

Enantiomerenreine Cyclopropyl-Homoenolat-Äquivalente

– Biokatalytische Synthese und präparative Anwendung –

Vom Fachbereich Chemie und Chemietechnik
der Universität-Gesamthochschule Paderborn
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Birte Krebs

aus

Jübek

Paderborn 2000

Referent: Priv.-Doz. Dr. B. Westermann
Korreferent: Prof. Dr. N. Risch

Eingereicht am: 29.05.2000
Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2000

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1997 bis April 2000 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs Chemie und Chemietechnik der Universität-Gesamthochschule Paderborn angefertigt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. B.Westermann danke ich, neben der Übernahme des Referats, der interessanten Themenstellung und der Betreuung dieser Arbeit, für den großzügig gewährten Freiraum, eigene Ideen zu verwirklichen.

Herrn Prof. Dr. N. Risch danke ich für die bereitwillige Übernahme des Korreferats.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Bei den Herren Armin Walter, Uwe Höfker, Ralf Krelaus und Christian Pilger, sowie bei meinen Eltern bedanke ich mich für ihre motivierte und motivierende Unterstützung durch Rat und Tat. Mein besonderer Dank gilt hier meinem Partner Norbert Drewes.

Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Organischen Chemie bedanken, die durch ihre kollegiale Zusammenarbeit ein sehr angenehmes Arbeitsklima geschaffen und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

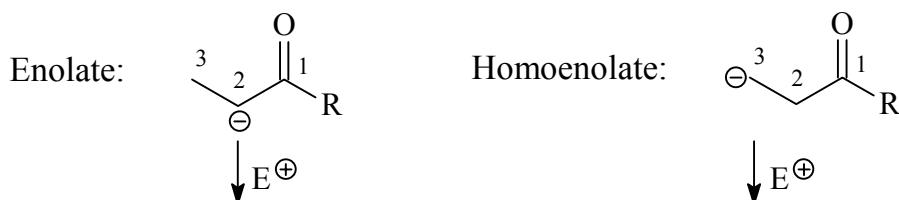
Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 2 | Aufgabenstellung | 6 |
| 3 | Durchführung und Diskussion | 9 |
| 3.1 | Enantiomerenangereicherte Cyclopropyl-halbacetale und Cyclopropanole | 9 |
| 3.2 | Herstellung der 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropanole..... | 11 |
| 3.2.1 | Entwicklung geeigneter Edukte zur kinetischen Racematspaltung..... | 15 |
| 3.2.1.1 | Synthese der unterschiedlichen Ester zur kinetischen Racematspaltung | 16 |
| 3.2.2 | Entwicklung der Analytik | 20 |
| 3.2.3 | Versuche zur kinetischen Racematspaltung..... | 21 |
| 3.2.3.1 | Bestimmung der absoluten Konfiguration..... | 27 |
| 3.2.4 | Betrachtungen zur Stereochemie der lipasenkatalysierten Umsetzungen..... | 28 |
| 3.2.5 | Versuche zur kinetischen Racematspaltung eines <i>cis</i> -Cyclopropylacetats | 30 |
| 3.3 | Versuche zur kinetischen Racematspaltung von <i>cis</i> -Cyclopropanolen | 31 |
| 3.3.1 | Herstellung der diastereomerenreinen Cyclopropanole | 33 |
| 3.3.1.1 | Analytik der <i>cis</i> -Cyclopropanole | 34 |
| 3.3.1.2 | Versuche zur kinetischen Racematspaltung der <i>cis</i> -Cyclopropanole | 34 |
| 3.3.2 | Untersuchungen an bicyclischen Cyclopropanolen | 36 |
| 3.4 | Stereoselektive Homoenolat-Additionen an Imine..... | 37 |
| 3.4.1 | Herstellung der Imine..... | 39 |
| 3.4.2 | Untersuchungen zur Addition von Homoenolaten an die synthetisierten Iminoverbindungen | 42 |
| 3.4.2.1 | Versuche zur Optimierung der Homoenolat-Addition | 47 |
| 3.4.3 | Synthese 2-substituierter Homoenolat-Äquivalente und Versuche zur regioselektiven Öffnung | 48 |
| 4 | Zusammenfassung und Ausblick..... | 53 |
| 5 | Experimenteller Teil | 58 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 101 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 107 |

1 Einleitung

Emil Fischer¹ erkannte bereits gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts, daß die beiden Enantiomere einer chiralen Verbindung nicht die gleiche biologische Aktivität aufweisen. Er bewies, daß nur die D-Glucose, nicht aber die L-Glucose im menschlichen Körper metabolisiert wird. Welche Ausmaße die unterschiedliche physiologische Wirksamkeit zweier Antipoden annehmen kann, zeigte sich 1960 in der schwersten Arzneimittelnebenwirkung der letzten 50 Jahre. Die durch das Schlafmittel Thalidomid (Contergan®) ausgelösten embryonalen Mißbildungen sind nur auf eines der beiden Enantiomere zurückzuführen. Seit dieser Erkenntnis steht die Synthese enantiomerreiner Verbindungen im Mittelpunkt der Arzneimittelforschung.^[1, 2] Der Beitrag, den homologe Enolate (Homoenolate) zur Herstellung dieser Pharmazeutika leisten können, ist noch weitestgehend unerforscht.^[3-6]

Homoenolate sind vielseitige C₃-Synthesebausteine mit einer für Carbonylverbindungen untypischen d³-Reaktivität (Schema 1.1). Das Potential dieser d³-Synthone liegt in ihrer Funktion als invers polarisierte Michael-Akzeptoren und als Homoaldolreagenzien.^[7, 8]

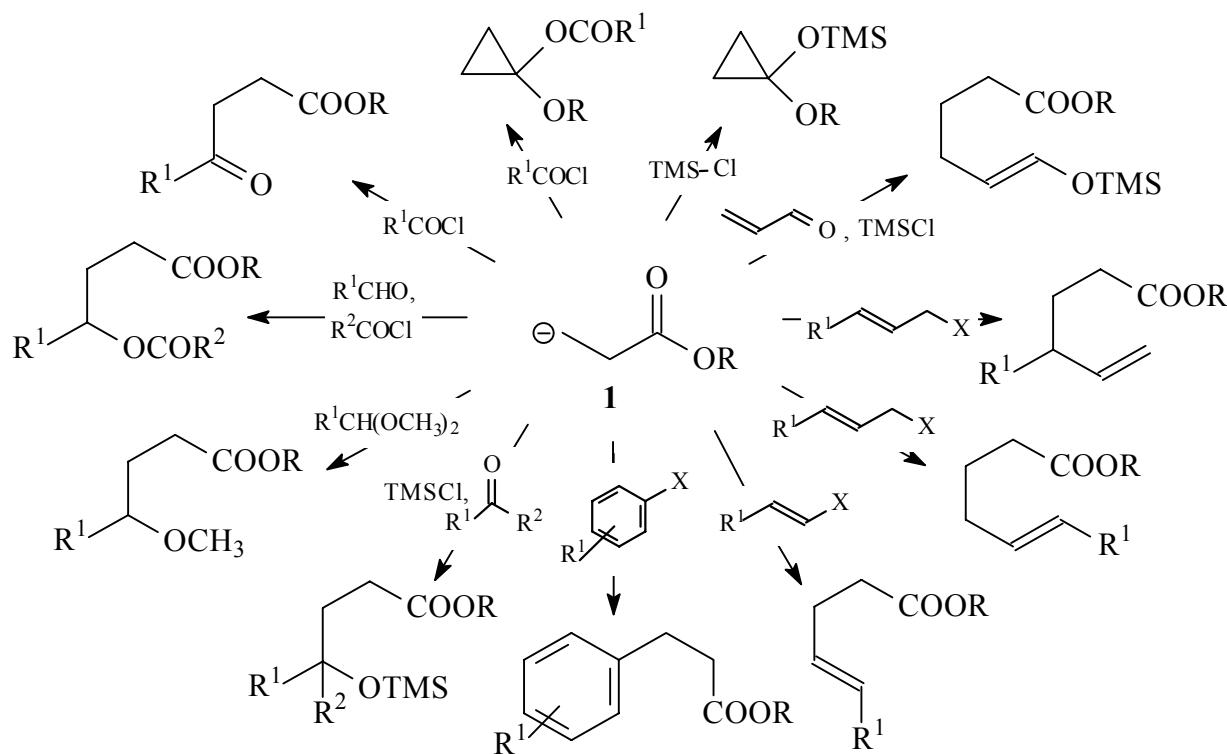


Schema 1.1: d²-Reaktivität der Enolate gegenüber der d³-Reaktivität der Homoenolate;
Ester-Homoenolate: R = -O-Alkyl, -O-Aryl; Keto-Homoenolate: R = Alky-, Aryl-

Die Ester-Homoenolate sind dabei den Keto-Homoenolaten durch ihren einfacheren Zugang und ihr sehr viel breiteres Synthesepotential weit überlegen. Schema 1.2 gibt einen Überblick über die vielfältigen Möglichkeiten, homologe Esterenolate **1** in der organischen Synthese einzusetzen. Es wird gezeigt, daß verschiedenste nucleophile

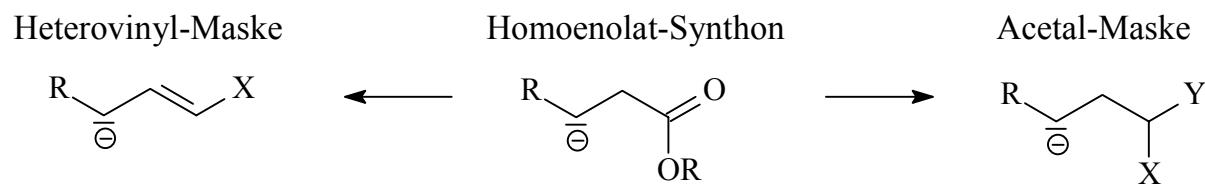
¹ Emil Fischer (1852 – 1919), Professor für Organische Chemie, Begründer der Schlüssel-Schloß-Theorie der Enzym-Wirkung (1894), für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Zucker- und Purin-Gruppen erhielt er 1902 den Nobelpreis für Chemie

Additionen an aktivierte Carbonylverbindungen, Alkene und Aromaten von den Homoenolaten eingegangen werden können.^[9, 10]



Schema 1.2: Potential der Homoenolat-Chemie

Zur Generierung chiraler Homoenolat-Äquivalente existieren drei gängige Strategien. Die Methoden unterscheiden sich im wesentlichen durch die Maskierung der Carbonylgruppe. Beim Heterovinyl-Zugang werden 1-heterosubstituierte Allylmetalle eingesetzt; der Acetal-Zugang erfolgt über 3-metallierte Acetale; beim direkten Zugang kommen unmaskierte 3-metallierte Carbonylverbindungen zum Einsatz (Schema 1.3).^[11]

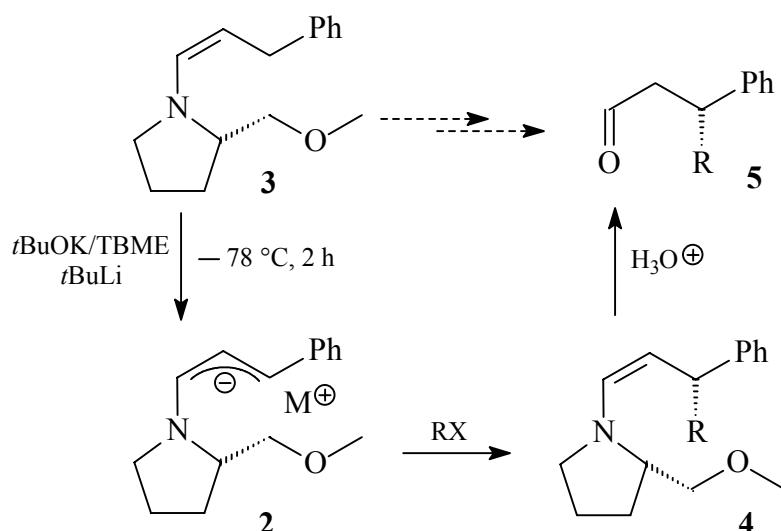


Schema 1.3: Maskierungen von Homoenolaten; R = Alkyl-, Aryl-; X, Y = Heteroalkyl-

Der Zugang zu chiralen d³-Synthonen erfolgt am häufigsten und erfolgreichsten über die heterovinyl-maskierten Homoenolate.^[12-15] Die Anwendung der acetal-maskierten Verbindungen führt bisher nur zu unbefriedigenden Ergebnissen.^[16-18] Der direkte Zugang

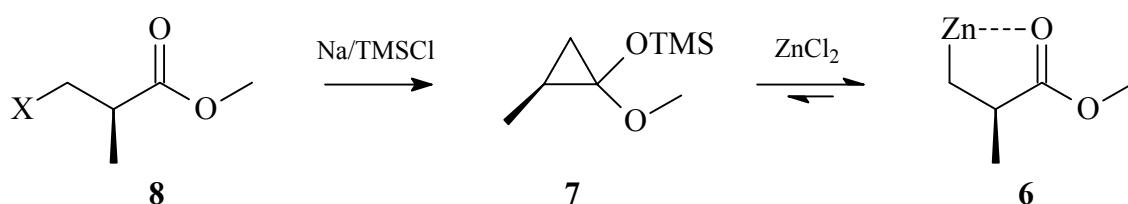
führt zwar begrenzt, aber sehr effizient zu enantiomerenangereicherten Homoenolaten.^[4], 19-23] Im Gegensatz zu den heterovinyl-maskierten Synthonen können hier α -chirale Homoenolate eingesetzt werden. Ein weiterer Vorteil dieses Zugangs ist der ungeschützte Einsatz der Synthone; Funktionsgruppenumwandlungen und die Abspaltung von Schutzgruppen unter drastischen Bedingungen entfallen.

Das erste chirale maskierte Homoenolat **2** wurde 1980 von Ahlbrecht *et al.*, ausgehend vom Enamin **3**, über den Heterovinylzugang beschrieben. Aus dem chiral substituierten Enamin **4** entsteht das Keton **5** mit einem Enantiomerenüberschuß von 60 – 70 % ee (Schema 1.4).^[24]



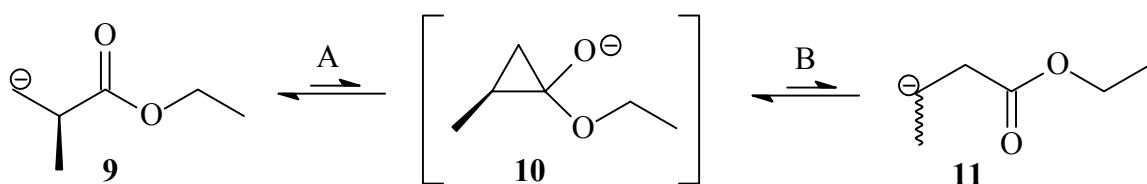
Schema 1.4: Herstellung und Anwendung des heterovinyl-maskierten Homoenolats **2**; R = Alkyl-, Aryl-; X = -Br, -Cl

Das erste enantiomerenangereicherte α -chirale Homoenolat **6** wurde 1987 von Nakamura *et al.* über den direkten Zugang beschrieben (Schema 1.5).^[25, 19] Das Cyclopropyloxy-silan **7** wird durch die Cyclisierung des optisch aktiven 3-Halogen-2-methylpropionsäure-ethylesters **8** hergestellt.^[26-28] Allerdings wird diese Methode durch die äußerst geringe Anzahl der verfügbaren enantiomerenangereicherten 3-Halogen-2-alkyl/aryl-substituierten Propionsäure-ethylester begrenzt; sie kann keinesfalls als allgemeingültig bezeichnet werden.^[3, 29]



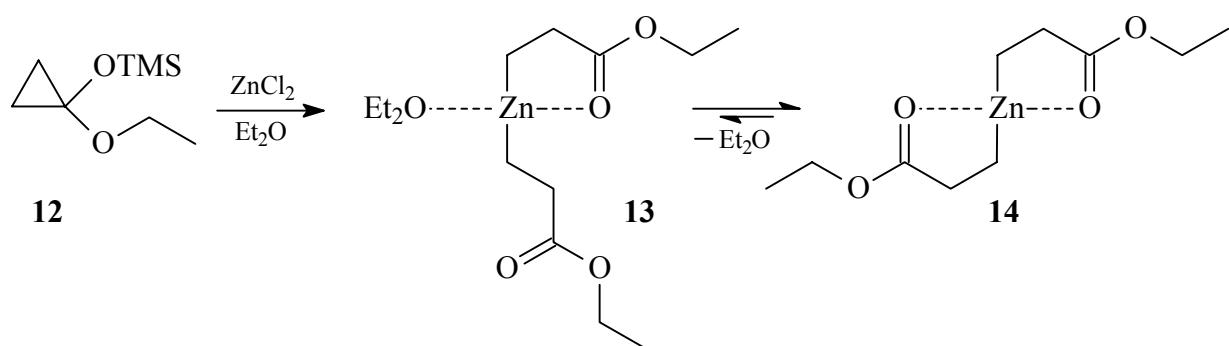
Schema 1.5: Herstellung des Homoenolats **6**; X = -Cl, -Br, -I

Die Cyclopropylacetale vom Typ **7** lassen sich durch verschiedene Lewis-Säuren, zum Beispiel Zink(II)chlorid, regioselektiv zu den Homoenolatanionen **9** spalten. Theoretisch gibt es zwei Möglichkeiten das Cyclopropyloxy-silan **7**, beziehungsweise das Cyclopropanolat **10** zu spalten (Schema 1.6). Weg A führt zum primären, α -konfigurationsstabilen Homoenolat **9**, wohingegen Weg B zum sekundären, nicht konfigurationsstabilen Homoenolat **11** führt. Es liegt ein Gleichgewicht vor, und das Homoenolat **9** kann über das Cyclopropanolat **10** und das Anion **11** racemisieren.^[30-32]



Schema 1.6: Ringöffnung des Cyclopropanolats **10**

Praktisch wird das Homoenolat **9** dem Gleichgewicht durch die Komplexierung mit den zur Spaltung eingesetzten Lewis-Säuren entzogen. Somit wird die unerwünschte Racemisierung unterbunden, wie in eindrucksvollen Untersuchungen von Nakamura und Kuwajima gezeigt werden konnte. Das Cyclopropyloxy-silan **12** bildet mit der Lewis-Säure, hier Zink(II)chlorid, über das Etherat **13** den Komplex **14** (Schema 1.7). Die Struktur der Komplexe des Typs **14** konnte durch Röntgenstrukturanalysen verifiziert werden.^[19, 33-36]

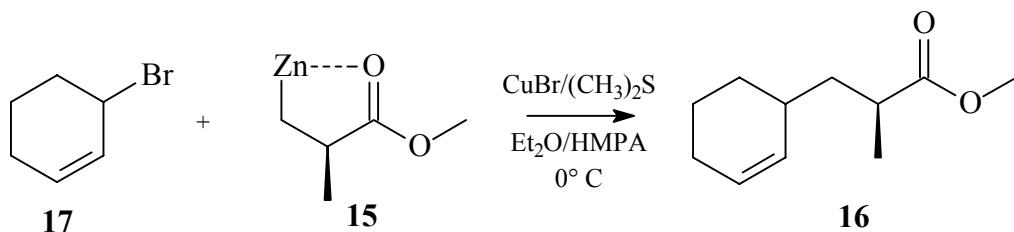


Schema 1.7: Bildung des Komplexes **14**

Weiterhin wird durch die Komplexierung die Nucleophilie der Homoenolate verringert, so daß keine intermolekularen Esterkondensationsreaktionen auftreten können.

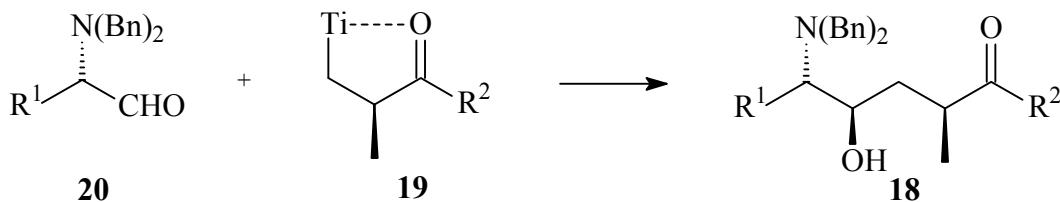
Die optisch reinen Homoenolate **15** addieren ohne detektierbare Racemisierung unter milden Bedingungen an verschiedene Elektrophile. Schema 1.8 zeigt ein repräsentatives

Beispiel. Der Ester **16** wird mit einem Enantiomerenüberschuß von 96 % ee in guten Ausbeuten (60 %) erhalten.^[4]



Schema 1.8: Addition des enantiomerenangereicherten Homoenolats **15** an das Elektrophil **17**

Homoenolate finden ihre Anwendung als d^3 -Synthone zum Beispiel in der Synthese nicht natürlicher Aminosäuren. Schema 1.9 zeigt die Herstellung von Hydroxy-Ethylen-Dipeptid-(HED)-Isosteren **18**, die unter anderem zur Inhibierung von Aspartyl-Proteasen eingesetzt werden.^[33] Die Inhibierung dieser Enzyme ist im Kampf gegen den HI-Virus von großem Interesse, da durch die Blockierung dieser Proteasen der Virus nicht mehr heranreifen kann.

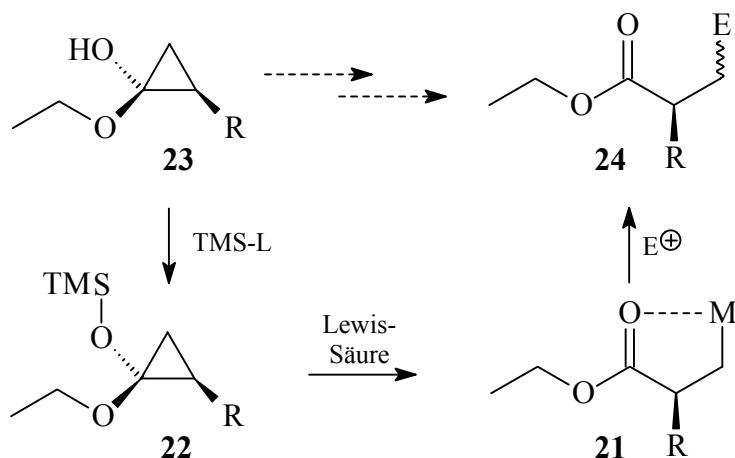


Schema 1.9: Synthese von HED-Isosteren **18**; $\text{R}^1 = \text{Alkyl-, Aryl-}; \text{R}^2 = -\text{OCH}_3, -\text{NHR}^3$

Durch die Addition des Homoenolats **19** an die Carbonylgruppe des Aldehyds **20** wird ein neues Stereozentrum generiert. Die Reaktion verläuft mit hoher Diastereoselektivität; das Cram-Produkt wird im Verhältnis von 6:1 gebildet. Diese Versuche verdeutlichen, daß Additionen von Homoenolaten an Carbonylgruppen, ebenso wie klassische Aldolreaktionen, in Gegenwart von Titan(IV)chlorid einer Chelatkontrolle unterliegen.^[33-36] Die Bereitstellung derartiger, nicht natürlicher Aminosäuren ist von größtem Interesse für die pharmazeutische Forschung.^[33, 37] Aus diesem Grund steht die Synthese enantiomerenangereicherter Homoenolat-Äquivalente im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit.

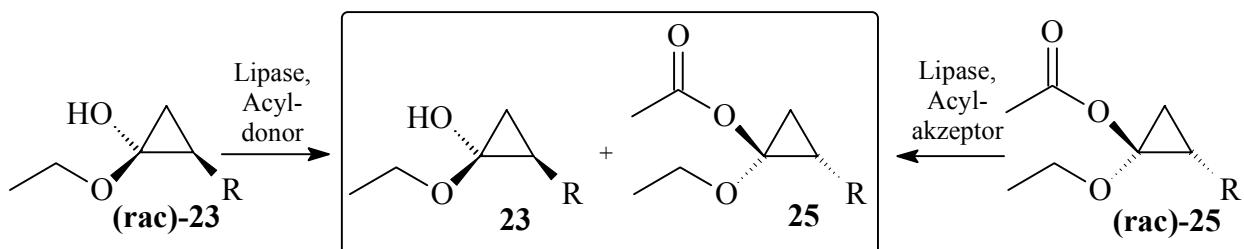
2 Aufgabenstellung

Homologe Enolate (Homoenolate) sind wertvolle C₃-Synthesebausteine, die sich durch ihre für Carbonylverbindungen ungewöhnliche d³-Reaktivität auszeichnen. Optisch reine, α -chirale Homoenoate **21** könnten somit in der asymmetrischen Synthese eine wichtige Rolle spielen (Schema 2.1). Bisher gibt es keine allgemeingültige Methode zur Herstellung enantiomerenangereicherter Ester-Homoenolat-Äquivalente **22**. Chiral pool Synthesen von Nakamura *et al.*^[26-28] sind aufgrund der geringen Verfügbarkeit der chiralen Edukte äußerst begrenzt.



Schema 2.1: Herstellung der Ester-Homoenolate **21** und elektrophile Addition;
R = Alkyl-, Aryl-; L = Abgangsgruppe; M = Metall

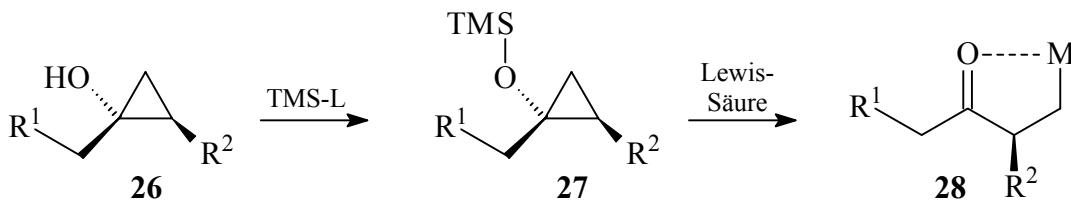
Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Herstellung enantiomerenangereicherter 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-substituierter Cyclopropanolderivate **23**. Als Methode soll hier die enzymatische kinetische Racematspaltung dieser racemischen, *tertiären* Alkohole (**rac**)-**23**, beziehungsweise der korrespondierenden Ester (**rac**)-**25** angewendet werden (Schema 2.2).



Schema 2.2: Kinetische Racematspaltung der Halbacetale (**rac**)-**23** und der Acetale (**rac**)-**25**;
R = Alkyl-, Aryl-

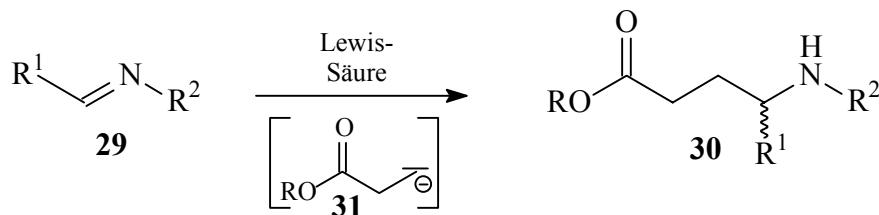
Die Besonderheit beim Einsatz der Substanzen **(rac)-23** und **(rac)-25** liegt in ihrer halb-acetalischen, *tertiären* Hydroxyfunktion; aufgrund ihres sterischen Anspruchs gelten *tertiäre* Hydroxygruppen bis auf seltene Einzelfälle^[38-40] als wenig reaktiv gegenüber enzymkatalysierten Umsetzungen. Weiterhin ist die Anwendung auf quaternäre Acetale, welche zur Generierung der enantiomerangereicherten Zielmoleküle **23** und **25** führen würde, nicht literaturbekannt. Ein gängiger Weg zur Herstellung der enantiomerangereicherten Homoenolatäquivalente **22** aus den Acetalen **25**, beziehungweise den Halbacetalen **23** soll aufgezeigt werden.

Die vorgestellten Untersuchungen sollen ebenfalls an 1,2-alkyl/aryl-substituierten Cyclopropanolen **26**, den Vorstufen der Keto-Homoenolat-Äquivalente **27**, durchgeführt werden. Hierbei sollen wiederum Versuche zur kinetischen Racematspaltung der *tertiären* Alkohole (**rac**)-**26** unternommen werden. Anschließend soll eine Umsetzung zu den Keto-Homoenolat-Äquivalenten **27** und eine Spaltung zu den Keto-Homoenolaten **28** erfolgen.



Schema 2.3: Herstellung der Keto-Homoenolate **28**;
 R = Alkyl-, Aryl-; L = Abgangsgruppe; M = Metall

Zusätzlich soll geprüft werden, inwieweit Ester-Homoenolate **21** an Iminoverbindungen **29** addierbar sind, um so als Fernziel einen Zugang zu γ -Aminocarbonyl-Verbindungen **30** zu schaffen, die von großem Interesse für die pharmazeutische Forschung sind (Schema 2.4).^[33, 37] Hierbei soll das unsubstituierte Homoenolat **31** als Testsubstanz genutzt werden.



Schema 2.4: Elektrophile Addition des Homoenolats **31** an eine Iminoverbindung **29**; R = Alkyl-, Aryl-

2 Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung beinhaltet somit die Bearbeitung folgender Gebiete:

- Synthese der diastereomerenreinen Cyclopropanole (**rac**)-**23** und (**rac**)-**26**,
- Entwicklung der Analytik zur Trennung ihrer Enantiomere,
- Entwicklung einer Methodik zur kinetischen Racematspaltung,
- Synthese geeigneter Iminoverbindungen **29**,
- Modell-Additionen mit Testsubstanz **31**,
- Synthese der enantiomerenangereicherten Homoenolatäquivalente **22** und **27**.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Synthese der Acetale (**rac**)-**25** und Halbacetale (**rac**)-**23** und der enzymkatalysierten kinetischen Spaltung ihrer Racemate.

3 Durchführung und Diskussion

3.1 Enantiomerenangereicherte Cyclopropyl-halbacetale und Cyclopropanole

Im ersten Teil der Arbeit sollen Edukte für die kinetische Racematspaltung von Cyclopropanolderivaten bereitgestellt werden. Als Edukte eignen sich die reinen Diastereomere der Cyclopropyl-halbacetale **32**, beziehungsweise die der korrespondierenden Ester **33** (Abbildung 3.1).

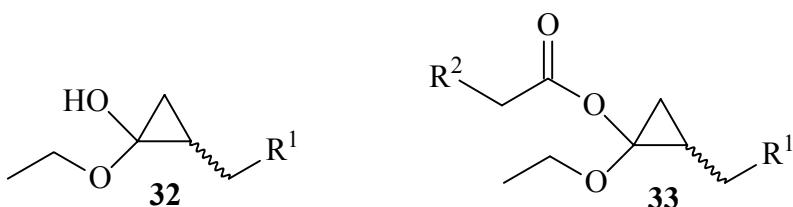


Abbildung 3.1: Geeignete Edukte zur kinetischen Racematspaltung von Cyclopropyl-halbacetalen; $R^1 = \text{Alkyl-, Aryl-}; R^2 = -\text{Cl}, -\text{OCH}_3, \text{etc.}$

Neben diesen, zu Ester-Homoenolat-Äquivalenten führenden Verbindungen, soll der gleiche Sachverhalt für Substanzen untersucht werden, die in Keto-Homoenolat-Äquivalente übergeführt werden können. Hierzu werden die Cyclopropanole **34** und deren Ester **35** synthetisiert (Abbildung 3.2).

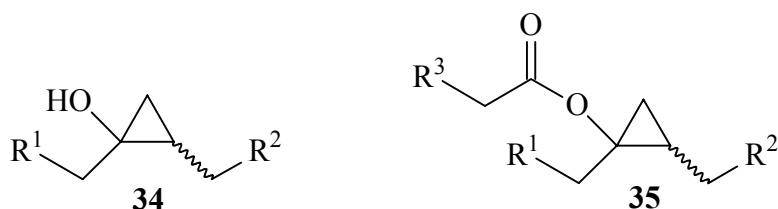
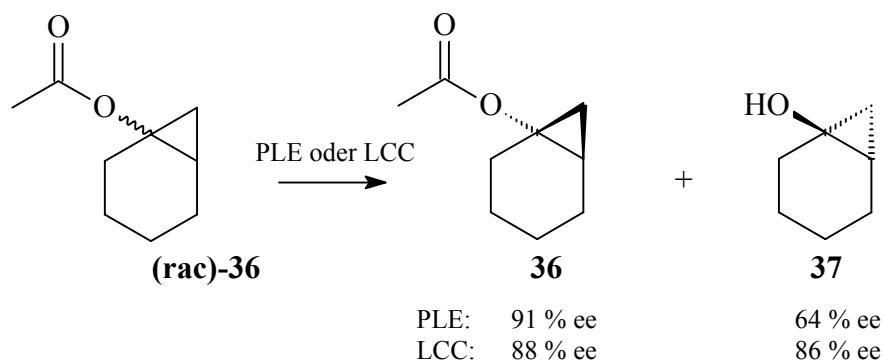


Abbildung 3.2: Geeignete Edukte zur kinetischen Racematspaltung von Cyclopropanolen; $R^1, R^2 = \text{Alkyl-, Aryl-}; R^3 = -\text{Cl}, -\text{OCH}_3, \text{etc.}$

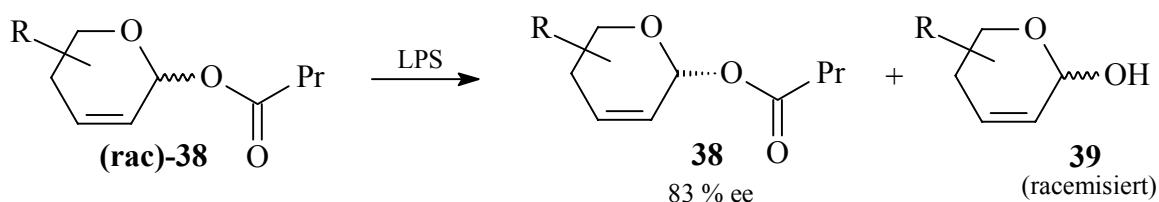
Die Besonderheit des Einsatzes dieser Substrate in enzymatische Umsetzungen findet sich in ihrer *tertiären* Hydroxyfunktion. Bisher sind nur wenige enzymatische Umsetzungen von racemischen *tertiären* Alkoholen oder deren Estern in der Literatur bekannt. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit den aktiven Zentren der Enzyme gelten *tertiäre* Hydroxygruppen im Gegensatz zu *primären* oder *sekundären* Hydroxygruppen in aller Regel als chemisch inert gegenüber Lipasen und Esterasen. Lediglich Substrate mit

sterisch wenig anspruchsvollen Acetylen-, Trifluormethyl- oder Nitril-Substituenten in α -Stellung zur Hydroxygruppe lassen sich in Einzelfällen unter Lipasen-Katalyse enantioselektiv umsetzen.^[38-40] Da auch die Methylengruppe des Cyclopropanrings wenig Volumen beansprucht, ist eine enzymatische Reaktion an der benachbarten, *tertiären* Hydroxygruppe denkbar. Diese Annahme wird durch die bis dato einmalige enzymkatalysierte Umsetzung des bicyclischen Cyclopropanolderivats (**(rac)-36**) mit *tertiärer* Hydroxygruppe zum enantiomerenangereicherten bicyclischen Cyclopropanol **37** unterstrichen (Schema 3.1).^[41]



Schema 3.1: PLE-katalysierte Racematspaltung des Bicyclo[4.1.0]heptanol-acetats (**(rac)-36**)

Eine weitere Besonderheit liegt in der Halbacetalfunktion der Cyclopropyl-halbacetale **32** beziehungsweise in der Acetalfunktion der korrespondierenden Ester **33**. Lipasenkatalysierte kinetische Racematspaltungen von Halbacetalen sind bereits literaturbekannt. In Untersuchungen von Kellogg *et al.* konnten Halbacetale aus Pyranen (**(rac)-38**) unter Lipasen-Katalyse erfolgreich umgesetzt werden (Schema 3.2).^[42, 43]

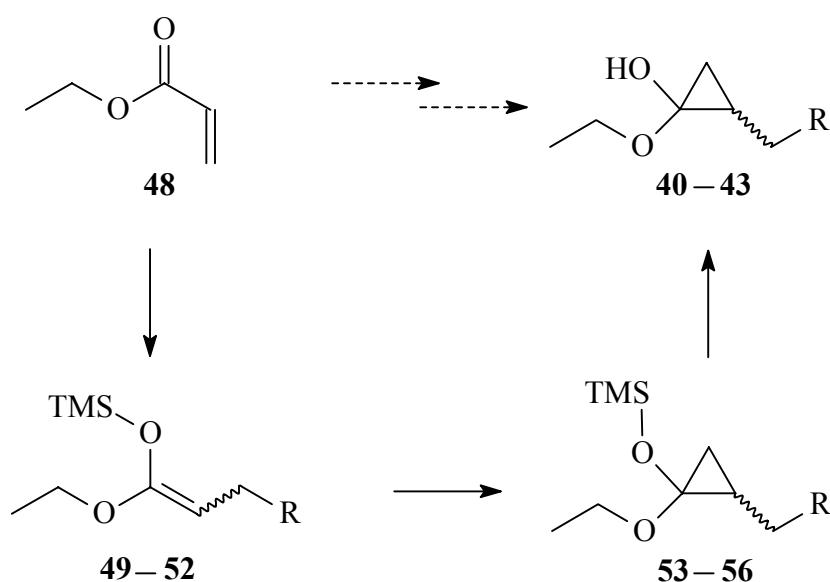


Schema 3.2: Lipasen-katalysierte Racemattrennung von Pyranen (**(rac)-38**)

Die Anwendung auf Halbketale², die zur Generierung von enantiomerenangereichertem **32** oder **33** führen würde, ist bis heute nicht literaturbekannt.

3.2 Herstellung der 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropanole

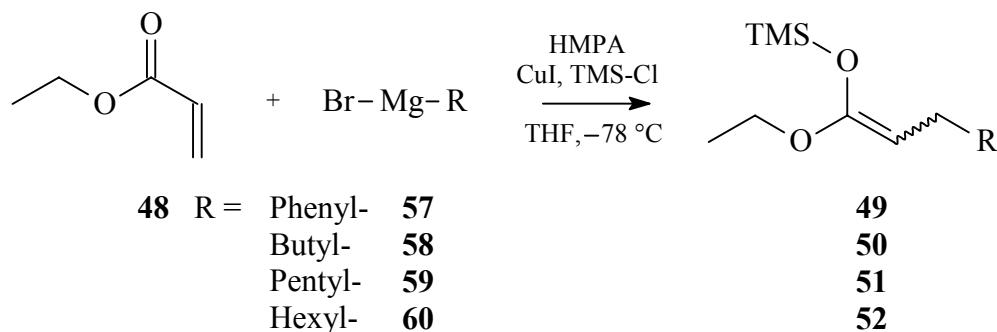
Die Herstellung der Cyclopropyl-halbacetale **40 – 43** erfolgt durch eine dreistufige Synthese (Schema 3.3). Zunächst werden die Ketenacetale **49 – 52** über eine 1,4-Addition an Ethylacrylat **48** hergestellt. Durch eine Simmons-Smith-Reaktion werden sie anschließend in die Cyclopropyloxy-silane **53 – 56** übergeführt. Aus diesen Verbindungen werden dann durch eine Methanolysen die gewünschten substituierten Ethoxy-cyclopropanole **40 – 43** erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit erweist sich diese Methode als die geeignete, da sie zu den besten Ausbeuten führt und alle Ergebnisse reproduzierbar sind. Die Produkte **49 – 52** liegen als E- und Z-Isomere vor. Alle folgenden Produkte sind Diastereomerengemische. Die Trennung der *cis*- und *trans*-Isomere ist erst am Ende der Reaktionssequenz geplant, da beide Diastereomere für die Untersuchungen zur kinetischen Racematspaltung benötigt werden.



Schema 3.3: Herstellung der 1-Ethoxy-cyclopropanole **40 – 43**; R = Phenyl-, Butyl-, Pentyl- Hexyl-

² Im Zusammenhang mit Cyclopropanolderivaten werden in der Literatur noch häufig die veralteten Begriffe Hemiacetal und Halbketal gebraucht. Hier sollen ausschließlich die moderneren Bezeichnungen Halbacetale und Acetale benutzt werden.

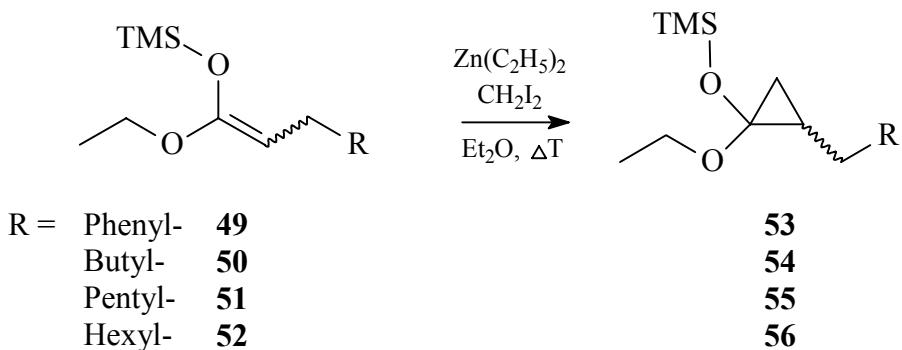
Zur Herstellung der Ketenacetale **49 – 52** wird eine von Matsuzawa^[44] *et al.* entwickelte Methode benutzt. Ursprünglich diente diese Reaktion zur Kupfer-katalysierten Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Ketone in Gegenwart von TMS-Chlorid. Die frisch hergestellten Grignard-Reagenzien **57 – 60** werden in einer 1,4-Addition in Gegenwart von HMPA, Kupfer-Iodid und TMS-Chlorid an Ethylacrylat **48** addiert (Schema 3.4).^[45] Man erhält die E- und Z-Isomere der Ketenacetale **49 – 52** als farblose Öle im Verhältnis E:Z = 1:1 bis 2:1 in nahezu quantitativen Ausbeuten.



Schema 3.4: Herstellung der Ketenacetale **49 – 52**

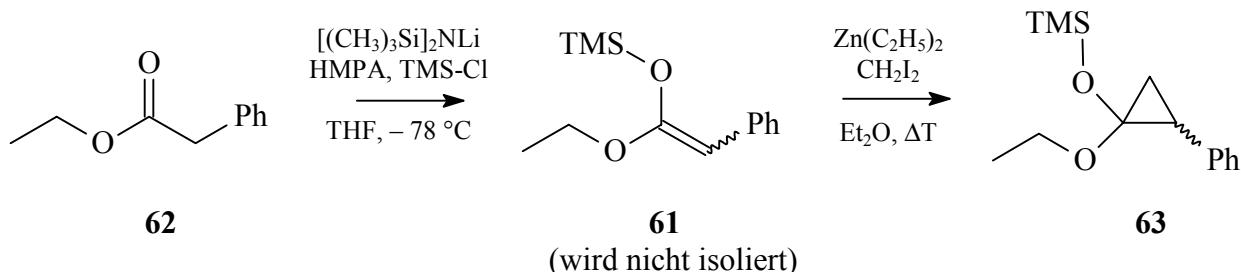
Zur Herstellung der Cyclopropyloxy-silane **53 – 56** werden die Ketenacetale **49 – 52** einer Simmons-Smith-Reaktion unterworfen.

Anstelle eines Zink-Kupfer-Paars, das bei gängigen Simmons-Smith-Reaktionen verwendet wird, wird hier Diethylzink benutzt. Dieses Reagenz führt zu höheren Ausbeuten, wie in verschiedenen literaturbekannten Reaktionen gezeigt worden ist.^[46-49] Die Ketenacetale **49 – 52** werden in absolutem Ether mit Diethylzink-Lösung (15 % in *n*-Hexan) und Diiodmethan versetzt. Die Cyclopropyloxy-silane **53 – 56** werden als farblose Öle in moderaten Ausbeuten (40 – 60 %) erhalten.^[45]



Schema 3.5: Herstellung der Cyclopropyloxy-silane **53 – 56**

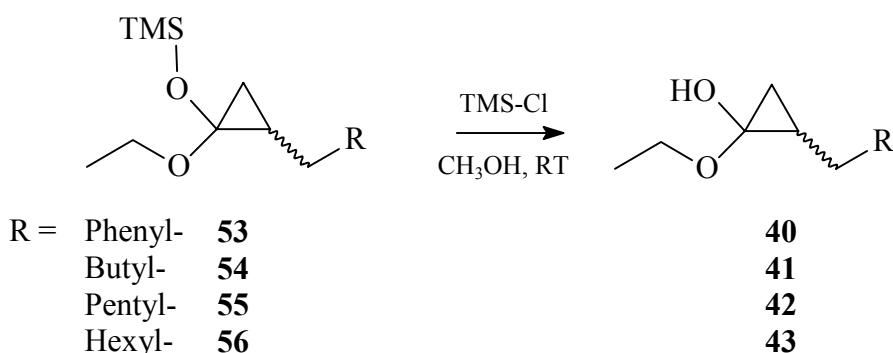
Alternativ lassen sich Cyclopropyloxy-silane auf dem in Schema 3.6 aufgezeigten Weg synthetisieren. Das Ketenacetal **61** wird aus dem Ethylester **62** durch die Reaktion mit Hexamethyldisilazid und TMS-Cl in Gegenwart von HMPA hergestellt. Hier wird das Ketenacetal **61** nicht isoliert, sondern in einer Eintopf-Reaktion durch die Simmons-Smith-Cyclopropanierung direkt zum Cyclopropyloxy-silan **63** umgesetzt (Schema 3.6).



Schema 3.6: Herstellung des Phenyl-cyclopropyloxy-silans (**63**)

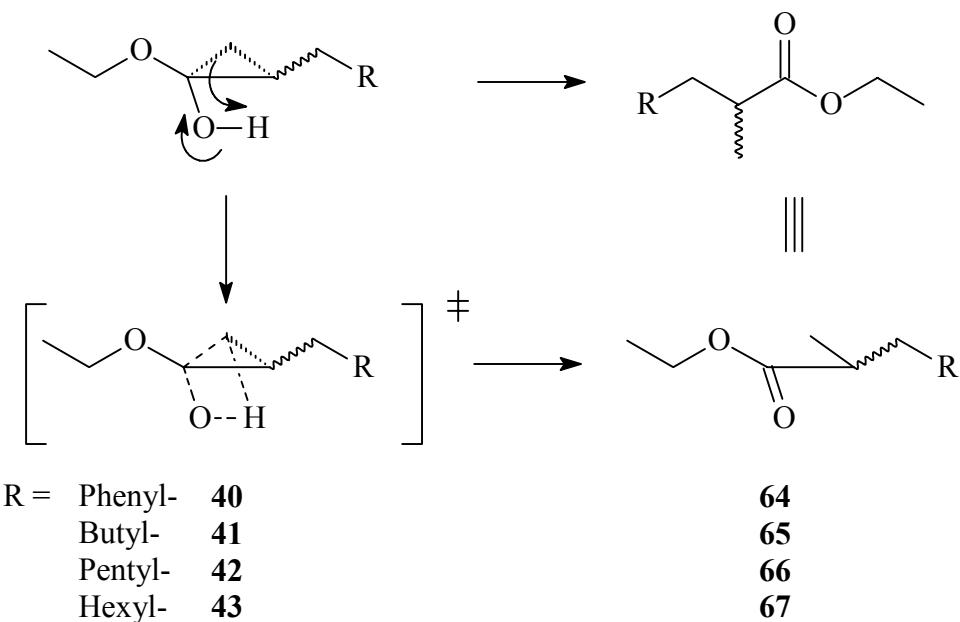
Obwohl es sich hier formal um nur eine Stufe handelt, dauert die Synthese der Cyclopropyloxy-silane auf diesem Weg länger als auf dem oben beschriebenen. Zudem sind die Gesamtausbeuten der zweistufigen Synthesesequenz höher. Der einzige Vorteil der hier aufgezeigten, alternativen Synthesemöglichkeit ist der Zugang zum Phenyl-cyclopropyl-oxy-silan (**63**). Das entsprechende Ketenacetal **61** kann nicht durch Addition eines Grignard-Reagenz an Ethylacrylat hergestellt werden; diese Möglichkeit besteht ausschließlich für Ketenacetale, die in α -Stellung zur olefinischen Bindung eine Methylengruppe tragen.

Die Herstellung der Ethoxy-cyclopropanole **40** – **43** erfolgt durch Methanolysen der Cyclopropyloxy-silane **53** – **56**. Die Silane werden in absolutem Methanol mit TMS-Chlorid versetzt und für circa eine Stunde gerührt.^[27] Die isomeren Produkte **40** – **43** werden als farblose Öle in sehr guten Ausbeuten erhalten (85 – 99 %).



Schema 3.7: Herstellung der Ethoxy-cyclopropanole **40** – **43**

Während dieser Untersuchungen stellte sich heraus, daß es sich bei den 2-Alkyl/aryl-substituierten Ethoxy-cyclopropanolen **40 – 43** um labile Verbindungen handelt. Sowohl bei der Lagerung über mehrere Tage bei 4 °C, als auch bei Erwärmung über 30 °C bilden sich folgende Umlagerungsprodukte:



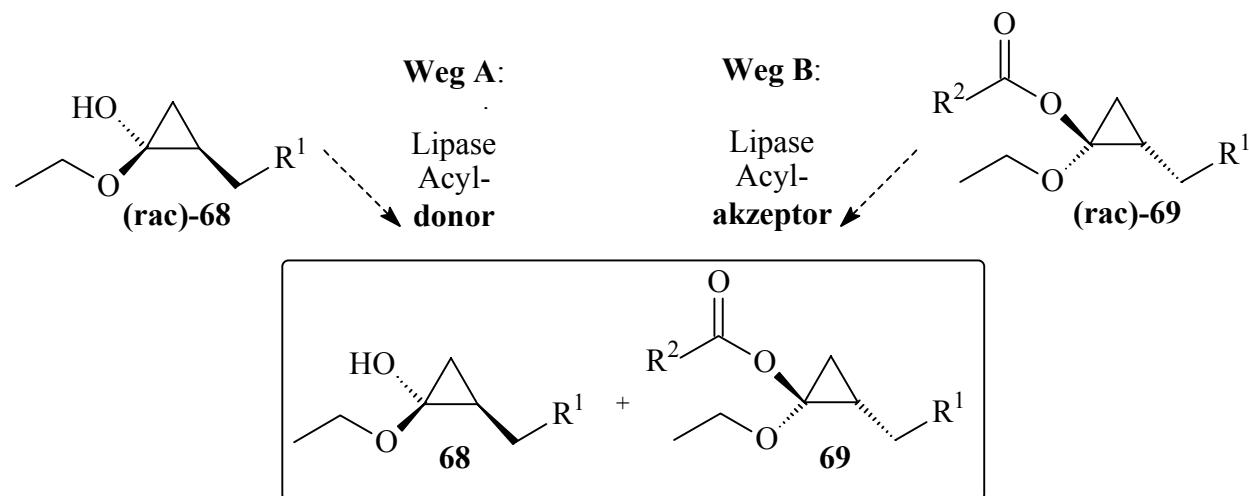
Schema 3.8: Umlagerungsprodukte **64 – 67** der Ethoxy-cyclopropanole **40 – 43**

Die Öffnung des Dreirings erfolgt regioselektiv. Es werden stets die α -verzweigten Ethylester **64 – 67** als Umlagerungsprodukte erhalten.

3.2.1 Entwicklung geeigneter Edukte zur kinetischen Racematspaltung

Die kinetische Racematspaltung von Alkoholen kann sowohl durch eine enantioselektive Veresterung, als auch durch eine enantioselektive Hydrolyse der korrespondierenden, racemischen Ester erfolgen.

Als Edukte für die geplanten enzymatischen Umsetzungen der Cyclopropyl-halbacetale **40 – 43** eignen sich daher theoretisch die diastereomerenreinen Halbacetale (**rac**)-**68** und deren Ester (**rac**)-**69**. Im Folgenden gilt es, diese diastereomerenreinen Edukte für die geplanten Untersuchungen herzustellen. Schema 3.9 zeigt den Syntheseplan zur kinetischen Racematspaltung der Cyclopropyl-halbacetale (**rac**)-**68** (Weg A) beziehungsweise der -acetale (**rac**)-**69** (Weg B) zu den enantiomerenangereicherten Produkten **68** und **69**.



Schema 3.9: Geplante kinetische Racematspaltung; $\text{R}^1 = \text{Phenyl-}, \text{Butyl-}, \text{Pentyl-}, \text{Hexyl-}; \text{R}^2 = -\text{Cl}, -\text{OCH}_3, \text{etc.}$

Praktisch können sich nur die Ester (**rac**)-**69** als Edukte für die geplanten Umsetzungen zu den enantiomerenangereicherten Produkten **68** und **69** eignen. Die Halbacetale (**rac**)-**68** würden aufgrund ihrer beschriebenen Labilität lediglich zu den unerwünschten ringgeöffneten Produkten **64 – 67** führen.

Die Cyclopropyl-halbacetale **40 – 43** müssen im Folgenden verestert und in die Diastereomere aufgetrennt werden, um so Edukte des Typs (**rac**)-**69** für die Untersuchungen zur kinetischen Racematspaltung zu erhalten. Hierzu werden verschiedene Ester synthetisiert und getestet.

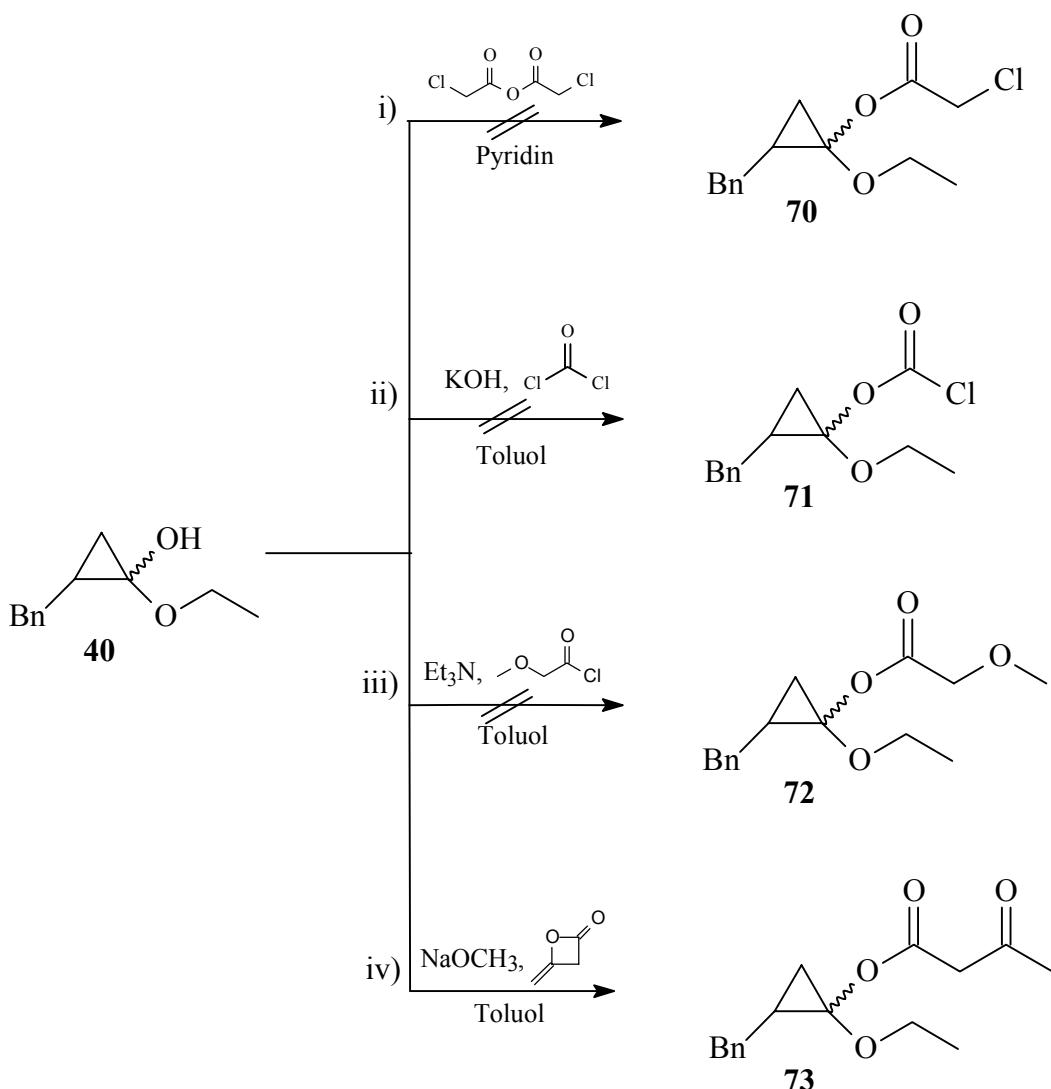
Die gewünschten Ester müssen

- stabil genug sein, um sowohl während der Analytik (unter der erhöhten Temperatur im Gaschromatographen), als auch während der Dauer der Enzymreaktion (evtl. auch im wässrigen Medium) nicht umzulagern,
- reaktiv genug sein, um unter den milden Bedingungen der kinetischen Racematspaltung zu reagieren.

Als Cyclopropanolkomponente wird zunächst stets das 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropanol **40** eingesetzt. Dieser Cyclopropyl-Alkohol wird im Vergleich zu den anderen in der besten Gesamtausbeute erhalten; durch den aromatischen Ring und durch seine geringere Anzahl von Methylengruppen liefert er zudem charakteristische NMR-Spektren.

3.2.1.1 Synthese der unterschiedlichen Ester zur kinetischen Racematspaltung

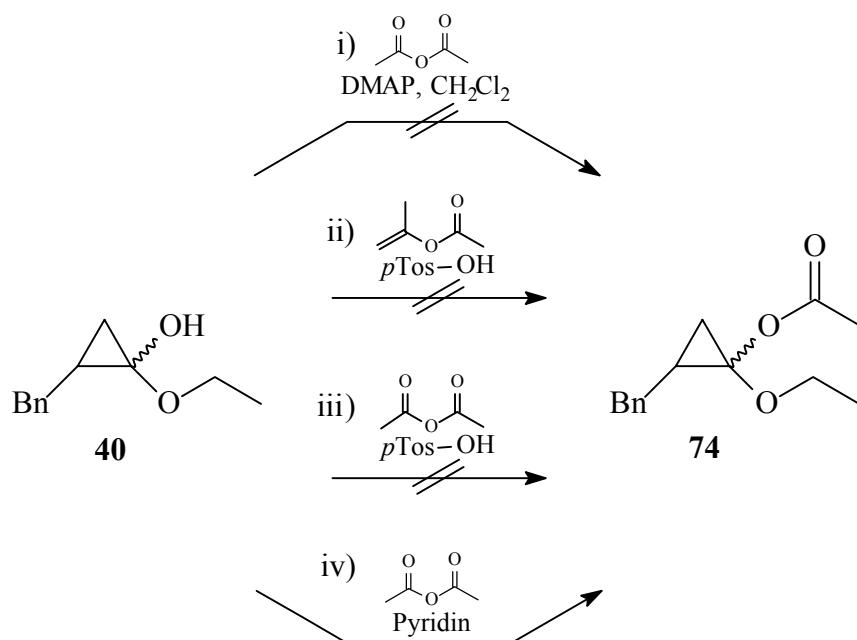
Oft haben aktivierte Ester, wie zum Beispiel Halogencarbonsäureester, einen günstigen Einfluß auf die enzymatische Verseifung, weil sie leichter hydrolysierbar sind als die entsprechenden nicht aktivierten Verbindungen.^[50] Deshalb werden zunächst verschiedene aktivierte Ester synthetisiert. Es müssen Bedingungen gefunden werden, die milde genug sind, um den Dreiring des labilen Halbacetals **40** nicht zu öffnen, gleichzeitig aber erlauben, den reaktionsträgen *tertiären* Alkohol zu verestern. Schema 3.10 gibt einen Überblick über die Versuche zur Herstellung der aktivierten Ester **70 – 73**.^[51-54] Alle Experimente werden bei tiefen Temperaturen mit langen Reaktionszeiten (bis 48 h) durchgeführt. Die Temperaturen werden von – 78 °C bis Raumtemperatur variiert. Lediglich die Reaktion des Cyclopropyl-halbacetals **40** mit Diketen führt zum gewünschten aktivierten Ester **73**.^[54] Der 3-Oxo-butrysäure-2-benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-ester (**73**) wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 41 % erhalten. Unter allen anderen Bedingungen zersetzt sich das Edukt **40**.

Schema 3.10: Versuche zur Herstellung der aktivierte Ester **70 – 73**

- i) Chloressigsäureanhydrid in Pyridin^[51]
- ii) Phosgenlösung und KOH in Toluol^[52]
- iii) Methoxy-acetylchlorid in Toluol^[53]
- iv) NaOCH₃ und Diketen in Toluol^[54]

Ebenso wie die Cyclopropyl-halbacetale **40 – 43** erweist sich der 3-Oxo-butyrsäure-ester **73** als zu instabil für gaschromatographische Untersuchungen. Wie bei **40 – 43** öffnet sich der labile Dreiring unter erhöhter Temperatur und lagert sich zum entsprechenden α -verzweigten Ethylester **64** um (Kapitel 3.2, Schema 3.8). Somit muß ein stabilerer Cyclopropylester als Edukt für die kinetische Racematspaltung synthetisiert werden. In literaturbekannten Verfahren werden reaktionsträge *tertiäre* Alkohole stets bei hohen Temperaturen acyliert.^[41, 55-56] Hier werden alle Versuche bei Raumtemperatur mit längeren Reaktionszeiten (bis 48 h) durchgeführt. Höhere Temperaturen würden das Edukt **40** zum Ethylester **64** umlagern. Schema 3.11 gibt einen Überblick über die

Versuche zur Herstellung des nicht aktivierte Esters **74**. Lediglich die Reaktion des Cyclopropyl-halbacetals **40** mit Essigsäureanhydrid führt mit einer Reaktionszeit von 15 Stunden bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 40 % zum gewünschten 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat **74**.^[54]

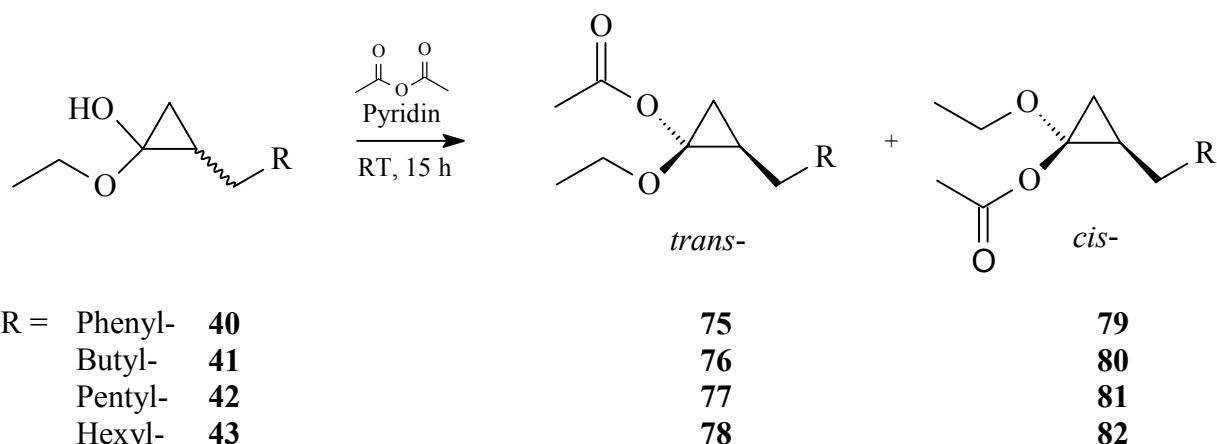


Schema 3.11: Versuche zur Herstellung des Esters **74**

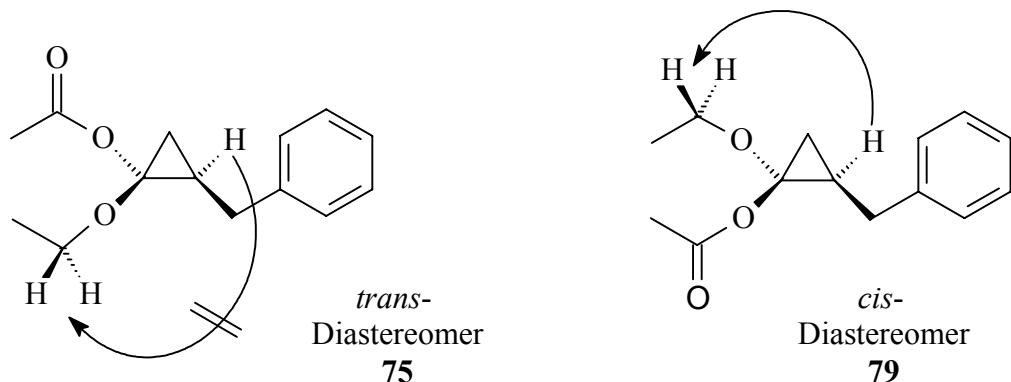
- i) Essigsäureanhydrid und DMAP in Dichlormethan^[41]
- ii) Essigsäureanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat^[56]
- iii) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat und Isopropenylacetat^[55]
- iv) Essigsäureanhydrid in Pyridin^[54]

Auf diesem Weg gelingt es, auch die anderen synthetisierten Cyclopropyl-halbacetale **41** – **43** in zufriedenstellenden Ausbeuten zu verestern. Alle Produkte **75** – **82** sind farblose Öle. Die Diastereomere lassen sich einfach und effizient durch Säulenchromatographie³ trennen. Sie werden im Verhältnis *cis:trans* = 1:1 bis 1:2 erhalten (Schema 3.12). Es kann keine Umwandlung der Diastereomere ineinander beobachtet werden.

³ Für das 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropylacetat (**75**) betragen die R_f-Werte zum Beispiel 0.29 und 0.37 (PE:EE = 9:1).

Schema 3.13: Herstellung der Cyclopropylacetate **75 – 82**

Die Charakterisierung der Produkte **75 – 82** erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Von den reinen Diastereomeren **75** und **79** wurden NOE-Spektren aufgenommen. Durch den direkten Vergleich der NOE-Effekte des jeweiligen Cyclopropyl-methinprotons gegenüber dem Methylenprotonen der Ether- bzw. Acetal-gruppe, lassen sich die *cis*- und die *trans*-Isomere eindeutig zuordnen (Abbildung 3.3).

Abbildung 3.3: NOE-Effekte der *trans*- und *cis*-Cyclopropylacetate **75** und **79**

Alle Cyclopropylacetate **75 – 82** sind thermisch stabil und lassen sich gaschromatographisch detektieren. Die *trans*-Isomere **75 – 78** zeichnen sich durch wesentlich kürzere Retentionszeiten bei gaschromatographischen Untersuchungen aus als die *cis*-Isomere **79 – 82**.

3.2.2 Entwicklung der Analytik

Um die Enantiomerenreinheiten während der enzymatischen Umsetzungen zu bestimmen, muß eine analytische Methode entwickelt werden, die schnelle und reproduzierbare Ergebnisse bezüglich der Enantiomerentrennung liefert. Zur Trennung der Enantiomere standen chiral modifizierte Säulen der Gas- sowie der *high pressure liquid*-Chromatographie (GC und HPLC) zur Verfügung.

Aufgrund der beschriebenen, thermischen Instabilität der Halbacetale **40 – 43** (Kapitel 3.2, Schema 3.8) ist die Trennung an chiral modifizierten HPLC-Säulen erstrebenswert, da hier keine hohen Temperaturen wie bei der Gaschromatographie erforderlich sind. Versuche zur Trennung der Cyclopropylacetate **75** und **79** in ihre Enantiomere führten jedoch nicht zum Erfolg. Des Weiteren konnte hier keine allgemeingültige Methode entwickelt werden, die Substanzen **75 – 82** durch HPLC an chiral modifizierten Säulen in ihre Enantiomere aufzutrennen. Nicht alle Verbindungen sind UV-aktiv und können somit nicht mit den zur Verfügung stehenden HPLC-Detektoren nachgewiesen werden. Die Enantiomerenüberschüsse sollen daher gaschromatographisch mittels Cyclodextrin-modifizierter GC-Säulen bestimmt werden.

Cyclodextrine sind enzymatisch gewonnene Abbauprodukte der Stärke. Sie bestehen aus cyclischen, geschlossenen Oligosacchariden mit sechs, sieben oder acht α -1,4-glycosidisch verknüpften D-Glucose-Einheiten. Die α -, β -, oder γ -Cyclodextrine bilden unterschiedlich große Molekülzylinder mit einem unpolaren Innenraum und einem durch die Hydroxygruppen polaren Äußeren. Der Trennmechanismus beruht auf der Bildung von diastereomeren Einschlußkomplexen. Durch die vorhandenen Seitenketten an den Glucosseinheiten besteht die Möglichkeit vielseitiger Wechselwirkungen mit dem Probenmolekül.^[57]

Für die Arbeit stehen zwei unterschiedlich modifizierte Cyclodextrinphasen zur Verfügung, hierbei handelt es sich um eine Hydrodex®- β -PM-Säule und eine β -Cyclodextrin-säule⁴. Der Unterschied der stationären Phasen liegt in den verschiedenen Seitenketten der Glucosseinheiten. Abbildung 3.4 zeigt die Monomere der beiden Phasen.

⁴ chiral modifizierte β -Cyclodextrin-Säule nach W. König, Hamburg

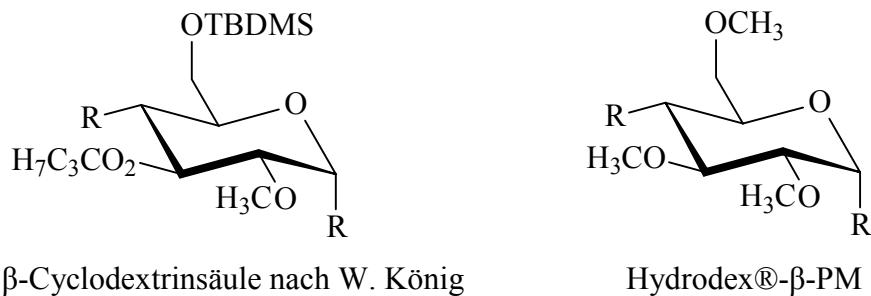


Abbildung 3.4: Monomere der derivatisierten Cyclodextrinphasen

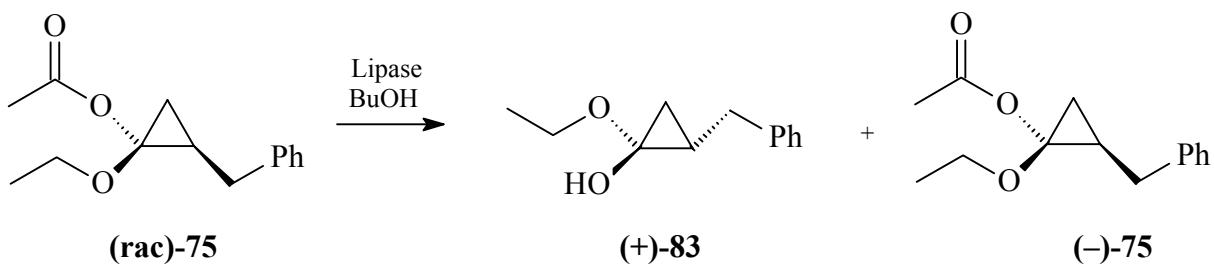
Auf der Hydrodex®- β -PM-Säule lassen sich die *trans*-Cyclopropylacetate **75 – 78** nicht in ihre Enantiomere auftrennen. Auch bei einem Wechsel des Trägergases von Stickstoff auf den weniger viskosen Wasserstoff gelingt die Trennung nicht.

Alle *trans*-Cyclopropylacetate **75 – 78** lassen sich gaschromatographisch auf der TBDMS-modifizierten β -Cyclodextrinsäule in ihre Enantiomere auftrennen, wodurch die Voraussetzung für eine Reaktionskontrolle der Lipasen-katalysierten Reaktionen gegeben ist. Von den *cis*-Isomeren lässt sich lediglich das 2-Pentyl-substituierte Diastereomer **80** in seine Enantiomere auftrennen.

Somit ist neben der Bereitstellung der Produkte die Entwicklung einer effizienten Analytik für die folgenden kinetischen Racematspaltungen gelungen.

3.2.3 Versuche zur kinetischen Racematspaltung

Die synthetisierten *trans*-Cyclopropylacetate **75** – **78** und das *cis*-Isomer **80** sollen in diesem Teil der Arbeit durch eine lipasenkatalysierte kinetische Racematspaltung in ihre Enantiomere aufgetrennt werden. Zunächst werden alle Untersuchungen und Optimierungen an dem *trans*-Cyclopropylacetat **75** vorgenommen (Schema 3.14).



Schema 3.14: Kinetische Racematspaltung des Cyclopropylesters **75**

Aus der Vielzahl der kommerziell zur Verfügung stehenden Lipasen müssen zunächst diejenigen ermittelt werden, die überhaupt in der Lage sind, die Hydrolyse des Substrats unter konstanten Bedingungen zu katalysieren. Anschließend werden die Reaktionsbedingungen variiert und optimiert.

Das Cyclopropylacetal (**rac**)-**75** wird stets unter den im Arbeitskreis Westermann *et al.* optimierten Verhältnissen

Substrat : Enzym : Alkohol : Lösungsmittel = 1 : 1 : 10 : 100

umgesetzt. Zunächst wird das ebenfalls im Arbeitskreis für die kinetische Racematspaltung bewährte Lösungsmittel Diisopropylether eingesetzt.^[58-62] Alle Reaktionen werden bei Raumtemperatur durchgeführt. Als Alkohol, der während der Umsetzung acyliert wird, dient Butanol. Unter diesen Bedingungen werden die zur Verfügung stehenden elf Lipasen⁵ und die Schweineleber Esterase (PLE) gescreent.

Die getesteten Enzyme zeigen mit diesen Voraussetzungen nur sehr geringe Enantioselektivitäten.

Das Lösungsmittel, sowie bei den wäßrigen Systemen der pH-Wert, und die Temperatur werden variiert und optimiert. Als Lösungsmittel werden neben dem Diisopropylether, Diethylether, Dichlormethan, Toluol, Essigsäureethylester und wäßrige Systeme mit pH-Werten von 6 bis 8.5 verwendet. Die Temperaturen werden von Raumtemperatur bis 45 °C variiert.

Als Ergebnis der aufgenommenen Versuchsreihen zeigen die Lipasen in wäßriger Puffer-Lösung mit einem pH-Wert von 8 (Phosphatpuffer)^[63] und einer Temperatur von 40 °C die besten Enantioselektivitäten und liefern die höchsten Ausbeuten bezüglich des enantiomerenangereicherten Produkts **75**. Das Substrat **75** ist hierbei in der Lösung suspendiert, als Alkohol dient weiterhin Butanol. Diagramm 3.1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse (PLE, LCR und LPS treten nicht im Diagramm auf, weil sie keinerlei Enantioselektivität zeigen).

⁵ Lipase aus *Aspergillus niger* (LAN), Lipase aus *Candida antarctica* (LCA), Lipase aus *Candida cylindracea* (LCC), Lipase aus *Candida rugosa* (LCR), Lipase aus *Mucor miehei* (LMM), Lipase aus *Pseudomonas cepacia* (LPC), Lipase aus *Pseudomonas species* (LPS), Lipase aus *Pseudomonas fluorescens* (LPF), Lipase aus *Porcine pankreas* (LPP), Lipase aus *Rhizopus arrhizus* (LRA), Lipase aus *Rhizopus niveus* (LRN)

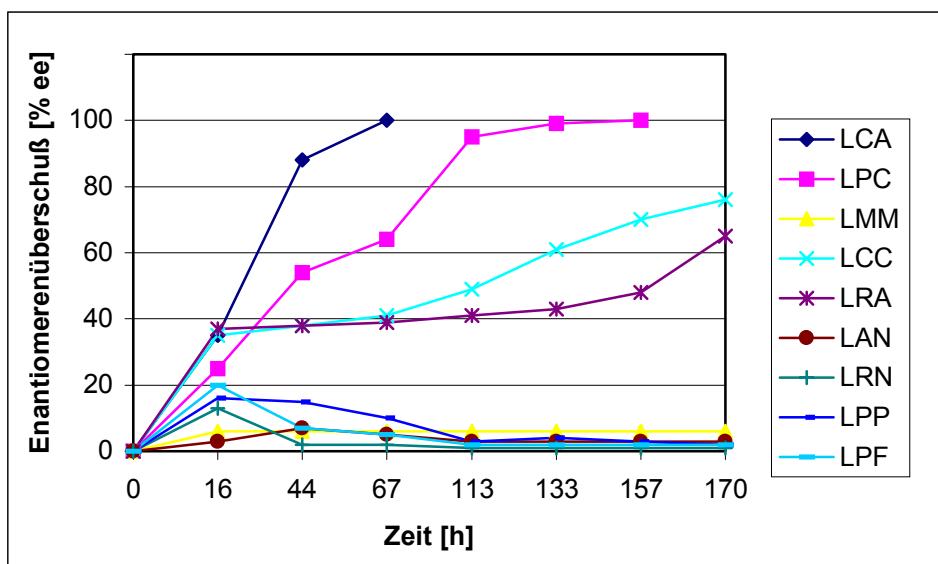


Diagramm 3.1: Ermittlung einer geeigneten Lipase zur kinetischen Racematspaltung von **75**:
Getestete Lipasen im Vergleich

Die Lipase aus *Candida antarctica* (LCA) erweist sich als die geeignetste Lipase für die Katalyse der kinetischen Racematspaltung des Cyclopropylacetats **75**. Nach einer Reaktionszeit von 67 Stunden ist ein Enantiomer vollständig abgereagiert. Das (+)-Enantiomer (+)-**75** wird nach der Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Vereinheitlichung mit einer Ausbeute von 98 % und einem % ee-Wert > 99 % erhalten.

Es stellt sich heraus, daß mit der Lipase aus *Pseudomonas cepacia* (LPC) eine Esterhydrolyse von **75** mit gegenteiliger Enantioselektivität im Vergleich zu allen anderen getesteten Lipasen erzielt wird. Das (-)-Enantiomer (-)-**75** wird in 7 Tagen mit einer Ausbeute von 14 % und einem % ee-Wert > 99 % erhalten. Somit ist sowohl das (+)-, als auch das (-)-Enantiomer des 2-substituierten Ethoxy-cyclopropylacetats **75** zugänglich! Abbildung 3.5 zeigt die Gaschromatogramme des Racemats und beider Enantiomere im Vergleich.

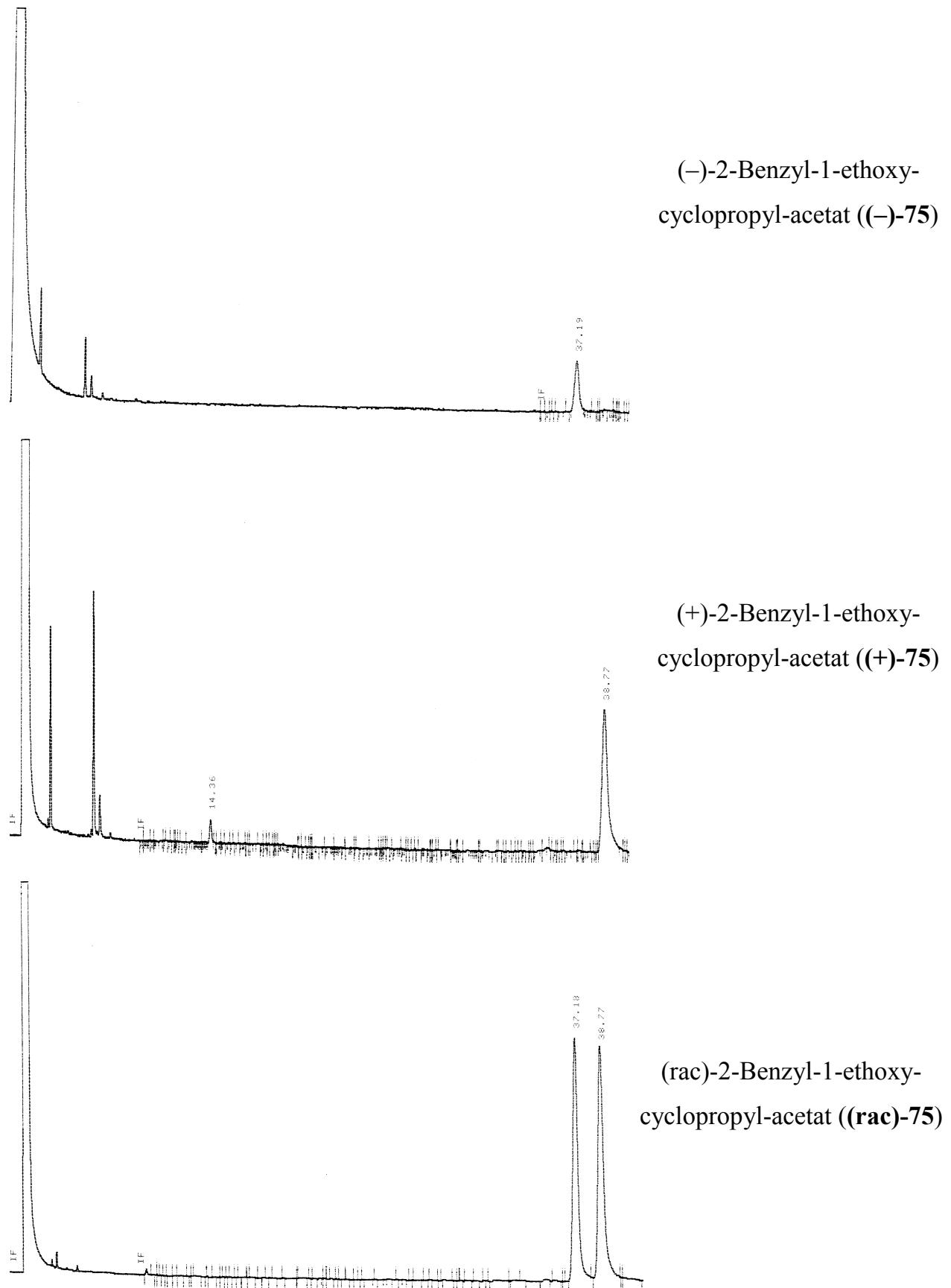
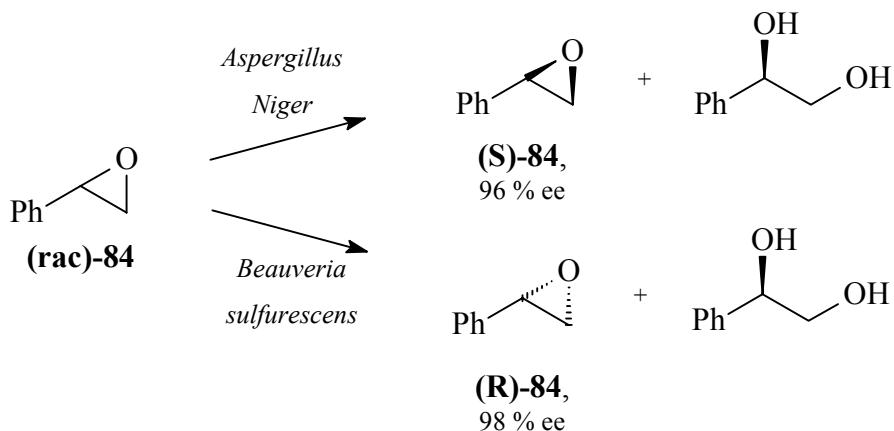


Abbildung 3.5: Gaschromatogramme von (*rac*)-75, (+)-75 und (-)-75

Für die gegenteilige Enantioselektivität von biokatalysierten Reaktionen mit gleichen Edukten gibt es nur wenige Beispiele in der Literatur. Schema 3.15 zeigt die Hydrolyse von racemischem Styrolepoxid (**(rac)-84**) mit gegenteiligen Enantioselektivitäten⁶ durch Mikroorganismen.^[64]



Schema 3.15: Herstellung der (R)- und (S)-Styrolepoxide

Des Weiteren sind (R)⁷- und (S)-Oxynitrilasen bekannt, mit denen sich aus Aldehyden die gewünschten enantiomerenangereicherten Cyanohydride herstellen lassen.^[65]

Unter den an Cyclopropylacetat **75** optimierten Bedingungen werden alle synthetisierten *trans*-Cyclopropylacetate **76 – 78** hydrolysiert. Hier zeigen sich sowohl unter der Lipasen-Katalyse mit LCA, als auch unter der Lipasen-Katalyse mit LPC, die oben beschriebenen Enantioselektivitäten. In allen Versuchen werden unter LCA-Katalyse die (+)-Enantiomere **(+)-76 – (+)-78** angereichert. Bei den LPC-katalysierten Verseifungen werden stets die (-)-Enantiomere **(-)-76 – (-)-78** isoliert.

Unter der Lipasen-Katalyse mit LCA werden bei allen Hydrolysen der Cyclopropylacetate **76 – 78** hohe % ee-Werte > 99 % erzielt. Allerdings sind die Ausbeuten mit 46 – 86 % schlechter als bei **75**, die Reaktionszeiten betragen 3 – 11 Tage (Diagramm 3.2).

⁶ Hier wird tatsächlich in beiden Fällen neben dem (S)- bzw. dem (R)-Epoxid das (R)-Diol gebildet. Dies ungewöhnliche Ergebnis wird im Arbeitskreis Furstoss *et al.* untersucht.^[64]

⁷ auch Mandelonitril Lyase

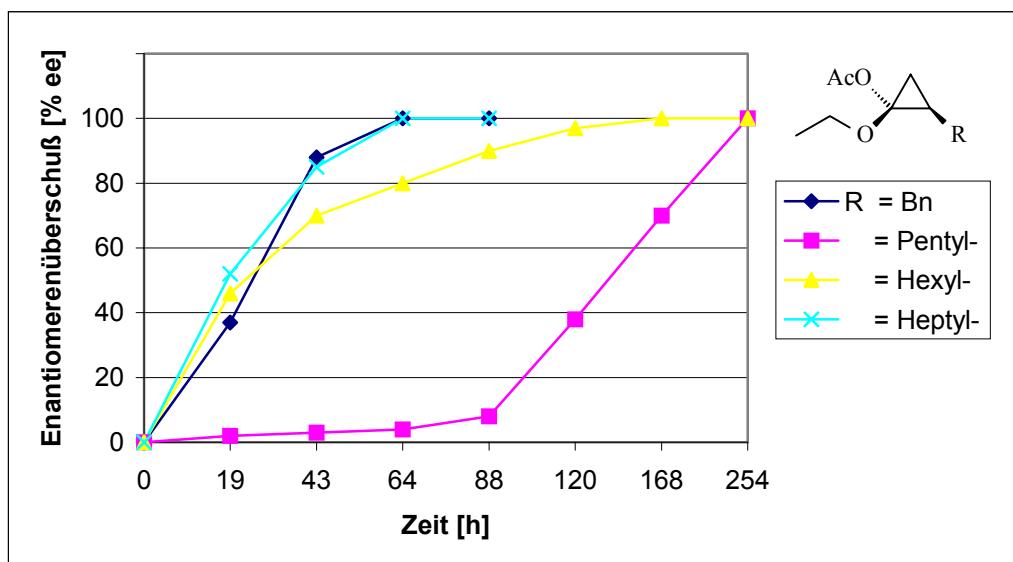


Diagramm 3.2: Enantiomerenanreicherung von (+)-75 – (+)-78 unter LCA-Katalyse

Durch die Lipasen-Katalyse mit LPC werden bei allen Umsetzungen der Cyclopropylacetate **76** – **78** ebenfalls hohe % ee-Werte > 99 % erzielt. Die Ausbeuten sind mit bis zu 75 % wesentlich besser als bei **75**, jedoch sind lange Reaktionszeiten mit bis zu 46 Tagen erforderlich (Diagramm 3.3).

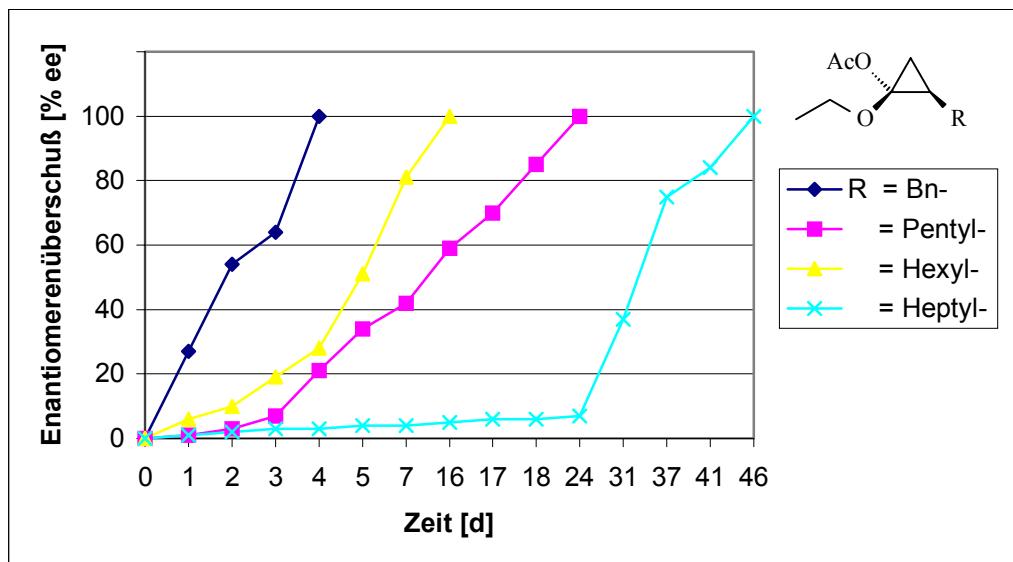
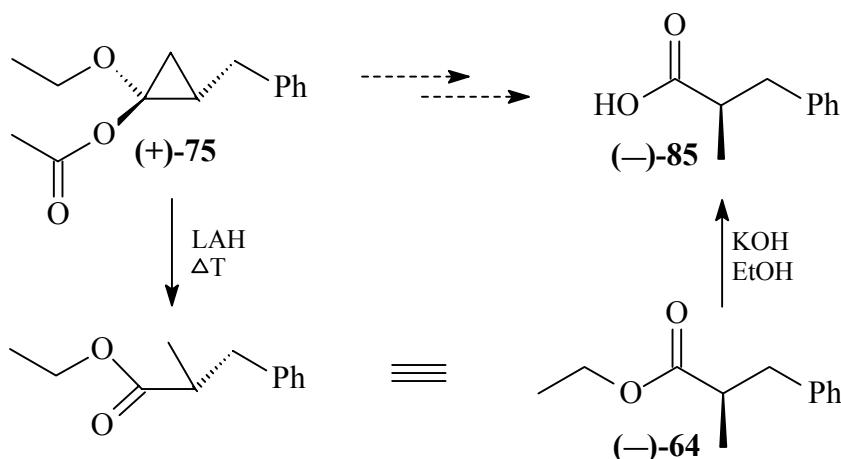


Diagramm 3.3: Enantiomerenanreicherung von (-)-75 – (-)-78 unter LPC-Katalyse

3.2.3.1 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Cyclopropylacetats **(+)-75** gelingt durch die Esterverseifung des Umlagerungsprodukts **(-)-64** zur bekannten, enantiomerenangereicherten Säure **85**.^[66-69] Durch die Hydrolyse racemisiert **(-)-85** teilweise, jedoch erlaubt der erzielte % ee-Wert von 65 % eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration über einen Vorzeichenvergleich der jeweiligen spezifischen Drehwerte. Da **(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure ((-)-85)** erhalten wird, besitzt auch der Ester **(-)-64** **(R)-Konfiguration**. Der **(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure-ethylester ((-)-64)** wird ohne geringsten Verlust an Enantiomerenreinheit (% ee > 99 %) aus dem *trans*-**(+)-Cyclopropylacetat **(+)-75** umgelagert, das somit **(1S,2S)-Konfiguration** besitzt (Schema 3.16).**



Schema 3.16: Bestimmung der absoluten Konfiguration von **(+)-75**

Mit der durch LPC-katalysierten kinetischen Racematspaltung wird das *trans*-**(-)-Cyclopropylacetat **(-)-75** erhalten, dem somit die entgegengesetzte **(1R,2R)-Konfiguration** zukommt.**

Da alle Reaktionen der Cyclopropylacetate **76 – 78** unter der Lipasen-Katalyse mit LCA zur Anreicherung desselben Enantiomers⁸ wie bei der Reaktion mit **75** führen, wird postuliert, daß die Produkte **(+)-76 – (+)-78** dieselbe absolute **(1S,2S)-Konfiguration** aufweisen.

⁸ das Enantiomer, welches bei der gaschromatographischen Trennung auf der chiral modifizierten Säule in allen Fällen die längere Retentionszeit besitzt und einen positiven Drehwert hat

Ebenso verhalten sich die LPC-katalysierten Reaktionen. Auch hier wird durch die Verseifung der Cyclopropylacetate **76 – 78** dasselbe Enantiomer⁹ wie bei der Hydrolyse von **75** angereichert. Somit wird für die Produkte **(–)-76 – (–)-78** die absolute (1R,2R)-Konfiguration postuliert. Es ist bisher noch nicht gelungen, die absoluten Konfigurationen durch Röntgenstrukturanalysen zu verifizieren.

3.2.4 Betrachtungen zur Stereochemie der lipasenkatalysierten Umsetzungen

Für Lipasen existieren verschiedene dreidimensionale Modelle, mit denen es in gewissen Grenzen möglich ist, sowohl Voraussagen über die Akzeptanz des Enzyms gegenüber den Substraten, als auch über die absolute Konfiguration des Produkts zu machen. Die Modelle wurden aus Resultaten von Versuchsreihen entwickelt. Basierend auf der Größe der Substituenten am asymmetrischen Zentrum wird das bevorzugte Enantiomer ermittelt. Unabhängig vom Reaktionsweg - Hydrolyse oder Estersynthese - wird von der Lipase das gleiche Enantiomer am aktiven Zentrum gebunden und transformiert.^[70] Abbildung 3.6 (I) zeigt das begünstigte Enantiomer für *sekundäre* Alkohole nach Kazlauskas.^[71, 72]

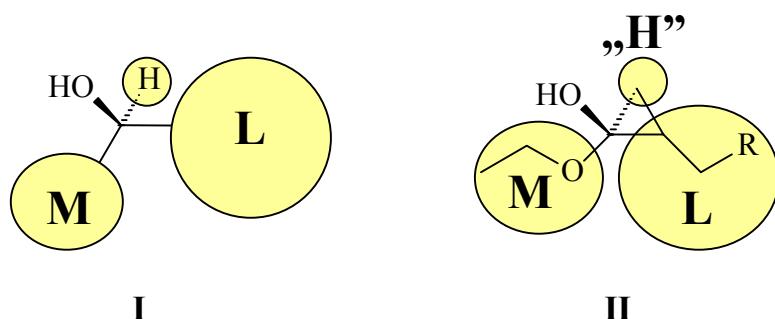
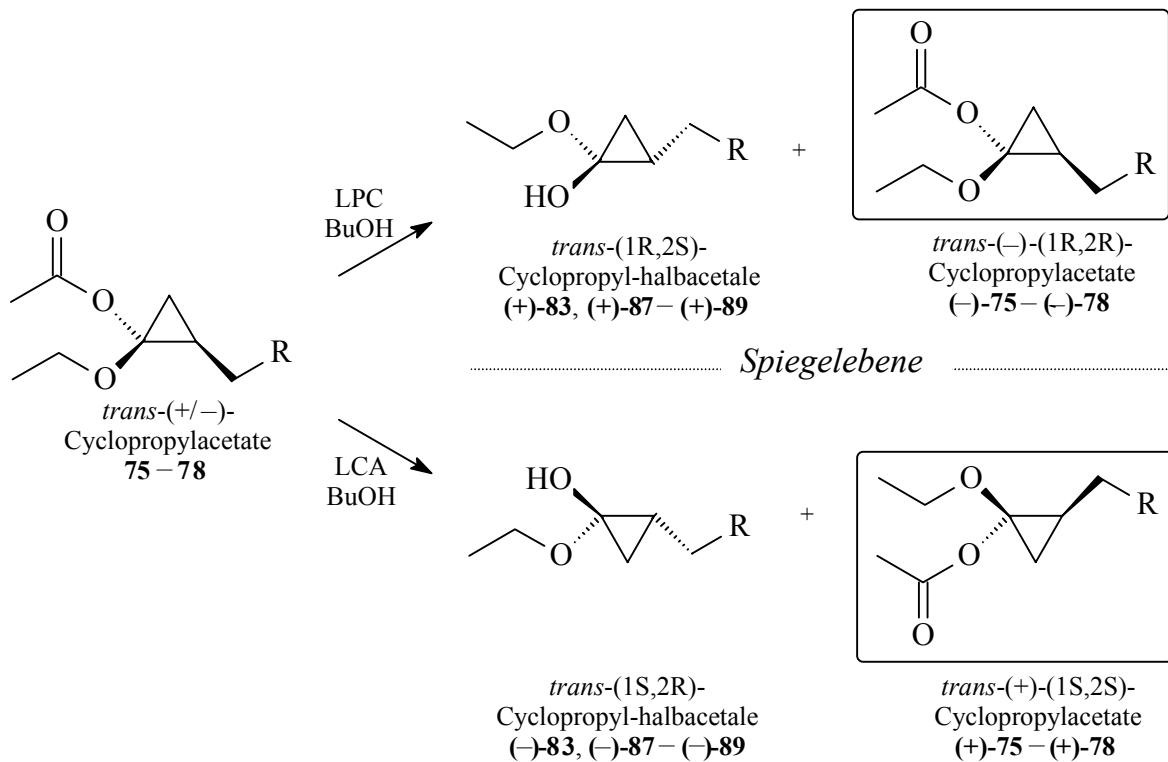


Abbildung 3.6: **I:** Empirisches Bindungsmodell von Lipasen nach Kazlauskas;
II: Anwendung auf die Cyclopropyl-halbacetale **75 – 78** mit sterisch anspruchsvollem Rest; **R** = Phenyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-;
M = *medium*, **L** = *large*

Da die starre Methylengruppe des Cyclopropanrings in α -Stellung zur Hydroxygruppe eine sterisch wenig anspruchsvolle Gruppe ist, wird sie in den theoretischen Betrachtungen dem Wasserstoff „H“ des Kazlauskas Modell gleichgesetzt. Abbildung 3.6 (II) verdeutlicht das begünstigte Enantiomer des Cyclopropanols nach Kazlauskas.

⁹ das Enantiomer, welches bei der gaschromatographischen Trennung auf der chiral modifizierten Säule in allen Fällen die kürzere Retentionszeit besitzt und einen negativen Drehwert hat

Die begünstigten Enantiomere nach Kazlauskas sind die (1R,2S)-Cyclopropanole (**+**)-**83**, (**+**)-**86** – (**+**)-**88**, die bei der LPC-katalysierten Hydrolyse gebildet werden und aufgrund ihrer Instabilität sofort umlagern. Die enantiomerenangereicherten (**-**)-(1R,2R)-Cyclopropylacetate (**-**)-**75** – (**-**)-**78** werden isoliert. Die Enantioselektivität dieser Reaktion kongruiert mit dem Modell nach Kazlauskas (Schema 3.17).

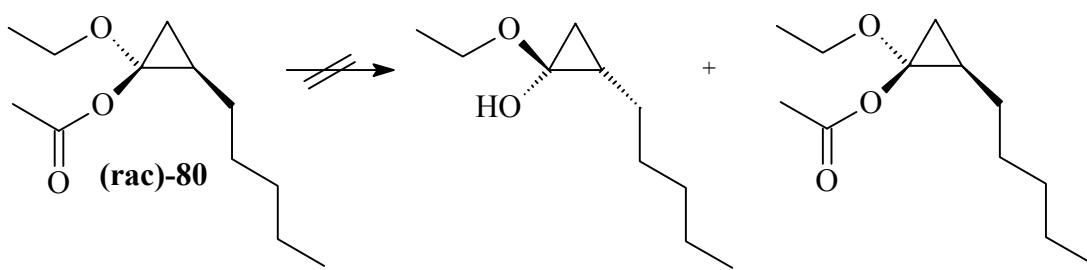


Schema 3.17: Absolute Konfiguration der Produkte **75** – **78**, **83** und **87** – **89** der kinetischen Racematspaltung mit LPC und LCA; R = Phenyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-

Die LCA-katalysierte Esterverseifung mit gegenteiliger Enantioselektivität widerspricht somit dem Modell. Auf den speziellen vorliegen Fall gegenteiliger Enantioselektivitäten und die wenigen literaturbekannten Fälle^[64, 65] können die Modelle zur Vorhersage der Enantioselektivität nicht angewendet werden. Die bereits erwähnte, bekannte PLE-katalysierte Verseifung des Cyclopropylesters Bicyclo[4.1.0]heptanolacetat (**(rac)-36**)^[41] gehorcht dem Kazlauskas'schen Modell.

3.2.5 Versuche zur kinetischen Racematspaltung eines *cis*-Cyclopropylacetats

Das *cis*-2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat (**(rac)-80**) wurde unter den für die kinetische Racematspaltung der *trans*-Isomere **75 – 78** optimierten Bedingungen sowohl unter LCA- als auch unter LPC-Katalyse nicht verseift. Auch eine Reaktion unter den bekannten Bedingungen zur Hydrolyse des bicyclischen Cyclopropylacetats (**(rac)-36**) führte weder unter PLE- noch unter CCL-Katalyse zu einer Umsetzung. Nach mehrtägigen Reaktionszeiten konnte gaschromatographisch kein Umsatz detektiert werden.



Schema 3.18: Versuche zur kinetischen Racematspaltung von **(rac)-80**; kein Umsatz unter folgenden Bedingungen:

- i) LCA, BuOH, Pufferlsg. pH = 8, 40 °C
- ii) LPC, BuOH, Pufferlsg. pH = 8, 40 °C
- iii) PLE, Pufferlsg. pH = 7.2, RT

Abbildung 3.7 zeigt die begünstigten Enantiomere für die *trans*-Isomere **75 – 78** (I) und die *cis*-Isomere **79 – 82** (II) nach dem Kazlauskas'schen Modell im Vergleich. Im Gegensatz zur *tertiären* Hydroxyfunktion der *trans*-Isomere **75 – 78** steht die *tertiäre* Alkoholgruppe der *cis*-Isomere **79 – 82** auf der gleichen Seite des Dreirings wie die voluminösen Alkyl- und Arylreste. Somit ist die *tertiäre* Hydroxyfunktion der *cis*-Isomere **79 – 82** sterisch noch stärker gehindert als die der *trans*-Isomere **75 – 78**.

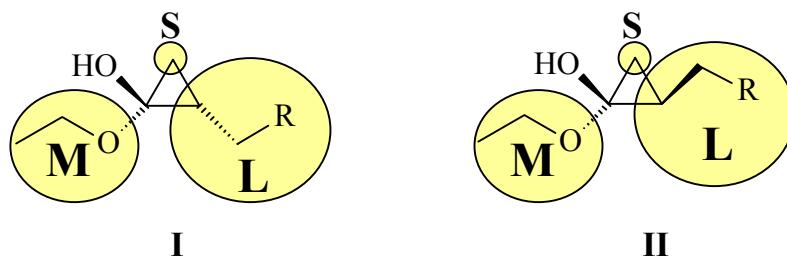


Abbildung 3.7: Anwendung des empirischen Bindungsmodells für Lipasen nach Kazlauskas auf

I: *trans*-Isomere **75 – 78**,

II: *cis*-Isomere **79 – 82**;

R = Phenyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-; S = small, M = medium, L = large

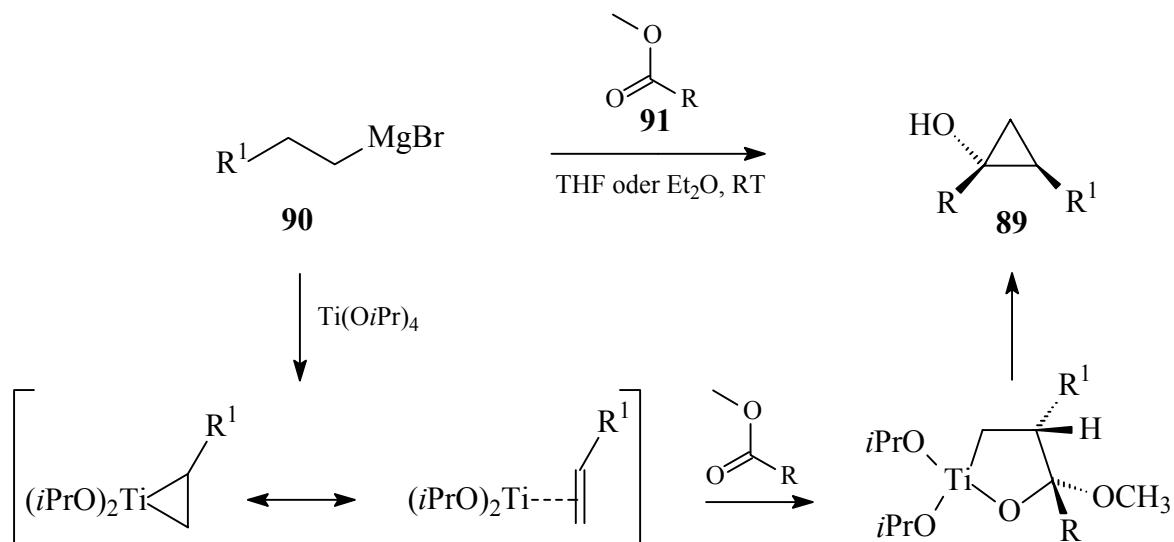
Diese Tatsache erklärt die fehlende Reaktivität des *cis*-Cyclopropylacetats (**rac**)-**80** gegenüber den enzymkatalysierten Reaktionen. Lediglich *cis*-Isomere mit sehr kleinen 2-Substituenten, zum Beispiel einer Methylgruppe, sollten sich lipasenkatalysiert verseifen lassen. Diese Überlegung wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr bearbeitet und bleibt zu untersuchen.

3.3 Versuche zur kinetischen Racematspaltung von *cis*-Cyclopropanolen

In diesem Teil der Arbeit sollen Cyclopropanole diastereomerenrein synthetisiert werden. Auch hier soll anschließend untersucht werden, ob sich diese Verbindungen durch eine kinetische Racematspaltung enantioselektiv umsetzen lassen.

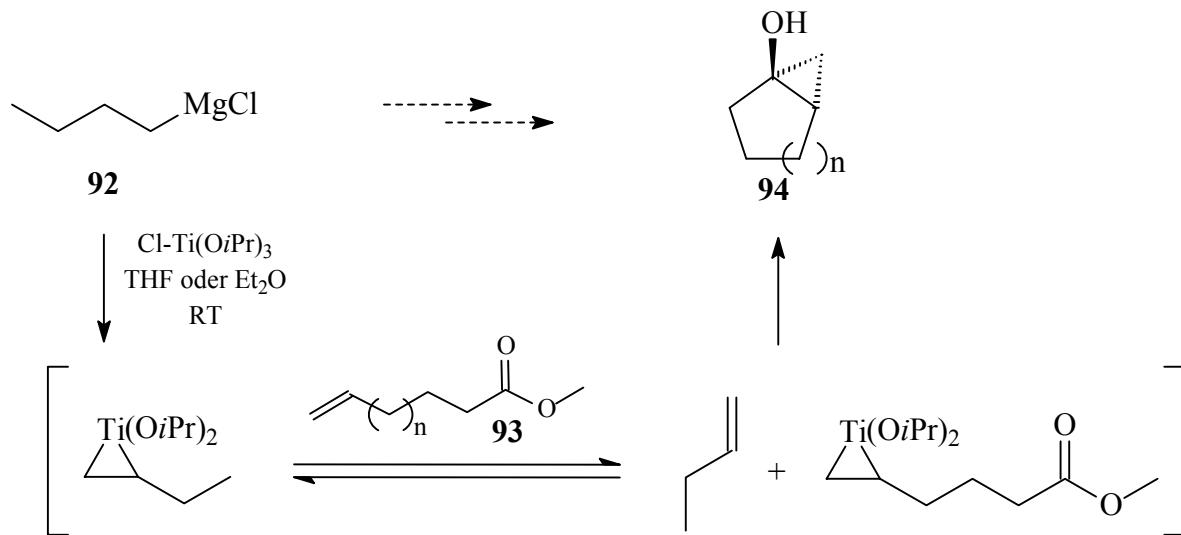
Cis-Cyclopropanole sind durch die Kulinkovich-Reaktion^[73-84] und durch die Simmons-Smith-Reaktion^[41, 45, 46, 85-87] zugänglich. Die Herstellung der Cyclopropanole durch die Simmons-Smith-Reaktion ist weniger günstig, weil hier eine dreistufige Synthese erforderlich ist. Zunächst wird aus dem entsprechenden Keton der Silylenolether hergestellt. Nach erfolgter Simmons-Smith-Cyclopropanierung muß die Silylgruppe wieder abgespalten werden. Weiterhin ist die Kulinkovich-Reaktion mit hervorragenden Ausbeuten um 95 % und % de-Werten bis nahezu 100 %^[74] der Simmons-Smith-Reaktion mit guten Ausbeuten von ca. 90 % und hohen Diastereoselektivitäten mit % de-Werten > 99 %^[46] überlegen.

Durch die Kulinkovich-Reaktion wird das *cis*-Cyclopropanol **89** in einer einstufigen Synthese aus einem Grignard-Reagenz **90** und einem Carbonsäureester **91** unter Ti(O*i*Pr)₄- oder unter Cl-Ti(O*i*Pr)₃-Katalyse erhalten (Schema 3.19).



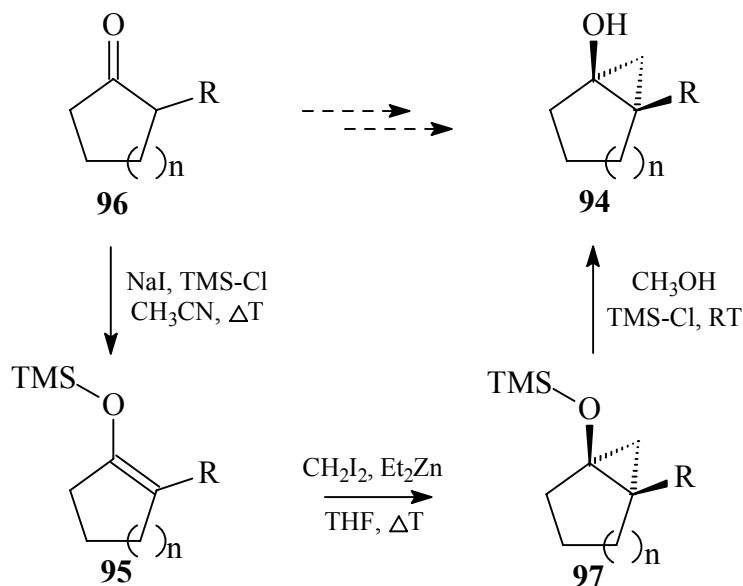
Schema 3.19: Herstellung der *cis*-Cyclopropanole **89** durch die Kulinkovich-Reaktion; $\text{R}, \text{R}^1 = \text{Alkyl-, Aryl-}$

Kulinkovich-Reaktionen des Grignard-Reagenz **92** mit Carbonsäureestern mit endständiger Doppelbindung **93**, die zu bicyclischen *cis*-Cyclopropanolen **94** führen, liefern bisher nur schlechte Ausbeuten (Schema 3.20).^[83]



Schema 3.20: Herstellung der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **94**; $n = 1 - 3$

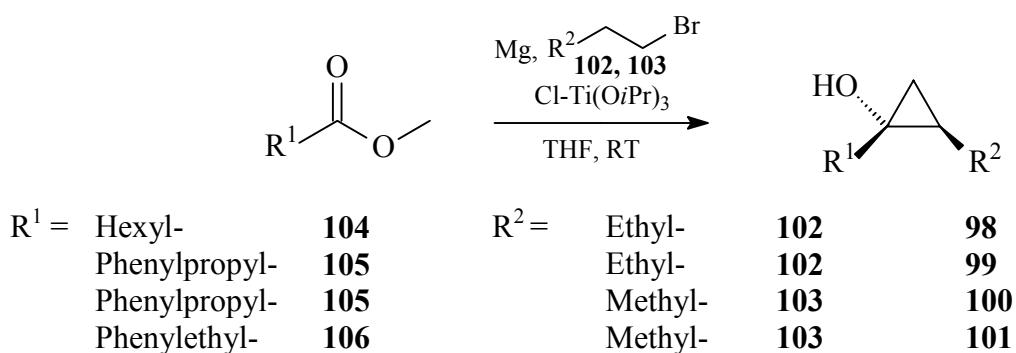
Deshalb werden die bicyclischen Cyclopropanole **94** hier nach Simmons-Smith über die Cyclopropanierung der Silylenolether **95** aus den Cycloalkanonen **96** hergestellt (Schema 3.21).



Schema 3.21: Herstellung der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **94**; R = -H; n = 1 – 3

3.3.1 Herstellung der diastereomerenreinen Cyclopropanole

Die monocyclischen *cis*-Cyclopropanole **98** – **101** werden durch die Kulinkovich-Reaktion aus den Alkylbromiden **102** und **103** und den Carbonsäureestern **104** – **106** unter Cl-Ti(O*i*Pr)₃-Katalyse synthetisiert. Die Grignard-Reagenzien werden *in situ* hergestellt und mit den entsprechenden Carbonsäureestern für zwei bis drei Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie oder Destillation werden die *cis*-Cyclopropanole **98** – **101** in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten (13 – 86 %) erhalten (Schema 3.22).^[75]



Schema 3.22: Herstellung der *cis*-Cyclopropanole **98** – **101**

Die Produkte **98** – **101** werden durch NMR-Spektroskopie charakterisiert und erweisen sich als diastereomerenrein. Da bei allen bekannten Synthesen nach Kulinkovich^[73-84] stets die *cis*-Isomere gebildet werden, wird auch hier von der Herstellung der *cis*-Cyclopropanole **98** – **101** ausgegangen.

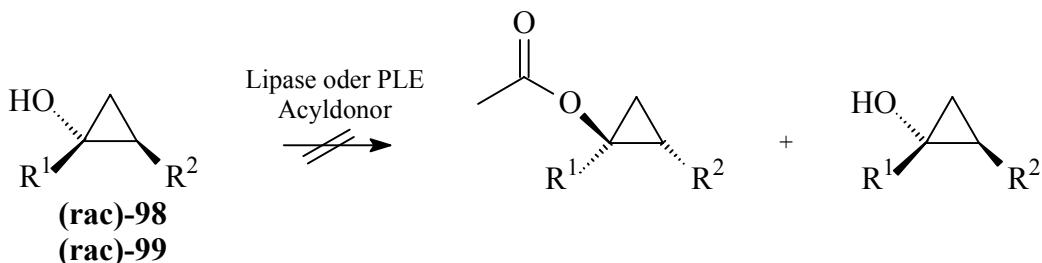
3.3.1.1 Analytik der *cis*-Cyclopropanole

Sowohl das *cis*-2-Ethyl-1-hexyl-cyclopropanol (**98**) als auch das *cis*-2-Ethyl-1-phenylpropyl-cyclopropanol (**99**) lassen sich durch chirale Gaschromatographie in ihre Enantiomere auftrennen; die 1,2-alkyl/aryl-substituierten Cyclopropanole **98** – **101** sind im Gegensatz zu den im ersten Teil dieser Arbeit synthetisierten Ethoxy-cyclopropanolen **40** – **43** thermisch stabil. Die Ethyl-cyclopropanole **98** und **99** können somit als Edukte für Versuche zur kinetischen Racematspaltung dienen.

3.3.1.2 Versuche zur kinetischen Racematspaltung der *cis*-Cyclopropanole

Die *cis*-Cyclopropanole **98** und **99** werden unter allen in Kapitel 3.2.3 erläuterten Bedingungen mit allen zur Verfügung stehenden Lipasen und PLE auf ihre Fähigkeit, die *tertiäre* Hydroxyfunktion enantioselektiv zu verestern, getestet. Als Acylierungsreagenzien werden Vinylacetat, Ethylacetat und 2-Chlor-ethylacetat eingesetzt.^[72]

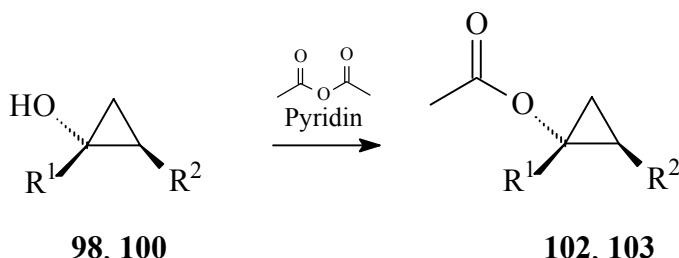
Nach mehrtägigen Reaktionszeiten konnte gaschromatographisch in keinem der Fälle Umsatz detektiert werden (Schema 3.23).



Schema 3.23: Enantioselektive Veresterung von **98** und **99**; R¹ = Hexyl-, Phenylpropyl-; R² = Ethyl-

Im Gegensatz zu der vorangegangenen Absicht, die Cyclopropanole **98** und **99** während der kinetischen Racematspaltung enantioselektiv zu verestern, wird im Folgenden der umgekehrte Weg untersucht. Die enantioselektive Hydrolyse eines Cyclopropanolesters soll erfolgen. Diesbezüglich werden die Cyclopropanole **98** und **100** unter den in Kapitel 3.2.1.2 ermittelten Bedingungen verestert. Die Cyclopropylacetate **102** und **103** werden in unterschiedlichen Ausbeuten, 71 % (**102**) und 32 % (**103**), erhalten (Schema 3.24). Somit sind zwei Edukte für Untersuchungen bezüglich der enantioselektiven Esterhydrolyse geschaffen worden. Das auf den chiral modifizierten Säulen nicht trennbare Cyclopropanol **100** ist durch die Veresterung in eine Verbindung übergeführt worden, die sich sehr gut durch chirale Gaschromatographie in ihre Enantiomere auftrennen lässt. Der

Ester **102** zeichnet sich durch eine wesentlich kürzere Retentionszeit gegenüber dem korrespondierenden Cyclopropanol **98** aus.

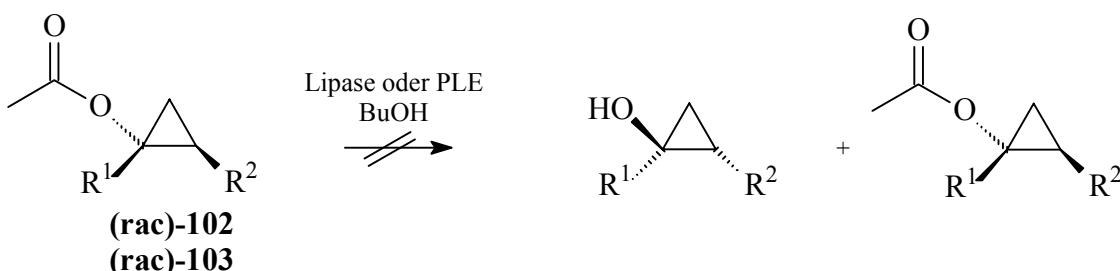


Schema 3.24: Herstellung der Cyclopropylacetate **102** und **103**

102: $R^1 = \text{Hexyl}$, $R^2 = \text{Ethyl}$ -

103: $R^1 = \text{Phenylpropyl-}$, $R^2 = \text{Methyl-}$

Die Cyclopropylacetate **102** und **103** werden unter den in Kapitel 3.2.3 optimierten Bedingungen und unter den bekannten Bedingungen der Verseifung des bicyclischen Cyclopropanolderivats (**rac**)-**36** einer enzymkatalysierten Hydrolyse unterworfen. Nach mehrtägigen Reaktionszeiten konnte auch in diesen Fällen gaschromatographisch kein Umsatz detektiert werden (Schema 3.25).



Schema 3.25: Enantioselektive Hydrolyse von **102** und **103**

102: $R^1 = \text{Hexyl}$, $R^2 = \text{Ethyl-}$

103: $R^1 = \text{Phenylpropyl-}$, $R^2 = \text{Methyl-}$

Die bereits in Kapitel 3.2.1.1 erläuterten Methoden zur Herstellung aktivierter Cycloproplester führten hier zu keinerlei Erfolg. Stets wurde lediglich das Edukt zurückgewonnen.

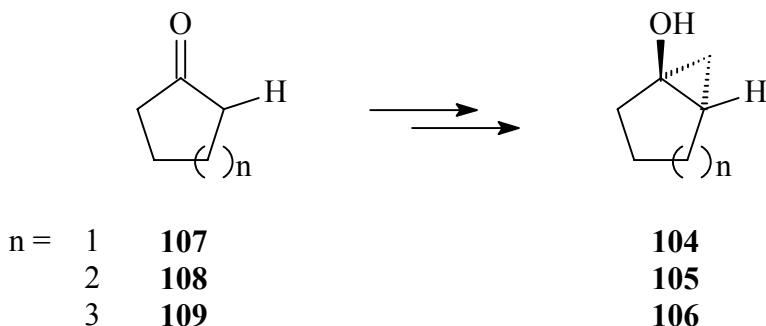
Die Cyclopropanole **98 – 101** und die korrespondierenden Ester **102** und **103** sind weniger reaktiv als die Ethoxy-cyclopropanole **40 – 43** und deren Ester **75 – 78**. Aufgrund ihrer relativ großen, frei beweglichen Reste R^1 sind sie sterisch wesentlich stärker gehindert als das bereits erwähnte bicyclische Cyclopropanolderivat (**rac**)-**36**, bei dem enzymkatalysierte Umsetzungen zum Erfolg führten.^[41]

Diese Tatsachen könnten eine Erklärung dafür sein, daß die *cis*-Cyclopropanole **98 – 101** unter allen getesteten Bedingungen gegenüber allen eingesetzten Enzymen nicht reaktiv sind.

Aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit den aktiven Zentren der Enzyme sind *tertiäre* Hydroxygruppen, im Gegensatz zu *primären* oder *sekundären* Hydroxygruppen, in aller Regel chemisch inert gegenüber Lipasen und Esterasen. Die Cyclopropanole **98 – 101**, sowie die Ester **102** und **103** gehören trotz ihrer wenig Volumen beanspruchenden Cyclopropyl-methylengruppe nicht zu den seltenen Ausnahmen, bei denen eine enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung an der *tertiären* Hydroxyfunktion gelingt.

3.3.2 Untersuchungen an bicyclischen Cyclopropanolen

Die literaturbekannten bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **104 – 106** werden nach der bereits erwähnten Simmons-Smith-Methode über die Cyclopropanierung der Silylenol-ether **95** aus den Cycloalkanonen **107 – 109** hergestellt (Schema 3.26).^[27, 45, 88]



Schema 3.26: Herstellung der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **104 – 106**

Keines der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **104 – 106** läßt sich auf den zur Verfügung stehenden chiral modifizierten Säulen trennen. Trotzdem werden die bereits erläuterten Versuche zur kinetischen Racematspaltung durchgeführt, um zu testen, ob die Cyclopropanole **104 – 106** überhaupt eine enzymkatalysierte Reaktion eingehen, wie das bekannte Bicyclo[4.1.0]heptanol-acetat ((*rac*)-36), oder ob sie dagegen inert sind, wie die monocyclischen Cyclopropanole **98 – 101**. Die Reaktionskontrolle wird mit „nicht chiraler“ Gaschromatographie durchgeführt. In allen Fällen ist nach mehrtägigen Reaktionszeiten kein Umsatz zu detektieren.

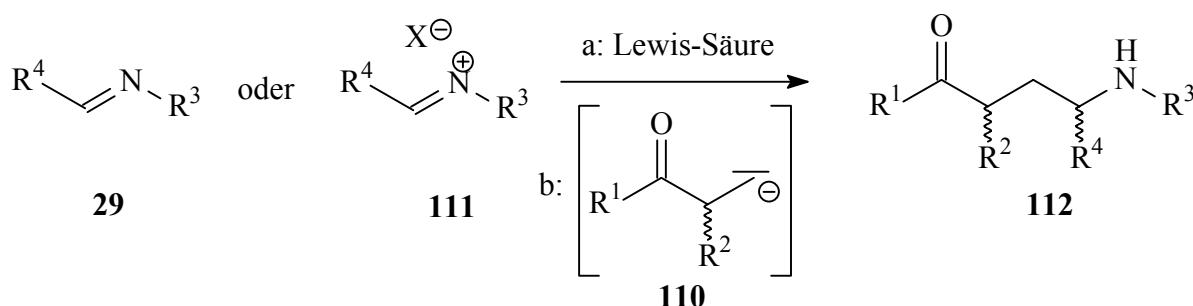
Eine enzymkatalysierte Veresterung der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **104 – 106** gelingt weder nach den in dieser Arbeit bereits durchgeführten Methoden, noch nach der

Methode, durch die das bekannte Bicyclo[4.1.0]heptanol-acetat (**(rac)-36**) umgesetzt wurde.

Die mangelnde Reaktivität der bicyclischen *cis*-Cyclopropanole **104 – 106** gegenüber enzymkatalysierten Umsetzungen ist vermutlich wieder, wie bei den monocyclischen *cis*-Cyclopropanolen **98 – 101** auch, auf sterische Gründe zurückzuführen.

3.4 Stereoselektive Homoenolat-Additionen an Imine

In diesem Teil der Arbeit soll untersucht werden, ob Homoenolat-anionen **110** geeignete Reagenzien für nucleophile Additionen an Imine **29** sind. Beim Einsatz der reaktiveren Iminiumsalze **111** wären diese Reaktionen formal „Homo-Mannich“-Reaktionen¹⁰ (Schema 3.27).



Schema 3.27: γ -Aminocarbonyl-Verbindungen **112** durch Addition von Homoenolaten **110** an Imine **29** oder „Homo-Mannich“-Reaktion; $R^{1, 2, 3, 4}$ = Alkyl-, Aryl-

Aufgrund ihrer geringen Elektrophilie sind Imine gegenüber Nucleophilen oft wenig reaktiv. Die Elektrophilie der Imine kann unter anderem durch *N*-Alkylierung, die zu hochreaktiven Iminium-Salzen^[90-93] führt, durch *N*-Oxidierung, welche die entsprechenden Nitrone liefert, oder durch Acylierung bzw. Sulfonierung, durch welche die Acyl- bzw. Sulfonimine erhalten werden, erhöht werden. Die so aktivierte Imine werden in der Regel *in situ* generiert und direkt umgesetzt. Als nachteilig erweist sich dabei vielfach die aufwendige Abtrennung der aktivierenden Gruppen. Aus diesem Grund wird die Lewis-Säure-Aktivierung und die *in situ* Formierung von Iminium-Salzen oft bei der nucleophilen Addition an Imine angewendet.^[94, 95]

¹⁰ Moderne Mannich-Reaktionen wurden in einem Übersichtsartikel von Risch *et al.* und Westermann zusammengefaßt.^[89]

Im Rahmen dieser Arbeit soll ausgehend von Iminen **29** unter Lewis-Säure-Katalyse eine Aktivierung dieser elektrophilen Spezies durchgeführt werden. Anschließend sollen die aktivierte Imine eine nucleophile Addition mit einem durch eine Lewis-Säure erzeugten unsubstituierten Homoenolat **31** als Testsubstanz ($R^2 = H$ in Schema 3.27) eingehen. Die Lewis-Säuren, die für die Erzeugung von Homoenolaten aus Cyclopropanolen verwendet werden, sind identisch mit den zur Aktivierung der Imine eingesetzten. Analoge Reaktionen sollen mit Iminiumsalzen durchgeführt werden. Bislang existiert erst ein literaturbekanntes Beispiel zur Addition von Homoenolaten an Methyleniminiumsalze von Reißig *et al.*^[3, 96, 97] Die Anwendung der oben erläuterten Methode erlaubt somit eine deutliche Ausweitung des Prinzips der Homoaldol-Reaktionen, welche unter anderem von Hoppe *et al.* in der Literatur beschrieben sind.^[98-101]

Bei der Addition der Homoenolate an Imine wird ein neues Stereozentrum generiert. Verwendet man als Iminokomponenten chirale cyclische Glycinderivate, zum Beispiel das von Altenbach *et al.*^[102] entwickelte Menthosan-Imin **113** oder das durch *N*-Oxidation aktivierte entsprechende Nitron **114** (Abbildung 3.8), sollten sich aufgrund der eingeschränkten konformativen Flexibilität hohe Diastereoselektivitäten erzielen lassen. Ergebnisse von Williams *et al.* und anderen (Enders, Steglich) geben Anlaß zu dieser Überlegung.^[98-100]

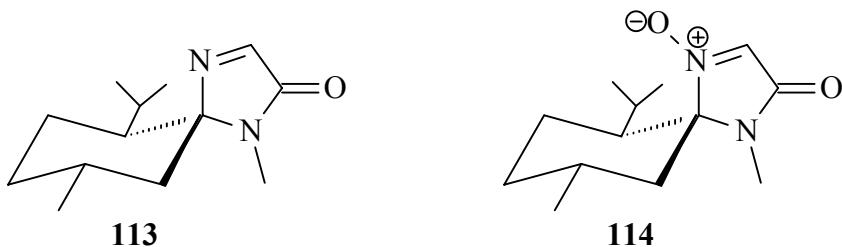
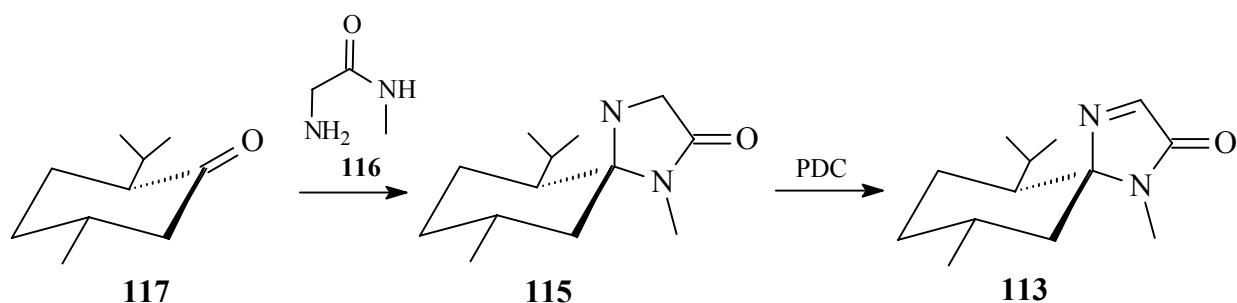


Abbildung 3.8: Menthosan-Imin **113** und Menthosan-Nitron **114**

Um die vorgestellten Untersuchungen durchführen zu können, müssen zunächst verschiedene Imine synthetisiert werden.

3.4.1 Herstellung der Imine

Das Menthosan-Imin **113** wird aus dem chiralen, enantiomerenangereicherten Glycinbaumstein Menthosan **115** hergestellt. Dies cyclische *N,N*-Acetal wird in einer klassischen Acetalisierungsreaktion aus *N*-Methylglycinamid **116** und (–)-Menthon **117** synthetisiert. Das Menthosan-Imin **113** wird aus Menthosan **115** durch Oxidation mit PDC erhalten (Schema 3.28). Das kristalline Produkt wird mit einer Gesamtausbeute von 50 % über alle Stufen gewonnen.

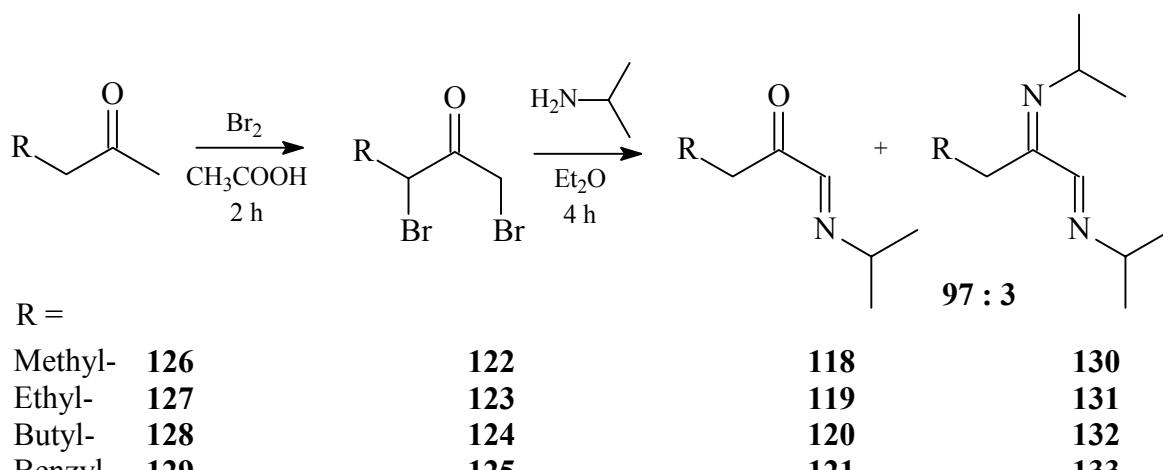


Schema 3.28: Herstellung des Menthosan-Imins **113**

Das Menthosan-Nitron **114** wird als aktiviertes Imin zu vergleichenden Untersuchungen synthetisiert. Es wird aus Menthosan durch Oxidation mit *m*-CPBA erhalten. Das kristalline Produkt entsteht mit einer Gesamtausbeute von 70 %.^[102]

Für weitere Untersuchungen werden verschiedene 1-Isopropylimino-2-ketone **118 – 121** synthetisiert. Diese sollten durch ihre zur Iminofunktion vinyloge Keto-Gruppe eine ähnliche Aktivierung und Reaktivität wie das Menthosan-Imin **113** aufweisen. Die 1-Isopropylimino-2-ketone **118 – 121** werden nach einem bekannten Verfahren aus den α,α' -Dibromketonen **122 – 125** hergestellt. Die entsprechenden Ketone **126 – 129** werden dazu mit Brom in Eisessig dibromiert¹¹ (Schema 3.29).^[103]

¹¹ Diese Reaktion ist explosiv, in der Literatur wird von schweren Unfällen berichtet.



Schema 3.29: Herstellung der 1-Isopropylimino-2-ketone **118 – 121**

Die 1,3-Dibrom-2-ketone **122 – 125** werden in absolutem Diethylether bei Raumtemperatur mit drei Äquivalenten Isopropylamin umgesetzt. Nach dem Trocknen und Einengen der Lösung werden die Rohprodukte erhalten, die zu 97 % aus den gewünschten α -Iminoketonen **118 – 121** und zu 3 % aus den korrespondierenden α -Diiminen **130 – 133** bestehen. Die Produkte **118 – 121** sind farblose Öle, welche nach der Destillation des Rohprodukts erhalten werden. Die literaturbekannten 1-Isopropylimino-ketone **118** und **119** werden in Ausbeuten um 90 % erhalten. Die erstmals synthetisierten 1-Isopropylimino-2-ketone **120** und **121** werden mit Ausbeuten von 73 % und 47 % erhalten.

Eine Vielzahl von Alkyl/aryl-substituierten Iminen **134 – 147** (Tabelle 3.1) wird durch die klassische Kondensationsreaktion von Aldehyden und primären Aminen hergestellt.^[104]

| $R^1 \backslash R^2$ | Methyl- | <i>n</i> -Propyl- | <i>i</i> -Propyl- | <i>n</i> -Butyl- | <i>i</i> -Butyl- | Phenyl- | Phenylbutyl- |
|----------------------|------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------|--------------|
| Phenyl- | 134 | 135 | 136 | 137 | 138 | 139 | 140 |
| Ethyl- | 141 | 142 | 143 | 144 | 145 | 146 | 147 |

Tabelle 3.1: Alkyl/aryl-substituierte Imine **134 – 147**

Nach der gleichen Methode werden die funktionalisierten Imine **148** und **149** aus Benzaldehyd und 1-Methoxy-anilin, beziehungsweise aus Brenztraubensäure-ethylester und Anilin hergestellt. Beide Imine können über die am Stickstoff- und am Sauerstoffatom

befindlichen freien Elektronenpaare mit den für die Homoenolat-Addition eingesetzten Lewis-Säuren komplexieren (Abbildung 3.9). Dieser Umstand sollte die Imine **148** und **149** gegenüber einer Reaktion mit Nucleophilen aktivieren.

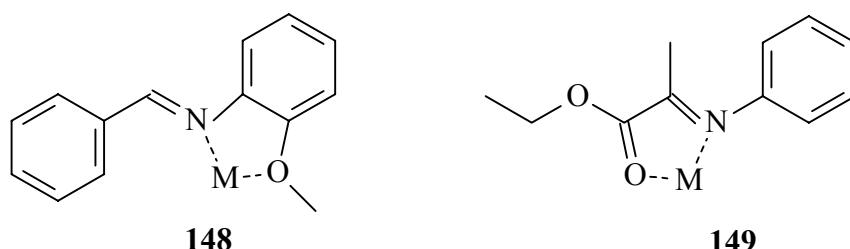


Abbildung 3.9: Benzyliden-(2-methoxy-phenyl)-amin (**148**) und 2-Phenylimino-propionsäure-ethylester (**149**); M = Metall

Zusätzlich soll am Imin **148** untersucht werden, ob die stark aktivierende Methoxy-Gruppe am Aromaten einen Einfluß auf die Homoenolat-Addition besitzt. Das Imin **149** des Brenztraubensäure-ethylesters könnte bei erfolgreicher Addition einen Zugang zu substituierten Pyruvaten schaffen.

Als weitere aktivierte Imine werden das Silyl-aktivierte *N*-Trimethylsilyl-imin **150** und das Sulfon-aktivierte 4-Methyl-*N*-(phenylmethylen)benzylsulfon-imin (**151**) nach bekannten Verfahren hergestellt.^[105, 106]

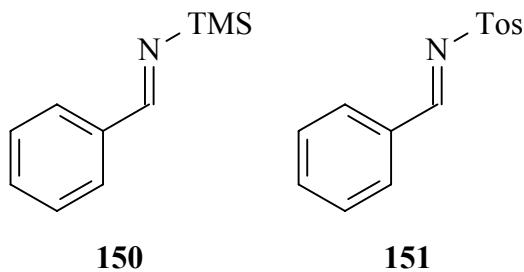


Abbildung 3.10: Trimethylsilyl- und Tosylat-aktivierte Imine **150** und **151**

Das *N*-Trimethylsilyl-imin **150** wird aus Benzaldehyd und Hexamethyldisilazan in 60 %-iger Ausbeute erhalten. Das 4-Methyl-*N*-(phenylmethylen)benzylsulfon-imin (**151**) wird ebenfalls aus Benzaldehyd, mit Tosylamin in Gegenwart von Triethylamin unter Titan(IV)chlorid-Katalyse, mit 60 %-iger Ausbeute synthetisiert.

Neben dem erwähnten Menthosan-Nitron **114** werden die Nitrone **152 – 154** für comparative Untersuchungen nach bekannten Verfahren durch Oxidation der Amine hergestellt (Abbildung 3.11).^[107]

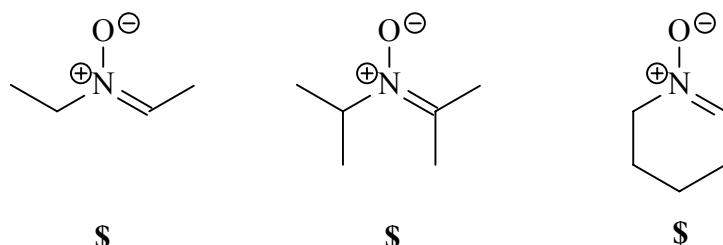
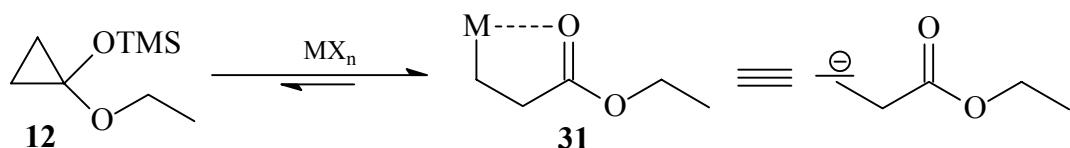


Abbildung 3.11: Hergestellte Nitrone **152 – 154**

Alle synthetisierten Iminoverbindungen **152 – 154** werden auf die Möglichkeit, Homoenolate an sie zu addieren, untersucht.

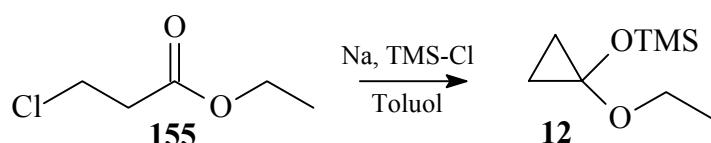
3.4.2 Untersuchungen zur Addition von Homoenolaten an die synthetisierten Iminoverbindungen

Für die Untersuchungen zur Homoenolat-Addition wird stets das Homoenolat **31**, welches dem abgebildeten Anion entspricht, aus 1-Ethoxy-1-trimethylsiloxy-cyclopropan (**12**) verwendet (Schema 3.30). Es dient bei allen Additionen als Nucleophil.



Schema 3.30: Bildung des Homoenolats **31** aus dem Ethoxy-siloxy-cyclopropan **12**; MX_n = Lewis-Säure

Das 1-Ethoxy-1-trimethylsiloxy-cyclopropan (**12**) wird nach einer Vorschrift von Salaün *et al.* durch die Cyclisierung des 3-Chlorpropionsäure-ethylesters (**155**) hergestellt (Schema 3.31).^[25-28]

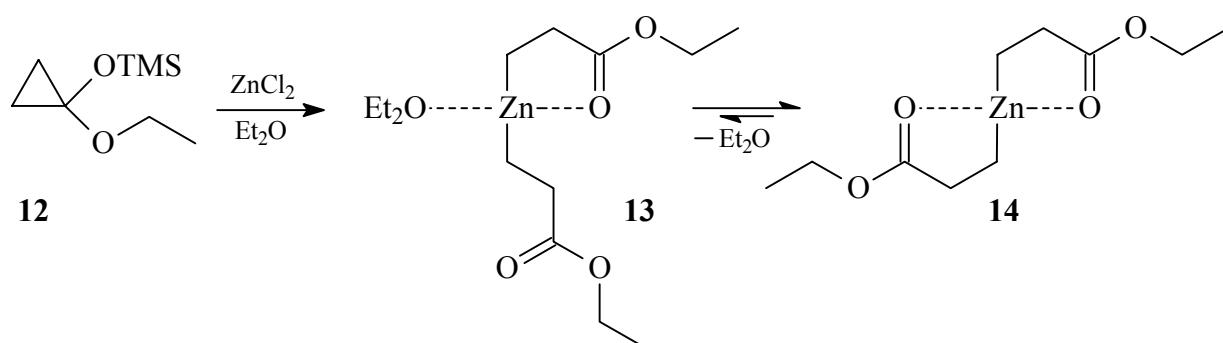


Schema 3.31: Herstellung des 1-Ethoxy-1-trimethylsiloxy-cyclopropan (**12**)

Diese Synthese gelingt nur im großen Maßstab ($> 100 \text{ g}$) in zufriedenstellenden Ausbeuten; zudem ist das relativ instabile Siloxycyclopropan **12** nur für eine begrenzte Zeit lagerbar. Aus diesen Gründen wird das Produkt für weitere Synthesen in kleineren Mengen käuflich erworben.

Das Homoenolat **31** wird durch circa 20-stündigtes Röhren des Siloxycyclopropan **12** und der Lewis-Säure in absolutem Ether hergestellt und anschließend *in situ* mit den Elektrophilen **113**, **114**, **118 – 121** und **134 – 154** umgesetzt. Bei der Generierung des Homoenolats **31** muß unter absoluten Bedingungen gearbeitet werden. Es zeigte sich, daß die Reaktionen nur dann gelingen, wenn die stark hygroskopische Lewis-Säure direkt vor der Umsetzung im Reaktionsgefäß geschmolzen¹² wird. Als Lewis-Säure wird zunächst stets Zink(II)chlorid eingesetzt, welches sich in umfassenden Arbeiten von Nakamura *et al.*^[3, 4, 108, 109] bewährt hat. Dies wird ebenfalls zur Aktivierung aller Imine benutzt.

Um das Homoenolat **31** aus dem Siloxycyclopropan **12** zu erhalten, wird ein halbes Äquivalent Zinkchlorid benötigt, da das Zink mit zwei Äquivalenten des Homoenolats über das Etherat **13** den Komplex **14** bildet (Schema 3.32).^[19, 33–36]

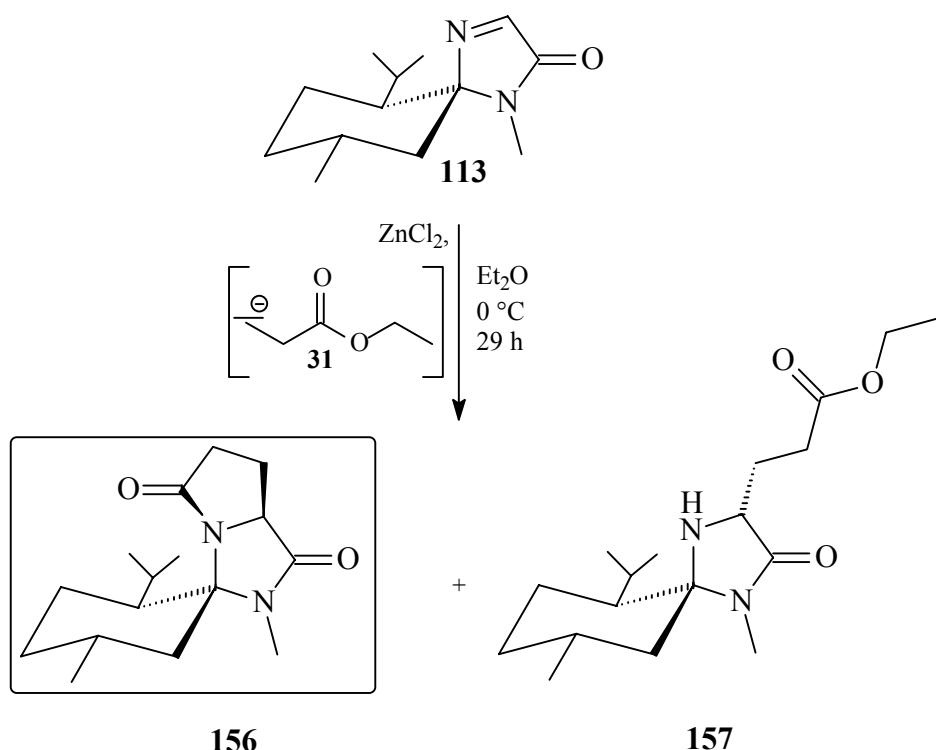


Schema 3.32: Bildung des Komplexes **14**

Ein weiteres Äquivalent an Zinkchlorid wird benötigt, um das jeweilige Imin zu aktivieren. Zu der Lösung des frisch hergestellten Homoenolats **31** wird bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ das jeweilige Elektrophil gegeben. Die Mischung wird circa einen Tag gerührt, bis gaschromatographisch kein weiterer Umsatz mehr detektiert werden kann.

Unter diesen Bedingungen gelingt es, das Homoenolat **31** an das Menthosan-Imin **113** zu addieren (Schema 3.33).

¹² Praktisch gelingt das Schmelzen der Lewis-Säure unter verminderter Druck ($\sim 2.5 \text{ mbar}$) bei $500 \text{ }^\circ\text{C}$.



Schema 3.33: Addition des Homoenoats **31** an Menthosan-Imin **113**

Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Vereinheitlichung werden das cyclisierte und das offenkettige Produkt **156** und **157**, sowie nicht umgesetztes Edukt **113** im Verhältnis 2:1:1 isoliert. Das cyclisierte Produkt **156** und das Edukt **113** werden als farblose Kristalle erhalten. Bei dem offenkettigen Produkt **157** handelt es sich um ein farbloses Öl. Die Gesamtausbeute beider Produkte beträgt 40 %. Auf Versuche zur Optimierung der Reaktion und Beeinflussung des Verhältnisses von cyclisiertem und offenkettigem Produkt **156** und **157** wird in Kapitel 3.4.2.1 eingegangen.

Die Struktur des cyclisierten Produkts **156** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse verifiziert werden. Aufgrund der chiralen Information des optisch reinen Edukts Menthosan-Imin **113** kann somit die absolute ($2\text{S},2'\text{S},5\text{S},5'\text{R}$)-Konfiguration des Produkts **156** bestimmt werden (Abbildung 3.12).

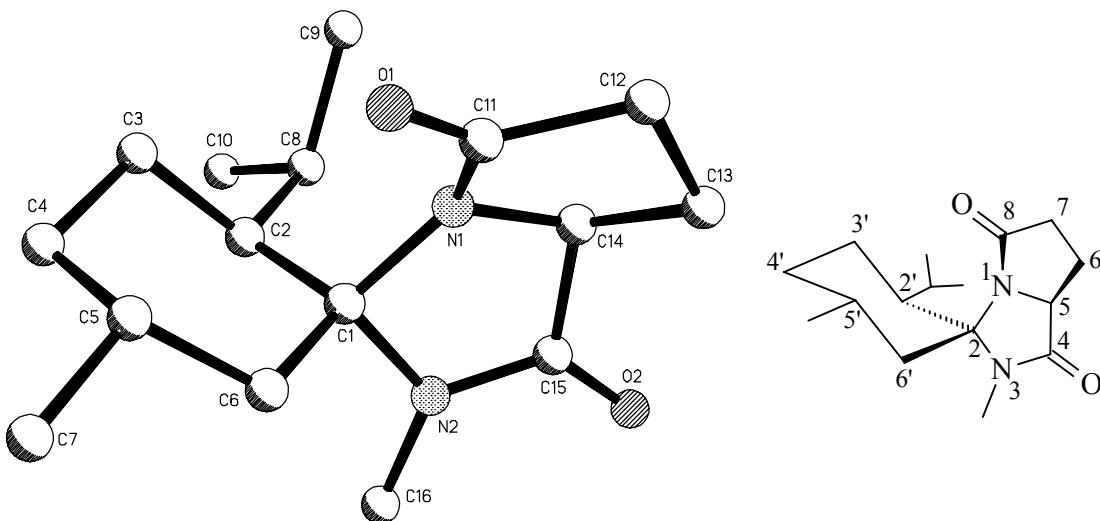


Abbildung 3.12: Röntgenstruktur des cyclischen Homoenolat-Additionsprodukts **156**

Der nucleophile Angriff des Homoenolats **31** auf das Menthosan-Imin **113** erfolgt überwiegend von der sterisch weniger gehinderten, vorderen Seite; der räumlich anspruchsvolle Isopropylrest befindet sich auf der Rückseite des Moleküls. Das hauptsächlich gebildete Diastereomer cyclisiert zum optisch reinen Amid **156**. Aufgrund der sterischen Hinderung durch die Isopropylgruppe ist vermutlich nur dies, durch den Vorderseitenangriff gebildete, Diastereomer in der Lage zu cyclisieren. Das offenkettige Produkt **157** wurde ebenfalls diastereomerenrein isoliert. Ausgehend von den erläuterten Überlegungen wird postuliert, daß es sich hierbei um das durch den Rückseitenangriff gebildete Nebenprodukt mit absoluter (2R, 5R, 6S, 9R)-Konfiguration handelt.

Der gleiche Versuch wird mit Menthosan-Nitron **114** als Elektrophil durchgeführt. Hier gelingt keine Umsetzung, nach mehrtägiger Reaktionszeit wird lediglich das Edukt reisoliert. Das gleiche Ergebnis liefern die Versuche mit den Nitronen **152 – 154**, es erfolgt auch hier keinerlei Reaktion.

Die dem Menthosan-Imin **113**, durch ihre vinylog zur Iminofunktion befindliche Ketogruppe, ähnelnden Imine **118 – 121** (Kapitel 3.4.1, Schema 3.29) werden als Elektrophile zur Homoenolat-Addition eingesetzt. Auch hier gelingt keine Umsetzung. Durch den starren Hexylring des Menthosan-Imins **113** in α -Stellung zur Iminofunktion ist diese sterisch sehr viel günstiger als die der Imine **118 – 121** mit frei drehbarer Isopropyl-

gruppe in α -Stellung. Diese Tatsache könnte eine Erklärung für die nicht erfolgte Addition an die Imine **118 – 121** sein.

Eine Addition an das vorgeformte Iminiumsalz **158**, die formal einer „Homo-Mannich“-Reaktion entsprechen würde, gelingt nicht; nach mehrtägiger Reaktionszeit kann keinerlei Umsatz festgestellt werden.

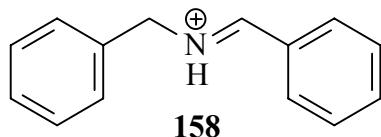


Abbildung 3.13: Mannich-Base **158**

Von allen weiteren synthetisierten Iminen **134 – 151** gelingt die Homoenolat-Addition an die Imine mit zum Aromaten vinyloger Iminofunktion **137**, **139** und **140**. Die cyclischen Lactame **159** und **160**, sowie der Ester **161** werden in Ausbeuten von 10 %, 9 % und 37 % erhalten (Abbildung 3.14).

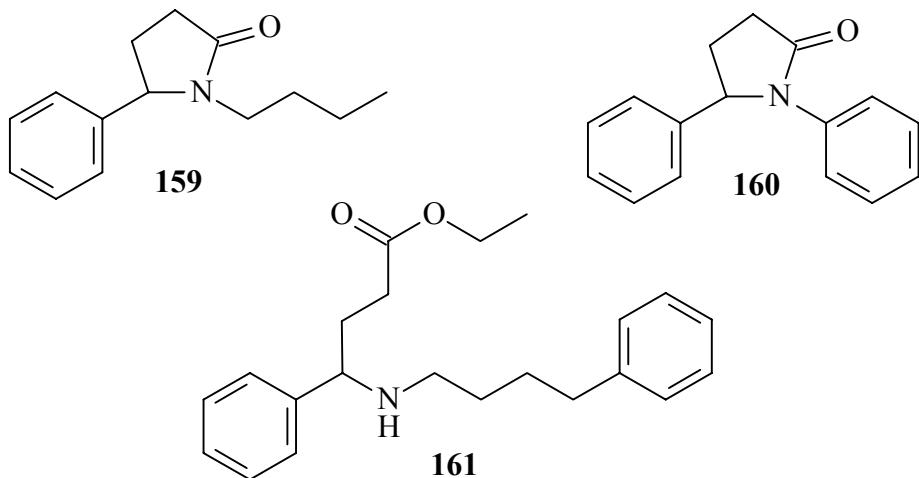


Abbildung 3.14: Durch Homoenolat-Addition hergestellte Lactame **159** und **160** und Ester **161**

Es ist somit erstmalig gelungen, Homoenolate an Imine zu addieren und damit einen Zugang zu γ -Aminocarbonyl-Verbindungen zu schaffen. Durch die Addition des Homoenolats **31** an Menthosan-Imin **113** konnte gezeigt werden, daß sich die Diastereoselektivität dieser Reaktion durch Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen stark beeinflussen läßt.

Diese Reaktionen bedürfen einer Optimierung bezüglich der Ausbeute, des Verhältnisses von cyclisiertem zu offenkettigen Produkt und einer Aktivierung aller Iminoverbindungen, die hier nicht umgesetzt werden konnten. Einige Ansätze zur Optimierung werden im nächsten Kapitel behandelt.

3.4.2.1 Versuche zur Optimierung der Homoenolat-Addition

Zur Optimierung der Homoenolat-Addition wird die Addition des Homoenolats **31** an Menthosan-Imin **113** (Kapitel 3.4.2, Schema 3.33) untersucht. Zunächst wird das Reaktionsmedium variiert; in Diethylether, in dem die Reaktion durchgeführt wurde, ist das Menthosan-Imin **113** nur mäßig löslich. Reaktionen in THF sowie in Dichlormethan führten nicht zum Erfolg.

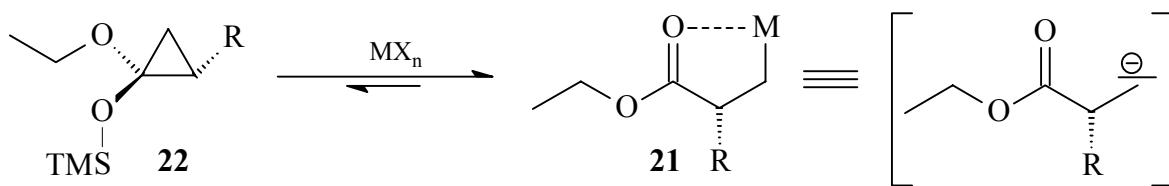
In Toluol, in dem sich das Menthosan-Imin **113** am besten löst, gelingt die Reaktion mit gleicher Selektivität und Ausbeute wie in Diethylether. Bei beiden Umsetzungen konnte eine Zugabe von HMPA, die nach Bildung des Homoenolats **31** erfolgte und dessen Nucleophilie erhöhen sollte, weder die Ausbeute steigern, noch die Diastereoselektivität oder das Verhältnis von cyclisiertem zu offenkettigem Produkt beeinflussen.

Verschiedene Lewis-Säure wurden getestet, um das Ethoxy-trimethylsiloxy-cyclopropan **12** zum Homoenolat-Anion **31** zu spalten und das Menthosan-Imin **113** zu aktivieren. Neben dem Zink(II)chlorid hat sich in verschiedenen Synthesen das Titan(IV)chlorid zur Homoenolaterzeugung bewährt.^[33] Diese Lewis-Säure führt beim Einsatz in der gewünschten Reaktion jedoch zu keinerlei Umsatz. Ebenso werden bei der Verwendung von Zink(II)bromid und Zink(II)iodid, selbst wenn zusätzliches Iod zur Aktivierung hinzugefügt wird, keine Reaktionen erzielt. Dies trifft ebenfalls auf die Lewis-Säuren Cl-Ti(O*i*Pr)₃ und Ti(O*i*Pr)₄ zu.

Weitere Lewis-Säuren, wie zum Beispiel TMS-Triflat, Bor(III)fluorid-Etherat und Lewis-Säuren aus Lanthaniden (Kapitel 3.4.3), werden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr eingesetzt, sollen aber zukünftig auf ihre Fähigkeit, das Homoenolat-Äquivalent **12** zum Homoenolat **31** zu spalten und das Menthosan-Imin **113** zu aktivieren, untersucht werden.

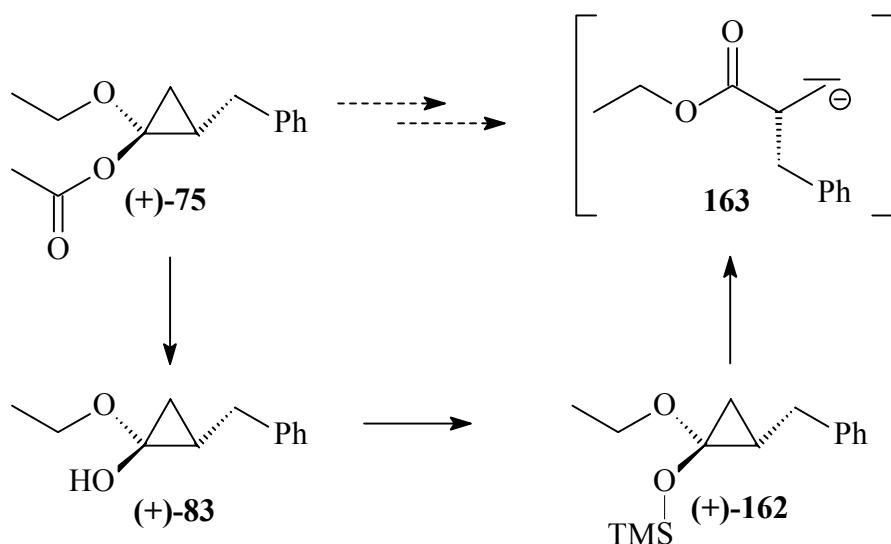
3.4.3 Synthese 2-substituierter Homoenolat-Äquivalente und Versuche zur regioselektiven Öffnung

Das Fernziel der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist die Entwicklung eines allgemeingültigen Zugangs zu optisch reinen γ -Aminocarbonyl-Verbindungen **112**. Dieser Zugang soll über die Addition enantiomerenangereicherter Homoenolate **21** an Iminoverbindungen **29** und **111** geschaffen werden (Kapitel 3.4, Schema 3.27). Als Homoenolat-Äquivalente **22**, die regioselektiv zu den gewünschten Homoenolaten **21** beziehungsweise den entsprechenden Anionen gespalten werden, werden stets die silylierten Cyclopropanolderivate **22** benötigt (Schema 3.34).



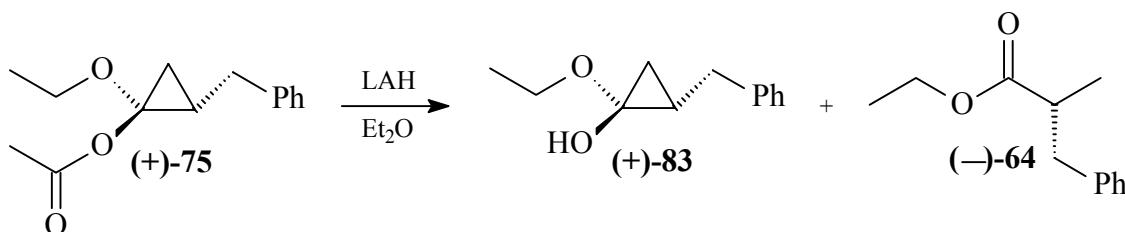
Schema 3.34: Spaltung der Homoenolat-Äquivalente **22**; R = Alkyl-, Aryl-; MX_n = Lewis-Säure

Daher muß eine Methode entwickelt werden, die in Kapitel 3.2.3 enantiomerenangereicherten Ethoxy-cyclopropylacetate (+)-**75** – (+)-**78** und (–)-**75** – (–)-**78** in die entsprechenden Ethoxy-silyloxycyclopropane zu überführen. Anschließend erfolgt ein Versuch zur regioselektiven Ringöffnung mit Lewis-Säure. Als Beispieldsubstanz für diese Untersuchungen wird das enantiomerenangereicherte Ethoxy-cyclopropylacetat (+)-**75** gewählt (Schema 3.35).



Schema 3.35: Syntheseplan zur Herstellung des Homoenolats **163**

Die Schwierigkeit der zweistufigen Synthese zum Ethoxy-silyloxycyclopropan (**(+)-162**) liegt erneut in der in Kapitel 3.2 (Schema 3.8) diskutierten Labilität des Halbacetals (**(+)-83**) und seiner Neigung, in den korrespondierenden Ethylester (**(-)-64**) umzulagern. Eine klassische Esterverseifung, die in wäßrigen Systemen, mit langen Reaktionszeiten oder aber unter drastischen Reaktionsbedingungen verläuft, kann hier nicht zur Anwendung kommen. Aufgrund dessen wird der Ester (**(+)-75**) reduktiv zum Alkohol gespalten. Die Reaktion wird mit LAH in absolutem Diethylether durchgeführt.^[54] Bezuglich des Stoffmengenverhältnisses von (**(+)-75**) zu LAH und der Temperatur wird die Reaktion optimiert. Die Reaktionszeit beträgt 10 Minuten – zwei Stunden bis per Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr detektiert werden kann. Das Verhältnis von (**(+)-75**) zu LAH wird von 4:1 bis 1:1 variiert. Die Reaktionen werden bei 0 °C und bei –10 °C durchgeführt. Das beste Ergebnis bezüglich der Ausbeute des Halbacetals (**(+)-83**) erhält man bei –10 °C und einem Verhältnis von (**(+)-75**):1 = 1:1. Bei höherer Temperatur und je größer das Verhältnis von (**(+)-75**) zu LAH ist, desto mehr ringgeöffnetes Produkt (**(-)-64**) wird erhalten (Schema 3.36).



| Temperatur | Verhältnis von ((+)-75) : LAH | Verhältnis ¹³ von ((+)-83) : ((-)-64) |
|------------|--|--|
| 0 °C | 4 : 1 | ~0 : 1 |
| | 2 : 1 | ~1 : 3 |
| | 1 : 1 | ~1 : 2 |
| –10 °C | 4 : 1 | ~1 : 3 |
| | 2 : 1 | ~1 : 1 |
| | 1 : 1 | ~1 : 0 |

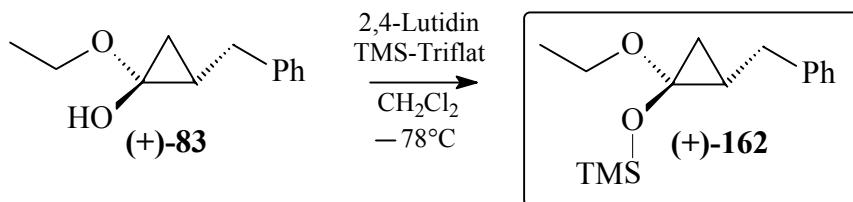
Schema 3.36: Spaltung des Cyclopropylacetats (**(+)-75**)

Die wäßrige Aufarbeitung muß schnell und mit kalten Lösungsmitteln erfolgen, damit das labile Halbetal (**(+)-83**) nicht umlagert. Ebenso ist beim Einengen der organischen

¹³ Aufgrund der Labilität des Halbacetals (**(+)-83**) und seiner Neigung, sich bei der Aufarbeitung umzulagern, wird das Verhältnis aus Dünnschichtchromatogrammen, die aus Proben der Reaktionsmischung angefertigt werden, abgeschätzt.

Phase unter verminderter Druck darauf zu achten, daß die Temperatur des Wasserbades unter 30 °C bleibt, damit der unerwünschte Ester (*-*)-**64** nicht gebildet wird.

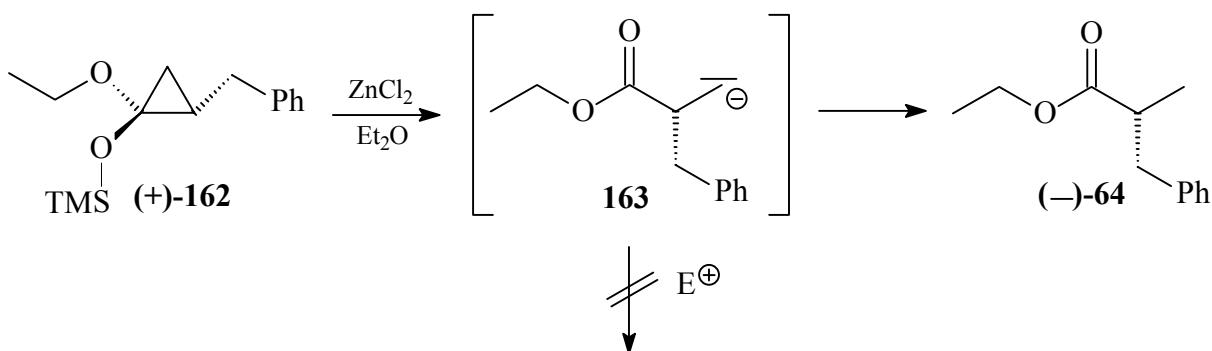
Das labile Halbacetal (+)-**83** wird direkt zum Siloxycyclopropan (+)-**162** umgesetzt. Die Silylierung der *tertiären* Hydroxyfunktion gelingt sowohl mit TMS-Chlorid und Hexamethyldisilazan in Pyridin,^[110] als auch mit TMS-Triflat und 2,4-Lutidin in absolutem Dichlormethan^[111] (Schema 3.37). Die Reaktion mit TMS-Triflat gelingt in kürzeren Reaktionszeiten und mit besseren Ausbeuten. Das Siloxycyclopropan (+)-**162** wird nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Vereinheitlichung als farbloses Öl mit einer Gesamtausbeute von 30 % über beide Stufen aus dem Cyclopropylacetat (+)-**75** erhalten.



Schema 3.37: Herstellung des Siloxycyclopropans (+)-**162**

Durch chirale Gaschromatographie konnte nachgewiesen werden, daß das Siloxycyclopropan (+)-**162** ebenso wie das Edukt (+)-**75** einen ausgezeichneten % ee-Wert von > 99 % besitzt und in dieser Reaktionssequenz keinerlei Racemisierung auftritt. Somit ist mit der Synthese von (+)-**162** die Bereitstellung eines enantiomerenangereicherten Homoenolat-Äquivalents gelungen.

Die Spaltung des Homoenolat-Äquivalents (+)-**162** zum Homoenolat **163** wird unter den in Kapitel 3.4.2 erläuterten Bedingungen mit Zink(II)chlorid in Diethylether untersucht. Als Elektrophil wird Menthosan-Imin **113** verwendet. Durch diese Reaktion wird das ringgeöffnete Produkt (*-*)-**64** quantitativ gebildet. Dies Ergebnis bedeutet, daß der Cyclopropanring zwar regioselektiv an der gewünschten Seite geöffnet wurde, eine Protonierung des gebildeten Homoenolats **163** aber gegenüber einer Addition an das Menthosan-Imin **113** bevorzugt wird (Schema 3.38).



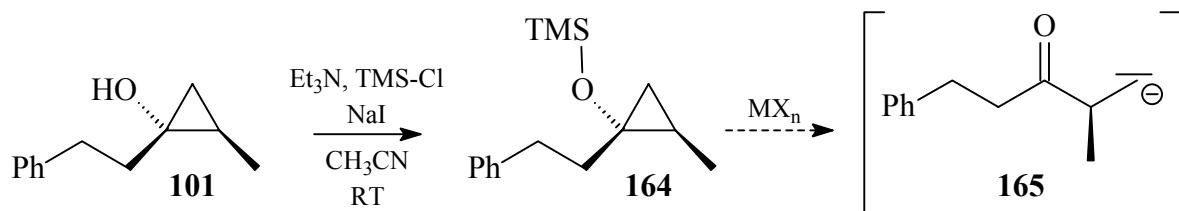
Schema 3.38: Regioselektive Spaltung des Homoenoat-Äquivalents (+)-162

Ein zukünftiges Ziel muß es sein, eine Lewis-Säure zu finden, die das Anion **163** zwar stark genug komplexiert, um intermolekulare Esterkondensationsreaktionen zu vermeiden, aber dennoch eine elektrophile Additionsreaktion ermöglicht. Zwar existieren bereits umfassende, methodische Arbeiten zur Lewis-Säure-Spezifität von Homoenoat-Äquivalenten von Nakamura *et al.*,^[3, 9] jedoch wurden diese im letzten Jahrzehnt entwickelt und ausschließlich mit Lewis-Säuren MX_n , bei denen das Metallatom ein Haupt- oder Nebengruppenelement ist, durchgeführt. Die Lewis-Säuren aus Lanthaniden, die in den letzten Jahren einen großen Aufschwung in Synthese und Anwendung erfahren haben,^[112-115] sollen zukünftig auf ihre Tauglichkeit für die gewünschte Reaktionssequenz getestet werden.

Homoenoate aus Keto-Homoenoat-Äquivalenten **27** sind sehr viel schwieriger zugänglich, als die aus Ester-Homoenoat-Äquivalenten **22**.^[3, 10, 116-122] In ihrem Synthesepotential sind die Keto-Homoenoate **28** weit unterlegen. Sie konnten bisher nur an Säurechloride,^[119] Vinylchloride,^[3] unsubstituierte Silylenolether^[116] und Triflat-substituierte Aromaten^[3, 120] addiert werden. Weiterhin können die Keto-Homoenoate **28** eine Dimerenbildung^[121] oder eine Substitution zu α,β -ungesättigten Ketonen^[117, 122] eingehen. In der Literatur werden die Keto-Homoenoat-Äquivalente **27** durch Simmons-Smith-Cyclopropanierung der entsprechenden Silylenolether hergestellt.

Eine Beispielreaktion beweist, daß sich auch die *tertiären* Hydroxygruppen der in Kapitel 3.3.1 diastereomerenrein synthetisierten Cyclopropanole **98 – 101** silylieren lassen. Das 2-Methyl-1-phenylethyl-cyclopropanol (**101**) wird in Gegenwart von Triethylamin und Natriumiodid mit TMS-Chlorid in Acetonitril umgesetzt (Schema 3.39). Nach der Auf-

arbeitung und Reinigung durch Destillation wird das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 71 % erhalten.

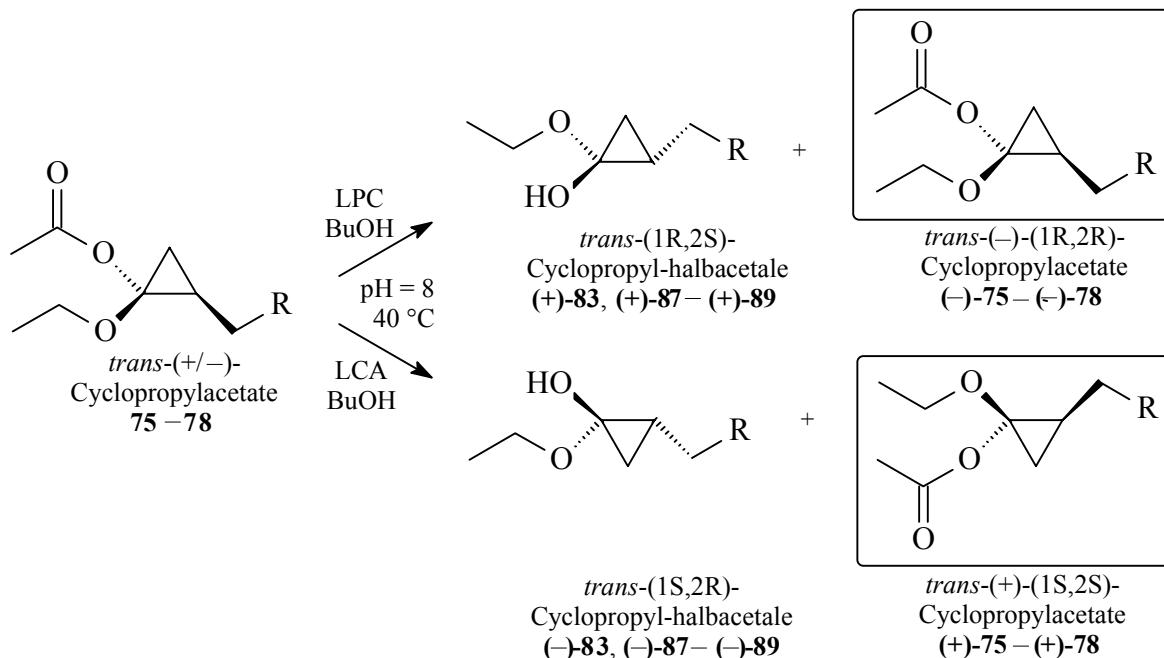


Schema 3.39: Silylierung von **101** und angestrebte Spaltung des Keto-Homoenolat-Äquivalents **164** zum Anion **165**; MX_n

Der durchbrochene Reaktionspfeil zeigt die angestrebte Öffnung des Keto-Homoenolat-Äquivalents **164** zum Anion **165**. Auch für diese Reaktion sollen die oben genannten Lewis-Säuren zukünftig getestet werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die kinetische Racematspaltung von 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropanolen **83**, **87 – 89**. Es ist gelungen, über die enzymatische, enantioselektive Esterhydrolyse der *trans*-Cyclopropylacetate **75 – 78** einen Zugang zu den enantiomerenangereicherten Verbindungen **(–)-75 – (–)-78** und **(+)-75 – (+)-78** zu schaffen (Schema 4.1). Die Cyclopropanole **83** und **87 – 89** erwiesen sich als zu labil für die Analytik und für die Untersuchungen zur kinetischen Racematspaltung.



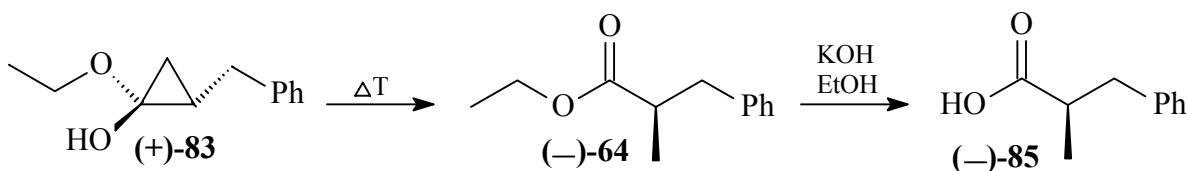
Schema 4.1: Produkte der kinetischen Racematspaltung mit LPC und LCA;
 $\text{R} = \text{Phenyl-}, \text{Butyl-}, \text{Pentyl-}, \text{Hexyl-}$

Für die Ermittlung der Enantiomerenüberschüsse wurde eine Analytik entwickelt und optimiert. An einer chiral modifizierten Säule gelang es, die Cyclopropylacetate **75 – 78** gaschromatographisch in ihre Enantiomere zu trennen.

Elf Lipasen und eine Esterase wurden gescreent. Alle einflußreichen Parameter der Reaktionsführung wurden variiert und optimiert. Durch die Entdeckung der ungewöhnlichen, gegenteiligen Enantioselektivitäten der Lipasen aus *Pseudomonas cepacia* (LPC) und aus *Candida antarctica* (LCA) für diese Reaktionen konnten sowohl die **(+)**- als auch die **(–)**-Enantiomere angereichert werden. Alle Cyclopropylacetate **(–)-75 – (–)-78** und **(+)-75 – (+)-78** wurden mit Enantiomerenüberschüssen von $\% \text{ ee} > 99 \%$ isoliert.

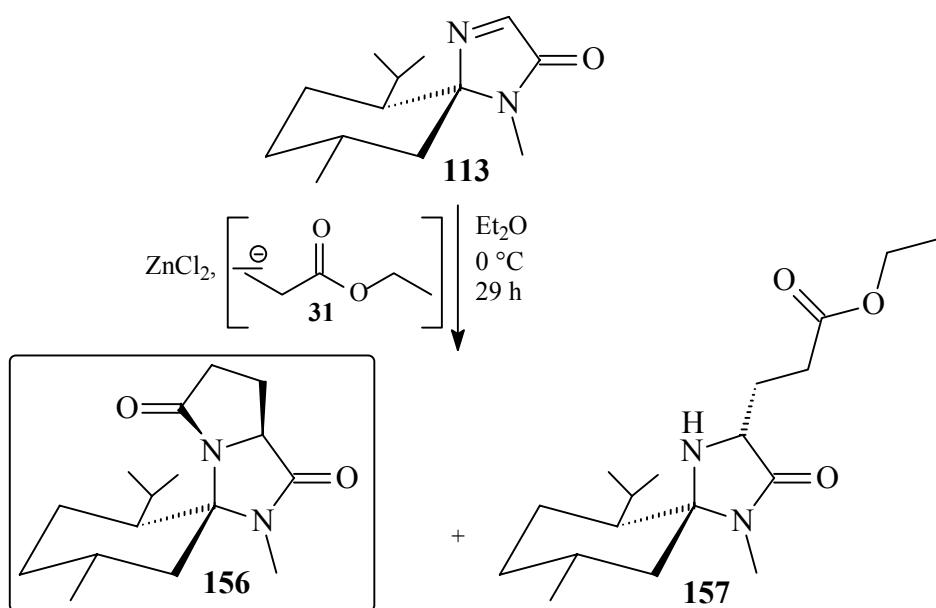
Somit ist es gelungen, eine bisher gänzlich unbekannte enzymatische Umsetzung an quaternären Acetalen **75 – 78** mit hervorragenden Ergebnissen bezüglich der Enantioselektivitäten, der Enantiomerenüberschüsse und der Ausbeuten durchzuführen.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Cyclopropylacetats **(+)-75** gelang durch die Verseifung des Umlagerungsprodukts **(-)-64** zur bekannten, enantiomerenangereicherten (*R*)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure **(–)-85** (Schema 4.2).^[66-69] Durch einen Vorzeichenvergleich der jeweiligen spezifischen Drehwerte konnte die Konfiguration der Säure **(–)-85** und rückschließend die aller isolierten enantiomerenangereicherten Cyclopropylacetate und Cyclopropanole bestimmt werden.



Schema 4.2: Bestimmung der absoluten Konfiguration von **(+)-75**

Eine Vielzahl von Iminoverbindungen wurde synthetisiert und als Elektrophile für die Homoenolat-Addition getestet. Das beste Ergebnis lieferte hier die Addition des Homoenolats **31** an Menthosan-Imin **113** (Schema 4.3). Die Struktur des cyclischen Produkts **156** wurde mit einer Röntgenstrukturanalyse verifiziert. Durch die chirale Information des optisch reinen Edukts **113** konnte die absolute Konfiguration der Produkte **156** und **157** bestimmt werden.



Schema 4.3: Addition des Homoenolats **31** an Menthosan-Imin **113**

Des Weiteren gelang die Homoenolat-Addition an Imine mit zum Aromaten vinyloger Iminofunktion. Die cyclischen Lactame **159** und **160**, sowie der Ester **161** werden erhalten (Abbildung 4.1).

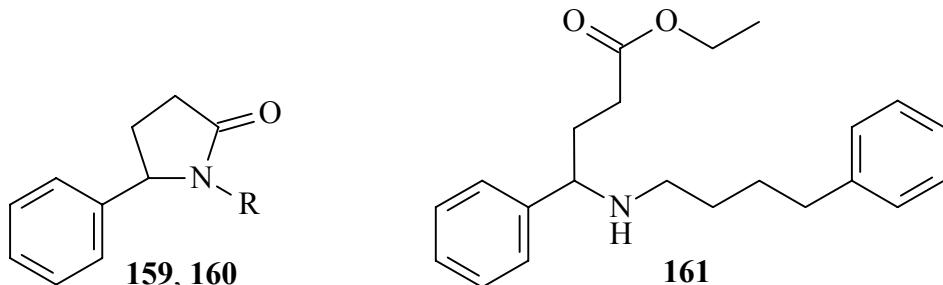
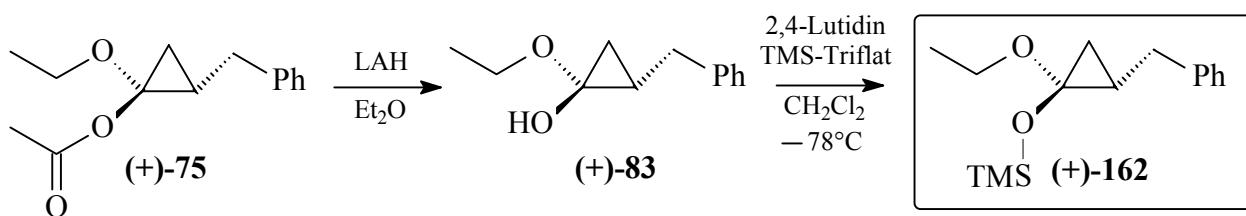


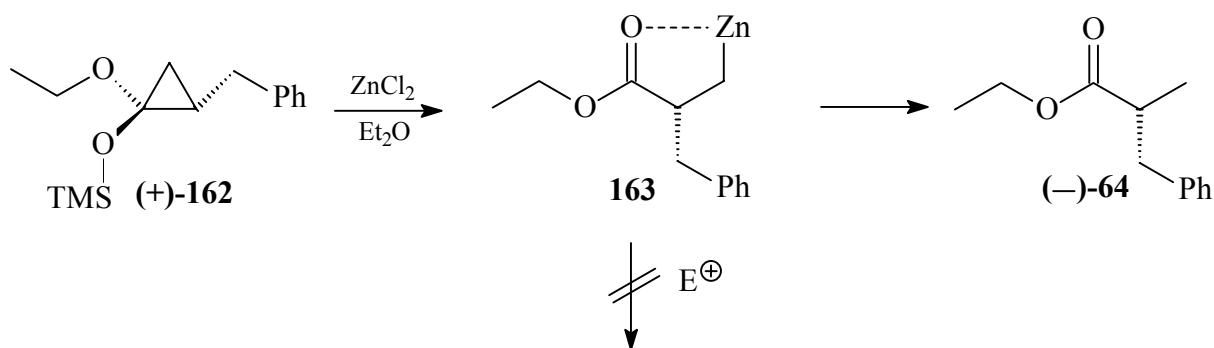
Abbildung 4.1: Durch Homoenolat-Addition hergestellte Lactame **159** ($R = \text{Phenyl-}$), **160** ($R = \text{Butyl-}$) und Ester **161**

Erstmalig ist es gelungen, Homoenolate an Imine zu addieren und somit einen Zugang zu γ -Aminocarbonyl-Verbindungen zu schaffen. Durch die Addition des Homoenolats **31** an Menthosan-Imin **113** konnte gezeigt werden, daß sich die Diastereoselektivität dieser Reaktion durch Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen stark beeinflussen läßt. In einer beispielhaften Reaktion gelang es, das enantiomerenangereicherte Siloxycyclopropan **(+)-162** racemisierungsfrei aus dem **(+)-Cyclopropylacetat** **(+)-75** herzustellen (Schema 4.4). Somit ist die Bereitstellung eines optisch aktiven Homoenolat-Äquivalents **(+)-162** gelungen.



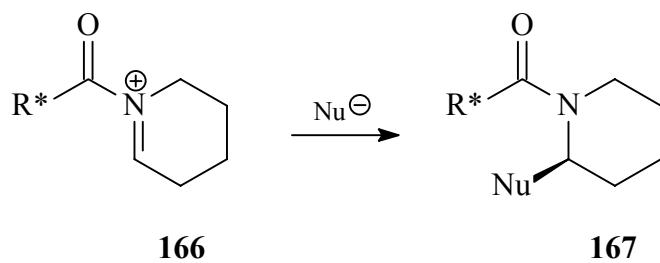
Schema 4.4: Herstellung des Siloxycyclopropans **(+)-162**

Versuche, das Siloxycyclopropan **(+)-162** zum Homoenolat **163** zu öffnen zeigten, daß sich der Dreiring regioselektiv an der gewünschten Stelle öffnet. Additionen an Imino-Verbindungen, die mit dem unsubstituierten Homoenolat **31** gelangen, konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 4.5).



Schema 4.5: Regioselektive Spaltung des Homoenolat-Äquivalents **(+)-162**

Ein zukünftiges Ziel muß es sein, eine Lewis-Säure zu finden, die das Homoenolat **163** zwar stark genug komplexiert, um intermolekulare Esterkondensationsreaktionen zu vermeiden, aber dennoch eine elektrophile Additionsreaktion erlaubt. Die Lewis-Säuren aus Lanthaniden, die in den letzten Jahren einen großen Aufschwung in Synthese und Anwendung erfahren haben,^[112-115] sollen im Mittelpunkt dieser Untersuchungen stehen. Ebenso müssen verschiedene Aktivierungsmöglichkeiten der Imine untersucht und ihre Tauglichkeit für die gewünschte Reaktion herausgearbeitet werden. Hier soll das Hauptaugenmerk auf den deutlich reaktiveren *N*-Acyliminiumionen **166** liegen, die auch mit schwächeren Nucleophilen zu den Additionsprodukten **167** reagieren. Die Acyliminiumionen **166** können zusätzlich mit einem chiralen *N*-Acylrest versehen werden, so daß die Additionsreaktionen stereoselektiv ablaufen (Schema 4.6).^[123-125]



Schema 4.6: Addition von Nucleophilen an acyl-aktivierte Imine **166**; R* = Chirales Auxiliar

Für die enzymkatalysierten Umsetzungen der *cis*-Halbacetale **79 – 82** sowie der 1,2-alkyl/aryl-substituierten Cyclopropanole **98 – 101** und **104 – 106**, die bisher nicht gelangen, sollen die Kohlensäure-, Oxalsäure- und Malonsäure-diester **168**, **169** und **170** hergestellt werden (Abbildung 4.2). Durch diese Technik kann die, durch sterische Hinderung der *tertiären* Hydroxygruppen, mangelnde Reaktivität gegenüber enzymatischen Umsetzungen verbessert werden. Die Enzyme greifen an der endständigen Esterfunktion

der Substrate **168**, **169** und **170** an, wodurch eine auf die Hydrolyse folgende Decarboxylierung zum *tertiären* Alkohol bewirkt wird.^[126]

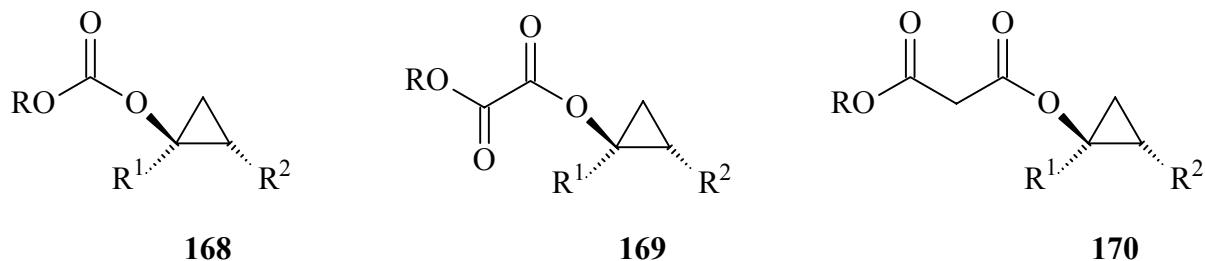


Abbildung 4.2: Kohlensäure-, Oxalsäure- und Malonsäure-diester **168**, **169** und **170**;
R = Alkyl-; R¹, R² = Alkyl-, Aryl-

Das Fernziel der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist die Entwicklung eines allgemeingültigen Zugangs zu optisch reinen γ -Aminocarbonyl-Verbindungen über die Addition enantiomerenangereicherter Homoenolate an Imino-verbindungen. Sowohl durch die Bereitstellung α -chiraler, optisch reiner Homoenolat-Äquivalente, als auch durch die gelungene Addition eines Homoenolats an verschiedene Imine ist dieses Fernziel in greifbare Nähe gerückt.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methoden

Folgende Geräte und Materialien wurden bei der Analytik eingesetzt:

| | |
|-----------------------------|---|
| Dünnschichtchromatographie: | Kieselgelfertigfolien (Kieselgel 60 F ₂₅₄) der Firma E. Merck AG, Darmstadt |
| Säulenchromatographie: | Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 – 0.200 mm, 70 – 230 mesh ASTM) der Firma E. Merck AG, Darmstadt |
| Gaschromatographie: | Hewlett-Packard 5890 A Series II, Detektor, FID |
| GC I: | Trägergas N ₂ , 25 m Kapillarsäule (0.25 mm i.D.) Hydrodex®-β-PM der Firma Macherey-Nagel, Düren; zur Racemattrennung |
| GC II: | Trägergas N ₂ , 25 m Kapillarsäule (0.25 mm i.D.) β-Cyclodextrin (50 % in OV 1701); zur Racemattrennung |
| GC III: | Trägergas H ₂ , 12.5 m Kapillarsäule Hydrodex®-β-PM der Firma Macherey-Nagel, Düren; zur Racemattrennung |
| GC IV: | Trägergas N ₂ , 25 m Kapillarsäule aus Fused Silica (0.32 mm i.D.) der Firma Macherey-Nagel, Düren; zur Reaktionskontrolle |
| HPLC: | Merck-Hitachi L-6000 Pump, 655 A Variable Wavelength UV Monitor, Säule: Chiracel OB-H der Firma Daicel Chemical Industries, 25 * 4.46 cm, HP 3396 II-Integrator |
| NMR-Spektroskopie: | Bruker ARX 200 (200/50 MHz) |
| IR-Spektroskopie: | FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P |
| UV-Spektroskopie: | SHIMADZU UV-2101 PC Spektrometer |
| Schmelzpunktbestimmung: | Gallenkamp Melting Point Apparatur, nicht korrigiert |
| Elementaranalyse: | Perkin-Elmer Elementar-Analysator 240 |
| Drehwertmessung: | Perkin-Elmer Polarimeter 241 |

Die Detektion der Substanzen bei der analytischen Dünnschichtchromatographie erfolgte durch folgende Methoden:

- D1: UV-Licht ($\lambda = 254$ nm)
- D2: Färbung mit Iod
- D3: Besprühen mit Cer-Molybdatreagenz (1 g Cer(IV)-sulfat, 2,5 g Molybdatophosphorsäure in 100 ml 6 %-iger Schwefelsäure) und anschließendem Erhitzen

Die Lösungsmittel bzw. -gemische für die Säulenchromatographie und die Temperaturprogramme für die Gaschromatographie sind bei den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben.

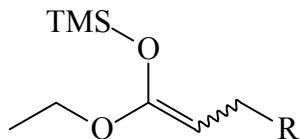
Die Reinigung und das Trocknen von Lösungsmitteln erfolgte nach gängigen Methoden.^[127, 128] Absolutes THF und absoluter Diethylether wurden direkt vor der Reaktion von eingepreßtem Natrium, absolutes Dichlormethan von Calciumchlorid abdestilliert.

Herrn Dr. U. Flörke danke ich für die Aufnahme der Röntgenstrukturanalyse. Bei Frau Christiane Gloger bedanke ich mich für die Durchführung der Elementaranalysen. Dem Auszubildenden Herrn Jörg Müller danke ich für die praktische Unterstützung, sowie Herrn Klaus Steingrüber für die Messung der NOE-Spektren. Bei Frau Natalia Root bedanke ich mich für die Übersetzung einer russischen Versuchsvorschrift.

Der Firma Novo danke ich für die Spende des Enzyms *Novozym 435*.

5.2 Versuchsvorschriften

5.2.1 Herstellung der 1-Ethoxy-alkenyloxy-trimethylsilane (**49 – 52**)

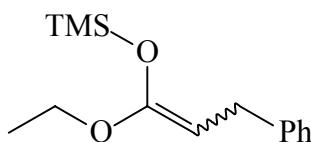


Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV I)

Zu einer gerührten Suspension von 1.22 g (73.18 mmol) Magnesium-Spänen in 80 ml absolutem THF unter Argonatmosphäre werden 58.58 mmol Alkyl- bzw. Arylbromid getropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wird eine Stunde gerührt, wonach 20 ml HMPA zugegeben werden. Die Mischung wird auf – 78 °C gekühlt. Anschließend werden 0.92 g (4.88 mmol) Kupferiodid zugegeben. Nach 10 Minuten wird eine Mischung aus 5.32 ml (48.78 mmol) Ethylacrylat und 14.86 ml (117.04 mmol) TMS-Chlorid in 40 ml absolutem THF zugetropft. Die Suspension wird eine Stunde gerührt. Vor dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wird mit 10 ml Triethylamin gequenscht. Die Mischung wird auf PE gegeben und 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt.

Die diastereomeren Produkte sind farblose Öle. Sie können durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum gereinigt oder roh für nachfolgende Reaktionen eingesetzt werden.

5.2.1.1 1-Ethoxy-3-phenyl-propenyloxy-trimethylsilan (**49**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV I.

Ansatz: s.o.

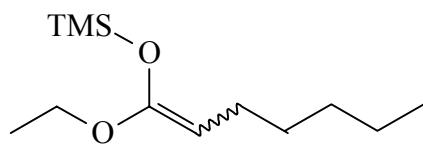
Phenylbromid 5.88 ml (58.58 mmol)

Ausbeute: 10.82 g (48.68 mmol); 99 %

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.31 (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.18 – 1.41 (m, 3H, CH₃), 3.31 – 3.44 (m, 2H, CH₂), 3.70 – 4.05 (m, 2H, OCH₂), 4.14 – 4.25 (m, 1H, CH), 7.13 – 7.45 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.27, 0.86 (Si(CH₃)₃), 14.65, 14.92, (CH₃), 31.37, 31.42 (CH₂), 60.84, 63.33 (OCH₂), 85.30 (CH), 125.90, 126.66, 128.59, 128.74, 128.91 (5xCH_{arom}), 143.40 (C_q), 153.839 (C_q).

5.2.1.2 1-Ethoxy-hept-1-enyloxy-trimethylsilan (**50**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV I.

Ansatz: s.o.

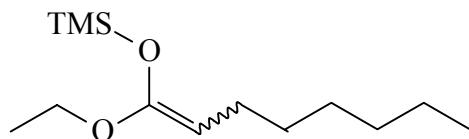
Butylbromid 6.31 ml (58.58 mmol)

Ausbeute: 9.33 g (46.11 mmol); 95 %

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.23 – 0.25, (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.88 – 0.92 (m, 3H, CH₃), 1.15 – 1.38 (m, 11H, 4xCH₂, CH₃), 3.67 – 3.91 (m, 2H, OCH₂), 4.09 – 4.24 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.15, 0.71, (Si(CH₃)₃), 14.50, 14.88 (CH₃), 14.90, 15.28 (CH₃), 22.98 (CH₂), 24.92, 25.00 (CH₂), 30.76, 31.02 (CH₂), 31.86 (CH₂), 63.15, 63.37 (OCH₂), 87.32 (CH), 152.96, 155.69 (C_q).

5.2.1.3 1-Ethoxy-oct-1-enyloxy-trimethylsilan (**51**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV I.

Ansatz: s.o.

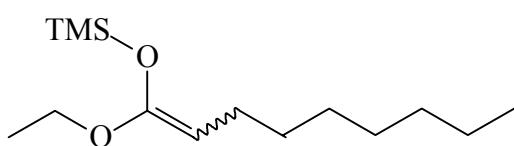
Pentylbromid 7.24 ml (58.58 mmol)

Ausbeute: 10.88 g (44.52 mmol); 76 %

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.25 – 0.27, (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.81 – 0.91 (m, 3H, CH₃), 1.14 – 1.30 (m, 13H, 5xCH₂, CH₃), 3.67 – 3.90 (m, 2H, OCH₂), 4.10 – 4.25 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.17, 0.73, (Si(CH₃)₃), 14.46, 14.52, (CH₃), 14.91, 15.30, (CH₃), 23.10 (CH₂), 24.97, 25.04 (CH₂), 29.28, 29.51 (CH₂), 31.06, 31.31 (CH₂), 32.07, 32.19 (CH₂), 63.15, 63.40 (OCH₂), 87.36 (CH) 152.97, 155.71 (C_q).

5.2.1.4 1-Ethoxy-non-1-enyloxy-trimethylsilan (**52**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV I.

Ansatz: s.o.

Hexylbromid 8.23 ml (58.58 mmol)

Ausbeute: 10.29 g (39.80 mmol); 68 %

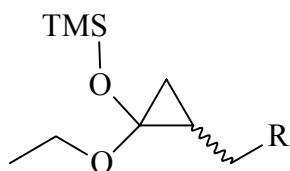
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.23 – 0.25 (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.81 – 1.01 (m, 3H, CH₃), 1.15 – 1.50 (m, 15H, 6xCH₂, CH₃), 3.64 – 3.93 (m, 2H, OCH₂), 4.10 – 4.24 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.16, 0.73, (Si(CH₃)₃), 14.52 (CH₃), 14.90, 15.29, (CH₃), 23.10 (CH₂), 24.96, 25.04 (CH₂), 25.40 (CH₂), 29.57, 29.63 (CH₂), 31.11, 31.35 (CH₂), 32.22, 32.34 (CH₂), 63.14, 63.40 (OCH₂), 87.36 (CH) 153.01, 155.74 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2961 – 2853 (CH-Valenzschwingungen), 1743 (C–O-Valenzschwingung (Ether)), 1254 (C–O-Valenzschwingung (Silylether)).

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| C ₁₄ H ₃₀ O ₂ Si (258.48) | Ber. | C 65.06 | H 11.70 |
| | Gef. | C 64.98 | H 11.72 |

5.2.2 Herstellung der 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropyloxy-trimethylsilane (**53 – 56**)

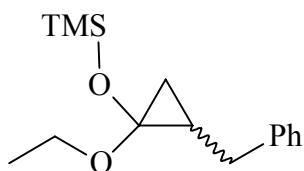


Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV II)

Die 1-Ethoxy-alkenyloxy-trimethylsilane werden unter Argonatmosphäre in trockenem Diethylether mit Diethylzink-Lösung (15 % in *n*-Hexan) versetzt. Zu der gerührten Lösung wird Diiiodmethan getropft und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Zutropfen von Pyridin gequenstet. Die Lösung wird in PE gegeben, wobei sich die Mischung trübt. Der resultierende Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Die diastereomeren Produkte werden durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum als farblose Öle erhalten.

5.2.2.1 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropyloxy-trimethylsilan (**53**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV II.

Ansatz: **49** 10.98 g (49.39 mmol)

Diethylether 100 ml

Diethylzink-Lsg. 58.74 ml (58.66 mmol)

Diiiodmethan 4.72 ml (58.66 mmol)

Pyridin 10.27 ml

Ausbeute: 4.70 g (17.80 mmol); 36 %

Siedepunkt (2.67 mbar): 80 – 90 °C

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.89

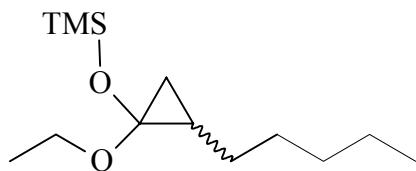
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.21, 0.33 (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.67 (t, J = 5.79 Hz, 1H, CH), 1.17 – 1.36 (m, 5H, CH₂, CH₃), 2.54 – 3.13 (m, 2H, CH₂), 3.65 – 3.94 (m, 2H, OCH₂), 7.17 – 7.55 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.05, 1.19 (Si(CH₃)₃), 15.64, 15.71 (CH₃), 19.45, 20.93 (CH₂), 25.54, 28.04 (CH), 34.79, 35.14 (CH₂), 61.93, 62.51 (OCH₂), 89.03, 89.18 (C_q), 126.20, 126.27, 126.96, 128.68, 128.96 (5xCH_{arom}), 142.04, 142.38 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3116 – 2871 (CH-Valenzschwingungen), 1741 (C–O-Valenzschwingung (Ether)), 1251 (C–O-Valenzschwingung (Silylether)).

| | | |
|--|------|---------|
| C ₁₅ H ₂₄ O ₂ Si (264.44) | Ber. | C 68.13 |
| | Gef. | H 9.15 |
| | | C 69.02 |
| | | H 8.94 |

5.2.2.2 2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropyloxy-trimethylsilan (**54**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV II.

Ansatz: **50** 9.33 g (46.11 mmol)

Diethylether 100 ml

Diethylzink-Lsg. 54.84 ml (54.81 mmol)

Diiiodmethan 4.41 ml (54.81 mmol)

Pyridin 9.59 ml

Ausbeute: 6.34 g (25.94 mmol); 56 %

Siedepunkt (2.67 mbar): 85 – 95 °C

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.86

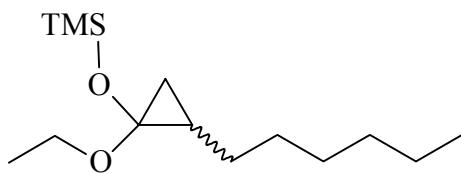
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.20, 0.21, 0.33 (3s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.92 (t, J = 6.04 Hz, 1H, CH), 1.03 – 1.40 (m, 16H, 5xCH₂, 2xCH₃), 3.46 – 3.81 (m, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (Si(CH₃)₃), 14.48 (CH₃), 15.66 (CH₃), 19.05, 20.18 (CH₂), 22.89, 23.00 (CH₂), 24.46, 27.09 (CH), 28.56, 28.82 (CH₂), 29.28, 29.36 (CH₂), 32.08, 32.16 (CH₂), 61.65, 62.30 (OCH₂), 89.31, 89.45 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 – 2849 (CH-Valenzschwingungen), 1735 (C–O-Valenzschwingung (Ether)), 1244 (C–O-Valenzschwingung (Silylether)).

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| C ₁₃ H ₂₈ O ₂ Si (244.45) | Ber. | C 63.88 | H 11.55 |
| | Gef. | C 64.41 | H 11.72 |

5.2.2.3 2-Hexyl-1-ethoxy-cyclopropyloxy-trimethylsilan (**55**)



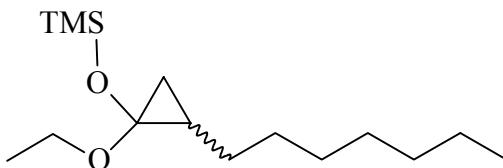
Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV II.

| | | |
|---------------------------------|------------------|--------------------------|
| Ansatz: | 51 | 6.69 g (27 mmol) |
| | Diethylether | 70 ml |
| | Diethylzink-Lsg. | 32.59 ml (32.56 mmol) |
| | Diiodmethan | 2.62 ml (32.56 mmol) |
| | Pyridin | 5.7 ml |
| Ausbeute: | | 2.88 g (11.12 mmol); 41% |
| Siedepunkt (2.67 mbar): | | 90 – 100 °C |
| R _f (PE:EE=9:1, D3): | | 0.83 |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.21, 0.33 (3s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.93 (t, J = 6.01 Hz, 1H, CH), 1.06 – 1.37 (m, 18H, 6xCH₂, 2xCH₃), 3.49 – 3.83 (m, 2H, OCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 1.10 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.50, 14.61 (CH_3), 15.65 (CH_3), 18.99, 19.03 (CH_2), 21.7, 23.10 (CH_2), 24.45, 27.08 (CH), 28.58, 28.84 (CH_2), 29.45, 29.65 (CH_2), 32.20, 32.25 (CH_2), 34.20, 34.73 (CH_2), 61.64, 62.30 (OCH_2), 89.31, 89.44 (C_q).

5.2.2.4 2-Heptyl-1-ethoxy-cyclopropyloxy-trimethylsilan (**56**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV II.

Ansatz: **52** 10.29 g (39.80 mmol)

Diethylether 110 ml

Diethylzink-Lsg. 47.34 ml (47.35 mmol)

Diiiodmethan 3.81 ml (47.35 mmol)

Pyridin 8.28 ml

Ausbeute: 4.33 g (15.92 mmol); 40 %

Siedepunkt (2.67 mbar): 90 – 100 °C

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.82

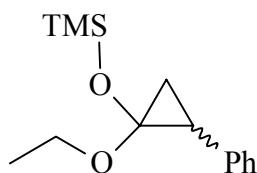
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 0.20, 0.21, 0.33 (3s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (t, J = 6.02 Hz, 1H, CH), 1.05 – 1.39 (m, 20H, 7x CH_2 , 2x CH_3), 3.51 – 3.85 (m, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 1.10 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.51, 14.65 (CH_3), 15.65 (CH_3), 17.48, 19.03 (CH_2), 20.71, 23.09 (CH_2), 24.44, 27.08 (CH), 28.59, 28.85 (CH_2), 29.55, 29.70 (CH_2), 29.83, 29.92 (CH_2), 32.21, 32.29 (CH_2), 34.24, 34.78 (CH_2), 61.63, 62.28 (OCH_2), 89.30, 89.44 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 – 2852 (CH-Valenzschwingungen), 1738 (C–O-Valenzschwingung (Ether)), 1248 (C–O-Valenzschwingung (Silylether)).

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (272.50) | Ber. | C 66.11 | H 11.84 |
| | Gef. | C 66.79 | H 11.63 |

5.2.2.5 1-Ethoxy-2-phenyl-cyclopropyloxy-trimethylsilan (**63**)



Zu einer Lösung von 7.12 ml (7.12 mmol) Lithium-Hexamethyldisilazid (1 M in THF) in 10 ml absolutem THF bei 0 °C werden 0.88 ml (5.55 mmol) Ethylphenylacetat getropft. Nach fünf Minuten werden 0.92 ml (7.30 mmol) TMS-Chlorid in 2.5 ml (14 mmol) HMPA zugegeben. Die Kühlung wird entfernt. Es werden 10 ml Hexan zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Anschließend wird die organische Phase fünfmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird in 15 ml absolutem Diethylether gelöst, 12.78 ml (10.35 mmol) Diethylzink (15 % in *n*-Hexan) und 0.85 ml (10.55 mmol) Diiodmethan werden nacheinander zugegeben. Nach einer Stunde wird die Lösung mit 15 ml Hexan versetzt und gasförmiges Ammoniak bei 0 °C durchgeleitet. Die Mischung wird filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt ist ein braunes Öl, welches säulenchromatographisch (PE:EE=95:5) gereinigt wird. Man erhält das diastereomere Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.91 g (3.61 mmol); 65 %, *trans:cis* = 1:1.7

R_f (PE:EE=95:5, D3): 0.58

Temperaturprogramm: 80 °C für 32 min, Aufheizrate 10 °C/min bis 150 °C

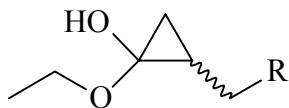
R_t (GC III): *trans*-**63**: 32.64 min, 33.17 min

cis-**63**: 34.59 min, 34.99 min

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.08, 0.29 (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.04 (t, J = 7.06 Hz, 1H, CH), 1.18 – 1.60 (m, 5H, CH₂, CH₃), 3.62 – 3.85 (m, 2H, OCH₂), 6.91 – 7.35 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): Daten eines Diastereomers: δ [ppm] = 0.81 (Si(CH₃)₃), 15.62 (CH₃), 21.15 (CH₂), 31.02 (CH), 62.13 (OCH₂), 89.87 (C_q), 126.01, 128.24, 129.66 (5xCH_{arom}), 138.60 (C_q).

5.2.3 Herstellung der 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropanole (**40 – 43**)

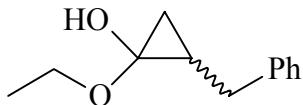


Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV III)

Das 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropyloxy-trimethylsilan wird unter Argonatmosphäre in absolutem Methanol gelöst. TMS-Chlorid wird zugegeben und die Lösung circa eine Stunde gerührt (DC-Kontrolle). Überschüssiges TMS-Chlorid und Methanol werden unter verminderterem Druck entfernt.¹⁴

Die Produkte sind farblose Öle, die aufgrund ihrer Instabilität¹⁵ nicht gelagert oder weiter aufgereinigt werden, sondern direkt zu den Acetaten umgesetzt werden.

5.2.3.1 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**40**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV III.

Ansatz: **53** 577 mg (2.18 mmol)

Methanol 5 ml

TMS-Chlorid 1 Tropfen

Ausbeute: 416 mg (2.17 mmol); 99 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.35

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.70 – 0.79 (m, 1H, CH), 1.12 – 1.40 (m, 5H, CH₂, CH₃), 2.52 – 3.24 (m, 2H, CH₂), 3.64 – 3.98 (m, 2H, OCH₂), 7.13 – 7.42 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

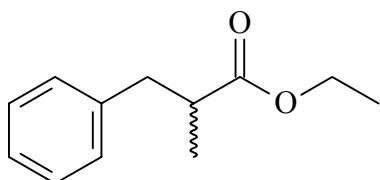
¹⁴ Es ist darauf zu achten, daß beim Einrotieren die Temperatur des Wasserbads kleiner als 30 °C bleibt, damit sich das Produkt nicht thermisch umlagert.

¹⁵ Von diesen Verbindungen wurden aufgrund ihrer Instabilität keine weiteren Kenndaten (Elementaranalysen, IR-Spektren) aufgenommen, obwohl sie nicht literaturbekannt sind.

¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 15.83, 15.92 (CH_3), 19.84, 20.09 (CH_2), 26.73, 28.10 (CH), 34.58, 34.64 (CH_2), 62.30, 62.95 (OCH_2), 88.26 (C_q), 126.37, 127.07, 128.76, 128.80, 128.86, 128.95, 129.32, 129.96 (5x CH_arom), 141.97 (C_q).

2-Methyl-3-phenyl-propionsäure-ethylester (**64**)^[129]

Umlagerungsprodukt von 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**40**),
(entsteht sowohl beim Lagern, als auch beim Erhitzen):



R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.71

Temperaturprogramm: 120 °C isotherm

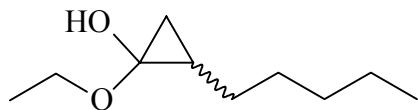
R_t (GCII): **(-)-64**: 25.08 min

(+)-64: 26.15 min

¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 – 1.38 (m, 6H, 2x CH_3), 2.60 – 3.24 (m, 3H, CH , CH_2), 4.01 – 4.28 (m, 2H, OCH_2), 6.83 – 7.49 (m, 5H, 5x CH_arom).

¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 14.59, 17.22 (CH_3), 41.54 (CH_2), 41.94 (CH), 60.72 (OCH_2), 126.71, 128.75, 129.43 (5x CH_arom), 139.85 (C_q), 176.60 (C_q).

5.2.3.2 2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**41**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV III.

Ansatz: **54** 6.34 g (25.94 mmol)

Methanol 10 ml

TMS-Chlorid 3 Tropfen

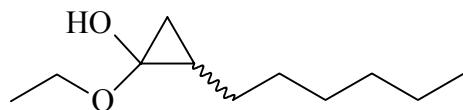
Ausbeute: 4.33 g (22.06 mmol); 85 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 – 1.01 (m, 1H, CH), 1.05 – 1.40 (m, 16H, 5xCH₂, 2xCH₃), 3.44 – 3.82 (m, 2H, OCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 14.56 (CH₃), 15.89 (CH₃), 19.50, 20.12 (CH₂), 22.89, 23.00 (CH₂), 23.82, 27.12 (CH), 28.56, 28.82 (CH₂), 29.28, 29.36 (CH₂), 32.08, 32.16 (CH₂), 61.85, 62.39 (OCH₂), 88.98 (C_q).

5.2.3.3 2-Hexyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**42**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV III.

Ansatz: **55** 2.88 g (11.12 mmol)

Methanol 10 ml

TMS-Chlorid 3 Tropfen

Ausbeute: 2.07 g (11.10 mmol); 99 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.41

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 – 1.02 (m, 1H, CH), 1.06 – 1.39 (m, 18H, 6xCH₂, 2xCH₃), 3.51 – 3.81 (m, 2H, OCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 14.56, 14.65 (CH₃), 15.67 (CH₃), 18.98, 19.12 (CH₂), 21.7, 23.10 (CH₂), 24.15, 27.01 (CH), 28.58, 28.84 (CH₂), 29.45, 29.65 (CH₂), 32.20, 32.25 (CH₂), 34.20, 34.73 (CH₂), 61.64, 62.30 (OCH₂), 88.72 (C_q).

5.2.3.4 2-Heptyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**43**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV III.

Ansatz: **56** 6.62 g (25.65 mmol)

Methanol 10 ml

TMS-Chlorid 3 Tropfen

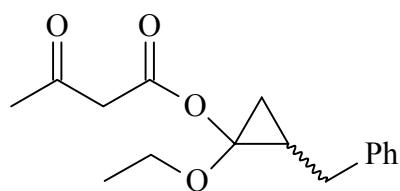
Ausbeute: 4.78 g (23.85 mmol); 93 %

R_f (PE:EE=9:1, D3) 0.45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 – 1.01 (m, 1H, CH), 1.06 – 1.40 (m, 20H, 7 \times CH₂, 2 \times CH₃), 3.52 – 3.83 (m, 2H, OCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 14.48, 14.59 (CH₃), 15.66 (CH₃), 17.47, 19.13 (CH₂), 20.70, 23.09 (CH₂), 24.44, 27.08 (CH), 28.60, 28.85 (CH₂), 29.56, 29.70 (CH₂), 29.83, 29.91 (CH₂), 32.21, 32.28 (CH₂), 34.34, 34.77 (CH₂), 61.67, 62.39 (OCH₂), 88.74 (C_q).

5.2.4 Herstellung des 3-Oxo-butyrsäure-2-benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-esters (**73**)



Zu einer Lösung von 400 mg (2.08 mmol) 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropanol (**40**) in 0.48 ml absolutem Toluol fügt man 2.4 mg (0.04 mmol) frisch hergestelltes, bei 100 °C und 2.67 mbar getrocknetes, Natriummethylat^[127] und tropft unter Rühren 0.18 ml (2.32 mmol) Diketen innerhalb von zwei Stunden so zu, daß die Temperatur nicht über 30 °C ansteigt. Man röhrt fünf Stunden bei 30 °C und beläßt 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird nacheinander mit 1 M Schwefelsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird ge-

trocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Das Rohprodukt ist ein braunes Öl, welches säulenchromatographisch gereinigt wird. Das Produkt ist ein farbloses Öl.

Ausbeute: 233 mg (0.85 mmol); 41 %

R_f (PE:EE = 8:2, D3): 0.56

UV: λ_{max} = 300 nm

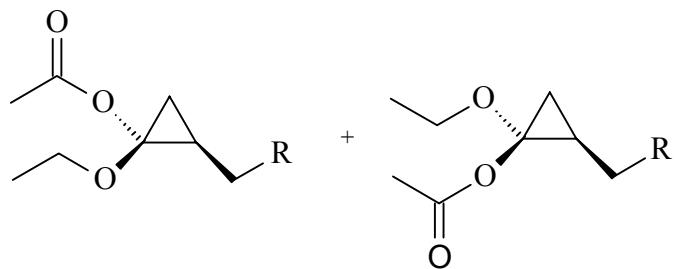
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.97 (t, J = 6.74 Hz, 1H, CH), 1.13 – 1.33 (m, 3H, CH₃), 1.39 – 1.74 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.50 – 3.20 (m, 2H, CH₂), 3.43 – 3.96 (m, 4H, 2xCH₂), 7.21 – 7.41 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): Daten eines Diastereomers: δ [ppm] = 15.68 (CH₃), 17.68 (CH₂), 25.33 (CH₃), 30.61 (CH), 34.07 (CH₂), 50.60 (CH₂), 64.44 (OCH₂), 90.46 (C_q), 126.50, 126.57, 128.77, 128.87 (5xCH_{arom}), 141.04 (C_q), 166.57 (C_q), 200.66 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3031 – 2848 (CH-Valenzschwingungen), 1761 (C=O-Valenzschwingung), 1752 (C=O-Valenzschwingung), 1219 (C–O-Valenzschwingung (Ester)), 1162 (C–O-Valenzschwingung (Ether)).

| | | | |
|---|------|---------|--------|
| C ₁₆ H ₂₀ O ₄ (276.33) | Ber. | C 69.55 | H 7.30 |
| | Gef. | C 70.39 | H 7.26 |

5.2.5 Herstellung der *trans*- und *cis*-1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropyl-acetate (**75 – 82**)

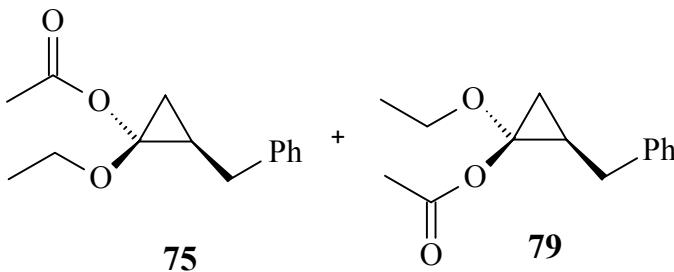


Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV IV)

Das 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropanol wird mit frisch destilliertem Acetanhydrid und wasserfreiem Pyridin unter Argonatmosphäre über Nacht gerührt. Anschließend wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 2 %-ige Salzsäure mit einer Temperatur von 0 °C gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 %-iger Natronlauge neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt ist ein braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt und diastereomerenrein getrennt wird. Die Produkte sind farblose Öle. Sie werden am GC II in ihre Enantiomere aufgetrennt.

5.2.5.1 2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat (**75, 79**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **40** 2.36 g (8.90 mmol)

Acetanhydrid 4.55 ml (48.13 mmol)

Pyridin 1.22 ml

HCl 9.00 ml

Ausbeute: **75**: 396 mg (1.69 mmol); 19 %

79: 314 mg (1.34 mmol); 15 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): **75**: 0.37

79: 0.29

Temperaturprogramm: 140 °C, isotherm

R_t (GCII): (–)-**75**: 37.22 min

(+)-**75**: 38.82 min

¹H-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 0.88 (t, J = 6.94 Hz, 1H, CH), 1.17 – 1.33 (m, 5H, CH_2 , CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.49 – 2.69 (dd, J = 8.69 Hz, J = 14.97 Hz, 1H, CH_2), 3.06 – 3.21 (dd, J = 5.67 Hz, J = 14.93 Hz, 1H, CH_2), 3.69 – 3.98 (m, 2H, OCH_2), 7.22 – 7.34 (m, 5H, 5x CH_{arom}).

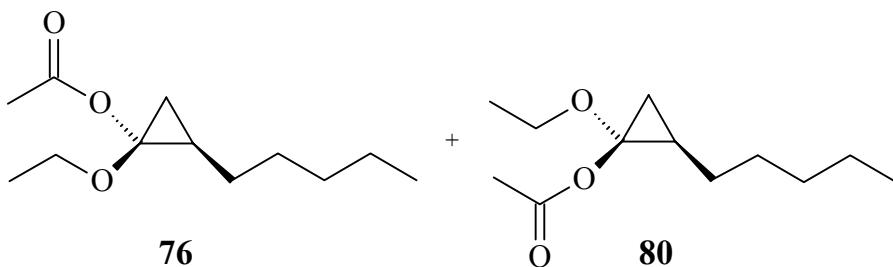
¹³C-NMR (CDCl_3): *trans*-Diastereomer **75**: δ [ppm] = 15.84 (CH_3), 17.70 (CH_2), 21.65 (CH_3), 26.78 (CH), 34.19 (CH_2), 65.05 (OCH_2), 89.55 (C_q), 126.46, 127.52, 128.76, 128.89 (5x CH_{arom}), 141.24 (C_q), 170.32 (C_q).

cis-Diastereomer **79**: δ [ppm] = 15.71 (CH_3), 19.35 (CH_2), 21.63 (CH_3), 25.28 (CH), 34.83 (CH_2), 64.17 (OCH_2), 89.65 (C_q), 126.53, 128.76, 128.83 (5x CH_{arom}), 141.14 (C_q), 170.42 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3022 – 2851 (CH-Valenzschwingungen), 1750 (C=O-Valenzschwingung), 1217 (C–O-Valenzschwingung (Ester)), 1160 (C–O-Valenzschwingung (Ether)).

| | | |
|---|------|---------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.30) | Ber. | C 71.77 |
| | Gef. | H 7.74 |
| | | C 71.80 |
| | | H 7.89 |

5.2.5.2 2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat (**76**, **80**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **41** 4.33 g (22.00 mmol)

Acetanhydrid 10 ml (105.79 mmol)

Pyridin 0.25 ml

HCl 22 ml

Ausbeute: **76**: 1.30 g (6.21 mmol); 28 %

80: 0.72 g (2.98 mmol); 14 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): **76**: 0.42

80: 0.33

Temperaturprogramm: **76**: 110 °C, isotherm

80: 90 °C, isotherm

R_t (GCII): (-)-**76**: 23.18 min

(+)-**76**: 24.02 min

(-/-)-**80**: 61.56 min; 63.53 min

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.63 (t, J = 6.35 Hz, 1H, CH), 0.78 – 1.72 (m, 16H, 5xCH₂, 2xCH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.60 – 3.88 (m, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): *trans*-Diastereomer **76**: δ [ppm] = 14.47 (CH₃), 15.77 (CH₃), 17.19 (CH₂), 21.67 (CH₃), 22.98 (CH₂), 26.12 (CH), 28.23, 28.90, 32.08 (3xCH₂), 64.77 (OCH₂), 89.92 (C_q), 170.37 (C_q).

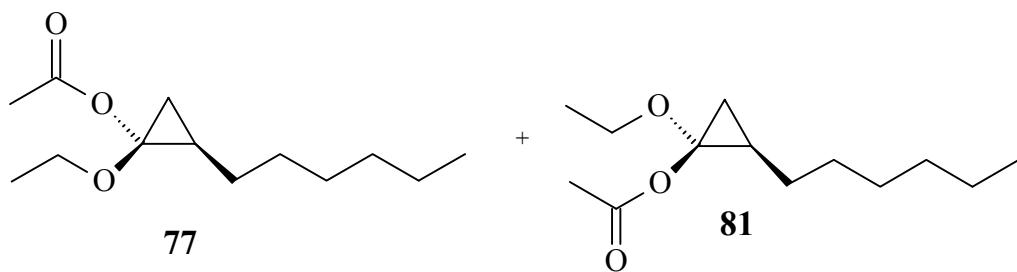
cis-Diastereomer **80**: δ [ppm] = 14.40 (CH₃), 15.72 (CH₃), 18.65 (CH₂), 21.54 (CH₃), 22.92 (CH₂), 24.34 (CH), 28.67, 28.07, 31.93 (3xCH₂), 63.90 (OCH₂), 90.02 (C_q), 170.52 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3028 – 2857 (CH-Valenzschwingungen), 1750 (C=O-Valenzschwingung), 1217 (C–O-Valenzschwingung (Ester)), 1176 (C–O-Valenzschwingung (Ether)).

| | | | |
|---|------|---------|---------|
| C ₁₂ H ₂₂ O ₃ (214.30) | Ber. | C 67.26 | H 10.35 |
|---|------|---------|---------|

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| | Gef. | C 67.22 | H 10.37 |
|--|------|---------|---------|

5.2.5.3 2-Hexyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat (**77**, **81**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **42** 2.36 g (12.64 mmol)

Acetanhydrid 5.75 ml (60.83 mmol)

Pyridin 0.15 ml

HCl 13.00 ml

Ausbeute: **77**: 374 mg (1.64 mmol); 13 %

81: 160 mg (0.70 mmol); 6 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): **77**: 0.44

81: 0.34

Temperaturprogramm: 110 °C, isotherm

R_t (GCII): (-)-**77**: 41.76 min

(+)-**77**: 43.20 min

UV: $\lambda_{\text{max}} = 241.3$ (in CH₂Cl₂)

$\lambda_{\text{max}} = 245.0$ (in Hexan)

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.63 (t, *J* = 6.23 Hz, 1H, CH), 0.86 – 1.69 (m, 18H, 6xCH₂, 2xCH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.60 – 3.88 (m, 2H, OCH₂).

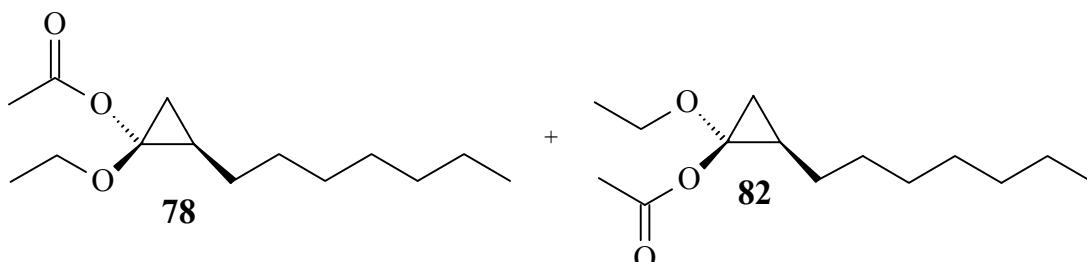
¹³C-NMR (CDCl₃): *trans*-Diastereomer **77**: δ [ppm] = 14.48 (CH₃), 15.77 (CH₃), 17.20 (CH₂), 21.67 (CH₃), 23.03 (CH₂), 26.12 (CH), 28.28, 29.18, 29.54, 32.18 (4xCH₂), 64.78 (OCH₂), 89.93 (C_q), 170.35 (C_q).

cis-Diastereomer **81**: δ [ppm] = 14.48 (CH₃), 15.76 (CH₃), 17.95 (CH₂), 21.59 (CH₃), 23.04 (CH₂), 26.12 (CH), 28.57, 29.29, 29.32, 32.01 (4xCH₂), 63.84 (OCH₂), 90.02 (C_q), 170.60 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3022 – 2862 (CH-Valenzschwingungen), 1750 (C=O-Valenzschwingung), 1222 (C–O-Valenzschwingung (Ester)), 1170 (C–O-Valenzschwingung (Ether)).

| | | | |
|---|------|---------|---------|
| C ₁₃ H ₂₄ O ₃ (228.33) | Ber. | C 68.38 | H 10.59 |
| | Gef. | C 69.50 | H 10.78 |

5.2.5.4 2-Heptyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat (**78**, **82**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **43** 4.78 g (23.85 mmol)

Acetanhydrid 10.85 ml (114.78 mmol)

Pyridin 0.27 ml

HCl 24.00 ml

Ausbeute: **78**: 895 mg (3.69 mmol); 16 %

82: 958 mg (3.95 mmol); 17 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): **78**: 0.47

82: 0.38

Temperaturprogramm: 110 °C für 70 min, Aufheizrate 5 °C * min⁻¹ bis 150 °C

R_t (GCII): (–)-**78**: 73.47 min

(+)-**78**: 74.46 min

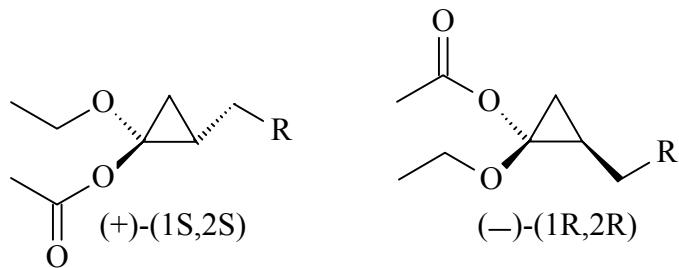
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.63 (t, *J* = 6.33 Hz, 1H, CH), 0.86 – 0.92 (m, 3H, CH₃), 0.99 – 1.79 (m, 17H, 7xCH₂, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.60 – 3.88 (m, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR (CDCl_3): *trans*-Diastereomer **78**: δ [ppm] = 14.49 (CH_3), 15.78 (CH_3), 17.19 (CH_2), 21.67 (CH_3), 23.06 (CH_2), 26.12 (CH), 28.27, 29.23, 29.63, 29.84, 32.26 (5x CH_2), 64.77 (OCH_2), 89.92 (C_q), 170.34 (C_q).

cis-Diastereomer **82**: δ [ppm] = 14.49 (CH_3), 15.75 (CH_3), 18.68 (CH_2), 21.58 (CH_3), 23.06 (CH_2), 24.37 (CH), 28.73, 29.43, 29.61, 29.73, 32.23 (5x CH_2), 63.93 (OCH_2), 90.06 (C_q), 170.57 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3017 – 2851 (CH-Valenzschwingungen), 1755 (C=O-Valenzschwingung), 1207 (C–O-Valenzschwingung (Ester)), 1165 (C–O-Valenzschwingung (Ether)).

5.2.6 Herstellung der (+)-(1S,2S)- und (−)-(1R,2R)-*trans*-1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropyl-acetate ((+)-**75** – (+)-**78**, (−)-**75** – (−)-**78**), Kinetische Racematspaltung der Cyclopropylacetate **75** – **78**



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV V)

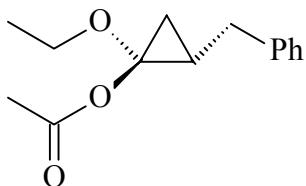
Zu einer Suspension des Acetats in Pufferlösung (Phosphatpuffer, pH = 8)¹⁶ werden Butanol und die Lipase gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 40 °C so lange gerührt, bis ein Enantiomer nicht mehr detektiert werden kann.

Zur Überprüfung des Enantiomerenüberschuss während der Reaktion werden 0.5 ml des Reaktionsgemisches entnommen, mit 0.5 ml 10 %-iger Salzsäure versetzt und mit 1 ml *n*-Hexan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, 1 μl wird gaschromatographisch vermessen.

¹⁶ Die Pufferlösung wird aus 94.5 ml 1/15 M Dinatriumhydrogenphosphat-Lsg. und 5.5 ml 1/15 M Kaliumdihydrogenphosphat-Lsg. hergestellt.

Zum Abbruch der Reaktion wird das Gemisch auf 10 %-ige Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit *n*-Hexan ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinten organischen Phasen getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Die Rohprodukte sind gelbliche Öle, die säulenchromatographisch gereinigt werden. Die Produkte sind farblose Öle.

5.2.6.1 *trans*-(+)-(1*S*,2*S*)-2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((+)-75)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

Ansatz: **75** 710 mg (3.03 mmol)

Pufferlsg. (pH = 8) 71 ml

Butanol 7.1 ml

Lipase CA¹⁷ 710 mg

Reaktionsdauer: 3 d

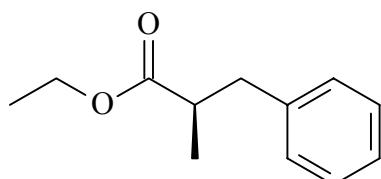
Ausbeute: 350 mg (1.49 mmol); 98 %

% ee: > 99 %

$[\alpha]_D^{20}$: + 55.2° (c = 1 in CHCl₃)

Weitere charakteristische Daten sind analog **75**.

Umlagerungsprodukt (−)-(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure-ethylester ((−)-64)



% ee > 99 %

$[\alpha]_D^{20}$: - 31.5° (c = 1.11 in CDCl₃)

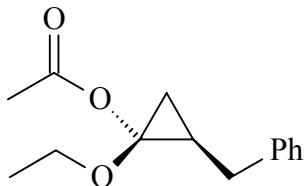
¹⁷ Lipase aus *Candida antartica* Novozym 435, immobilisiert

Temperaturprogramm: 120 °C isotherm

R_t (GCII): 25.08 min

Weitere charakteristische Daten sind analog **64**.

5.2.6.2 *trans*-(-)-(1R,2R)-2-Benzyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((-)-**75**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

Ansatz: **75** 300 mg (1.35 mmol)

Pufferlsg. (pH = 8) 30 ml

Butanol 3 ml

Lipase PC¹⁸ 300 mg

Reaktionsdauer: 7 d

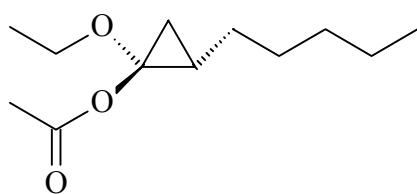
Ausbeute: 22 mg (0.09 mmol); 14 %

% ee: > 99 %

[α]_D²⁰: -35.0° (c = 1 in CDCl₃)

Weitere charakteristische Daten sind analog **75**.

5.2.6.3 *trans*-(+)-(1S,2S)-2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat((+)-**76**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

Ansatz: **76** 450 mg (2.10 mmol)

Pufferlsg. (pH = 8) 45 ml

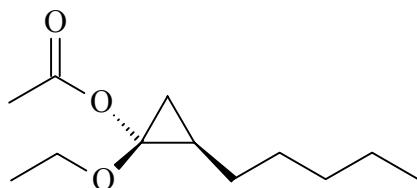
Butanol 4.5 ml

¹⁸ Lipase aus *Pseudomonas cepacia* der Firma Fluka, ~ 50 U/mg

| | |
|---------------------|---------------------------------------|
| Lipase CA | 450 mg |
| Reaktionsdauer: | 11 d |
| Ausbeute: | 115 mg (0.54 mmol); 52 % |
| % ee: | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | + 29.5° (c = 1 in CHCl ₃) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **76**.

5.2.6.4 *trans*-(-)-(1R,2R)-2-Pentyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((-)-**76**)

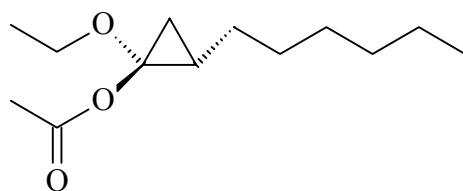


Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

| | |
|---------------------|---|
| Ansatz: 76 | 60 mg (0.28 mmol) |
| Pufferlsg. (pH = 8) | 6 ml |
| Butanol | 0.6 ml |
| Lipase PC | 60 mg |
| Reaktionsdauer: | 18 d |
| Ausbeute: | 21 mg (0.1 mmol); 70 % |
| % ee: | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | - 19.1° (c = 1.1 in CHCl ₃) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **76**.

5.2.6.5 *trans*-(+)-(1S,2S)-2-Hexyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((+)-**77**)



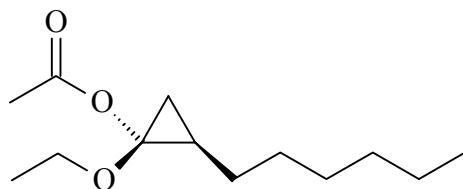
Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

| | |
|---------------------|--------------------|
| Ansatz: 77 | 150 mg (0.66 mmol) |
| Pufferlsg. (pH = 8) | 15 ml |

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| Butanol | 1.5 ml |
| Lipase CA | 150 mg |
| Reaktionsdauer: | 7 d |
| Ausbeute: | 34 mg (0.15 mmol); 46 % |
| % ee: | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | + 25.9° (c = 1 in CDCl_3) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **77**.

5.2.6.6 *trans*-(-)-(1R,2R)-2-Hexyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((-)-**77**)



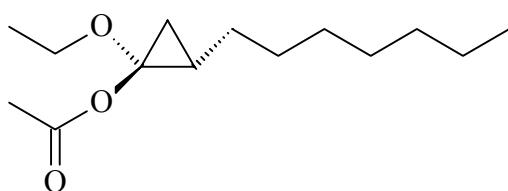
Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

| | |
|---------------------|--------------------|
| Ansatz: 77 | 100 mg (0.44 mmol) |
| Pufferlsg. (pH = 8) | 10 ml |
| Butanol | 1 ml |
| Lipase PC | 100 mg |

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| Reaktionsdauer: | 16 d |
| Ausbeute: | 11 mg (0.05 mmol); 23 % |
| % ee: | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | - 17.5° (c = 1 in CDCl_3) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **77**.

5.2.6.7 *trans*-(+)-(1S,2S)-2-Heptyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((+)-**78**)

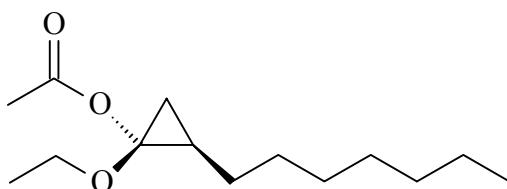


Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

| | | |
|---------------------|---------------------|---|
| Ansatz: | 78 | 400 mg (1.65 mmol) |
| | Pufferlsg. (pH = 8) | 40 ml |
| Butanol | | 4 ml |
| Lipase CA | | 400 mg |
| Reaktionsdauer: | | 4 d |
| Ausbeute: | | 171 mg (0.71 mmol); 86 % |
| % ee: | | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | | + 22.7° (c = 1.1 in CHCl ₃) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **78**.

5.2.6.8 *trans*-(-)-(1R,2R)-2-Heptyl-1-ethoxy-cyclopropyl-acetat ((-)-**78**)

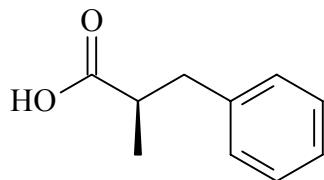


Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV V.

| | | |
|---------------------|---------------------|---|
| Ansatz: | 78 | 505 mg (2.08 mmol) |
| | Pufferlsg. (pH = 8) | 50 ml |
| Butanol | | 5 ml |
| Lipase PC | | 52 mg |
| Reaktionsdauer: | | 46 d |
| Ausbeute: | | 190 mg (0.78 mmol); 75 % |
| % ee: | | > 99 % |
| $[\alpha]_D^{20}$: | | - 14.4° (c = 1.1 in CHCl ₃) |

Weitere charakteristische Daten sind analog **78**.

5.2.7 Herstellung der (–)-(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure ((–)-**85**)



Zu einer Lösung von 28 mg (0.504 mmol) Kaliumhydroxid in 10 ml 95 %-igem Ethanol werden 30 mg (0.156 mmol) des (–)-(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure-ethylesters (**(–)-64**) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden gerührt. Das Ethanol wird unter verminderterem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 5 ml Wasser aufgenommen und mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 bis 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:EE=7:3) vereinheitlicht. Man erhält die (–)-(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionsäure als farbloses Öl.

Ausbeute: 12 mg (0.073 mmol); 47 %

R_f (PE:EE=7:3, D3): 0.32

$[\alpha]_D^{20}$: -17.0° , ($c = 1.0$ in CHCl_3)^[66, 67]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 – 1.30 (d, $J = 6.63$ Hz, 3H, CH_3), 2.65 – 2.90 (m, 2H, CH_2), 3.07 – 3.16 (m, 1H, CH), 7.21 – 7.51 (m, 5H, 5x CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 16.98 (CH_3), 39.80 (CH_2), 41.77 (CH), 126.81, 128.82, 129.42 (5x CH_{arom}), 139.54 (C_q), 182.45 (C_q).

5.2.8 Herstellung der *cis*-1,2-alkyl/aryl-substituierten Cyclopropanole (98 – 101)

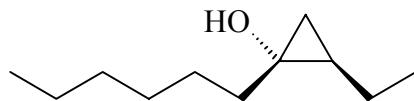


Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VI)

Zu einer Suspension aus Magnesium-Spänen (aktiviert mit 1,2-Dibrommethan), Chlor-titan-*tri-iso*-propylat und dem entsprechenden Ester in absolutem THF wird das Bromid in absolutem THF über den Zeitraum einer Stunde bei 18 – 20 °C getropft. Die gefärbte Lösung wird für weitere zwei bis drei Stunden gerührt und anschließend in 10 %-ige Schwefelsäure mit einer Temperatur von 0 °C gegossen. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt.

Die Rohprodukte sind braune Öle. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie oder Destillation werden die Produkte als farblose Öle erhalten.

5.2.8.1 *cis*-2-Ethyl-1-hexyl-cyclopropanol (98)



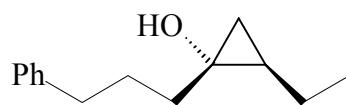
Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VI.

| | | |
|--|--|---------------------------|
| Ansatz: | Mg-Späne | 1.92 g (80 mmol) |
| | Dibrommethan | 0.28 ml (4 mmol) |
| | Heptansäuremethylester | 3.32 ml (20 mmol) |
| | ClTi(O- <i>i</i> -C ₃ H ₇) ₃ | 2 ml (2 mmol) |
| | Butylbromid | 4.7 ml (44 mmol) |
| | THF | 100 ml |
| | H ₂ SO ₄ | 300 ml |
| Ausbeute: | | 2.92 g (17.17 mmol); 86 % |
| R _f (Et ₂ O:PE=3:7, D3): | | 0.43 |
| Siedepunkt (2.67 mbar): | | 95 °C |
| Temperaturprogramm: | | 110 °C, isotherm |
| R _t (GCII): | | 16.05 min; 16.61 min |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (t, J = 5.50 Hz, 1H, CH), 0.71 – 1.13 (m, 8H, CH₂, 2xCH₃), 1.20 – 1.65 (m, 12H, 6xCH₂), 2.56 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.31 (CH₃), 14.43 (CH₃), 19.53 (CH₂), 23.04 (CH₂), 23.22 (CH₂), 26.34 (CH₂), 27.93 (CH), 29.97 (CH₂), 32.31 (CH₂), 34.48 (CH₂), 59.26 (C_q).

5.2.8.2 *cis*-2-Ethyl-1-phenylpropyl-cyclopropanol (**99**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VI.

Ansatz: Mg-Späne 0.34 g (14.17 mmol)

Dibrommethan 0.05 ml (0.71 mmol)

Phenylbuttersäuremethylester 0.62 g (3.48 mmol)

ClTi(O-*i*-C₃H₇)₃ 0.08 ml (0.08 mmol)

Butylbromid 0.75 ml (7.02 mmol)

THF 20 ml

H₂SO₄ 52 ml

Ausbeute: 0.28 g (1.37 mmol); 40 %

R_f (Et₂O:PE=3:7, D3): 0.51

Siedepunkt (2.67 mbar): 100 °C

Temperaturprogramm: 130 °C, isotherm

R_t (GCII): 56.77 min; 58.14 min

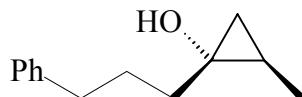
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.12 (t, J = 5.50 Hz, 1H, CH), 0.49 – 2.78 (m, 13H, 5xCH₂, CH₃), 4.70 (s, 1H, OH), 7.16 – 7.40 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.60 (CH₃), 26.08 (CH₂), 34.18 (CH₂), 36.49 (CH₂), 36.87 (CH₂), 39.31 (CH₂), 59.29 (C_q), 72.28 (CH), 126.16, 128.74, 128.85 (5xCH_{arom}), 141.84 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3450 (OH-Valenzschwingung), 3122 – 2874 (CH-Valenzschwingungen), 1705 (C–O-Valenzschwingung).

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| C ₁₄ H ₂₀ O (204.31) | Ber. | C 82.30 | H 9.87 |
| | Gef. | C 81.91 | H 10.14 |

5.2.8.3 *cis*-2-Methyl-1-phenylpropyl-cyclopropanol (**100**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VI.

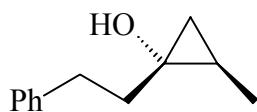
| | | |
|--|--|--------------------------|
| Ansatz: | Mg-Späne | 1.29 g (0.54 mmol) |
| | Dibrommethan | 0.187 ml (2.67 mmol) |
| | Phenylbuttersäuremethylester | 2.37 g (13.30 mmol) |
| | ClTi(O- <i>i</i> -C ₃ H ₇) ₃ | 0.32 ml (0.32 mmol) |
| | Propylbromid | 2.42 ml (26.60 mmol) |
| | THF | 80 ml |
| | H ₂ SO ₄ | 200 ml |
| Ausbeute: | | 1.65 g (8.66 mmol); 65 % |
| R _f (Et ₂ O:PE=3:7, D3): | | 0.45 |
| Siedepunkt (2.67 mbar): | | 90 °C |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.09 (t, J = 5.48 Hz, 1H, CH), 0.73 – 2.86 (m, 11H, 4xCH₂, CH₃), 7.23 – 7.44 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.44 (CH₃), 26.92 (CH₂), 33.82 (CH₂), 34.48 (CH₂), 35.57 (CH₂), 51.88 (C_q), 67.95 (CH), 126.42, 128.73, 128.91 (5xCH_{arom}), 141.80 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3490 (OH-Valenzschwingung), 3115 – 2869 (CH-Valenzschwingungen), 1737 (C–O-Valenzschwingung).

5.2.8.4 *cis*-2-Methyl-1-phenylethyl-cyclopropanol (101**)**



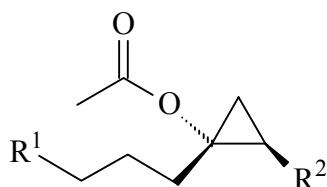
Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VI.

| | | |
|--|--|-------------------------|
| Ansatz: | Mg-Späne | 0.58 g (0.24 mmol) |
| | Dibrommethan | 0.08 ml (1.14 mmol) |
| | Phenylpropionsäuremethylester | 0.89 g (5.90 mmol) |
| | ClTi(O- <i>i</i> -C ₃ H ₇) ₃ | 0.14 ml (0.14 mmol) |
| | Propylbromid | 1.08 ml (11.87 mmol) |
| | THF | 40 ml |
| | H ₂ SO ₄ | 89 ml |
| Ausbeute: | | 0.13 g (0.74 mmol); 13% |
| R _f (Et ₂ O:PE=3:7, D3): | | 0.27 |
| Siedepunkt (2.67 mbar): | | 90 °C |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.02 (t, *J* = 5.48 Hz, 1H, CH), 1.30 – 2.05 (m, 7H, 2xCH₂, CH₃), 2.70 – 2.96 (m, 3H, OH, CH₂), 7.23 – 7.44 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

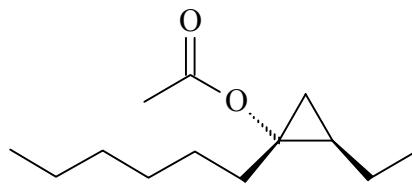
¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 15.16 (CH₃), 17.70 (CH₂), 27.31 (CH), 30.81 (CH₂), 44.22 (CH₂), 73.16 (C_q), 126.17, 128.78, 128.85 (5xCH_{arom}), 143.12 (C_q).

5.2.9 Herstellung der 1-Alkyl/aryl-2-alkyl-cyclopropyl-acetate (**102**, **103**)



Die Herstellung der 1-Alkyl/aryl-2-alkyl-cyclopropyl-acetate (**102**, **103**) erfolgt analog der Synthese der 1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropylacetate (**75 – 78**) (AAV IV).

5.2.9.1 2-Ethyl-1-hexyl-cyclopropyl-acetat (**102**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **98** 1.00 g (5.87 mmol)

Acetanhydrid 2.65 ml (28.00 mmol)

Pyridin 15 ml

HCl 5.38 ml

Ausbeute: 0.88 g (4.15 mmol); 71 %

R_f (PE:Et₂O=7:3, D3): 0.74

Temperaturprogramm: 80 °C, isotherm

R_t (GCI): 78.00 min; 79.20 min

Temperaturprogramm: 120 °C, isotherm

R_t (GCII): 16.73 min; 17.70 min

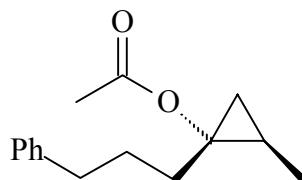
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.18 (t, J = 5.50 Hz, 1H, CH), 0.76 – 1.62 (m, 20H, 7xCH₂, 2xCH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 13.85 (CH₃), 14.37 (CH₃), 17.56 (CH₂), 21.65 (CH₃), 22.96 (2xCH₂), 26.34 (CH₂), 26.50 (CH), 29.65 (CH₂), 30.60 (CH₂), 32.20 (CH₂), 63.78 (C_q), 170.95 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3017 – 2862 (CH-Valenzschwingungen), 1729 (C=O-Valenzschwingung), 1217 (C–O-Valenzschwingung (Ester)).

| | | | |
|---|------|---------|---------|
| C ₁₂ H ₂₂ O ₂ (198.31) | Ber. | C 72.68 | H 11.18 |
| | Gef. | C 73.21 | H 11.40 |

5.2.9.2 2-Methyl-1-phenylpropyl-cyclopropyl-acetat (**103**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV IV.

Ansatz: **101** 2.29 g (12 mmol)

Acetanhydrid 3.09 ml (32.65 mmol)

Pyridin 12 ml

HCl 6.27 ml

Ausbeute: 0.87 mg (3.75 mmol); 32 %

R_f (PE:EE=9:1, D3): 0.67

Temperaturprogramm: 100 °C, isotherm

R_t (GCII): 19.10 min; 20.06 min

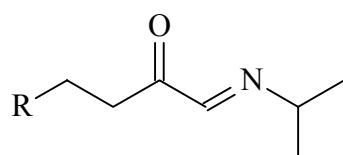
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.29 (t, J = 5.48 Hz, 1H, CH), 0.87 – 2.75 (m, 14H, 4xCH₂, 2xCH₃), 7.27 – 7.35 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.96 (CH₃), 21.84 (CH₃), 26.50 (CH), 27.14 (CH₂), 34.45 (CH₂), 35.50 (CH₂), 38.10 (CH₂), 87.71 (C_q), 126.25, 128.78, 128.96 (5xCH_{arom}), 142.61 (C_q), 170.68 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3019 – 2859 (CH-Valenzschwingungen), 1751 (C=O-Valenzschwingung), 1215 (C–O-Valenzschwingung).

| | | | |
|---|------|---------|--------|
| C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.32) | Ber. | C 79.31 | H 7.49 |
| | Gef. | C 79.53 | H 7.64 |

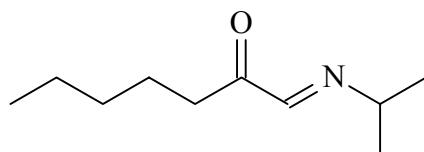
5.2.10 Herstellung der 1-Isopropylimino-2-ketone (**120**, **121**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VII)

Zu einer Lösung der 1,3-Dibrom-2-ketone in absolutem Diethylether werden bei Raumtemperatur 3 Moläquivalente Isopropylamin getropft. Die Mischung wird vier Stunden gerührt. Magnesiumsulfat und Pentan werden zugefügt und das Gemisch für weitere 15 Minuten gerührt. Nach Filtration und Einengen der Lösung unter verminderter Druck wird das Rohprodukt erhalten. Es besteht zu 97 % aus dem gewünschten α -Iminoketon und zu 3 % aus dem korrespondierenden α -Diimin. Das reine Produkt ist ein farbloses Öl, welches durch Destillation des Rohprodukts erhalten wird.

5.2.10.1 1-Isopropylimino-heptan-2-on (**120**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VII.

Ansatz: **124** 5.78 g (30.13 mmol)

Isopropylamin 7.75 ml (90.39 mmol)

Diethylether 60 ml

Magnesiumsulfat 3.77 g

Pentan 40 ml

Ausbeute: 3.72 g (22.00 mmol); 73 %

Siedepunkt (2.67 mbar): 95 °C

Temperaturprogramm: 80 °C, 5 min, 10 °C * min⁻¹ bis 250 °C

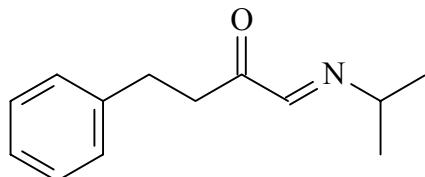
R_t (GC IV): 6.35 min

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (t, J = 5.48 Hz, 3H, CH₃), 1.21 – 1.25 (m, 6H, 2xCH₃), 1.25 – 1.74 (m, 6H, 3xCH₂), 2.51 (m, 2H, CH₂), 3.55 (m, 1H, CH), 7.56 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.25 (CH₃), 22.71 (CH₂), 22.80 (2xCH₃), 27.73 (CH₂), 30.42 (CH₂), 31.65 (CH₂), 54.12 (CH), 156.53 (156.53), 205.82 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 – 2867 (CH-Valenzschwingungen), 1713 (C=O-Valenzschwingung), 1636 (C=N-Valenzschwingung).

5.2.10.2 1-Isopropylimino-4-phenyl-butan-2-on (**121**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VII.

Ansatz: **125** 13.14 g (42.95 mmol)

Isopropylamin 11.05 ml (128.85 mmol)

Diethylether 60 ml

Magnesiumsulfat 5.36 g

Pentan 50 ml

Ausbeute: 4.43 g (20.19 mmol); 47 %

Siedepunkt (2.67 mbar): 115 °C

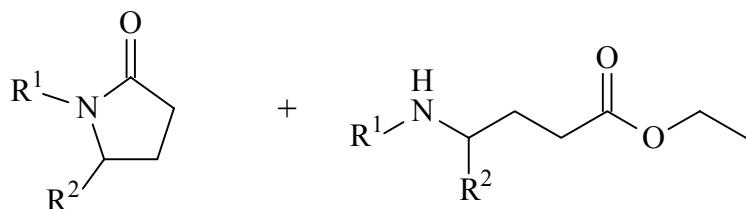
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 – 1.27 (m, 6H, 2xCH₃), 2.60 – 2.81 (m, 4H, 2xCH₂), 3.57 (m, 1H, CH), 6.84 – 7.45 (m, 5H, 5xCH_{arom}), 7.68 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 23.76 (2xCH₃), 30.96 (CH₂), 36.59 (CH₂), 54.50 (CH), 149.70 (156.53), 199.84 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3021 – 2863 (CH-Valenzschwingungen), 1701 (C=O-Valenzschwingung), 1639 (C=N-Valenzschwingung).

| | | | | |
|---|------|--------|---------|--------|
| C ₁₅ H ₁₆ NO (226.30) | Ber. | N 6.19 | C 79.61 | H 7.13 |
| | Gef. | N 6.11 | C 78.45 | H 7.59 |

5.2.11 Herstellung der Homoenoat-Additions-Produkte (**156, 157, 159 – 161**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VIII)

Zu einer Lösung von frisch geschmolzenem Zinkchlorid¹⁹ in absolutem Diethylether wird das 1-Ethoxy-1-silyloxy-cyclopropan (**12**) getropft und über Nacht unter Argonatmosphäre gerührt.

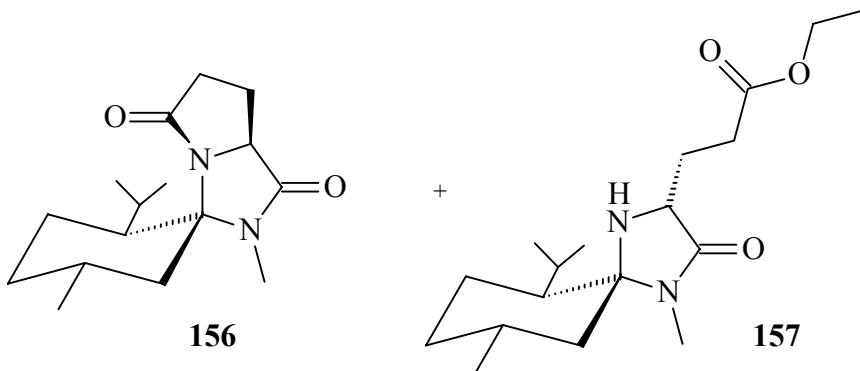
Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird das Elektrophil zugegeben. Die Reaktion wird per GC IV verfolgt. Sobald keine Umsetzung mehr erfolgt, wird der im Reaktionsgefäß verbleibende Rückstand gut mit Diethylether gespült und die vereinten organischen Phasen unter verminderterem Druck eingeengt.

Die Rohprodukte sind braune, zähflüssige Öle. Sie werden säulenchromatographisch gereinigt. Die Produkte sind farblose, zähflüssige Öle oder Feststoffe.

¹⁹ Das Zinkchlorid wird im Reaktionsgefäß unter verminderterem Druck (2.67 mbar) mit einer Heizpistole zum Schmelzen gebracht.

5.2.11.1 (+)-(2S, 2'S, 5S, 5'R)-3-Methyl-4,8-dioxo-1,3-diazabicyclo[3.2.0]octan-2-spiro-(2'-isopropyl-5'-methyl)-cyclohexan (**156**)

(2R, 5R, 6S, 9R)-3-(6-Isopropyl-4,9-dimethyl-3-oxo-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-propionsäure-ethyl-ester (**157**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VIII.

Ansatz: **12** 1.35 ml (6.70 mmol)

Zink(II)-Chlorid 732 mg (5.37 mmol)

Diethylether 40 ml

Menthosan-Imin **113** 742 mg (3.33 mmol)

Reaktionsdauer: 29 h

Ausbeute: **156**: 188 mg (0.66 mmol); 20 %

157: 88 mg (0.27 mmol); 8 %

113: 80 mg (0.36 mmol); 10 %

R_f (PE:EE=6:4, D3): **156**: 0.12

157: 0.38

113: 0.32

Temperaturprogramm: 150 °C, Aufheizrate 10 °C * min⁻¹ bis 250 °C

R_t (GC IV): **156**: 6.11 min

157: 4.81 min

113: 2.92 min

[α]_D²⁰: **156**: + 47.1 ° (c = 1 in CHCl₃)

Schmelzpunkt: **156**: 52 °C

¹H-NMR (CDCl₃): **156**: δ [ppm] = 0.68 – 1.02 (m, 9H, 3xCH₃), 1.17 – 2.00 (m, 9H, 3xCH, 3xCH₂), 2.29 – 2.66 (m, 4H, 2xCH₂), 2.76 (s, 3H, NCH₃), 4.14 – 4.23 (dd, *J* = 6.52 Hz, *J* = 10.26 Hz, H, CH).

157: δ [ppm] = 0.68 – 0.93 (m, 9H, 3xCH₃), 1.00 – 1.72 (m, 16H, 3xCH, 5xCH₂, CH₃), 2.65 (s, 3H, NCH₃), 4.02 – 4.12 (d, *J* = 7.15 Hz, 2H, CH₂), 4.14 – 4.23 (dd, *J* = 6.52 Hz, *J* = 10.26 Hz, H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃): **156**: δ [ppm] = 18.06 (CH₃), 21.91 (CH₂), 23.04 (CH₃), 23.74 (CH₃), 24.91 (CH), 25.89 (CH₂), 26.24 (CH), 28.98 (CH), 34.99 (CH₂), 35.53 (CH₂), 43.83 (CH₂), 48.83 (NCH₃), 63.36 (CH), 84.94 (C_q), 170.81(C_q), 174.93 (C_q).

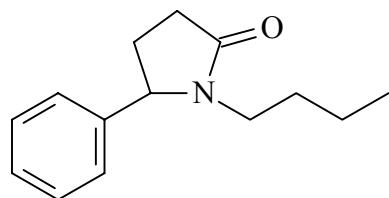
157: δ [ppm] = 15.90 (CH₃), 18.53 (CH₃), 22.31 (CH₂), 22.48 (CH₂), 22.68 (CH₃), 24.19 (CH₃), 25.04 (CH), 25.60 (CH), 29.20 (CH), 34.96 (CH₂), 35.12 (CH₂), 47.20 (NCH₃), 64.91 (CH), 65.16 (OCH₂), 81.41 (C_q), 172.78 (C_q), 174.01 (C_q).

IR (KBr-Preßling): **156** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2968 – 2853 (CH-Valenzschwingungen), 1724 (C=O-Valenzschwingung (Amid)), 1688 (C=O-Valenzschwingung (Amid)).

(KBr-Fim): **157** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3369 (NH-Valenzschwingung), 2950 – 2858 (CH-Valenzschwingungen), 1748 (C=O-Valenzschwingung (Ester)), 1688 (C=O-Valenzschwingung (Amid)), 1106 (C–O-Valenzschwingung).

| | | | | |
|---|------|---------|---------|--------|
| 156 : C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ *H ₂ O (296.41) | Ber. | N 10.06 | C 64.83 | H 9.52 |
| | Gef. | N 9.25 | C 64.54 | H 9.80 |

5.2.11.2 1-Butyl-5-phenyl-pyrrolidin-2-on (**159**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VIII.

Ansatz: **12** 1.17 ml (5.80 mmol)

Zink(II)-Chlorid 634 mg (4.65 mmol)

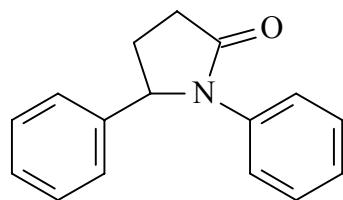
| | |
|---------------------------------|--|
| Diethylether | 30 ml |
| <i>N</i> -Butylbenzaldimin | 500 mg (3.10 mmol) |
| Reaktionsdauer: | 2 d |
| Ausbeute: | 67 mg (0.31 mmol); 10 % |
| R _f (PE:EE=7:3, D3): | 0.43 |
| Temperaturprogramm: | 150 °C, Aufheizrate 10 °C * min ⁻¹ bis 150 °C |
| R _t (GC IV): | 3.01 min |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.49 – 2.63 (m, 10H, 5xCH₂), 3.94 – 4.36 (m, 1H, CH), 7.26 – 7.30 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 14.61 (CH₃), 24.80 (CH₂), 32.50 (CH₂), 34.35 (CH₂), 47.24 (CH₂), 60.69 (CH₂), 65.76 (CH), 127.73, 127.98, 128.87 (5xCH_{arom}), 142.83 (C_q), 173.75 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3021 – 2874 (CH-Valenzschwingungen), 1726 (C=O-Valenzschwingung).

5.2.11.3 1,5-Diphenyl-pyrrolidin-2-on (**160**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VIII.

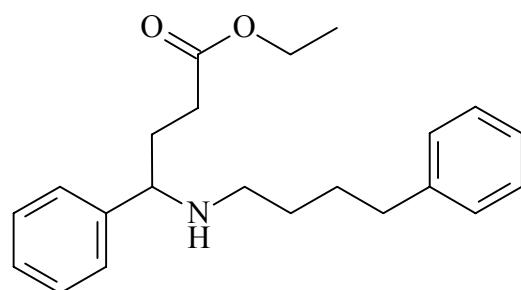
| | |
|---------------------------------|------------------------|
| Ansatz: 12 | 0.89 ml (4.41 mmol) |
| Zink(II)-Chlorid | 481 mg (3.53 mmol) |
| Diethylether | 30 ml |
| <i>N</i> -Benzyliden-anilin | 318 mg (2.91 mmol) |
| Reaktionsdauer: | 9 d |
| Ausbeute: | 62 mg (0.26 mmol); 9 % |
| R _f (PE:EE=7:3, D3): | 0.37 |

| | |
|-------------------------|--|
| Temperaturprogramm: | 150 °C, Aufheizrate 10 °C * min ⁻¹ bis 150 °C |
| R _t (GC IV): | 3.79 min |
| Schmelzpunkt: | 111 °C (Lit: 110 – 112 °C ^[130] , 115°C ^[131] , 178 – 180°C ^[132]) |

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.92 – 2.14 (m, 1H, CH/H), 2.53 – 2.91 (m, 3H, CHH), 5.22 – 5.32 (m, 1H, CH), 6.94 – 7.57 (m, 10H, 10xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 29.66 (CH₂), 31.64 (CH₂), 64.30 (CH), 122.58, 125.31, 126.35, 128.16, 129.10, 129.39 (10xCH_{arom}), 138.63, 141.72 (C_q), 175.31 (C_q).

5.2.11.4 4-Phenyl-4-(4-phenyl-butylamino)-butylsäure-ethylester (**161**)



Die Umsetzung erfolgt gemäß AAV VIII.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Ansatz: 12 | 0.79 ml (3.92 mmol) |
| Zink(II)-Chlorid | 249 mg (1.83 mmol) |
| Diethylether | 20 ml |
| <i>N</i> -4-Phenyl-butylbenzaldimin | 1.40 g (5.88 mmol) |
| Reaktionsdauer: | 24 h |
| Ausbeute: | 480 mg (1.42 mmol); 37 % |
| R _f (PE:EE=7:3, D3): | 0.36 |
| Temperaturprogramm: | 150 °C, Aufheizrate 10 °C * min ⁻¹ bis 150 °C |
| R _t (GC IV): | 4.27 min |

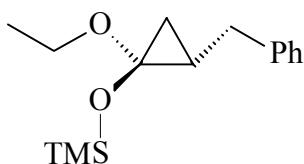
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 – 2.07 (m, 9H, 3xCH₂, CH₃), 2.20 – 2.90 (m, 6H, 3xCH₂), 4.10 – 4.36 (m, 3H, CH, OCH₂), 7.19 – 7.86 (m, 10H, 10xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 14,63 (CH_3), 29.15 (CH_2), 29.66 (CH_2), 34.04 (CH_2), 34.27 (CH_2), 35.92 (CH_2), 40.31 (CH_2), 60.75 (OCH_2), 126.24, 127.28, 128.77, 128.92, 131.73 (10x CH_{arom}), 135.18, 142.50 (C_q), 173.72 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3391 (NH-Valenzschwingung), 3025 – 2896 (CH-Valenzschwingungen), 1732 (C=O-Valenzschwingung), 1216 (C–O-Valenzschwingung).

| | | | | |
|--|------|--------|---------|--------|
| $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (339.48) | Ber. | N 4.13 | C 77.84 | H 8.61 |
| | Gef. | N 4.52 | C 77.61 | H 8.81 |

5.2.12 Herstellung des (+)-(1S,2S)-1-Ethoxy-2-alkyl/aryl-cyclopropyloxy-trimethylsilans **((+)-162)**



Zu einer Suspension von 48 mg (1.28 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Diethylether unter Argonatmosphäre werden bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (Eis/Kochsalzbad) 300 mg (1.28 mmol) des Cyclopropylacetats **(+)-75** getropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch eine halbe Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung werden 0.24 ml Wasser und 0.27 ml 20 %-ige Schwefelsäure hinzugegeben, um das gebildete Lithiumhydroxid aufzulösen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt.²⁰

Das Produkt ist ein farbloses Öl, das direkt weiter umgesetzt wird.

Zu dem frisch hergestellten Cyclopropanol **(+)-83** werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in absolutem Dichlormethan 0.26 ml (1.41 mmol) TMS-Triflat und 0.29 ml (2.56 mmol) 2,4-Lutidin in 1 ml absolutem Dichlormethan getropft. Die Lösung wird 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Mischung auf Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen

²⁰ Die wäßrige Aufarbeitung soll möglichst schnell erfolgen, weil das Produkt nur bedingt hydrolysestabil ist. Es ist darauf zu achten, daß die Temperatur des Wasserbads beim Einrotieren kleiner als $30\text{ }^\circ\text{C}$ bleibt, damit sich das Produkt nicht thermisch umlagert.

Phasen werden getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Das Rohprodukt ist ein farbloses Öl, welches säulenchromatographisch (PE:EE=9:1) vereinheitlicht wird.

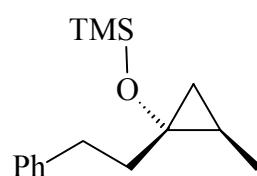
Ausbeute: 99 mg (0.37 mmol); 30 %

% ee: > 99 %

$[\alpha]_D^{20}$: + 47.0° (c = 1.0 in CHCl₃)

Weitere charakteristische Daten sind analog **53**.

5.2.13 Herstellung des Trimethyl-2-methyl-1-phenylethyl-cyclopropoxy-silans (**164**)



Zu einer Lösung von 90 mg (0.50 mmol) des Cyclopropanols **101** in 0.09 ml Triethylamin und 0.08 ml (0.63 mmol) TMS-Chlorid werden 95 mg (633.00 mmol) Natriumiodid in 0.62 ml Acetonitril getropft. Die Reaktion wird per GC IV verfolgt. Zur Aufarbeitung werden der Mischung nacheinander kaltes Pentan und Eiswasser zugeführt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Das gelbliche Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält 89 mg (0.36 mmol; 71 %) des reinen Produkts als farbloses Öl.

Siedepunkt (2.67 mbar): 85 °C

R_f (PE:EE=3:7, D3): 0.91

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 0.12 (2s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.13 (t, J = 5.53 Hz, 1H, CH), 0.88 – 2.12 (m, 7H, 2xCH₂, CH₃), 2.60 – 3.17 (m, 2H, CH₂), 7.15 – 7.37 (m, 5H, 5xCH_{arom}).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.44 (Si(CH₃)₃), 15.11 (CH₃), 17.65 (CH₂), 27.30 (CH), 30.12 (CH₂), 44.17 (CH₂), 73.17 (C_q), 126.13, 128.80, 129.17 (5xCH_{arom}), 144.01 (C_q).

IR (KBr-Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010 – 2863 (CH-Valenzschwingungen), 1210 (C–O-Valenzschwingung).

| | | | |
|--|------|---------|---------|
| C ₁₅ H ₂₄ OSi (248.44) | Ber. | C 72.52 | H 9.74 |
| | Gef. | C 73.12 | H 10.07 |

6 Literaturverzeichnis

- [1] A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie* (H. Tschesche ed.), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1994**.
- [2] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [3] I. Kuwajima, E. Nakamura, *Metal Homoenolates in Comprehensive Organic Synthesis* Vol II, 441 – 458, (B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock eds.) Pergamon Press, Oxford **1993**.
- [4] E. Nakamura, K. Sekiya, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 337 – 340.
- [5] J. Salün, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1247 – 1270.
- [6] *Small Ring Compounds in Organic Synthesis in Topics in Current Chemistry*, Bd. 133, 135, 141, 144 (A. de Meijere ed.) Springer Verlag, Berlin **1990**.
- [7] I. Kuwajima, *Pure & Appl. Chem.* **1988**, 60, 115 – 122.
- [8] S. Blechert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1979**, 27, 263.
- [9] E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekaiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8056 – 8066.
- [10] M. T. Crimmins, P. G. Natermet, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 41 – 81.
- [11] H. Ahlbrecht, U. Beyer, *Synthesis* **1999**, 3, 365 – 390.
- [12] J.-M. Fang, C.-J. Chang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1385 – 1386.
- [13] J. B. Schwarz, P. N. Devine, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1997**, 26, 8795 – 8806.
- [14] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2377 – 2410, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282 – 2315.
- [15] H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. Schnering, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 895 – 896; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 898 – 899.
- [16] P. G. McDougal, B. D. Condon, M. D. Lafosse Jr., A. M. Lauro, D. VanDerveer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2547 – 2550.
- [17] H. J. Reich, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8994 – 8995.
- [18] M. García-Valverde, R. Pedrosa, M. Vicente, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 1787 – 1794.
- [19] E. Nakamura, J. Shimada, I. Kuwajima, *Organometallics* **1985**, 4, 641 – 646.

- [20] R. F. W. Jackson, M. J. Wythes, A. Wood, *Synlett* **1990**, 735.
- [21] M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210 – 2215.
- [22] A. K. Gosh, S. Fidanze, C. H. Senanayake, *Synthesis* **1998**, *7*, 937 – 961.
- [23] G. P. Lutz, H. Du, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542 – 4544.
- [24] H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3175.
- [25] K. Banert, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1564 – 1574.
- [26] J. Salaün, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 619 – 632.
- [27] J. Salaün, J. Maguerite, *Org. Synth.* **1984**, *63*, 147 – 153.
- [28] K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236 – 253.
- [29] J. Salaün, *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 742 – 748.
- [30] R. Goswami, D. E. Corcoran, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7182 – 7183.
- [31] D. S. Matteson, *Organic Reaktion Mechanisms*, Academic Press, New York **1974**.
- [32] T. Fujimora, S. Aoki, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2809 – 2821.
- [33] S. Kano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron* **1991**, *32*, 233 – 236.
- [34] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2138 – 2141.
- [35] A. M. Diederich, D. M. Ryckman, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6169 – 6172.
- [36] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542 – 555.
- [37] B. Westermann, I. Gedrath, *Synlett* **1996**, 665 – 666.
- [38] D. O' Hagan, N. A. Zaidi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 947 – 949.
- [39] D. O' Hagan, N. A. Zaidi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1111 – 1118.
- [40] N. Watanabe, T. Sugai, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1992**, 657 – 660.
- [41] J. P. Barnier, L. Blanco, G. Rousseau, E. Guimbé-Jambel, *J. Org. Chem.* **1993**, *53*, 1570 – 1574.
- [42] H. van der Deen, A. D. Cuiper, R. P. Hof, A. van Oeveren, B. L. Feringa, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3801 – 3803.
- [43] M. van den Heuvel, A. D. Cuiper, H. van der Deen, R. M. Kellogg, B. I. Ferringa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1655 – 1658.
- [44] S. W. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 349 – 362.

- [45] K. I. Booker-Milburn, D. F. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2315 – 2321.
- [46] T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Futagawa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5955 – 5966.
- [47] H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Shibasaki, M. Ohno, N. Imai, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013 – 12026.
- [48] H. Kitajima, Y. Aoki, K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1995**, 1113 – 1114.
- [49] T. Morikawa, H. Sasaki, R. Hanai, A. Shibuya, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 97 – 103.
- [50] F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1997**.
- [51] J. N. Jackson, F. Richard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1207 – 1211.
- [52] P. Camps, M. Font-Bardia, D. Muñoz-Torrero, X. Solans, *Liebigs Ann.* **1995**, *3*, 523 – 535.
- [53] D.Y. Kim, M. Kong, T. H. Kim, *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 2487 – 2496.
- [54] L.-F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1981**.
- [55] H. Shii, T. Ischikawa, M. Murota, Y. Aoki, T. Harayama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, *9*, 1019 – 1022.
- [56] J. R. Bull, K. Bischofsberger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2859 – 2865.
- [57] astec, *CYCLOBONDTM Handbook*, **1992**.
- [58] A. Adler, *Diplomarbeit* **1994**, Paderborn.
- [59] B. Westermann, H. Große Scharmann, I. Kortmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2119 – 2122.
- [60] B. Westermann, I. Kortmann, *Biocatalysis* **1994**, *10*, 289 – 294.
- [61] B. Westermann, S. Dubberke, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, *2*, 375 – 380.
- [62] I. Gedrath, *Dissertation* **1996**, Paderborn.
- [63] K. Klein, *Praktische Biochemie*, Quelle & Meyer Verlag, Heidelberg **1975**.
- [64] S. Pedragosa-Moreau, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5533 – 5539.
- [65] L. Poppe, L. Novak, *Selective Biocatalysis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1992**.

- [66] S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 387 – 398.
- [67] W. Oppolzer, P. Lienard, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2572 – 2582.
- [68] C. L. Gibson, K. Gillon, S. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6733 – 6736.
- [69] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496 – 6511.
- [70] D. Breitgoff, *Dissertation* **1989**, Wuppertal.
- [71] K. Naemura, M. Murata, R. Tanaka, M. Yano, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1581 – 1584.
- [72] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin **1992**.
- [73] O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevsky, T. S. Pritytskaya, *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 2244 – 2245; *Engl. Trans.* **1990**, 2027 – 2028.
- [74] J. Lee, H. Kim, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4198 – 4199.
- [75] E. J. Corey, S. Achyutha, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345 – 9346.
- [76] O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevsky, *Synthesis* **1991**, 3, 234.
- [77] A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6079 – 6082.
- [78] B. Achamowicz, P. Jankowski, J. Wicha, ICOS, *Abstract OC-04*, Amsterdam **1996**.
- [79] S. Okamoto, M. Iwakubo, K. Kobayashi, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6984 – 6990.
- [80] V. Chaplinski, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 491 – 492.
- [81] A. de Meijere, S. I. Kozhukov, T. Späth, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 502 – 508.
- [82] V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes, A. de Meijere, *Synlett* **1997**, 111 – 114.
- [83] J. Lee, C. Hyun Kang, H. Kim, J. Kun Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 291 – 292.
- [84] J. Lee, Y. G. Kim, J. G. Bae, J. Kun Cha, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4878 – 4879.
- [85] R. Schumacher, F. Damast, H. U. Reiβig, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 614 – 619.
- [86] R. Schumacher, H. U. Reiβig, *Liebigs Ann./Receuil* **1997**, 3, 521 – 526.
- [87] H. U. Reiβig, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1049 – 1051.
- [88] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075 – 2088.
- [89] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 5000 – 5026.

- [90] N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2531 – 2533.
- [91] M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2861 – 2862.
- [92] M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, 974 – 976.
- [93] H. J. Grumbach, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, *7*, 883 – 887.
- [94] J. K. Smith, D. E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547 – 1557.
- [95] H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *Additions to N-acyliminium Ions in Comprehensive Organic Synthesis* Vol II, 1047 – 1082, (B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock eds.) Pergamon Press, Oxford **1993**.
- [96] H. U. Reißig, H. Lorey, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 269 – 271.
- [97] H. U. Reißig, H. Lorey, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1914 – 1923.
- [98] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930 – 946.
- [99] D. Hoppe, H. Ahrens, W. Guarnieri, H. Helmke, S. Kolczewski, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613 – 618.
- [100] H. Paulsen, C. Graeve, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, *1*, 145 – 148.
- [101] E. O. Martins, J. L. Geason, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1643 – 1645.
- [102] M. Brinkmann, *Dissertation* **1991**, Paderborn.
- [103] N. de Kimpe, L. D'Hondt, L. Moens, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3183 – 3208.
- [104] T. Eicher, L. F. Tietze, *Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [105] G. I. Georg, G. C. B. Harriman, S. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366 – 7368.
- [106] W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561 – 5568.
- [107] E. Marcantoni, M. Petrini, O. Polimanti, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561 – 3562.
- [108] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368 – 3370.
- [109] E. Nakamura, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3745 – 3755.
- [110] C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2497 – 2507.
- [111] D. Askin, C. Angst, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 622 – 635.
- [112] J. Inagana, Y. Sugimoto, T. Hanamoto, *New. J. Chem.* **1995**, *5*, 707 – 712.
- [113] H. C. Aspinall, N. Greeves, E. G. McIver, *J. Alloy. Compd.* **1998**, *277*, 773 – 776.

- [114] J. Collin, N. Giuseppone, P. Van de Weghe, *Coordin. Chem. Rev.* **1998**, *180*, 117 – 144.
- [115] Y. Nishiyama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *2*, 129 – 137.
- [116] K. Narakasa, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 601 – 604.
- [117] S. Murai, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Organom. Chem.* **1983**, *250*, 121 – 133.
- [118] K. I. Booker-Milburn, D. F. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *45*, 7291 – 7294.
- [119] S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6541 – 6544.
- [120] S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296 – 3298.
- [121] I. Ryu, M. Ando, A. Ogawa, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7192 – 7194.
- [122] H. Nakahira, I. Ryu, L. Han, N. Kambe, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 229 – 232.
- [123] K. Th. Wanner, F. Painter, *Liebigs Ann.* **1996**, *64*, 391 – 398.
- [124] K. Th. Wanner, F. Painter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 391 – 398.
- [125] K. Th. Wanner, C. Wolf, *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 799 – 802.
- [126] I. Brackenridge, R. McCague, S. M. Roberts, N. J. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1093 – 1094.
- [127] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 18. Auflage, Berlin **1990**.
- [128] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Edition, Pergamon Press, Oxford **1980**.
- [129] R. W. Spencer, T. F. Tam, T. Everton, V. J. Robinson, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5589 – 5597.
- [130] P. Meyer, J. Vaughan, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1554 – 1559.
- [131] A. Pernot, G. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1953**, 324.
- [132] M. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1891.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| $[\alpha]_D^{20}$ | spezifischer Drehwert bei 20 °C |
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Bn | Benzyl |
| c | Konzentration |
| d | Dublett |
| δ | chemische Verschiebung |
| ee | enantiomeric excess |
| EE | Essigsäureethylester |
| Et_2O | Diethylether |
| GC | Gaschromatographie |
| HED | Hydroxy-Ethylen-Dipeptid |
| HMPA | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography |
| IR | Infrarot |
| J | Kopplungskonstante |
| LAH | Lithiumaluminiumhydrid |
| LAN | Lipase aus <i>Aspergillus niger</i> |
| LCA | Lipase aus <i>Candida antarctica</i> |
| LCC | Lipase aus <i>Candida cylindracea</i> |
| LCR | Lipase aus <i>Candida rugosa</i> |
| Lit. | Literaturwert |
| LMM | Lipase aus <i>Mucor miehei</i> |
| LPC | Lipase aus <i>Pseudomonas cepacia</i> |
| LPS | Lipase aus <i>Pseudomonas species</i> |
| LPF | Lipase aus <i>Pseudomonas fluorescens</i> |
| LPP | Lipase aus <i>Porcine pankreas</i> |
| LRA | Lipase aus <i>Rhizopus arrhizus</i> |
| LRN | Lipase aus <i>Rhizopus niveus</i> |
| m | Multiplett |

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| NOE | Nuclear Overhauser Effekt |
| PDC | Pyridiniumdichromat |
| PE | Petrolether |
| Ph | Phenyl |
| PLE | Pig Liver Esterase |
| ppm | parts per million |
| <i>p</i> Tos- | <i>para</i> -Toluolsulfon- |
| q | Quartett |
| R _f | Ratio of fronts |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit |
| s | Singulett |
| t | Triplet |
| <i>t</i> Bu | <i>tertiär</i> -Butyl- |
| TBDMS | <i>tertiär</i> -Butyl-dimethylsilyl- |
| TBME | <i>tertiär</i> -Butyl-methylether |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS- | Trimethylsilyl- |