

I. ALLGEMEINER TEIL	2
1. Einleitung	2
1.1. Carbonylolefinierung - einfache Olefine	2
1.1.1. Wittig-Reaktion	3
1.1.2. Horner-Emmons-Reaktion	3
1.1.3. Peterson-Olefinierung	4
1.1.4. McMurry-Reaktion	4
1.2. Carbonylolefinierung - schwer zugängliche Olefine	5
1.2.1. Carbacycline - die exocyclische Doppelbindung	5
1.2.1.1. Grundlagen	5
1.2.1.2. Literatursynthesen: exo-Doppelbindung	8
1.2.2. Isocarbacycline - die endocyclische Doppelbindung	10
1.2.2.1. Grundlagen	10
1.2.2.2. Literatursynthesen: endo-Doppelbindung	10
2. Axial chirale Olefine - das Testsystem 4-<i>t</i>Butylcyclohexanon	13
2.1. Axiale Chiralität	14
2.1.1. Definition	14
2.1.2. CIP-Nomenklatur	14
2.1.3. Beispiele	15
2.1.3.1. Allene	15
2.1.3.2. Alkylidencycloalkane	16
2.1.3.3. Spirane	16
2.1.3.4. Biphenyle	16
2.1.3.5. Adamantane	17
2.2. Literatursynthesen: Alkyliden-4- <i>t</i> butylcyclohexane	18
3. Aufgabenstellung	22
4. Ausgangssituation	23
4.1. Bisherige Ergebnisse	23
4.1.1. Aldoladdition - Auswahl des Auxiliars und Mechanismus	24
4.1.2. Auxiliarabspaltung	25
4.1.3. Lactonisierung	26
4.1.4. Decarboxylierung	27

I. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Zu den Schlüsselreaktionen der organischen Synthese gehören die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfungsreaktionen. Nur diese Reaktionen ermöglichen den Aufbau der Grundgerüste aller organischen Verbindungen. Der gezielte und möglichst noch stereoselektive Aufbau von C-C-Bindungen bei guter oder sehr guter Ausbeute ist ein Hauptbestandteil jeder organischen Synthese, die nicht nur Manipulationen an funktionellen Gruppen zum Ziel hat.

Aufgrund des großen Bedarfs an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfungsreaktionen wurde eine Vielzahl von Reaktionen mit allerdings meist nur begrenzter Anwendbarkeit entwickelt. Die Entwicklung neuer Reaktionen, die universeller anwendbar sind, bessere Selektivitäten ergeben, leichter durchführbar sind, bessere Ausbeuten erreichen oder einfach 'weniger kosten' ist nach wie vor sehr attraktiv.

Zu den wichtigsten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfungsreaktionen gehören die Carbonylolefinierungsreaktionen. Bei diesen wird der doppelt gebundene Sauerstoff eines Ketons oder Aldehyds formal gegen ebenso doppelt gebundenen Kohlenstoff ersetzt und man erhält ein Alken. In der Regel entsteht bei der Carbonylolefinierung ein E/Z-Isomerengemisch, meist ist jedoch nur ein Isomer von beiden erwünscht. Eine hohe E/Z-Selektivität ist also eine wichtige Anforderung an eine gute Carbonylolefinierungsreaktion.

1.1. Carbonylolefinierung - einfache Olefine

Die wichtigsten Vertreter der Klasse der Carbonylolefinierungsreaktionen sind die Wittig-Reaktion, die Horner-Emmons-Reaktion, die Peterson-Olefinierung und die McMurry-Reaktion. Diese Reaktionen ergeben di- und trisubstituierte Doppelbindungen mit relativ guten E/Z-Verhältnissen sofern die Substituenten sich ausreichend stark unterscheiden.

Auf den nächsten Seiten folgen kurze Beschreibungen dieser Reaktionen, ihrer Eigenschaften und Anwendungen.

1.1.1. Wittig-Reaktion¹

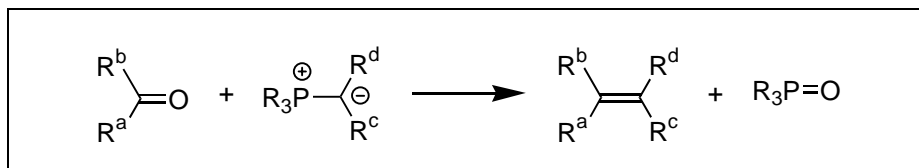


Abb. 1: Wittig-Reaktion

Die Wittig-Reaktion (Abb. 1), bei der ein Phosphonium-Ylid mit einem Aldehyd oder Keton ein Alken und ein Phosphinoxid bilden, findet aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit breite Anwendung in der synthetischen organischen Chemie, industrielle Synthesen eingeschlossen. Die Stereoselektivität (E/Z) lässt sich über Faktoren wie stabilisiertes oder nicht stabilisiertes Ylid, Art der Carbonylverbindung und Reaktionsbedingungen gut steuern.

1.1.2. Horner-Emmons-Reaktion²

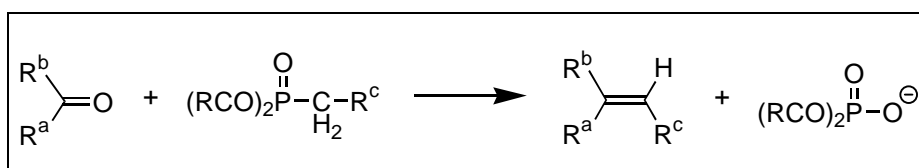


Abb. 2: Horner-Emmons-Reaktion

Bei der Horner-Emmons-Reaktion geht man statt von einem Phosphonium-Ylid von einem deprotonierten Phosphonsäuredialkylester aus. Die Vorteile der Horner-Emmons-Reaktion liegen in der Möglichkeit auch mit Elektronenakzeptor-Gruppen substituierte Phosphonsäurediester mit Ketonen umsetzen zu können, sowie in der leichteren Abtrennbarkeit der wasserlöslichen Phosphatester gegenüber Triphenylphosphinoxid bei der Wittig-Reaktion.

¹ siehe z. B.: H. Pommer, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 437-443; H.J. Bestmann, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 771-788; E. Vedejs, G.P. Meier, K.A.J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2823-2831; *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 85; W. Kaim, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 436-439; E. Vedejs, C.F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948-3958; E. Vedejs, M.J. Peterson, *The Wittig Reaction in Advances in Carbanion Chemistry* Vol. 2, JAI-Press, 1996, 1-85.

² siehe z. B.: J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87-99; W.S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, 25, 73-253; Cadogan, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York 1979, 156-205; W.J. Stec, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 411-417.

1.1.3. Peterson-Olefinierung³

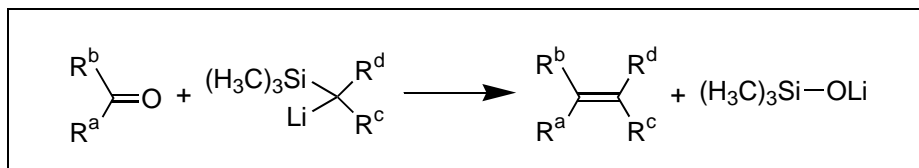


Abb. 3: Peterson-Olefinierung

Im Fall der Peterson-Olefinierung reagiert ein α -Silylcarbanion mit der Carbonylkomponente unter Ausbildung eines β -Hydroxysilans welches unter Abspaltung des Trimethylsilanols leicht zum Alken eliminiert. Die Peterson-Olefinierung hat formale Ähnlichkeit mit der Wittig-Reaktion und vor allem mit der Horner-Emmons-Reaktion (Silylcarbanionen statt Phosphorylcarbanionen). Die Stereoselektivität (E/Z) läßt sich über die Eliminierungsbedingungen beeinflussen.

1.1.4. McMurry-Reaktion⁴

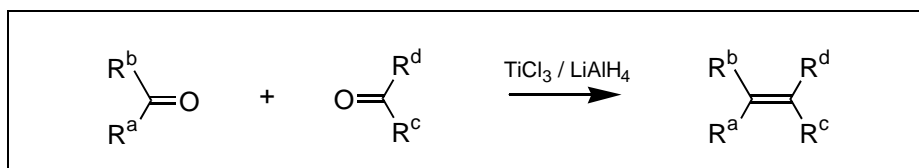


Abb. 4: McMurry-Reaktion

Die McMurry-Reaktion ergibt oft auch bei empfindlichen und sterisch gespannten Alkenen sehr gute Ausbeuten. Als Reagenz wird intermediär aus Titan(III)chlorid durch Reduktion z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid erzeugtes Titan(0) eingesetzt. Triebkraft der Reaktion ist die Bildung von Titandioxid. Die McMurry-Reaktion wird hauptsächlich für symmetrische Alkene und intramolekulare Reaktionen verwendet. Unsymmetrische Alkene erhält man indem man eine Komponente im Überschuß einsetzt.

³ siehe z. B.: T.-H. Chan, Acc. Chem. Res. **1977**, 10, 442-448; Aldrichimica Acta **1980**, 13, 43-51; D.J. Peterson, J. Org. Chem. **1968**, 33, 780-784; D.J. Ager, Org. React. **1990**, 38, 1-223; D.J. Ager, Synthesis **1984**, 384-398.

⁴ siehe z. B.: J.E. McMurry, Acc. Chem. Res. **1974**, 7, 281-286; **1983**, 16, 505; P. Welzel, Nachr. Chem. Techn. Lab. **1983**, 31, 814-816; C. Betschart, D. Seebach, Chimia **1989**, 43, 39-49; J.E. McMurry, Chem. Rev. **1989**, 89, 1513-1524.

1.2. Carbonylolefinierung - schwer zugängliche Olefine

Die E/Z-Selektivität bei der Darstellung trisubstituierter Olefine mit sehr ähnlichen Substituenten oder wenn die Differenzierung erst mit großem Abstand zur olefinischen Bindung erfolgt ist bei den oben genannten Reaktionen nur sehr unzureichend.

Besonders problematisch wird es wenn, wie im Falle des in Abbildung 5 gezeigten Testsystems (4-*t*-Butylcyclohexanon), die Carbonylkomponente so aufgebaut ist, daß eine Unterscheidung zwischen (E) und (Z) im Produkt gar nicht möglich ist.

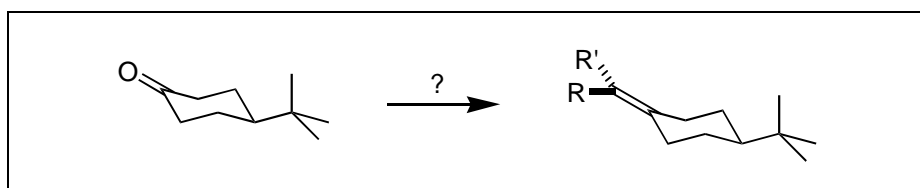


Abb. 5: Testsystem 4-*t*-Butylcyclohexanon⁵

Obwohl diese Gruppe von Olefinen viele 'attraktive' Verbindungen (wie z. B. Carbacycline und Isocarbacycline) umfaßt, sind kaum zufriedenstellende Synthesen bekannt. Eine möglichst universell einsetzbare Olefinierungsreaktion oder -sequenz, die auch diese schwer zugänglichen Olefine bei guter Ausbeute und hoher Stereoselektivität ergibt, wäre mit Sicherheit von großem synthetischen Nutzen.

Im Folgenden sollen die zwei genannten Beispiele, Carbacycline und Isocarbacycline, kurz beschrieben sowie ein knapper Überblick über die jeweiligen Literatursynthesen der exo- bzw. der endo-Doppelbindung vermittelt werden

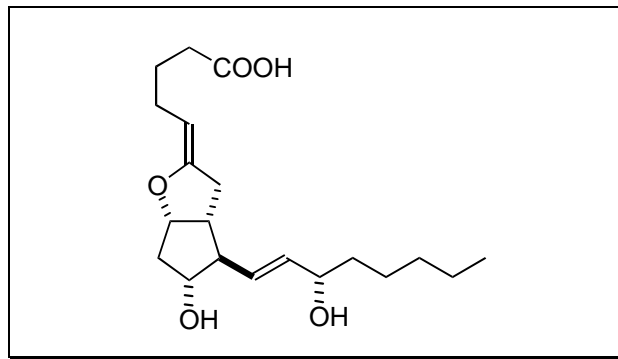
1.2.1. Carbacycline - die exocyclische Doppelbindung

1.2.1.1. Grundlagen

Carbacycline sind synthetische Analoga der natürlichen Prostacycline, die zur Gruppe der Prostaglandine gehören. Das in Abbildung 6 gezeigte Prostacyclin PGI₂ wird hauptsächlich in Blutgefäßwänden gebildet und ist ein sehr starker Thrombocytenaggregationshemmer⁶.

⁵ Der *t*-Butyl-Rest wirkt als sogenannter 'konformativer Anker' der das Umklappen des Cyclohexanringes verhindert.

⁶ W. Bartmann, G. Beck, Angew. Chem. **1982**, 94, 767-780.

Abb. 6: Prostacyclin PGI₂

Weiterhin bewirkt PGI₂ eine Vasodilatation (Gefäßerweiterung) und ist damit stark blutdrucksenkend. Trotz eines breitgefächerten Wirkungsspektrums steht der pharmakologischen Verwendung von Prostacyclinen die geringe Halbwertszeit entgegen. Bei physiologischem pH-Wert (7,4) und 37 °C beträgt sie etwa drei bis fünf Minuten. Diese Eigenschaft führt dazu, daß Prostacyclin PGI₂ nur in Ausnahmefällen therapeutisch eingesetzt werden kann.

Die Ursache für die geringe Stabilität liegt im reaktiven Enolether-System der Prostacycline, so daß PGI₂ unter Öffnung des Ringes zu einem biologisch inaktiven 6-Ketoprostaglandin zerfällt.

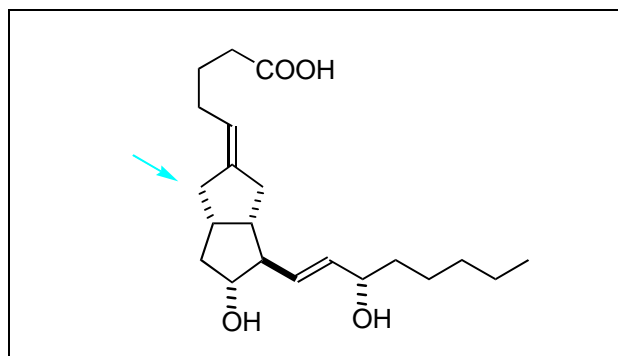


Abb. 7: Carbacyclin

Man benötigt daher für potentielle Therapien Analoga von PGI₂, die eine vergleichbare Wirkung mit größerer metabolischer Stabilität vereinen. Ein vielversprechender Ansatz geht davon aus den Sauerstoff des Enolethers gegen ein Kohlenstoffatom zu ersetzen und damit zu einem stabileren 'Carba-Prostacyclin' oder kurz Carbacyclin zu gelangen (Abb. 7). Ein solchermaßen verändertes Molekül ist zwar stabiler hat jedoch bei gleichbleibendem Wirkprofil nur 1/30 der Wirkstärke des Prostacyclins.

Durch eine zusätzliche Methylgruppe an Position 16 und eine Dreifachbindung zwischen C18 und C19 erhält man das durch die Schering AG hergestellte und vertriebene Iloprost (Abb. 8).

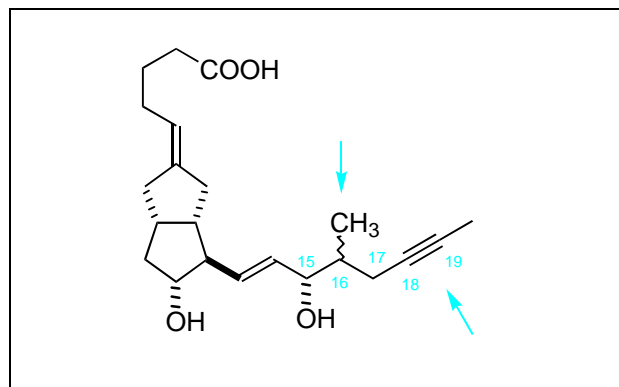


Abb. 8: Iloprost

Iloprost zeigt in pharmakologischen Tests ein zu Prostacyclin nahezu identisches Verhalten und ist zudem auch oral applizierbar. Die Halbwertszeit von Iloprost beträgt etwa 30 Minuten. Eine weitere Optimierung der metabolischen Stabilität stellt das in Abbildung 9 gezeigte Cicaprost dar.

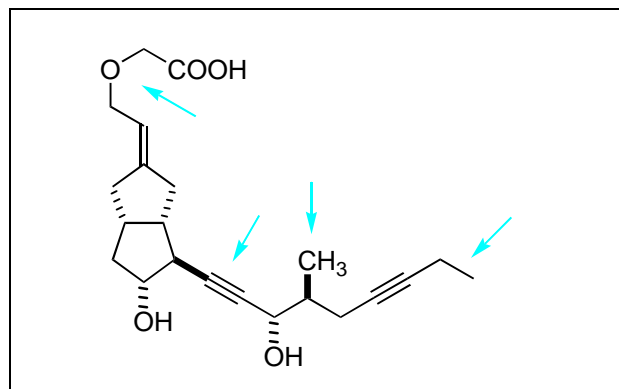


Abb. 9: Cicaprost

Hier wurde zur Verhinderung der β -Oxidation die Methylengruppe in der 3-Position durch ein Sauerstoffatom ersetzt. Ein dadurch bewirkter Aktivitätsverlust wurde über eine zusätzliche Dreifachbindung zwischen Position 13 und 14, eine zusätzliche Methylgruppe in Position 20 und durch den definierten Aufbau einer 16-(S)-Konfiguration kompensiert.

Studien mit Cicaprost ergaben zusätzlich zu den bekannten Wirkungen (Thrombocytenaggregationshemmung, Vasodilatation) eine nierenschützende Funktion⁷ und ein starkes Potential zur Inhibierung der Entwicklung von Metastasen^{8,9}.

⁷ E. Villa, A. Rabano, L.M. Ruilope, R. Garcia-Robles, Am. J. Hypertens. **1997**, 10, 202-208.

⁸ M.R. Schneider, E. Schillinger, M. Schirner, W. Skuballa, S. Stürzebecher, W. Witt, Adv. Prostagl. Thromb. and Leukotr. Res. **1990**, 21, 901-908.

⁹ V. Constantini, A. Giampietri, M. Allegrucci, A. Agnelli, G.G. Nenci, M.C. Fioretti, Adv. Prostagl. Thromb. and Leukotr. Res. **1990**, 21, 917-920.

1.2.1.2. Literatursynthesen: exo-Doppelbindung

Nahezu in allen bisher bekannten Carbacyclin-Synthesen muß die C1-C5 Seitenkette über eine Carbonylolefinierungsreaktion oder -sequenz eingeführt werden, d. h. man befindet sich früher oder später in der in Abbildung 10 gezeigten Situation, ausgehend von einem bicyclischen Keton eine definiert konfigurierte exocyclische Doppelbindung aufbauen zu müssen.

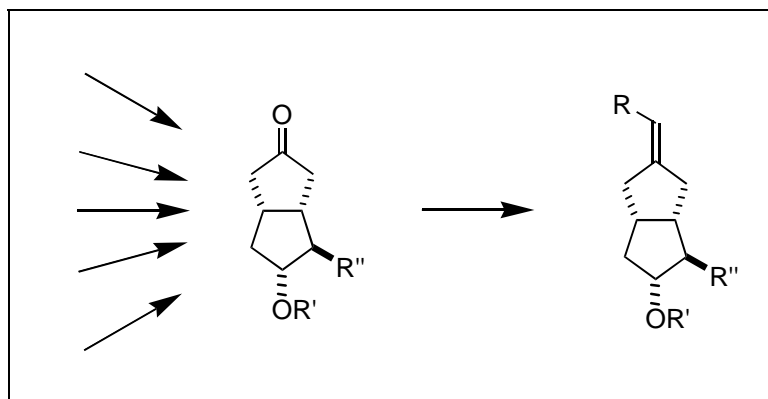


Abb. 10: Carbacyclin-Synthesen

Aus dieser Feststellung läßt sich leicht der große Bedarf für eine einfache, effiziente und stereoselektive Umwandlung von Carbonylfunktionen in eine olefinische Doppelbindung definierter Konfiguration erkennen. Hier folgt nun eine Auswahl an bereits bekannten Lösungsmöglichkeiten:

- Wittig-Reaktion:

Die einfachste und auch am häufigsten (besonders in Industrie-Synthesen) verwendete Methode¹⁰¹¹ ist die Darstellung eines E/Z-Gemisches des Olefins über eine (unselektive) Wittig-Reaktion oder Varianten (Abb. 11). Dies hat den Nachteil der anschließend notwendigen Trennung der Isomere, der aber erstaunlich oft in Kauf genommen wird.

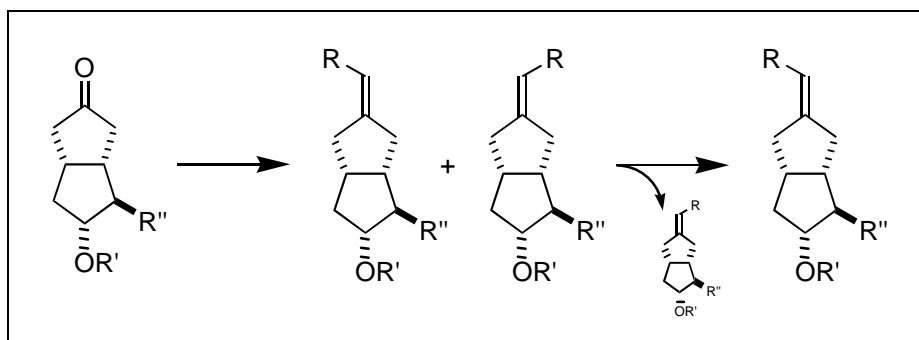


Abb. 11: 'Standard-Synthese' der oberen Seitenkette über Wittig-Reaktion

¹⁰ P.W. Collins, S.W. Djuric, Chem. Rev. **1993**, 93, 1533-1564.

¹¹ Y. Nagao, T. Nakamura, M. Ochiai, K. Fuji, E. Fujita, J. Chem. Soc. Chem. Comm. **1987**, 267-268.

- chirale Horner-Wittig-Reaktion:

In der Schering AG wurde 1988 eine chirale Horner-Wittig-Reaktion erprobt¹²(Abb. 12). Die Umsetzung des Ketons mit verschiedenen chiralen Phosphonaten (KOtBu, -30 °C, THF/Toluol) ergab E- und Z-Olefin in Verhältnissen von 72 : 28 bis 88 : 12 (Ausbeute: 90-95 %).

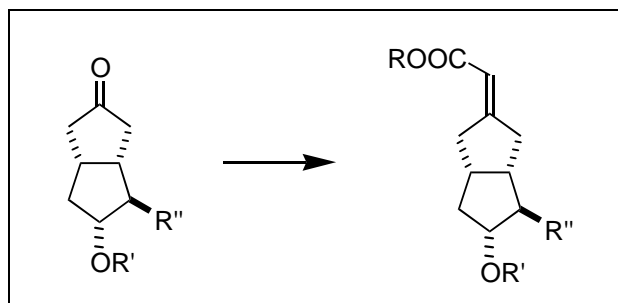


Abb. 12: chirale Wittig-Variante (Schering AG, 1988)

Das beste Resultat wurde mit R = (+)-8-Phenylneomenthylphosphonat erhalten. Nahezu identische Ergebnisse erzielten Gais und Mitarbeiter mit in einem ähnlichen Phosphonat¹³.

- Kreuzkupplungsreaktion:

1989 berichteten Erdelmeier und Gais¹⁴ über einen neuen stereoselektiven Zugang zum E-Olefin. In der beschriebenen Synthese wurde die Carbonylgruppe über eine asymmetrische Eliminierung zum Alkenylsulfoximin umgesetzt, welches mit einer Dialkylzinkverbindung unter Zugabe von Magnesiumbromid und unter 1,3-Bis(diphenylphosphino)propannickel(II)-chloridkatalyse eine Kreuzkupplungsreaktion zum gewünschten E-Olefin einging (Abb. 13).

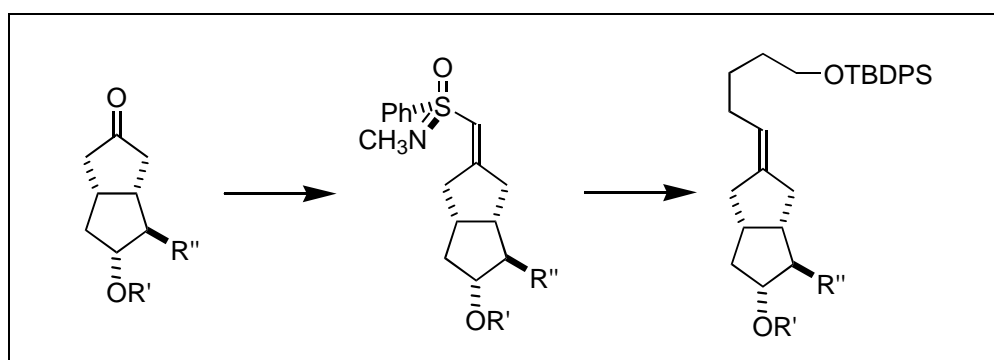


Abb. 13: stereoselektiver Aufbau über Alkenylsulfoximin und Kreuzkupplung (Gais, 1989)

Die Reaktion dauerte 5 Tage und ergab das Produkt in 70 % Ausbeute und mit einem Gehalt von lediglich 1 % Z-Isomer. In einer ähnlichen Synthese¹⁵ erhielten Bülow und Gais 1992 auch den entsprechenden Allylalkohol bei gleicher Selektivität und Ausbeute.

¹² H. Rehwinkel, J. Skupsch, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1775-1776.

¹³ W.A. Ball, J. Bund, I. Erdelmeier, H.-J. Gais, G. Hellman, G. Schmiedel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1773-1774.

¹⁴ I. Erdelmeier, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1125-1126.

¹⁵ G. Bülow, H.-J. Gais, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 465-468.

1.2.2. Isocarbacycline - die endocyclische Doppelbindung

1.2.2.1. Grundlagen

Isocarbacycline (Abb. 14) sind Analoga der Carbacycline mit endocyclischer Doppelbindung und zeichnen sich gegenüber den Carbacyclinen durch eine größere chemische Stabilität und hohe antiaggregatorische Wirkung aus. Diese Eigenschaften haben Isocarbacycline zu einem attraktiven Ziel für eine Vielzahl von Synthesen¹⁶ werden lassen.

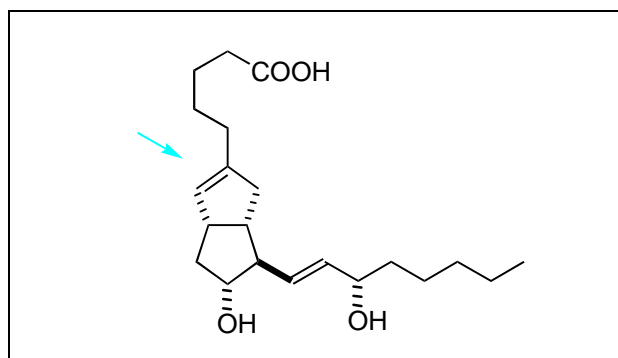


Abb. 14: Beispiel für ein Isocarbacyclin

1.2.2.2. Literatursynthesen: endo-Doppelbindung

Die ersten Synthesen^{17,18} veröffentlichten Ikegami und Shibasaki 1983. Sie gingen in der in Abbildung 15 gezeigte Synthese¹⁸ von einem bekannten Keton aus, welches in einer vierstufigen Reaktionsfolge (Schlüsselschritt ist eine Rhodiumtrichlorid-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung, letzter Schritt eine Diastereomerentrennung) zu einem Enon umgewandelt wurde (62%). Das Enon setzten sie zum β -Trimethylsilylketon und dann mit Natriumborhydrid und Cer(III)chlorid in Methanol zum sekundären Alkohol um (65%). Nach Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP sowie anschließender Schutzgruppenabspaltung und Hydrolyse des Esters gelangten sie schließlich zum erwünschten Isocarbacyclin (49%).

¹⁶ P.W. Collins, S.W. Djuric, Chem. Rev. **1993**, 93, 1533-1564.

¹⁷ S. Ikegami, M. Shibasaki, Y. Torisawa, Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 3493-3496.

¹⁸ H. Fukasawa, S. Ikegami, M. Shibasaki, Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 3497-3500.

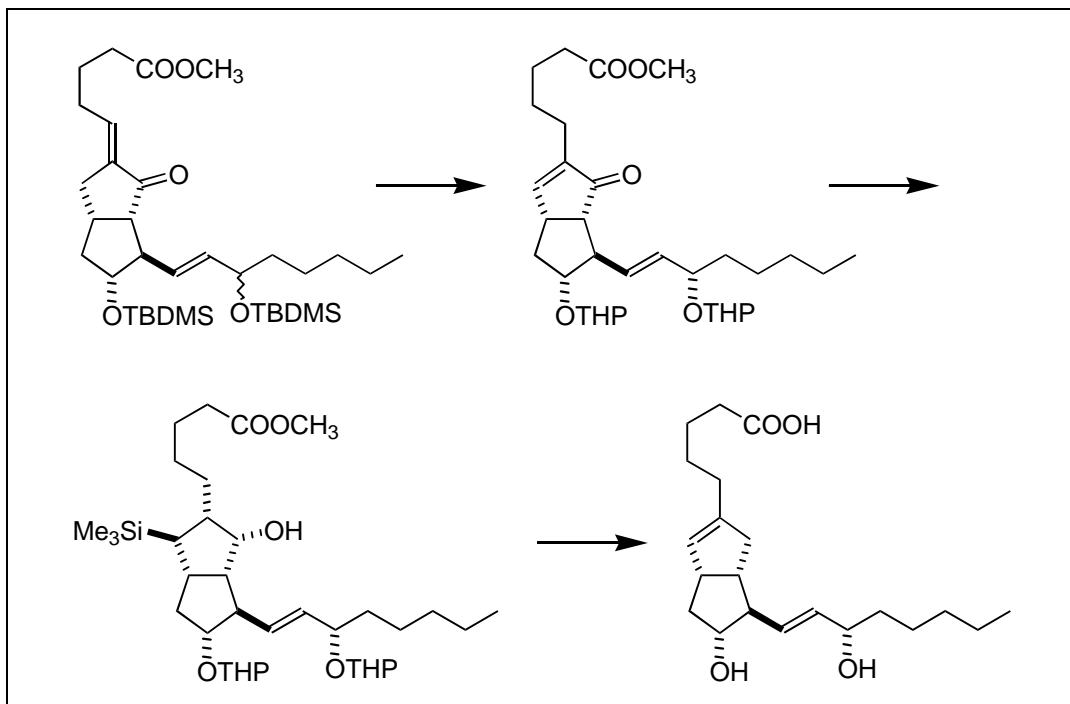


Abb. 15: Isocarbacyclin-Synthese (Ikegami u. Shibasaki, 1983)

Einen Ausschnitt aus einer anderen Synthese¹⁹, die auch im Bereich von mehreren Kilogramm handhabbar ist zeigt Abbildung 16. Das Diol wurde nach vorheriger Swern-Oxidation zum Dialdehyd einer intramolekularen Aldolkondensation unterworfen (84%). Der erhaltene Aldehyd wurde über eine Wittig-Reaktion zur doppelt ungesättigten Säure und dann mit Diazomethan zum Ester umgesetzt (94%). Regioselektive Hydrierung (10 % Pd/C, Methanol) und Entschützen mit Tetrabutylammoniumfluorid ergaben die Isocarbacyclin-Vorstufe.

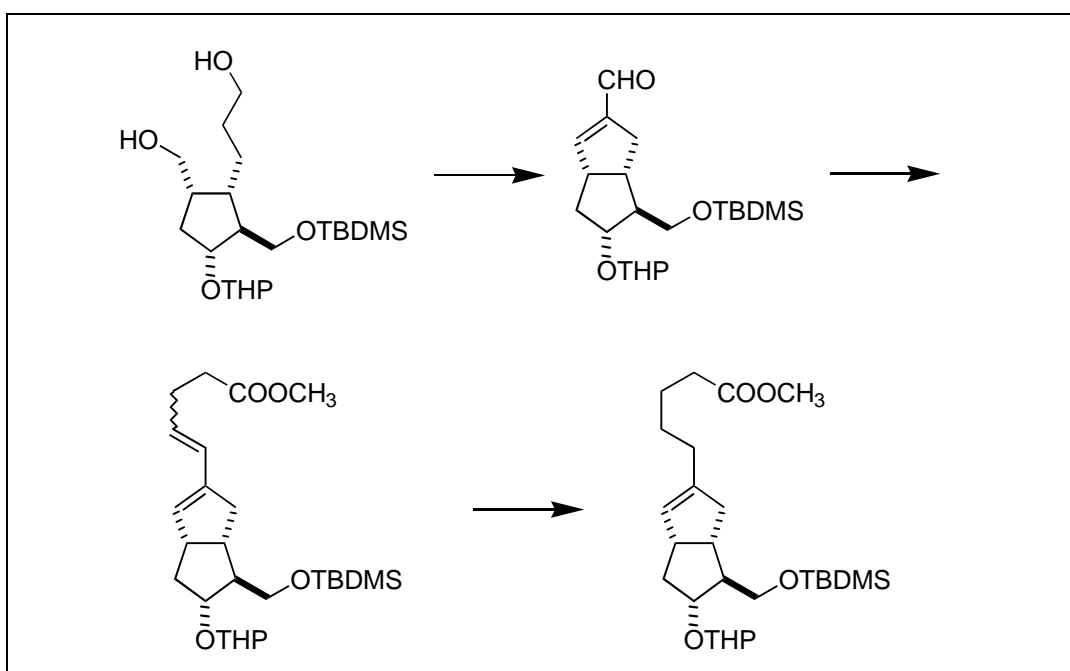


Abb. 16: Isocarbacyclin-Vorstufensynthese (größerer Maßstab, 1989)

¹⁹ K. Mase, Y. Ogawa, M. Shibasaki, M. Sodeoka, Chem. Pharm. Bull. **1989**, 37, 586.

Mikami und Yoshida berichteten 1995 über eine Isocarbacyclinsynthese, die von einer Carbacyclin-Vorstufe ausgeht (Abb. 17). Ein von Carbacyclinsynthesen bekanntes Dihydroxyketon wurde erst doppelt TBDMS-geschützt (85%) und anschließend einer Methylen-Wittig-Reaktion unterworfen (89%). Das erhaltene Olefin setzten sie dann in einer En-Reaktion mit Formaldehyd und (R)-BINOL-Titandibromid als Katalysator zu einer Isocarbacyclin-Vorstufe und 10 % Regioisomer um (64%).

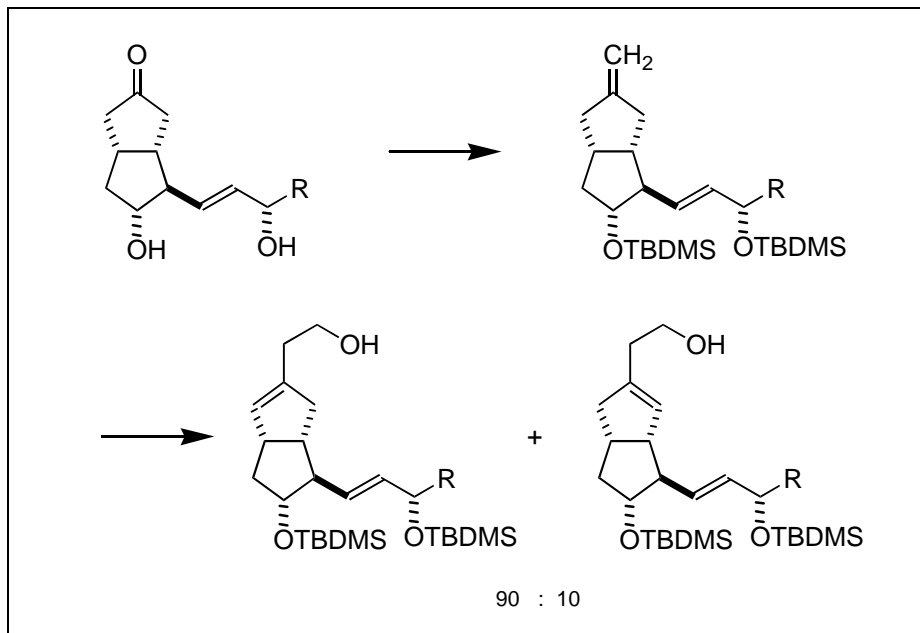


Abb. 17: Isocarbacyclin-Vorstufensynthese (Mikami, 1995)

2. Axial chirale Olefine - das Testsystem 4-*t*Butylcyclohexanon

Zur Untersuchung eventuell geeigneter Reaktionen oder Reaktionssequenzen zur stereoselektiven Carbonylolefinierung benötigt man ein möglichst preiswertes und realistische Testsystem.

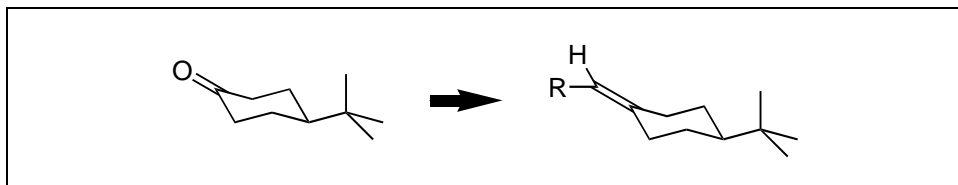


Abb. 18: Testsystem 4-*t*Butylcyclohexanon - Darstellung eines axial chiralen Olefins

Das in Abbildung 18 gezeigte Testsystem (4-*t*Butylcyclohexanon) ist aufgrund der folgenden Eigenschaften als besonders geeignet anzusehen:

- das Olefin stellt wegen der zu erzeugenden axialen Chiralität ein außerordentlich schwieriges Beispiel dar - ein gefundener Syntheseweg sollte also auch auf andere Systeme übertragbar sein
- seine Struktur ist der der Carbacycline und Isocarbacycline sehr ähnlich
- es ist klein und trägt nur eine einzige funktionelle Gruppe
- die Carbonylkomponente ist kommerziell und preiswert erhältlich
- die Carbonylkomponente ist ein Feststoff, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich und chemisch sehr stabil
- die *t*Butylgruppe ist im ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum leicht zu erkennen und die NMR-Signale der Methylengruppen des Cyclohexanringes stören in der Regel nicht
- auch wenn die darzustellenden optisch aktiven Alkyliden-4-*t*butylcyclohexane in der Literatur nicht sehr häufig beschrieben sind, so finden sich dennoch einige Beispiele mit ausführlichen analytischen Daten, die einen Vergleich erlauben

2.1. Axiale Chiralität²⁰

2.1.1. Definition

Axial chirale Moleküle gehören zur Gruppe der Verbindungen, die chiral sind - d.h. die nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden können - aber kein Chiralitätszentrum aufweisen. Gemeinsames Strukturelement ist eine Chiralitätsachse²¹, die sich von einer vierzähligen Drehspiegelachse durch Aufhebung dieser Symmetrie ableitet. Um diese Achse sind vier Substituenten a, b, c, d paarweise und nicht in einer Ebene angeordnet (Abb. 19). In jedem Paar müssen die Substituenten unterschiedlich sein ($a \neq b$, $c \neq d$), jedoch können im Gegensatz zur zentralen Chiralität Substituenten der verschiedenen Paare durchaus identisch sein (z.B. $a = c$). Auch ein Molekül mit der Konfiguration ab,ab ist noch chiral.

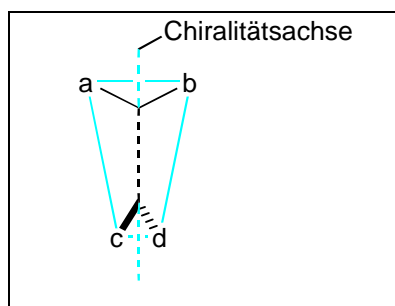


Abb. 19

Man findet diese Art der Enantiomerie bei Allenen, Alkyldicycloalkanen, Spiranen, Adamantanen, Biphenylen und verwandten Verbindungsklassen.

2.1.2. CIP-Nomenklatur

Im Vergleich zur zentralen Chiralität ist für die Bestimmung der Chiralität einer axial chiralen Verbindung eine weitere Sequenzregel erforderlich: *nahegelegene Gruppen haben vor entfernt gelegenen Vorrang*. Für die Verbindung in Abbildung 1 bedeutet dies, daß bei Betrachtung von oben die Substituenten die Reihenfolge $a > b > c$ haben. Es ergibt sich also ein Stereodescriptor (aR)²². Man beachte, daß eine Betrachtung von unten ($c > d > a$) jedoch das gleiche Ergebnis (aR) für den Stereodescriptor ergibt (Abb. 20). Es ist also unwesentlich welches Ende der Chiralitätsachse als 'nahes' Ende angesehen wird.

²⁰ nach R.S. Cahn, C.K. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem. **1966**, 78, 413-447.

²¹ R.S. Cahn, C.K. Ingold u. V. Prelog, Experientia **1956**, 12, 81.

²² Das Präfix 'a' dient der Verdeutlichung und ist nicht zwingend vorgeschrieben.

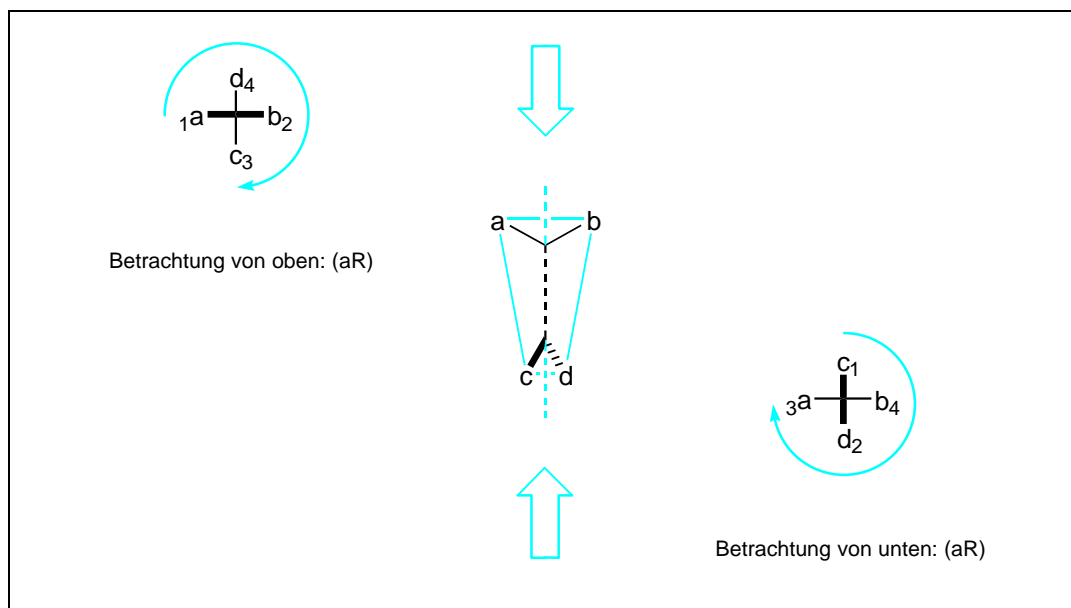


Abb. 20: Bestimmung des Stereodescriptors

2.1.3. Beispiele

2.1.3.1. Allene

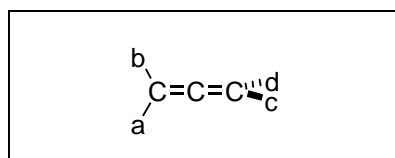


Abb. 21: (aR)

Unsymmetrische Allene sind das wohl einfachste Beispiel für axiale Chiralität. Die Ebene der Substituentenpaare liegt jeweils rechtwinklig zur Ebene der benachbarten π -Bindung und diese beiden π -Bindungen stehen ebenfalls orthogonal zueinander. Daraus ergibt sich, daß die Substituentenpaare an den beiden Enden des Moleküls im rechten Winkel zueinander stehen. Gleiches gilt auch für geradzahlige Kumulene (bei ungeradzahligen Kumulenen liegen die Substituentenpaare in einer gemeinsamen Ebene - dies bedingt E/Z-Isomerie).

Optisch aktive Allene können z.B. durch Racematspaltung (dies gelang zum ersten Mal Maitland und Mills²³ im Jahr 1935), aus chiralen Vorstufen oder durch enantioselektive Synthese erhalten werden^{24,25,26,27}.

Auch eine Reihe natürlich vorkommender chiraler Allene sind bereits bekannt^{24, 25, 26, 28, 29}.

²³ P.Maitland, W:H: Mills, Nature (London) **1935**, 135, 994 und J. Chem. Soc. **1936**, 987.

²⁴ R. Rossi, P. Diversi, Synthesis **1973**, 25-36.

²⁵ M. Murray, Houben-Weyl, 4th ed., Vol. V/2a, Thieme Verlag, Stuttgart 1977, 963ff.

²⁶ W. Runge, in S. Landor, Ed., The Chemistry of the Allenes, Vol. 3, Academic, New York, 579ff.

²⁷ S.R. Landor, "Naturally Occurring Allenes", in S.R. Landor, Ed., The Chemistry of the Allenes, Vol. 3, Academic, New York.

2.1.3.2. Alkyldencycloalkane

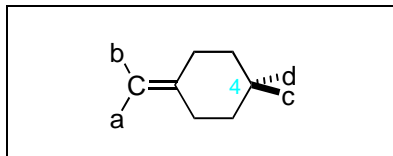


Abb. 22: (aR)

Die Alkyldencycloalkane erhält man durch formales Ersetzen einer Doppelbindung eines Allens durch einen Cyclohexanring. Da die Symmetrie mit der der Allene identisch ist, gelten die gleichen Regeln wie für Allene (allerdings nur sofern der Cyclohexanring lediglich in 4-Position substituiert ist).

Das erste optisch aktive Alkyldencycloalkan, die (4-*t*Butylcyclohexyliden)essigsäure, konnte von Marckwald und Meth³⁰ bereits 1906 durch Racematspaltung erhalten werden. Im Gegensatz zu optisch aktiven Allenen kommen optisch aktive Alkyldencycloalkane in der Natur wahrscheinlich nicht vor.

2.1.3.3 Spirane

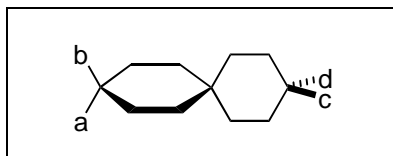


Abb. 23: (aR)

Ersetzt man auch die zweite Doppelbindung eines Allens durch einen Cyclohexanring, so erhält man ein Spiran. Auch hier gelten prinzipiell die gleichen Regeln wie bei den Allenen und den Alkyldencycloalkanen.

Ein Spiran dieses Typs (Abb. 23) wurde erstmalig 1925 von Mills und Warren³¹ in seine Enantiomere getrennt.

2.1.3.4. Biphenyle

²⁸ G. Krow, *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 31.

²⁹ W. Runge, in S. Patai, Ed., *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, part 1, Wiley, New York, 45 und 99.

³⁰ W. Marckwald, R. Meth, *Berl. Ber.* **1906**, 39, 1171-1177 und 2404-2405.

³¹ W.H. Mills, E.H. Warren, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 2507.

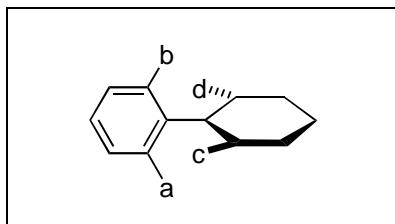


Abb. 24: (aR)

Biphenylderivate der in Abbildung 24 gezeigten Art, bei denen die Ringe zwar koaxial sind, aber in verschiedenen Ebenen liegen und deren Drehbarkeit um die Einfachbindung in der Mitte stark eingeschränkt ist, werden ebenfalls zu den axial chiralen Verbindungen gezählt. Strenggenommen handelt es sich jedoch um Konformationsisomere und nur die Höhe der Rotationsbarriere entscheidet über die Stabilität. Diese Art von Stereoisomerie wird als Atropisomerie bezeichnet. Beträgt die Rotationsbarriere mindestens 70 bis 90 kJ/mol, so sind die Isomere bei Raumtemperatur stabil und isolierbar (zum Vergleich: nicht ortho-substituierte Biphenyle haben eine Rotationsbarriere etwa 6-8 kJ/mol). Tetra-ortho-substituierte Biphenyle weisen aufgrund der sterischen Hinderung der Substituenten relativ hohe Rotationsbarrieren auf (sofern nicht zwei oder mehr der Gruppen Fluor oder Methoxy sind) und sind demzufolge fast immer trennbar und stabil. Tri-ortho-substituierte Biphenyle racemisieren dagegen, je nach Art der Substituenten, bereits mehr oder weniger schnell.

2.1.3.5. Adamantane

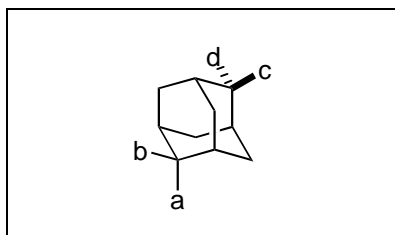


Abb. 25: (aR)

Bei axial chiralen Adamantanen wurden die 2 Doppelbindungen der Allene formal durch das Adamantan-Grundgerüst ersetzt. Demzufolge stehen auch hier die beiden Substituentenpaare rechtwinklig zueinander und bewirken so die axiale Chiralität.

2.2. Literatursynthesen: Alkyliden-4-*t*butylcyclohexane

Die Literatur umfaßt bisher nur solche enantioselektiven Synthesen, die entweder lediglich mäßige Selektivitäten erreichen oder aber sehr aufwendig bzw. sehr kostenintensiv sind. Eine Auswahl dieser Synthesen sei hier kurz erwähnt:

Bestmann und Lienert³² gelang 1969 eine asymmetrische Wittig-Reaktion von 4-*t*Butylcyclohexanon mit einem chiralen Alkylidenphosphoran, die ein Olefin mit ca. 40 % ee erbrachte (Abb. 26).

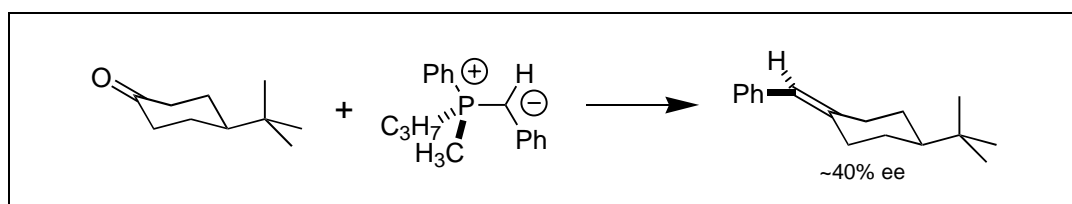


Abb. 26: asymmetrische Wittig-Reaktion (Lienert, 1969)

Duraisamy und Walborsky³³ erhielten 1983 aus einer Wittig-Horner Reaktion den in Abbildung 27 gezeigten Ethylester. Nach Verseifung und Racematspaltung auf der Stufe der Säure unter Verwendung von (+)- α -Phenylethylamin konnten sie optisch aktive (ee ~ 90 %) (4-*t*Butylcyclohexyliden)essigsäure isolieren.

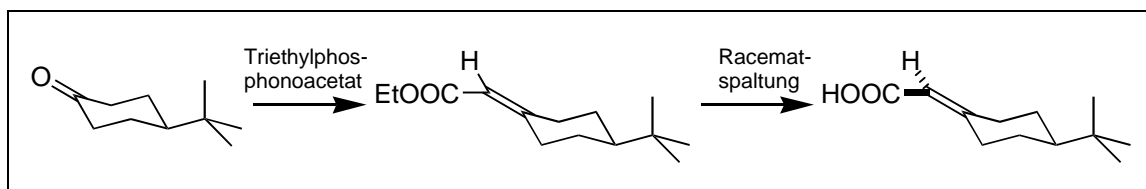


Abb. 27: axial chirale Olefine über Racematspaltung

Hanessian und Mitarbeiter³⁴ konnten 1984 alkyli-substituierte Cyclohexanone mit chiralen Phosphonamiden (Abb. 28) (hergestellt über 6 Stufen aus (R,R)- bzw. (S,S)-1,2-Diaminocyclohexan) zu optisch aktiven Olefinen umsetzen (Abb. 29).

³² H.J. Bestmann, J. Lienert, Angew. Chem. **1969**, 81, 751-752.

³³ M. Duraisamy, H.M. Walborsky, J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 3252-3265.

³⁴ S. Hanessian, D. Delorme, S. Beaudoin, Y. Leblanc, J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 5754-5756.

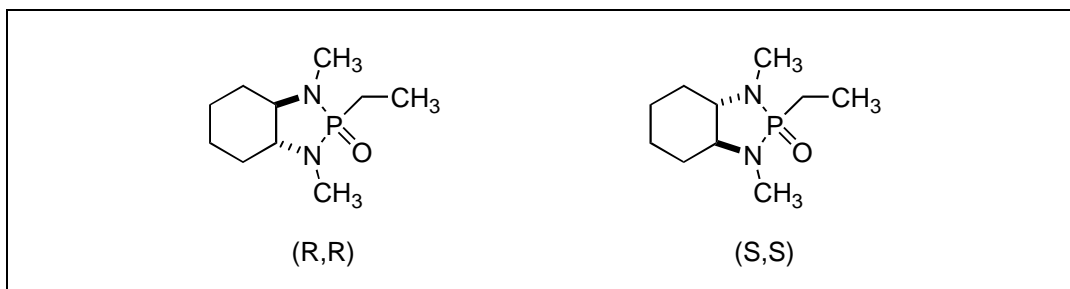


Abb. 28: chirale Phosphonamide

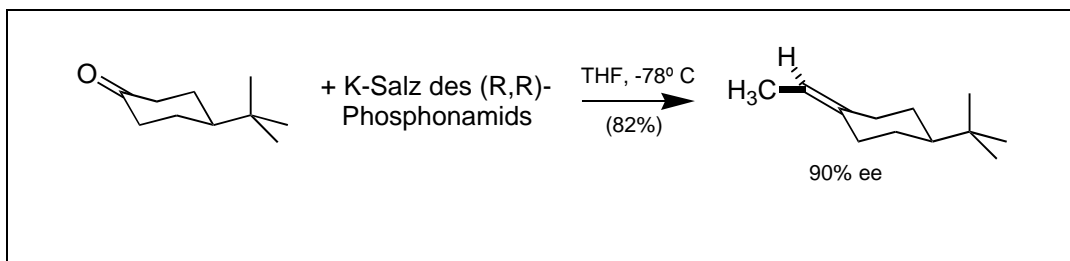


Abb. 29: asymmetrische Wittig-Reaktion (Hanessian, 1984)

Die besten Ergebnisse erzielen sie mit 4-*t*Butylcyclohexanon. Dieses ergibt mit dem Anion des (R,R)-Phosphonamids das (R)-(4-*t*Butylcyclohexyliden)ethan in einer Ausbeute von 82 % und mit einer optischen Reinheit von 90 % (Abb. 29). Verwendet man das (S,S)-konfigurierte Phosphonamid, so entsteht völlig analog das (S)-Enantiomer bei gleicher optischer Reinheit.

Erdelmeier und Gais³⁵ setzten 1989 4-*t*Butylcyclohexanon zu einem Alkenylsulfoximin um und erhielten aus diesem via Nickel-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion optisch aktives (S)-(4-*t*Butylcyclohexyliden)ethan (Abb. 30).

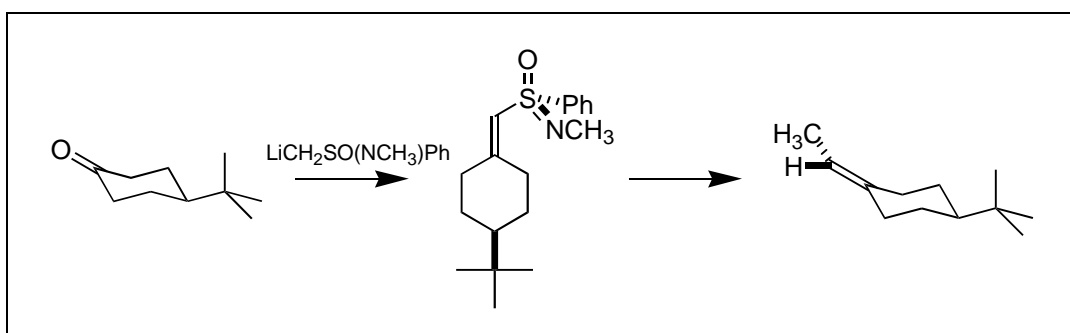


Abb. 30: axial chirales Olefin über Ni-katalysierte Kreuzkupplung (Gais, 1989)

Wie bei Hanessian ist das Verfahren jedoch relativ aufwendig und der angegebene Drehwert ($[\alpha]_D^{20}$ (546 nm) = +18.7 ° (c = 0.7, CHCl₃)) läßt auf eine optische Reinheit unter 90 % schließen.

³⁵ I. Erdelmeier, H.-J. Gais, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 1125-1126.

Chen und Halterman³⁶ sind 1992 über eine enantioselective Doppelbindungsisomerisierung zum (S)-(4-*t*Butylcyclohexyliden)-ethan gelangt (Abb. 31).

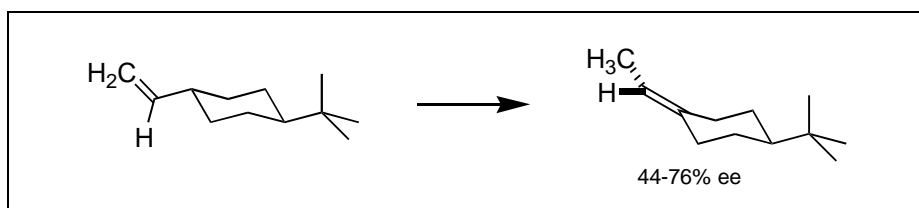


Abb. 31: enantioselective katalytische Isomerisierung (Halterman, 1992)

Sie verwendeten chirale *ansa*-Bis(indenyl)-Titan Komplexe und Lithiumaluminiumhydrid, um trans-4-*t*Butyl-1-vinylcyclohexan zum gewünschten optisch aktiven Olefin zu isomerisieren. Sie erreichten dabei, je nach Reaktionstemperatur, ee-Werte von 44 % (180 °C) bis 76 % (23 °C) bei Ausbeuten von jeweils 100 %.

Ebenfalls 1992 berichteten Denmark und Chen³⁷ in einem Artikel zum Thema "elektrophile Aktivierung der Horner-Wadsworth-Emmons-Wittig Reaktion" über die "hochselektive Synthese unsymmetrischer Olefine". Sie setzten ein deprotoniertes Phosphonoamidat mit 4-*t*Butylcyclohexanon zu dem in Abbildung 32 gezeigten Addukt um (Ausbeute: 96 %, $de > 98$ % - Nachweis durch ³¹P-NMR-Spektroskopie), welches in einer Trityltriflat-induzierten Reaktion das axial chirale Olefin abspaltete (68 % Ausbeute, ee > 99 % (S)).

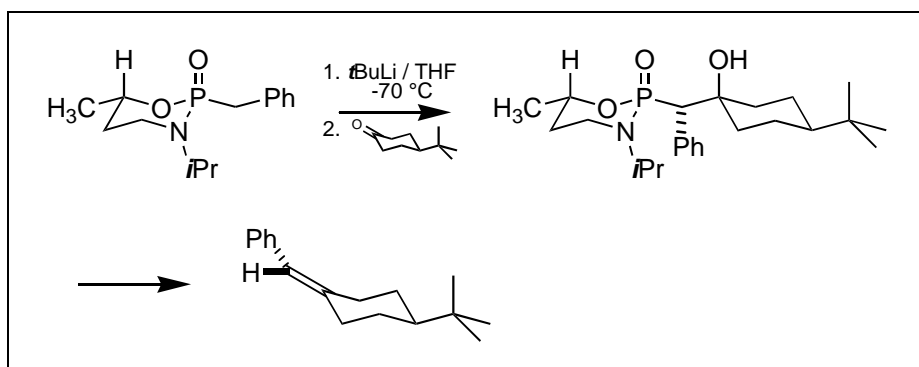


Abb. 32: stereoselektive Olefinierung nach Denmark (1992)

Ersetzen sie jedoch die Phenylgruppe durch andere Substituenten, so verlief die Reaktion erfolglos. Anstelle der Phenylgruppe kann jedoch die Thiophenylgruppe verwendet werden. Diese kann dann anschließend durch andere Gruppen substituiert werden (max. 82 % ee). Die Reaktionssequenz ergibt sehr gute ee-Werte, aber nur für das (S)-Enantiomer und auch nur für die Phenylgruppe als Substituenten.

³⁶ Z. Chen, R.L. Halterman, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 2276-2277.

³⁷ S. E. Denmark, C.-T. Chen, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 10674-10676.

Van Nieuwenhze und Sharpless³⁸ gelang 1993 eine kinetische Racematspaltung mehrerer Alkyliden-4-*t*-butylcyclohexane mittels asymmetrischer Dihydroxylierung (Abb. 33).

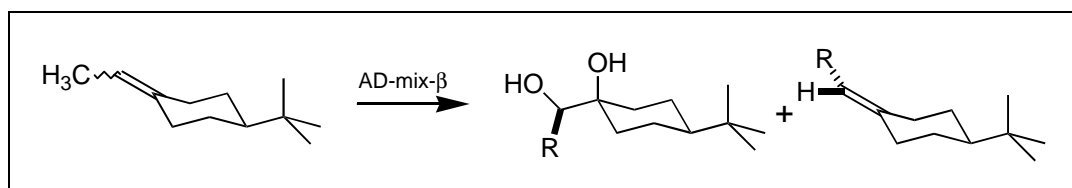


Abb. 33: kinetische Racematspaltung (Sharpless, 1993)

Sie verwendeten ein Osmiumtetroxid-Cinchona-Alkaloid Katalysatorsystem, welches je nach eingesetztem Liganden ((DHQD)₂-PHAL³⁹ oder (DHQ)₂-PHAL⁴⁰) das (R)- oder (S)-Enantiomer des Olefins schneller dihydroxyliert. Das enantiomerenreine Olefin erhielten sie nach einem Umsatz von etwa 65 bis 95 % des eingesetzten racemischen Olefins (je nach Substitution und gewünschtem Enantiomer).

Das Verfahren ergibt hohe Enantiomerenüberschüsse, allerdings auf Kosten der Ausbeute. Zudem sind die eingesetzten Katalysatoren recht teuer.

³⁸ M.S. Van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 7864-7865.

³⁹ (DHQD)₂-PHAL = 1,4-bis(9-O-dihydrochinidin)phthalazin, verwendet in AD-mix-β.

⁴⁰ (DHQ)₂-PHAL = 1,4-bis(9-O-dihydrochinin)phthalazin, verwendet in AD-mix-α.

3. Aufgabenstellung

- Zu Beginn soll unter Ausnutzung einer bereits bekannten dreistufigen Carbonyl-olefinierungssequenz und unter Verwendung eines chiralen Auxiliars ein Verfahren entwickelt werden mit dem es möglich sein sollte, aus 4-*t*Butylcyclohexanon als Testsystem preiswert und effektiv möglichst enantiomerenreine Alkyliden-4-*t*butylcyclohexane darzustellen.
- Ein am Testsystem 4-*t*Butylcyclohexanon entwickeltes Verfahren zur stereoselektiven Carbonyl-olefinierung ist auf eine geeignete Carbacyclin-Vorstufe zu übertragen, um eine Alternative zu den existierenden Synthesewegen für die E-Doppelbindung der Carbacycline entwickeln zu können.
- Auf Basis der Ergebnisse der vorhergehenden Synthesen (4-*t*Butylcyclohexanon und Carbacyclin-Vorstufe) und unter Verwendung möglichst ähnlicher oder gleicher Edukte soll zusätzlich der Versuch unternommen werden die endocyclische Doppelbindung der Isocarbacycline aufzubauen.

4. Ausgangssituation

4.1. Bisherige Ergebnisse

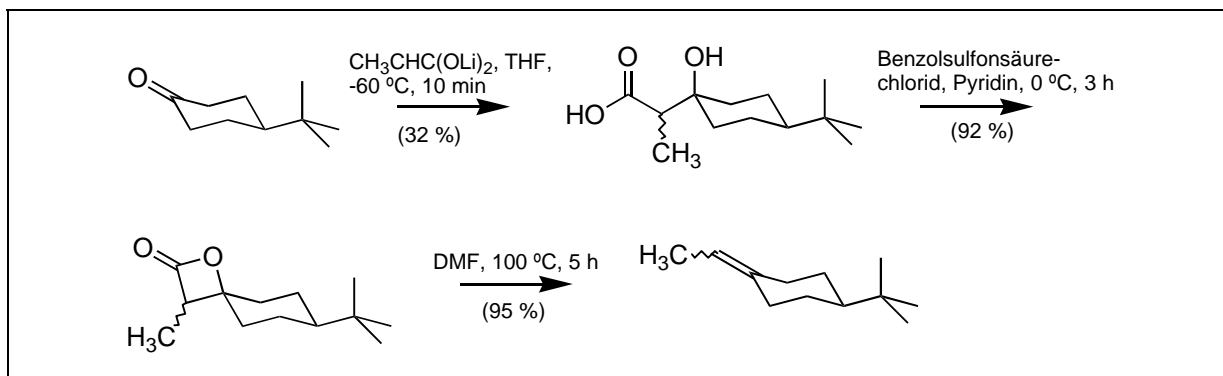


Abb. 34: Synthese des racemischen Olefins

Erste Versuche haben ergeben, daß die in Abbildung 34 gezeigte Carbonylolefinierungssequenz von Straßer als Grundlage zur stereoselektiven Carbonylolefinierung am Testsystem 4-*t*-Butylcyclohexanon geeignet ist. Die Sequenz wurde als racemische Synthese von Straßer^{41,42} ausgearbeitet und dann unter Verwendung eines chiralen Auxiliars (X_c^*) zu einer stereoselektiven Variante abgewandelt (Abb. 35)⁴².

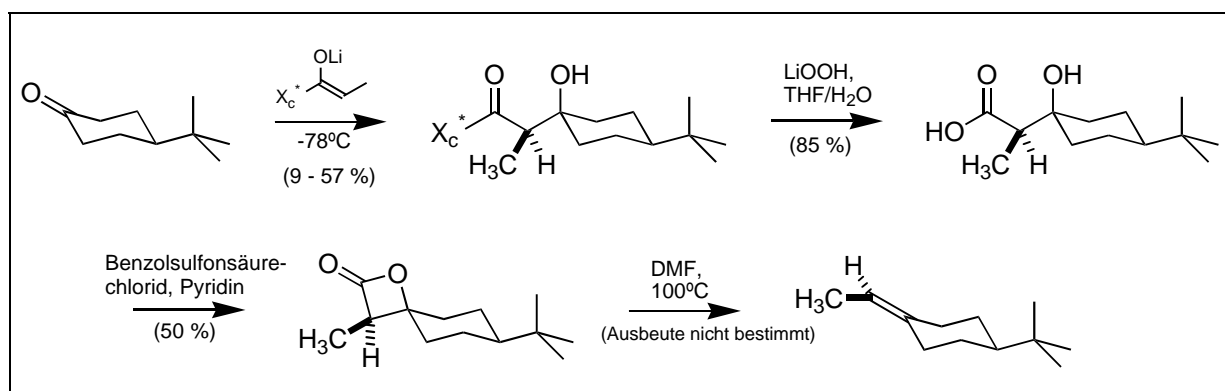


Abb. 35: stereoselektive Carbonylolefinierung am Testsystem 4-*t*-Butylcyclohexanon

In einer Aldoladdition wurde mit LDA bei -78°C deprotoniertes Propionyl- X_c^* an 4-*t*-Butylcyclohexanon addiert und vorwiegend ein Diastereomer des Aldoladduktes erhalten. Dieses kann bei Bedarf umkristallisiert oder chromatographisch gereinigt werden und ergab nach Verseifung mit Lithiumhydroperoxid die freie Hydroxysäure. Mit Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin bei 0°C wurde die Hydroxysäure zum β -Lacton umgesetzt und anschließend in DMF bei 100°C unter Konfigurationserhalt zum chiralen Olefin decarboxyliert.

⁴¹ R. Straßer, Diplomarbeit, Universität München 1983.

⁴² T. Speck, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin 1993.

4.1.1. Aldoladdition - Auswahl des Auxiliars und Mechanismus

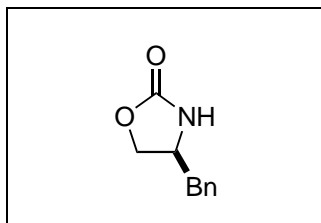


Abb. 36: Evans-Auxiliar

Das verwendete Oxazolidinon⁴³ (Abb. 36) wurde von Evans als Auxiliar eingeführt und zählt zu den am häufigsten verwendeten chiralen Auxiliaren überhaupt. Es zeichnet sich aus durch den leichten Zugang (in zwei Stufen aus L-Phenylalanin), die hohe erreichbare Diastereoselektion, die große Variabilität bei Acylrest und Elektrophil und die umfangreiche Anzahl von Abspaltungsverfahren⁴⁴. Weitere Vorteile sind die grundsätzliche Z-Konfiguration der Amidenolate und die Chelatfixierung über das aus der Base stammende Metall. Gebräuchliche Basen sind Lithium-Dialkylamide sowie Lithium- und Natrium-Hexamethyldisilazide. Verwendet werden aber auch Bor-Enolate⁴⁵, Titan-Enolate⁴⁶ und Zinn-Enolate⁴⁷. Die starke Bevorzugung des Z-Enolates wird erklärt durch die Allylspannung⁴⁸ zwischen Auxiliar (X_C^*) und Methylgruppe (Abb. 37).

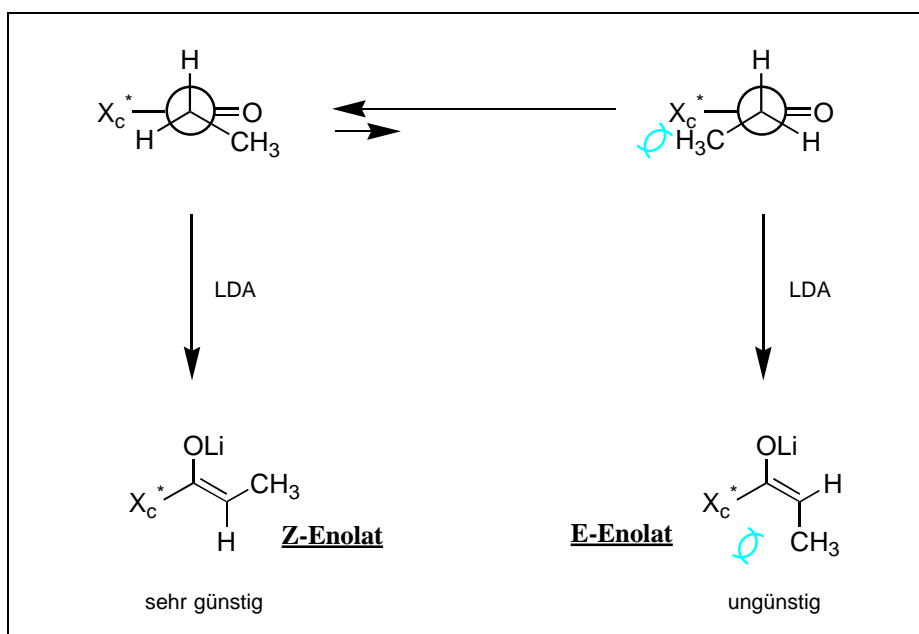


Abb. 37: Deprotonierung des Amids - Allylspannung

⁴³ D.A. Evans, A.E. Weber, J. Am. Chem. Soc. **1986**; 108, 6757-6761.

⁴⁴ Eine guten Überblick gibt: L.A. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Wiley 1995.

⁴⁵ J. Bartoli, D.A. Evans, T.L. Shih, J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2127-2129.

⁴⁶ M.T. Bilodeau, J.S. Clark, D.A. Evans, T.C. Somers, F. Urpi, J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 8215-8216.

⁴⁷ D.A. Evans, A.E. Weber, J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6757-6761.

⁴⁸ F. Johnson, Chem. Rev. **1968**, 68, 375-413.

Durch die starre Konformation des Enolates besteht die Möglichkeit, daß die Seitenkette am stereogenen Zentrum des Auxiliars eine diastereotopie Fläche des Amid-enolates abschirmt und nur eine Seite zum Angriff des Aldehyds oder Ketons zur Verfügung steht. Somit läßt sich durch die Wahl des Auxiliars ((R) oder (S)) die Konfiguration des Produktes im voraus bestimmen (Abb. 38).

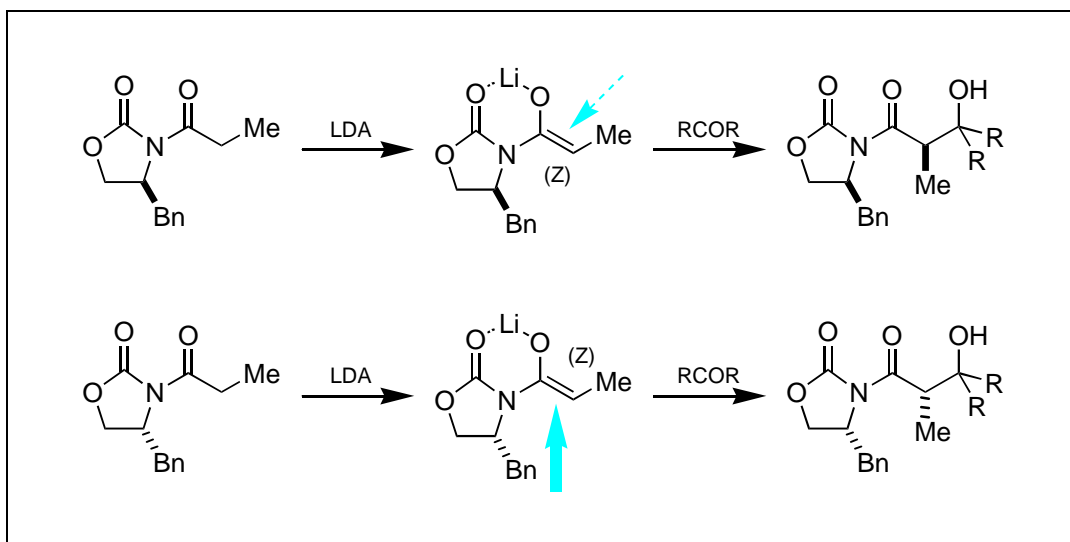


Abb. 38: Aldolreaktion (Keton) - Steuerung durch chirales Auxiliär

Die Aldoladdition als Schlüsselschritt brachte in den bisherigen Experimenten nur ungenügende Ergebnisse. Die Ausbeuten lagen nicht reproduzierbar zwischen 0 % und 57 % (wobei der verbleibende Rest meist wiedereinsatzbares Edukt war) und es wurden im günstigsten Fall zwei Diastereomere im Verhältnis 80:20⁴⁹ isoliert.

4.1.2. Auxiliärabspaltung

Zur racemisierungsfreien Abspaltung des Evans-Auxiliars existiert eine große Anzahl an Vorschriften⁵⁰. Mögliche Wege sind z.B.: Hydrolyse⁵¹ zur Carbonsäure, Reduktion⁵² zum Alkohol, Umesterung zum Ester⁵³ und Umesterung zum Thioester⁵⁴. Da die freie Carbonsäure benötigt wurde, war die alkalische Hydrolyse der geeignete Weg.

Bei den ersten Synthesen von Evans war noch Kaliumhydroxid⁵⁵ und später Lithiumhydroxid⁵⁶ das Mittel der Wahl. Im Jahr 1986 berichtete Evans erstmalig über die Verwen-

⁴⁹ Das Verhältnis kann anhand der NMR-Signale der Propionyl-Methinprotonen oder mittels HPLC bestimmt werden.

⁵⁰ einen guten Überblick gibt: L.A. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Wiley 1995.

⁵¹ R.L. Dorow, J.A. Ellman, D.A. Evans, Tetrahedron Lett. **1987**, 28, 1123-1126.

⁵² D.A. Evans, A.E. Weber, J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6757-6761.

⁵³ T.C. Britton, J.F. Dellaria, R.L. Dorow, D.A. Evans, J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6395-6397.

⁵⁴ Y. Fujiwara, H. Honda, O. Miyata, T. Naito, I. Ninomiya, A. Nischiguchi, T. Shinada, Synlett **1994**, 637-638.

⁵⁵ J. Bartroli, D.A. Evans, T.L. Shih, J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2127-2129.

dung von Lithiumhydroperoxid^{57,58} zur Auxiliarabspaltung. Dieses zeichnet sich durch besondere Selektivität und Reaktivität bei der Oxazolidinon-’Deacylierung’ aus. Im Vergleich zu Lithiumhydroxid ist Lithiumhydroperoxid weniger basisch, gegenüber normalen Estern (z.B. Essigsäurethylester) unreaktiv und spaltet aktivierte Ester und Imide wesentlich leichter.

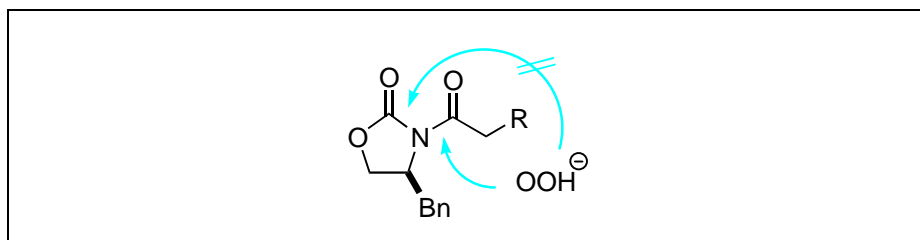


Abb. 39: exocyclische vs. endocyclische Spaltung beim Lithiumhydroperoxid

Im für die Auxiliarabspaltung wichtigen Vergleich exocyclische (d.h. Auxiliarabspaltung) gegen endocyclische Reaktion (d.h. Spaltung des Auxiliar-Ringes - s. Abb. 39) übertrifft Lithiumhydroperoxid bei weitem alle anderen Verfahren und gibt besonders auch in schwierigen Fällen (z.B. sterisch anspruchsvolle oder sehr empfindliche Moleküle) hervorragende Ausbeuten. Erklärungsversuche gehen z. B. von einer geringeren Größe des Hydroperoxidanions in Lösung aus⁵⁸ oder sehen in der unterschiedlichen Solvataion die Ursache für eine stärkere Nucleophilie des Hydroperoxidanions⁵⁹.

4.1.3. Lactonisierung

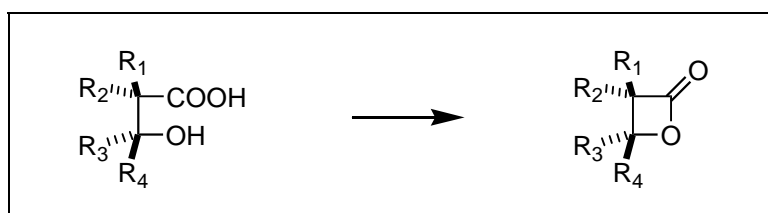


Abb. 40: β -Lactonisierung

Zur Darstellung von β -Lactonen gibt es nur wenige gut handhabbare Verfahren. Eines davon ist die Umsetzung von β -Hydroxysäuren mit Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin^{60,61} bei 0 °C (s. Abb. 40). Hierbei bildet sich intermediär ein gemischtes Anhydrid, das nach nucleophilem Angriff der OH-Gruppe auf die Carbonylgruppe unter Abspaltung von Benzolsulfonsäure das Lacton ergibt. Besonders tri- und tetrasubstituierte β -Lactone sind auf diesem Wege in hoher

⁵⁶ R.L. Dorow, J.A. Ellman, D.A. Evans, Tetrahedron Lett. **1987**, 28, 1123-1126.

⁵⁷ J. Bartroli, R.L. Dow, D.A. Evans, E.B. Sjogren, Tetrahedron Lett. **1986**, 27, 4957-4960.

⁵⁸ T.C. Britton, J.A. Ellman, D.A. Evans, Tetrahedron Lett. **1987**, 28, 6141-6144.

⁵⁹ J.F. Blake, J.D. Evanseck, W.L. Jorgensen, J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 249-2353.

⁶⁰ W. Adam, J. Baeza, J.-C. Lin, J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 2000-2006.

⁶¹ G. Brüntrup, A. Chucholowski, J. Mulzer, A. Pointner, Chem. Comm. **1979**, 52-54.

Ausbeute zugänglich. Wählt man die Reaktionstemperatur höher (45-50 °C), so erhält man anstelle des Lactons direkt das entsprechende Olefin.

4.1.4. Decarboxylierung

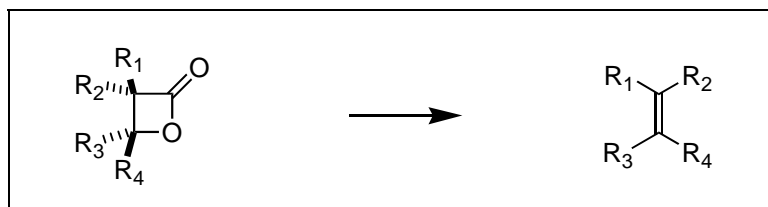


Abb. 41: Decarboxylierung zum Olefin

Der zweite entscheidende Schritt dieser Sequenz ist die unter Konfigurationserhalt verlaufende thermische Decarboxylierung^{60 61} des β -Lactons zum Olefin. Sie zeichnet sich aus durch die moderaten Temperaturen, die quantitative Umsetzung und das Ausbleiben von Isomerisierungen. Die Literaturvorschriften geben als Reaktionsbedingungen 'zwei bis drei Stunden Erhitzen bei 140-160 °C in DMF' an. Es hat sich gezeigt, daß, je nach Struktur des β -Lactons, auch bereits Temperaturen ab 100 °C und damit verbunden Reaktionszeiten von fünf Stunden ausreichend sind⁶². Der Mechanismus der Decarboxylierung (Abb. 42) wurde bereits eingehend untersucht⁶³.

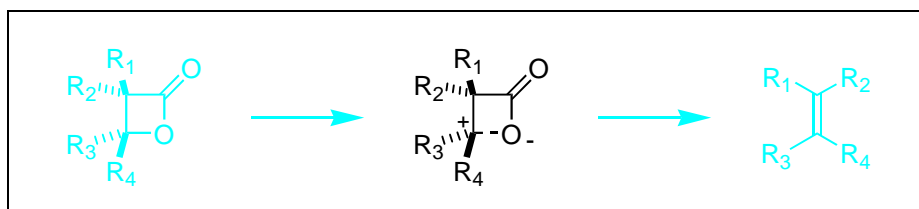


Abb. 42: Mechanismus der Decarboxylierung

Es handelt sich um eine stereospezifische syn-Eliminierung der Carboxylatgruppe des Lactons. Die positive Partialladung des Übergangszustandes wird dabei durch den tertiären Kohlenstoff stabilisiert und bewirkt somit aller Wahrscheinlichkeit nach die hohe Decarboxylierungstendenz.

⁶² T. Speck, Diplomarbeit Freie Universität Berlin, 1993.

⁶³ M. Zippel, Dissertation Universität München, 1981.