

**Hexestrolderivate als Trägermoleküle für die cytostatische
Wirkgruppe *cis*-Platin**

Vom Fachbereich Chemie und Chemietechnik
der Universität-Gesamthochschule Paderborn
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von

Uwe Höfker

aus Greven

Paderborn 1999

Referent: Prof. Dr. Karsten Krohn

Korreferent: Prof. Dr. Nikolaus Risch

Eingereicht am: 24. März 1999

Mündliche Prüfung am: 23. April 1999

Die vorliegende Arbeit wurde von April 1992 bis zum Dezember 1998 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs 13 der Universität Gesamthochschule Paderborn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Krohn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die Übertragung des überaus interessanten Themas, sowie für die großen Freiräume, die mir für eigene Ideen und Inspirationen gelassen wurden. Seine ständige Diskussionsbereitschaft und seine zahlreichen Impulse haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

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

Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die mich durch das angenehme Arbeitsklima, die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen unterstützt haben, bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt den Damen und Herren M. Borges, Dr. A. Dietrich, B. Krebs und Dr. B. Merla für ihre Unterstützung durch Rat und Tat.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Aspekte der Krebstherapie	1
1.2 Estrogen und Estrogenrezeptor	1
1.3 Das Trägerkonzept	3
1.4 Struktur-Wirkungsbeziehung	4
1.5 Der Hormon-Rezeptor-Komplex	5
1.6 Bekannte Hexestrolsynthesen	6
1.7 Estrogenrezeptoraffine Moleküle als <i>cis</i> -Platinliganden	10
2 THEMENSTELLUNG	12
3 DURCHFÜHRUNG	14
3.1 Vorgehen ohne Umlagerung	14
3.1.1 Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts	14
3.1.2 Benennung und Zuordnung der Diastereomere	16
3.1.3 Acetalspaltung zum Aldehyd 30	17
3.1.4 Synthese des Diamins 34 unter Beibehaltung der Methylschutzgruppe	18
3.1.5 Schutzgruppenwahl	20
3.1.6 Synthese des Iodids 40	22
3.1.7 Synthese des Diamins 34	22
3.1.8 Synthese des Diamins 44	23
3.1.9 Synthese des Polyethers 48	26
3.2 Umlagerung des Alkohols 26	27
3.2.1 Versuche zur Hydrogenolyse des Alkohols 26	27
3.2.2 Mechanismusvorschlag zur Umlagerung des Alkohols 26	32
3.2.3 Verkürzung der Synthese durch die Umlagerung	36
3.2.4 Synthese des Diamins 33	38

3.3 Untersuchungen zur Umlagerung	40
3.3.1 Syntheseversuch des reinen <i>anti</i> -Alkohols 26b	41
3.3.2 Oxidativer Aufbau des Aldehyds 59	44
3.3.3 Versuche zur Schützung des Diols 60	46
3.3.4 Schützen einer Modellverbindung	47
3.3.5 Reduktiver Aufbau des Aldehyds	48
3.3.6 Synthese des deuterierten Alkohols 69	50
3.3.7 Synthese und Umlagerung der Methylseitenkettenderivate	54
3.3.8 Synthese und Umlagerung des Derivats ohne Seitenkette	55
3.4 Darstellung des <i>cis</i> -Platinkomplexes	56
4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	57
5 ABKÜRZUNGEN	61
6 EXPERIMENTELLER TEIL	62
6.1 Allgemeines	62
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	64
7 LITERATUR	111

1 Einleitung

1.1 Aspekte der Krebstherapie

Eines der bedeutendsten Probleme der Medizin ist die Bekämpfung bösartiger Tumore. Das chirurgische Entfernen von Tumoren allein bietet oft keine sichere Heilungschance. Die Behandlung von Metastasen kann durch Bestrahlung oder Chemotherapie vorgenommen werden. Im Unterschied zu den Infektionskrankheiten, die durch körperfremde Organismen hervorgerufen werden, müssen in der Chemotherapie von Krebserkrankungen körpereigene Zellen abgetötet werden. Deshalb ist in der Behandlung der Krebserkrankungen durch Cytostatika die Selektivität ein schwieriges Problem. Die in der Chemotherapie verwendeten Cytostatika lassen sich im wesentlichen in Alkylantien, Enzymhemmer und DNS-Interkalatoren einteilen¹. So unterschiedlich die chemische Natur dieser Verbindungen und die damit verbundene schädigende Wirkung auf Zellstoffwechsel, Proteinbiosynthese oder DNS-Replikation auch ist, sie resultiert stets in einer Behinderung des Zellwachstums, respektive der Zellteilung. Dabei machen diese Cytostatika keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen gesunden und malignen Zellen. Der dennoch beobachtbare klinische Erfolg der Chemotherapie beruht oft lediglich auf einer größeren Anfälligkeit schnell wachsender Krebszellen gegenüber toxischen Einflüssen. Diese alleinige Unterscheidung zwischen gesundem und malignem Gewebe durch die erhöhte Vermehrungsfähigkeit der Tumorzellen ist häufig ungenügend und erzwingt oft den Abbruch einer Chemotherapie aufgrund zu starker Nebenwirkungen.

1.2 Estrogen und Estrogenrezeptor

Eine weitere chemotherapeutisch verwendete Methode ist die Hormonbehandlung. Die Möglichkeit, eine größere Selektivität zu erreichen,

bietet sich durch die Organ- bzw. Gewebespezifität der Hormone, die durch das Vorhandensein spezifischer Hormonrezeptoren zu erklären ist. Als erster dieser Hormonrezeptoren wurde der Estradiolrezeptor nachgewiesen². Es handelt sich dabei um ein Protein, das nur in den Zellen der Erfolgsorgane des Estradiols vorkommt. Über die Lokalisation des Estradiolrezeptors gibt es verschiedene Theorien: Zunächst wurde der Standort ausschließlich im Cytoplasma vermutet³, später wurde postuliert, daß der unbesetzte Estradiolrezeptor im Kern lokalisiert ist und lediglich während des Transports vom Ort der Biosynthese im Cytoplasma in den Zellkern frei beweglich ist^{4,5}. Die Aktivierung des Rezeptors durch Estrogene wird dadurch erklärt, daß der Rezeptor durch hydrophobe Wechselwirkung mit nukleären Komponenten verbunden ist. Bei der Bildung des Estrogen-Rezeptor-Komplexes wird die Rezeptorkonformation verändert und die Bindung an Kernbestandteile stabilisiert. Durch Wechselwirkung mit der DNA werden die estrogenen Effekte verursacht⁶.

Wachstum und Funktion von Mamma und Uterus sind estradiolabhängig. Tumore, die aus diesen Organen hervorgehen, können ihre Hormonabhängigkeit für längere Zeit behalten und sind in diesem Zeitraum hormonell beeinflußbar. Aufbauend auf den grundlegenden Arbeiten von Koreman⁷ konnten Jensen et. al. estrogenbindene Proteine (EBP) im Mammakarzinom nachweisen, sie wurden bei 82 % der Primärtumoren und bei 70 % der Metastasen gefunden⁸. Durch hormonelle Behandlung der Mammakarzinome kann eine Wachstumsverzögerung, jedoch keine den Cytostatika entsprechende toxische Wirkung erzielt werden. Durch Vergabe von sogenannten Antiestrogenen wie dem Tamoxifen wird der Rezeptor besetzt, ohne daß die hormoninduzierte Wachstumsstimulierung eintritt. Auch wird bei 2 – 10 % der Mammakarzinompatienten durch Antiestrogenvergabe das Tumorwachstum stimuliert statt gehemmt⁸.

1.3 Das Trägerkonzept

Aus diesen Tatsachen resultieren zahlreiche Versuche, natürliche und synthetische Estrogene als Träger für cytostatische Wirkgruppen zu verwenden^{9,10,11}, da hier nicht nur eine Anregung zum Zellwachstum verhindert, sondern versucht wird, Zellen bei ihrer Vermehrung abzutöten^{12,13,14}. Der Hormonrezeptor soll als Akkumulator und zellinternes Transportsystem für cytostatische Wirkgruppen fungieren^{15,16}. Ein Spacer ist eventuell notwendig, da eine direkt am Träger angebrachte Wirkgruppe die Bindungsfähigkeit des Carriers zum Rezeptor zu stark herabsetzt (**Abb. 1**).

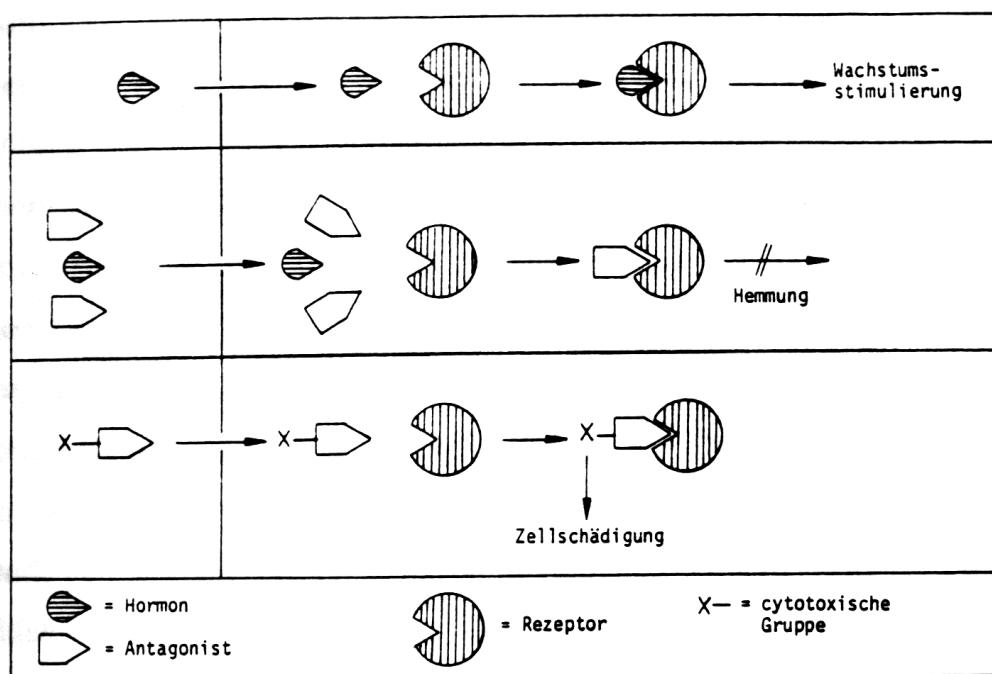


Abb. 1: Schema des Trägerkonzeptes³⁶.

1.4 Struktur-Wirkungsbeziehung

Um die Carrierwirkung zu erzielen ist es notwendig zu ermitteln, inwieweit eine Derivatisierung des Hormons ohne wesentliche Beeinträchtigung der Rezeptoraffinität möglich ist. Es ist also wichtig zu ergründen, welche Strukturelemente bei der Ausbildung des Hormon-Rezeptor-Komplexes bedeutend sind. Die folgende Abbildung zeigt die natürlichen Estrogene Estradiol (**1**) und Estron (**2**) im Vergleich zu den synthetischen estrogenrezeptoraffinen Substanzen Hexestrol (**3**) und Diethylstilbestrol (**4**).

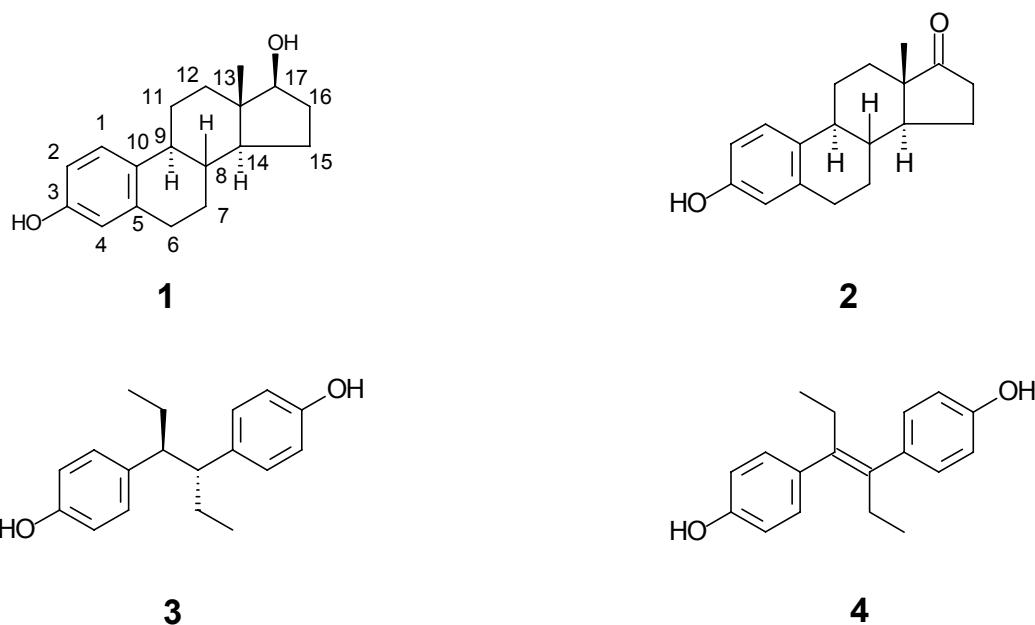


Abb. 2: Natürliche und synthetische Estrogene.

Aus den Untersuchungen von Zeelen et al.¹⁷ am Estradiol folgt, daß der Verlust der OH-Gruppe an C-3 bzw. C-17 zu einem Rückgang der Rezeptoraffinität auf 3 bzw. 3.4 % im Vergleich zum Estradiol führt. Der Verlust der Aromatizität des Ringes A reduziert die Rezeptoraffinität auf 5 %. Die Substitution der Protonen an den Positionen 1, 2 und 15 durch eine Methylgruppe führte zu einem Bindungsverlust von bis zu 85 %. Die

Einführung einer Methylgruppe an Position 11- β führte zu einem Bindungsverlust von nur 35 %, während sie an Position 7- α zu einem Plus von 4 % führte. Es werden diejenigen Substitutionen besser toleriert, welche sich in größerer Entfernung bzw. nicht im selben Ring wie die OH-Gruppen befinden. Weitere Derivatisierungen an der 7- α -Position führten zu folgenden Bindungsaffinitäten:

Substituenten an 7- α -Position von 1	relative Bindungsaffinität zu 1
H	100.0 %
CH ₃	104.0 %
OH	0.9 %
CH ₂ OCH ₃	28.0 %

Tab. 1: Relative Bindungsaffinitäten unterschiedlicher an Position 7- α substituierter Estradiol-derivate.

Die Ergebnisse für Derivatisierungen an der 11- β -Position sind mit denen der 7- α -Position vergleichbar.

1.5 Der Hormon-Rezeptor-Komplex

Die vorangegangenen Daten lassen somit folgendes schematisches Denkmodell¹⁸ für den Hormon-Rezeptor-Komplex vermuten.

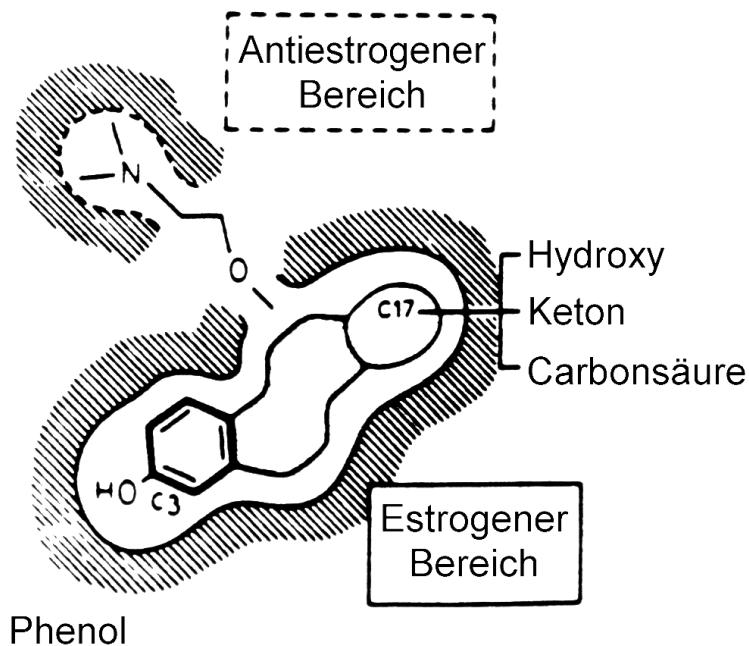


Abb. 3: Modell des Estrogenrezeptors³⁶.

Das Hormon ist vom Rezeptor umgeben und die polaren OH-Gruppen an C-13 und C-17 und der aromatische Ring A sind Voraussetzung für die Bindung an den Rezeptor. Weiter ist ein lipphiler Zwischenteil vorhanden, an den über einen lipophiles Verbindungsstück bzw. Spacer eine cytostatische Wirkgruppe angekoppelt werden kann. Arbeiten von Kulikowski und Krohn mit Diethylstilbestrolderivaten^{16,19,20} zeigen, daß dieses Modell einer Verfeinerung bedarf. Der geringe Bindungsabfall bei Einführung kleiner lipphiler Gruppen in der 17- α -Position kann durch Annahme einer zusätzlichen hydrophoben Tasche des Estrogen-Rezeptors in der entsprechenden Region erklärt werden.

1.6 Bekannte Hexestrolsynthesen

Da Hexestrol eine höhere Affinität zum Estradiolrezeptor aufweist und die Chemie zur Anbringung von Seitenketten weniger aufwendig als beim

Estradiol ist, wurde als estrogenrezeptoraffiner Grundkörper Hexestrol gewählt. Weitere Vorteile des Hexestrols sind der geringere Preis im Vergleich zu den Naturstoffen Estradiol und Estron. Zudem kann hier im Gegensatz zum Diethylstilben die Problematik der Doppelbindungs isomerie vermieden werden.

Es sind in der Literatur mehrere Wege zur Synthese von Hexestrolderivaten bekannt. Einige der bekannteren seien hier vorgestellt. Schönberger et al.¹⁷ bauen mit Hilfe der McMurry-Reaktion^{21,22} und nachfolgender Hydrierung symmetrische, am aromatischen Ring substituierte Hexestrolderivate auf (**Abb. 4**). Die anschließende Spaltung der Methoxygruppen erfolgt mit Bortribromid.

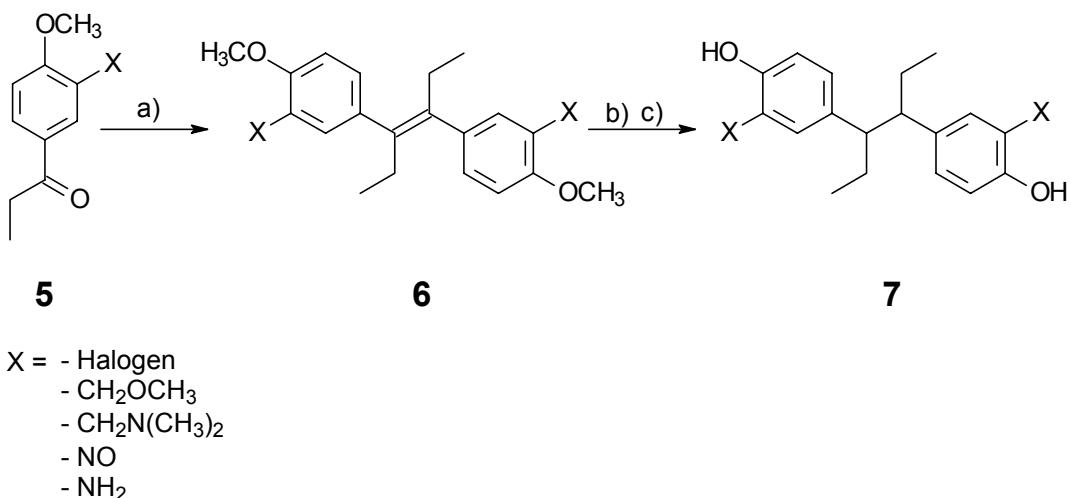


Abb. 4: Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts nach Schönberger.

a) TiCl_4 , Zn ; b) H_2/Pd ; c) BBr_3 .

Hamacher et al. substituierten Hexestrol sowohl am aromatischen Ring²³ als auch in der Seitenkette. Zur Einführung einer cytotoxischen Gruppe in der Seitenkette wird das Molekül totalsynthetisch durch Umsetzung von 4-Methoxybenzaldehyd (**8**) mit 4-Methoxybenzylcyanid (**9**) in 84 %-iger Ausbeute zu 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-acrylnitril (**10**) aufgebaut²³. Die anschließende Grignardreaktion mit Ethylmagnesiumbromid liefert die

Ausgangsverbindung **11** für weitere Synthesen, wobei die durch Umwandlung der Cyanogruppe angebrachten funktionellen Gruppen direkt an der Benzylposition gebunden sind (**Abb. 5**).

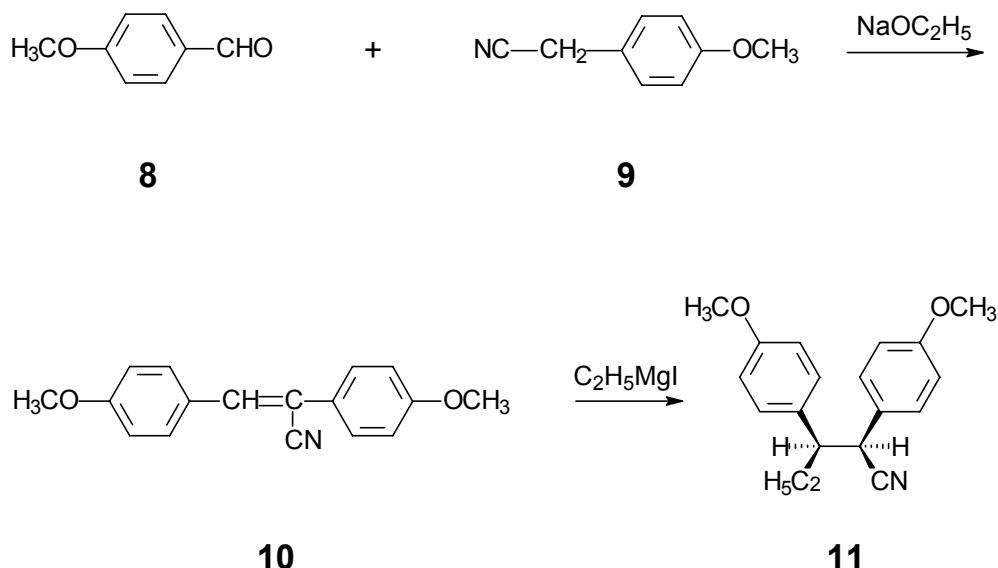


Abb. 5: Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts nach Hamacher

Katzenellenbogen et al.²⁴ beschritten zwei unterschiedliche Synthesewege, um eine Funktionalisierung der Seitenkette zu ermöglichen. Der Weg 1 geht ebenso wie Krohn und Hemme²⁵ von dem käuflichen Desoxyanisoin (**12**) aus. Die Ethylgruppe wird durch Umsetzung mit $\text{NaH}/\text{Ethyliodid}$ und die funktionalisierte Seitenkette durch Reformatsky-Reaktion unter Verwendung von Bromessigsäuremethylester und Zink unter Erhalt von 3-Hydroxy-3,4-bis-(4-methoxyphenyl)-hexansäuremethylester eingeführt. Dieses Molekül wird durch Thionylchlorid in Pyridin in ein Stilben übergeführt, welches nach anschließender Hydrierung den Ester **13** liefert (**Abb. 6**).

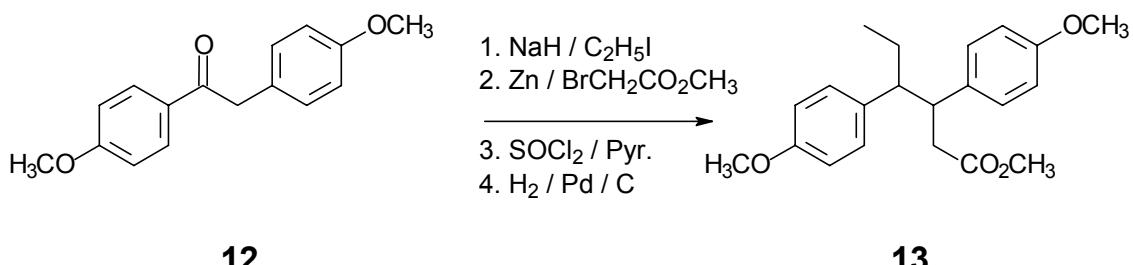
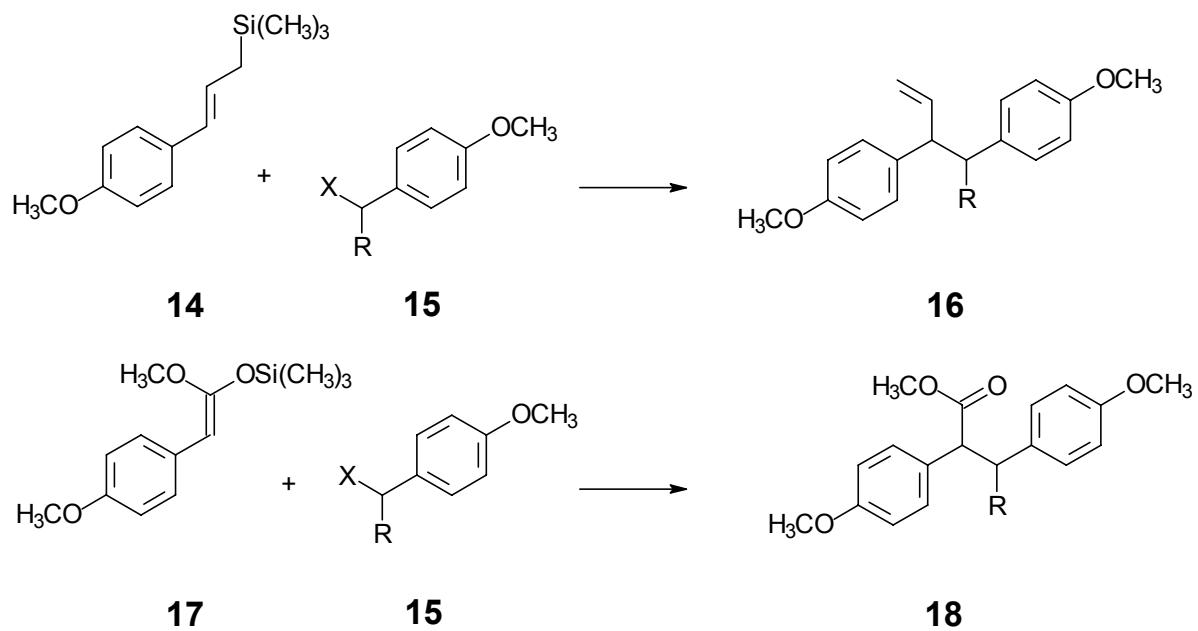


Abb. 6: Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts nach Katzenellenbogen.

Auf einem zweiten Syntheseweg werden Allylsilane bzw. Silylketenacetale mit entsprechenden Elektrophilen in Gegenwart von Lewissäuren gekoppelt²⁶ (Abb. 7).



X= I, Br

Abb. 7: Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts mit Allylsilanen.

Diese Synthese bietet die Möglichkeit auch im Aromatenbereich unsymmetrisch substituierte Hexestrole zu synthetisieren. Beide Wege führen

allerdings zu Produkten, bei denen sich, ebenso wie bei Hamacher, die funktionellen Gruppen direkt an der Benzylposition befinden.

1.7 Estrogenrezeptoraffine Moleküle als *cis*-Platinliganden

Aus klinischen Studien ist bekannt, daß der Estrogenrezeptorgehalt menschlicher Mammatumore zwischen 3000 – 10000 Rezeptoren pro Zelle beträgt²⁷.

Diese Konzentration ist nach Katzenellenbogen²⁸ zu gering, um das Tumorwachstum durch Hemmung der an der Nucleotidbiosynthese beteiligten Enzyme zu beeinflussen. Das geeignete Target ist die DNA, denn durch ungefähr 1000 – 10000 DNA-intrastrand-crosslinks kann das Absterben einer Tumorzelle erreicht werden²⁷. Da bei dem in der Chemotherapie sehr erfolgreichen *cis*-Diamindichloroplatin-(II) (Cisplatin) als primäres Ziel die chromosomale DNA^{29,30,31} angenommen wird, wurden mehrere *cis*-Platin-komplexe mit Liganden synthetisiert, welche an den Estrogenrezeptor binden (**Abb. 8**). Beispiel sind einige Derivate des Platinkomplexes **19**^{27,32,33,34} mit zum Teil mehreren Substituenten am Phenylring. So ist z. B. der Komplex **19** mit R = OH, ein wirksames Estrogen, da die Estrogenrezeptoraffinität des freien Liganden auch nach der Komplexierung zum Platinkomplex erhalten bleibt^{32,33,34}. Ein ähnliches Prinzip wurde beim Platinkomplex **20** angewendet. Die komplexbildende Malonsäure wurde mit Ethylmethylstilben substituiert, das eine estrogenähnliche Aktivität zeigt³⁵.

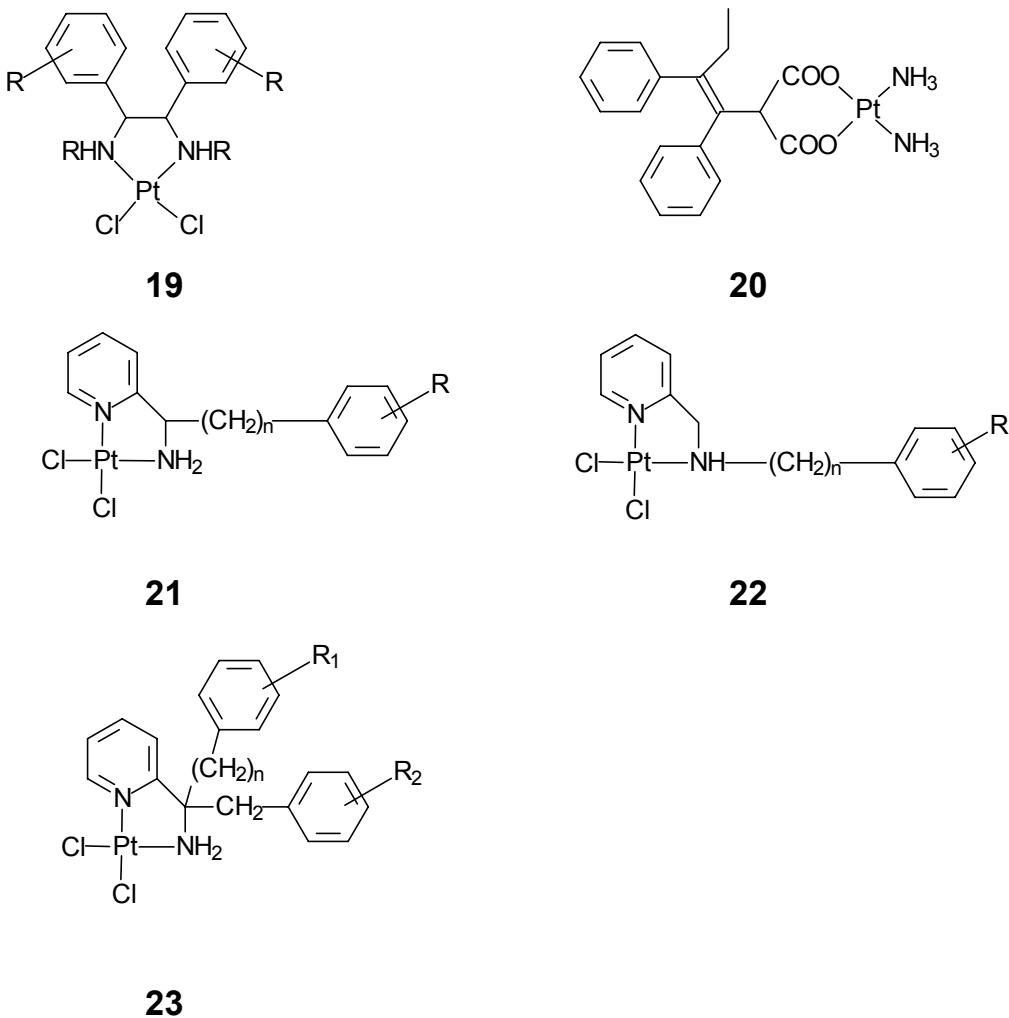


Abb. 8: *cis*-Platinkomplexe mit estrogenrezeptoraffinen Liganden.

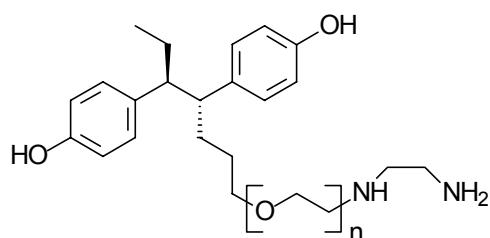
Aus der Reihe der Pyridinring-enthaltenden *cis*-Platinkomplexe⁶ zeigten die Komplexe des Typs **23** mit R₁ = 2,6-Cl₂-4-OH und R₂ = 2,6-Cl-4-OH bzw. 2,6-Me₂-4-OH die deutlichsten Hinweise auf eine selektive Anreicherung im rezeptorenenthaltenden Tumorgewebe. Problematisch ist, daß die Komplexierung des Liganden zum *cis*-Platinkomplex meist eine starke Reduzierung der Rezeptoraffinität zur Folge hat. Bei den oben gezeigten *cis*-Platinkomplexen ist versucht worden, das Carrierprinzip anzuwenden; es ist aber zu beachten, daß die cytostatische Wirkgruppe *cis*-Platin ohne einen Spacer an das estrophile Trägermolekül gebunden ist.

2 Themenstellung

Die vorangegangenen Überlegungen lieferten den Ansatzpunkt für diese Arbeit. Es sollte ein estrophiles Trägermolekül über einen Spacer mit der cytostatischen Wirkgruppe *cis*-Platin gekoppelt werden. Günstige Voraussetzungen für eine flexible Synthese boten in Anlehnung an K. Krohn, C. Hemme²⁵ und H. Müller¹ sowie M. Preiß³⁶ Hexestrolderivate mit einer C₃-Seitenkette. Bei dieser Verbindung sind die Forderungen nach freier OH-Funktion und Anknüpfung des Spacers in günstiger Position an dem estrophilen Träger gleichermaßen berücksichtigt. Ein weiterer Vorteil der Hexestrolderivate besteht darin, daß hier keine Doppelbindungsisonomie wie bei den Diethylstilbestrol-Derivaten auftritt. Zudem handelt es sich um ein aus einfachen Bausteinen zugängliches Molekül, so daß nicht von den verhältnismäßig teuren Naturstoffen wie Estradiol oder Estron ausgegangen werden muß. Bei den bisherigen *cis*-Platinkomplexen mit estrophilen Liganden wurde der Ligand ohne Spacer zur *cis*-Platinwirkgruppe komplexiert.

Um mit der DNA reagieren zu können, muß die funktionelle Gruppe sterisch verfügbar sein. Sie muß also aus dem Komplex, den der Rezeptor mit dem estrophilen Träger bildet, über einen genügend langen Spacer herausragen¹⁹. Tatsächlich scheinen viele Verbindungen, bei denen eine cytostatische Wirkung nachgewiesen wurde, als Rezeptorgifte zu reagieren; ein Effekt also, der diese Stoffklasse physiologisch in die Nähe der allerdings kompetitiv wirkenden Antiestrogene rückt³⁷. Diese Überlegungen lassen vermuten, daß der Einsatz von Estrogenen zum Transport cytotoxischer Wirkgruppen nur dann Erfolg haben kann, wenn durch einen längeren Spacer für ausreichenden Abstand zwischen Träger und Wirkgruppe gesorgt wird. Bei der Untersuchung der Rezeptoraffinität verschiedener Diethylstilbestrol-derivate stellte Kulikowski schon bei einer Butyl- statt einer Ethylseitenkette einen starken Bindungsrückgang zum Estrogenrezeptor fest¹⁹. Aufgrund dieser Beobachtung sollten sauerstoffhaltige Seitenketten (**Abb. 9**) als Spacer

verwendet werden. Ein geringerer Bindungsabfall bei der Verwendung von Polyetherketten als Spacer könnte auf eine geringe Knäuelbildung durch Hydratisierung der Etherbrücken zurückzuführen sein. Aufbauend auf der Arbeit von M. Preiß³⁶ sollte der Syntheseweg zu Hexestrolderivaten mit Polyetherketten auf Verkürzungsmöglichkeiten untersucht werden. Die von M. Preiß³⁶ ausgearbeitete Synthese benötigt im Vergleich zu den Synthesen anderer estrophiler Substanzen (siehe Kap. 1.6) erheblich mehr Syntheseschritte, unter anderem auch durch einen notwendigen Schutzgruppenwechsel. Zudem sollte die zur Komplexierung zum *cis*-Platinkomplex notwendige Ethyleniaminfunktion angebracht werden.



24

Abb. 9: Estrophile Liganden

3 Durchführung

3.1 Vorgehen ohne Umlagerung

3.1.1 Aufbau des Hexestrolgrundgerüsts

Das Verfahren zur Synthese des Hexestrolgrundgerüsts konnte von M.Preiß³⁶ übernommen werden. Als Ausgangsmaterial zur Synthese der Hexestrol-derivate diente das käufliche Desoxyanisoin **12**. Es wird in trockenem DMF mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan in einer Ausbeute von 86 % zum Acetal **25** umgesetzt. Durch die anschließende Grignardreaktion mit Ethylmagnesiumbromid wird die Ethylseitenkette eingeführt. Der resultierende Alkohol **26** wird in guter Ausbeute (94 %) mit einem Diastereomerenverhältnis von 8 : 1 zugunsten der *syn*-Form **26a** erhalten (Abb. 10). Auf die Thematik der Beeinflussung dieses Diastereomerenverhältnisses wird in den Kapiteln 3.2 und 3.3 eingegangen.

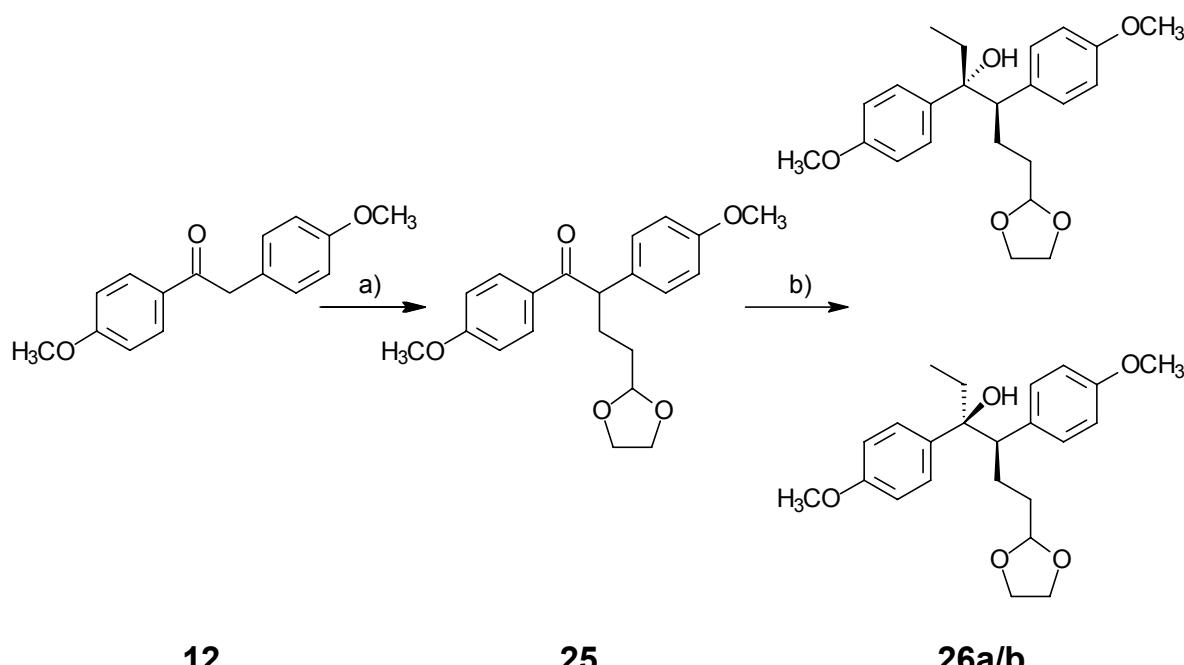


Abb. 10: Einführung der Seitenketten.

a) NaH, 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan, DMF; b) EtMgBr, Ether/THF.

Das Diastereomerengemisch des Alkohols **26a/b** wurde ohne weitere Reinigung zur Eliminierung der Hydroxygruppe mit Methansulfonsäurechlorid und DMAP in trockenem Dichlormethan eingesetzt. Das entstehende Gemisch aus Styrol- **27** und Stilbenderivat **28** wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Hydrierung der Olefine zum gesättigten Hexestrolderivat **29** gelang mit Pd/C selbst bei 90 bar und 70 °C nicht. Erst bei der Verwendung von PtO₂ als Katalysator erfolgte die Hydrierung bei 3 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute.

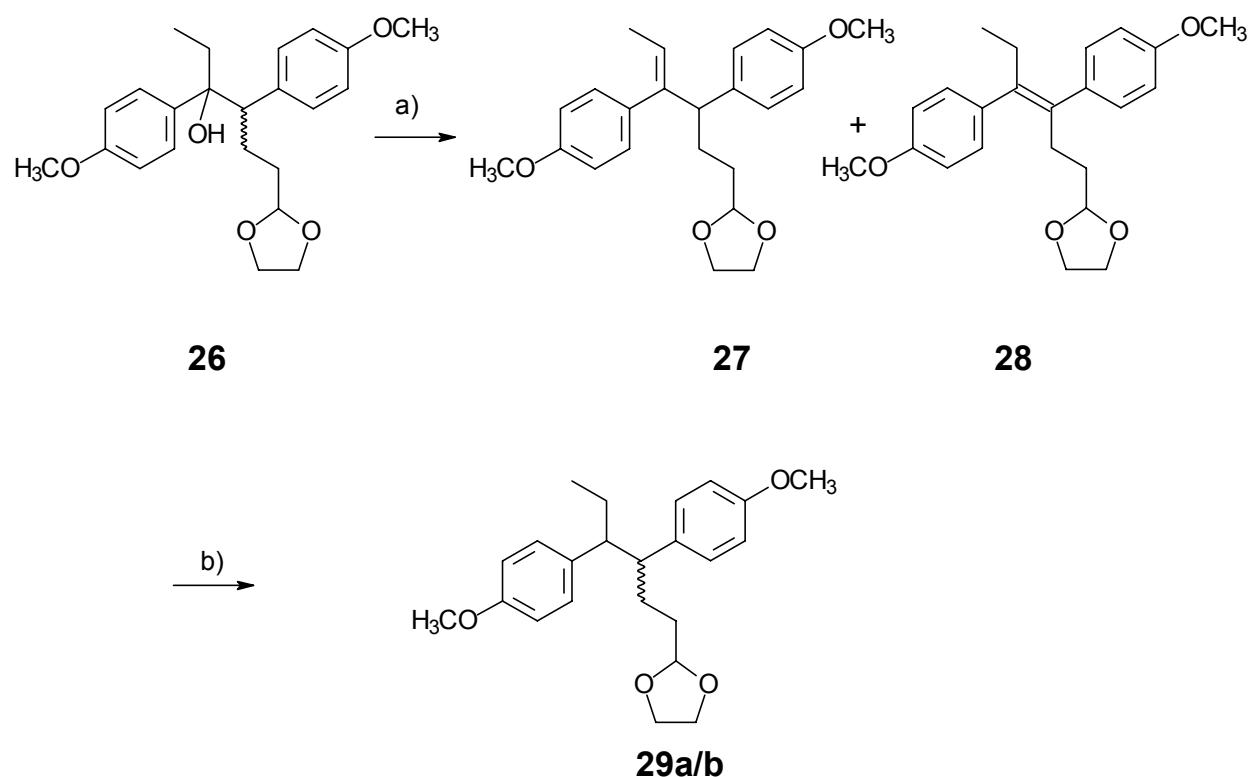


Abb. 11: Synthese des Acetals **29a/b**.

a) MeSO₂Cl, DMAP, CH₂Cl₂; b) H₂, PtO₂, CH₂Cl₂.

Das Hydrierungsprodukt **29** fiel in einem Diastereomerenverhältnis von 45 : 55 *syn:anti* an. Aus dem Gemisch ließ sich die *anti*-Verbindung **29b** durch Kristallisation aus Ether gewinnen. Da es sich bei der *anti*-Form wie beim

meso-Hexestrol um die biologisch aktive Form handelt, wurden die weiteren Synthesen mit diesem racemischen Diastereomeren **29** durchgeführt.

3.1.2 Benennung und Zuordnung der Diastereomere

Die auf der Grundlage der *erythro/threo*-Nomenklatur früher^{1,36} verwendete Konfigurationszuordnung der Diastereomere, wird hier durch die modernere *syn/anti*-Nomenklatur^{38,39} ersetzt. Die aromatischen Ringe werden als Substituenten an der Heptylkette betrachtet. Die früher mit *erythro* beschriebenen Derivate werden jetzt als *anti*-konfiguriert bezeichnet. Es handelt sich dabei immer um ein racemisches Gemisch mit einer *R,S* und *S,R* Anordnung der beiden Chiralitätszentren (**Abb. 13**). Die mit *threo* beschriebenen Substanzen werden entsprechend als *syn*-konfiguriert bezeichnet und sind ein racemisches Gemisch mit einer *R,R* und *S,S* Anordnung (**Abb. 12**). Diese Konfigurationen werden hier am Beispiel des bereits von M. Preiß dargestellten Acetals **29a/b** verdeutlicht³⁶.

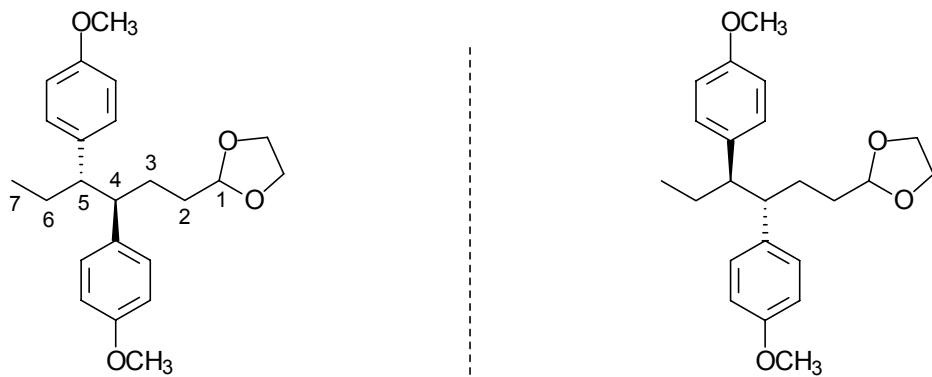


Abb. 12: *anti*-Acetal **29b**, *4R,5S* und *4S,5S*-Konfiguration, früher mit *erythro* bezeichnet.

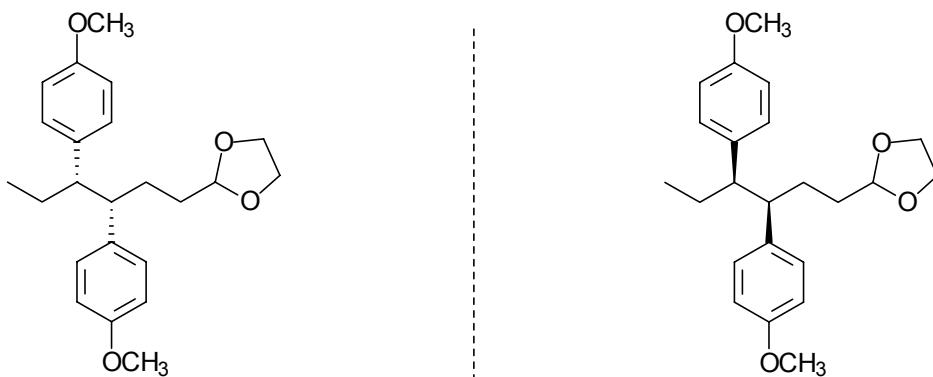


Abb. 13: *syn*-Acetal 29a, *S,S* und *R,R*-Konfiguration, früher mit *threo* bezeichnet.

Im weiteren Text wurde die in der Literatur^{1,36} übliche Darstellung für die Diastereomeren mit den Phenylringen in der Waagrechten gewählt (Abb. 14).

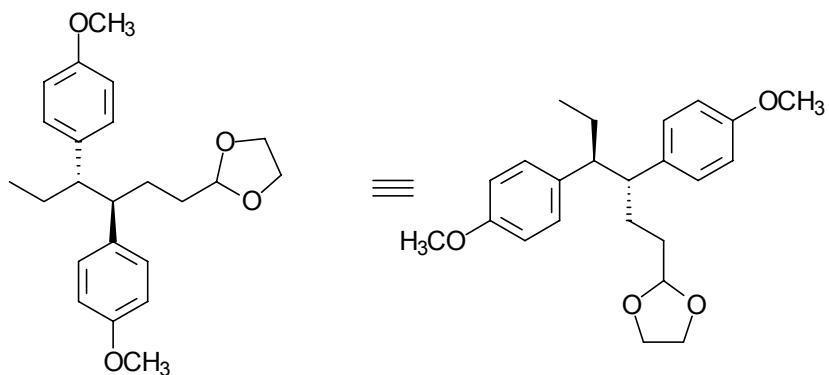


Abb. 14: *anti*-Acetal 29b

3.1.3 Acetalspaltung zum Aldehyd 30

Die Acetalspaltung an 29b wurde in Aceton mit 6 N Salzsäure durchgeführt und ergab in einer Ausbeute von 91 % den Aldehyd 30.

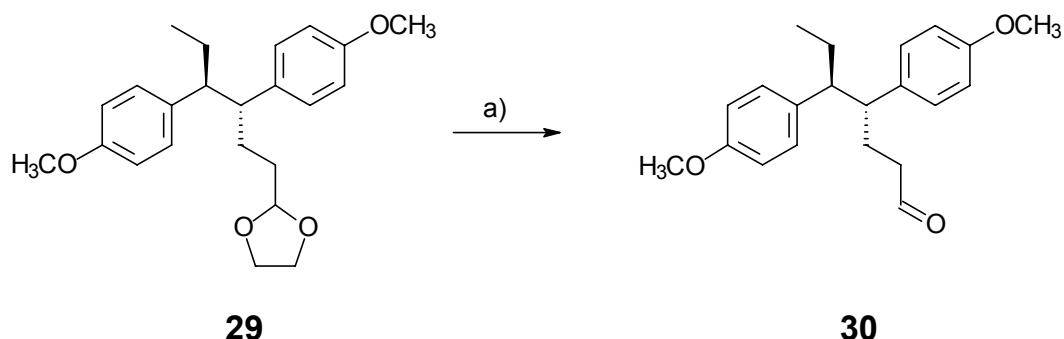


Abb. 15: Acetalspaltung zu 30.

a) 6 N HCl, Aceton.

3.1.4 Synthese des Diamins 34 unter Beibehaltung der Methylschutzgruppe

Die zu synthetisierenden Liganden enthalten neben der Phenolschutzgruppe weitere nichtaromatische Etherfunktionen, was möglicherweise zu unerwünschten Spaltungsreaktionen bei der abschließenden Freisetzung der Phenolgruppen führen würde.

Da auch das Diamin **34** ohne Etherbrücken synthetisiert werden sollte, war für die Synthese diesen Liganden kein Schutzgruppenwechsel notwendig. Um eine Ankopplung der Ethylendiamingruppe zu ermöglichen, wurde der Aldehyd **30** mit LAH zum Alkohol **31** reduziert und dieser dann mit dem Scheffoldreagenz⁴⁰ in 92 %-iger Ausbeute in das Iodid **32** übergeführt.

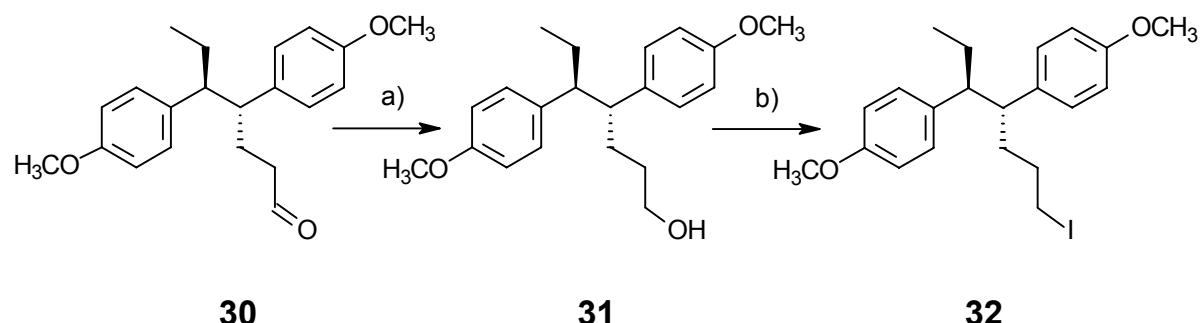


Abb. 16: Synthese des Iodids 32.

a) LAH, THF; b) Scheffoldreagenz, THF.

Als eine Möglichkeit zur Einführung der zur Komplexierung zum *cis*-Platinkomplex notwendige Ethylendiamingruppe bot sich die Substitution des Iodids durch Ethylendiamin an. Dieses Vorgehen ließ aber auch eine Mehrfachalkylierung des Ethylendiamins befürchten. Lösen des Iodides **32** in Ethylendiamin und Erhitzen auf 70 °C ergab jedoch das monoalkylierte Amin **33** in 86 %-iger Ausbeute. Durch die Verwendung von Ethylendiamin als Lösungsmittel war ein genügend großer Überschuß des Ethylendiamins sichergestellt und es wurde keine Mehrfachalkylierung beobachtet. Bei der anschließenden Freisetzung der Phenolgruppen durch Bortribromid bereitete die Aufarbeitung Schwierigkeiten. Die Löslichkeit des Amins **34** in Wasser war so hoch, daß eine wäßrige Aufarbeitung große Ausbeuteverluste bedeutet hätte. Das gleichzeitige Vorhandensein von Phenol- und Amingruppen ließ eine zwitterionische Salzstruktur vermuten und Vorversuche mit kieselgel- bzw. aluminiumoxidbeschichteten DC-Folien zeigten einen sehr starken Tailingeffekt. Das Aufarbeiten des Reaktionsgemisches durch mehrfaches Versetzen mit trockenem Methanol zur Beseitigung der Borverbindungen als Borsäuremethylester und Abdampfen des Lösungsmittels führte jedoch zum ausreichend reinen Phenolamin **34**.

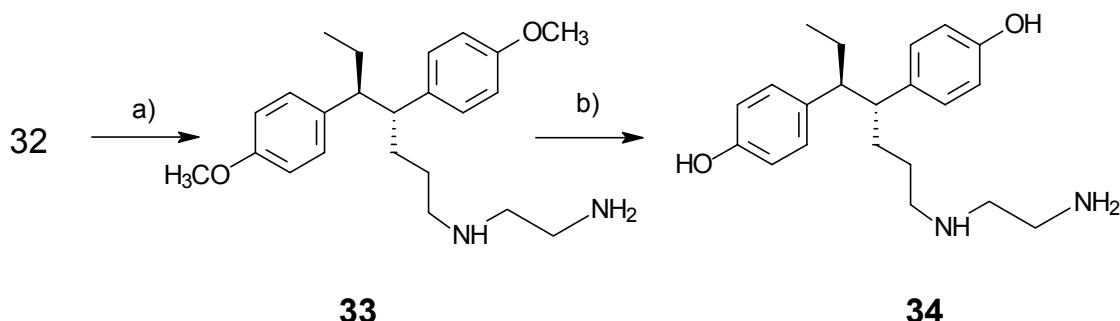


Abb. 17: Einführung der Ethyleniaminfunktion.

a) Ethylenediamin; b) BBr_3 , CH_2Cl_2 .

3.1.5 Schutzgruppenwahl

3.1.5.1 Problematik der Methylether als Schutzgruppe

Zur Darstellung von Liganden für die *cis*-Platin-Komplexe mit Etherbrücken zwischen dem Hexestrollderivat und der Ethyleniamingruppe ist die Verwendung der stabilen Methylether als Schutzgruppe problematisch. Die am Ende des Syntheseweges notwendige Freisetzung der Phenolgruppen bedarf dann drastischer Bedingungen. Von Müller¹, Kulikowski¹⁹ und Preiß³⁶ wurde zur Spaltung der Methylether Bortribromid eingesetzt. Der Nachteil dieses Vorgehens ist aber, daß weitere im Zielmolekül vorhandene Ethergruppen ebenfalls gespalten werden. Aus diesem Grund wurde ein Schutzgruppenwechsel zu den Benzylethern vorgenommen, die sich mit Pd/C hydrogénolytisch abspalten lassen. Ein weiterer Vorteil der Benzylether ist die sehr einfache Aufarbeitung nach einer Abspaltung der Schutzgruppe. Da bei einer Hydrierung nahezu quantitative Ausbeuten zu erwarten sind, genügt ein einfaches Abfiltrieren des Katalysators.

3.1.5.2 Einführung der Benzylschutzgruppen

Um Nebenreaktionen bei der Freisetzung der Phenolgruppen zu vermeiden wird der Aldehyd **30** nach Jones⁴¹ mit CrO₃ mit sehr guter Ausbeute (96 %) zur Säure **35** oxidiert. Die Methylether werden daraufhin mit Bortribromid zur *anti*-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-1-heptansäure (**36**) gespalten (**Abb. 18**).

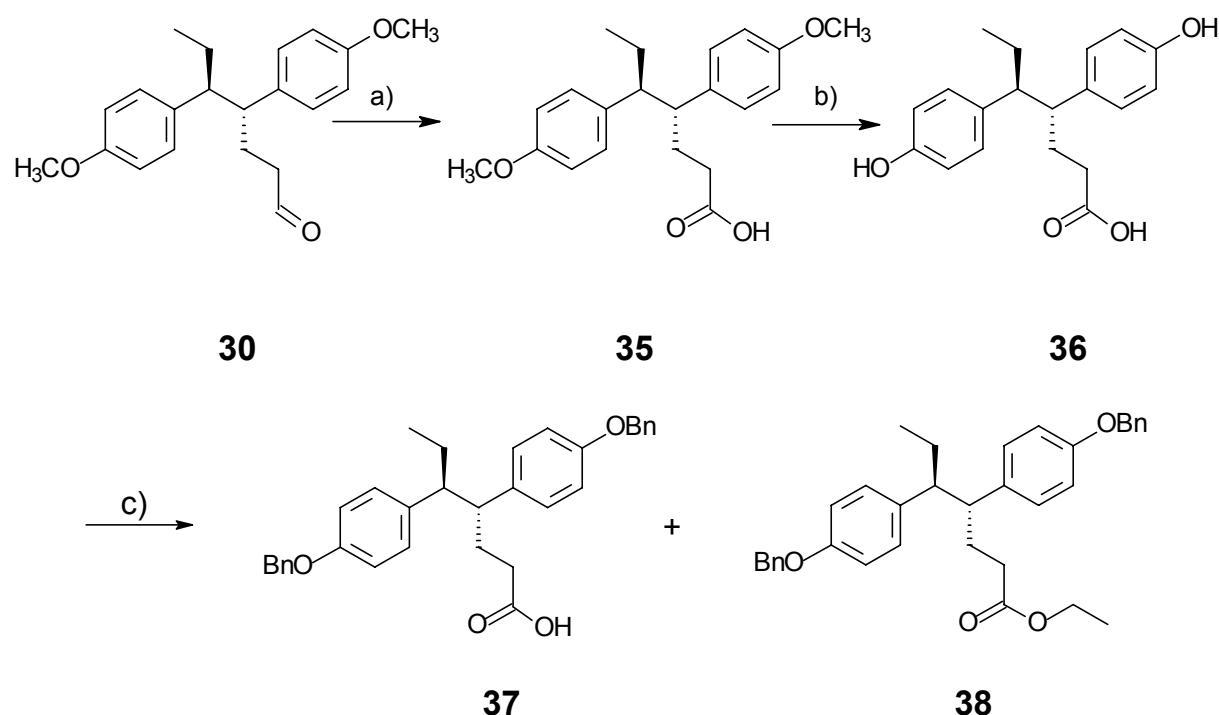


Abb. 18: Schutzgruppenwechsel zu den Benzylethern.

a) CrO_3 , H_2SO_4 , Aceton; b) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; c) NaOEt , BnBr , EtOH .

Die anschließende Einführung der Benzylschutzgruppen wurde selektiv durch Umsetzung mit Benzylbromid und Natriummethanolat vorgenommen und ergab ein Gemisch der freien Säure **37** und des entsprechenden Ethylesters **38**.

3.1.6 Synthese des Iodids 40

Das Gemisch aus freier Säure **37** und dem Ethylester **38** wurde mit LAH zum Alkohol **39** reduziert. Zur Anknüpfung der gewünschten Seitenketten wurde der Alkohol **39** mit Dicyclohexylcarbodiimidiumiodid⁴⁰ in das Iodid **40** übergeführt (Abb. 19). Das Iodid **40** ist eine wertvolle Schlüsselverbindung, da an ihr verschiedene Gruppen angekoppelt werden können und aufgrund der Benzylschutzgruppen keine unerwünschten Nebenreaktionen bei der Freisetzung der Phenolgruppen zu erwarten sind.

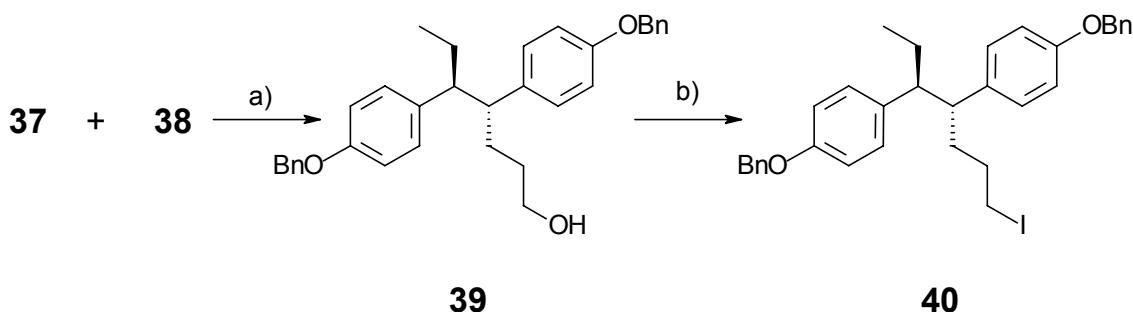


Abb. 19: Synthese des Iodids **40**.

a) LAH, THF; b) Scheffoldreagenz, THF.

3.1.7 Synthese des Diamins **34**

Da bei der Abspaltung der Benzylether keine unerwünschten Nebenprodukte zu erwarten waren und die Aufreinigungsproblematik für das freie Diamin **33** noch nicht befriedigend gelöst war, wurde das freie Phenolamin **34** zusätzlich zur Darstellung über das methylgeschützte Iodid **32** (Abb. 17), auch über das benzylgeschützte Iodid **40** synthetisiert. Analog zur Synthese des methylgeschützten Diamins **33** (Abb. 18) wurde auch hier durch Lösen des Iodids **40** in Ethylendiamin und Erhitzen auf 70 °C die Ethylendiamingruppe zum Diamin **41** eingeführt. Die etwas bessere Ausbeute von 89 % im Vergleich zu 86 %

beim Diamin **33** lässt sich durch die geringere Wasserlöslichkeit und das günstigere Kristallisierungsverhalten des benzylgeschützten Diamins **41** im Vergleich zum methylgeschützten Diamin **33** und somit geringeren Verlusten bei der Aufarbeitung erklären. Die Spaltung der Benzylether mit H_2 Pd/C ergab quantitativ das Phenolamin **34** (Abb. 20). Dieses Phenolamin wurde mit Hilfe des zuvor beschriebenen Synthesewegs in geringere Reinheit erhalten (siehe Kap.3.1.4)

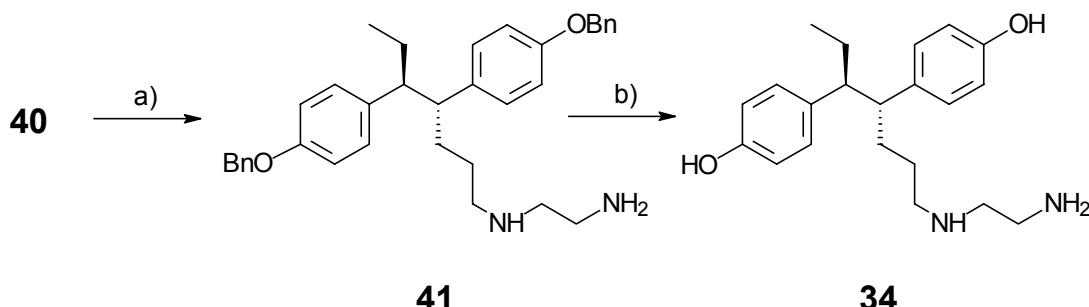


Abb. 20: Synthese des Phenolamins über benzylgeschützte Vorstufen.

a) Ethylenediamin, b) H_2 , Pd/C, Ethanol.

3.1.8 Synthese des Diamins **44**

Zum Aufbau des Liganden **24** mit einer Etherbrücke boten sich zwei Vorgehensweisen an. Als erste Variante könnte der bereits von M. Preiß³⁶ synthetisierte Ethylenglykolether **42** iodiert werden und dann durch Umsetzen des resultierenden Iodids mit Ethylenediamin das Diamin **44** aufgebaut werden.

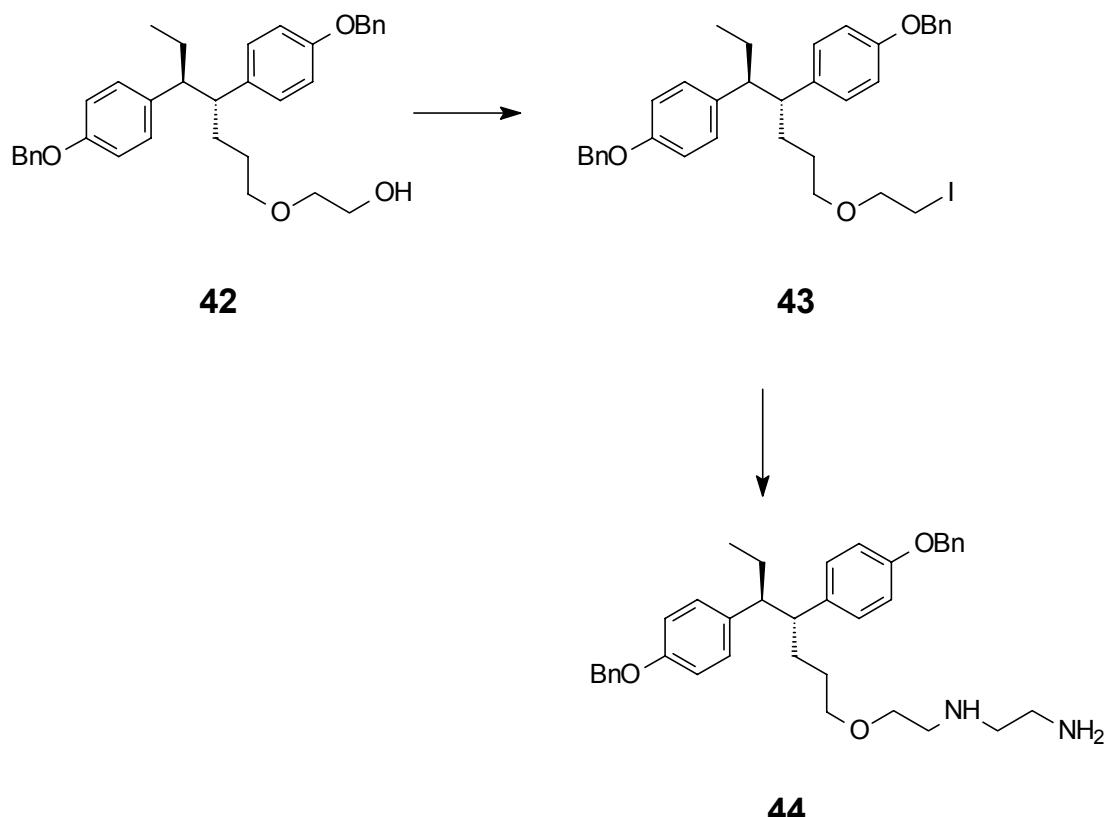


Abb. 21: Synthesestrategie zum Diamin 44.

Eine Alternative bot die direkte Umsetzung des Iodids **40** mit dem käuflichen N-(2-Hydroxyethyl)-ethylenediamin (**45**) zum Diamin **44**. Bei diesem Vorgehen bestand allerdings die Möglichkeit einer Reaktion der Amingruppen mit dem Iodid. Ein deshalb vorgenommener Schutz der Aminfunktionen des Diamins **45** mit BnOCOCl ⁴² ergab das Carbamat **46** in 76 % iger Ausbeute.

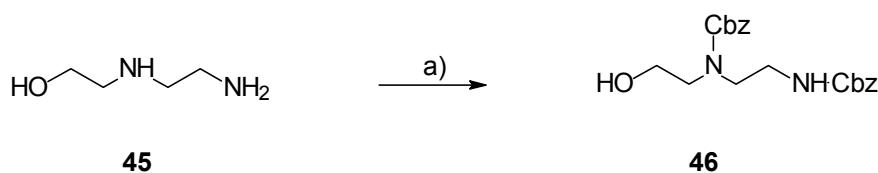


Abb. 22: Schutz der Aminfunktionen.

a) BnOCOCl , THF.

Der Versuch einer Etherbildung des Iodids **40** mit dem Alkohol **46** unter Phasentransferkatalyse^{43,44,45} führte zu keinem Umsatz. Ebenso wurde bei Verwendung von NaH zum Deprotonieren nach sieben Tagen Reaktionszeit nur das Edukt **40** zurück erhalten (**Abb. 23**). Diese Beobachtung lässt sich eventuell durch eine intramolekulare Reaktion der deprotonierten Alkoholgruppe von **46** über einen Fünfring mit der Carbamatgruppe erklären.

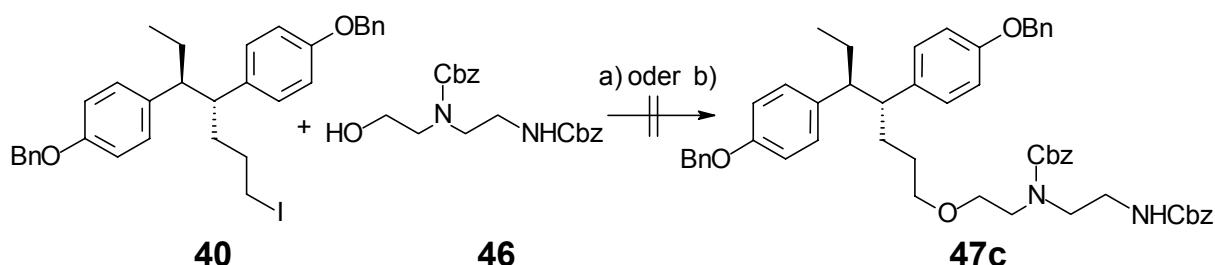


Abb. 23: Etherbildung durch Phasentransferkatalyse

a) K_2CO_3 , Bu_4NI , THF; b) NaH , THF

Die direkte Umsetzung des Iodids **40** mit dem ungeschützten Diamin **45** ergab hellbraune Kristalle (**Abb. 24**), welche dünnenschichtchromatographisch auf nur ein Produkt hinwiesen und in der Massenspektroskopie die erwartete Masse zeigten. Anhand der ^{13}C -spektroskopischen Daten muß allerdings ein Gemisch mit ca. 20 % einer Nebenkomponente vermutet werden, welches aus einer konkurrierenden Reaktion der Aminogruppen mit dem Iodid resultieren könnte. Die Auftrennung dieses Gemisches gelang nicht.

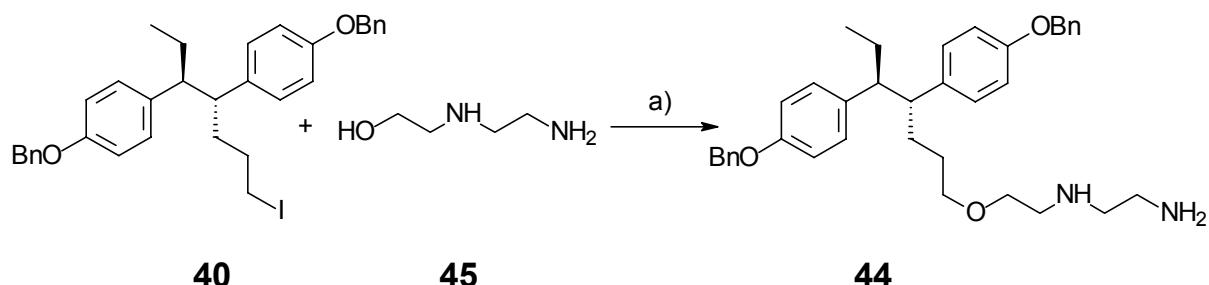


Abb. 24: Aufbau der Etherbrücke.

a) NaH , THF.

3.1.9 Synthese des Polyethers 48

Die oben beschriebene Strategie konnte nicht für Moleküle mit mehrfachen Ethylenglykoletherbrücken angewandt werden, da die entsprechenden Ethyldiaminderivate nicht käuflich erhältlich sind. Deshalb wurde das Iodid **40** mit Diethylenglykol zum Polyether **48** umgesetzt³⁶.

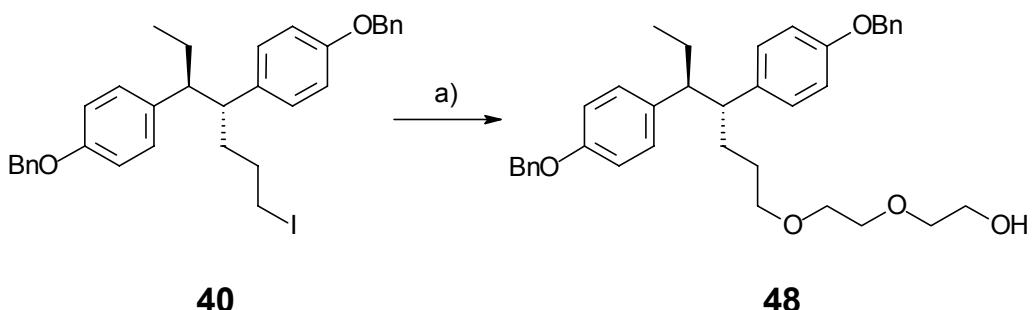


Abb. 25: Synthese des Ethers 48.

a) Diethylenglykol, NaH, THF.

Der Alkohol **48** kann analog zu dem in **Abb. 21** beschriebenen Vorgehen in ein Diamin übergeführt werden. Diese Reaktionen wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

3.2 Umlagerung des Alkohols 26

3.2.1 Versuche zur Hydrogenolyse des Alkohols 26

Eine Möglichkeit, die beschriebene Synthese zu verkürzen, war die Hydrogenolyse des Alkohols **26**, um die Eliminierung und anschließende Hydrierung zu umgehen. Ein Nachteil dieser Hydrierung ist, daß nur ein 1 : 1 Diastereomerengemisch erhalten wurde. Daher war nur eine maximale Ausbeute von 50 % für das gewünschte *anti*-Diastereomer möglich. Es war deshalb wichtig, eine Methode zur überwiegenden Bildung des gewünschten *anti*-Diastereomeren zu entwickeln. Analog zur Hydrogenolyse des um eine CH₂-Einheit längeren Alkohols **49**¹ zum *tert*-Butylester **50**, die ein 1 : 1 Diastereomerengemisch ergab (Abb. 26), versuchte M. Preiß³⁶ eine Hydrogenolyse des Alkohols **26** in Eisessig mit Wasserstoff, Palladium auf Aktivkohle und Perchlorsäure als Katalysator (Abb.: 27).

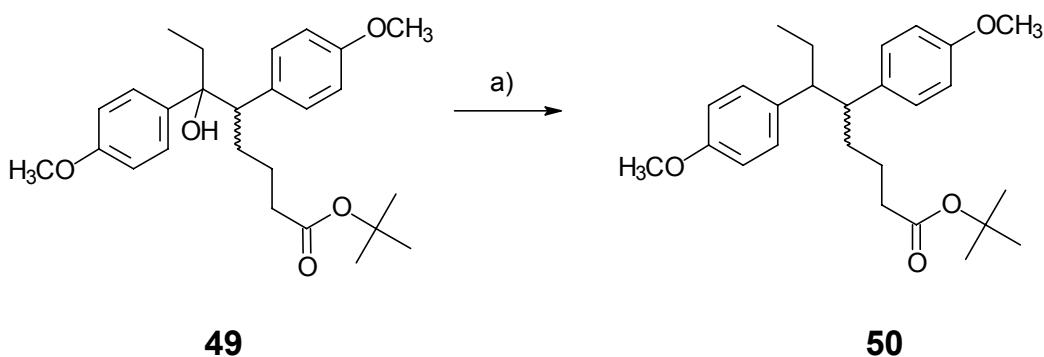


Abb. 26: Hydrogenolyse des Alkohols **49**.

a) H₂, Pd/C, Eisessig, HClO₄.

Die Hydrogenolyse führte jedoch zu einem komplexen Produktgemisch, was auf eine Spaltung des Acetals zum Aldehyd und eine Weiterreaktion dieser Aldehydgruppe zurückgeführt wurde.

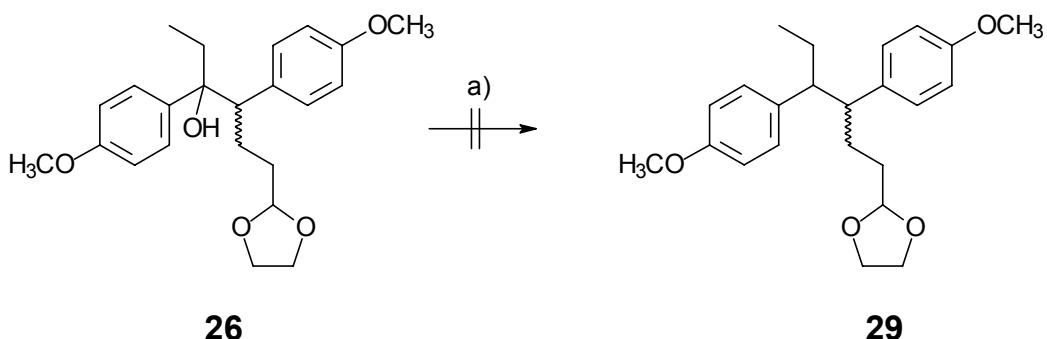


Abb.: 27 Hydrogenolyse des Alkohols 26.

a) H_2 , Pd/C, HClO_4 , Eisessig.

In der eigenen Diplomarbeit wurde der Versuch der Hydrogenolyse mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure unternommen. Es ergab sich auch hier ein Produktgemisch, das allerdings weniger komplex als bei Preiß war und sich leicht auftrennen ließ. Das Hauptprodukt (78 % Ausbeute) war das erwartete Acetal **29**. Als Nebenprodukt wurde (22 % Ausbeute) der Alkohol **31** gefunden, der durch Acetalspaltung und anschließende Reduktion des resultierenden Aldehyds **30** entstanden war (**Abb. 29**). Beide Produkte wurden jeweils in einem Diastereomerenverhältnis von etwa 1 : 1 gebildet. Da eine Diastereomerentrennung durch selektive Kristallisation nur für das Acetal **29** und nicht bei dem Alkohol **31** gelang, wurde dieses Vorgehen nicht weiter verfolgt.

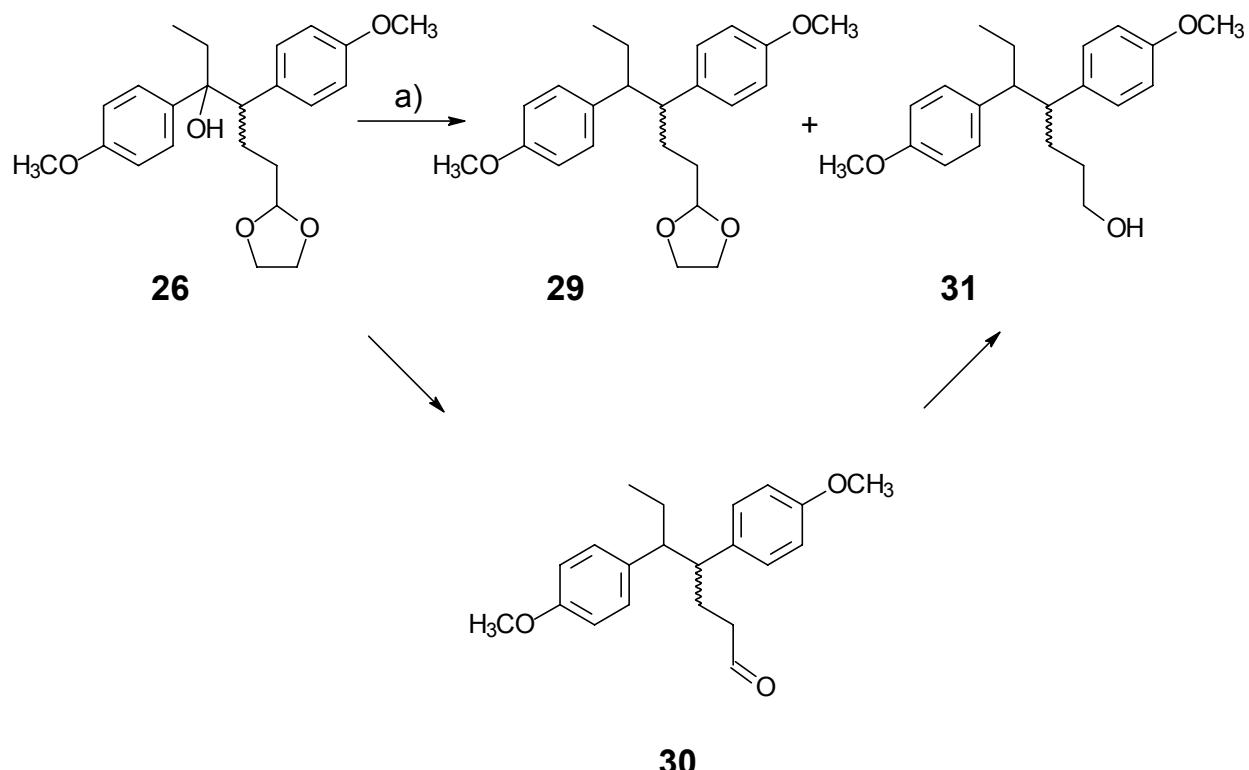


Abb. 28: Hydrogenolyse des Alkohols **26** mit NaBH_4 und Trifluoressigsäure.

a) NaBH_4 , Trifluoressigsäure, CH_2Cl_2 .

Zur genaueren Untersuchung des von M. Preiß beschriebenen komplexen Produktgemisches wurde die von ihr beschriebene Hydrogenolyse reproduziert. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des resultierenden Öls wurde erkannt, daß sich zum Teil Acetate gebildet hatten. Es wurde angenommen, daß unter anderem auch hier der Alkohol **31** entstanden sein könnte und dieser mit dem Lösungsmittel Essigsäure zum Teil zum Acetat **51** verestert wurde (Abb. 29). Um eine vollständige Veresterung des Alkohols **31** und dadurch ein weniger komplexes Gemisch zu erreichen, wurde die Hydrogenolyse unter Zusatz von Essigsäureanhydrid wiederholt.

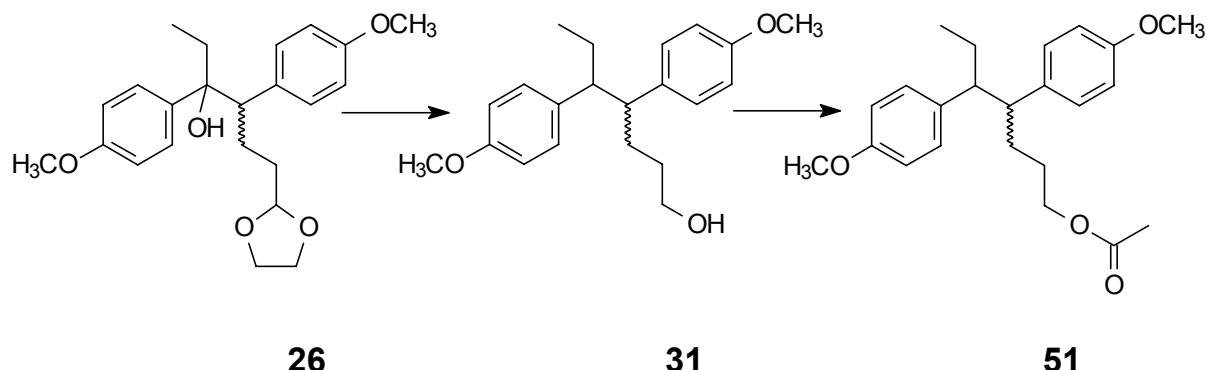


Abb. 29: Vermutete Nebenreaktionen bei der Hydrogenolyse des Alkohols 26.

Aus dem Produktgemisch kristallisierte eine reine Substanz aus, die das für *anti*-Diastereomere typische Triplet bei 0.53 ppm im ^1H -NMR aufwies. Das Singulett bei 2.03 ppm im ^1H -NMR deutete auf ein Acetat hin. Im ^{13}C -NMR waren jedoch bei 170.05 ppm und 173.33 ppm zwei quartäre Signale zu erkennen. Die NMR-Spektren entsprachen nicht den erwarteten Signalen für das Acetat **51**. Anhand der spektroskopischen Daten wurde der kristallinen Substanz die Struktur des Diesters **52** zugeordnet. Um diese abzusichern wurde **52** einer Esterspaltung unterworfen. Das resultierende Produkt konnte als die bekannte Säure **35** identifiziert werden³⁶.

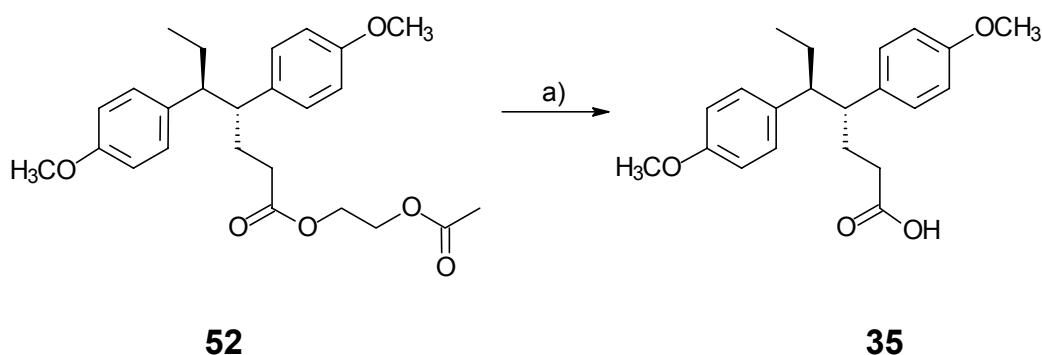


Abb. 30: Esterspaltung des Diesters 52.

a) KOH, Methanol.

Die Bildung des Esters **52** aus dem Alkohol **26** war bemerkenswert, da sie unter einer reduzierenden Wasserstoffatmosphäre erfolgte und die oxidierende Perchlorsäure nur in katalytischen Mengen eingesetzt worden war.

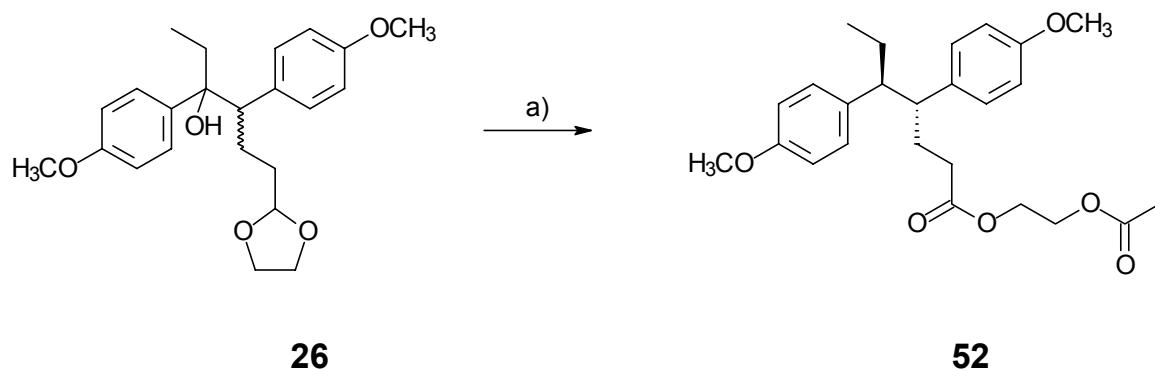


Abb. 31: Bildung des Diesters **52**

a) H_2 , Pd/C , HClO_4 , Essigsäure.

Der ölige Kristallisationsrückstand wies nicht das für *syn*-Diastereomere typische Triplet bei 0.75 ppm im $^1\text{H-NMR}$ auf. Da sowohl bei der Hydrierung des Gemisches von Stilben- **28** und Styrolderivat **27** (Abb. 11) als auch bei der Hydrogenolyse des Diastereomerengemisches (80 % *syn*, 20 % *anti*) des Alkohols **26** (Abb. 28) mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure immer 1 : 1 Diastereomerengemische gefunden wurden, war dieser Befund besonders interessant. Die von H. Müller¹ beschriebene Hydrogenolyse des Alkohols **49** ergab ebenfalls ein 1 : 1 Diastereomerengemisch des *tert*-Butylesters **50** (Abb. 26). Die Diastereoselektivität der Bildung des Diesters **52** ergab somit das erste Mal die Möglichkeit eine höhere, als die sonst maximal mögliche von 50 % an dem gewünschten *anti*-konfigurierten Hexestrolderivaten zu erreichen.

3.2.2 Mechanismusvorschlag zur Umlagerung des Alkohols 26

Da bei der Hydrogenolyse des Alkohols **26** die Acetalgruppe zu einer Estergruppe oxidiert wurde, war die Ursache und der Mechanismus dieser Oxidation unter Wasserstoffatmosphäre zu klären. Die Perchlorsäure war nur in katalytischen Mengen eingesetzt worden und kam deshalb als Oxidationsmittel nicht in Frage. Da die Alkoholfunktion bei der Hydrogenolyse zum Kohlenwasserstoff reduziert und die Acetalgruppe zum Ester oxidiert wird, lag die Annahme einer intramolekularen Redoxreaktion nah. Um dies zu überprüfen, wurde die Reaktion ohne Wasserstoff-Atmosphäre durchgeführt und es wurde das gleiche Produktgemisch gefunden. Es handelt sich also nicht um eine Hydrogenolyse, bei der das sich bildende tertiäre Carbeniumion durch Wasserstoff abgesättigt wird, sondern um eine intramolekulare Redoxreaktion in Form einer Umlagerung. Der große sterische Anspruch der Aromaten bei einem angenommen cyclischen Übergangszustand könnte die hohe Diastereoselektivität dieser Umlagerung erklären (**Abb. 32**). Es wird angenommen, daß im ersten Schritt die Hydroxygruppe durch die Perchlorsäure protoniert wird und diese dann im zweiten Schritt unter Bildung eines tertiären Carbeniumions austritt. Durch einen cyclischen Übergangszustand erfolgt dann im dritten Schritt ein Hydridtransfer des Acetalprotons vom Acetal zum Carbeniumion. Das resultierende 1,3-Dioxolan-2-yliumkation wird im vierten Schritt von dem Acetoxyion nucleophil angegriffen und es findet schließlich eine Öffnung des cyclischen Acetals zum Diester statt.

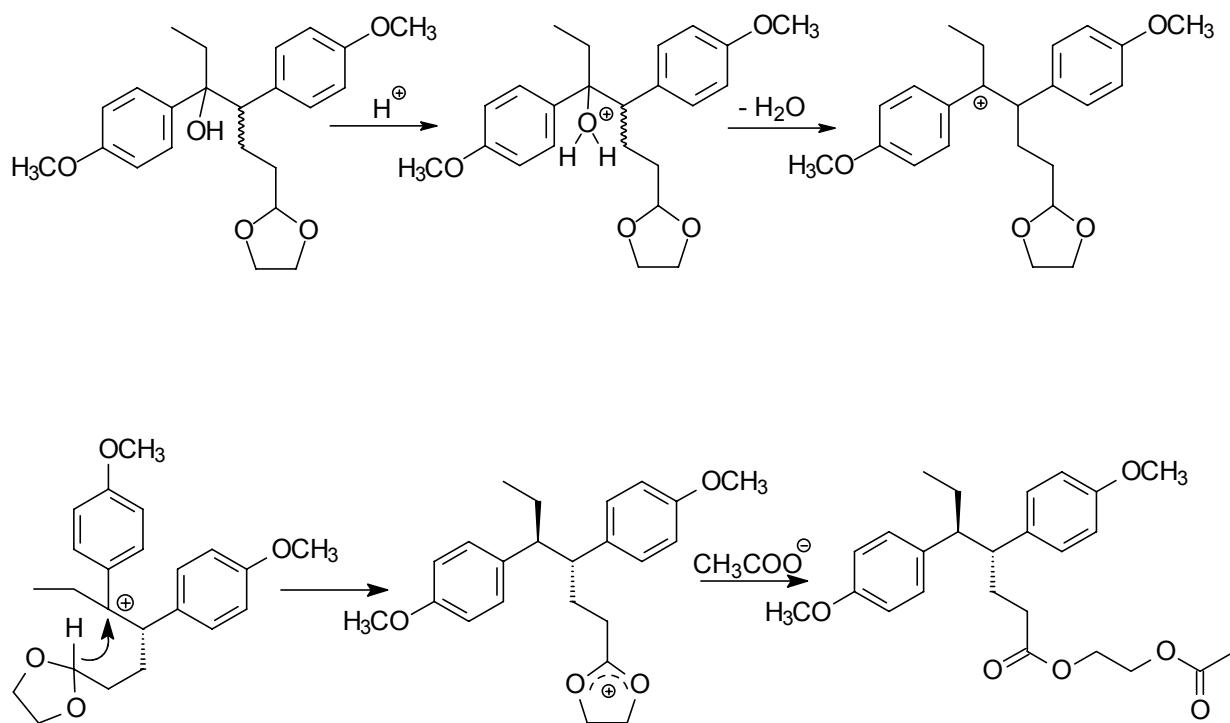


Abb. 32: Mechanismusvorschlag zur Umlagerung des Alkohols 26.

Hydridabspaltungen bei Acetalen unter Bildung der entsprechenden Kationen waren bekannt und wurden unter anderem von Meerwein^{46,47} untersucht. Die cyclischen 1,3-Dioxolane sind besonders gute Hydriddonatoren und reagieren mit Triphenylcarbeniumionensalzen unter Bildung der 1,3-Dioxolan-2-Yliumkationen^{46,48,49}.

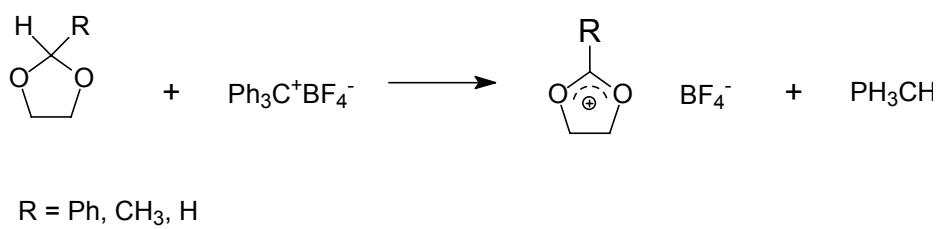


Abb. 33: Hydridabspaltung bei Acetalen.

Bei den literaturbekannten Reaktionen handelt es sich allerdings nicht um intramolekulare Reaktionen. Der Diester **52** stellt das thermodynamisch stabile

Produkt der Reaktion eines 1,3-Dioxolan-2-yliumkations mit einem Nucleophil da. Meerwein⁵⁰ zeigte, daß es bei dem Angriff eines Nucleophils auf ein 1,3-Dioxolan-2-yliumkation zwei unterschiedliche Reaktionswege gibt. Bei starken Nucleophilen wie Cyanid und Ethanolat bildet sich nach Pfad 1 das kinetische Produkt, welches aus einem Angriff des Nucleophils auf die Position geringster Elektronendichte resultiert. Bei schwächeren Nucleophilen wie Chlorid, Bromid, Wasser oder Ethanol wird das thermodynamisch stabilere Produkt gefunden, welches aus einem Angriff des Nucleophils nach Pfad 2 folgt.

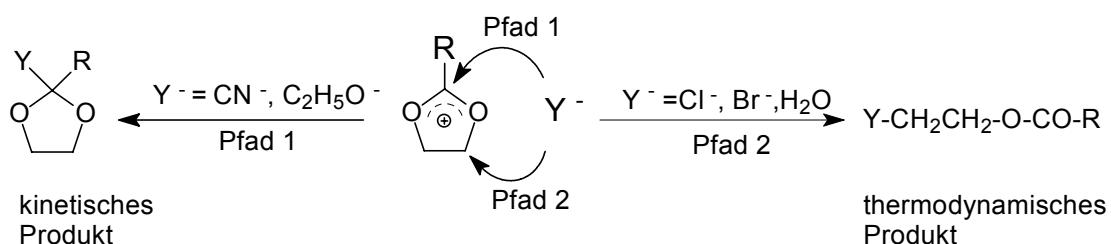


Abb. 34: Ambidente Natur der 1,3-Dioxolan-2-yliumkationen.

Es stellte sich heraus, daß die geringe Ausbeute an Diester **52** (53 %) durch die gleichzeitige Bildung des Monoesters **53** (14%), welcher nicht mitkristallisiert, erklärt werden kann. Die Bildung von **53** resultiert aus dem Angriff von Wasser auf das 1,3-Dioxolan-2-yliumkation.

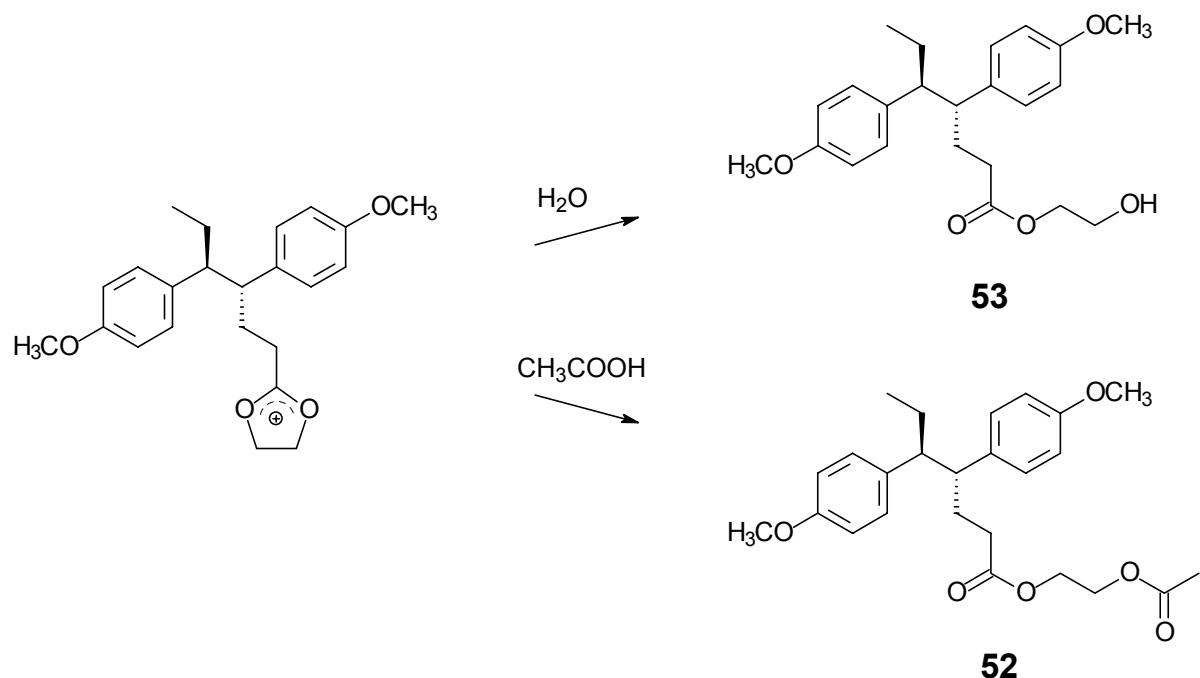


Abb. 35: Bildung des Diesters **52** und des Monoesters **53**.

Es wurde bei dieser Umlagerung mit Eisessig und nur wenigen Tropfen Perchlorsäure gearbeitet, daher kann die Restwassermenge nicht ausgereicht haben, um die Ausbeute des Monoesters **53** zu erklären. Diese Reaktion trat also erst bei der Aufarbeitung ein und zeigt die Stabilität des Carbeniumions. Nachdem die Natur dieser Reaktion als Umlagerung und nicht als Hydrogenolyse erkannt wurde, wurde CH_2Cl_2 als Lösungsmittel verwendet, um die Bildung von zwei Hauptprodukten zu vermeiden. Es erfolgte unter diesen Bedingungen eine überwiegende Bildung des Monoesters **53**, der nach der Aufarbeitung aus dem in Ether aufgenommen Öl in 87 %-iger Ausbeute kristallisierte.

3.2.3 Verkürzung der Synthese durch die Umlagerung

Durch die gefundene Umlagerung konnte der zuvor verfolgte Syntheseweg um mehrere Schritte verkürzt werden. So verläuft die Synthese der zum Schutzgruppenwechsel nötigen Diester **52** bzw. Monoester **53** über drei Stufen, während bei dem früheren Vorgehen über eine Eliminierung und anschließende Hydrierung sieben Stufen zu der entsprechenden Säure **35** benötigt wurden. Der Monoester **53** bzw. der Diester **52** können direkt mit Bortribromid zum Phenol **36** entschützt werden.

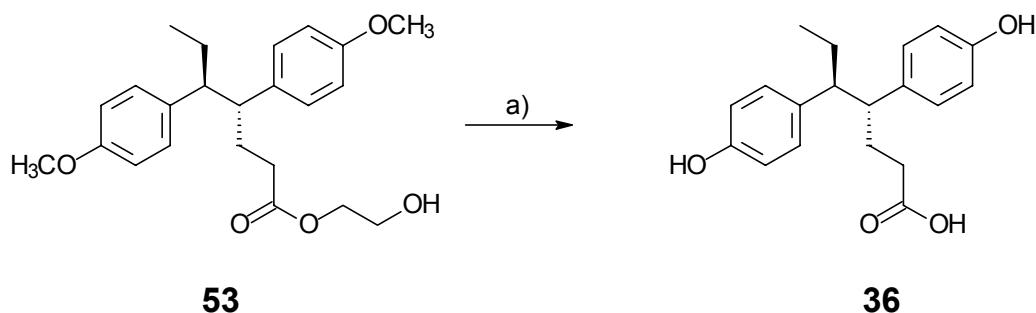


Abb. 36: Freisetzen der Phenolgruppen mit Bortribromid.

a) BBr_3 , CH_2Cl_2 .

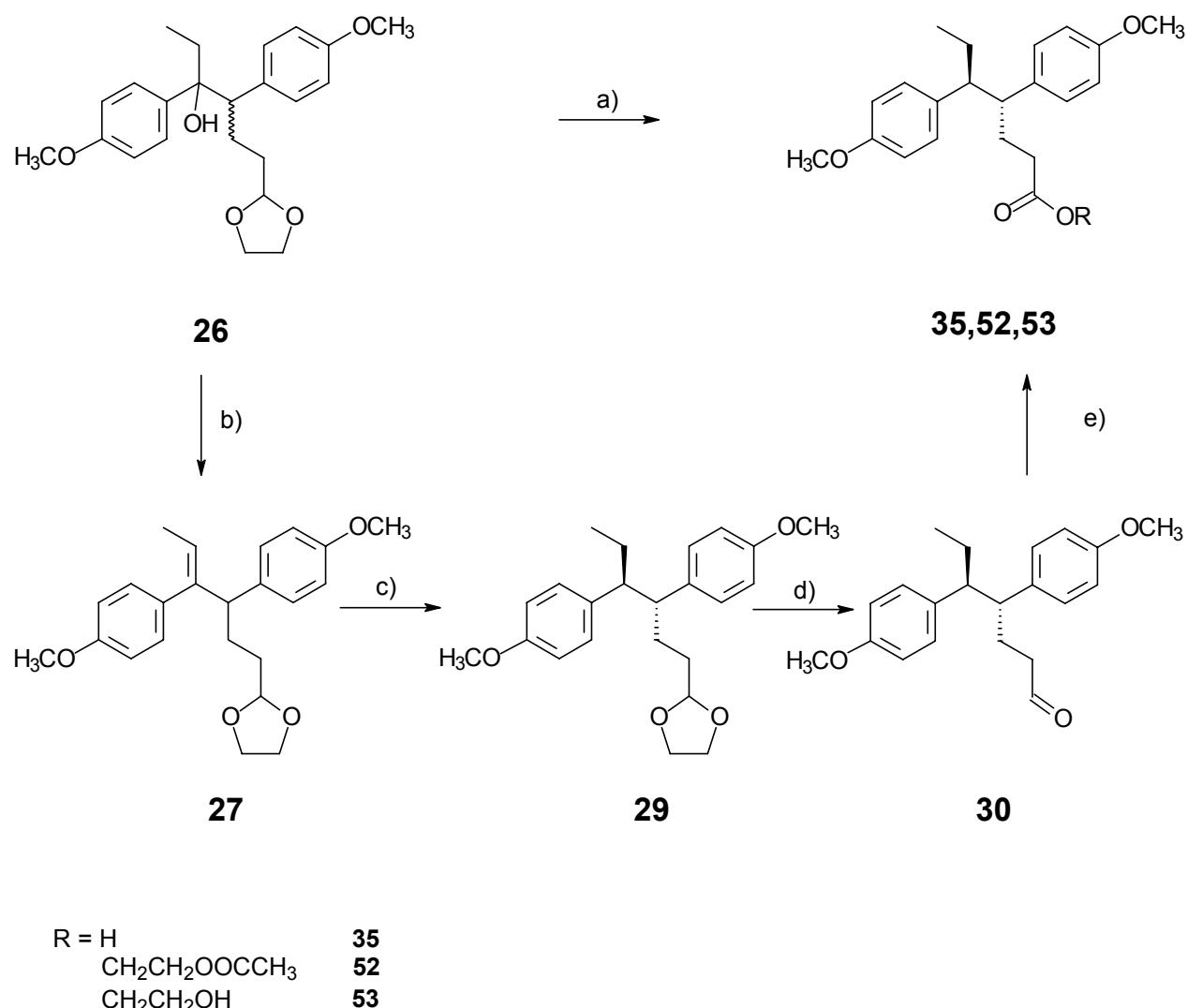


Abb. 37 Syntheseverkürzung durch die Umlagerung des Alkohols 26.

a) $HClO_4$, Essigsäure; b) MesCl, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; c) H_2 , PtO_2 , Eisessig; d) 6 N HCl , Aceton; e) CrO_3 , H_2SO_4 , Aceton.

Ein weiterer Vorteil der Umlagerung des Alkohols **26** im Gegensatz zur alternativen Hydrierung besteht darin, daß bei letzterer nur ein Diastereomerenverhältnis des Acetals **29** von 1 : 1 erreicht wurde und somit nur eine maximale Ausbeute von 50 % des gewünschten *anti*-Diastereomeren möglich war. Bei der Umlagerung wird hingegen nur das gewünschte *anti*-Diastereomer in 87 %-iger Ausbeute gefunden und es wurde kein *syn*-Diastereomer beobachtet. Die experimentelle Durchführung der Umlagerung ist sehr einfach. Zu einer Lösung des Alkohols **26** in Dichlormethan werden ein

paar Tropfen Perchlorsäure gegeben werden und dann 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gegen eine Natriumhydrogencarbonatlösung, dann gegen Kochsalzlösung ausgeschüttelt und eingeengt. Der Monoester **53** kristallisiert dann in 87 %-iger Ausbeute aus Ether aus.

3.2.4 Synthese des Diamins 33

Die Synthese zum Diamin **33** konnte jetzt ebenfalls verkürzt werden. Die Öffnung des Acetals zum Aldehyd, anschließende Reduktion zum Alkohol und Iodierung dieses Alkohols wurde unnötig (**Abb. 25**). Der aus der Umlagerung resultierende Monoester **53** wird in Ethylendiamin gelöst und die Lösung dann auf 80 °C erhitzt, das entstehende Amid **54** kristallisiert aus einem Ether/Methanolgemisch aus.

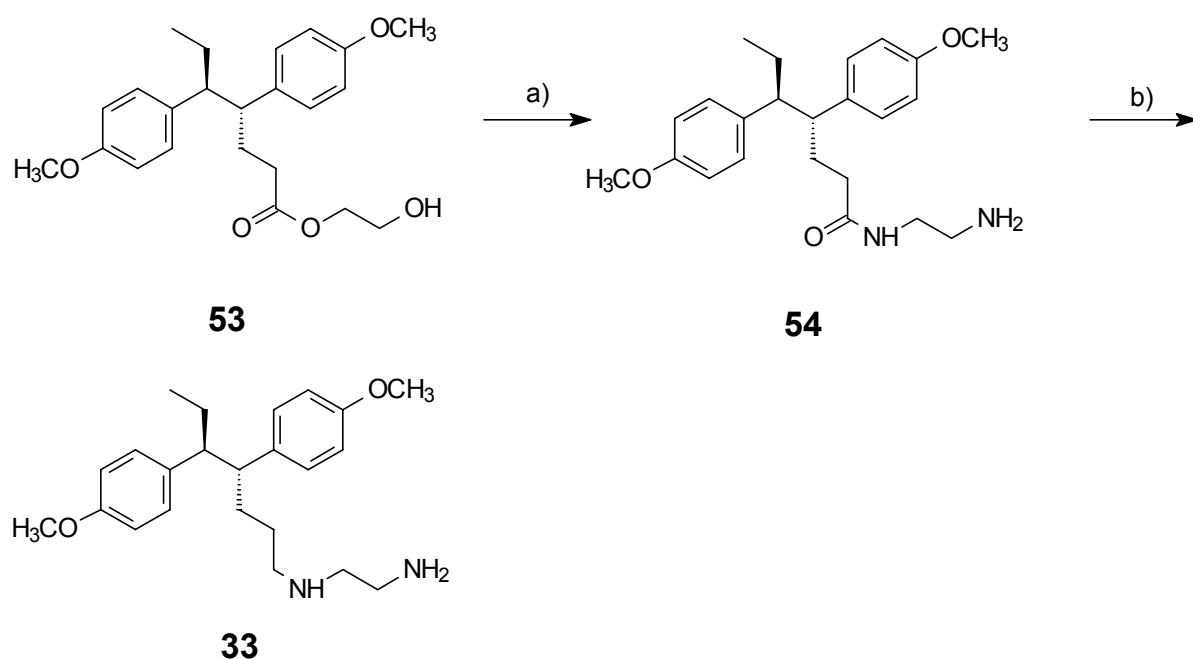


Abb. 38: Syntheseverkürzung zum Diamin 33.

a) Ethylenediamine; b) LAH, AlCl_3 , THF.

Die Reduktion des Amids **54** erwies sich als unerwartet schwierig. Es gelang auch bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten von 48 h Erhitzen unter Rückfluß nicht, mit LAH in THF bzw. Diglyme das gewünschte Diamin **33** zu erhalten. Die Reduktion mit Diboran führte ebenfalls nicht zum Diamin **33**. Es wurde in allen Fällen kein Edukt sondern ein Öl erhalten, welches im ¹³C-NMR nicht mehr das Amidsignal bei 173.01 ppm zeigte, allerdings auch nicht die für das Diamin **33** zu erwartenden Signale. Die Ursache für dieses Verhalten ist wahrscheinlich die primäre Amingruppe, die sich an die Amidfunktion anlagern kann, wenn diese durch die Reduktionsmittel aktiviert wird. Es bildet sich dadurch eine cyclische Struktur, die nicht mit dem Reduktionsmittel in der erwünschten Form zu Amin reagiert. Es konnte auch kein Edukt zurück gewonnen werden.

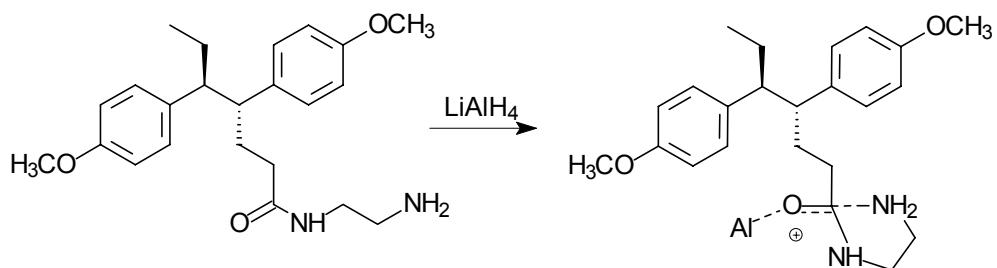


Abb. 39: Bildung einer cyclischen Struktur bei der Reduktion des Amids **54**.

Einen Ausweg bietet die literaturbekannte reduktive Öffnungen von Aminalen mit LAH und Lewissäuren⁵¹. Die Reduktion des Amids **54** zum bereits auf anderem Wege synthetisierten Diamin **33** (Abb. 17) gelang schließlich mit Lithiumaluminiumhydrid unter Zugabe katalytischer Mengen von Aluminiumtrichlorid in einer Ausbeute von 86 %.

3.3 Untersuchungen zur Umlagerung

Zur Untersuchung der Umlagerung des Alkohols **26** sollte der Einfluß des Diastereomerenverhältnisses des Edukts, sowie anderer Substituenten als der Ethylgruppe an der C-5 Position, überprüft werden.

Um den Einfluß des Diastereomerenverhältnisses des Edukts **26** zu überprüfen wurde versucht, das jeweilige Diastereomere in reiner Form zu erhalten und einzusetzen. Es gelang durch Variation von Temperatur und Lösungsmittel sowie durch unterschiedliche Reaktionsführung das Diastereomerenverhältnis des Alkohols **26** zwischen 4 : 1 und 8 : 1 (*syn:anti*) zu verschieben. Das Verhältnis von 4 : 1 ergab sich durch Zutropfen des Grignardreagenzes zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Ketons **25** in einem Ether /THF-Gemisch³⁶, das von 8 : 1 durch Zutropfen einer THF-Lösung des Ketons **25** zur Grignardreagenz bei Raumtemperatur. Eine Diastereomerentrennung durch chromatographische Methoden gelang nicht. Es wurde nun versucht, durch Zugabe von CeCl₃ bei der Grignardreaktion das Diastereomerenverhältnis des Alkohols **26** stärker zugunsten des *anti*-Diastereomeren zu verschieben. Zugabe einer Lösung des Ketons **25** zur Grignardreagenz und CeCl₃ ergab ein Verhältnis von 8 : 1 (*syn:anti*), während bei der Zugabe des Grignardreagenzes zu einer Lösung des Ketons **25** und CeCl₃ das reine *syn*-Diastereomer erhalten wurde. Bei Umlagerung dieser unterschiedlichen Diastereomerengemische sowie des reinen *syn*-Diastereomeren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Ausbeuten und es wurde in keinem Fall beim Produkt **52** ein Auftreten des *syn*-Diastereomeren beobachtet. Dies deutet darauf hin, daß das Diastereomerenverhältnis des Produkts **53** unabhängig vom Diastereomerenverhältnis des Edukts ist. Da sich bei dem vorgeschlagenen Mechanismus zur Umlagerung zuerst ein tertiäres Carbeniumion bildet und bei diesem Schritt die stereochemische Information des Edukts verloren geht, stützt dieser Befund den Mechanismusvorschlag.

Es ist allerdings zu beachten, daß der höchste Anteil an dem *anti*-Diastereomeren **26b** in den umgelagerten Diastereomerengemische nur 20 % betrug und es deshalb wichtig ist, zu untersuchen, welches Produktverhältnis eine Umlagerung des reinen *anti*-Diastereomeren **26b** ergeben würde.

3.3.1 Syntheseversuch des reinen *anti*-Alkohols 26b

Da es nicht gelang, das reine *anti*-Diastereomere des Alkohols **26** über die Grignardreaktion mit dem Keton **25** zu erhalten, wurde nun versucht, über eine andere Synthesestrategie den reinen *anti*-Alkohol **26b** darzustellen. Aus der Literatur¹ war bekannt, daß sich aus dem Diastereomerengemisch des *tert*-Butylesters **50** das *syn*-Diastereomer **49a** selektiv kristallisieren läßt (Abb. 40).

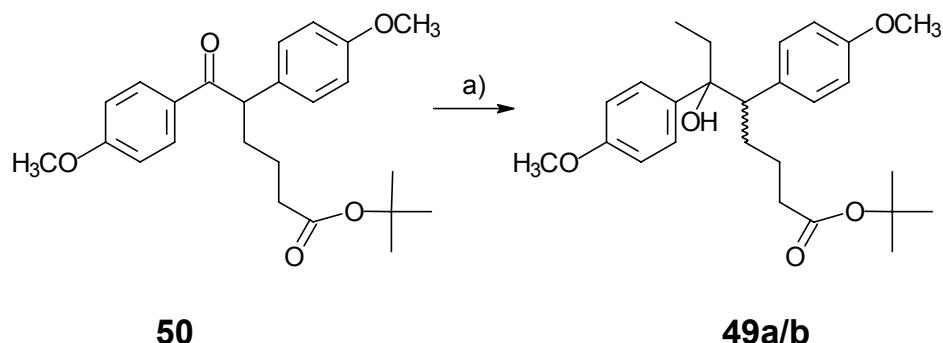


Abb. 40: *tert*-Butylester mit Oktankette.

a) EtMgBr , Ether.

Die Darstellung des entsprechenden Heptanderivates gelang M. Preiß³⁶ nicht, sie erhielt statt des erwarteten *tert*-Butylester **57** ein komplexes Produktgemisch. Als mögliche Ursache wurde die Bildung eines Lactons **56** und dessen weitere Reaktion mit dem Grignardreagens vermutet.

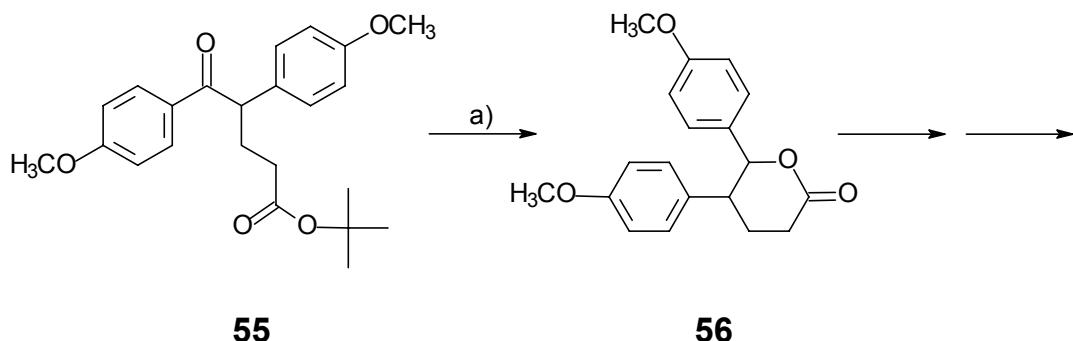


Abb. 41: Vermutete Lactonbildung und Folgereaktionen.

a) EtMgBr , Ether.

Das Keton **55** wird durch Umsetzung von Desoxyanisoin (**12**) mit Acrylsäure-*tert*-butylsäureester erhalten³⁶. Bei der Darstellung des *tert*-Butylesters **49** und der versuchten Darstellung des entsprechenden *tert*-Butylesters **57** wurden Ether/THF-Gemische als Lösungsmittel verwendet^{1,36}. Das Edukt **25** ist in reinem Diethylether nur mäßig löslich und eine Zugabe von nur geringen Mengen THF (ca. 5 %) erhöht die Löslichkeit des Ketons erheblich. Es gelang bei Durchführung der Grignardreaktion mit einer rein etherischen Suspension des Ketons **25** in sehr guten Ausbeuten ein 4 : 1 Diastereomerengemisch des *tert*-Butylesters **57** zu erhalten.

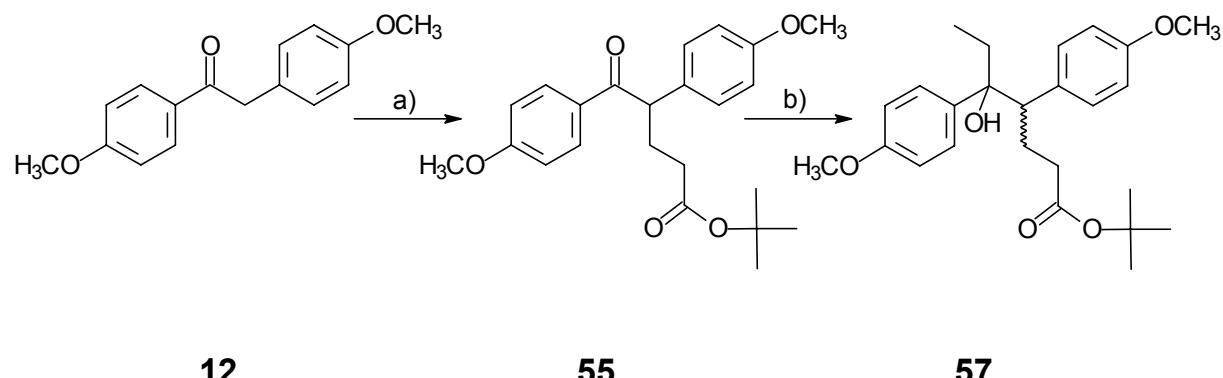


Abb. 42: Synthese des *tert*-Butylesters 57.

a) NaH, Acrylsäure-*tert*-butylester, CH_2Cl_2 ; b) EtMgBr, Ether.

Durch selektive Kristallisation des *syn*-Diastereomeren **57a** konnte eine Diastereomerentrennung vorgenommen werden. Das nach der Kristallisation verbliebene Öl enthielt nach $^1\text{H-NMR}$ fast ausschließlich das *anti*-Diastereomer **57b**. Es wurde nun versucht, nach dieser Trennung den Alkohol **26b** über den *tert*-Butylester **57b** diastereomerenrein zu synthetisieren, um durch eine anschließende Umlagerung des *anti*-Alkohols **26b** eine eventuelle Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Diastereomerenverhältnis des Edukts zu untersuchen.

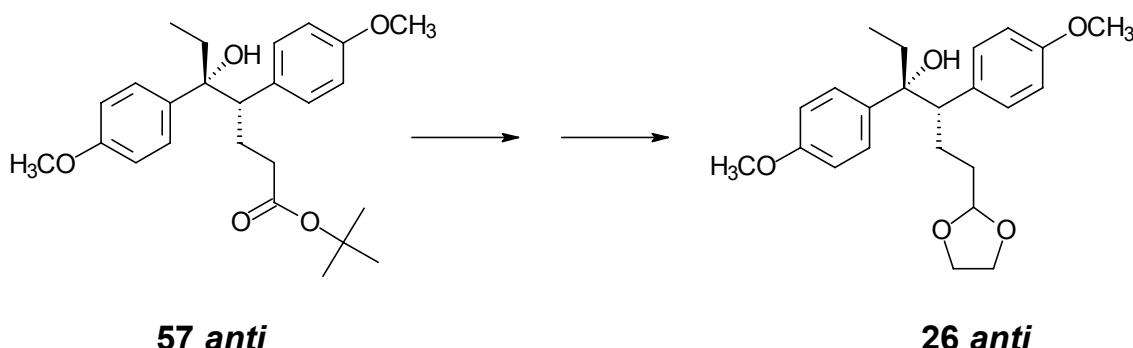


Abb. 43: Strategie zum Erhalt des reinen *anti* Alkohols 26b.

Zur Überführung des *tert*-Butylesters **57** in den Alkohol **26** boten sich verschiedene Vorgehensweisen an. Eine Reduktion des Esters **57** mit DIBAH direkt zum Aldehyd und anschließende Acetalisierung mit Ethandiol benötigt am wenigsten Syntheseschritte. Laut Literatur⁵² lassen sich *tert*-Butylester aber nicht mit DIBAH reduzieren. Um dieses Problem zu umgehen, ist eine Umesterung zum Methylester **58** nötig. Eine andere Möglichkeit ist die Reduktion des Esters **57** zum Diol **60** und dann eine Oxidation zum Aldehyd **59**.

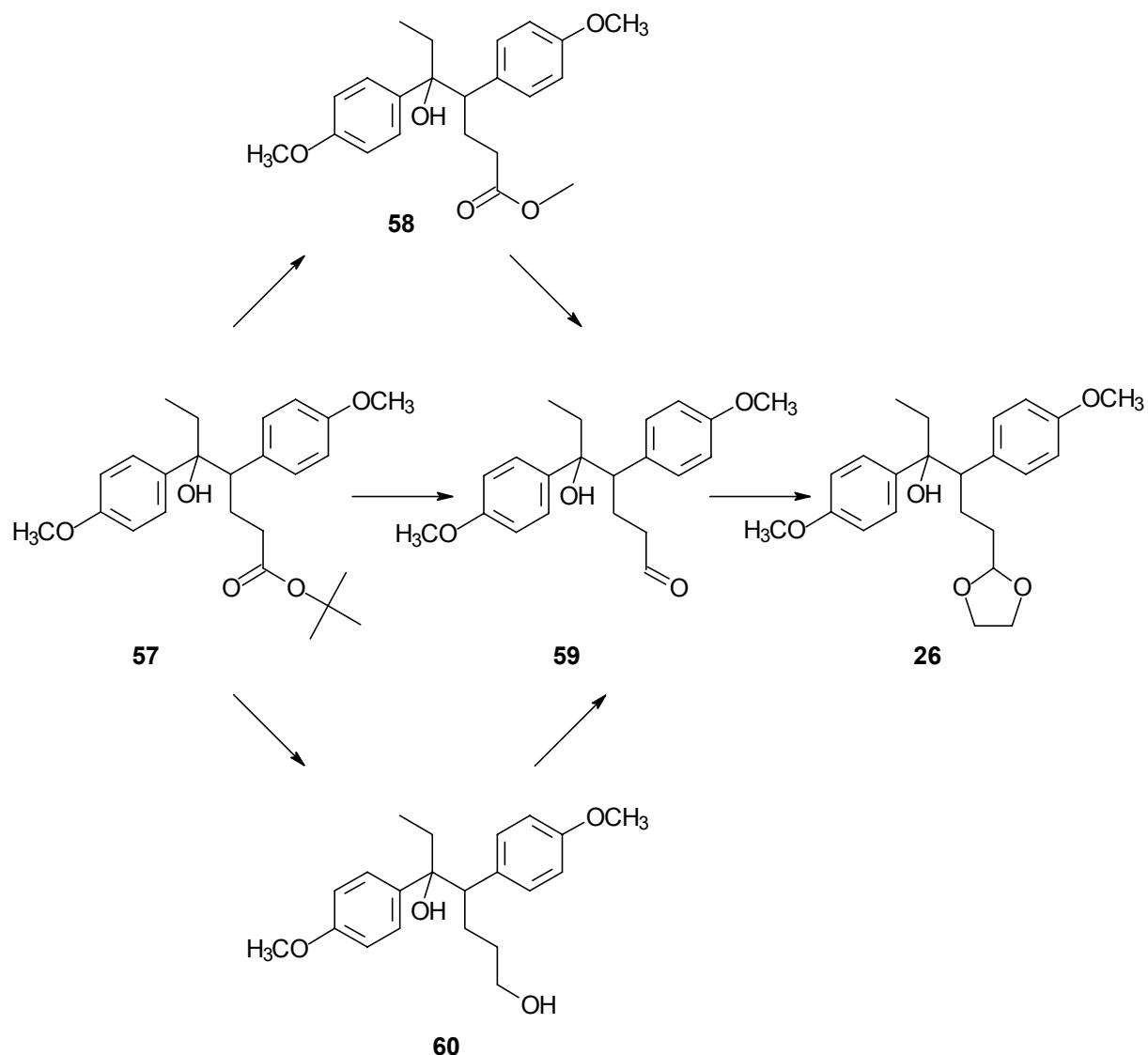


Abb. 44: Synthesestrategien zum Alkohol 26.

Die verschiedenen Reaktionswege sind auch auf die Möglichkeit zur Einführung eines Deuteriums an Position 1 zu betrachten. Auf diese Problematik wird später eingegangen.

3.3.2 Oxidativer Aufbau des Aldehyds 59

Die Reduktion des *tert*-Butylesters **57** zum Diol **60** gelang mit LAH in THF in quantitativer Ausbeute. Die anschließende Oxidation des Diols **60** mit PDC⁵³

oder mit PCC^{54,55} führte auch bei Variation der Versuchsbedingungen, wie Temperaturniedrigung auf 0°C, Arbeiten im Unterschub von PCC bzw. PDC, sowie Zusatz von gemahlenem, frisch ausgeheiztem Kieselgel, nicht zum gewünschten Aldehyd **59**. Die statt dessen erhaltene Substanz wurde als Lacton **61** identifiziert. Beide Diastereomeren von **57** ergaben bei der Oxidation das entsprechende Lacton. Die Signale der Kohlenstoffatome an Position 4 und 5 im ¹³C Spektrum (48.41 ppm und 91.64 ppm) und das ¹H Signal des Protons an Position 4 (3.28-3.34 ppm) sind in Vergleich zu den Signalen des *syn* *tert*-Butylesters **57** der Position 4 und 5 (56.49 ppm und 73.40 ppm) stark verschoben, was durch die rigide cyclische Struktur des Lactons **60** erklärt werden kann.

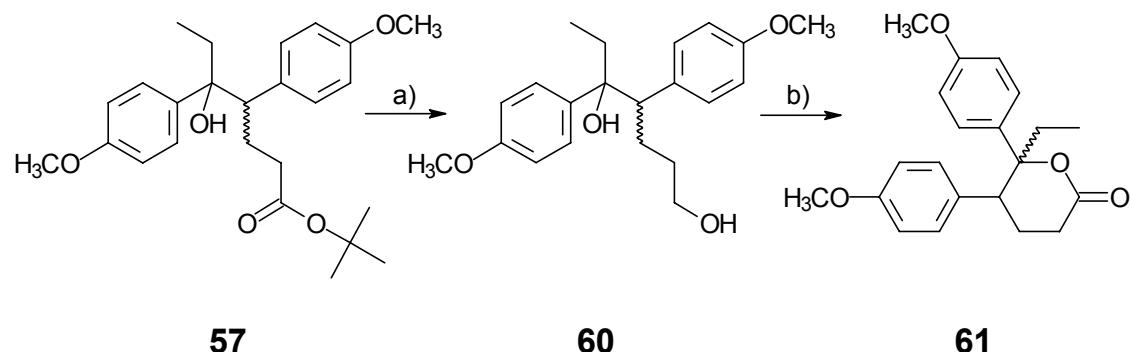


Abb. 45: Lactonbildung.

a) LiAlH₄, THF; b) PCC, Molsieb, CH₂Cl₂.

Da es nicht gelang die Überoxidation zu Lacton zu vermeiden, sollte nun das Lacton **61** zum Lactol **62** reduziert werden⁵⁶. Erfolgreich war hierbei die Reduktion mit DIBAH^{57,58,59} in Toluol. Die anschließende Acetalisierung^{60,61,62} des Lactols **62** mit Ethylenglykol zum Acetal **29** gelang aber nicht.

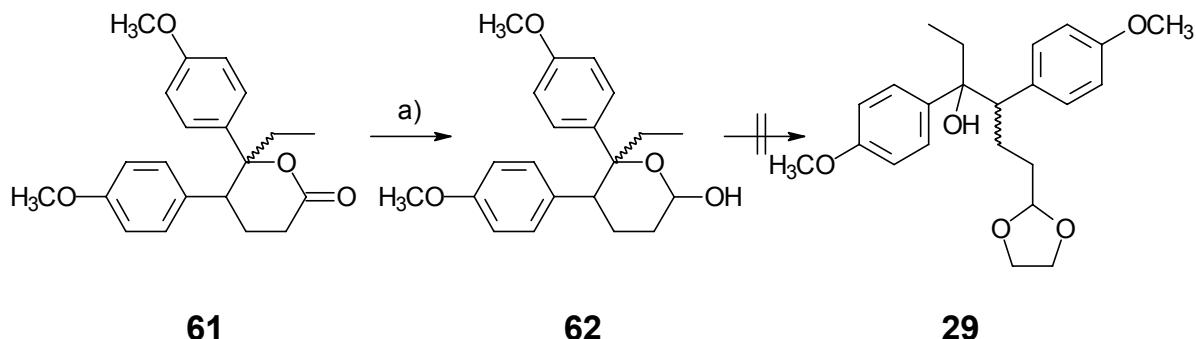


Abb. 46: Versuch der Acetalisierung des Lactols 62.

a) $\text{LiAlH}_4, \text{THF}$.

3.3.3 Versuche zur Schützung des Diols 60

Um die Lactonbildung bei der Oxidation des Diols **60**, bzw. die Lactolbildungen bei der Reduktionen des *tert*-Butylesters **57** zu vermeiden, war es nötig, die tertiäre Hydroxygruppe zu schützen. Da diese Position sterisch stark gehindert ist, war die Selektivität zwischen den beiden Alkoholgruppen unproblematisch. Die primäre Hydroxygruppe wurde im 1. Schritt selektiv als Benzylether geschützt.

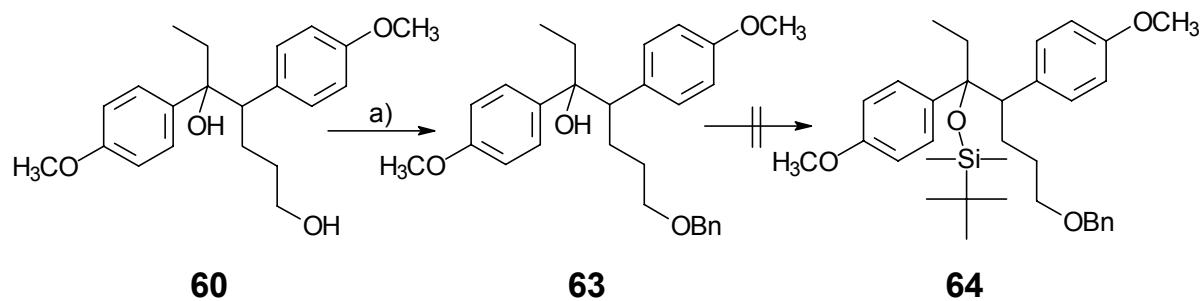


Abb. 47: Versuch der Schützung des Diols 60.

a) $\text{BnBr, CH}_2\text{Cl}_2$.

Die tertiäre Hydroxygruppe erwies sich als ausgesprochen reaktionsträge. Die Versuche, den Alkohol **63** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Trimethylamin bzw. Imidazol zum entsprechenden Silylether zu schützen⁶³, führten nicht zum Silylether **64**. Ebenso wurde bei Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und den oben genannten Basen kein Silylether **64** gefunden.

Base	Silylierungsreagenz	Molverhältnis	Temp./Zeit
Pyridin	Me ₃ SiCl	1: 1: 1	RT/3h
Pyridin	TBDMSCl	1: 2: 1	0°C/3h
Imidazol/DMAP	TBDMSCl	1: 10: 0.1: 5	RT/3h
Lutidine	Me ₃ Si-OTf	1: 2.5: 2.5	-60°C–RT/4h

Tab. 2: Versuche zur Schützung des Alkohols **63**

3.3.4 Schützen einer Modellverbindung

Nachdem die Schützung des Alkohols **63** nicht gelang, wurde der sterisch weniger gehinderte Alkohol **65** dargestellt und zum entsprechenden Silylether umgesetzt (**Abb. 48**).

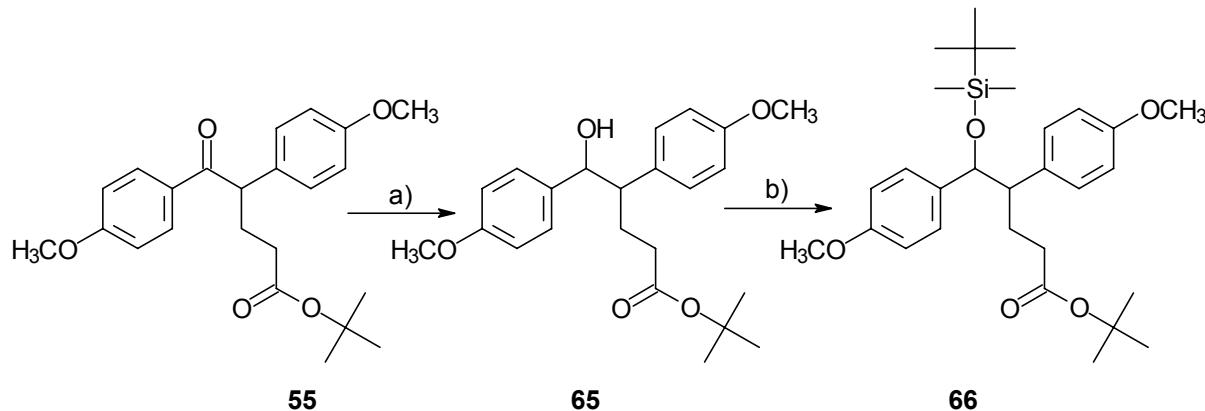


Abb. 48: Schützen der Modellverbindung

a) NaBH_4 , MeOH ; b) TBDMSOTf , KH , 18-Krone-6 , CH_2Cl_2

Dabei wurde die von T. F. Braish und P. L. Fuchs als besonders geeignete Methode zum Schutz von sterisch gehinderten Alkoholen vorgeschlagene Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat, KH und 18-Krone-6 verwendet⁶⁴ (**Abb. 49**). Es gelang den Autoren mit dieser Methode den sterisch stark gehinderten Alkohol **67** mit einer Ausbeute von 54 % zu schützen.

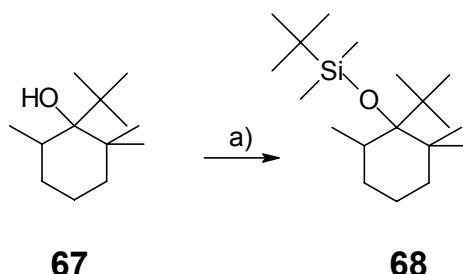


Abb. 49: Schützung des sterisch stark gehinderten Alkohols 67

a) TBDMSCl, KH, 18-Krone-6, CH₂Cl₂

Bei der Anwendung dieser Methode mit dem Alkohol **63** (**Abb. 47**) wurde ein Produktgemisch erhalten, in dem kein Edukt mehr vorhanden war. Das erwünschte Produkt **64** wurde nicht gefunden, es war statt dessen eine Eliminierung der tertiären Hydroxy-Gruppe eingetreten.

Da die Eliminierungstendenz der tertiären Alkoholfunktion auch bei der Reaktion mit Methansulfonsäurechlorid bekannt war (**Abb. 11**) und die sterische Hinderung der Alkoholgruppe sehr groß ist, wurden keine weiteren Versuchen zur Schützung des Diols **60** durchgeführt.

3.3.5 Reduktiver Aufbau des Aldehyds

Da die Darstellung des Alkohols **26b** über eine Reduktion des *tert*-Butylesters **57** zum Diol **60** und eine anschließende Oxidation dieses Diols zum Aldehyd

59 (Abb. 44) nicht gelungen war, wurde eine andere Vorgehensweise zur Synthese des Alkohols **26b** gewählt.

Der *tert*-Butylester **57** sollte zum Aldehyd **59** reduziert werden (Abb. 44). Die zur Reduktion mit DIBAH notwendige Umesterung des *tert*-Butylesters **57** zum Methylester gelang in einer methanolischen Natriummethanolat-Lösung mit einer Ausbeute von 58 %. Die Reduktion des Methylesters **58** mit DIBAH ergab nicht den Aldehyd, sondern das Lactol **62**. Aufgrund dieser beobachteten Cyclisierung wurde nun untersucht, den *tert*-Butylester **57** direkt mit DIBAH zu reduzieren und es wurde auch hier das Lactol **62** erhalten.

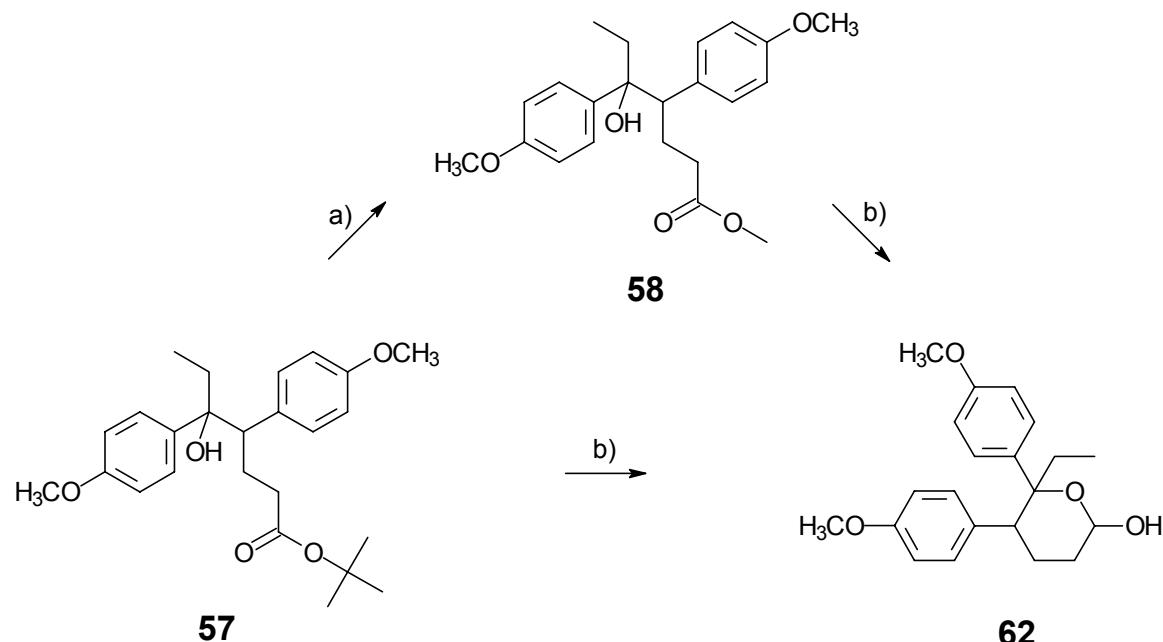


Abb. 50: Lactolbildung.

a) NaOMe, MeOH; b) DIBAH, Toluol.

Da es nicht gelungen war, das Lactol **62** zum gewünschten Acetal **26** umzusetzen (Abb. 46), wurden keine weiteren Versuch zur Synthese des anti-Alkohols **26b** durchgeführt.

3.3.6 Synthese des deuterierten Alkohols 69

Zur Stützung des vorgeschlagenen Mechanismus (**Abb. 32**) bei der Umlagerung des Alkohols **26** sollte ein an C1-Position deuterierter Alkohol **69** dargestellt und anschließen der umgelagert werden.

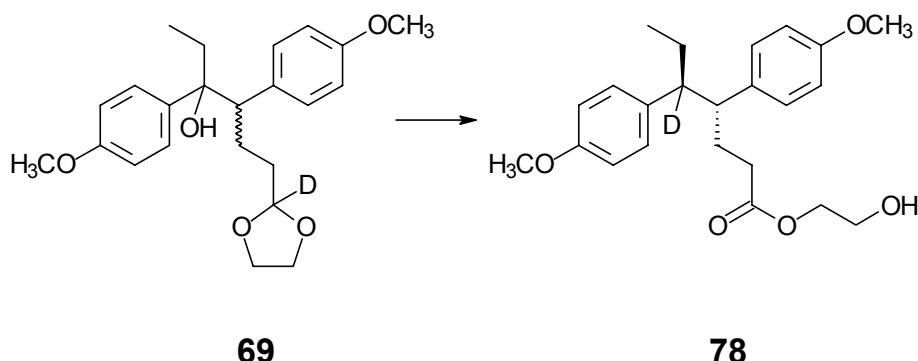


Abb. 51: Deuteriertes Acetal 69 und erwartetes Umlagerungsprodukt 78.

Eine Umlagerung des deuterierten Alkohols **69** sollte zu einem an der C4-Position deuterierten Ester **78** führen und somit die vorgeschlagene Hydridübertragung von der C1- auf die C4-Position beweisen (**Abb. 51**).

Nachdem die Darstellung des *anti*-Alkohols **26b** über die obigen Wege nicht gelang, war auch keine Darstellung des entsprechenden deuterierten Alkohols **69** durch eine Reduktion des *tert*-Butylesters **57** mit LAD⁶⁵ oder DIBAD⁶⁶ möglich, um das Deuteroacetal **69** zu erhalten. Deshalb sollte nun zuerst der deuterierte Baustein **70** aufgebaut und dieser dann an Desoxyanisoin **12** angekoppelt werden. Durch diese Vorgehensweise kann die Bildung des Lactols **62** vermieden werden.

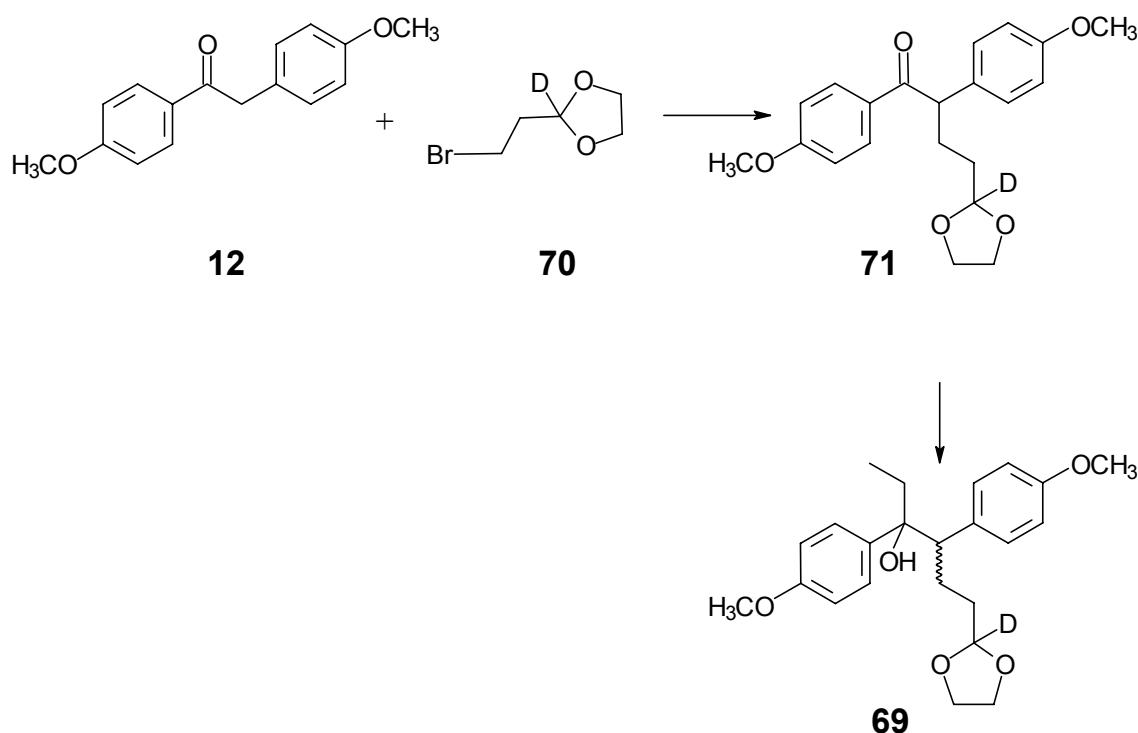


Abb. 52: Synthesestrategie zum deuterierten Alkohol **69**.

Zur Darstellung des deuterierten Acetals **70** bot sich ein an die Synthese des nicht deuterierten Acetals angelehntes Vorgehen an. Bei dieser Synthese wird von Acrolein ausgegangen und dieses in einer Eintopfreaktion bromiert und acetalisiert.

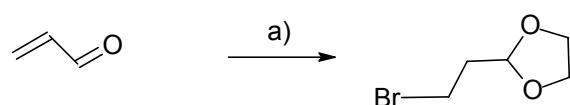


Abb. 53: Synthese von 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan.

a) HBr, Glykol.

Um das für diese Synthesestrategie benötigte deuterierte Acrolein zu synthetisieren, wurde Ethylacrylsäureester mit LAD in einer Ausbeute von 60 % reduziert. und daraufhin versucht, den resultierenden Dideuteroallylalkohol **73** zum Aldehyd **74** zu reoxidieren. Diese Oxidation zum

deuterierten Aldehyd **74** gelang trotz vieler unterschiedlicher Versuche mit PDC und PCC nicht. Es wurde statt dessen immer eine Überoxidation beobachtet (Abb. 54). Auch der Zusatz von gemahlenem und frisch ausgeheizten Molsieb und Arbeiten mit einem Unterschluß an Oxidationsmittel führten nicht zum Erfolg.

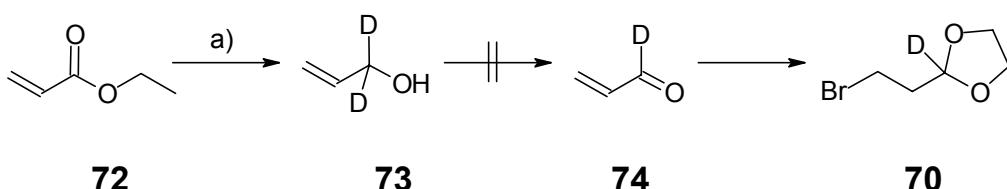


Abb. 54: Syntheseversuch des Acetals **70**.

a) LiAlD₄, Ether.

Als alternatives Vorgehen zum Aufbau des Acetals **70** bot sich die Reduktion des 3-Brompropionsäureester **75** mit LAD zum deuterierten Alkohol **76** an.

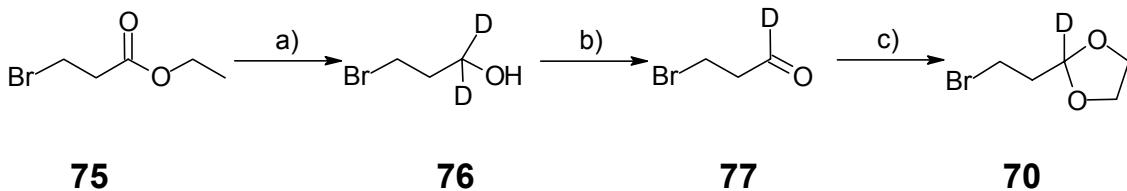


Abb. 55: Alternative Synthesestrategie zur Synthese des Acetalbausteins **70**.

a) LAD, Ether; b) Dess-Martin-Reagenz, CH₂Cl₂; c) Ethyleneglykol, TosOH.

Eine Reduktion des Esters **75** mit DIBAD direkt zum Aldehyd **74** würde einen Syntheseschritt einsparen, jedoch ist das deuterierte Reagenz nicht käuflich erhältlich. Die Ausbeute der Reduktion des Esters **75** mit LAD zum Alkohol **76** war trotz vergleichbarer Beispiele in der Literatur^{67,68,69} mit 32 % gering, dies ist zum Teil auf Ausbeuteverluste bei der destillativen Aufarbeitung

zurückzuführen. Die Oxidation des Alkohols **76** zum deuterierten Aldehyd **77** gelang auch in diesem Fall weder mit PDC noch mit PCC, wurde aber schließlich durch die Verwendung des Dess-Martin Reagenzes^{70,71} erreicht. Der resultierende Aldehyd **77** wurde ohne weitere Aufreinigung mit Ethylenglykol und Toluolsulfonsäure zum gewünschten deuterierten Acetal **70** umgesetzt. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum war das Acetal **70** an der Acetalposition vollständig deuteriert. Die Umsetzung des deuterierten Bausteins **70** mit Desoxyanisoin **12** ergab das Keton **71** und die anschließende Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid führte dann zu dem gewünschten Alkohol **69**.

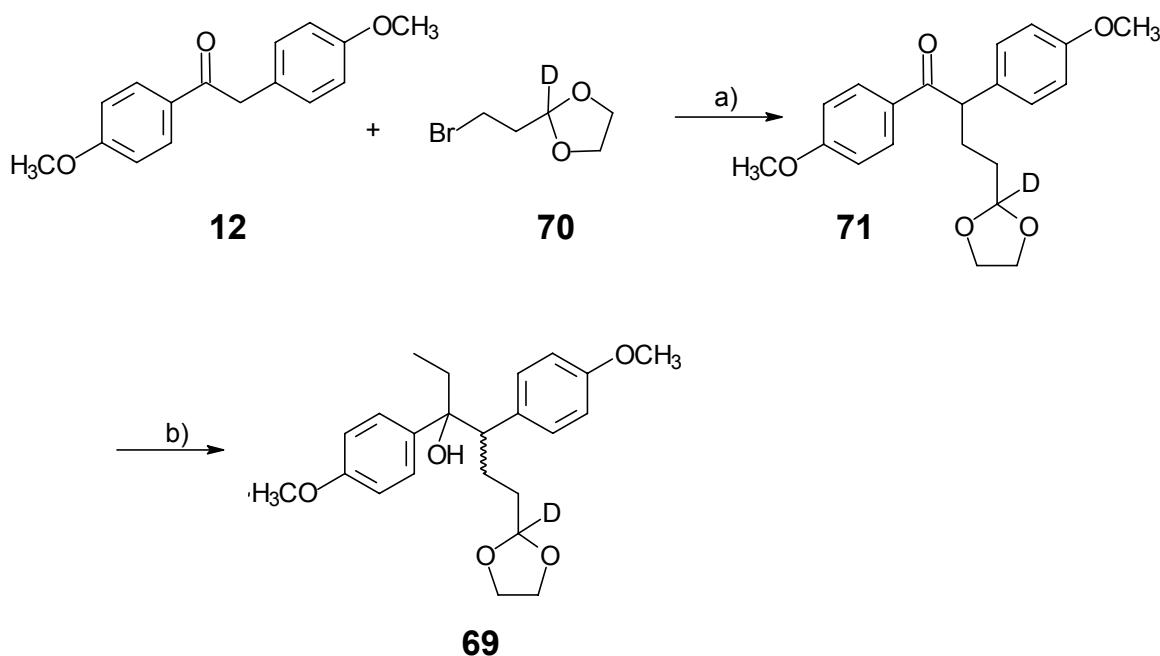


Abb. 56: Synthese des deuterierten Acetals **69**.

a) MgEtBr, Ether; b) HClO₄, CH₂Cl₂.

Die Umlagerung des deuterierten Acetals **69** sollte die Annahme einer Hydridübertragung von Position 1 auf Position 5 untermauern.

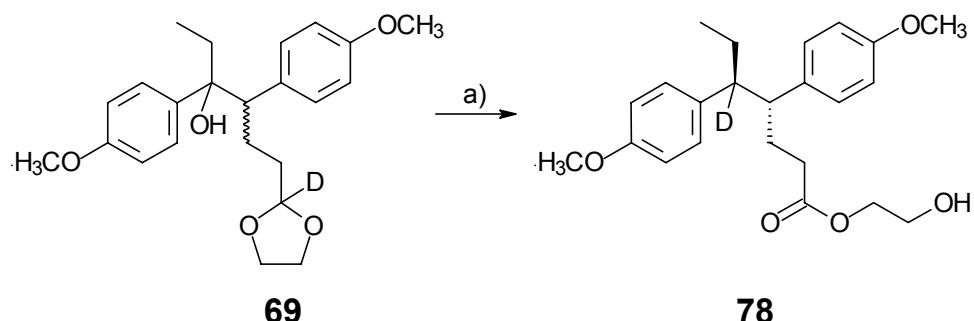


Abb. 57: Umlagerung des deuterierten Alkohols 69.

a) HClO_4 , CH_2Cl_2 .

Nach der Durchführung der Umlagerung wurde erwartungsgemäß der an Position 5 deuterierte Ester **78** in einer Ausbeute von 92 % erhalten. Dies war der Beweis einer Hydridübertragung, ob diese intramolekular stattfand ist aber dadurch nicht zu erkennen. Die Möglichkeit einer Hydridübertragung über einen Sechsring und die hohe Diastereoselektivität der Umlagerung, die durch eine rigide cyclische Übergangsstruktur verursacht sein kann, unterstützen aber diese Annahme.

3.3.7 Synthese und Umlagerung der Methylseitenkettenivate

Die gefundene Umlagerung des Alkohols **26** zu dem Ester **53**, sollte auf seine Übertragbarkeit auf andere Substrate untersucht werden. Es wurden deshalb weitere Alkohole mit anderen Seitenketten an der C-5 Position als der Ethylseitenkette dargestellt und der Umlagerung unterworfen.

Zur Einführung der Methylseitenkette wurde das Keton **25** mit Methylmagnesiumchlorid in THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Bei dieser Reaktion wurde als Hauptprodukt das Eliminierungsprodukt des aus der Grignardreaktion resultierenden Alkohols **79** erhalten. Durch Zusatz von CeCl_3 bei der Grignardreaktion konnte der Alkohol **79** jedoch in quantitativer

Ausbeute erhalten werden. Die Umlagerung des Alkohols **79** in Dichlormethan ergab in 86 % Ausbeute den Ester **80** (**Abb. 58**).

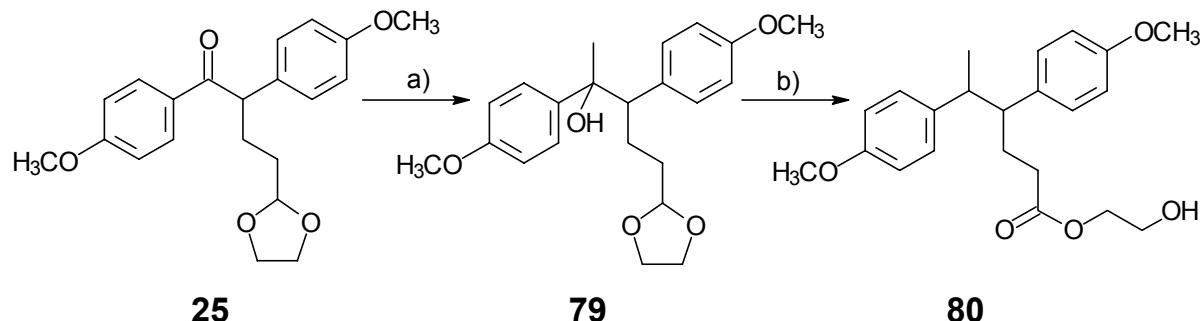


Abb. 58: Synthese und Umlagerung des Methylseitenkettenderivats 79.

a) MeMgCl , CeCl_3 , Ether; b) HClO_4 , CH_2Cl_2 .

3.3.8 Synthese und Umlagerung des Derivats ohne Seitenkette

Durch die Reduktion des Ketons **25** mit LAH in THF wurde der Alkohol **81** erhalten. Eines der Diastereomeren konnte durch Kristallisation rein erhalten werden. Die Umlagerung dieses Diastereomeren ergab den Ester **82** in einer Ausbeute von 78 % (**Abb. 59**). Die geringere Ausbeute im Vergleich zu den anderen Umlagerungen lassen sich auf die erheblich geringere Stabilität eines sekundären Carbeniumions im Vergleich zu einem tertiären zurückzuführen.

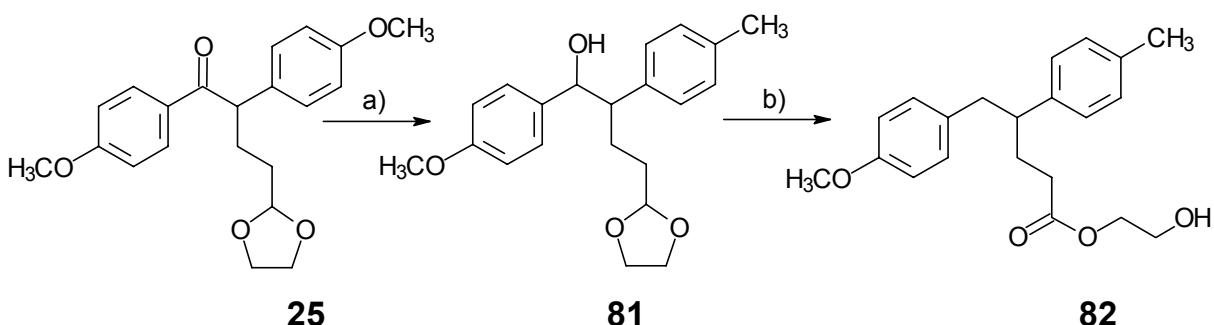


Abb. 59: Synthese und Umlagerung des seitenkettenlosen Derivats 81.

a) LiAlH_4 , THF; b) HClO_4 , CH_2Cl_2 .

3.4 Darstellung des *cis*-Platinkomplexes

Zum Aufbau der cytotoxischen Wirkgruppe muß das Phenolamin **34** noch in einen *cis*-Platinkomplex übergeführt werden. Das Phenolamin **34** wurde mit K_2PtCl_4 in einem 1 : 1 DMF/ Wasser-Gemisch bei 40 °C umgesetzt. Die Vorteile dieses Lösungsmittelsystems sind, daß beide Edukte darin löslich sind und keine pH-Wertkontrolle notwendig ist, da die Lösung durch das DMF abgepuffert wird.

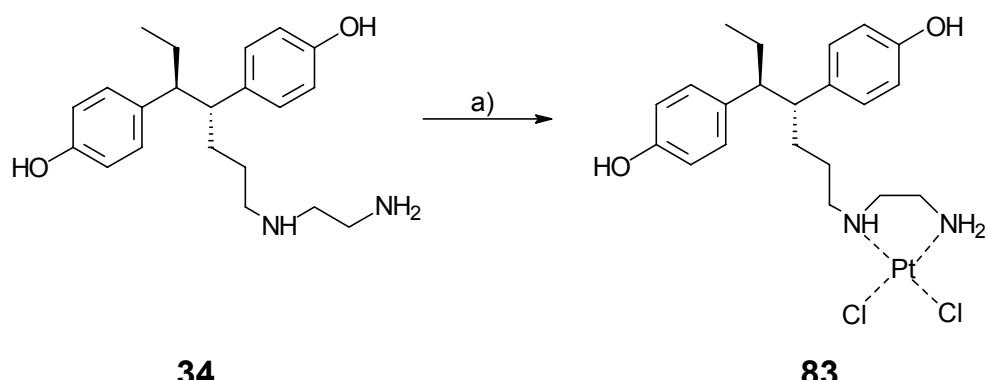


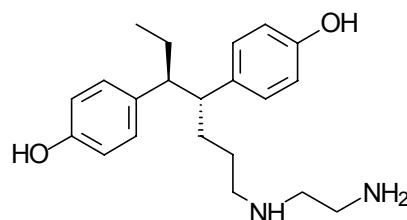
Abb. 60: Bildung des *cis*-Platinkomplexes.

a) K_2PtCl_4 , H_2O , DMF.

Der *cis*-Platinkomplex **83** fiel aus der Reaktionslösung aus. Er ist sowohl in Wasser wie auch in organischen Lösungsmittel nur schwer löslich.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein Syntheseweg zu ethylenediaminsubstituierten nichtsymmetrischen Hexestrolderivaten erarbeitet werden.



34

Abb. 61: Nichtsymmetrisches Hexestrolderivat.

Die auf der Arbeit von M. Preiß³⁶ beruhende Synthesestrategie zu Hexestrolderivaten mit C₃-Seitenkette wurde zum Teil übernommen, konnte aber deutlich verkürzt und in der Ausbeute erheblich verbessert werden. Diese Verkürzung gelang durch eine diastereoselektive Umlagerung des Actetals **26** zum Ester **53**.

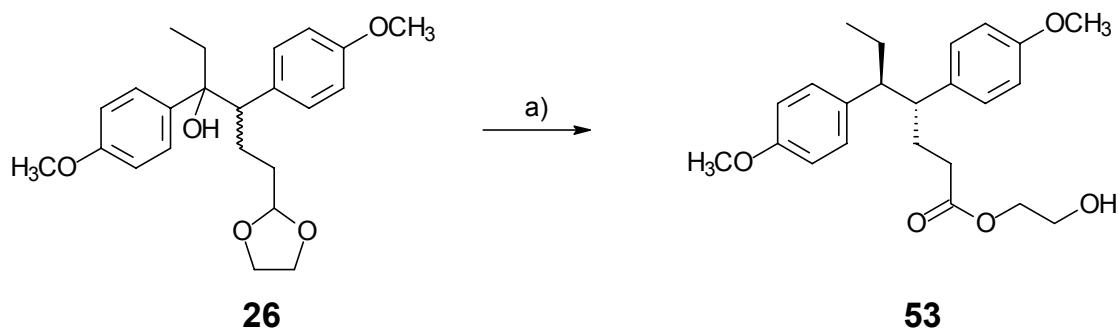


Abb. 62: Umlagerung des Alkohols **26**.

a) HClO₄, CH₂Cl₂.

Diese Umlagerung weist zwei wichtige Vorteile auf: Zum einen wird in einem Syntheseschritt, statt in vier Syntheseschritten, der zum Schutzgruppenwechsel zu den Benzylethern geeigneten Ester **53** erhalten (Abb. 37). Zum anderen bildet sich, im Gegensatz zur Eliminierung der Hydroxygruppe und anschließender Hydrierung der resultierenden Doppelbindung, nur das gewünscht *anti*-Diastereomer. Dadurch konnte die Gesamtausbeute von 39 % auf 87 % gesteigert werden. Ein weiterer Vorteil ist die einfache Handhabung dieser Reaktion.

Zur genaueren mechanistischen Untersuchung dieser Umlagerung wurden die Alkohole **79** und **80** synthetisiert und umgelagert. Es sollte damit der Einfluß der Seitenkette auf die Umlagerung untersucht werden.

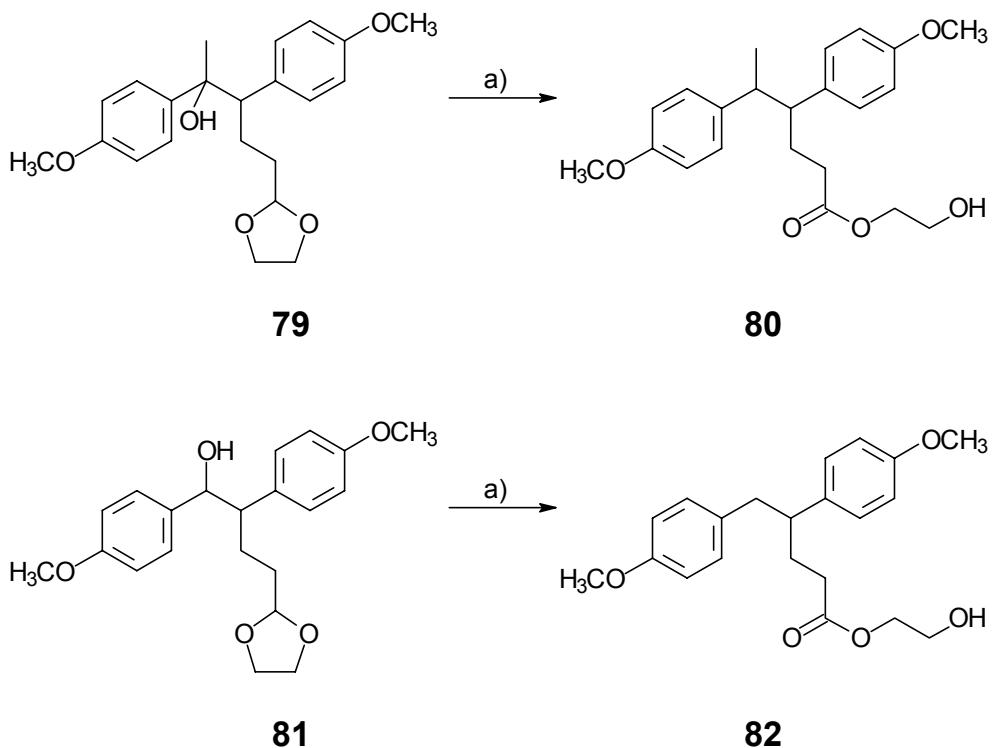


Abb. 63: Umlagerung andere Alkohole.

Die Umlagerungen dieser Alkohole gelang ebenso wie bei **26** in guten Ausbeuten.

Um die Vermutung einer Hydridübertragung von der Acetalgruppe auf die benzyliche Position zu überprüfen wurde das deuterierte Acetal **69** dargestellt und umgelagert.

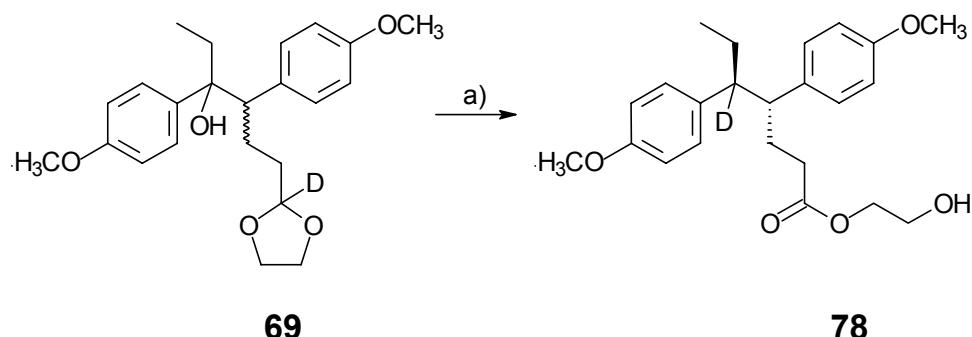


Abb. 64: Umlagerung des deuterierten Acetals 69

Die Umlagerung ergab den erwarteten an der Position 5 deuterierten Ester **78**, womit die obige Annahme gestützt wurde.

Zur Untersuchung der Diastereoselektivität der Umlagerung wäre es wünschenswert, den Eduktalkohol **69** jeweils diastereomerenrein umzulagern und etwaige Auswirkungen auf das Produktverhältnis zu bestimmen.

Es gelang aber nur, das *syn*-Diastereomer des Alkohols **69** rein zu erhalten; dessen Umlagerung ergab im Vergleich zu der Umlagerung eines 4 : 1 Diastereomerengemisches dieses Alkohols, keine Ausbeuteveränderung und es wurde immer nur das *anti*-Diastereomere des Esters **78** beobachtet.

Um zu klären, ob es sich (Abb. 32) um eine intramolekulare Umlagerung handelt, wäre eine Umlagerung von Edukten mit unterschiedlich langen Seitenketten hilfreich.

Zur Anknüpfung der Ethylen diamingruppe an die Hexestrolderivate wurden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen entwickelt. Der aus der Umlagerung resultierende Ester **53** kann durch Erhitzen in Ethylen diamin zum Amid **54** umgesetzt werden. Die anschließende Reduktion dieses Amids zum entsprechenden Diamin **33** gelang zunächst nicht. Nach Zusatz einer katalytischen Menge von AlCl_3 zur Reduktion mit LAH in THF und konnte das Diamin **33** aber in 86 %-iger Ausbeute erhalten werden.

Als zweite Methode kann das entsprechende Iodid in Ethyldiamin gelöst und erhitzt werden, die Verwendung des Ethyldiamins als Lösungsmittel verhindert seine Mehrfachalkylierung durch das Iodid. Die Beibehaltung der Methylschutzgruppe ist nur für das Diamin **34** möglich, da bei ihm keine weiteren Ethergruppen vorhanden sind, die bei der Schutzgruppenabspaltung mit gespalten würden. Die Methyletherspaltung zur Freisetzung der Phenolgruppen wurde mit BBr_3 vorgenommen. Um eine wäßrige Aufarbeitung zu vermeiden, wurde die Reaktionslösung mit trockenem Methanol aufgearbeitet.

Der *cis*-Platinkomplex **83** wurde durch eine Umsetzung des Phenolamins **35** mit K_2PtCl_4 erhalten.

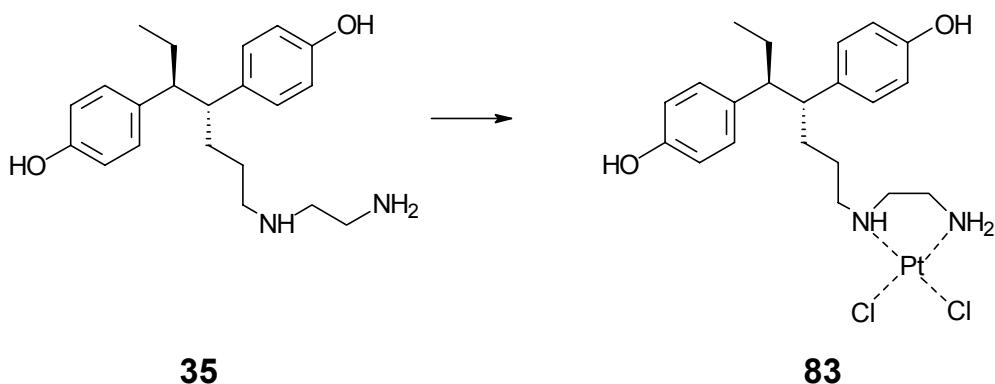


Abb. 65 : Bildung des *cis*-Platinkomplexes.

Die cytotoxische Wirksamkeit des *cis*-Platinkomplexes **83** muß ebenso wie seine Rezeptoraffinität noch getestet werden, ebenso sollte auch die Estrogen-rezeptoraffinität des Phenolamins **35** getestet werden.

5 Abkürzungen

AcOH	Essigsäure
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-amino-pyridin
DMF	Dimethylformamid
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
NEt ₃	Triethylamin
Ts	Tosyl-
Tf	Triflat-
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichlorochromat
BnBr	Benzylbromid
Cbz	Benzylcarbamat
Ac	Acetyl-
MesCl	Mesylchlorid
THF	Tetrahydrofuran

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien verwendet (Kieselgel 60 F₂₅₄ Fa. E. Merck AG). Die Detektion wurde entweder mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm) oder durch folgendes Sprühreagenz (10 g Cer(IV)sulfat, 25 g Molybdato-phosphorsäure, 60 ml konz. Schwefelsäure und 940 ml Wasser) und anschließendem Brennen vorgenommen.

Präparative Säulenchromatographie

Für die préparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel (Korngröße: 0.040–0.063 μm oder 0.063–0.200) der Fa. E. Merck AG verwendet. Die Laufmittelzusammensetzungen entsprechen den Volumenverhältnissen. Kleine Substanzmengen wurden über Dickschichtplatten 61510/ LS 254 der Firma Schleicher & Schuell getrennt.

Schmelzpunktbestimmung

Zur Schmelzpunktbestimmung diente der Mikroheiztisch FP 52. Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

Instrumentelle Analytik

NMR-Spektroskopie: Bruker AMX 300 ^1H NMR: 300 MHz

^{13}C NMR: 75 MHz

Bruker AMX 200 ^1H NMR: 200 MHz

^{13}C NMR: 50 MHz

Massenspektroskopie: MAT 8200 (Ionisationsspannung: 70 eV)

(Chemische Ionisation: NH_3)

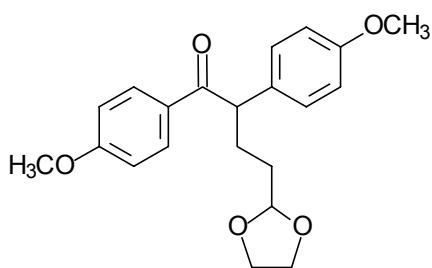
IR-Spektroskopie: FT-IR Spektrometer Nicolet 510 P

Kennzeichnung der NMR-spektroskopischen Daten

Die den ^1H -NMR-Spektren entnommenen Signalmultiplizitäten wurden wie folgt gekennzeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett). Die Kennzeichnung der ^{13}C -NMR-Signale lautet wie folgt: q (primäres C-Atom), t (sekundäres C-Atom), d (tertiäres C-Atom), s (quartäres C-Atom).

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

rac-4-[1,3]Dioxolan-2-yl-1,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-butan-1-on (25)

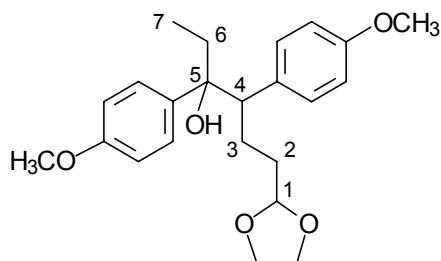


Zu einer Suspension von NaH (5.40 g, 80 %ig in Spindelöl, 180 mmol) in trockenem Ether (30 ml) wird eine Lösung aus Desoxy-4-anisoin (30.00 g, 117 mmol) und 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan (19.4 ml 0.164 mol) in trockenem DMF (300 ml) zügig unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Danach wird 60 min. bei Raumtemperatur bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Ammoniumchlorid-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zu einem gelben Öl eingeengt. Nach Lösen in Ether (300 ml) und Zugabe von Petrolether (25 ml) fällt das Acetal **25** (35.20 g, 86 %) als farblose Kristalle aus.

Schmp.: 68 °C (Lit.³⁶ 68 °C). –

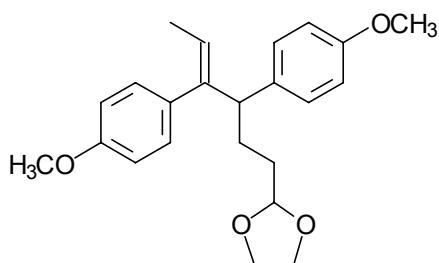
¹H-NMR (CDCl_3): δ = 1.54–2.29 (m, 4 H 2,3- CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.78–3.96 (m, 4 H, acetl. H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.87 (t, J = 4.5 Hz, 1 H, 1-H) 6.83 (dd, 4 H, ArH ortho zu OCH_3), 7.21 (d, J = 9 Hz, 2 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.94 (d, J = 9 Hz, ArH ortho zu COR). –

(3R*,4R*)- und (3R*,4S*)-6-[1,3]Dioxolan-2-yl-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-hexan-3-ol (26)



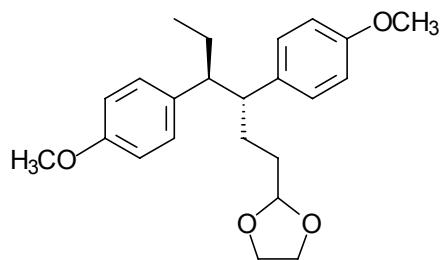
Aus Magnesium (6.56 g, 270.1 mmol) und Ethylbromid (20.7 ml, 270.0 mmol) wird in trockenem Ether (350 ml) das Grignardreagenz hergestellt. Danach wird eine Lösung des Acetals **25** (48.00 g, 135.0 mmol) in THF (750 ml) zugetropft und anschließend bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit einer 5 %-igen Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend zu einem hellgelben Öl (49.23 g, 96 %) eingeengt. Das Verhältnis *syn/anti* beträgt nach ¹H-NMR-Spektroskopie 8:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.26 – 2.14 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 2.87 (dd, J = 3.4 Hz, 12.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.75 – 3.90 (m, 4 H, acetal. H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.75 (t, J = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, ArH ortho zu OCH₃), 6.81 (dd, J = 8.8 Hz, 14.8 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, ArH ortho zu CR₂OH). –

2-[3,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-hex-4-enyl]-[1,3]dioxolane (28)³⁶

Eine Lösung des Alkohols **26** (20.00 g, 51.7 mmol) in trockenem Dichlormethan (250 ml) wird mit DMAP (0.52 g, 4.3 mmol) und Triethylamin (0.52 g, 4.3 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und Methansulfonsäurechlorid (6.2 ml, 77.5 mmol) zugetropft. Nach zweistündigen Röhren (Umsatzkontrolle dünnsschichtchromatographisch, Dichlormethan / 3 % Methanol) wird die Lösung mit Eisstückchen versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan). Man erhält das Olefin **28** (15.63 g, 82 %) als hellgelbes Öl.

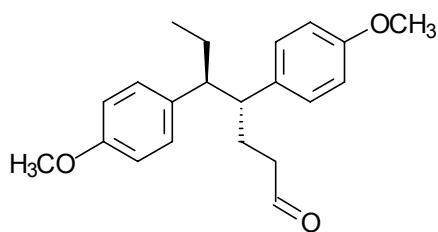
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.41 – 1.79 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 3.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 12.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.59 – 3.84 (m, 4 H, acetal. H), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s 3 H, OCH₃) 4.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.52 – 5.58 (m 1 H, 6-H) 6.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, ArH ortho zu Alkyl), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, ArH ortho zu C=R). –

anti- 2-[3,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-hexyl]-[1,3]dioxolane (29)

Eine Lösung des Olefins **27** (10.00 g, 272.3 mmol) in Eisessig (400 ml) wird mit PtO₂ versetzt und bei 3 bar 3 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Das ölige Gemisch aus 55 % *anti* und 45 % *syn* Form wird in Ether aufgenommen, das *anti* – Isomer (5.12 g 51 %) fällt in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 95 °C (Lit.³⁶: 96 °C). –

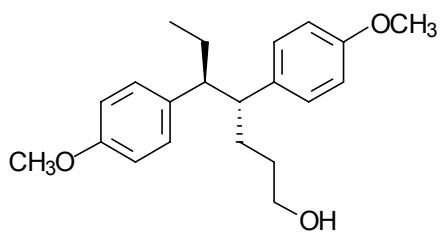
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 1.55 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.48 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 10.3 Hz, 10.6 Hz 1 H, 5-H), 2.61(ddd, *J* = 3.6 Hz, 10.3 Hz, 10.6 Hz 1 H, 4-H), 3.70 – 3.79 (m, 4 H, acetal. H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s 3 H, OCH₃) 4.59 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 1-H), 6.84 (dd, *J* = 1.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.06 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

anti-4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-heptanal (30)

Eine Lösung des *anti* - Acetals **29** (5.08 g, 137.1 mmol) in Aceton (200 ml) wird mit Salzsäure (143 ml 6 N) versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser zugesetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ether (30 ml) aufgenommen. Der Aldehyd **30** (4.11 g, 92 %) kristallisiert in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 99 °C (Lit.: 99 °C). –

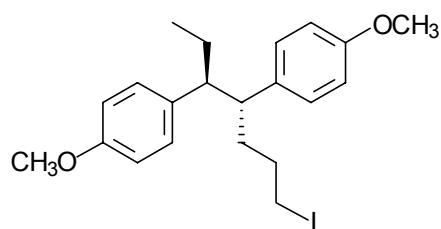
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 – 1.76 (m, 4 H, 3,4-CH₂), 2.04 (ddd, *J* = 1.7 Hz, 7.3 Hz, 7.6 Hz, 2 H, 2-H), 2.50 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 10.6 Hz, 10.5 Hz 1 H, 5-H), 2.60 (ddd, *J* = 3.4 Hz, 10.6 Hz, 11.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s 3 H, OCH₃), 6.8 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.7 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

***anti*-4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-heptanol (31)³⁶**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des Aldehyds **30** (100 mg, 0.306 mmol) in 5 ml Ethanol wird portionsweise Natriumborhydrid (45 mg, 1.26 mmol) zugegeben und anschließend 90 min gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Einengen kristallisiert der Alkohol **31** (97 mg, 97%) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp. 108 – 109 °C. –

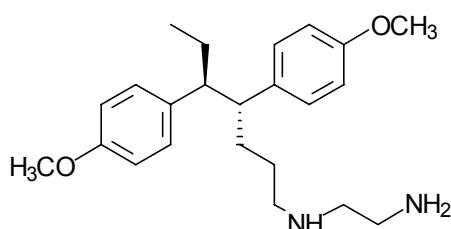
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.13–1.20 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.47 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 10.6 Hz, 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.59 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 10.6 Hz, 10.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.32–3.34 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.85 (d, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.07 (d, *J* = 4.5 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

anti-4,5-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1-heptyliodid (32)

Eine Lösung des Alkohols **31** (1.20 g, 3.65 mmol) und N-Methyl-N,N-dicyclohexylcarbodiimidiumiodid⁴⁰ (2.91 g, 5.23 mmol) in trockenem THF (25 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ether versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumthiosulfatlösung entfärbt, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan). Es kristallisiert 1.49 g (93 %) des Iodides **32** aus Ether (20 ml) aus.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.56 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.26–1.49 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.49–2.63 (m, 2 H, 4,5-H), 2.88–2.99 (m, 2 H, 1-CH₂), 6.84 (dd, J = 1.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.06 (dd, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 6.90 (q, C-6), 12.19 (q, C-7), 25.39 (t, C-2), 27.23 (t, C-3), 31.72 (t, C-3), 35.25 (t, C-6), 50.63 (d, C-4), 53.60 (d, C-5), 55.12 (q, OCH₃), 113.65 (d), 113.75 (d), 129.12 (d, C-9,13,15,19), 135.67 (s), 135.76 (s), 157.89 (s), 158.05 (s). –

N¹-[anti-4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-heptyl]-1,2-diamin (33)**Methode A:**

Zu einer Suspension von Lithiumalanat (0,16 g, 30.0 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird langsam eine Lösung von 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-heptansäure-2-aminoethylamid (**54**) (1.51 g, 3.5 mmol) in THF zugetropft. Nach 15 min Rühren wird eine kleine Spatelspitze Aluminiumtrichlorid zugegeben und anschließend 4 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert mit Natronlauge (5 %-ige) versetzt und mit Ether extrahiert und die organische Phase zu einem hellgelben Öl (1.31 g, 86 %) eingeengt.

Methode B:

Eine Lösung des Iodids **32** (1.54 g, 3.5 mmol) in 20 ml Ethyldiamin wird bei 70 °C 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wird in Ether aufgenommen und zweimal gegen gesättigte Ammoniumchloridlösung und einmal gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem hellgelben Öl (1.13 g, 87 %) eingeengt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 1.80 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.44 – 2.72 (m, 2 H, 4,5-H), 2.70 (t, 2 H, 2'-CH₂), 3.12 – 3.20 (m, 2 H, 1'-CH₂), 3.80 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 6.85 (dd, J = 1.3 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.59 (q, C-7), 27.76 (t, C-6), 28.52 (t, C-3), 32.49 (t, C-2), 42.11 (t, C-1), 49.96 (t, C-2'), 51.84 (d, C-4), 52.77 (t, C-1'), 53.96 (d, C-5), 55.49 (q, OCH₃), 55.57 (q, OCH₃), 114.00 (d, C-10,12,16,18), 129.45 (d, C-9,13,15,19), 135.79 (s), 135.96 (s), 158.22 (s), 158.25 (s). –

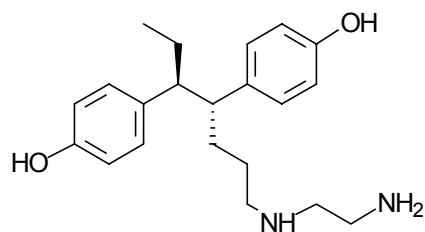
MS (70 eV) *m/z* (%): 370 (6) [M⁺], 263 (4), 217 (100), 149 (30), 121 (25), 91 (7), 57 (13). –

exakte Masse (C₂₃H₃₄N₂O₂): berechnet: 370.26203

gefunden: 370.26095 ± 6 ppm

IR (KBr): ν = 3580 – 3311 cm⁻¹ (Amin), 2954 – 2836 (C-H), 1512 (Aromat), 1460, 1441, 1300, 1256, 1180, 1089, 908, 803. –

N¹ -[*anti*-4,5- Bis-(4-hydroxyphenyl)-1-heptyl]-ethan-1,2-diamin (34)



Methode A:

Eine auf –10 °C gekühlte Lösung des Amins **33** (0.79 g, 2.1 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 ml) wird mit BBr₃ (1.0 ml, 10.6 mmol) versetzt und innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 7 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit trockenem Methanol (20 ml) versetzt

und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Zugabe von trockenem Methanol und anschließendes Einengen wird zweimal wiederholt. Man erhält das entschützte Amin **34** (0.73g, 100%) in Form eines hellgelben Öls.

Methode B:

Eine Lösung des Diamins **41** (1.20 g, 2.3 mmol) in Ethanol (50 ml) wird mit Spatelspitze Pd/C versetzt und 6 h bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über eine kurze Florisilsäule abgetrennt und das Lösungsmittel in Vakuum abdestilliert. Man erhält das entschützte Amin **34** (0.75g, 96%) in Form eines hellgelben Öls.

¹H-NMR (D₃COD): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.15 – 1.42 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.49 – 2.86 (m, 4 H, 4,5,2'-H), 3.33 – 3.38 (m, 2 H, 1'-H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.09 (d, *J* = 7.06 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (D₃COD): δ = 11.82 (q, C-7), 24.76 (t, C-6), 27.55 (t, C-3), 31.63 (t, C-2), 35.96 (t, C-1), 44.54 (t, C-2'), 48.65 (t, C-1'), 51.39 (d, C-4), 53.87 (d, C-5), 115.37, 115.52 (d, C-10,12,16,18), 129.48 (d, C-9,13,15,19), 135.07 (s), 135.39 (s), 158.53 (s), 158.72 (s),

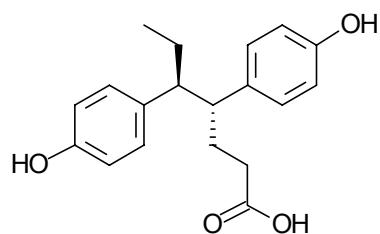
MS (70 eV) *m/z* (%): 342 (14) [M⁺], 326 (16), 312 (80), 207 (5), 164 (30), 107 (30), 115 (45), 30 (100). –

exakte Masse (C₂₁H₃₀N₂O₂): berechnet: 342.2307

gefunden: 342.223 \pm 6 ppm

IR (KBr): $\nu = 3577 - 3319 \text{ cm}^{-1}$ (Amin,-OH), 2960 – 2912 (C-H), 1510 (Aromat), 1432, 1230, 1178, 1011, 930, 802. –

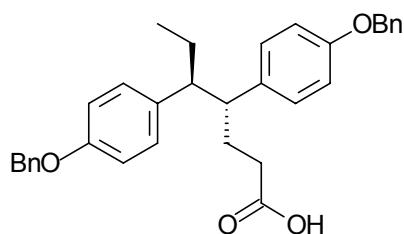
anti-4,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-1-heptansäure (36)



Eine auf $-10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung des Esters **53** (5.00 g, 12.9 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wird tropfenweise mit BBr_3 (6.0 ml, 63.5 mmol) versetzt und innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 7 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung auf Eisswasser gegossen, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan / 8 % Methanol). Man erhält die Säure **36** (2.98 g, 81 %) nach Umkristallisieren aus Essigester / Petrolether (20ml / 5 ml) in Form farbloser Kristalle.

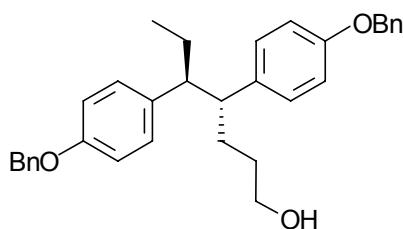
Schmp. 115 $^{\circ}\text{C}$. (Lit.³⁶ 115). –

¹H-NMR (d-Aceton): $\delta = 0.52$ (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.23–1.90 (m, 6 H, 2,3,6- CH_2), 2.52 (ddd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 10.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.68 (ddd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 10.9 Hz, 11.1 Hz 1 H, 4-H), 5.83–6.83 (m, 4 H, ArH ortho zu OH), 7.07(dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

***anti*-4,5-Bis-(4-O-benzylphenyl)-1-heptansäure (37)³⁶**

Natrium (1.00 g, 43.5 mmol) wird zu trockenem Ethanol (10 ml) gegeben und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Phenols **36** (2.90g, 9.1 mmol) in trockenem Ethanol (10 ml) zugetropft und 30 min. gerührt. Nach Zugabe von Benzylbromid (3.1 ml, 26.1 mmol) und zweistündigem Kochen am Rückfluß wird mit Wasser (30 ml) hydrolysiert, mit 2 N HCl neutralisiert und mit Ether (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Dichlormethan) gereinigt. Man erhält die Säure **37** (3.61 g, 78 %) und den Ethylester **38** (0.50 g, 11 %) als Nebenprodukt.

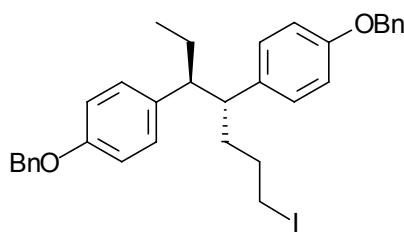
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.21–2.00 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.48 (ddd, J = 3.4 Hz, 10.4 Hz, 10.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.62 (ddd, J = 3.4 Hz, 10.7 Hz, 10.9 Hz 1 H, 4-H), 5.04 (s, 4 H, ArCH₂Ph), 6.93 (d, 4 H, ArH ortho zu benzyl), 7.06 (dd, J = 1.8 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.26–7.46 (m, 10 H, Phenyl-H). –

anti-4,5-Bis-(4-O-benzylphenyl)-heptanol (39)

Zu einer Suspension von Lithiumalanat (0.16 g, 30.0 mmol) in THF wird eine Lösung der Säure **37** (4.00 g, 8.6 mmol) in trockenem THF (30 ml) langsam zugetropft und 3 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat, anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung und Aufnehmen in Ether (15 ml) kristallisiert der Alkohol **39** (3.70 g, 95 %) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 81 °C. –

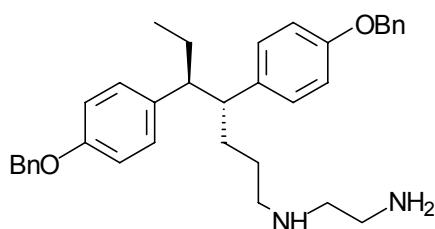
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.10–1.49 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.47 (ddd, *J* = 3.4 Hz, 10.5 Hz, 10.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.58 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 10.5 Hz, 10.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.25–3.35 (m, 2 H, 1-CH₂), 5.01 (s, 4 H, ArCH₂Ph), 6.91 (dd, 4 H, ArH ortho zu benzyl), 7.05 (dd, *J* = 2.1 Hz, 8.7 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.24–7.44 (m, 10 H, Phenyl-H). –

anti-4,5- Bis-(4-O-benzylphenyl)-1-heptyliodid (40)³⁶

Eine Lösung des Alkohols **39** (1.20 g, 2.5 mmol) und N-Methyl-N,N-dicyclohexylcarbodiimidiumiodid (2.91 g, 5.23 mmol) in trockenem THF (25 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ether versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumthiosulfatlösung entfärbt, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan). Das Iodid **40** (1.41 g, 95 %) kristallisiert aus Ether (20 ml) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 111 °C. –

H-NMR (CDCl₃): δ = 0.54 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.21–1.48 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.46 (ddd, J = 3.5 Hz, 10.3 Hz, 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.60 (ddd, J = 3.6 Hz, 10.3 Hz, 10.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.85–3.08 (m, 2 H, 1-CH₂), 5.05 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 5.06 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 6.94 (dd, J = 2.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu benzyl), 7.07 (dd, J = 2.4 Hz, 8.7 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.36–7.48 (m, 10 H, Phenyl-H). –

N¹-[anti-4,5- Bis-(4-O-benzylphenyl)-1-heptyl]-ethan-1,2-diamin (41)

Eine Lösung des Iodids **40** (1.24 g, 2.1 mmol) in 20 ml Ethyldiamin wird bei 70 °C für 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wird in Ether aufgenommen und 2 mal gegen gesättigte Ammoniumchloridlösung und einmal gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem hellgelben Öl (0.99 g, 89 %) eingeengt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 1.80 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.44 – 2.72 (m, 2 H, 4,5-H), 2.70 (t, 2 H, 2'-H), 3.12 – 3.20 (m, 2 H, 1'-H), 5.05 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 5.06 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 6.85 (dd, J = 1.3 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.36 – 7.48 (m, 10 H, Phenyl-H). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.59 (q, C-7), 27.76 (t, C-6), 28.52 (t, C-3), 32.49 (t, C-2), 42.11 (t, C-1), 49.96 (t, C-2'), 51.84 (d, C-4), 52.77 (t, C-1'), 53.96 (d, C-5), 70.03 (t, CH₂Ph), 114.00 (d, C-10,12,16,18), 129.45 (d, C-9,13,15,19), 135.79 (s), 135.96 (s), 158.22 (s), 158.25 (s). –

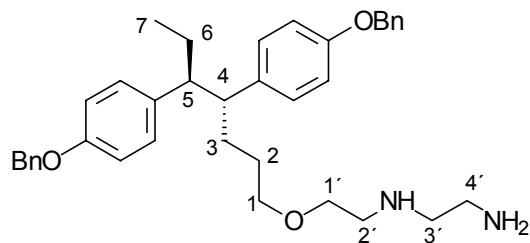
MS (70 eV) m/z (%): 522 (20) [M⁺], 492 (100), 297 (60), 225 (13), 91 (100), 44 (12). –

exakte Masse ($C_{35}H_{42}N_2O_2$): berechnet: 522.32346

gefunden: 522.32395 \pm 6 ppm

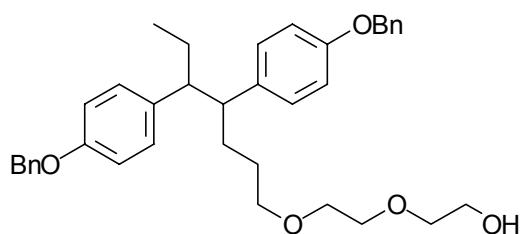
IR (KBr): ν = 3569 – 3323 cm^{-1} (Amin), 2965 – 2845 (C-H), 1560 (Aromat), 1512, 1445, 1413, 1350, 1268, 1145, 1063, 923, 817. –

N¹-{2-[anti-4,5-Bis-(4-O-benzylphenyl)-heptyloxy]-ethyl}-ethan-1,2-diamine (44)



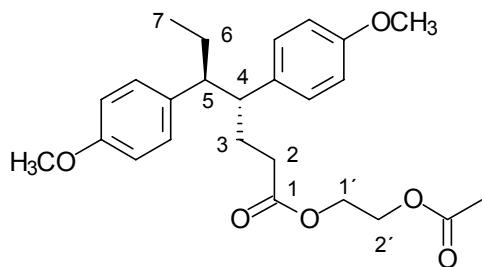
Zu einer Lösung von N-(2-Hydroxyethyl)-ethylendiamin (**45**) (0.50 g, 4.8 mmol) in trockenem THF (20 ml) wird NaH (72 mg, 3 mmol) gegeben und 30 min gerührt. Nach Zugabe von Iodid **40** (1.77 g, 3 mmol) wird die Lösung 12 h am Rückfluß erhitzt und anschließend mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird zweimal gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl (1.62 g), daß zu ca. 80 % aus dem Diamin **44** besteht.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 1.00 – 1.41 (m, 6 H, 2,3,6- CH_2), 2.13 – 2.89 (m, 6 H, 4,5,2',3',4'-H), 3.02 – 3.48 (m, 4 H, 1,1'-H), 5.05 (s, 2 H, $ArCH_2Ph$), 5.06 (s, 2 H, $ArCH_2Ph$), 6.85 (dd, J = 1.3 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH_3), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.36 – 7.48 (m, 10 H, Phenyl-H). –

anti-4,5-Bis-(4-O-benzylphenyl)-1-diethylenglykolmonoheptylether (48)³⁶

Zu einer Lösung von Diethylenglykol (0.5 ml, 5.28 mmol) in trockenem THF (20 ml) wird NaH (2.64 g) gegeben und 30 min gerührt. Nach Zugabe von Iodid **40** wird die Lösung 12 h am Rückfluß erhitzt und anschließend mit Wasser versetzt und mit 2 N HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert der Polyether **48** aus Ether aus.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.19 – 1.43 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.44 – 2.72 (m, 2 H, 4,5-H), 3.17 – 3.23 (m, 2 H, 1-H), 3.35 – 3.40 (m, 2 H, AlkyloCH₂CH₂OH), 3.49 – 3.56 (m, 4 H, ROCH₂CH₂OCH₂CH₂OH), 3.63 – 3.66 (m, 2 H, CH₂OH), 5.05 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 5.06 (s, 2 H, ArCH₂Ph), 6.85 (dd, J = 1.3 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.36 – 7.48 (m, 10 H, Phenyl-H). –

anti-4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-heptansäure-2-acetoxyethylester (52)

Eine Lösung des Alkohols **26** (10.00 g, 25.9 mmol) in Eisessig (400 ml) wird mit Perchlorsäure (0.1 ml, 70 %-ige) und Essigsäureanhydrid (20 ml) versetzt und 14 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Etherphase über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung kristallisiert der Ester **52** (5.90 g, 54 %) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 64 °C. –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 1.77 (m, 4 H, 2,3-CH₂), 1.93 – 2.00 (m, 2 H, 6-CH₂), 2.03 (s, 3 H, CH₃COO) 2.45 – 2.67(m, 2 H, 4,5-H), 3.81 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.05 – 4.20 (m, 4 H, 1',2'-CH₂), 6.86 (d, *J* =, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.08 (q, C-7), 20.73 (q), 27.38 (t, C-6), 29.49 (t, C-3), 32.23 (t, C-2), 50.75 (d, C-4), 53.47 (d, C-5), 55.10 (q, 2xOCH₃), 61.72 (t), 62.10 (t), 113.61 (d), 113.75 (d), 129.06 (d, C-9,13,15,19), 135.33 (s), 135.75 (s), 157.85 (s), 158.02 (s), 170.05 (q), 173.33 (q). –

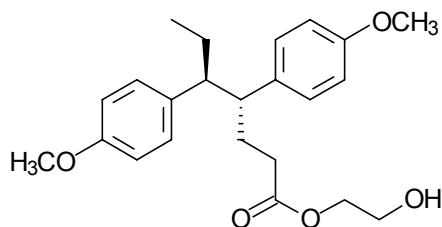
MS (70 eV) m/z (%): 428 (1) [M⁺], 325 (3) [M⁺ - OCH₂CH₂OOCH₃], 279 (18), 217 (2), 150 (12), 149 (100), 87 (89), 43 (19). –

exakte Masse (C₂₅H₃₂O₆): berechnet: 428.2199

gefunden: 428.2121 \pm 3 ppm

IR (KBr): ν = 2938 – 2874 cm⁻¹ (C-H), 1734 (C=O), 1631, 1534 (Aromat), 1523, 1445, 1376, 1309, 1243, 1167, 1012, 923, 834, 753,

anti-4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-heptansäure-2-hydroxyethylester (53)



Eine Lösung des Acetals **25** (10.00 g, 25.9 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird mit einigen Tropfen 70 % Perchlorsäure versetzt und 6 h gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung wird das resultierende Öl in Ether (20 ml) gelöst. Man erhält den Ester **53** (7.80 g, 87 %) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 82 °C. –

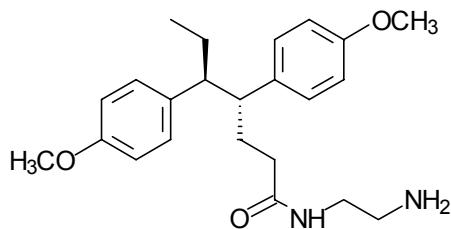
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 2.09 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.46 – 2.67 (m, 2 H, 4,5-H), 3.72 – 3.79 (m, 2 H, 2'-CH₂), 3.84 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.07 (t, 2 H, 1'-CH₂), 6.8 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.7 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.56 (q, C-7), 27.86 (t, C-6), 30.01 (t, C-3), 32.78 (t, C-2), 51.27 (d, C-4), 53.95 (d, C-5), 55.62 (q, 2xOCH₃), 61.51 (t), 66.18 (t), 114.14 (d), 114.28 (d), 129.56 (d, C-9,13,15,19), 135.83 (s), 136.27 (s), 158.39 (s), 158.54 (s), 171.39 (q). –

MS (70 eV) *m/z* (%): 386 (4) [M⁺], 325 (10) [M⁺- OCH₂CH₂OH], 237 (92), 193 (12), 149 (100), 121 (22), 45 (5). –

exakte Masse (C₂₃H₃₀O₅): berechnet: 386.20932
gefunden: 386.20992

IR (KBr): ν = 3567 cm⁻¹ (OH), 2956 – 2839 (C-H), 1712 (C=O), 1609, 1519 (Aromat), 1463, 1438, 1356, 1174, 1054, 912, 802. –

anti-4,5- Bis-(4-methoxyphenyl)-1-heptansäure-2-aminoethylamid (54)

Eine Lösung des Esters **53** (2.00 g, 5.2mmol) in Ethyldiamin (50 ml) wird 5 h unter Rückfluß gekocht, danach mit Ether versetzt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Amid **54** (1.50 g, 83 %) kristallisiert nach Aufnahme des Öls in Ether (10 ml) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 142 °C. –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 – 1.80 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.44 – 2.72 (m, 2 H, 4,5-H), 2.70 (t, 2 H, 2'-H), 3.12 – 3.20 (m, 2 H, 1'-H), 3.80 (s, 6 H, 2xOCH₃), 6.85 (dd, *J* = 1.3 Hz, 8.6 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.08 (dd, *J* = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.05 (q, C-7), 27.25 (t, C-6), 30.09 (t, C-3), 34.71 (t, C-2), 41.31 (t, C-1'), 41.85 (t, C-2') 50.86 (d, C-4), 53.60 (d, C-5), 55.12 (q, OCH₃), 55.14 (q, OCH₃), 113.65 (d), 113.75 (d), 129.12 (d, C-9,13,15,19), 135.67 (s), 135.76 (s), 157.89 (s), 158.05 (s), 173.01 (q),

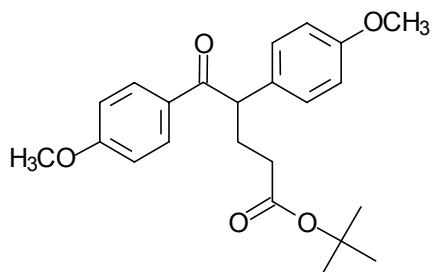
MS (70 eV) *m/z* (%): 384 (4) [M⁺], 366 (20), 263 (4), 217 (100), 149 (30), 121 (25). –

exakte Masse ($C_{23}H_{32}N_2O_3$): berechnet: 384.24129

gefunden: 384.24294

IR (KBr): $\nu = 3578 - 3089 \text{ cm}^{-1}$ (Amin), 2976 – 2834 (C-H), 1735 (C=O), 1620, 1523 (Aromat), 1246, 1178, 1103, 1039, 962, 813. –

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-4 oxopentansäure-*tert*-butylester (55)

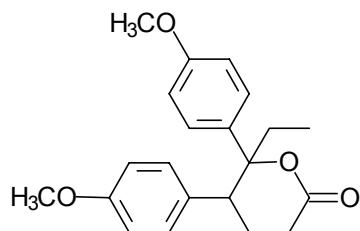


Zu einer Suspension von NaH (0.46 g, 15.2 mmol, 80 %-ig in Spindelöl) in trockenem Dimethoxyethan (40 ml) und Desoxyanisoin (**12**) (33.00 g, 128.8 mmol). Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wird auf 0 °C abgekühlt und 1.7 ml (11.7 mmol) Acrylsäure-*tert*-butylester zugetropft und 70 min bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle dünnenschichtchromatographisch CH_2Cl_2). Anschließend wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das resultierende Öl wird in Ether gelöst und mit etwas Petrolether versetzt. Aus der Lösung kristallisiert der *tert*-Butylester **55** (3.91 g, 87 %) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp. 76 °C (Lit.³⁶ 76 °C). –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.04 – 2.39 (m, 4 H, 2,3, - CH₂), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.57 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 6.80 – 6.89 (m, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2 H ortho zu Alkyl), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2 H ortho zu COR). –

6-Ethyl-5,6-bis-(4methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyran-2-on (56)



Zu einer Suspension von Pyridiniumchlorochromat (2.58 g, 12.1 mmol), pulverisiertem, getrocknetem Molsieb (3.00 g, 3 Å) in trockenem Dichlormethan (10 ml) gibt man eine Lösung des Diols **83** (1.83 g, 5.3 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 ml) hinzu. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Ether verdünnt und über Kieselgel filtriert. Nach Einengen des Filtrats erhält man 1.50 g (83 %) des Lactons **56**.

syn-Diastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.69 – 2.18 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 2.58 – 2.90 (m, 2 H, 6-H), 3.16 – 3.24 (m, 1 H, 4-H), 3.75 (s, 6 H, OCH₃), 6.55– 709 (m, 8 H). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 7.87 (q, C-7), 23.31 (t, C-6), 31.37 (t, C-3), 34.09 (t, C-2), 48.41 (s, C-4), 55.58 (q, OCH₃), 55.85 (q, OCH₃), 91.64 (s, C-5), 113.06 (d), 113.49 (d), 128.96 (d), 131.11 (d), 159.11 (s), 159.27 (s), 172.02 (s, C-1). –

anti-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3), 1.71 – 2.21 (m, 4 H, 2,3 - CH_2), 2.47 – 2.85 (m, 2 H, 6-H), 3.28 – 3.34 (m, 1 H, 4-H), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.79 – 6.86 (m 4 H), 6.97 (d, $J = 8.7$, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.8$, 2 H). –

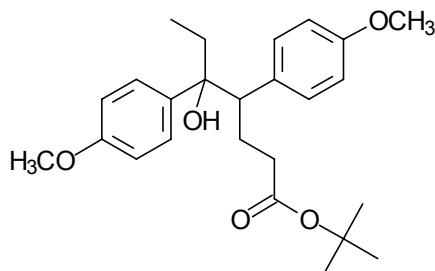
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 7.19 (q, C-7), 23.75 (t, C-6), 27.95 (t, C-3), 29.88 (t, C-2), 46.66 (s, C-4), 55.03 (q, OCH_3), 90.14 (s, C-5), 113.31 (d), 113.45 (d), 126.75 (d), 130.06 (d), 131.44 (d) 134.21 (s), 158.45 (s), 171.96 (s, C-1). –

MS (70 eV) m/z (%): 340 (20) [M^+], 297 (18), 268 (8), 165 (50), 134 (100), 91 (5), 57 (12). –

exakte Masse ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$): berechnet: 340.1674

gefunden: 340.1596 \pm 6 ppm

IR (KBr): $\nu = 2951$ – 2874 cm^{-1} (C-H), 1722 (C=O), 1617, 1514 (Aromat), 1434, 1183, 1106, 968, 836. –

5-Hydroxy-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-heptansäure-*tert*-butylester (57)

Aus Magnesium (3.15 g, 150 mmol) und Ethylbromid (11.5 ml, 150 mmol) wird in trockenem Ether (100 ml) das Grignardreagenz hergestellt. Eine Lösung des Ketons **55** (28.83 g, 75.1 mmol) in trockenem Ether (100 ml) wird unter Eiskühlung langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man ein Diastereomeren-gemisch des Alkohols **57** (30.47 g 98 %) in einem Verhältnis von 4:1. Nach Lösen des gelben Öls in Ether (80 ml) und der Zugabe von Petrolether (15 ml) kristallisiert das *syn*-Diastereomer über Nacht im Kühlschrank aus.

anti-Diastereomer:

Schmp.: 132 °C. –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.68 – 1.97 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 2.92 (dd, J = 2.9 Hz, 11.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 6.84 – 6.94 (m, 4 H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2 H). –

syn-Diastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.68 – 1.97 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 2.92 (dd, *J* = 2.9 Hz, 11.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 6.84 – 6.94 (m, 4 H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H). –

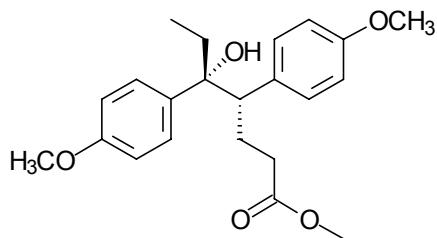
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 8.14 (q, C-7), 24.79 (t, C-6), 32.03 (t, C-3), 34.14 (t, C-2), 53.95 (d, C-5), 55.45 (q, OCH₃), 55.49 (q, OCH₃), 56.49 (s, C-4), 79.08 (s, C-4), 80.23 (s, C-20), 113.07 (d), 113.48 (d), 128.47 (d), 131.32 (d) 135.80 (s), 158.40 (s), 158.63 (s), 173.60 (q). –

MS (70 eV) *m/z* (%): 414 (2) [M⁺], 413 (4) [M⁺ - H], 358 (3), 359 (8), 339 (100) [M⁺ - C(CH₃)₃], 175 (40), 115 (45), 79 (9). –

exakte Masse (C₂₃H₃₀O₅): berechnet: 414.240624

gefunden: 414.2328 ± 5 ppm

IR (KBr): ν = 3589 – 3341 cm⁻¹ (OH), 3092 – 2877 (C-H), 1729 (C=O), 1619, 1534 (Aromat), 1443, 1345, 1231, 1123, 1043, 1017, 928, 822. –

syn-5-Hydroxy-4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-heptansäure-methylester (58)

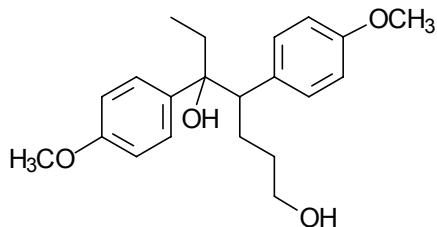
Zu Methanol (50ml) und Natrium (1.00 g, 4.1 mmol) wird der *tert*-Butylester **57** (0.50 g, 1.2 mmol) gegeben. Nach 3 h Röhren bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl neutralisiert, mit Ether (100 ml) versetzt und gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Reinigung zu einem hellgelben Öl erfolgt mit Dichlormethan/3% Methanol über eine Kieselgelsäule.

Ausbeute: 0.26 g (58 %). –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.67 – 2.42 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 2.86 (dd, J = 2.9 Hz, 11.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.60 (s, 3H COOMe), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 6.72 – 6.87 (m, 6 H), 7.11 (d, J = 11.8 Hz, 2 H). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 8.15 (q, C-7), 24.74 (t, C-6), 31.86 (t, C-3), 32.87 (t, C-2), 51.83 (q, OCH₃), 53.95 (55.56 (q, OCH₃), 56.49 (s, C-4), 79.08 (s, C-4), 80.23 (s, OOCH₃), 113.07 (d), 113.48 (d), 128.47 (d), 131.32 (d) 135.80 (s), 158.40 (s), 158.63 (s), 173.60 (q). –

IR (KBr): ν = 3577 – 3379 cm⁻¹ (OH), 2958 – 2849 (C-H), 1712 (C=O), 1603, 1511 (Aromat), 1262, 1023, 1009, 917, 814. –

4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-heptan-1,5-diol (60a/b)

Zu einer Suspension von Lithiumalanat (0.32 g, 8.4 mmol) in THF (10 ml) wird eine Lösung des jeweiligen Diastereomeren des Esters **57** (2.53 g, 6.1 mmol) in trockenem THF (25 ml) langsam zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum und Aufnehmen des resultierenden Öls in Ether (15 ml) kristallisiert das Diol **60b** (1.96 g, 93 %) aus.

syn-Diastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.20 – 2.16 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 2.88 (dd, *J* = 2.9 Hz, 12.0 Hz, 1 H, 4-H), 3.51 (t, 2 H, 1-H), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 6.72 – 6.86 (m, 6 H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 8.16 (q, C-7), 25.32 (t, C-6), 31.45 (t, C-3), 31.76 (t, C-2), 55.55 (q, OCH₃), 55.58 (q, OCH₃), 56.87 (s, C-4), 63.15 (t, C-1), 79.35 (s, C-5), 113.11 (d), 113.47 (d), 128.55 (d), 131.36 (d), 135.76 (s), 158.46 (s), 158.59 (s). –

anti-Diastereomer:

Schmp.: 123 °C. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.53$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3), 1.20 – 1.78 (m, 6 H, 2,3,6- CH_2), 2.88 (dd, $J = 2.9$ Hz, 11.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.31 – 3.36 (m, 2 H, 1-H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 6.85 (t, $J = 8.9$, 4 H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H). –

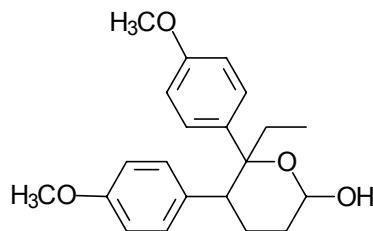
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.49$ (q, C-7), 25.62 (t, C-6), 30.87 (t, C-3), 33.90 (t, C-2), 54.97 (q, OCH_3), 55.60 (s, C-4), 62.42 (t, C-1), 79.04 (s, C-5), 113.03 (d), 113.33 (d), 130.49 (d), 132.67 (d) 136.86 (s), 157.68 (s), 158.13 (s). –

MS (70 eV) m/z (%): 341 (40), 250 (35), 233(4), 165 (100), 147 (15), 57 (37), 29 (12). –

exakte Masse ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$): berechnet: 344.19875

gefunden: 345.19095 \pm 6 ppm

IR (KBr): $\nu = 3541$ – 3345 cm^{-1} (OH), 3024 – 2872 (C-H), 1712 (C=O), 1611, 1569, 1523 (Aromat), 1462, 1276, 1204, 1107, 1074, 948, 829. –

6-Ethyl-5,6-bis-(4methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (62a/b)

Zu einer auf – 60 °C abgekühlten Lösung des Lactons **56** (1.25 g, 3.7 mmol) in trockenem Toluol (15 ml) wird DIBAL (1.0 ml, 5.0 mmol 97 %-ig) getropft. Nach 1.5 h Rühren wird hydrolysiert, mit Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen am Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Lactol **62** (0.93 g, 73 %) als farbloses Öl.

syn-Diastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.52 – 2.60 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 3.1 (m, 1 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 5.21 – 5.27 (m, 1 H, 1-H), 6.58 – 7.38 (m, 8 H, ArH). –

¹³C-NMR (CDCl₃): 8.14 (q, C-7), 21.93 (t, C-6), 27.82 (t, C-3), 30.95 (t, C-2), 45.43 (s, C-4), 55.37 (q, OCH₃) 55.56 (q, OCH₃), 82.78 (s, C-1), 91.92 (s, C-5), 113.17 (d), 113.22 (d), 128.53 (d), 131.20 (d) 135.54 (s), 157.40 (s), 157.57 (s). –

anti-Diastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.60 – 2.36 (m, 6 H, 2,3,6 - CH₂), 2.78 (dd, *J* = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 5.12 – 5.19 (m, 1 H, 1-H), 6.57 – 7.36 (m, 8 H, ArH). –

¹³C-NMR (CDCl₃): 6.48 (q, C-7), 19.56 (t, C-6), 25.53 (t, C-3), 33.90 (t, C-2), 52.88 (s, C-4), 54.93 (q, OCH₃) 54.97 (q, OCH₃), 82.91 (s, C-1), 90.65 (s, C-5), 112.44 (d), 112.54 (d), 127.48 (d), 130.92 (d), 132.33 (d) 135.54 (s), 157.90 (s), 157.96 (s). –

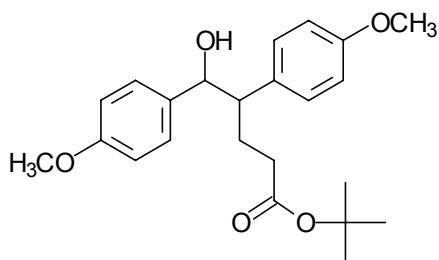
MS (70 eV) *m/z* (%): 324 (20), 268 (100), 216 (8), 165 (100), 134 (80), 91 (10), 57 (20). –

exakte Masse (C₂₁H₂₆O₄): berechnet: 342.1831

gefunden: 342.1753 ± 6 ppm

IR (KBr): ν = 3531 – 3323 cm⁻¹ (OH), 3012 – 2826 (C-H), 1623, 1526 (Aromat), 1457, 1316, 1263, 1213, 1032, 931, 835, 811. –

5-Hydroxy-4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-pentansäure-*tert*-butylester (65)



Zu einer Suspension von Natriumborhydrid (0.43 g, 11.47 mmol) in THF wird eine Lösung des Ester **55** (2.10 g, 5.46 mmol) in trockenem THF (20 ml) langsam zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert.

Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum und Aufnehmen in Ether (15 ml) kristallisiert der Alkohol **81** (0.41 g, 92 %) als farblose Kristalle aus.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (s, C(CH₃)₃) 1.67 – 2.01 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 2.76 – 2.88 (m, 1 H, 4-H), 3.85 (s, 6 H, OCH₃), 4.54 (d, J = 8.4, 2 H, 1-H), 6.87 – 6.99 (m, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.16 – 7.30 (m, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.64 (t, C-3), 28.39 (q, C(CH₃)₃), 33.73 (t, C-4), 52.94 (d, C-2), 55.63 (q, OCH₃), 79.44 (d, C-1), 113.38 (d), 113.62 (d), 128.35 (d), 130.61 (d), 133.17 (s), 135.25 (s), 158.96 (s), 159.53 (s). –

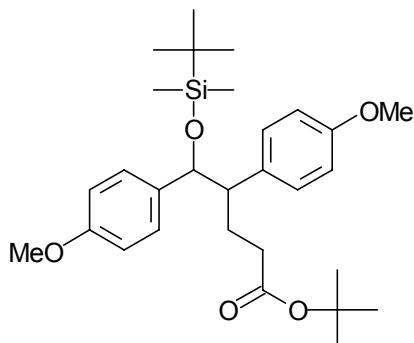
MS (70 eV) *m/z* (%): 386 (4) [M⁺], 369 (18) , 313 (92), 250 (80), 193 (50), 137 (80), 121 (22), 57 (30). –

exakte Masse (C₂₃H₃₀O₅): berechnet: 386.20932

gefunden: 386.20992

IR (KBr): ν = 3571 – 3361 cm⁻¹ (OH), 2981 – 2884 (C-H), 1725 (C=O), 1623, 1522 (Aromat), 1428, 1311, 1237, 1189, 1061, 951, 859, 801. –

5-(*tert*-Butyldimethyl-silyloxy)-4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-pentansäure-*tert*-butylester (66)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von KH (0.16 g, 4 mmol) und 18-Krone-6 (9 mg, 0.036 mmol) und dem Alkohol **65** (1.47 g, 3.8 mmol) in THF wird eine Lösung von *t*-Butyldimethylsilyltiflat (0.26 g, 1 mmol) in THF (20 ml) getropft. Nach 1 h Rühren wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt. Nach Ausschütteln mit Dichlormethan; Trocknung der organischen Phase mit Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum kristallisiert der Silylether aus Ether in Form farbloser Kristalle aus.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.30 (s, 3 H, SiCH₃), -0.15 (s, 3 H, SiCH₃) 0.78 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.40 (s, C(CH₃)₃) 1.68 – 2.13 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 2.67 – 2.77 (m, 1 H, 4-H), 3.81 (s, 6 H, OCH₃), 3.82 (s, 6 H, OCH₃), 4.66 (d, *J* = 8.4, 2 H, 1-H), 6.75 – 6.84 (m, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 6.99 – 7.06 (m, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

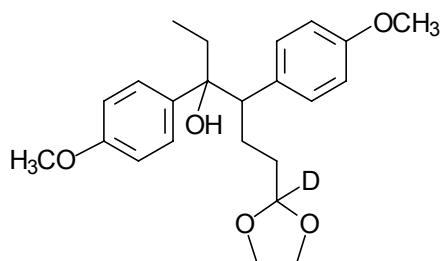
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.14 (t, SiC(CH₃)₃), 27.67 (t, C-3), 28.48 (q, C(CH₃)₃), 34.08 (t, C-4), 53.84 (d, C-2), 55.56 (q, OCH₃), 78.39 (d, C-1), 113.98 (d), 114.39 (d), 128.49 (d), 130.16 (d), 133.17 (s), 135.25 (s), 158.96 (s), 159.53 (s). –

MS (70 eV) *m/z* (%): 427 (2), 369 (1), 313 (1), 295 (80), 193 (50), 137 (80), 121 (22), 57 (30). –

exakte Masse ($C_{23}H_{30}O_5$): berechnet: 500.29580

gefunden: 500.28796 \pm 10 ppm

(3*R*^{*,4*R*^{*})- and (3*R*^{*,4*S*})-2-Deutero-6-[1,3]Dioxolan-2-yl-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-hexan-3-ol (69)}



Aus Magnesium (0.30 g, 12.3 mmol) und Ethylbromid (1.46g, 13.4mmol) wird in trockenem Ether (20 ml) das Grignardreagenz hergestellt. Danach wird eine Lösung des Acetals **71** (3.00 g, 7.7 mmol) in THF (50 ml) zugetropft und anschließend bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit einer 5 %-igen Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend zu einem hellgelben Öl (2.94 g, 98 %) eingeengt. Das Verhältnis *syn/anti* beträgt nach ¹H-NMR 5:1.

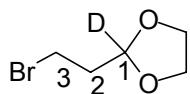
¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 1.18 – 2.12 (m, 4 H, 2,3- CH_2), 2.87 (dd, J = 3.4 Hz, 12.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.75 – 3.90 (m, 4 H, acetal. H), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, ArH ortho zu OCH_3), 6.81 (dd, J

= 8.8 Hz, 14.8 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, ArH ortho zu CR₂OH). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 8.20 (q, C-7), 23.57 (t), 31.82 (t), 32.55 (t), 55.54 (q, OCH₃), 57.12 (q, OCH₃), 65.14 (t, acetal-CH₂), 79.25 (s, C-5), 113.10 (s), 113.48 (s), 128.47 (s), 131.36 (s), 132.19 (s), 135.89 (s), 158.39, (s), 158.55 (s). –

IR (KBr): ν = 3562 – 3391 cm⁻¹ (OH), 2962 – 2862 (C-H), 1633, 1529 (Aromat), 1471, 1413, 1382, 1262, 1102, 1011, 922, 802. –

1-Deutero-2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolan (70)

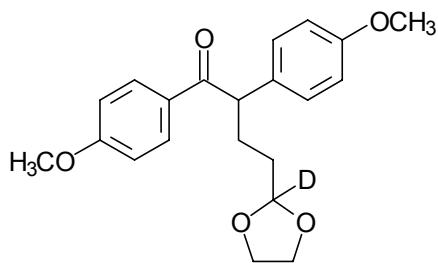


Einer Lösung des Aldehyds **77** (1.15g, 8.3 mmol) und Ethylenglykol (0.52 g 8.4 mmol) in Dichlormethan wird mit einer Spatelspitze Toluolsulfonsäure versetzt und am Rückfluß über frisch ausgeheiztem Kieselgel 2 h lang gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man **70** (1.4 g, 94 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.14 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, 2-CH₂), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, 3-CH₂), 3.80 – 4.00 (m, 4 H, acetal. H). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.64 (t, C-2), 37.36 (t, C-3), 65.35 (t acetal). –

**2'-Deutero-4-[1,3]Dioxolan-2-yl-1,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-butan-1-on
(71)**



Zu einer Suspension von NaH (0.54 g, 80 %-ig in Spindelöl, 18 mmol) in trockenem Ether (10 ml) wird eine Lösung aus Desoxy-4-anisoin (**12**) (3.30 g, 11.7 mmol) und 1 - Deutero - 2 - (2 - bromethyl) - 1,3 - dioxolan **70** (2.20 g, 12.1 mmol) in trockenem DMF (300 ml) zügig unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Danach wird die Lösung 60 min. bei Raumtemperatur bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Ammoniumchloridlösung anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zu einem gelben Öl eingeengt. Nach Lösen in Ether (20 ml) und Zugabe von Petrolether (3 ml) fällt das Acetal **71** (3.51 g, 84 %) in Form farbloser Kristalle aus.

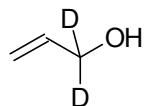
Schmp. 67 °C. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.55\text{--}2.29$ (m, 4 H $2,3\text{-CH}_2$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.78–3.96 (m, 4 H, acetl. H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.83 (dd, 4 H, ArH ortho zu OCH_3), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, ArH ortho zu Alkyl), 7.94 (d, $J = 9$ Hz, ArH ortho zu COR). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28.51 (t, C-3), 31.89 (t, C-2), 52.31 (d, C-4), 55.61 (q, OCH₃), 55.82 (q, OCH₃), 65.26 (t, acetal. C), 114.00(d), 114.68 (d), 129.64 (d), 131.37 (d), 132.20 (s), 158.92(s), 163.58 (s), 198.87(s). –

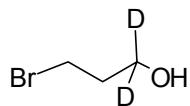
IR (KBr): ν = 3581 – 3329 cm⁻¹ (OH), 2962 – 2872 (C-H), 1722 (C=O), 1627, 1515 (Aromat), 1422, 1308, 1201, 1076, 961, 847, 810. –

1-Di-deutero-2-propenol (73)



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumdeuterid (0.35 g, 8.4 mmol) in THF (10 ml) wird eine Lösung von Acrylsäureethylester (0.61 g, 6.1 mmol) in trockenem THF (25 ml) langsam zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Destillation erhält man den Alkohol **73** (0.29 g, 78 %) als farblose Flüssigkeit.

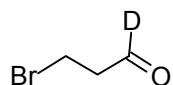
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 115.36 (t, C-1), 137.62 (s, C-2). –

1,1-Dideutero-3-brompropanol (76)

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumdeuterid (0.32 g, 7.6 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird eine Lösung des 3-Brompropionsäureethylesters **75** (1.81 g, 10.0 mmol) in trockenem THF (25 ml) langsam zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung erhält man den Alkohol **76** (1.18 g, 100 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.03 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, 2-H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, 1-H). –

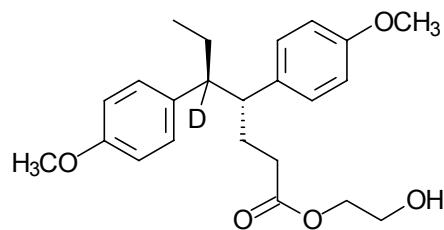
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 30.85 (t, C-2), 35.24 (t, 3-H). –

1-Deutero-3-Brompropanal (77)

Zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodinan (2.87 g, 10.32 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird eine Lösung des Alkohols **76** (1.18 g 8.3 mmol) in

trockenem Dichlormethan (20 ml) gegeben. und 20 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Ether versetzt, gegen 1 N Natronlauge und anschließend gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der erhaltene Aldehyd **77** (1.15 g, quant.) ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt.

4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-heptansäure-2-hydroxyethylester (78)



Eine Lösung des deuterierten Acetals **69** (2.00 g, 5.16 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird mit einigen Tropfen 70 % Perchlorsäure versetzt und 6 h gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung wird das resultierende Öl in Ether (10 ml) gelöst und Petrolether zugegeben (5 ml). Man erhält den Ester **78** (1.84 g, 92%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 98 °C. –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.56 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.20 – 2.00 (m, 6 H, 2,3,6-H), 2.65 (dd, J = 3.33 Hz, 11.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 2 H, COOCH₂-H), 3.83 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.06 (t, J = 4.6, 2 H, CH₂OH-H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-7), 27.75 (t, C-6), 29.97 (t, C-3), 32.78 (t, C-2), 51.16 (d, C-4), 55.62 (q, 2xOCH₃), 61.46 (t, C-2'), 66.18 (t, C-1'), 114.14 (d), 114.28 (d), 129.56 (d, C-9,13,15,19), 135.83 (s), 136.27 (s), 158.39 (s), 158.54 (s), 171.39 (q). –

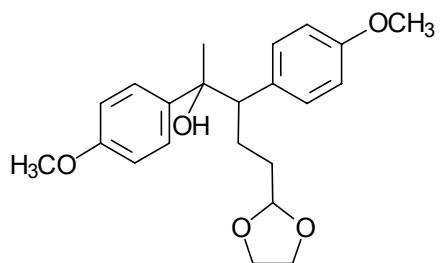
MS (70 eV) *m/z* (%): 387 (4) [M⁺], 326 (10) [M⁺- OCH₂CH₂OH], 237 (92), 193 (12), 149 (100), 121 (22), 45 (5). –

exakte Masse (C₂₃H₂₉O₅D): berechnet: 387.21560

gefunden: 387.21684. –

IR (KBr): ν = 3587 cm⁻¹ (OH), 2922 – 2818 (C-H), 1731 (C=O), 1613, 1521 (Aromat), 1437, 1411, 1363, 1178, 1004, 903, 811. –

5-Hydroxy-4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-hexan-ethylenglycol (79)



Zu einer Suspension von Methylmagnesiumchlorid (0.94 g, 12.6 mmol) und getrocknetem CeCl₃ (3.15 g, 12.8 mmol) in 15 ml Ether wird eine Lösung des Acetals **25** (3.00 g, 8.4 mmol) in trockenem Ether (15 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit einer 5 %-igen Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält den Alkohol **79** (3.04 g, 97 %) als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.24 – 1.95 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 2.91 (dd, *J* = 3.4 Hz, 12.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.70 – 3.93 (m 4 H, acetal. H) (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 6.72 – 7.00 (m, 6 H), 7.18 – 7.30 (m, 2 H). –

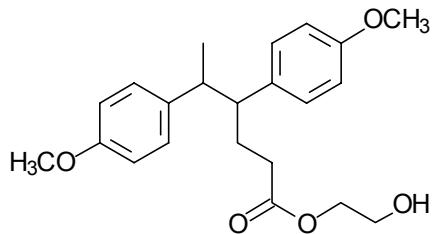
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.95 (t, C-2), 26.98 (q, C-6), 32.72 (t, C-3), 55.56 (q, OCH₃), 55.61 (q, OCH₃), 57.50 (s, C-4), 65.12 (t, acetal), 65.17 (t, acetal.), 76.47 (s, C-5), 104.96 (d, C-1), 113.29 (d), 113.69 (d), 127.71 (d), 131.34 (d), 132.10 (s), 139.07 (s), 158.65 (s), 158.73 (s). –

MS (70 eV) *m/z* (%): 371 (60) [M⁺-H], 339 (34), 221 (92), 149 (100), 127 (57), 81 (21). –

exakte Masse (C₂₃H₃₀O₅): berechnet: 372.193674

gefunden: 372.18585 \pm 5 ppm. –

IR (KBr): ν = 3512 – 3369 cm⁻¹ (OH), 2959 – 2827 (C-H), 1617, 1516 (Aromat), 1462, 1442, 1305, 1248, 1182, 1093, 914, 809. –

4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-hexansäure-2-hydroxyethylester (80)

Eine Lösung des Alkohols **79** (10.00 g, 26.8 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wird mit einigen Tropfen 70 %-iger Perchlorsäure versetzt und 6 h gerührt. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung im Vakuum wird das Öl in Ether (20 ml) gelöst. Der Ester **80** (7.11 g, 86 %) kristallisiert in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 88 °C. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 7.8 Hz, 3 H, CH_3), 1.61 – 2.09 (m, 4 H, 2,3- CH_2), 2.54 – 2.86 (m, 2 H, 4,5-H), 3.70 – 3.77 (m, 2 H, 2'- CH_2), 3.84 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.06 – 4.15 (m, 2 H, 1'- CH_2), 6.89 (dd, J = 1.8 Hz, 6.8 Hz, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.09 – 7.18 (m, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

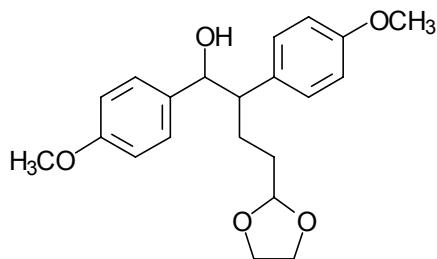
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.64 (q, C-6), 29.93 (t, C-3), 32.87 (t, C-2), 46.07 (d, C-5), 52.24 (d, C-4), 55.65 (q, 2xOCH₃), 61.56 (t, C-1'), 66.21 (t, C-2'), 114.26 (d), 128.78 (d), 129.57 (d), 135.45 (s), 138.73 (s), 158.38 (s), 158.60 (s), 174.35 (q). –

MS (70 eV) m/z (%): 372 (5) [M $^+$], 311 (10) [M $^+$ - OCH₂CH₂OH], 237 (92), 175 (48), 135 (100), 91 (27), 18 (22). –

exakte Masse (C₂₂H₂₈O₅): berechnet: 372.193674
gefunden: 372.19392

IR (KBr): ν = 3563 – 3373 cm $^{-1}$ (OH), 2960 – 2902 (C-H), 1621, 1516 (Aromat), 1424, 1274, 1134, 1045, 913, 804. –

5-Hydroxy-4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-hexan-ethylenglycolacetal (81)



Zu einer Suspension von Lithiumalanat (0.16 g, 30.0 mmol) in THF wird eine Lösung des Acetals **25** (6.00 g, 16.8 mmol) in trockenem THF (20 ml) langsam zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum und Aufnehmen in Ether (15 ml) kristallisiert das Acetal **81** (5.55 g, 92 %) in Form farbloser Kristalle aus.

Schmp.: 72 °C. –

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 – 1.70 (m, 4 H, 2,3 - CH₂), 2.77- 2.89 (m, 1 H, 4-H), 3.64 – 3.94 (m, 4 H, acetal. H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 4.54 – 4.80 (m, 2 H, 1,5-H), 6.87 – 6.99 (m, 4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.16 – 7.30 (m, 4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.7 (q, C-5), 32.19 (t, C-3), 53.77 (d, C-4), 55.67 (q, 2xOCH₃), 65.11 (t), 65.18 (t), 104.83 (d, C-1), 114.08 (d), 114.51 (d), 128.52 (d), 130.15 (d), 133.17 (s), 135.25 (s), 158.96 (s), 159.53 (s). –

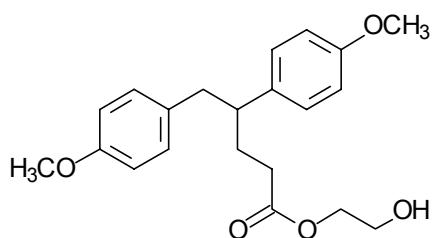
MS (70 eV) *m/z* (%): 358 (20) [M⁺], 357 (16) (M⁺ - H), 325 (20), 295 (10), 221 (100), 175 (3), 79 (10), 61 (3). –

exakte Masse (C₂₁H₂₆O₅): berechnet: 358.1780

gefunden: 358.1702 ± 5 ppm

IR (KBr): ν = 3498 cm⁻¹ (OH), 2948 – 2839 (C-H), 1617, 1510 (Aromat), 1462, 1438, 1301, 1256, 1183, 1058, 912, 809. –

4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-pentansäure-2-hydroxyethylester (82)



Eine Lösung des Alkohols **81** (1.00 g, 2.79 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird mit einigen Tropfen 70 %-iger Perchlorsäure versetzt und 6 h gerührt. Die

Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung wird das Öl in Ether (20 ml) aufgenommen. Man erhält den Ester **82** (0.78g, 78%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 78 °C. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.84 - 2.24$ (m, 4 H, 2,3 - CH_2), 2.75 – 2.95 (m, 3 H, 4,5-H), 3.59 – 3.91 (m, 2 H, 18-H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 – 4.27 (m, 2 H, 17-H), 6.67 – 7.30 (m, 8 H). –

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 30.97$ (t, C-3), 32.75 (t, C-2), 43.37 (t, C-5), 47.18 (d, C-4), 55.59 (q, 2x OCH_3), 61.43 (t, C-18), 66.28 (t, C-19), 114.26 (d), 128.78 (d), 129.57 (d), 135.45 (s), 138.73 (s), 158.38 (s), 158.60 (s), 174.35 (q). –

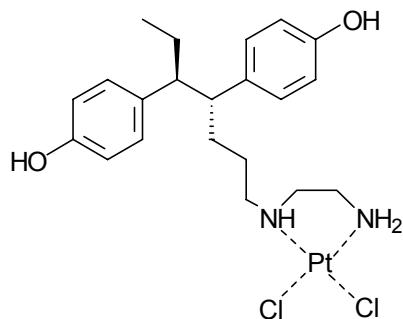
MS (70 eV) m/z (%): 358 (16) [M^+], 297 (10), 297 (12), 237 (100), 175 (30), 147 (70), 91 (2). –

exakte Masse ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$): berechnet: 358.1780

gefunden: 358.1773

IR (KBr): $\nu = 3523 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2933 – 2841 (C-H), 1711 (C=O), 1609, 1508 (Aromat), 1439, 1312, 1241, 1169, 1042, 901, 814. –

***anti*-N¹-[4,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-1-heptyl]-ethan-1,2-diamin-dichloro-
Platin-(II) (83)**



Eine Lösung des Phenolamins **34** (0.51 g, 1.5 mmol) in DMF/H₂O (30 ml/30 ml) wird mit einer Lösung von K₂PtCl₄ (0.62 g, 1.5 mmol) in DMF/H₂O (5 ml/5 ml) versetzt und 36 h bei 40 °C gerührt. Die Lösung wird am Vakkum bis zur Trockne eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit 50 ml 5 % NaCl-Lösung versetzt und 6 h gerührt. Der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 2 N HCl und Wasser gewaschen. Nach Trocknung am Hochvakuum erhält man den Platinkomplex (0.82 g, 90%) in Form gelber Kristalle.

¹H-NMR (DMSO): δ = 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 0.98 – 1.40 (m, 6 H, 2,3,6-CH₂), 2.00 – 2.86 (m, 4 H, 4,5,2'-H), 3.33 – 3.38 (m, 2 H, 1'-H), 6.83 (4 H, ArH ortho zu OCH₃), 7.09 (4 H, ArH ortho zu Alkyl). –

Elementaranalyse: C₂₂H₃₃Cl₂N₂O₂Pt (608.5)

Ber. C 42.38 H 5.33 N 4.49

Gef. C 41.19 H 5.31 N 4.53. –

7 Literatur

-
- ¹ Müller, H., *Dissertation*, Braunschweig, **1986**.
- ² Malley, W.O., Means, A.R., *Science*, **1974**, 183, 610-620.
- ³ Jensen, E.V., Jacobsen, H.J., *Biological Activits of Steroids in Relation to Cancer*, Academic Press, New York, **1960**, 161.
- ⁴ King, W.J., Greene, G.L., *Nature*, **1984**, 307, 745-747.
- ⁵ Welshons, W.V., Lieberman, M.E., Gorski, J., *Nature*, **1984**, 307, 747-749.
- ⁶ Dafinger, W., *Dissertation*, Regensburg, **1987**.
- ⁷ Korenman, S.G., Dukes, B.A., *J. Chin. Endocrinol. Metab.*, **1970**, 30, 639.
- ⁸ Kleeberg, P., *Allgemeine onkologische Therapie bei Mammakarzinomen*, Klinik der Frauenheilkunde, Bd. VII, J.F. Lehmann Verlag, Berlin, **1979**.
- ⁹ Hamacher, H., Christ, E., *Drug. Res.*, **1983**, 33, 347-352.
- ¹⁰ Gandolfi, O., Blum, J., Mandelbaum-Shavit, F., *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, 91, 257-261.
- ¹¹ Wappes B.; Jennerwein M., *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 1280-1286
- ¹² Delbarre A, Oberlin R., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1280-1286
- ¹³ Chesne C., Leclercq G., Pointeau P. Patin H., *Eur. J. Med. Chem.*, **1986**, 21, 321-327
- ¹⁴ Georgiadis M.P., Haroutounian SA., Chondros K.P., *Inorg. Chim. Acta*, **1987**, 138, 249-252.
- ¹⁵ Knebel N., von Angerer E., *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 1675-1679.
- ¹⁶ Krohn K., Kulikowski K., Leclercq G., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1532-1538.
- ¹⁷ Zeelen, F.J., Bergink, E.W., *Cytotoxic Estrogens in Hormone Receptive Tumors*, Academic Press, London, **1980**, 39.
- ¹⁸ Leclercq, G., Heuson, J.C., *Anticancer Research*, **1981**, 1, 217-221.
- ¹⁹ Kulikowski, K, *Dissertation*, Braunschweig, **1984**.
- ²⁰ Napolitano, E., Fiaschi, R., Hanson, R.N., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2754-2759.
- ²¹ Mukaiyama, T., Sato, T., Hanna, J., *J. Chem. Lett.*, **1973**, 23, 1041-1046.
- ²² McMurry, J.E., Silvestri, H., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2687-2688.
- ²³ Hamacher, H., Mangold, C., *Arch. Pharm.*, **1983**, 316, 271-273.

-
- ²⁴ Heimann, D.F., Senderoff, S.G., Katzenellenbogen, J.A., Neely, R.J., *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 1002-1008.
- ²⁵ Krohn, K., Hemme, C., *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 726-740.
- ²⁶ Mohan, R., Katzenellenbogen, J.A., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1238-1246.
- ²⁷ Karl, J. F., *Dissertation*, Regensburg, **1985**.
- ²⁸ Katzenellenbogen, J.A., Katzenellenbogen, B.S., *Breast Cancer Res. Treat.*, **1982**, 2, 347-351.
- ²⁹ Rosenberg, B., *Cancer Chemother. Rep. Part 1*, **1975**, 59, 589.
- ³⁰ Roberts, J.J., Pera, M.F. Jr., *Platinum, Gold, and other Metal Chemotherapeutic Agents, ACS, Symp, Ser.*, **1983**, 209.
- ³¹ Pinto, A.L., Lippard, S.J., *Biochem. Biophys. Acta*, **1985**, 780, 167-172.
- ³² Angerer, E.v., Egginger, G., Kranzfelder, G., Bernhauer, H., Schoeneberger, H., *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 832-837.
- ³³ Wappes, B., Jennerwein, M., Angerer, E.v., Schoenenberger, H., Engel, J., Berger, M., Wrobel, K.-H., *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 1280-1286.
- ³⁴ Schoenenberger, H., Wappes, B., Jennerwein, M., Berger, M., *Cancer Treat. Rep.*, **1984**, 11, 125-127.
- ³⁵ Richmond, R.C., Curphey, T.J., Katzenellenbogen, J.A., *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, Nijhoff, Boston, **1984**, 262.
- ³⁶ Preiß, M., *Diplomarbeit*, Braunschweig, **1990**.
- ³⁷ Leclercq, G., Devleeschouwer, Henson, J.C., *J. Steroid. Biochem.*, **1983**, 19, 75-79.
- ³⁸ Masamune, S., Ali, S.A., Snitman, D.L., Garvey, D.S., *Angew. Chem.*, **1980**, 92, 573-575.
- ³⁹ Hoppe, D., *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1982**, 30, 1030.
- ⁴⁰ Scheffold, R., Saladin, E., *Angew. Chem.*, **1972**, 4, 158-160.
- ⁴¹ Bowden, A., Heilbron, G., Joens, E., Weedon, F., *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39, 32-56.
- ⁴² Hartung, W.H., Simonoff, R., *Org. React.*, **1953**, 7, 263-267.
- ⁴³ Dehmlow, E.V., Dehmlow, S.S., *Phase Transfer Catalysis*, VCH, Weinheim, **1992**.
- ⁴⁴ Weber, W.P., Gokel, G.W., *Phase Transfer Catalysis in Organic Chemistry*, Springer, New York, **1977**.
- ⁴⁵ Stark, C.M., Liotta, C., *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**.

-
- ⁴⁶ Meerwein, H., Hederich, V., Morschel, H., Wunderlich, K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 635, 1-21
- ⁴⁷ Pittman, C. U., McManus, S. P., Larsen, J. W., *Chemical Revies*, **1972**, 72, 357-437.
- ⁴⁸ Lemieux, R.U., *Can. J. Chem.*, **1951**, 29, 1079-1091.
- ⁴⁹ Lemieux, R.U., *Advan. Carbohyd. Chem.*, **1954**, 9, 1.
- ⁵⁰ Meerwein, H., Bodenbrenner, K., Borner, P., *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 632, 38-55.
- ⁵¹ Lambert, J.B., Majchrzak, M.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3588-3591.
- ⁵² Wilson, K.E., Seidner, R.T., Masamune, S., *J. Org. Chem.Soc.*, **1974**, 96, 3686-3688.
- ⁵³ Corey, E.J., Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399-402.
- ⁵⁴ Corey, E.J., Suggs, J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 26472650.
- ⁵⁵ Piancatelli, G., Scettri, A., D'Auria, M., *Synthesis*, **1982**, 245-248.
- ⁵⁶ Edward, J.T., Morand, P.F., Puskas, I., *Can. J. Chem.*, **1961**, 39, 2069-2085.
- ⁵⁷ Winterfeldt, E., *Synthesis*, **1975**, 617-630.
- ⁵⁸ Reinheckel, H., Haage, K., Jahnke, D., *Organomet. Chem. Res.*, **1969**, 4, 47-50.
- ⁵⁹ Yoon, N.M., Gyoung, Y.S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2443-2450.
- ⁶⁰ Hadj-Abo, F., Hesse, M., *Helv. Chem. Acta*, **1992**, 1834-1839.
- ⁶¹ Roush, R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 13, 1390-1404.
- ⁶² Alonso, R.A., Vite, G.D., McDevitt, R.E., Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 573-584.
- ⁶³ Muzart, J., *Synthesis*, **1993**, 11, 785-787.
- ⁶⁴ Braish, T.F., Fuchs, P.L., *Synth. Comm.*, **1986**, 16, 111-115.
- ⁶⁵ Degani, I., Fochi, R., *Syntheses*, **1976**, 759-761.
- ⁶⁶ Kalvin, D.M., Woodard, R.R, *Tetrahedron*, **1984**, 18, 3387-3392.
- ⁶⁷ Sundram, U.N., Albizati, K.F., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2622-2624.
- ⁶⁸ Schmid, H., Schmid, K., *Helv. Chem. Acta*, **1952**, 235, 1779-1891.
- ⁶⁹ Berg, S.C., Buchwald, S.L., *J. Org: Chem.*, **1992**, 14, 3751-3753.
- ⁷⁰ Speicher, A., Bomm, V., Eicher, T., *J. prakt. Chem.*, **1996**, 338, 588-590.
- ⁷¹ Dess, D.B., Martin, J. C., *J. Org. Chem.*, **1983**, 4155-4156.