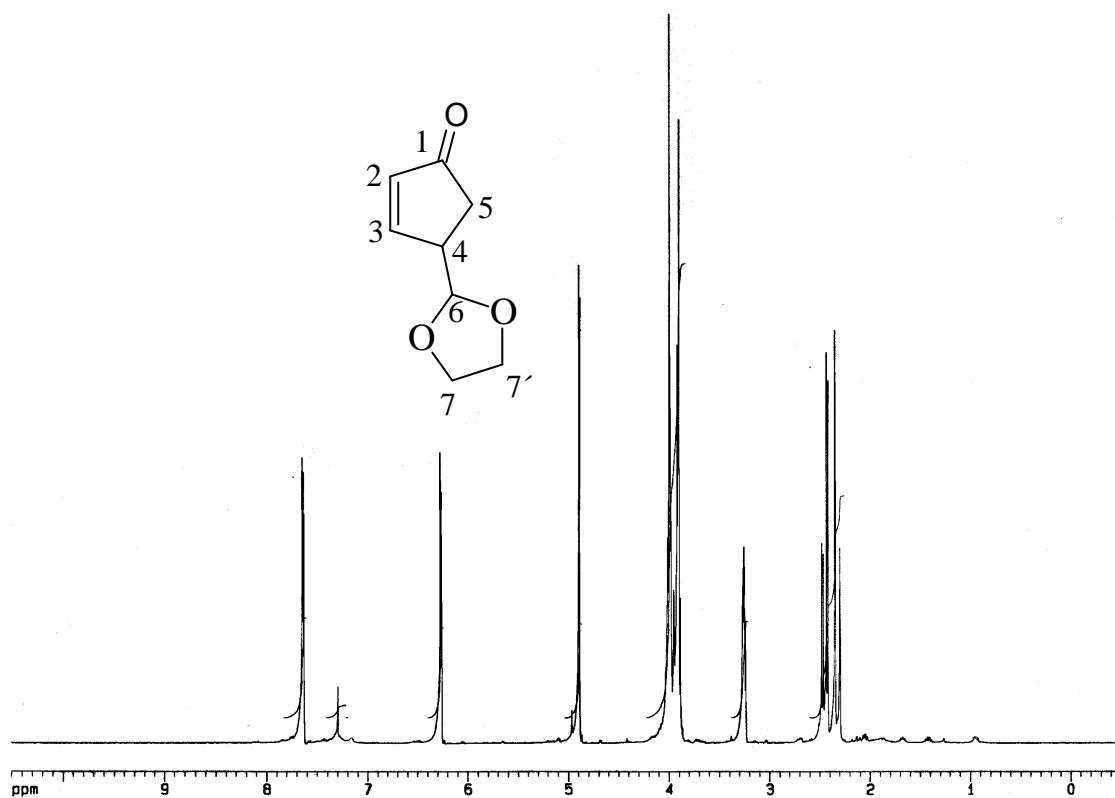
4-(2'-1,3-Dioxolano)-2-cyclopentenon (56)

21.5 mmol (3.0 g) 4-Acetoxy-2-cyclopentenon werden zusammen mit 16.5 mmol (3 g) Benzophenon in 100 mL entgastem 1,3-Dioxolan gelöst und unter Eiskühlung in einer Belichtungsapparatur eine Stunde mit einer 100 W Quecksilbermittel-drucklampe bestrahlt. Nach dieser Zeit werden erneut 1.5 g Benzophenon zugegeben und weitere zwei Stunden belichtet. Anschließend wird das 1,3-Dioxolan am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan / Essigester 70:30 chromatographiert.

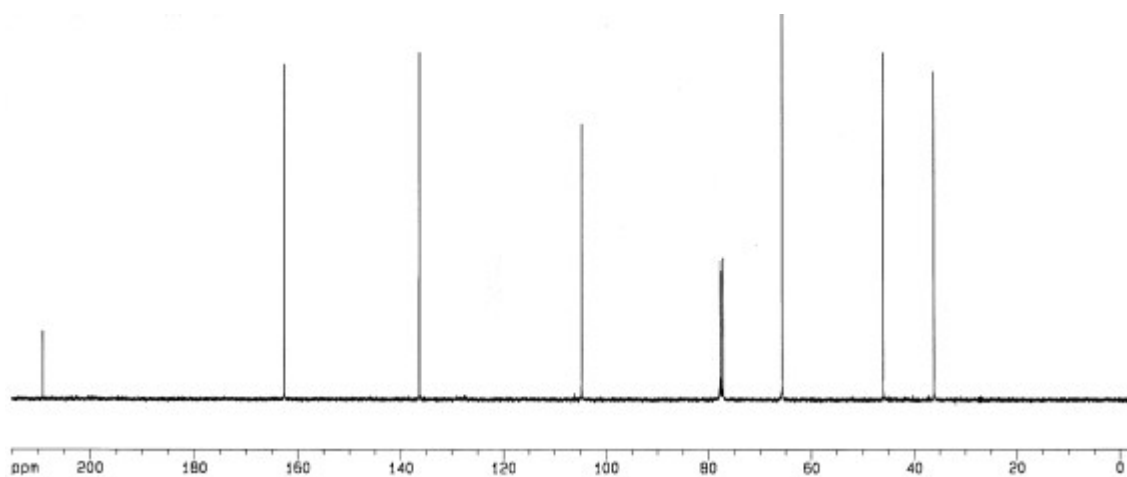
Ausbeute: 2.0 g (60%) farbloses Öl

GC [Programm 1]: 6.1 min

R_f = 0.2 [Hexan / Essigester (70:30)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ ppm (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, CH-3), 6.26 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, CH-2), 4.90 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1H, CH-6), 3.8 – 4.1 (m, 4H, CH_2 -7 und CH_2 -7'), 3.25 (m, 1H, CH-4), 2.43 (dd, $^3J = 18.6$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2 -5_{trans}), 2.32 (dd, $^3J = 18.6$, $^3J = 2.6$, 1H, CH_2 -5_{cis}).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.0$ ppm (s, C-1), 162.7 (d, C-3), 136.7 (d, C-2), 104.7 (d, C-6), 65.71 (t, C-7 oder C-7'), 65.75 (t, C-7 oder C-7'), 46.07 (d, C-4), 36.17 (t, C-5).

Experimenteller Teil

MS (70 eV), m/Z (%) = 73 (100, C₃H₅O₂⁺), 66 (10), 53 (15, HCCCO⁺), 45 (87, CH₃CH₂O⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹ (w, olef. CH), 2880 und 2960 (w, aliph. CH), 1710 (s, C=O), 1580 (w, C=C), 1100 (w, C-O). Weitere Banden 1400, 1240, 1140, 1060, 790.

2*r*-Epoxy-4*t*-(2'-1,3-dioxolano)-cyclopentenon (58)

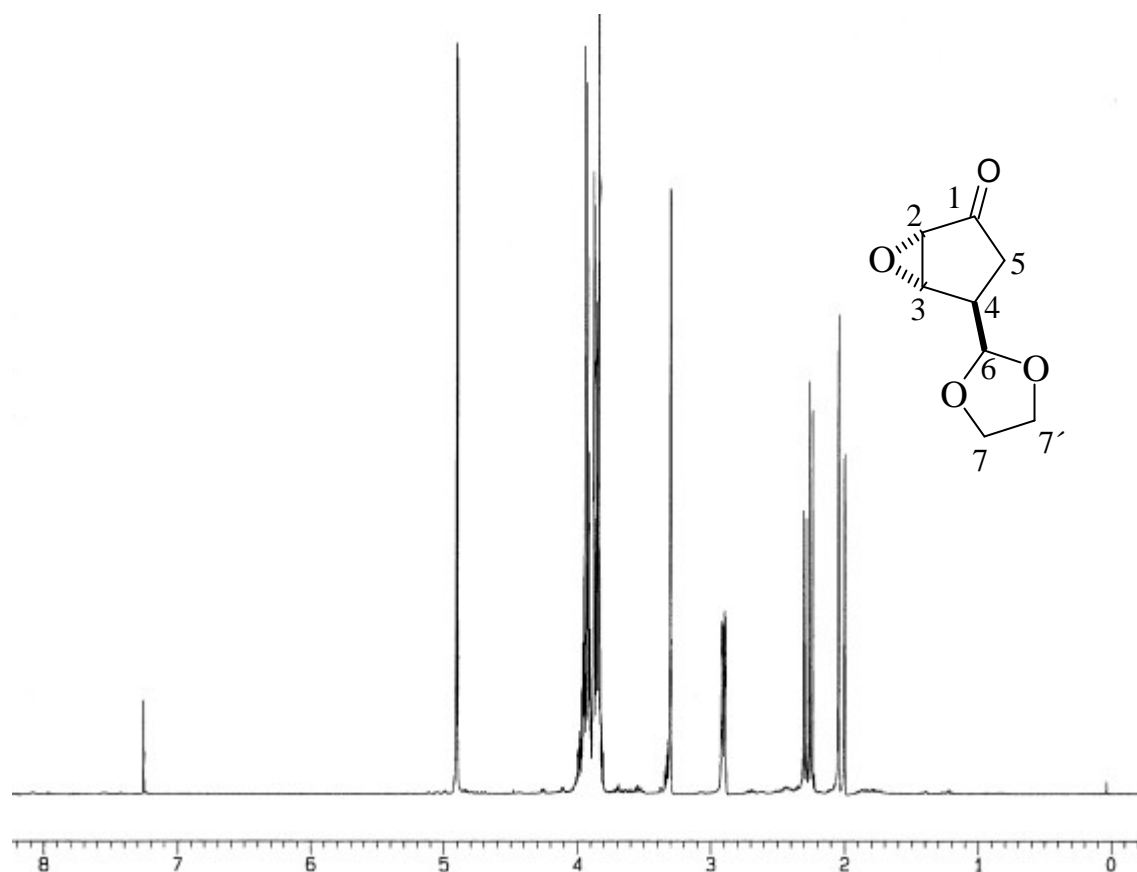
6.5 mmol (1.01 g) 4-(2'-1,3-Dioxolano)-2-cyclopentenon werden in 50 mL Acetonitril gelöst und mit 25 mL Diethylether versetzt. Die Lösung wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter starkem Rühren werden 14.4 mmol (8 mL) einer 13 %igen Natriumhypochlorit-Lösung innerhalb 10 min. zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach entfernen des Eisbades werden weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit scheiden sich Kristalle von Natriumchlorid in der wäßrigen Phase ab.

Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und einmal mit ges. Kochsalz-Lösung und verd. Natriumsulfit-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Öl wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (70:30) gereinigt.

Ausbeute: 940 mg (85 %) farbloses Öl

R_f = 0.45 [Hexan / Essigester (70:30)]

GC [Programm 1]: 6.7 min



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ ppm (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, CH-6), 3.9 bis 4.1 (m, 4H, CH_2 -7 und CH_2 -7'), 3.93 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, CH-2), 3.35 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, CH-3), 2.95 (m, 1H, CH-4), 2.30 (dd, $^3J = 18.3$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, CH_2 -5_{trans}), 2.05 (dd, $^3J = 18.3$, $^3J = 1.3$, 1H, CH_2 -5_{cis}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.2$ ppm (s, C-1), 103.3 (d, C-6), 65.47 (t, C-7 oder C-7'), 65.39 (t, C-7 oder C-7'), 57.99 (d, C-2), 54.24 (d, C-3), 39.47 (d, C-4), 32.17 (t, C-5).

MS (70 eV), m/Z (%) = 170 (3, M^+), 115 (5), 99 (10), 73 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$), 55 (10), 45 (60, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^+$).

Experimenteller Teil

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm^{-1} (w, epoxy. CH), 2880, 2920 und 2950 (w, aliph. CH), 1750 (s, C=O), 1120 (w, C-O) Weitere Banden 1400, 1040, 840, 800.

EA:	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$	Mm = 170.16 g
	berechnet:	C = 56.5 H = 5.9
	gefunden:	C = 56.3 H = 5.7

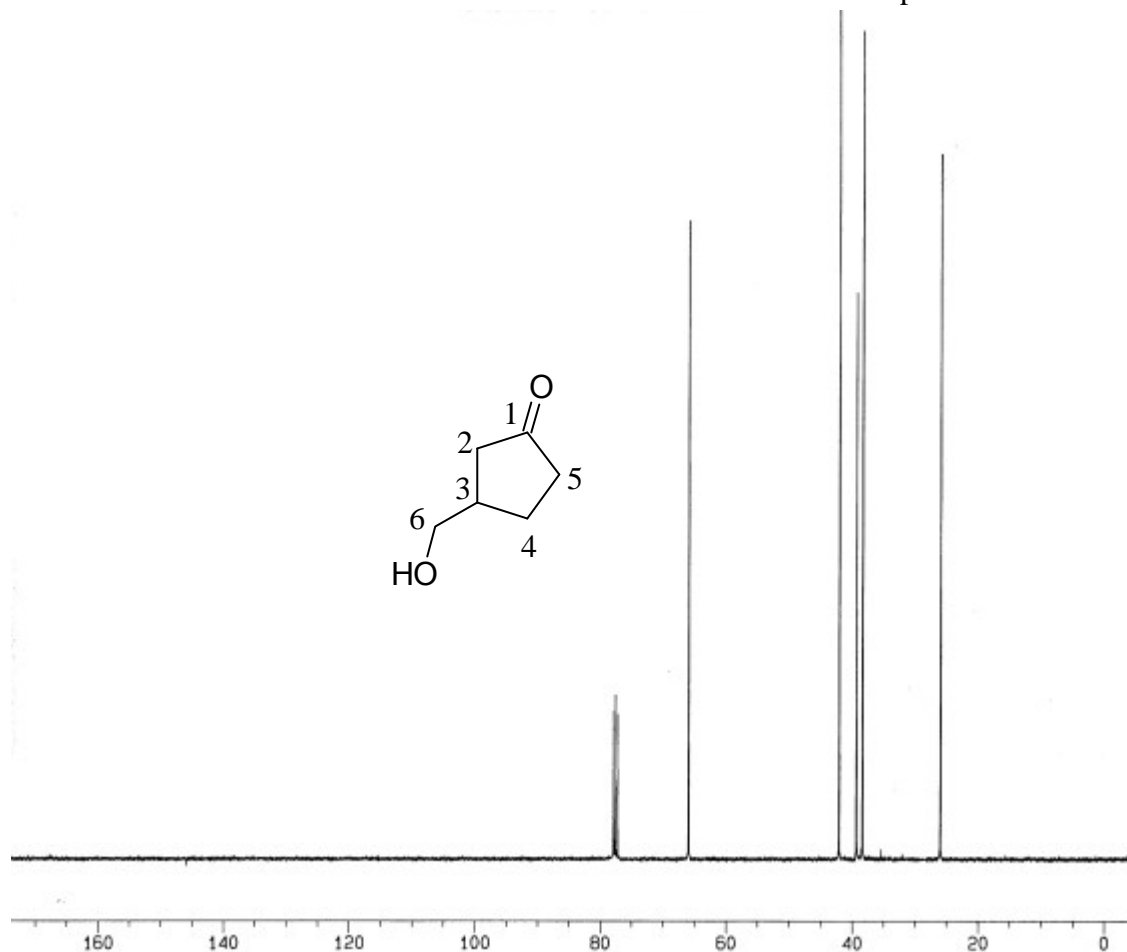
3-Hydroxymethyl-cyclopentanon (59)

108 mmol (10 g) 2-Cyclopentenon werden mit 5 mmol (0.91 g) Benzophenon in 200 mL Methanol gelöst und bei 0 °C zwei Stunden mit Argon entgast. Die Lösung wird in eine Belichtungsapparatur gegeben und unter Eiskühlung vier Stunden mit einer 100 W Quecksilbermitteldruck-Lampe bestrahlt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1 g Benzophenon zugegeben und weitere vier Stunden belichtet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das zurückbleibende gelbe Öl an Kieselgel [Methylenchlorid / Methanol (97:3)] chromatographiert.

Ausbeute: 7.1 g (57%) farbloses Öl

GC [Programm 1]: R_t = 4.4 min

R_f = 0.35 [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 220.3 ppm (s, C-1), 65.9 (t, C-6), 42.2 (t, C-1), 39.3 (d, C-4), 38.5 (t, C-5), 28.5 (t, C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 114 (41, M⁺), 96 (7, M⁺-H₂O), 83 (100, M⁺-CH₂OH), 57 (65), 55 (97, CH₂=CHCO⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3420 cm⁻¹ (s, OH), 2890 und 2950 (s, aliph. CH), 1740 (s, C=O), 1450 und 1410 (w, CH), 1170 (w, C-O).

Natrium-triacetoxy-borhydrid

493 mmol (18.6 g) Natriumborhydrid werden in einem 1L Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer und 100 mL Tropftrichter, gegeben und in 600 mL abs. Toluol suspendiert. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt und anschließend werden 1.5 mol (86 mL) Essigsäure innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach der

Experimenteller Teil

Zugabe wird die Reaktionsmischung auf 20 °C erwärmt und so lange weiter gerührt, bis keine Wasserstoffbildung mehr beobachtet wird. Das ausgefallene Produkt wird über eine Umkehrfritte abgesaugt und dreimal mit je 200 mL abs. Diethylether gewaschen. Das weiße Pulver wird im Vakuum an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute 77.3 g (97 %) farbloses Pulver

***trans*-3-Hydroxymethyl-cyclopentanol (60a)**

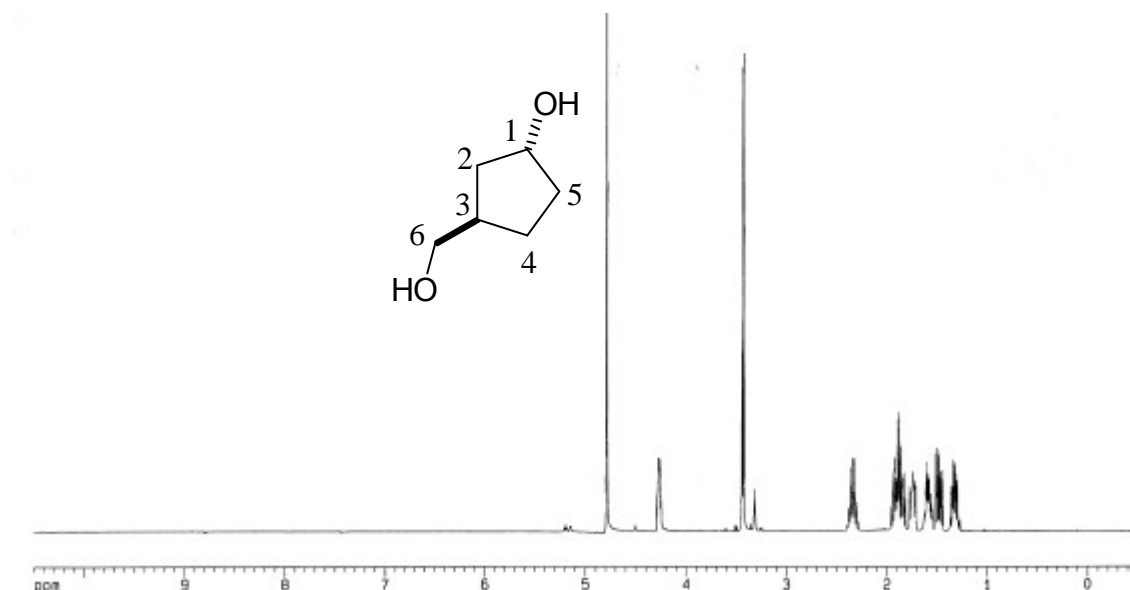
33.6 mmol (3.9 g) 3-Hydroxymethyl-cyclopentanon werden in 90 mL Acetonitril gelöst und auf -40 °C gekühlt. 101 mmol (16.3 g) Natrium-triacetoxy-borhydrid werden in einer Mischung, bestehend aus 90 mL Essigsäure und 120 mL Acetonitril, gelöst und innerhalb einer Stunde zu der gekühlten Lösung getropft. Anschließend wird die Reaktionslösung für vier Tage bei -40 °C im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Nach dieser Zeit zeigt die Dünnschichtkontrolle einen vollständigen Umsatz des Ketons.

Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 100 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und so lange gerührt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr beobachtet werden kann. Die wäßrige Phase wird sechs mal mit ca. 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel [Methylenchlorid / Methanol (95:5)] chromatographiert.

Ausbeute: 3.4 g (85%) farbloses Öl

$R_f = 0.15$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 4.80$ ppm (s, 2H, OH), 4.26 (m, 1H, CH-1), 3.43 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂-6), 2.3 (m, 1H, CH-3), 1.3 – 2.0 (m, 6H, CH₂-2, CH₂-4 und CH₂-5).

¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOH): $\delta = 73.27$ ppm (d, C-1), 66.31 (t, C-6), 39.86 (d, C-3), 38.45 (t, C-2), 34.46 (t, C-5), 26.5 (t, C-4).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3430$ cm⁻¹ (s, OH), 2890 und 2950 (s, aliph. CH), 1410 (w, CH₂), 1170 (w, C-O).

***cis*-3-Hydroxymethyl-cyclopentanol aus Reduktion mit Natriumborhydrid**

$R_f = 0.12$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 4.24$ ppm (m, 1H, CH-1), 3.50 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂-6), 2.1 (m, 1H, CH-3), 1.3 – 2.0 (m, 6H, CH₂-2, CH₂-4 und CH₂-5).

¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOH): $\delta = 73.20$ ppm (d, C-1), 66.73 (t, C-6), 40.38 (d, C-3), 38.40 (t, C-2), 34.78 (t, C-5), 26.46 (t, C-4).

Experimenteller Teil

***trans*-3-Acetoxymethyl-cyclopentanol-acetat (60c)**

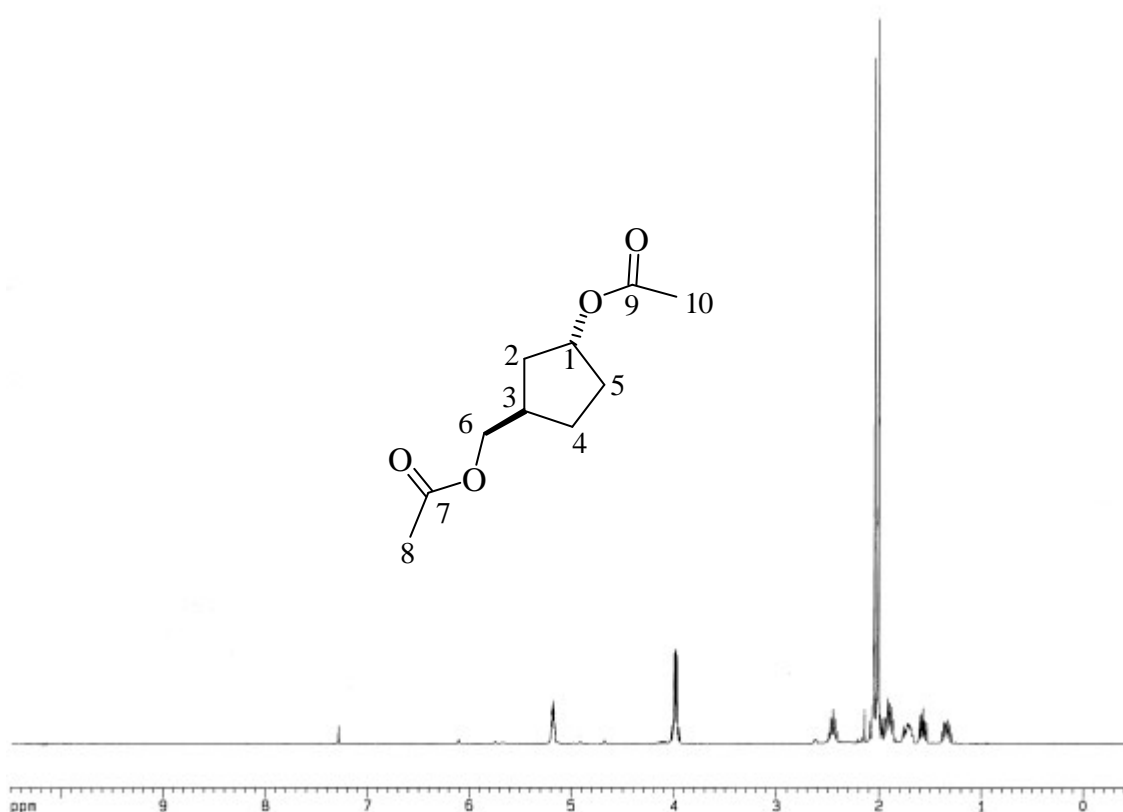
2 mmol (232.3 mg) 3-Hydroxymethyl-cyclopentanol werden in 5 mL Pyridin gelöst und mit 2 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wird zwölf Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wird überschüssiges Essigsäureanhydrid und Pyridin im Vakuum bei 20 mmHg abdestilliert. Der ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol (93:7) gereinigt.

Ausbeute: 340 mg (85%) farbloses Öl

$R_f = 0.55$ [Methylenchlorid/Methanol (93:7)]

GC [100 °C isotherm]: $R_t = 6.15$ min *trans*-Verbindung 98.5 %

GC [100 °C isotherm]: $R_t = 5.85$ min *cis*-Verbindung 1.5 %



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.12$ ppm (m, 1H, CH-1), 4.00 (m, 2H, CH_2 -6), 2.45 (m, 1H, CH-3), 2.08 (s, 3H, CH_3 -8 oder CH_3 -10), 2.00 (s, 3H, CH_3 -8 oder CH_3 -10), 1.3 – 2.0 (m, 6H, CH_2 -2, CH_2 -4 oder CH_2 -5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.42$ ppm (s, C-8 oder C-10), 171.09 (s, C-8 oder C-10), 76.84 ppm (d, C-1), 68.10 (t, C-6), 38.17 (d, C-3), 36.67 (t, C-2), 32.43 (t, C-5), 27.46 (t, C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 157 (10, M^+ - CH_3CO), 98 (20, M^+ -2* CH_3CO), 80 (90, M^+ -2* HOAc), 69 (30), 43 (100, CH_3CO^+).

3*r*-Triphenylmethyloxymethyl-*It*-cyclopentanol (62)

15 mmol (1.74 g) *trans*-3-Hydroxymethyl-cyclopentanol werden in 20 mL Pyridin gelöst und mit 17.2 mmol (480 mg) Triphenylchlormethan versetzt. Die Lösung wird 24 h bei 20 °C gerührt. Während dieser Zeit scheiden sich weiße Kristalle von Pyridiniumhydrochlorid ab. Nach der Reaktion wird mit 50 mL Wasser versetzt und drei mal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Zur Reinigung wird mit Hexan/Essigester (60:40) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält einen farblosen Feststoff, der sich aus Petrolether zu farblosen Nadeln kristallisieren läßt.

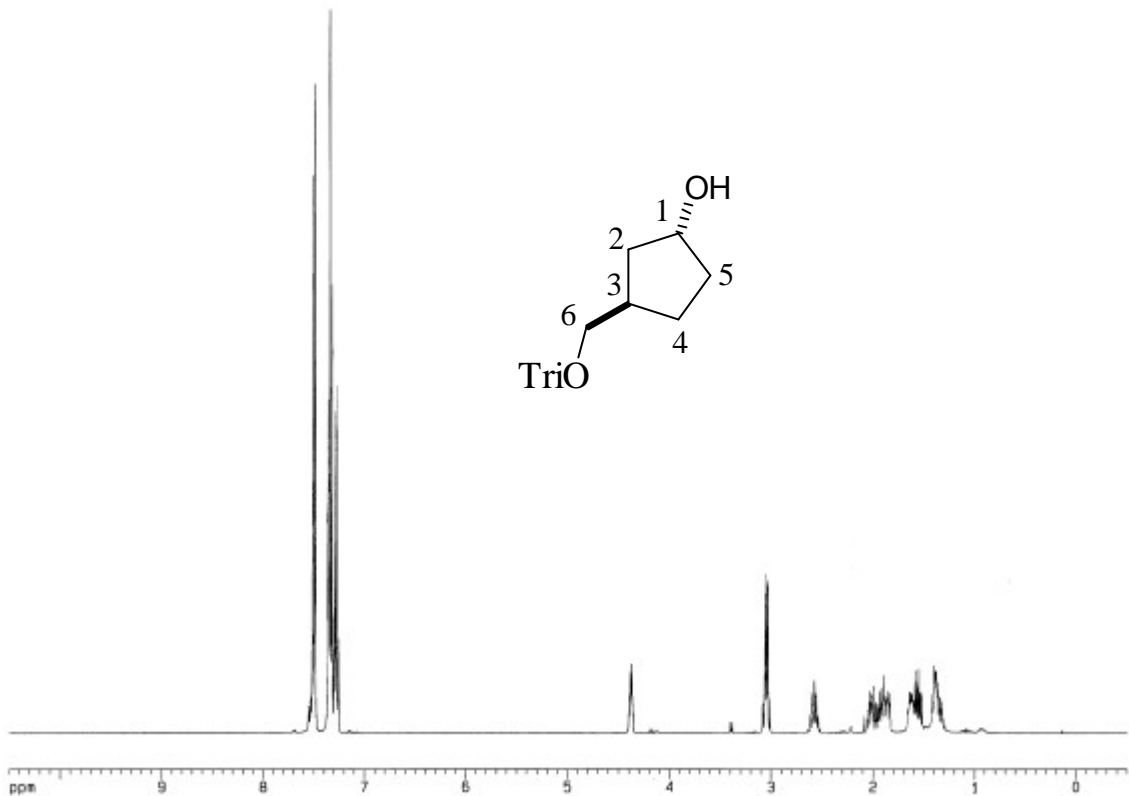
Ausbeute: 4.0 g (74%) farblose Kristalle

Schmp.: 88.0 – 88.2 °C

GC [Programm 1]: $R_t = 12.48$ min

$R_f = 0.45$ [Hexan / Essigester (70:30)]

Experimenteller Teil



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.4 - 7.2$ ppm (m, 15H, arom. CH), 4.37 (m, 1H, CH-1), 3.04 (m, 2H, CH₂-6), 2.57 (m, 1H, CH-3), 1.3 – 2.0 (m, 6H, CH₂-2, CH₂-4 oder CH₂-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8$ (s, C Phenyl), 129.34 (d, C_{meta} Phenyl), 128.27 (d, C_{ortho} Phenyl), 127.26 (d, C_{para} Phenyl), 86.61 (s, $\underline{\text{C}}(\text{Ph})_3$), 74.23 (d, C-1), 67.78 (t, C-6), 40.06 (t, C-2), 38.17 (d, C-3), 35.5 (t, C-5), 27.6 (t, C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 358 (11, M^+), 281 (7, $\text{M}^+\text{-Ph}$), 243 (100, $\text{C}(\text{Ph})_3^+$), 183 (50), 165 (53), 105 (80, $\text{M}^+\text{-C}(\text{Ph})_3$), 91 (6, C_7H_7^+), 81 (17), 77 (17, C_6H_5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ cm^{-1} (s, OH), 3040 (w, arom. CH) 2885 und 2950 (s, aliph. CH), 1612 und 1620cm^{-1} (w, arom. C=C) 1412 (w, CH₂), 1170 (w, C-O), 755 und 710 cm^{-1} (monosub. Aromat).

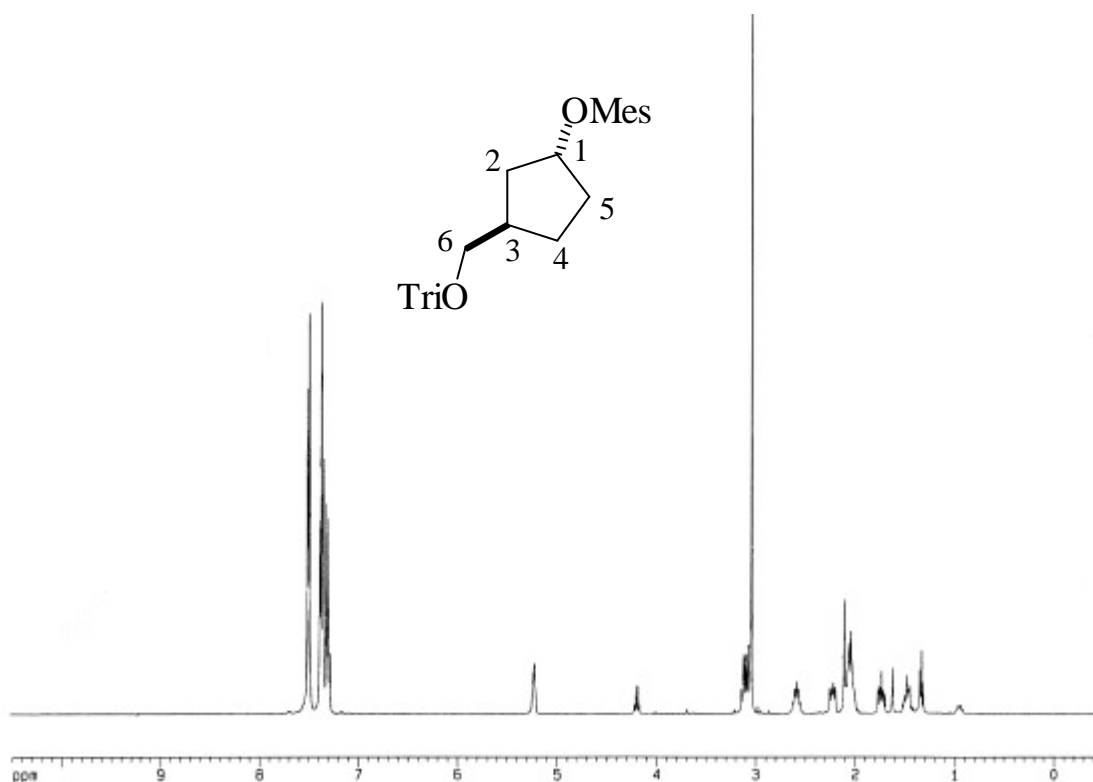
EA:	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_2$	$M_m = 358.48$ g
berechnet:	C= 81.8	H = 7.3
gefunden:	C=81.6	H = 7.1

3*r*-Triphenylmethyloxymethyl-*t*-cyclopentanol-methansulfonat (63)

1 mmol (358.5 mg) 3*r*-Triphenylmethyloxymethyl- *t*-cyclopentanol werden in 10 mL absoluten Dichlormethan gelöst und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wird mit 1.5 mmol (151.8 mg) Triethylamin versetzt. Nach 10 min. werden 1.1 mmol (125.4 mg) Methansulfonsäurechlorid so zugetropft, daß die Temperatur $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Anschließend wird 30 min. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und schnell an Kieselgel mit Hexan / Essigester (70 : 30) chromatographiert.

Ausbeute: 395 mg (90 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.3$ [Hexan / Essigester (70:30)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.4 - 7.2$ ppm (m, 15H, Aromat), 5.25 (m, 1H, CH-1), 3.13 (m, 2H, CH_2 -6), 3.05 (s, 3H, CH_3), 2.6 und 2.0 (2m, 2H, CH_2 -2), 2.2 und 2.0 (2m, 2H, CH-5), 1.7 und 1.3 (2m, 2H, CH-4).

Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.0$ ppm(s, C Phenyl), 129.04 (d, C_{meta} Phenyl), 128.07 (d, C_{ortho} Phenyl), 127.20 (d, C_{para} Phenyl), 86.60 (s, $\underline{\text{C}}(\text{Ph})_3$), 84.82 (d, C-1), 67.42 (t, C-6), 39.54 (t, C-2), 38.78 (q, CH_3), 38.23 (d, C-3), 33.4 (t, C-5), 27.3 (t, C-4).

***1r*-(3'-6-Chlorpurinyl)-3*c*-triphenylmethyloxymethyl-cyclopentan (64)**

12 mmol (7.8 g) Triphenylphosphin werden in 75 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 12 mmol (5.2 g) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Nach 20 min. werden 11 mmol (1.7 g) 6-Chlorpurin, suspendiert in 40 mL abs. Tetrahydrofuran zugegeben. 10 mmol (3.58 g) des Alkohols 62 werden in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und nach 10 min. innerhalb einer halben Stunde zugetropft.

Nach 24 Stunden zeigt das Dünnschichtchromatogramm, daß kein Edukt im Reaktionsansatz mehr vorhanden ist.

Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 4 mL Cyclohexan versetzt. Die entstandene Suspension wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan / Essigester im Verhältnis 70:30 gereinigt.

Ausbeute: 3.7 g (75 %) farbloser Feststoff

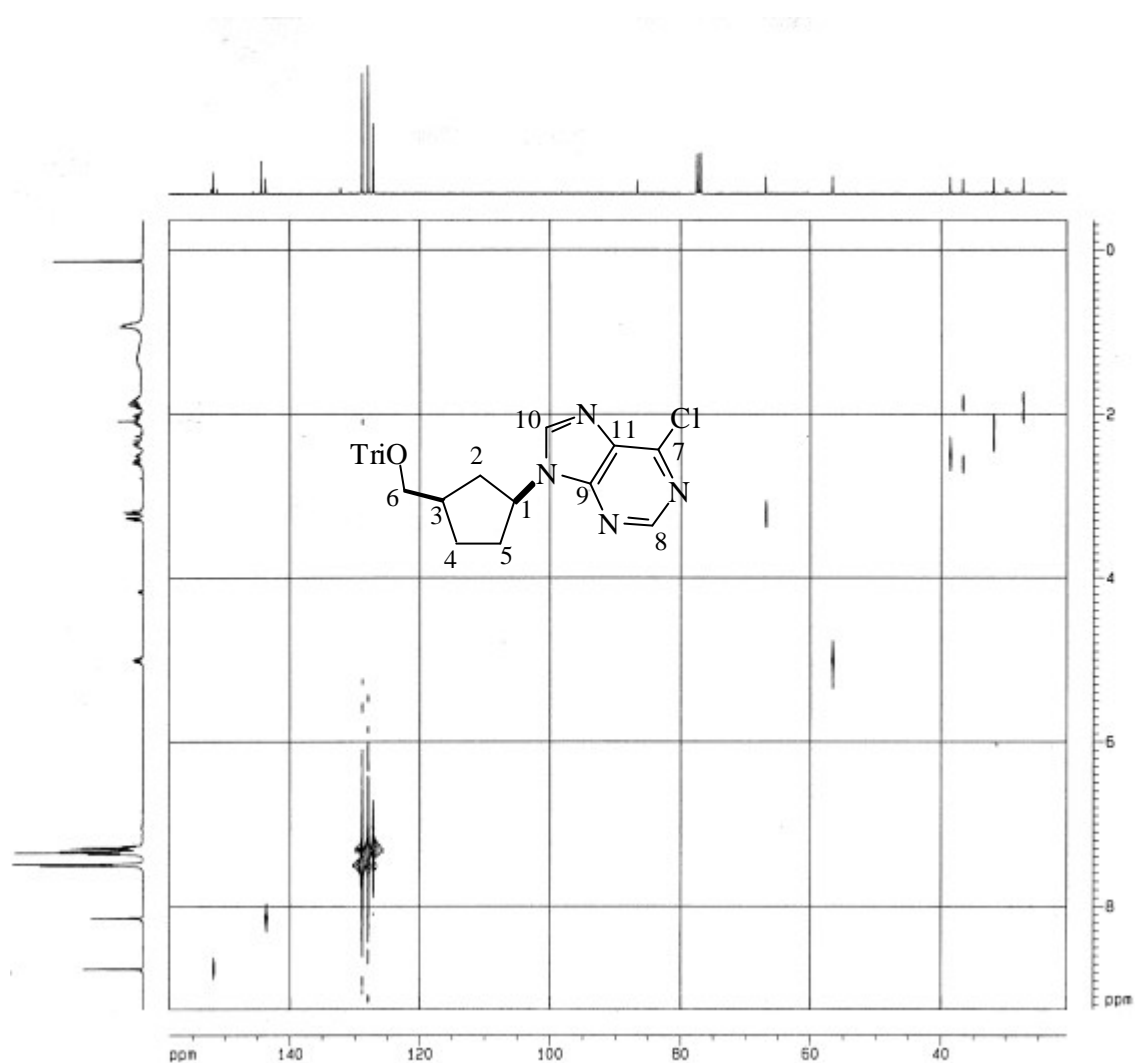
Synthese aus 3*r*-Triphenylmethyloxymethyl-1*t*-cyclopentanol-methansulfonat

0.96 mmol (23 mg) Natriumhydrid werden in 4 mL abs. Dimethylformamid suspendiert. Es wird mit 0.8 mmol (123 mg) 6-Chlorpurin versetzt und unter Schutzgas so lange gerührt, bis keine Wasserstoffbildung mehr beobachtet werden kann. Die Lösung wird im Eisbad auf 0°C gekühlt und mit 0.76 mmol (335 mg) des Mesylat's (63) versetzt. Nach der Zugabe wird 24 Stunden auf 80°C erhitzt.

Nach der Reaktion wird abgekühlt und mit 10 mL Wasser versetzt. Es wird dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phase einmal mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 193 mg (40 %) farbloser Feststoff

$R_f = 0.41$ [Cyclohexan / Essigester (1:1)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.87$ ppm (s, 1H, CH-8), 8.15 (s, 1H, CH-10), 7.2–7.5 (m, 15 H, Phenyl), 5.00 (m, 1H, CH-1), 3.25 (2dd, 2H, $^2J=15.2$ Hz, $^3J=4.5$ Hz, CH_2 -6), 2.6 und 1.9 (2m, 2H, CH_2 -2), 2.3 und 2.1 (2m, 2H, CH_2 -5), 1.8 und 2.0 (2m, 2H, CH_2 -4), 1.9 (m, 1H, CH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.02$ und 151.16 (2 s, C-7 und C-9), 151.7 (d, C-8), 144.28 (s, C Phenyl), 143.63 (d, C-10), 132.21 (s, C-11), 128.95 (d, C_{meta} Phenyl), 127.96 (d, C_{ortho} Phenyl), 127.05 (d, C_{para} Phenyl), 86.68 (s, $\text{C}(\text{Ph})_3$), 66.81 (t, C-6), 56.58 (d, C-1), 38.58 (d, C-3), 36.62 (t, C-2), 31.84 (t, C-5), 27.32 (t, C-4).

Experimenteller Teil

MS (70 eV), m/Z (%) = 251/253 (3:1) (100, M⁺-Triphenylmethan), 243 (60, Triphenylmethyl⁺), 235 (32), 155 (40, Adenyl⁺), 105 (C₇H₅O⁺), 91 (5, C₇H₇⁺), 77 (10, C₆H₅⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹ (w, olef. C-H), 2930 und 2990 (w, aliph. C-H), 1585 (s, arom. C=C), 1550 (m), 1480 (m), 1440 und 1385 (m, aliph. C-H), 1330 (m), 1240 (s, olef. C-H), 1145, 1055 (s, C-O), 945 (s), 850 (m), 760 (s), 700 (s).

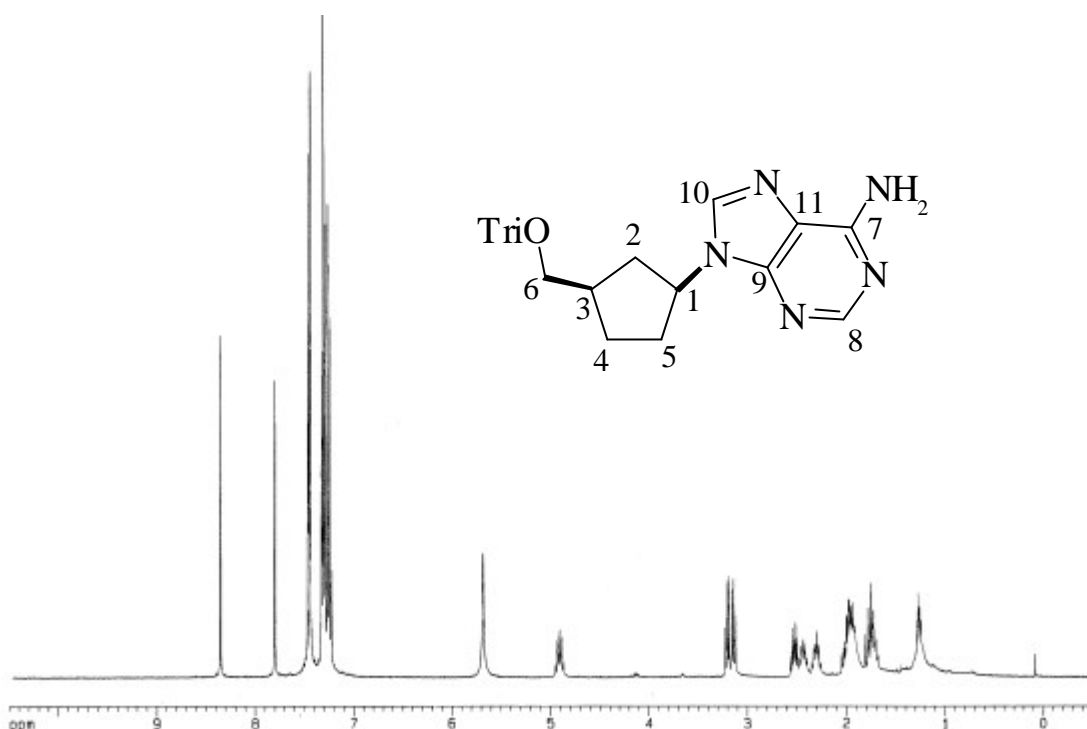
***Ir*-(3'-Adenyl)-3*c*-triphenylmethyloxymethyl-cyclopentan (66)**

1 mmol (495 mg) des carbocyclischen 6-Chlorpurins (64) werden zu 5 mL konz Ammoniak gegeben und im geschlossenen Gefäß auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird mit Salzsäure auf pH 8 gestellt und drei mal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10 mL ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird chromatographisch mit Cyclohexan / Essigester (1:1) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute 346 mg (73 %) farblose Kristalle

Schmp.: 194.5 bis 195.5 °C

R_f = 0.35 [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.38 ppm (s, 1H, CH-8), 7.83 (s, 1H, CH-10), 7.2–7.5 (m, 15 H, Phenyl), 5.71 (s, 2H, NH_2), 4.90 (m, 1H, CH-1), 3.25 (2dd, 2H, $^2\text{J} = 9.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.1$ Hz, CH_2 -6), 2.6 und 1.8 (2m, 2H, CH_2 -2), 2.35 und 2.05 (2m, 2H, CH_2 -5), 1.9 und 1.8 (2m, 2H, CH_2 -4), 1.75 (m, 1H, CH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 155.35 ppm (s, C-9), 152.70 (d, C-8), 150.17 (s, C-7), 144.14 (s, $\text{C}_{\text{quart. Phenyl}}$), 138.25 (d, C-10), 128.68 (d, $\text{C}_{\text{meta Phenyl}}$), 127.76 (d, $\text{C}_{\text{ortho Phenyl}}$), 126.97 (d, $\text{C}_{\text{para Phenyl}}$), 119.95 (s, C-11), 86.38 (s, $\text{C}(\text{Ph})_3$), 66.82 (t, C-6), 55.41 (d, C-1), 38.30 (d, C-3), 36.74 (t, C-2), 30.04 (t, C-5), 26.80 (t, C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3620$ cm^{-1} (w, NH_2), 3040 (w, olef. C-H), 2935 und 2985 (w, aliph. C-H), 1695 (s, C=N) 1580 (s, arom. C=C), 1550 (m), 1485 (m), 1440 und 1390 (m, aliph. C-H), 1330 (m), 1245 (s, olef. C-H), 1145 (w), 1055 (s, C-O), 945 (s), 850 (m), 770 (s).

EA:	$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$	Mm = 475.59 g		
	berechnet:	C = 74.8	H = 6.1	N = 14.7
	gefunden:	C = 74.9	H = 6.0	N = 14.4

Experimenteller Teil

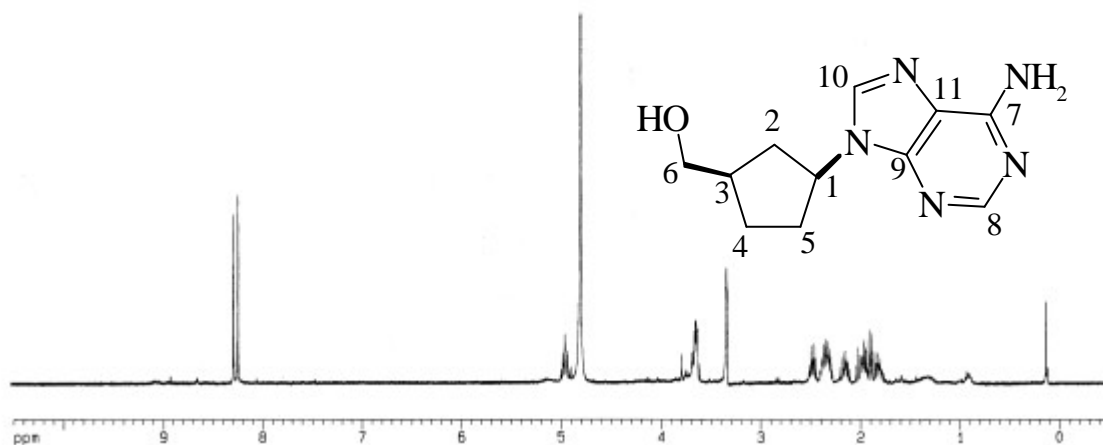
Ir-(3'-Adenyl)-3*c*-hydroxymethyl-cyclopentan (67)

0.31 mmol (150 mg) des geschützten Carbanucleosids (66) werden in 10 mL Dioxan / Wasser (1:1) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wird mit einem Tropfen konz Schwefelsäure versetzt und zwei Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Reaktion wird mit 20 mL Dichlormethan versetzt, und zwei mal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

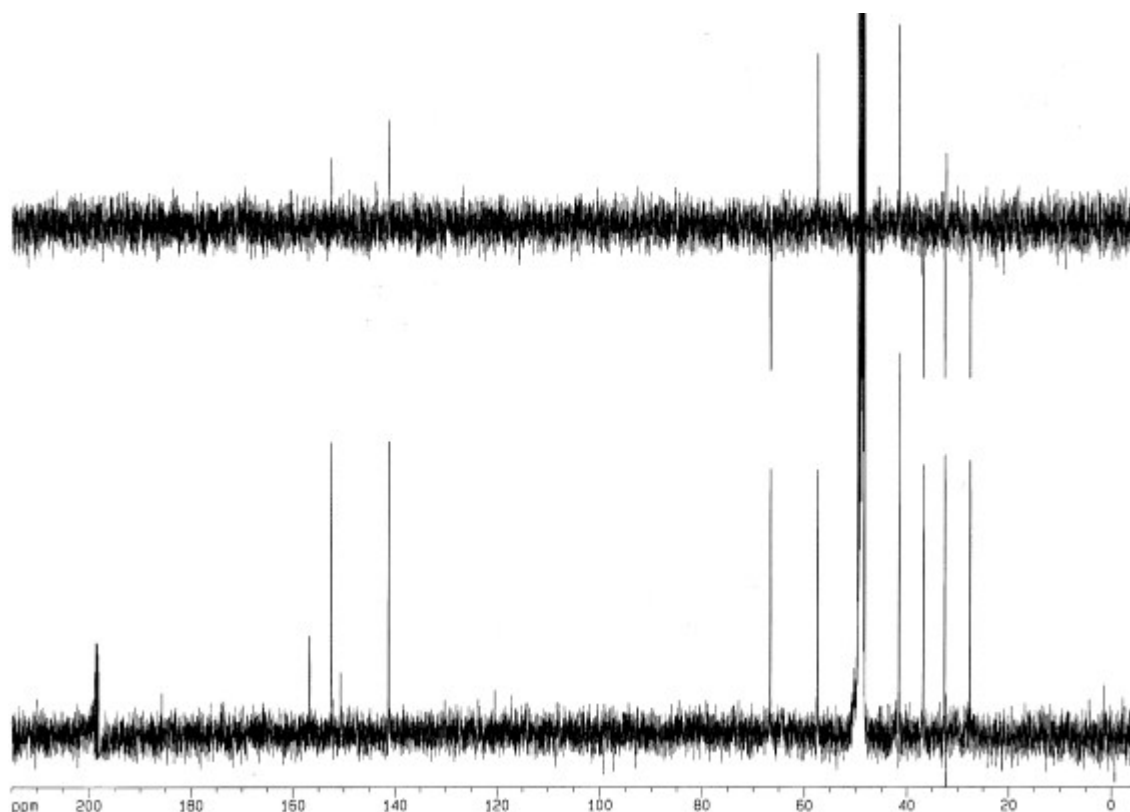
Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (95:5) gereinigt.

Ausbeute: 61 mg (85 %)

$R_f = 0,25$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 8.26$ ppm (s, 1H, CH-8 oder CH-10), 8.21 (s, 1H, CH-8 oder CH-10), 4.93 (m, 1H, CH-1), 4.82 (s, 3H, OH), 3.62 (m, 2H, CH₂-6), 2.5 und 1.8 (2m, 2H, CH₂-2), 2.3 und 2.1 (2m, 2H, CH₂-5), 2.0 und 1.9 (2m, 2H, CH₂-4), 1.95 (m, 1H, CH-3).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.73$ ppm (s, C-9), 152.57 (d, C-8), 150.23 (s, C-7), 141.26 (d, C-10), 120.2 (s, C-11), 66.65 (t, C-6), 57.48 (d, C-1), 41.53 (d, C-3), 36.77 (t, C-2), 32.57 (t, C-5), 27.62 (t, C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3620$ cm^{-1} (w, NH_2), 3040 (w, olef. C-H), 2935 und 2985 (w, aliph. C-H), 1695 (s, C=N) 1580 (s, arom. C=C), 1550 (m), 1485 (m), 1440 und 1390 (m, aliph. C-H), 1330 (m), 1245 (s, olef. C-H), 1145 (w), 1055 (s, C-O), 945 (s), 850 (m), 770 (s).

***trans*-Bisepoxycyclopentadienon (32)**

125 mmol (20 g) 4-Bromcyclopentenon werden in 200 mL Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser, mit einem KPG-Rührer stark gerührten Lösung, werden 360 mmol (200 mL) 13 %ige Natriumhypochlorit-Lösung so schnell zuge- tropft, daß die Temperatur 5 °C nicht übersteigt. Nach einigen Minuten scheidet sich in der wäßrigen Phase festes Natriumchlorid ab. Nach vollständiger Zugabe

Experimenteller Teil

wird weitere drei Stunden bei 0°C kräftig gerührt, wobei sich die Lösung durch entstehendes Brom gelb bis leicht rot färbt.

Nach dieser Zeit wird die Lösung vorsichtig unter Rühren mit so viel verdünnter Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt, bis die rote Farbe verschwunden ist. Wird zuviel zugegeben, verfärbt sich der Ansatz schnell dunkelbraun bis schwarz.

Das Zweiphasengemisch wird mit 300 mL Essigester versetzt und zwei weitere Male mit je 100 mL Essigester extrahiert.

Die wäßrige Phase wird mit 200 mL Essigester versetzt und am Perforator zwölf Stunden extrahiert. Nach zwei und sechs Stunden sollte der Extraktionskolben gewechselt werden, da sich das extrahierte Produkt bei den hohen Temperaturen langsam zersetzt.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum (20 Torr) abdestilliert. Das so erhaltene Öl ist laut Gaschromatogramm 92 % sauber. Nach Destillation im Vakuum erhält man ein farbloses Öl, was nach einiger Zeit zu einem Feststoff kristallisiert.

Ausbeute: 12.58 g (90 %) (92%ig sauber)

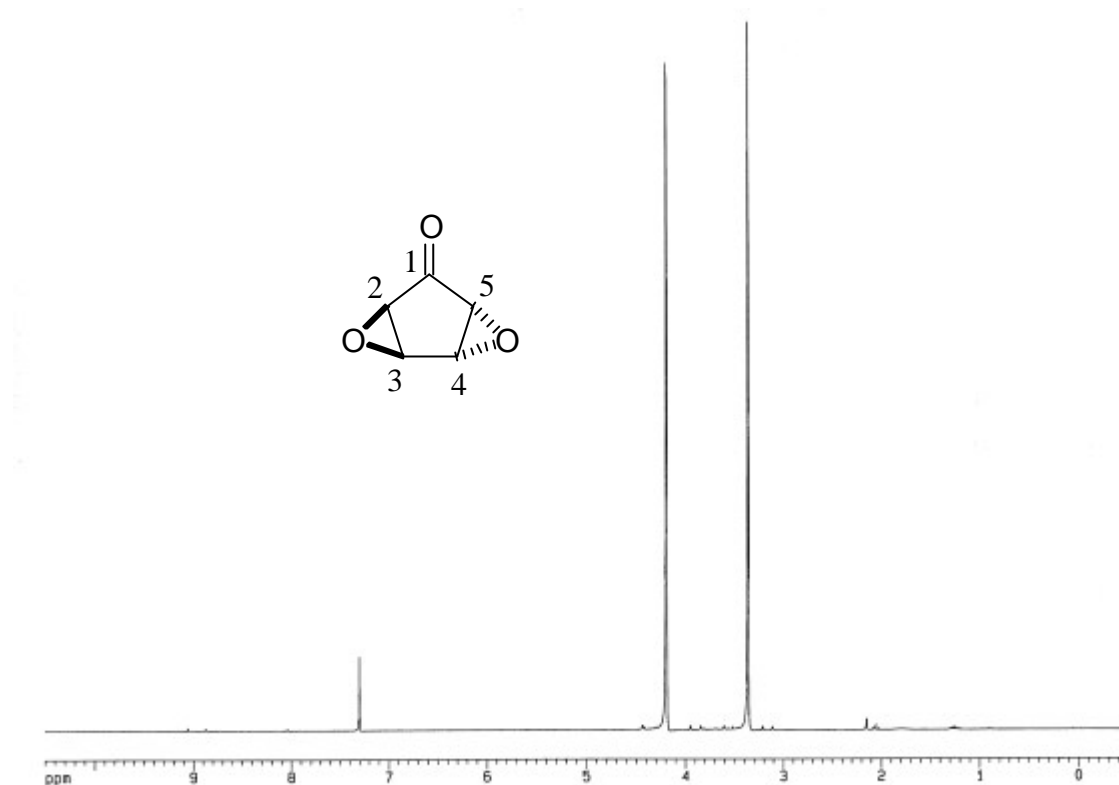
Nach Destillation: 9.2 g (66 %) farbloser Feststoff

Sdp.: 65 °C (0.1 mbar)

Schmp.: 34.7 °C

$R_f = 0,25$ [Hexan / Essigester (70:30)]

GC [Programm 1]: $R_t = 2.1$ min



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ ppm (m, AA'XX', 2H, CH-2 und CH-5), 3.35 (m, AA' XX', 2H, CH-3 und CH-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.90$ ppm (s, C-1), 58.15 (dd, $^1\text{J} = 194.2$ Hz, $^2\text{J} = 9.5$ Hz, C-2 und C-5), 48.9 (ddd, $^1\text{J} = 196$ Hz $^2\text{J} = 3.2$ Hz, $^2\text{J} = 3.2$ Hz, C-3 und C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 112 (22, M^+), 84 (4, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 71 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HO}$), 55 (100, $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CO}^+$).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060$ cm^{-1} (w, CH, Epoxid), 2920 und 2820 (w, CH), 1750 (s, C=O), 1180 (w, C-O).

Experimenteller Teil

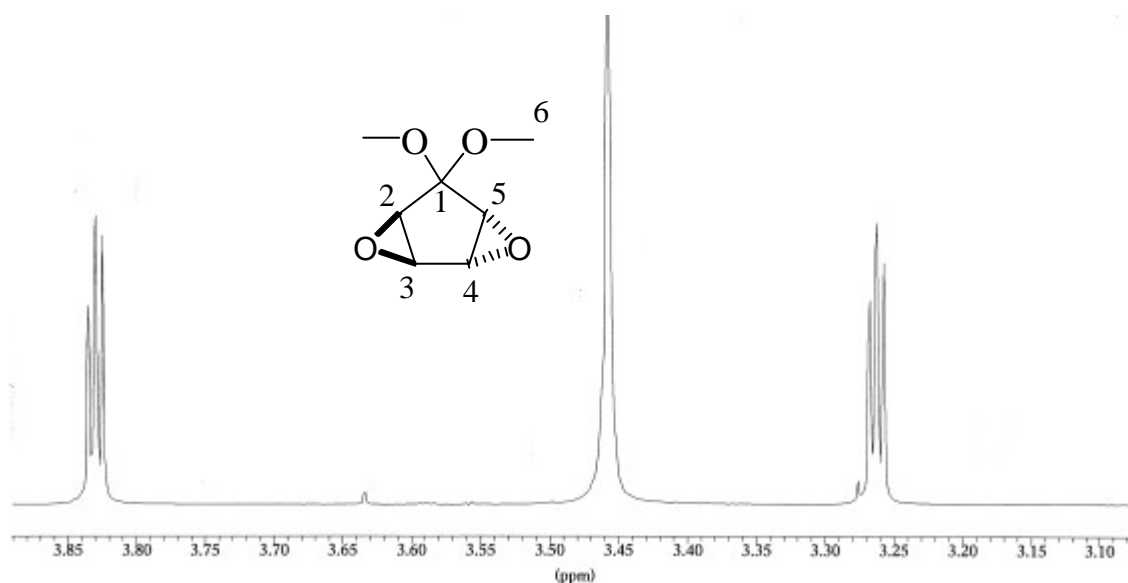
***Trans*-Bisepoxycyclopentadienon-dimethylacetal (82)**

90 mmol (1.0 g) *trans*-Bisepoxy-cyclopentadienon werden in 20 mL Ortho-ameisensäuretrimethylester gelöst und mit 200 mg Montmorillonit Clay-10 als Lewisäure versetzt. Die Suspension wird vier Stunden auf 40 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wird von dem sauren Tonmineral abfiltriert und überschüssiger Ortho-ameisensäuretrimethylester im Vakuum abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / Essigester 70 : 30 chromatographiert.

Ausbeute: 80 % (1.14 g) farbloser Feststoff

Schmp.: 57 °C

R_f = 0.45 [Hexan / Essigester (70:30)]



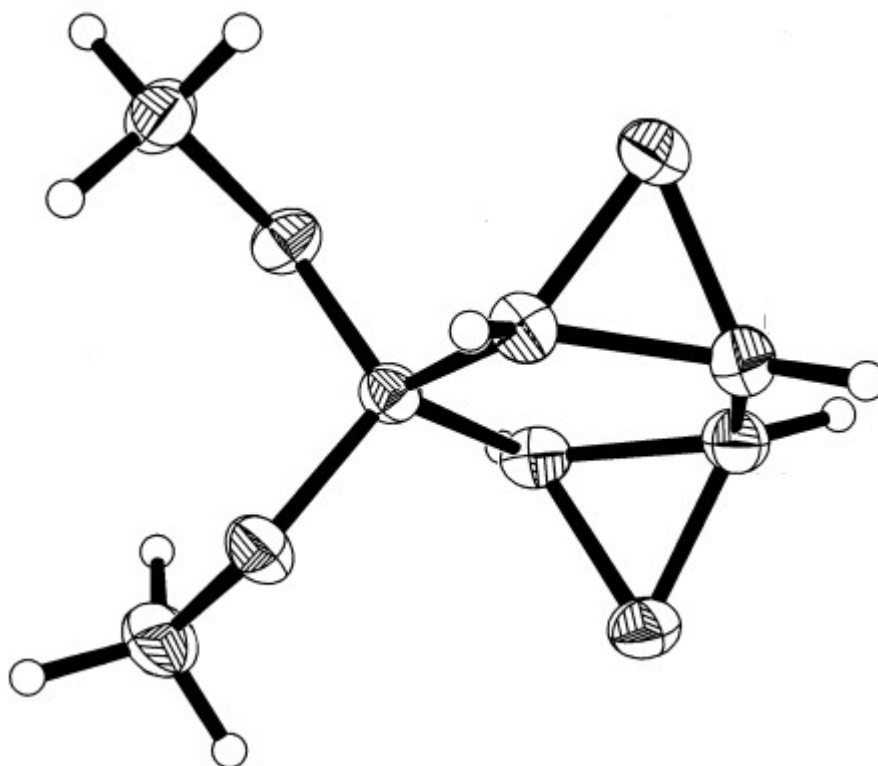
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 ppm (m, AA'XX', 2H, CH-2 und CH-5), 3.46 (s, 6H, O-CH₃) 3.26 (m, AA' XX', 2H, CH-3 und CH-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 57.25 (d, C-2 und C-5), 52.44 (C-3 und C-4), 50.57 (q, C-6).

MS (70 eV), m/Z (%) = 127 (100, $M^+ - OCH_3$), 103 (15), 88 (90), 84 (40), 75 (40), 58 (80), 43 (CH_3CO^+).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3030 und 3035 (w, CH, Epoxid), 3000 2990 und 2820 (w, CH, CH_3), 1340 und 1390 (w, CH), 1140 (s, C-O), 1060 (s, C-O).

Röntgenstrukturanalyse:



Ketalisierung von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (84)

10 mmol (1.12 g) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon werden in 40 mL Acetonitril gelöst und mit 20 mmol (3.04 g) D-Mandelsäure versetzt. Nach Zugabe von 1 mmol (172 mg) *para*-Toluolsulfonsäure wird die Lösung an einer Soxhlet-Apparatur, in der 3.0 g Molekularsieb (3 Å) zum absorbieren des entstehenden Wassers gegeben wurden, vierundzwanzig Stunden zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit verfärbt sich die Lösung dunkel. Es wird anschließend nochmals mit 10 mmol (1.5 g) D-Mandelsäure versetzt und weitere zwölf Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 mL kalter ges. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und drei mal mit

Experimenteller Teil

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein mal mit ges. Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird über eine kurze Säule, gefüllt mit 10 g Kieselgel, filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 1.36g (55%) farbloser Feststoff

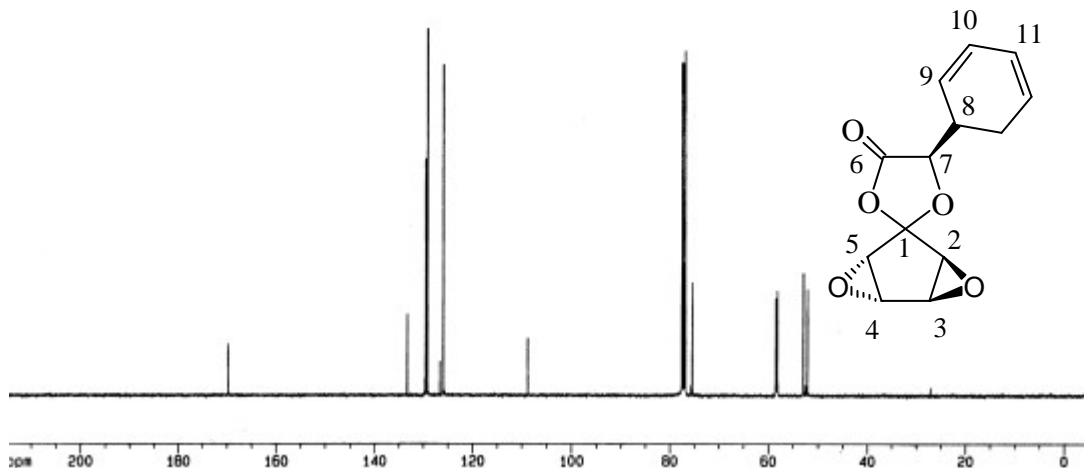
Trennung der Diastereomeren

Der Feststoff wird in der Hitze in Cyclohexan / Essigester (60:40) gelöst. Die Lösung wird langsam über Nacht in einem mit heißem Wasser gefüllten Dewar-Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt. Zuerst kristallisieren bis zu 2 cm lange farblose Nadeln aus der Mutterlauge aus. Während das eine Diastereomer noch kristallisiert, scheidet sich das zweite in Form eines farblosen Pulvers ab. Die kristallisierten Diastereomere werden vorsichtig, ohne die Nadeln zu zerstören abfiltriert.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt durch separieren durch ein feines Sieb mit einer Maschenweite von 0.5 bis 1 mm. Dabei fallen die Nadeln in reiner Form an, während das zweite Diastereomer durch kleinere Kristalle des anderen Diastereomeren verunreinigt ist. Bei dem in Nadeln kristallisierenden Diastereomer handelt es sich um das Epoxid mit (*S*)-Konfiguration der (*D*)-Mandelsäure.

GC [Programm 1]: $R_t = 11.5$ und 11.6 min

$R_f = 0.28$ [Hexan / Essigester (70:30)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.55$ (m, 5H, CH-9, CH-10 und CH-11), 5.57 (s, 1H, CH-7), 4.02 (m, 2H, CH-2 und CH-5), 3.51 (m, 1H, CH-3 oder CH-4), 3.38, (m, 1H, CH-3 oder CH-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.70$ (s, C-6), 133.26 (s, C-8), 129.67 (d, C-11), 129.3 (d, C-9), 126.62 (d, C-10), 108.83 (s, C-1), 76.86 (d, C-7), 58.42 (d, C-2 oder C-5), 58.08 (d, C-2 oder C-5), 52.90 (d, C-3 oder C-4), 52.08 (d, C-3 oder C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 246 (17, M^+), 202 (33, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 173 (30), 145 (20), 118 (30), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$), 91 (55, C_7H_7^+), 84, (65, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3040 - 3010 \text{ cm}^{-1}$ (w, arom. CH, epox. CH), 2960 (w, aliph. CH), 1795 (s, C=O), 1605 (w, C=C), 1250 und 1010 (s, C-O), 720 (s, arom.), 690 (s, arom) 1340, 1130, 940, 860.

EA:	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$	$M_m = 246.21 \text{ g}$
	berechnet:	C = 63.41 H = 4.09
	gefunden:	C = 63.17 H = 3.90

Freisetzung des Ketons

0.4 mmol (98 mg) des Ketals (84) werden mit 5 mL einer 1 molaren methanolischen KOH-Lösung versetzt und 5 min gerührt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Edukt mehr nachweisbar. Die Lösung wird mit einer 1 molaren methanolischen Salzsäure neutralisiert, mit 30 mL Dichlormethan versetzt und über Kieselgel abfiltriert. Mit 50 mL Dichlormethan / Methanol (95:5) wird gewaschen und das Lösungsmittel des Eluats im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 42 mg (95 %) farbloses Öl

Analytische Daten: siehe Darstellung von *trans*-Bisepoxycyclopentadienon.

Experimenteller Teil

Synthese von MnO₂

50 mmol (7.9 g) Kaliumpermanganat werden zu 150 mL destilliertem Ethanol gegeben. Die Lösung erwärmt sich innerhalb 5 min. zum Sieden. Unter Rühren wird so lange weiter gerührt, bis die violette Farbe des Kaliumpermanganats vollständig verschwunden ist. Anschließend wird abfiltriert und dreimal gründlich mit 30 mL Ethanol gewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei Raumtemperatur gewaschen und für weitere Reaktionen im Tiefkühlschrank bei -20 °C aufbewahrt. Der so hergestellte und aufbewahrte Braunstein verliert über einen Zeitraum von einigen Monaten kaum an Reaktivität.

Ausbeute: 4.2 g (97%) brauner Feststoff

4*R*-Acetoxy-cyclopentenon (31)

0.3 mmol (43 mg) (1*S*,4*R*)-4-Acetoxy-1-hydroxy-cyclopenten werden in einer Lösung aus 10 mL Hexan und 1 mL Dioxan gelöst und mit 15 mmol (1.3 g) Mangandioxid versetzt. Die Suspension wird unter Schutzgas 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wird über Kieselgel abfiltriert und mit Methylenchlorid / Methanol (95:5) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 30 mg (70 %) farblose Flüssigkeit.

GC (GC 2): 26.60 min	[Programm 2] ((4 <i>R</i>)-Acetoxy-cyclopentenon)
26.52 und 28.51 min	[Programm 2] ((+/-)-4-Acetoxy-cyclopentenon)

Analytische Daten: siehe Darstellung von (4)-Acetoxy-cyclopentenon.

***trans*-Bisepoxyfulven (33)**

52 mmol (18.57 g) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 250 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird im Stickstoffgegenstrom mit 55 mmol (6.16 g) Kaliumtertiärbutylat versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, wobei das Salz als hellgelbes Ylid in Lösung geht. Es wird nochmals auf -78 °C gekühlt, und 50 mmol (5.51 g) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon, gelöst in 50 mL Tetrahydrofuran, innerhalb 30 min unter kräftigem Rühren (KPG-Rührer) zutropft. Während des Zutropfens fällt ein farbloser voluminöser Feststoff aus. Nach der Zugabe wird auf 0 °C erwärmt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Während dieser Zeit verfärbt sich die Mischung leicht braun und wird wieder flüssiger. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur, wird am Rotationsverdampfer das Tetrahydrofuran abdestilliert, mit 200 mL Phtalsäuredibutylester versetzt und das entstandene Produkt im Ölpumpenvakuum bei einer Temperatur von 100 °C innerhalb 12 Stunden in eine mit Stickstoff gekühlte Falle kondensiert.

Die Substanz läßt sich im Ölpumpenvakuum destillieren und wird unter Stickstoff bei - 20 °C aufbewahrt.

Man erhält eine farblose Flüssigkeit die im Kühlschrank erstarrt.

Ausbeute : 2.46 g (46 %) farblose Flüssigkeit

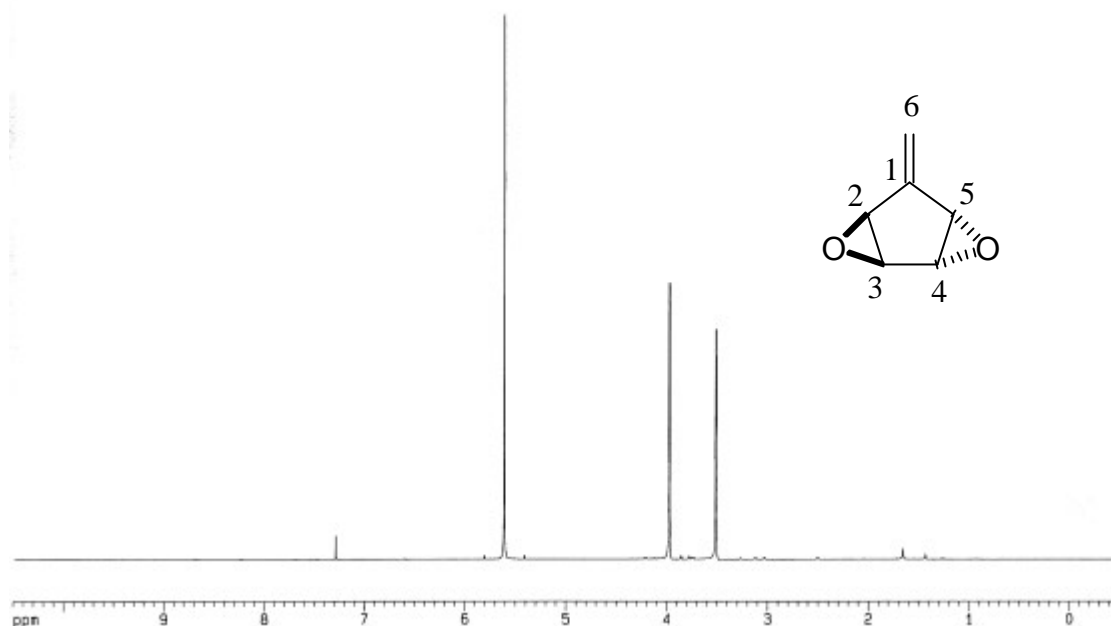
Sdp.: 62 °C (0.1 mbar)

Schmp.: 22 °C

$R_f = 0.93$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]

GC [Programm 1]: $R_t = 1.83$

Experimenteller Teil



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59$ ppm (s, 2H, CH_2 -6), 3.97 (m, AA'XX', 2H, CH-3 und CH-4), 3.53 (m, AA'XX', 2H, CH-2 und CH-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.4$ ppm (s, C-1), 118.3 (t, C-6), 60.9 (d, C-3 und C4), 53.1 (d, C-2 und C5).

MS (70 eV), m/e (%) = 110 (5, M^+), 109 (15, M^+-H), 81 (75), 71 (30), 68 (83, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$), 53 (95, C_4H_5^+), 39 (100, C_3H_3^+).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3030$ cm^{-1} (w, arom. CH), 2995 und 2800 (w, aliph. CH), 1590 (w, C=C), 1440 (s, CH), 1190 (s C-O), 1120 (s, C-O), 750 (s), 720 (s), 700 (s).

(+/-)-Trisepoxyfulven (94a)**Synthese aus *trans*-Bisepoxyfulven**

10 mmol (1.1 g) *trans*-Bisepoxyfulven werden in 40 mL Dichlormethan gelöst und mit 20 mmol (3.5 g) *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die Lösung wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für sechs Stunden zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Reaktion wird zwei mal mit je 30 mL ges. Natriumthiosulfat-Lösung und anschließend zwei mal mit verd. Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit ges. Kochsalz-Lösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der angefallene Feststoff wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute. 1.07 g (85 %) farblose Kristalle

Synthese aus *trans*-Bisepoxycyclopentadienon

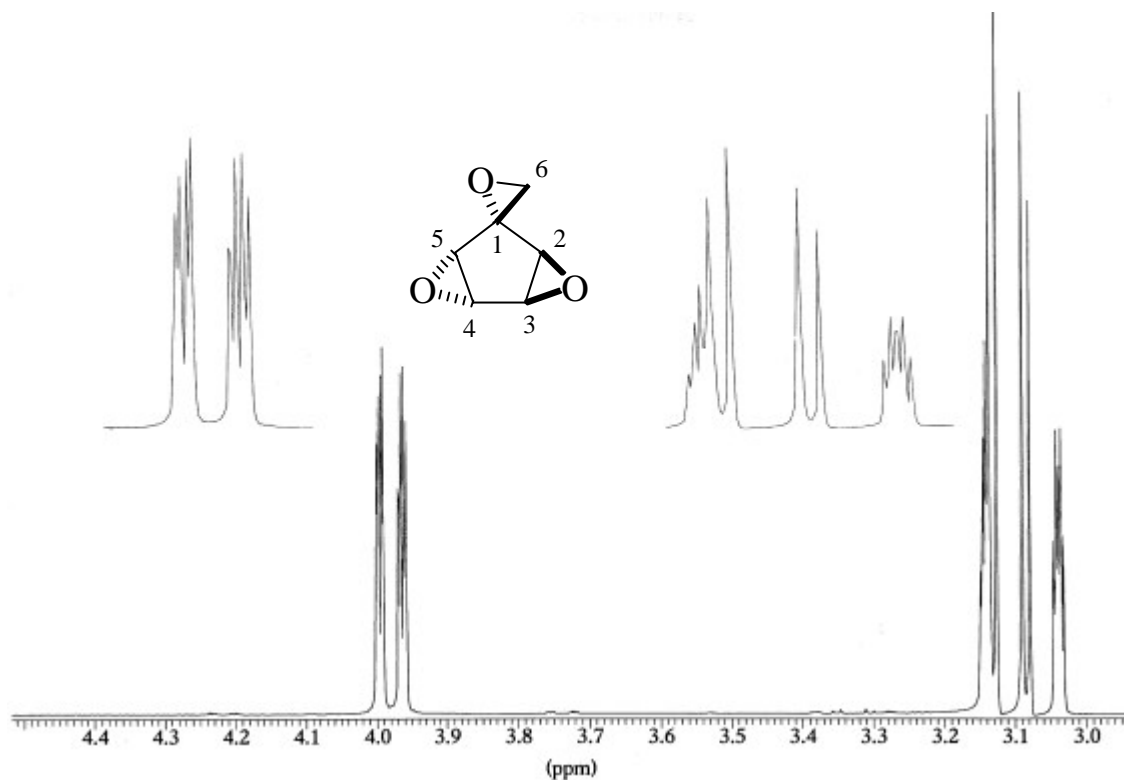
In einem 100 mL Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Thermometer und Septum werden unter Schutzgas 12.6 mmol (0.85 mL) Dibrommethan in 50 mL getrocknetem THF gelöst. Die Lösung wird mit Trockeneis auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über das Septum werden 14 mmol (8.8 mL) n-BuLi so zugetropft, daß die Temperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Unmittelbar danach werden 12 mmol (1.35 g) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon, gelöst in 20 mL THF innerhalb von 10 min. zugetropft. Die Temperatur sollte während dieser Zeit nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigen. Es wird eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 30 min wird mit 30 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und 5 min gerührt. Nach überführen in einen Scheidetrichter wird zwei mal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.3 g (87 %) farblose Kristalle

Experimenteller Teil

Schmp.: 68.6 -68.8 °C

GC [Programm 1]: $R_t = 3.7$ min



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.99$ ppm (dd, 1H, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, CH-3 oder CH-4), 3.96 (dd, 1H, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, CH-3 oder CH-4), 3.14 (1H, m, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.03 (1H, m, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.13 (d, 1H, $^2J = 4.0$ Hz H _{α} oder H _{β} an CH₂-6), 3.08 (d, 1H, $^2J = 4.0$ Hz, H _{α} oder H _{β} an CH₂-6).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 61.35$ ppm (s, C-1), 58.63 (d, C-3 oder C-4), 58.57 (d, C-3 oder C-4), 52.78 (d, C-2 oder C-5), 52.45 (d, C-2 oder C-5) 49.15 (t, C-6).

MS (70 eV), m/Z (%) = 126 (5, M⁺), 125 (15, M⁺-H), 96 (27, M⁺-CH₂O), 71 (38, C₃H₃O₂), 68 (20, C₄H₄O⁺), 55 (30, C₃H₃O), 39 (100, C₃H₃⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3050, 3025$ und 3000 cm⁻¹ (w, aliph. CH), 1480 (w, CH), 1380 (s, C-C), 1200 (s, C-O), 1010 (w), 950 (s), 920 (s), 850 (s), 820 (s), 790 (w), 720 (w).

***trans*-Bisepoxy-cylopentadienonhydrat (105)**

10 mmol (1.12 g) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon werden mit 10 mL Wasser versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Wasser im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur abdestilliert. Zurück bleibt ein farbloser Feststoff. Für die Röntgenstrukturanalyse wurden 100 mg des Produkts in 1 mL warmen Wasser gelöst und die Lösung innerhalb 24 Stunden in einem mit heißem Wasser gefüllten 500 mL Dewargefäß auf 20 °C abgekühlt. Es scheiden sich dabei farblose Kristalle ab, die nach Filtration ohne nachzuwaschen an der Luft getrocknet (kein Vakuum) für die Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

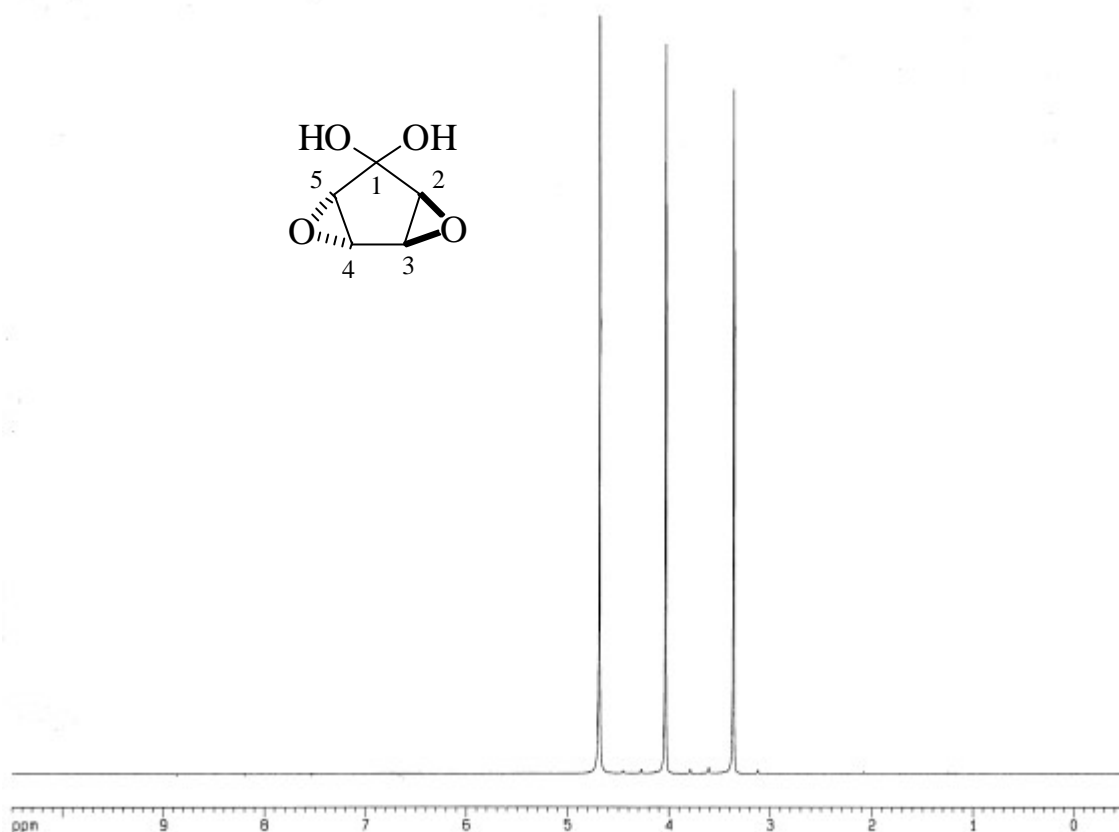
Ausbeute : 1.3 g (100 %) farbloser Feststoff

$R_f = 0.25$ [Methylenchlorid / Methanol (97:3)] (entspricht dem Keton)

Schmp.: 54 °C (Zersetzung)

GC [Programm 1]: $R_t = 2.1$ min (entspricht dem Keton)

Experimenteller Teil



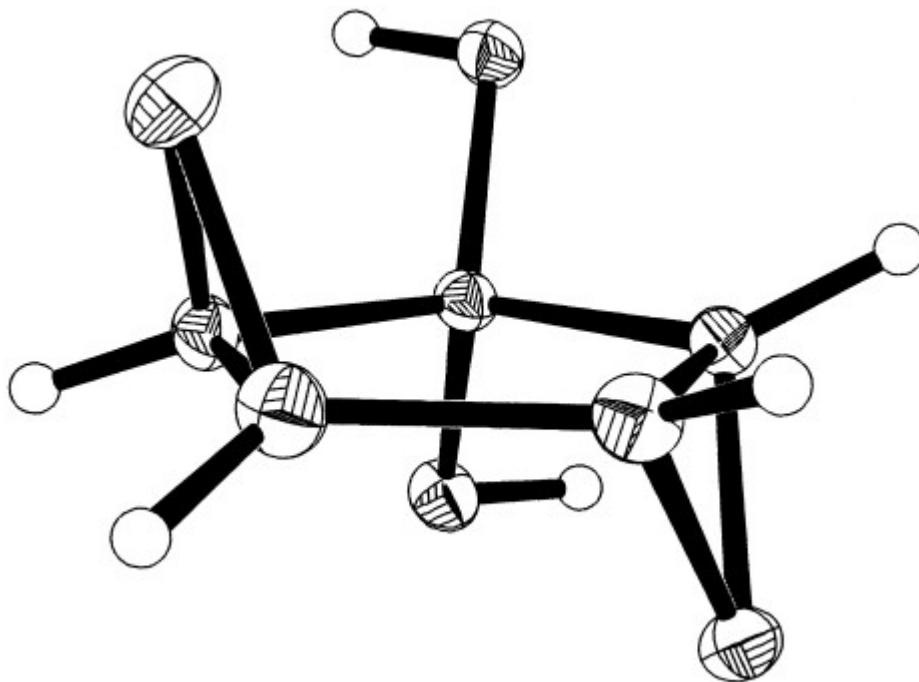
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.69$ ppm (s, 2H, HOD), 4.03 (m, AA'XX', 2H, CH-2 und CH-5), 3.36 (m, AA' XX', 2H, CH-3 und CH-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 95.9$ ppm (s, C-1), 58.6 (d, C-2 und C-5), 54.9 (d, C-3 und C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 112 (18, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 84 (6, $\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H}$), 71 (10), 55 (100, $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CO}^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3395$ cm^{-1} (s, OH), 3025 (w, epox.- CH), 1390 (m), 1200 (s, C-O), 1110 (s), 1090(s), 1070 (s), 1003 (s), 870 (s).

Röntgenstrukturanalyse:



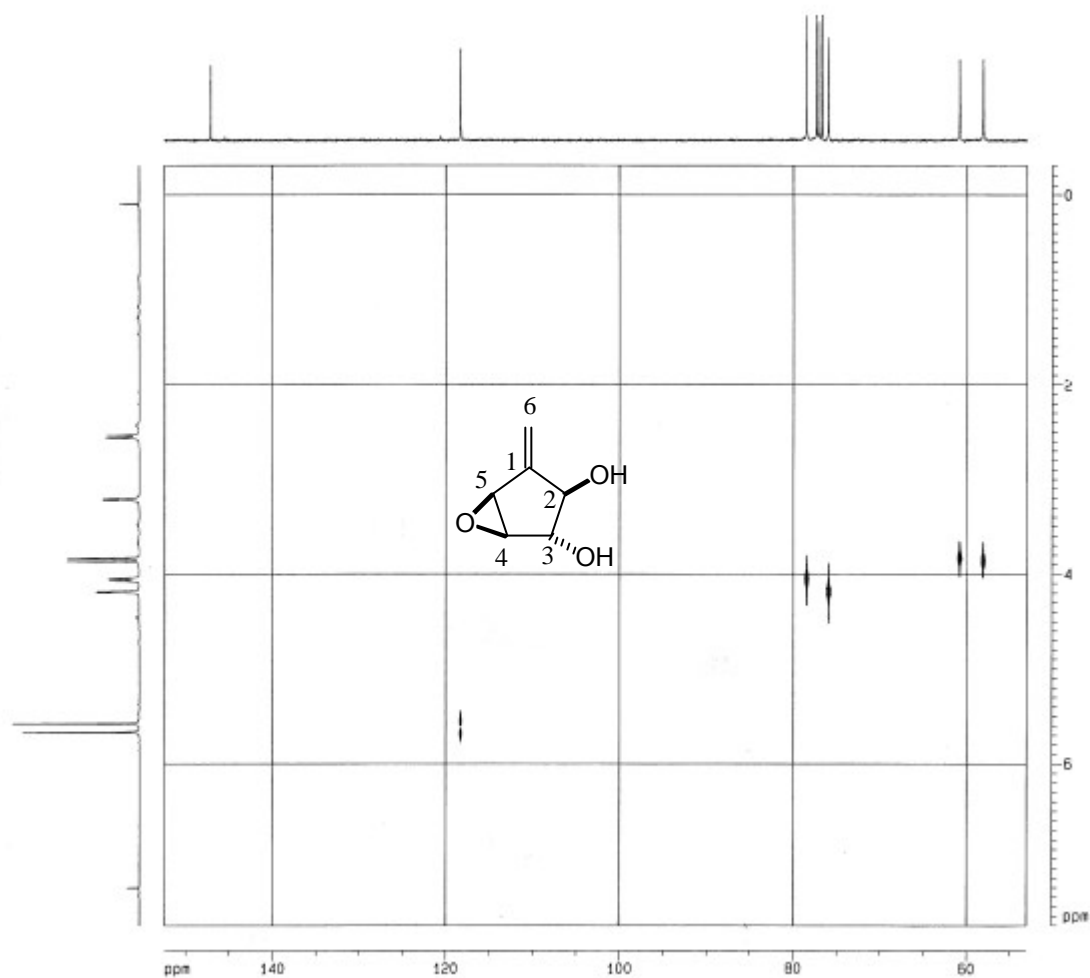
(2r,3t)-Dihydroxy-(4,5c)-epoxy-methylcyclopentan (109b)

9.1 mmol (1.0 g) *trans*-Bisepoxyfulven werden in 15 mL Wasser gelöst und fünf Tage bei 20 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert und der auskristallisierte Feststoff in 2 mL Methylenchlorid / Methanol (9:1) gelöst. Um von ebenfalls entstandenem Tetrol zu trennen wird die Lösung an Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol (9:1) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält einen farblosen Feststoff, der sich aus Hexan / Essigester (9:1) umkristallisieren läßt.

Ausbeute: 930 mg (80%) farblose Kristalle

$R_f = 0.35$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]

Experimenteller Teil



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.66 ppm (s, 1H, CH-6), 5.57 (s, 1H, CH-6), 4.19 (d, 2J = 4.2 Hz, 1H, CH-2), 4.05 (d, 2J = 10.2, 1H, CH-3), 3.86 (s, 1H, CH-4), 3.83 (s, 1H, CH-5), 3.20 (d, 2J = 4.3 Hz, 1H, OH (C-3)), 2.55 (d, 2J = 10.3 Hz, 1H, OH (C-2)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 147.0 ppm (s, C-1), 118.2 (t, C-6), 78.4 (d, C-3), 75.9 (d, C-2), 60.8 (d, C-5), 58.1 (d, C-4).

MS (70 eV), m/Z (%) = 127 (35, M^+-H), 111 (75, M^+-OH), 81 (92), 73 (85), 53 (85), 39 (100).

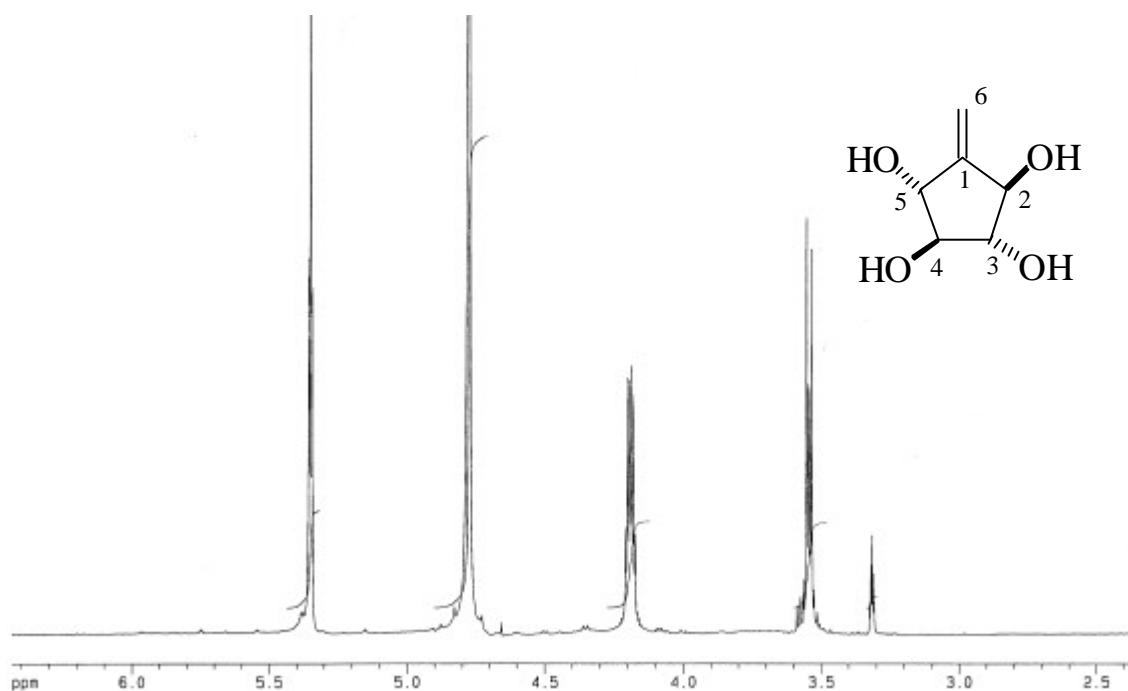
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3350 \text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 3020 (w, epoxy-CH), 2960 (m, CH), 1420 (m, CH), 1200 (m, C-O), 1030 (s, C-O), 930 (m), 885 (m), 855 (m), 795 (m).

(2r,3t,4c,5t)-Tetrahydroxy-methylencyclopentan (110b)

10 mmol (1.1 g) *trans*-Bisepoxyfulven werden in 20 mL destilliertem Wasser gelöst und drei Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der zurückgebliebene Feststoff wird aus Dichlormethan / Methanol (50:50) umkristallisiert.

Ausbeute: 94 % (1.37 g) farbloser Feststoff

$R_f = 0.1$ [Methylenchlorid / Methanol (80:20)]



¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 5.37$ ppm (dd, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 2H, CH₂-6), 4.78 (s, 4H, OH (MeOD)), 4.26 (m, 2H, CH-2 und CH-5), 3.59 (m, 2H, CH-3 und CH-5).

Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (100.6 MHz, MeOH): $\delta = 150.56$ ppm (s, C-1), 115.88 (t, C-6), 80.95 (d, C-3 und C-4), 76.63 (d, C-2 und C-5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} (s, OH), 2910 und 2880 (m, CH), 1610 (w, C=C), 1410 (s), 1360 (s), 1300 (m), 1250 (m), 1130 (s), 1100 (s), 1055 (s), 995 (s), 910 (s), 860 (m), 700 (s).

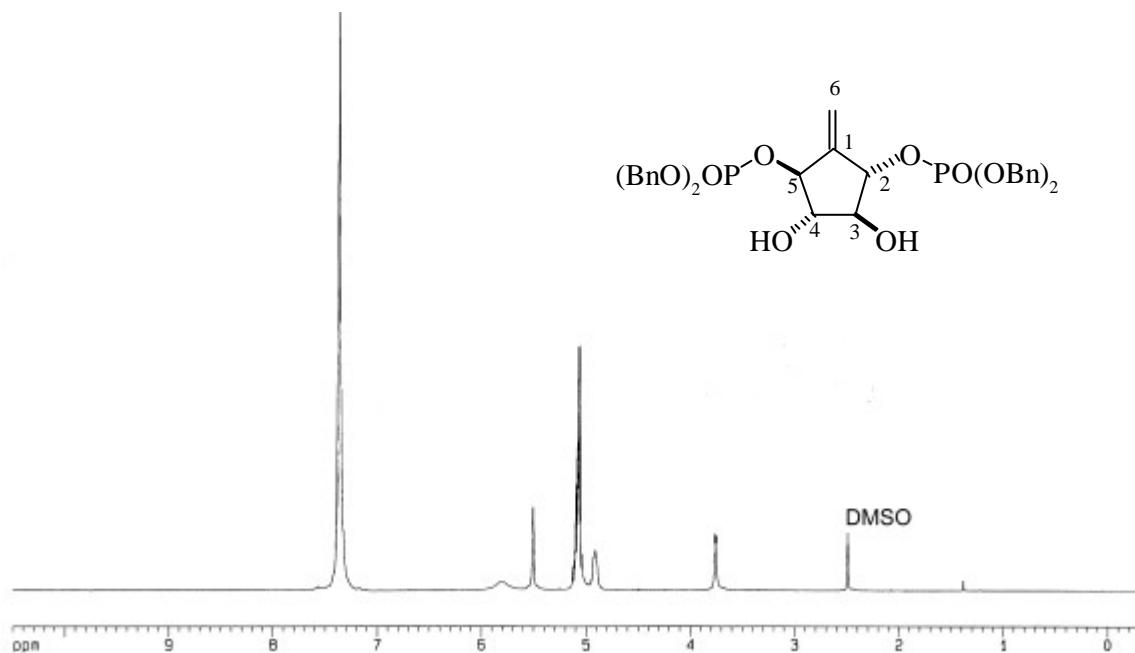
Umsetzung mit Phosphorsäuredibenzylester (91)

550 mg (5 mmol) *trans*-Bisepoxyfulven werden in 20 mL Methylenchlorid gelöst und mit 3.06 g (11 mmol) Dibenzylphosphat versetzt. Es wird 20 Stunden bei 25 °C gerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

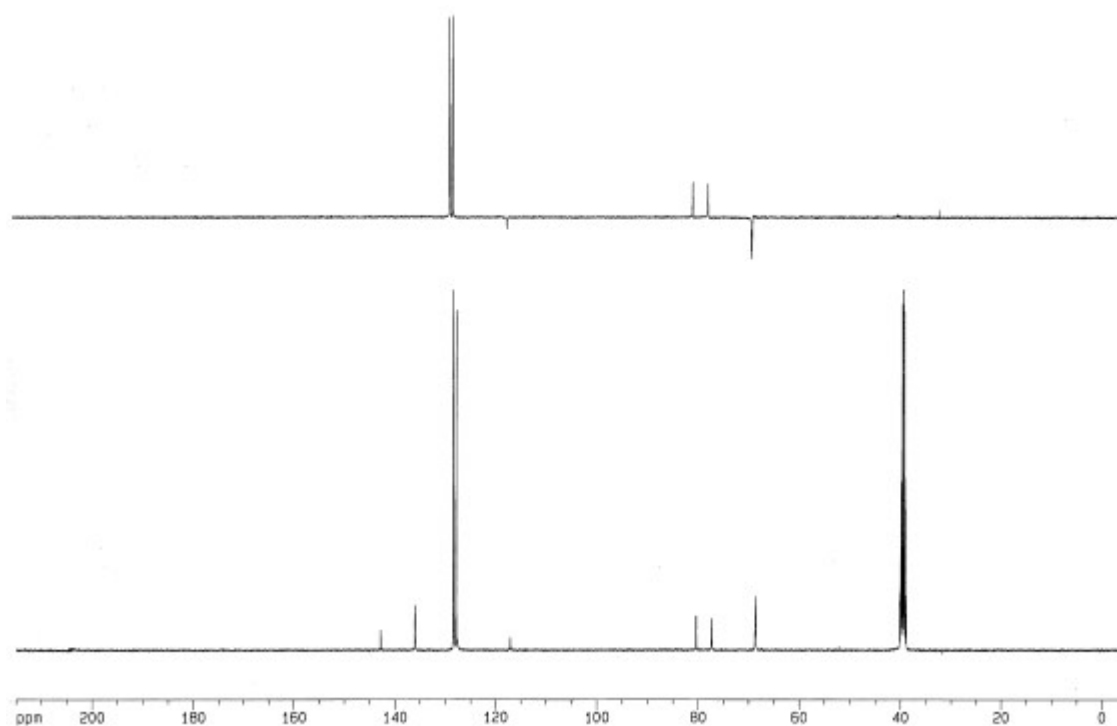
Ausbeute : 1.78 g (54%) farbloser Feststoff

Schmp.: 112 °C

$R_f = 0.32$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.3 - 7.4$ (m, 20H, arom. CH), 5.8 (s, 2H, OH), 5.51 (m, 2H, CH_2 -6) 5.08 (m, 8H, benz. CH_2), 4.92 (m, 2H, CH-2 und CH-5), 3.76 (m, 2H, CH-3 und CH-4).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 142.9$ (s, C-1), 135.9 (s, arom. C), 127.6 – 128.4 (3 d, arom. CH), 117.5 (t, C-6), 80.4 (d, C-2 und C-5), 77.3 (d, C-3 und C-4), 68.6 (t, benz. CH_2).

$^{31}\text{P-NMR}$ (161.98 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 2.09$ ppm (s, P Phosphat).

MS (70 eV), m/Z (%) = 370 (3, $\text{M}^+ - \text{OP}(\text{O})\text{OBn}_2$), 277 (10, $\text{OP}(\text{O})\text{OBn}_2^+$), 187 (24), 107 (35, OBn^+), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (18), 77 (10, C_6H_5^+), 65 (18).

Synthese von 2r-5t-Dibenzyloxy-3t-4c-dihydroxy-methylencyclopentan (125)

Bei 20°C werden 5 mmol (200 mg) Kalium in 4 mL abs. Benzylalkohol gegeben und nach vollständiger Reaktion mit 1.7 mmol (190 mg) *trans*-Bisepoxyfulven, gelöst in 2 mL abs. Methyl-tert.-butylether, versetzt. Es wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 5 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und 10 min gerührt. Zur Reinigung wird drei mal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

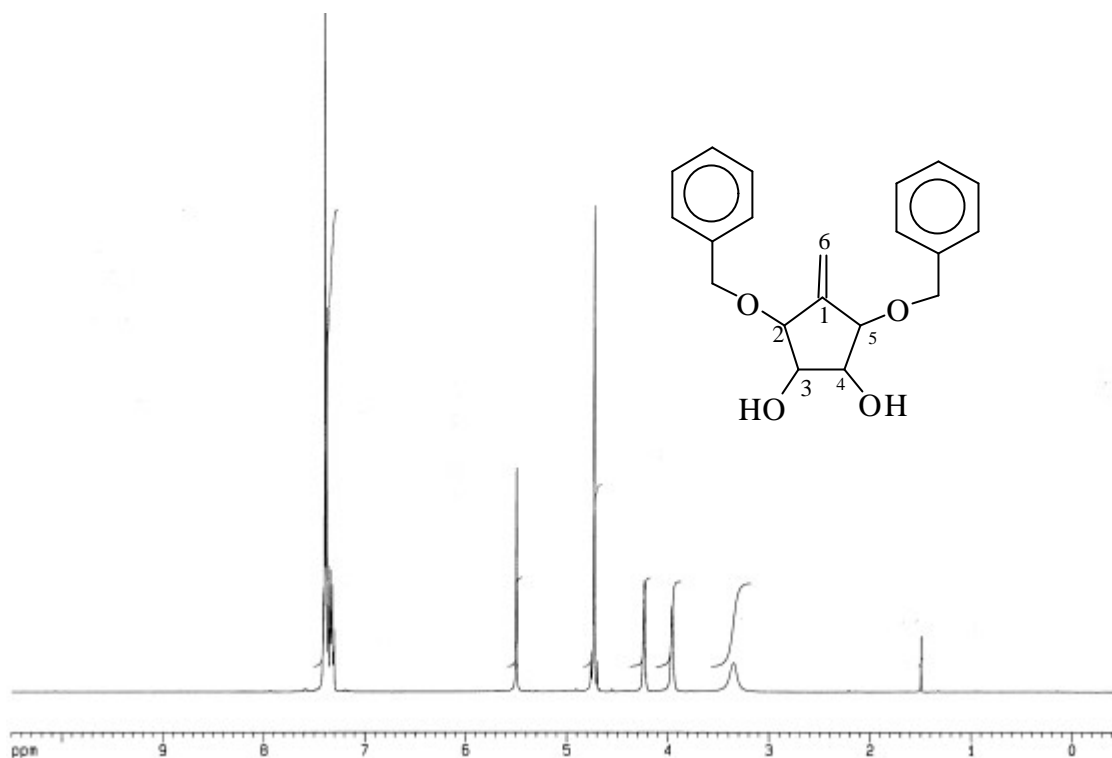
Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Methylenechlorid / Methanol (95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 176 mg (54%) farblose Kristalle

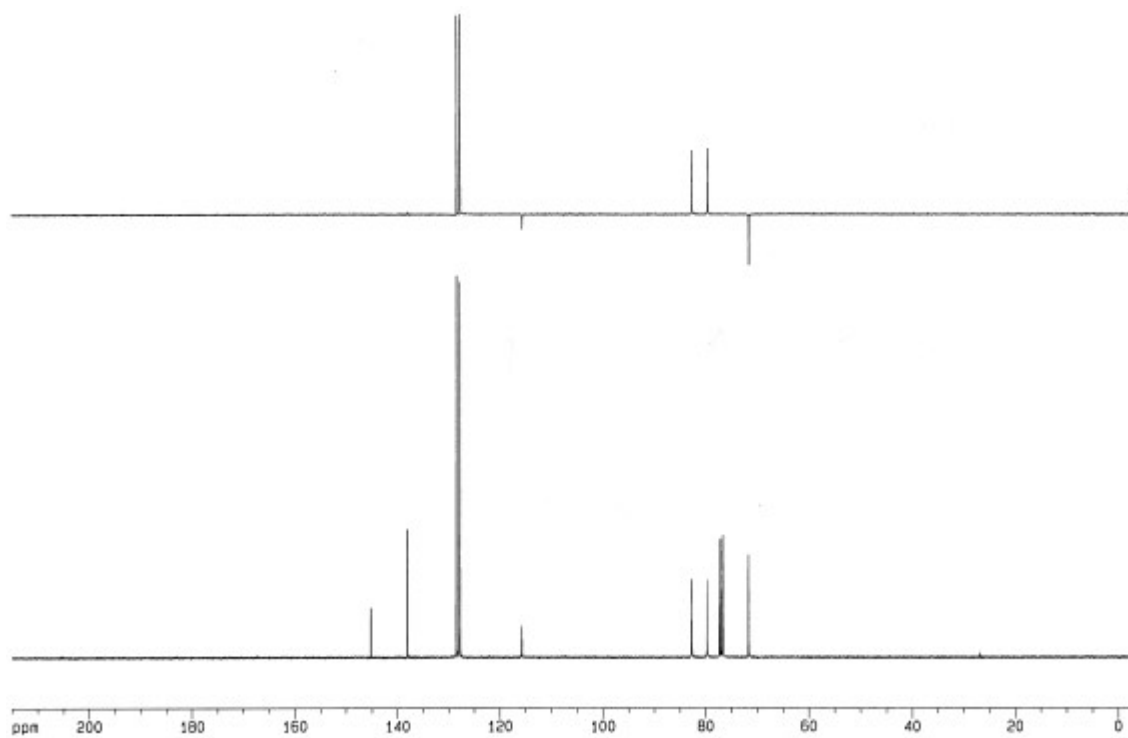
Schmp.: 88.1 °C

R_f = 0.36 [Methylenechlorid / Methanol (95:5)]

GC[Programm 1]: R_t = 13.5 min



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.41 ppm (m, 5H, CH arom.), 5.49 (s, 2H, CH₂-6), 4.73 (s, 4H, CH₂ benz.), 4.23 (m, 2H, CH-2 und CH-5), 3.95 (m, 2H, CH-3 und CH-4), 3.3 (s, 2H, OH).



Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.17$ ppm (s, C-1), 138.03 (s, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.45 (d, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.81 (d, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.69 (t, C-6), 82.73 (d, C-2 und C-5), 79.75 (d, C-3 und C-4), 71.73 (t, $\text{C}_{\text{benz.}}$).

MS (70 eV), m/Z (%) = 235 (15, M^+ -Benzyl), 217 (10, M^+ -HOBn), 110 (43, M^+ -2*HOBn), 91 (100, C_7H_7^+), 77 (20, C_6H_5^+).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3360$ cm^{-1} (s, OH), 3080, 3050 und 3020 (m, arom. CH), 2900, 2860 und 2840 (aliph. CH), 1600 (w, C=C), 1440 (m, CH), 1390 (m), 1310 (m), 1150 (m), 1100, 1060 und 1020 (s, C-OH), 910 (s), 810 (s), 750 (s), 690 (s).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $M = 326$ g/mol

berechnet: C = 73.6 % H = 6.8 % O = 19.6 %

gefunden: C = 73.4 % H = 6.7 %

Dihydroxylierung von 2r-5t-Dibenzyloxy-3t-4c-dihydroxy-methylencyclopentan (126)

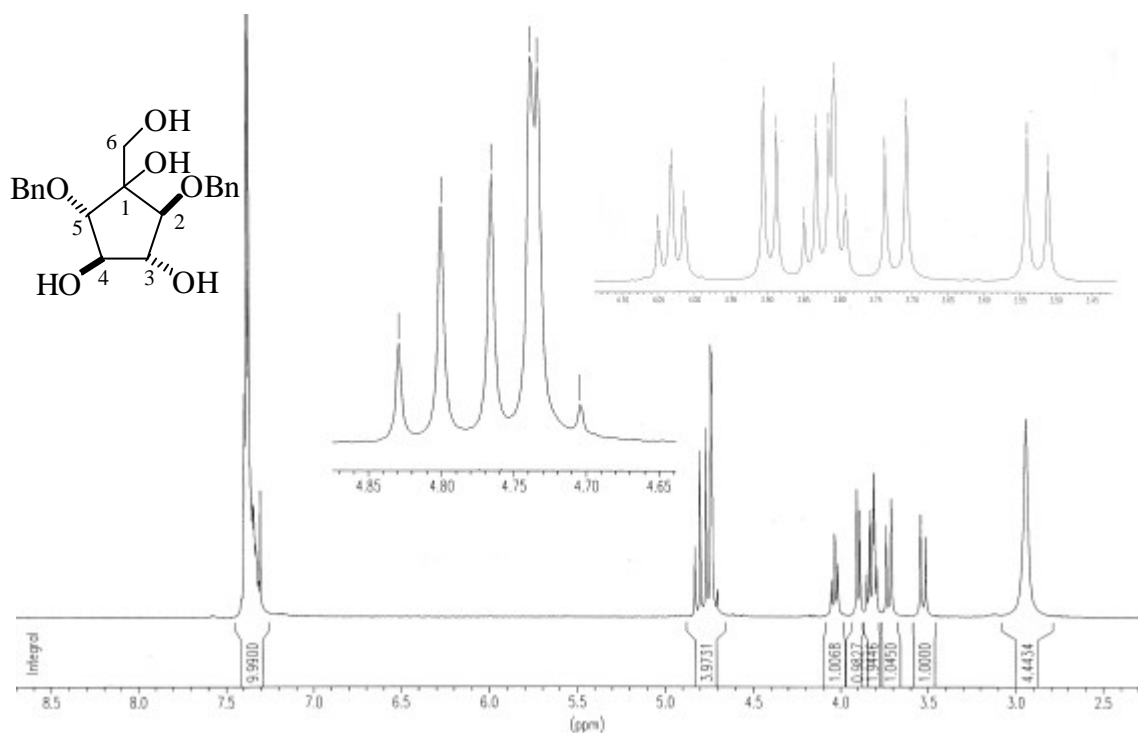
1.0 mmol (326 mg) des Alkens (97) werden in einer Mischung, bestehend aus 15 mL Essigester und 15 mL Acetonitril, gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung, bestehend aus 1.2 mmol (256 mg) Natriummetaperjodat und 0.07 mmol (17 mg) Rutheniumtrichlorid in 5 mL Wasser gelöst und so lange gerührt, bis sich die dunkle Farbe der Lösung deutlich aufgehellt hat. Diese Lösung wird innerhalb 5 min, unter starkem Rühren, zum Alken getropft. Es wird so lange bei 0°C gerührt, bis kein Edukt mehr durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden kann (ca. 40 min.).

Nach erfolgter Reaktion wird in der Kälte mit 20 mL verd. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und die Mischung drei mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein mal mit wenig ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der zurückgebliebene Feststoff wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 250 mg (69 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 112 - 112.6 °C

R_f = 0.18 [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 - 7.4 ppm (m, 10H, arom. CH), 4.82 (d, 1H, ²J = 8.7 Hz, benz. CH_α), 4.75 (d, 1H, ²J = 8.7 Hz, benz. CH_β), 4.72 (d, 2H, ²J = 2.3 Hz, benz. CH₂), 4.03 (dd, 1H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, CH-4), 3.90 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, CH-5), 3.83 (dd, 1H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 7.1 Hz, CH-3), 3.82 (d, 1H, ³J = 7.1 Hz, CH-2), 3.72 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH_α-6), 3.53 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH_β-6), 2.95 (s, 4H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 137.6 (s, arom. C), 137.55 (s, arom. C), 127.8 - 128.6 (d, arom. CH), 88.90 (d, C-5), 81.84 (d, C-2), 79.33 (d, C-4), 78.49 (d, C-3), 77.40 (s, C-1), 73.69 (t, benz. CH₂), 73.25 (t, benz. CH₂), 64.83 (t, C-6).

Experimenteller Teil

MS (70 eV), m/Z (%) = 360 (1, M⁺), 269 (10, M⁺-Benz.), 180 (M⁺-2*Benz.), 163 (3), 151 (3), 107 (10), 91 (100, C₇H₇⁺), 77 (5, C₆H₅⁺), 65 (10, C₅H₅⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm⁻¹ (s, OH), 3300 (s, OH), 3080, 3060 und 3010 (w, arom. CH), 2940 (w, aliph. CH), 2880 (w, aliph. CH), 1580 (w, C=C), 1450 (m), 1370 (m), 1240 (s), 1090 (s, C-O), 1040 (s), 1000 (m), 970 (m), 750 (s, arom.), 700 (s, arom.).

EA: C₂₀H₂₄O₆ M= 360.4 g/mol

berechnet: C = 66.6 % H = 6.6 % O = 19.6 %

gefunden: C = 66.3 % H = 6.6 %

***trans*-3,4-Dihydroxy-methylcyclopentan (123a)**

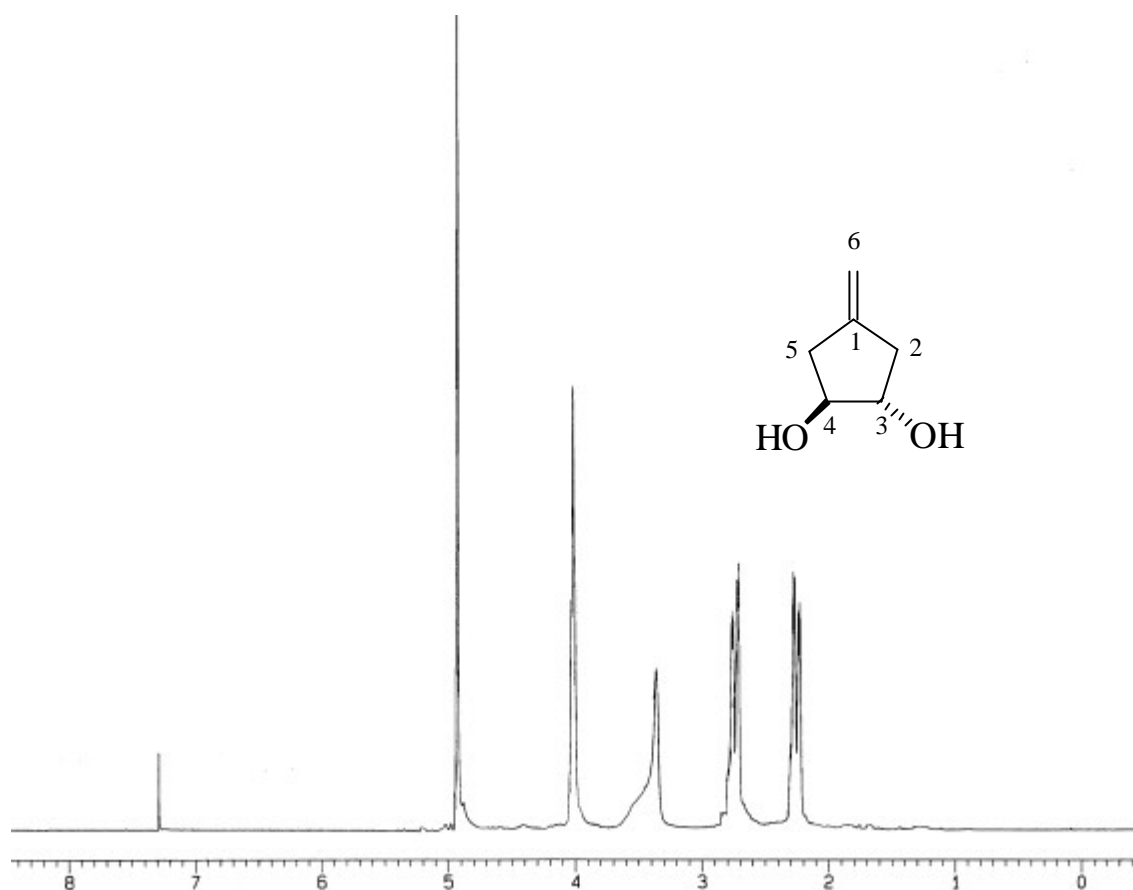
In einem getrockneten 100 mL-Rundkolben, versehen mit einem Innenthermometer, Septum und Schutzgasbalon, werden 30 mmol (1.14 g) Lithiumaluminiumhydrid in 50 mL getrocknetem Tetrahydrofuran suspendiert und im Eisbad auf 0 °C gekühlt.

Zu dieser Mischung werden 10 mmol (1.1 g) *trans*-Bisepoxyfulven, gelöst in 10 mL getrocknetem Tetrahydrofuran innerhalb 30 min so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 5 °C steigt. Bei dieser Temperatur wird 30 min gerührt und anschließend die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird weitere zwei Stunden gerührt und nach dieser Zeit überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zerstört. Nach überführen in einen Scheidetrichter wird mit 20 mL Wasser versetzt und drei fünf mal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein mal mit 5 mL ges. Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das zurückgebliebene Öl wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan / Essigester (95:5) gereinigt.

Ausbeute: 800 mg (70%) farbloses Öl

$R_f = 0.42$ [Methylenchlorid/Methanol (95:5)]



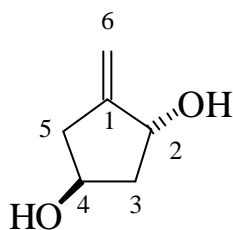
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.94$ ppm (s, 2H, CH_2 -6), 4.03 (m, 2H, CH-3 und CH-4), 3.5 (s, 2H, OH), 2.75 (ddd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 2H, CH_α -2 und CH_α -5), 2.25 (ddd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 2H, CH_β -2 und CH_β -5),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.59$ ppm (s, C-1), 108.7 (t, C-6), 77.78 (d, C-3 und C-4), 38.52 (t, C-2 und C-5).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3330$ cm^{-1} (s, OH), 3080 (w, olef. CH), 2920 (s, CH), 1660 (m, olef. C=C), 1430, (m, CH), 1340 (w, CH), 1180 (m), 1050 (s, OH), 1020 (s, OH), 940 (w), 890 (m), 860 (w).

Experimenteller Teil

Charakterisierung des Nebenproduktes:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.22 ppm (d, $^3\text{J} = 2.0$ Hz, 1H, CH_α -6), 5.10 (d, $^3\text{J} = 2.0$ Hz, 1H, CH_β -6), 4.68 (dd, $^3\text{J} = 2.5$ Hz, $^3\text{J} = 2.3$ Hz, 1H, CH-2), 4.47 (m, 1H, CH-4), 2.80 (dm, $^2\text{J} = 13.9$ Hz, 1H, CH_α -5), 2.33 (dm, $^2\text{J} = 13.9$ Hz, 1H, CH_β -5), 2.05 (m, CH_α -3), 1.88 (m, CH_β -3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 152.12 ppm (s, C-1), 109.33 (t, C-6), 73.04 (d, C-2), 70.09 (d, C-4), 44.32 (t, C-3), 40.29 (t, C-5).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3330$ cm^{-1} (s, OH), 3085 (w, olef. CH), 2920 (s, CH), 1655 (m, olef. C=C), 1430, (m, CH), 1340 (w, CH), 1185 (m), 1055 (s, OH), 1010 (s), 890 (m), 870 (w).

Addition von MTB-Ether an *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (131)

In einem 100 mL Dreihalskolben, versehen mit Innenthermometer, Septum und Schutzgasbalon, werden 1.4 mmol (160 mg) Kalium-*tert.*-butylat in 3 mL trockenem Methyl-*tert.*-butylether suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Die Suspension wird langsam mit 1.6 mmol (1.6 mL) *sec.*-BuLi versetzt und zwei Stunden gerührt. Anschließend wird mit 2.8 mmol (243 mg) Lithiumbromid, gelöst in 2 mL getrocknetem Tetrahydrofuran, versetzt und die Mischung für 30 min auf -10 °C erwärmt. Nach dieser Zeit wird erneut auf -78 °C abgekühlt und die Lösung mit 1.4 mmol (160 mg) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon, gelöst in 5 mL trockenem Tetrahydrofuran, so versetzt, daß die Temperatur nicht über -70 steigt.

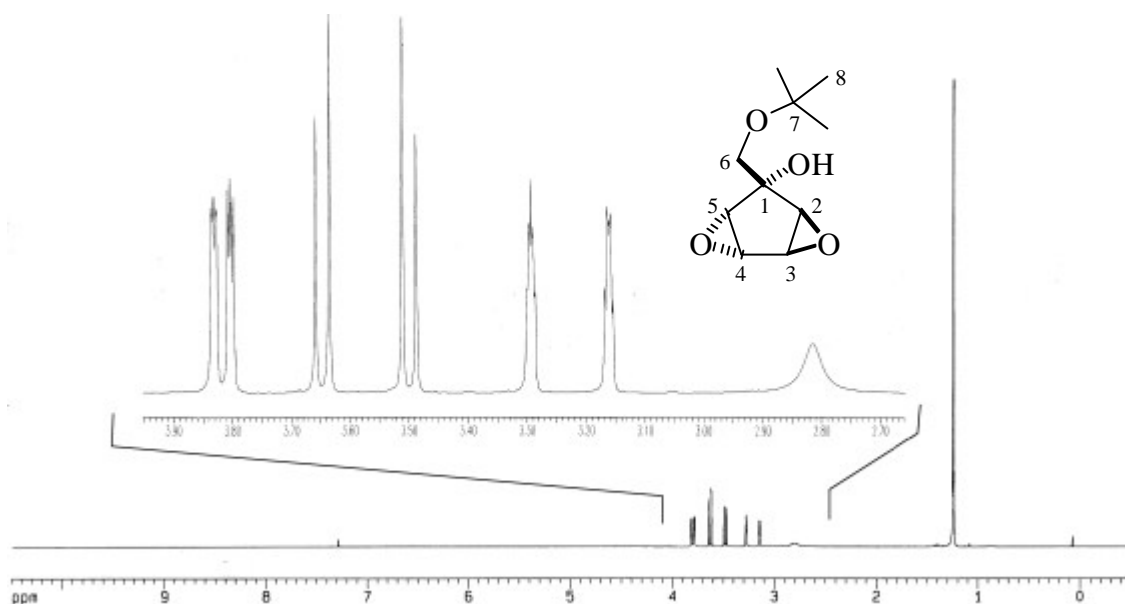
Nach 30 min wird auf 0 °C erwärmt und mit 15 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Das Zweiphasensystem wird drei mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung extrahiert. Die

organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan / Essigester (70:30) chromatographiert.

Ausbeute: 120 mg (65%) farbloser Feststoff

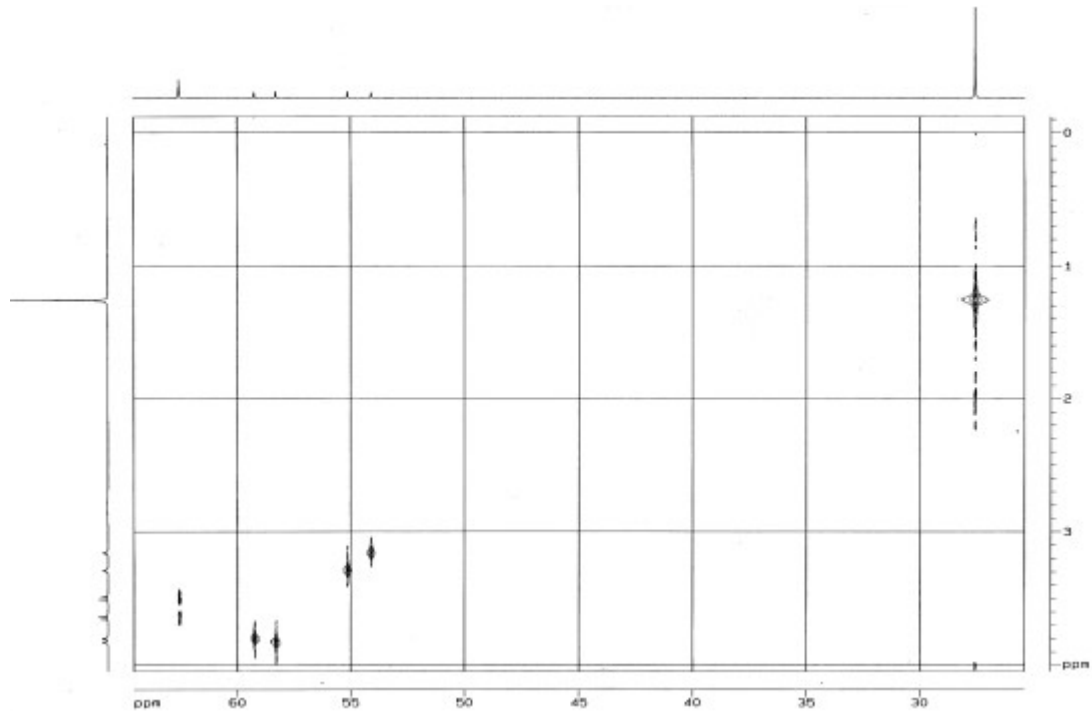
Schmp.: 87.4 - 88 °C

R_f = 0.65 [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 ppm (dd, ^{3,4}J = 1.0 Hz, ^{3,4}J = 2.5 Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.80 ppm (dd, ^{3,4}J = 2.4 Hz, ^{3,4}J = 1.0 Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.65 (d, ²J = 9 Hz, 1H, CH_α-6), 3.50 (d, ²J = 9.2 Hz, 1H, CH_β-6), 3.29 (m, 1H, CH-3 oder CH-4), 3.16 (m, 1H, CH-3 oder CH-4), 2.86 (s, 1H, OH), 1.25 (s, 9H, CH₃-8).

Experimenteller Teil



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 76.68 (s, C-1), 73.69 (s, C-7), 62.34 (t, C-6), 59.05 (d, C-3 oder C-5), 58.09 (d, C-2 oder C-5), 54.93 (d, C-3 oder C-4), 53.90 (d, C-3 oder C-4), 27.39 (q, C-8).

MS (70 eV), m/Z (%) = 185 (7, M⁺-CH₃), 114 (15, M⁺- HCO-tert.-Bu), 97 (15, CH₂O-tert.-Bu⁺), 71 (12, C₃H₃O₂⁺), 59 (37, C₃H₇O⁺), 57 (100, tert-Bu⁺), 41 (20, C₃H₅⁺).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm⁻¹ (s, OH), 3030 (w, epoxi- CH), 2980 (s, CH), 2950 (s, CH), 1440 (w, CH), 1380 (s, CH), 1200 (s, C-O), 1110 (s), 1090 (s), 1070 (s), 1003 (s), 870 (s).

EA: C₁₀H₁₆O₄ M= 200.1 g/mol

berechnet: C = 59.9 % H = 8.0 % O = 32.1 %

gefunden: C = 58.9 % H = 7.7 %

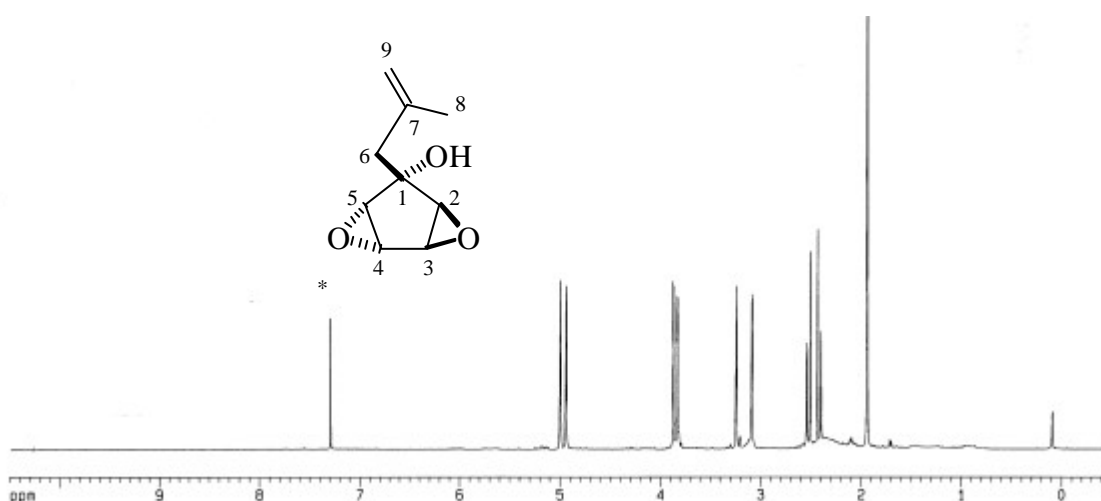
Addition von Isobuten an *trans*-Bisepoxycyclopentadienon (130)

In einem 100 mL Dreihalskolben, versehen mit Innenthermometer und Septum, werden 11 mmol (1.23 g) Kalium-*tert.*-butylat in 20 mL getrocknetem Methyl-*tert.*-butylether suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 14 mmol (8.75 mL) *n*-BuLi innerhalb 5 min zugegeben und die Lösung 30 min gerührt. Anschließend wird auf 20°C erwärmt und weitere 30 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C werden 10 mmol (1.12 g) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon innerhalb 5 min zugegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktions-Lösung auf 0°C erwärmt und langsam mit 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wird 10 min gerührt und drei mal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. Kochsalz-Lösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Essigester (70 : 30) gereinigt.

Ausbeute: 1.26 g (75%) farbloses Öl

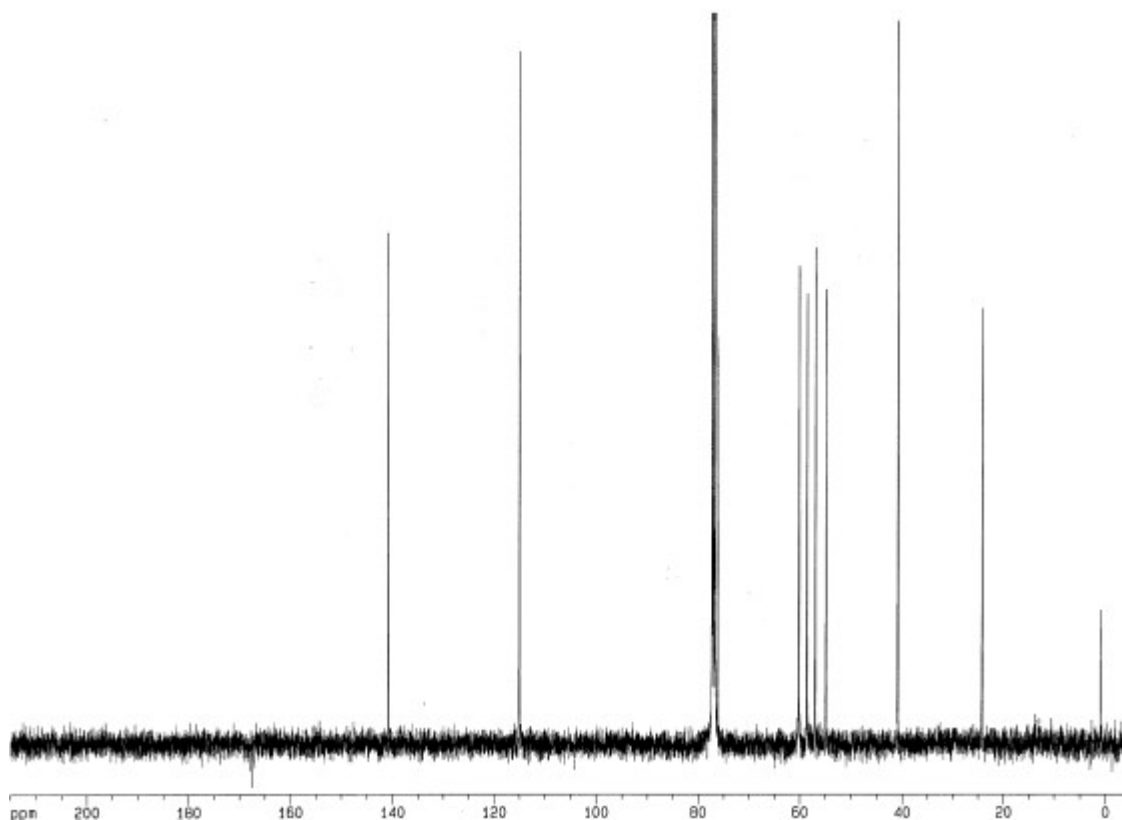
GC [Programm 1]: $R_t = 6.3$ min

$R_f = 0.44$ [Hexan / Essigester (70:30)]



Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.00$ ppm (s, 1H, CH-9), 4.95 (s, 1H, CH-9), 3.88 (dd, $^3,4J = 2.5$ Hz, $^3,4J = 1.1$ Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.82 ppm (dd, $^3,4J = 2.5$ Hz, $^3,4J = 1.1$ Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.25 (m, 1H, CH-3 oder CH-4), 3.10 (m, 1H, CH-3 oder CH-4), 2.54 (d, $^2J = 15$ Hz, 1H, CH_α -6), 2.44 (d, $^2J = 15$ Hz, 1H, CH_β -6), 2.3 (sbreit, 1H, OH), 1.95 (s, 3H, C-8).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.88$ ppm (s, C-7), 115.01 (t, C-9), 76.18 (s, C-1), 59.21 (d, C-2 oder C-5), 58.64 (d, C-2 oder C-5), 56.99 (d, C-3 oder C-4), 54.97 (d, C-3 oder C-4), 40.89 (t, C-6), 24.29 (q, C-8).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3320$ cm^{-1} (s, OH), 3080 (w, epox. CH), 3020 (w, olef. CH), 2980 (w, CH), 1610 (w, olef. C=C), 1445 (m, CH), 1395 (m, CH), 1320 (m), 1205 (s, C-O), 1090 (s, C-O), 1020 (s), 970 (m), 850 (m), 820 (m), 790 (m).

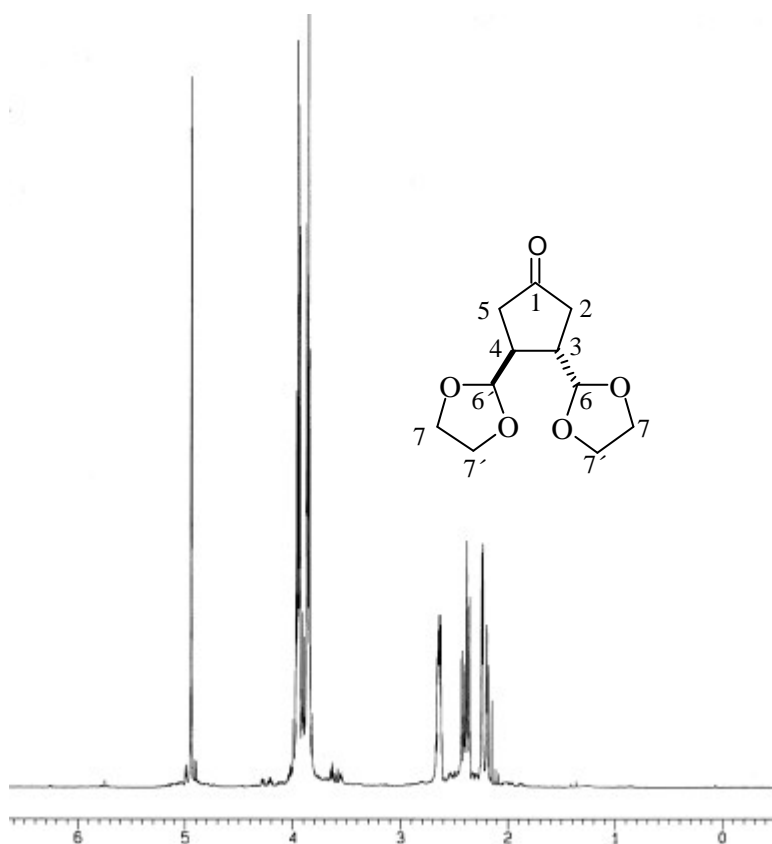
3,4-bis-(2'-1,3-Dioxolano)-cyclopentanon (56b)

15 mmol (750 mg) 4-(2'-1,3-Dioxolano)-cyclopentenon werden in 100 mL entgastem 1,3-Dioxolan gelöst und mit 16.5 mmol (3.0 g) Benzophenon versetzt. Die Lösung wird eine Stunde unter Eiskühlung in einer Belichtungsapparatur mit einer 100 W Quecksilbermitteldrucklampe bestrahlt. Anschließend wird erneut mit 2g Benzophenon versetzt und so lange weiter belichtet, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr zu detektieren ist. Anschließend wird überschüssiges 1,3-Dioxolan am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan / Essigester 60:40 chromatographiert.

Ausbeute: 1.7 g (50 %) farbloses Öl

$R_f = 0.25$ [Hexan/Essigester (60:40)]

GC [Programm 1]: $R_t = 10.4$ min



Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ ppm (d, $^3\text{J} = 2.7$ Hz, 2H, CH-6 und C-6'), 3.98 (m, 4H, CH_2 -7 oder CH_2 -7'), 3.85 (m, 4H, CH_2 -7 oder CH_2 -7'), 2.65 (m, 2H, CH-3 und CH-4), 2.40 (dd, $^2\text{J} = 8.5$ Hz, $^3\text{J} = 3.0$ Hz, CH_α -2 und CH_α -5), 2.36 (dd, $^2\text{J} = 8.5$ Hz, $^3\text{J} = 1.5$ Hz, CH_β -2 und CH_β -5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 218.33$ (s, C-1), 105.77 (d, C-6 und C-6'), 65.69 (t, C-7 und C-7'), 40.92 (d, C-3 und C-4), 37.84 (t, C-2 und C-5).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3420$ (m, $\text{OH}_{\text{Wasser}}$), 2970 (w, CH), 2880 (m, CH_2), 1800 (s, C=O), 1170 (m), 1730 (s, C=O), 1460 (w, CH), 1380 (m, CH), 1120 (s, C-O), 1070 (s), 1020 (s), 970 (m), 940 (m), 770 (w), 710 (w).

Synthese von Zinkborhydrid

Unter Schutzgas werden 20 mmol (2.7 g) Zinkchlorid in 50 mL getrocknetem Diethylether suspendiert und mit 40 mmol (1.51 g) Natriumborhydrid versetzt. Die Mischung wird unter Temperaturkontrolle zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit gehen die Komponenten in Lösung und es scheidet sich fein verteiltes Natriumchlorid ab. Anschließend wird über eine Umkehrfiltration unter Schutzgas abfiltriert.

Auf keinen Fall darf über einen Büchner Trichter mit Vakuum abfiltriert werden. An feuchter Luft ist Zinkborhydrid selbstentzündlich, weswegen beim Handhaben entsprechende Vorsicht geboten ist.

Nach abtrennen des Natriumchlorids wird das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der zurückgebliebene Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet. Unter Schutzgas ist das Pulver im Tiefkühlschrank über Monate haltbar.

Ausbeute.: 1.8 g (95%) farbloses Pulver

***trans*-Bisepoxycyclopentadien-1-ol (127)**

5 mmol (560 mg) *trans*-Bisepoxycyclopentadienon werden in 20 mL getrockneten Diethylether gelöst und unter Schutzgas auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 10 mmol (0.95 g) Zinkborhydrid in 20 mL Diethylether zugetropft. Die Reaktions-Lösung wird drei Stunden bei 0°C gerührt und anschließend bei dieser Temperatur mit 100 mmol (1.8 mL) Wasser hydrolysiert.

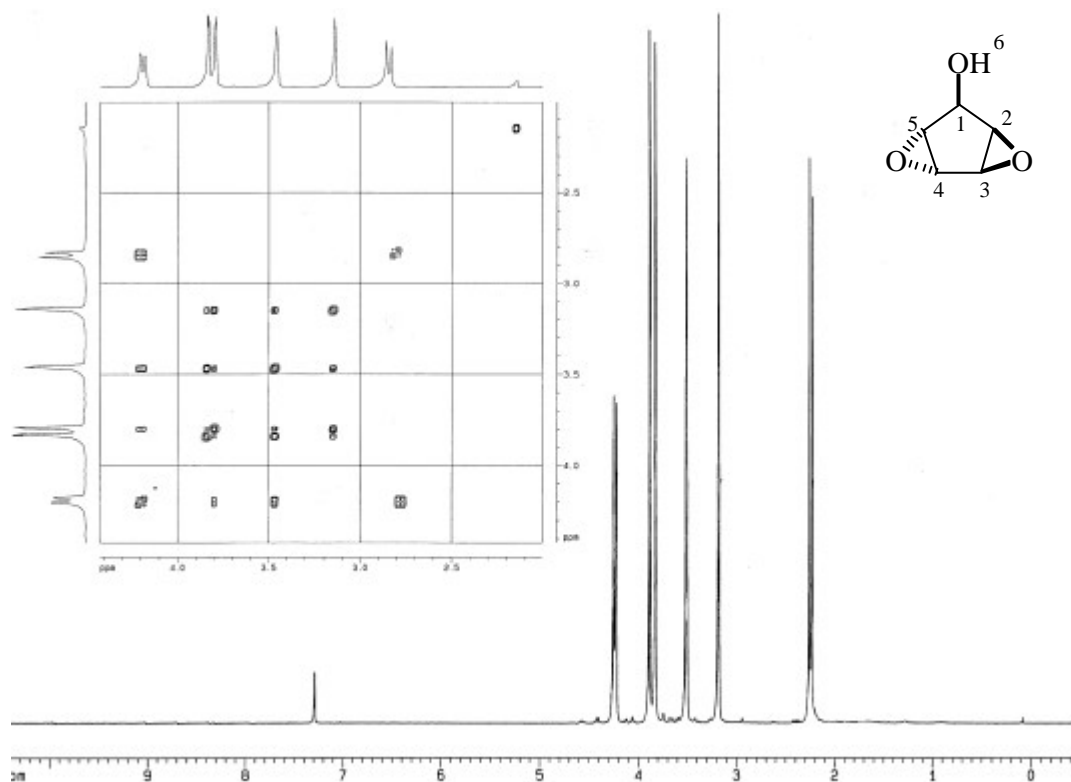
Zur Vervollständigung der Reaktion wird eine Stunde bei 0°C gerührt, anschließend mit 3 g Magnesiumsulfat versetzt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der farblose Feststoff im Ölpumpenvakuum bei einer Temperatur von 50°C sublimiert.

Ausbeute: 430 mg (76%) farblose Kristalle

Schmp.: 60 - 60.4 °C

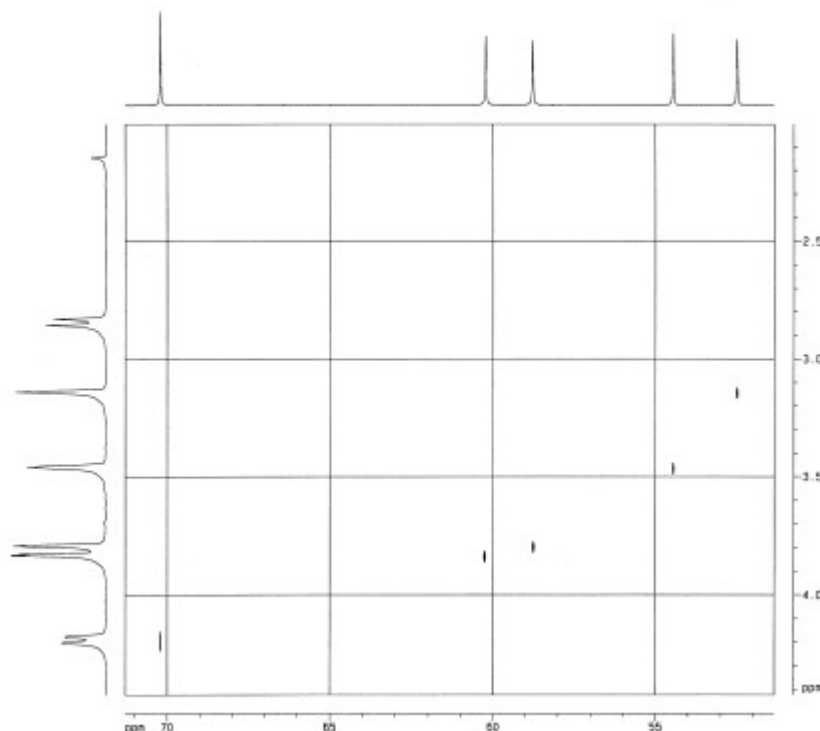
GC [Programm 1]: $R_t = 2.3$ min

$R_f = 0.6$ [Methylenchlorid / Methanol (95:5)]



Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.18$ ppm (d, $^3\text{J} = 12.5$ Hz, 1H, CH-1), 3.83 (dd, $^3\text{J} = 1.53$ Hz, $^3\text{J} = 3.06$ Hz, 1H, CH-3 oder CH-4), 3.79 (dd, $^3\text{J} = 1.02$ Hz, $^3\text{J} = 3.06$ Hz, 1H, CH-3 oder CH-4), 3.45 (dd, $^3\text{J} = 1.02$ Hz, $^4\text{J} = 2.54$ Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 3.13 (dd, $^3\text{J} = 1.52$ Hz, $^4\text{J} = 2.54$ Hz, 1H, CH-2 oder CH-5), 2.26 (d, $^3\text{J} = 12.5$ Hz, 1H, OH-6).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.20$ ppm (d, C-1), 60.22 (d, C-3 oder C-4), 58.76 (d, C-3 oder C-4), 54.45 (d, C-2 oder C-5), 52.48 (d, C-2 oder C-5).

MS (70 eV), m/Z (%) = 114 (13, M^+), 71 (100, $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2^+$), 60 (25), 57 (30, HCC-CO^+), 55 (33, $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$), 42 (40, H-CC-OH^+).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} (s, OH), 3080 (w, epox. CH), 2980 (w, CH), 1450 (w), 1400 (m, CH), 1350 (m, CH), 1210 (s, C-O), 1080 (s, C-O), 1020 (s), 960 (m), 870 (s), 850 (s), 810 (m), 790 (m).

EA: $C_5H_6O_3$ $M = 114.0 \text{ g/mol}$

berechnet: $C = 52.6 \%$ $H = 5.3 \%$ $O = 42.1 \%$

gefunden: $C = 51.9 \%$ $H = 5.1 \%$

***cis*-Dihydroxylierung des Phosphats (101)**

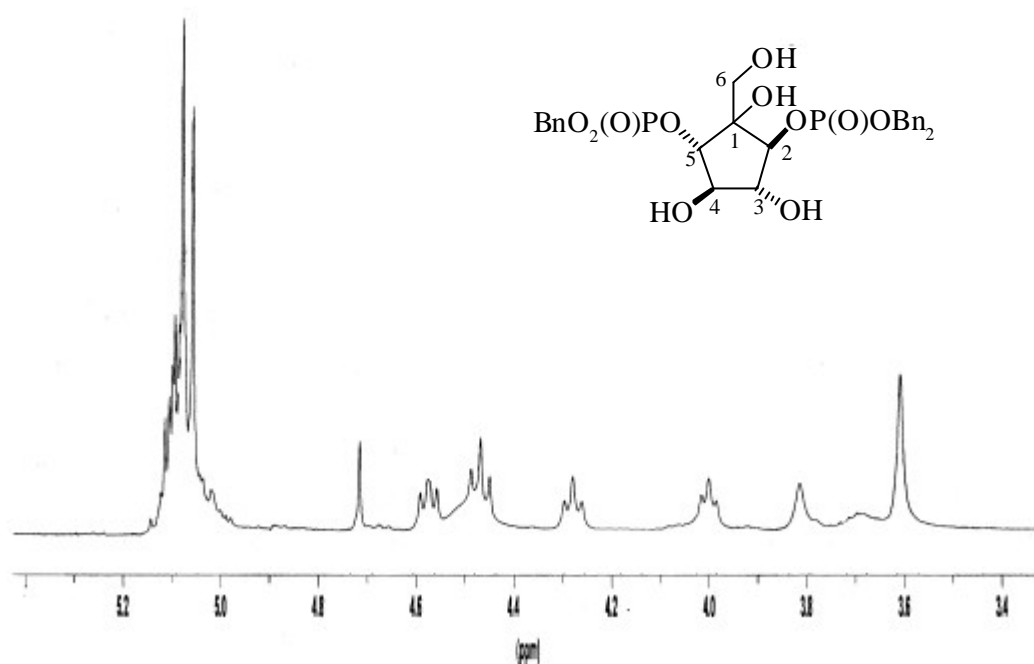
1 mmol (666 mg) des Phosphats (91) werden in einer Mischung, bestehend aus 15 mL Essigester und 15 mL Acetonitril, gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 1.2 mmol (256 mg) Natriummetaperjodat und 0.07 mmol (17 mg) Rutheniumtrichlorid in 5 mL Wasser so lange gerührt, bis sich die dunkle Farbe der Lösung deutlich aufgehellt hat. Unter starkem Rühren wird diese Lösung innerhalb fünf min zum Alken getropft. Es wird zehn min bei 0°C gerührt. Nach dieser Zeit ist kein Edukt mehr durch Dünnschichtchromatographie nachweisbar.

Nach erfolgter Reaktion wird in der Kälte mit 20 mL verd. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und die Mischung drei mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein mal mit wenig ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wird kurz an der Ölpumpe getrocknet und in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Bei Raumtemperatur zersetzt sich das Produkt innerhalb zwölf Stunden zu einem nicht weiter charakterisiertem Produktgemisch.

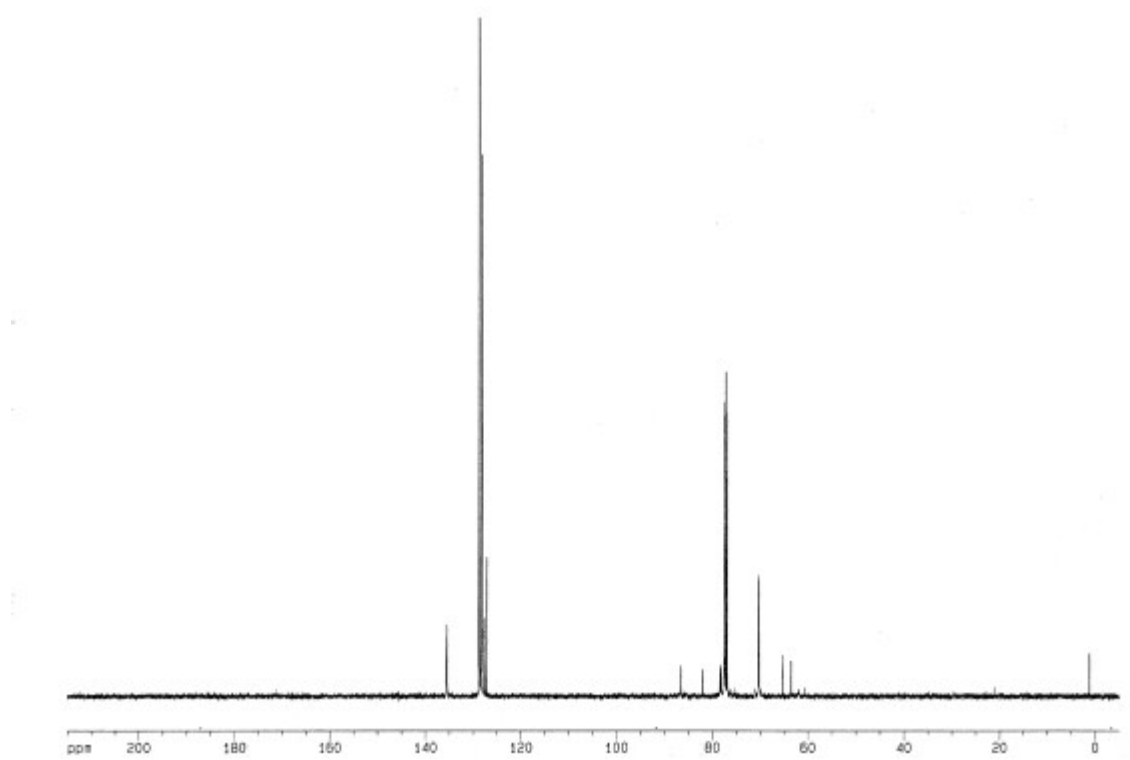
Ausbeute: 160 mg (91 %) leicht gelbliches Öl

$R_f = 0.18$ [Methylenchlorid/Methanol (95:5)]

Experimenteller Teil



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 - 7.39 ppm (m, 20H, arom. CH), 5.08 (m, 8H, benz. CH₂), 4.58 (dd, 1H, ³J = 5.5 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH-2 oder CH-5), 4.48 (dd, 1H, ³J = 5.5 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH-2 oder CH-5), 4.28 (dd, 1H, ³J = 6.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH-3 oder CH-4), 4.55 - 4.45 (s_{breit}, 2H, OH), 4.00 (dd, 1H, ³J = 6.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH-3 oder CH-4), 3.82 (d, ²J = 9.5 Hz, 1H, CH_α-6), 3.65 (d, ²J = 9.5 Hz, 1H, CH_β-6), 3.70 (s, 2H, OH).



^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.58$ ppm (s, arom. C), 135.51 ppm (s, arom. C), 135.43 ppm (s, arom. C), 135.40 ppm (s, arom. C), 128.84 (d, arom. CH), 128.75 (d, arom. CH), 127.69 (d, arom. CH), 127.14 (d, arom. CH), 86.56 (d, CH-2 oder CH-5), 81.98 (d, CH-2 oder CH-5), 78.36 (d, CH-3 oder CH4), 78.19 (d, CH-3 oder CH4), 70.28 (t, benz. CH_2), 70.23 (t, benz. CH_2), 65.33 (s, C-1), 63.46 (t, CH_2 -6).

^{31}P -NMR (161.98 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.731$ ppm (s, Phosphat), 0.592 ppm (s, Phosphat).

MS (70 eV), m/Z (%) = 108 (70, $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$), 107 (50, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$), 92 (70, C_6H_8^+), 91 (53, C_7H_7^+), 79 (100, C_6H_7^+), 77 (30, C_6H_5^+).

Epoxyphosphat (99)

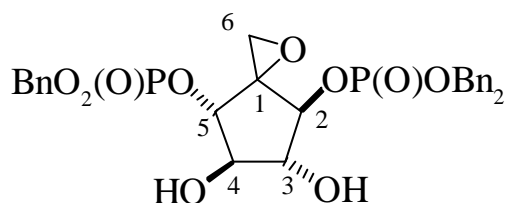
2 mmol (1330 mg) des Phosphats (91) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mmol (860 mg) getrockneter Metachlorperbenzoesäure versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden zum Sieden erhitzt und anschließend nochmals mit 3 mmol (520 mg) Persäure versetzt. Nach weiteren zwölf Stunden wird die Lösung

Experimenteller Teil

auf Raumtemperatur abgekühlt und überschüssige Persäure durch Zugabe von 20 mL verd. Natriumthiosulfat-Lösung zerstört. Nach kräftigem Rühren wird mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. Kochsalz-Lösung extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 680 mg (49 %) farbloses Öl

$R_f = 0.25$ [Methylenchlorid/Methanol (95:5)]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.39$ ppm (m, 20H, arom. CH), 5.08 (m, 8H, benz. CH_2), 4.60 (dd, 1H, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, CH-2 oder CH-5), 4.48 (dd, 1H, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, CH-2 oder CH-5), 4.25 (dd, 1H, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, CH-3 oder CH-4), 4.2- 4.1 (sbreit, 2H, OH), 4.00 (dd, 1H, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, CH-3 oder CH-4), 3.25 (d, $^3\text{J} = 3.8$ Hz, 1H, CH_α -6), 3.18 (d, $^3\text{J} = 3.8$ Hz, 1H, CH_β -6), 3.55 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.58$ ppm (s, arom. C), 135.51 (s, arom. C), 135.43 (s, arom. C), 135.40 (s, arom. C), 128.84 (d, arom. CH), 128.75 (d, arom. CH), 127.69 (d, arom. CH), 127.14 (d, arom. CH), 86.56 (d, CH-2 oder CH-5), 81.98 (d, CH-2 oder CH-5), 78.36 (d, CH-3 oder CH-4), 78.19 (d, CH-3 oder CH-4), 70.28 (t, benz. CH_2), 70.23 (t, benz. CH_2), 59.33 (s, C-1), 48.85 (t, CH_2 -6).

IR (Film): $\tilde{\nu} = \underline{\text{IR}}$ (KBr): $\tilde{\nu} = 3360$ cm^{-1} (s, OH), 3080, 3050 und 3020 (m, arom. CH), 2900, 2860 und 2840 (aliph. CH), 1600 (w, arom. CH), 1440 (m, CH), 1390

(m), 1310 (m), 1150 (m), 1100, 1060 und 1020 (s, C-OH), 910 (s), 810 (s), 750 (s), 690 (s).

Bromierung des Phosphats (97)

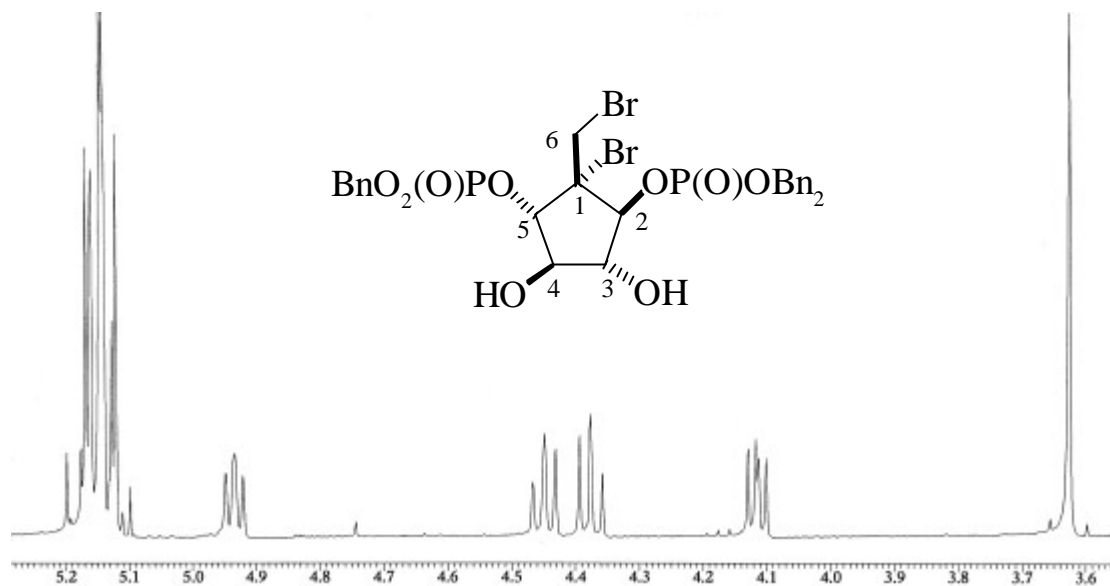
1.5 mmol (1 g) des Alkens (91) werden in trockenem Dichlormethan gelöst und unter Schutzgas auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.8 mmol (288 mg) Brom, gelöst in 10 mL Dichlormethan, innerhalb 15 min zugetropft. Im Laufe von einer Stunde verfärbt sich die Lösung von rotbraun nach leicht gelb. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigt nach einer Stunde eine neue Substanz, während das Edukt nicht mehr zu detektieren ist.

Die Reaktionslösung wird auf 0°C erwärmt und mit 5 mL einer verdünnten Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Nach fünf Minuten wird mit 10 mL Wasser versetzt und drei mal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit einer gesättigten Kochsalzlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1.06 g (84%) farbloses Öl

$R_f = 0.39$ [Methylenchlorid/Methanol (95:5)]

Experimenteller Teil



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 - 7.3 (m, 20H, arom. CH), 5.2-5.1 (m, 8H, benz. CH₂), 4.93 (dd, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 6.1 Hz, 1H, CH-5), 4.45 (dd, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 6.1 Hz, 1H, CH-2), 4.38 (dd, ³J = 6.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, CH-3), 4.15 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH-4), 3.64 (s, CH₂-6).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.28 ppm (s, arom. C), 135.211 (s, arom. C), 135.14 (s, arom. C), 135.05 (s, arom. C), 128.87 (d, arom. CH), 128.85 (d, arom. CH), 128.14 (d, arom. CH), 127.06 (d, arom. CH), 88.11 (d, CH-5), 81.53 (d, CH-2), 79.00 (d, CH-4), 78.85 (d, CH-3), 70.32 (t, benz. CH₂), 66.43 (s, C-1), 35.24 (t, CH₂-6).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 0.137 ppm (s, Phosphat), -0.296 ppm (s, Phosphat).

V. Literaturverzeichnis

-
- 1) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230
 - 2) A. Molla, W. E. Kohlbrenner, *Annual Rep. in Med. Chem.* **1997**, *32*, 131
 - 3) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745
 - 4) P. Nuhn, *Pharm. i. u. Zeit* **1997**, *26*, 127
 - 5) a) B. Samuelsson, J. Wachtmeister, B. Classon, *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 405
b) S. Ohira, T. Sawamoto, M. Yamato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1537
 - 6) M. S. Wolfe, D. R. Borcherdind, R. T. Borchard, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *30*, 1453
 - 7) a) V. E. Marquez, M. I. Lim, *Med. Res. Ref.* **1986**, *6*, 1
b) E. de Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2567
 - 8) a) W. M. Shannon, G. C. Lavelle, J. Quallas, D. W. Norbeck, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281
b) J. Wachtmeister, B. Classon, B. Samuelsson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2029
c) N. Katagiri, Y. Ito, T. Shiraischi, T. Maruyama, Y. Sato, *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, *15*, 631
d) D. W. Norbeck, H. L. Sham, T. Herrin, W. Rosenbrock, J. J. Plattner, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 128
 - 9) a) E. N. Jacobsen, L. E. Martinez, W. Nugent, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7963
b) R. Vince, M. Hua, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17
c) R. Scheffold, T. Troxler, S. Hildbrandt, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1236
d) M. Asami, J. Takahashi, S. Inoue, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1649
 - 10) S. H. Krawczyk, N. Bischhofberger, *Annual Rep. in Med. Chem.* **1997**, *32*, 141
 - 11) J. Battaini, California Pacific Medical Center,
<http://www.cpmc.org/liver/clinic.html>
 - 12) a) A. Siriwardena, C. Grandjean, A. Berecibar, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779
b) A. T. Vasella, T. D. Heightmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 794
 - 13) C. U. Kim, W. Lew, M. Williams, S. Swanminathan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681
 - 14) a) M. von Itzstein, W. Y. Wu, G. W. Kok, M. S. Pegg, M. Cameron, *Nature* **1993**, *363*, 418
b) F. G. Hayden, B. S. Rollins, L. K. Madren, *Antiviral Res.* **1994**, *25*, 123

-
- 15) V. E. Marquez, M. I. Lim, *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1
- 16) a) V. E. Marquez, C. K. Tseng, M. I. Lim, A. Markovac, M. Priest, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5709
b) V. E. Marquez, M. I. Lim, S. P. Treanor, J. Plowman, M. Khan, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1687
c) V. E. Marquez, R. Copp, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 208
- 17) C. R. Johnson, K. B. Kunnen, J. R. Medich, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4231
- 18) P. Wang, L. A. Agrofoglio, M. G. Newton, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4173
- 19) R. Borchard, K. Ramesh, S. M. Ali, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1509
- 20) a) B. M. Trost, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *29*, 4851
b) D. R. Deardorff, M. J. Sculmann, J. E. Sheppeck, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *30*, 1453
- 21) K. Alder, F. H. Flock, H. Lessenich, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1709
- 22) a) G. Rio, M. Chariffi, *Naturwiss.* **1969**, *268*, 1960
b) G. Rio, M. Chariffi, *Naturwiss.* **1970**, *277*, 3585
c) G. Rio, D. Dufraisse, A. Liberles, *Naturwiss.* **1963**, *256*, 1873
- 23) G. Rio, J. J. Basselier, , C. Dufraisse, *Naturwiss.* **1958**, *246*, 1640
- 24) N. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *95*, 1777
- 25) W. Adam, L. P. Hadjiarapoglou, A. Meffert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6697
- 26) a) D. Bien, Dissertation, Bergische Universität- Gesamthochschule Wuppertal 1995
b) O. Block, Dissertation, Bergische Universität- Gesamthochschule Wuppertal 2000
- 27) a) K. Hafner, K. Goliash , *Chem. Ber.* **1961**, 2909
- 28) a) M. Carron, H. L. A. Tse, T. S. Mansour, D. J. Knight, C. Osullivan, *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 491.
b) S. Czernecki, S. Horns, J. M. Valery, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 650
c) A. Toyota, N. Katagiri, C. Kaneko, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1625
d) N. Nokami, H. Matsuura, H. Takahashi, M. Yamashita, *Synlett* **1994**, 491
- 29) a) H. Haubenstein, P. G. Mennit, P. E. Butler, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3208
b) G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6260
c) M. Malacria, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 5067
d) C. H. de Puy, M. Isaak, K. L. Eilers *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3503
- 30) R. Gerdil, H. Liu, G. Bernadinelli, *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 418

- 31) R. J. Kline, C. J. Kershner, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 932
- 32) a) J. Asami, H. Masatoshi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5803
b) S. Khanapure, N. Subhash, S. Manna, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7548
c) T. Mandai, S. Matsumoto, M. Kohama, *J. ORG. Chem.* **1990**, *55*, 5671
d) K. Ogura, M. Yamashita, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *10*, 759
- 33) a) M. Schneider, K. Laumann, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5875
b) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, S. Ishimoto, *Tetrahedron.* **1976**, *32*, 1713
c) Y. Fong Wang, C. Shi Chen, G. Girdaukas, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *59*, 3695
- 34) J. Lüttschwager, Diplomarbeit, Bergische Universität-Gesamthochschule Wuppertal **1994**
- 35) a) J. Mann, A.C. Weymouthwilson, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1994**, 3141
b) J. Otera, Y. Nibo, H. Aikawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2147
- 36) M. Harmata, L. Shao, L. Kürti, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1075
- 37) a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden der Organischen Chemie*, 3.Aufl., S. 102, Thieme Verlag Stuttgart **1987**
b) M. Karplus, H. S. Gutowsky, *J. Chem. Phys.* **1959**, *31*, 1278
- 38) a) A. Papchikin, P. Agbach, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 329
b) Kazuo Tori, Taichiro Komeno, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1136
- 39) a) A. D. Borthwick, A. J. Crame, A. M. Evall., G. G. Weingarten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7671
b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560
- 40) a) G. Schaeffer, A. Liu, *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1510
b) E. Leeruff, W.Q. Wan, J.L. Jiang, *J. Org. Chem.* **1994**, 2114
- 41) S. Ogawa, C. Uchida, H. Kimura, *Bioorg. & Med. Chem.* **1997**, *5*, 921
- 42) a) S. King, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089
b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6317
c) S. Ogawa, H. Kimura, C. Uchida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, *13*, 1695
d) C. Li, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5121
- 43) M. Shiozaki, Y. Kobajashi, H. Miyazaki, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 813
- 44) J. M. Contelles, P. Gallego, M. Rodriguez-Fernandez, N. Khiar, C. Destabel, M. Bernabe, A. Martinez-Grau, J. L. Chiara, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7397

-
- 45) S. Ogawa, C. Uchida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1707
- 46) K. Ando, I. Matsuura, Y. Nawata, H. Endo, *J. of Antibio.* **1978**, *31*, 533
- 47) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y. Gu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 327
- 48) a) S. V. Ley, D. K. Baeschlin, A. R. Chaperon, *Angew.Chem.* **1998**, *110*, 3609
b) E. Hecker, *Arzneim.Forsch.* **1985**, *35*, 1890
c) B. V. L. Potter; Dethard Lampe, *Angew.Chem.* **1995**, *107*, 2085
d) D. Gou; Y. Liu; C. Chen, *Carbohydr.Res.* **1992**, *234*, 51
- 49) a) M. Moitessier, F. Chretien, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8023
b) H. Hotoda, M. Takahaschi, K. Tanzawa M. Kaneko, *Tetradedron Lett.* **1995**, *36*, 5037
c) B. V. L. Potter, D. J. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1995**, 1169
- 50) B.V. L. Potter, D. J. Jenkins, A. M. Riley, *J. Org Chem.* **1996**, *61*, 7719
- 51) W. Fort, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke in Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg – Berlin – Oxford **1996**, 7. Auflage, 16
- 52) a) A. Houwen-Claassen, A. Klunder. B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7134
b) A. Houwen-Claassen, A. Klunder. B. Zwanenburg, M. Kooy, J. Steffann, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7109
c) A. Houwen-Claassen, A. Klunder. B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2593
- 53) W. Adam, L. P. Hadjarapoglou, A. Meffert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6697
- 54) a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11
b) K. Tori, T. Komeno, T. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1136
- 55) K. Hafner, K. Goliash, *Chem. Ber.* **1961**, 2909
- 56) C. Malanga, R. Menicogli, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5700
- 57) a) A. Marianoff, B. Reitz, *Chem. Ref.* **1989**, *89*, 863
b) E. J. Corey, H. Greenwald, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128
- 58) a) C. Subramanyam, *Tetrahedron Let.* **1995**, *36*, 9249
b) U. Schröder, S. Berger, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2601
- 59) M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187
- 60) a) F. Burlina, A. Farre, J. Fourrey, M. Thomas, *Bioorg. and Med. Chem. Letters* **1997**, *7*, *3*, 247
b) E. A. Saville-Stones, S. D. Lindell, N. S. Jennings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991** 2603

- c) S. M. Roberts, K. A. Shoberu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 2605
d) T. Ching, E. Tam, *Europ. J. of Chemistry* **1996**, 2, 50
e) T. Ching, *Angew. Chemie* **1994**, 106, 2408
- 61) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden der Organischen Chemie*, 3. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart **1987**, 178
- 62) Carbonyl Hydration Laboratory in http://gutenberg.llnl.gov/~colvin/qc_lab_2/carbonyl.html
- 63) S. O. Sommer, B. L. Westcott, *Acta Cryst.* **1994**, 50, 2013
- 64) R. Kuroda, V. Gold, R. Stahl, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 4477
- 65) W. N. Lipscomb, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 4998
- 66) R. C. Medrud, *Acta Cryst.* **1969**, 25, 213
- 67) R. J. Jacobson, A. D. Mighell, *Acta Cryst.* **1964**, 17, 1554
- 68) P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Verlag Chemie Weinheim **1990**, 721
- 69) P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Verlag Chemie Weinheim **1990**, 246
- 70) B.M. Trost, J. M. Timko, J. L. Stanton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 436
- 71) J. Nokami, T. Mandai, K. Hara, M. Kawada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1517
- 72) L. E. Overman, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565
- 73) B. T. Golding, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 1030
- 74) a) G.B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819
b) Charles. S. Swindell, Bomi P. Patel, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3
- 75) a) L. Cattera, in *Organic Reactions* **1951**, 6, 469.
b) Y..D. Vankar, N. C. Chaudhav, C. T. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 551
c) S. Kim, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1717
d) U. Sankawa, T. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 18, 981
- 76) a) J. P. Marino, R. F. de la Pradilla, E. Laborde, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4898
b) J. B. Lambert, D. E. Marko, *J. Am. Chem Soc.* **1985**, 107, 7978
c) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5910
d) J. G. Traynham, P. M. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2657
- 77) a) T. Posternack, C. Wolczunowicz, *Naturwiss.* **1968**, 55, 82
b) S. J. Angyal, B. M. Luttrell, *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 1831
c) M. Naoyoshi, A. Sakamoto, T. Tanka, *Tetraheron Asymm.* **1998**, 9, 179
d) A. Siriwardena, C. Grandjean, A. Berecibar, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 779
- 78) K. B. Sharpless, C. H. Behrens, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5696
b) E. L. Eliel, J. P. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 923
c) R. Fuchs, C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem Soc.* **1952**, 74, 5917

-
- 79) a) T. Oishi, T. Nakata, T. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4723
b) H. Molinari, S. Banfi, S. Colonna, *Syn. Comm.* 1983, 13, 901
- 80) a) C. Hwan Lee, M. C. Chung, Y. H. Kho, *J. Antibiotics* **1996**, 50, 469
b) S. Takahashi, R. Hashimoto, K. Hamano, T. Suzuki, *J. Antibiotics* **1996**, 50, 513
c) R. Hashimoto, S. Takahashi, K. Hamano, *Biosci. Biotech. and Biochem.* **1994**, 58, 1725
d) W. Adam, M. Balci, *Tetrahedron* **1980**, 36, 833
- 81) a) E. J. Corey, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3165
b) H. O. House, J. M. Wilkins, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1460
c) B. Garnem, V. M. Small, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3728