

Fragmentierungsreaktionen an Carbonylverbindungen mit β -ständigen elektronegativen Substituenten, XXXI¹⁾

NaBH₄-Reduktion von 2,5-Dipropyl- und 2,5-Dibenzyl-2,5-bis(tosyloxymethyl)-3,4-hexandion

Hans-Rudolf Krüger, Helga Marschall*, Volker Sander und Peter Weyerstahl

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 23. April 1975

Die Ditosylate **5** und **10** werden dargestellt. Während bei **5** eine Diastereomerentrennung in *meso*-**5a** und *racem*-**5b** gelang, scheiterte die Trennung von **10**. Bei der NaBH₄-Reduktion werden aus *meso*-**5a** ein *cis*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan *cis*-**13b** und 2 diastereomere Tetrahydrofuranol-Derivate **12a** und **c** erhalten. *Racem*-**5b** dagegen führt zu einem 1 : 1-Gemisch von *cis*-**16b** und *cis*-**16b'** und ebenfalls 2 diastereomeren Monocyclisierungsprodukten **15a** und **c**. – Mit NaOH in Methanol liefern **15a** und **c** dasselbe *trans*-Dicyclisierungsprodukt *trans*-**16a**; dagegen wird aus **12a** *trans*-**13a**, aus **12c** *trans*-**13a'** erhalten. – **10** reagiert mit NaBH₄ zu den chromatographisch trennbaren *cis*-Bicyclen *cis*-**17a**, **b**, **b'**. – Die Zuordnung der 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]-octane zur *cis*- bzw. *trans*-Reihe wurde auf Grund der NMR-Spektren vorgenommen.

Fragmentation Reactions of Carbonyl Compounds with Electronegative Substituents in the β -Position, XXXI¹⁾

NaBH₄ Reduction of 2,5-Dipropyl- and 2,5-Dibenzyl-2,5-bis(tosyloxymethyl)-3,4-hexandione

The ditosylates **5** and **10** have been synthesized. Whereas **5** could be separated into the diastereomers *meso*-**5a** and *racem*-**5b**, the separation of **10** failed. – NaBH₄ reduction of *meso*-**5a** yields one *cis*-2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octane *cis*-**13b** and 2 diastereomeric tetrahydrofuranol derivatives **12a** and **c**. Reduction of racemic **5b**, on the other hand, leads to a 1 : 1 mixture of *cis*-**16b** and *cis*-**16b'** as well as to 2 diastereomeric products of monocyclisation **15a** and **c**. – **15a** and **c** react with NaOH in methanol to give the same *trans*-dicyclization product *trans*-**16a**; in contrast **12a** reacts to yield *trans*-**13a**, and **12c** reacts to give *trans*-**13a'**. – NaBH₄ reduction of **10** leads to the bicyclic products *cis*-**17a**, **b**, **b'**, which can be separated by chromatography. – Stereochemical assignments of the 2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octanes have been made on the basis of the n.m.r. spectra.

In der XXII.–XXIV. Mitteil.²⁾ beschrieben wir eine Methode zur Darstellung von *cis*- und *trans*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octanen, ausgehend von β,β' -difunktionellen 1,2-Diketonen. Eine interessante Variante schien uns nun die Einführung von je zwei verschiedenen Resten R' und R'' in den beiden α -Stellungen. In diesem Fall sollte man zwei Ausgangs-Ditosylate, nämlich *meso*- und *racem*-Form erwarten. Es war nun heraus-

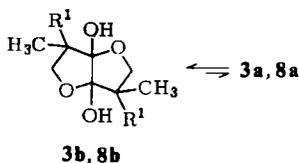
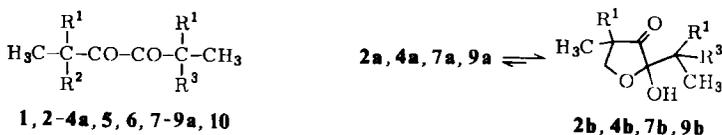
¹⁾ XXX. Mitteil.: H. Gerdes, H. Marschall und P. Weyerstahl, Chem. Ber. 108, 3448 (1975).

²⁾ H.-R. Krüger, H. Marschall, P. Weyerstahl und F. Nerdelf, Chem. Ber. 105, 3553 (1972); 106, 91, 2255 (1973).

zufinden, inwieweit die durch Modellbetrachtungen erwarteten je vier diastereomeren Monocyclisierungsprodukte **12a, b, b', c** und **15a, b, b', c**, sowie die daraus entstehenden sechs isomeren Dicyclisierungsprodukte **13a, a', b** und **16a, b, b'** experimentell bestätigt werden könnten.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

4,7-Dimethyl-5,6-decandion (**1**) bzw. 2,5-Dimethyl-1,6-diphenyl-3,4-hexandion (**6**) wurden durch reduktive Acyloinkondensation von 2-Methylvaleriansäure-äthylester bzw. 2-Benzylpropionsäure-äthylester und anschließende Kupfer(II)-acetat-Oxidation dargestellt³⁾, stufenweise aldolisiert ($\rightarrow 2 \rightarrow 3$ bzw. $\rightarrow 7 \rightarrow 8$) und monotosyliert ($\rightarrow 4a$ bzw. $\rightarrow 9a$). Die Darstellung des als Halbacetal **4b** bzw. **9b** vorliegenden Monoesters ist wegen der Ausbeute-Optimierung empfehlenswert. **5** bzw. **10** werden durch nochmalige Umsetzung mit Tosylchlorid in Gegenwart von ZnO erhalten.



	R ²	R ³
1, 6	H	H
2, 7	CH ₂ OH	H
3, 8	CH ₂ OH	CH ₂ OH
4, 9	CH ₂ OH	CH ₂ OTs
5, 10	CH ₂ OTs	CH ₂ OTs

	R ¹
1-5	n-C ₃ H ₇
6-10	C ₆ H ₅ -CH ₂

Ein Versuch zur Diastereomerentrennung wurde erst auf der letzten Stufe vorgenommen. Das *meso*-Ditosylat **5a** konnte durch mehrfaches Umkristallisieren aus dem Rohprodukt **5** leicht rein erhalten, das *racem.*-Ditosylat **5b** dagegen erst durch chromatographische Reinigung der Mutterlauge und anschließendes wiederholtes Umkristallisieren gewonnen werden.

Da eine Racematspaltung über ein diastereomeres Zwischenprodukt z. B. ein Hydrazon oder Semicarbazon wegen der starken sterischen Abschirmung der Carbonylgruppen ausschied, wurde sowohl mit **5a** als auch mit **5b** eine chromatographische Anspaltung an Cellulose-2.5-acetat versucht⁴⁾. Trotz Variation der Elutionsmittel, der Säulenlänge und Vereinigen von Kopf- und Schwanz-Fractionen und Rechromatographie konnte

³⁾ N. R. Campbell, J. H. Dunsmuir und M. E. H. Fitzgerald, J. Chem. Soc. **1950**, 2743.

⁴⁾ A. Lüttringhaus, U. Hess und H. J. Rosenbaum, Z. Naturforsch. **22 B**, 1296 (1967).

Die Borhydrid-Reduktion des *racem.*-Ditosylats **5b** ergab nach analyt. GC und NMR-Spektrum ein 1 : 1-Gemisch zweier *cis*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octane *cis*-**16b** und *cis*-**16b'** (37%), das jedoch präparativ gaschromatographisch nicht mehr trennbar war. Außerdem wurden wiederum zwei diastereomere Tetrahydrofuranole **15a** (25%) und **15c** (14%) erhalten.

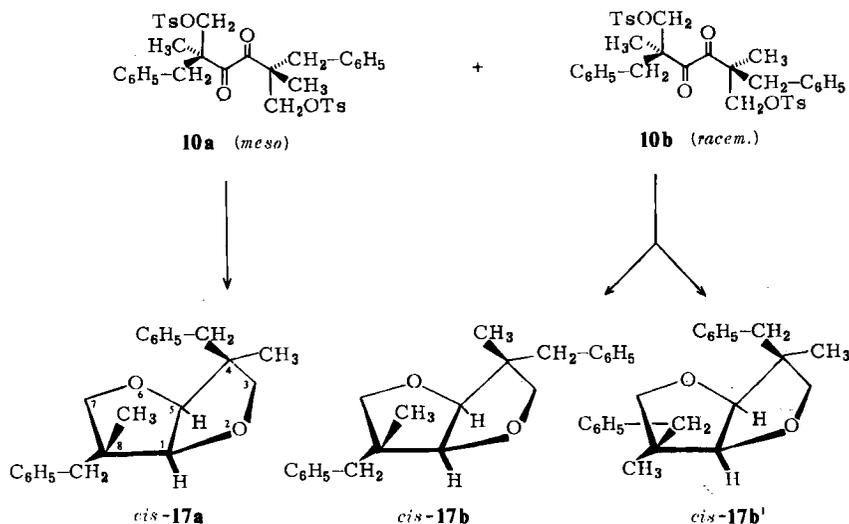
Umsetzung der Tetrahydrofuranole **12a, c** und **15a, c** mit NaOH in Methanol

Durch Erwärmen mit überschüssigem NaOH in Methanol wurde aus **12a** das *trans*-Dicyclisierungsprodukt *trans*-**13a**, aus **12c** dagegen das andere mögliche Isomere *trans*-**13a'** erhalten. Diese Verbindungen zeigten unterschiedliche NMR-Spektren.

Dagegen entstand bei der Solvolyse des Tosylats **15a** das gleiche *trans*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan **16a** wie aus **15c**.

NaBH₄-Reduktion des Ditosylats **10**

10 wurde mit NaBH₄ vorsichtig reduziert. Nach mehrfacher Säulenchromatographie konnten drei verschiedene *cis*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octane *cis*-**17a, b** und **b'** isoliert werden, deren Zuordnung auf Grund der NMR-Spektren getroffen wurde.



Die Isolierung von drei verschiedenen *cis*-Verbindungen beweist, daß **10** als Diastereomergemisch vorlag.

NMR-Daten der *cis*- und *trans*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octane

Die Zuordnung zur *cis*- bzw. *trans*-Reihe kann, abgesehen von mechanistischen, energetischen und sterischen Betrachtungen, auch auf Grund der NMR-Spektren getroffen werden, da die Signale für die Protonen an C-3 und C-7 der *cis*-Verbindungen bei höheren τ -Werten liegen als bei den *trans*-Isomeren; das umgekehrte gilt für die Protonen an der Ringverknüpfung 1-H, 5-H²⁾.

Die Multiscan-¹H-NMR-Spektren der *trans*-Verbindungen **13a, a'** und **16a** ergeben sowohl die Kopplungskonstante zwischen dem 1-H und dem 1-¹³C als auch die 1-H-

Dublettaufspaltung von 10 Hz mit dem Proton 5-H (am 5-¹²C). Diese Kopplungskonstante stimmt mit der bereits früher²⁾ für entsprechende *trans*-Verbindungen gefundenen überein.

Die Zuordnung der NMR-Spektren zu den Bicyclen *cis*-17a, b, b' war möglich durch Betrachtung der Dreiding-Modelle und durch Vergleich der NMR-Signale mit *cis*-13b, 16b, b'.

Bei *cis*-17b liegen die CH₃-Gruppen im Anisotropiebereich der Sauerstoffatome. Ihr Singulett (8.94) erscheint daher bei tieferem τ-Wert als bei *cis*-17b' (9.15). Die CH₂-Protonen der beiden nicht unterscheidbaren Benzylgruppen von *cis*-17b sind zwar diastereotop, da jedoch die Umgebung des chiralen Zentrums C-4 bzw. C-8 nur einen sehr geringen Beitrag zur magnetischen Nichtäquivalenz liefert, erscheint das Signal als Singulett, und zwar bei einem höheren τ-Wert (7.41) als das AB-Spektrum dieser Protonen bei *cis*-17b' (6.98, 7.35). Hier ist, wie am Modell ersichtlich, die Umgebung

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten (CDCl₃, τ-Werte) der 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octane 13a, a', b, 16a, b, b' (Varian HA-100) und 17a, b, b' (Varian XL-100)

	3-, 7-H	J _{AB} (Hz)	1-, 5-H	J _{1,5} (Hz)	4-, 8-CH ₃	4-, 8- CH ₂ C ₆ H ₅	J _{AB}
<i>cis</i> -17b	A 6.29 B 6.71	9	s 5.69		s 8.94	s 7.41	
<i>cis</i> -17b'	A 6.23 B 6.40	8	s 5.91		s 9.15	A 6.98 B 7.35	13
<i>cis</i> -17a	A 6.21 B 6.52 A' 6.33 B' 6.60	8 9	A 5.76 (1-H) B 5.82 (5-H)	4	s 8.94 (8-CH ₃) s 9.14 (4-CH ₃)	s 7.42 (8-CH ₂ C ₆ H ₅) A 7.01 B 7.33 (4-CH ₂ C ₆ H ₅)	13
<i>cis</i> -13b	A 6.38 B 6.64 A' 6.47 B' 6.58	8 8	A 5.87 B 5.93	4	s 8.97 s 9.04		
<i>cis</i> -16b und <i>cis</i> -16b'	A 6.39 B 6.64 A' 6.46 B' 6.58	8 8	s 5.89 s 5.91		s 8.98 s 9.05	J(1- ¹³ C- 1-H) (Hz)	J(1-H(¹³ C)- 5-H(¹² C)) (Hz)
<i>trans</i> -13a	A 5.83 B 5.97	9	s 6.08		s 8.83	142	10
<i>trans</i> -13a'	A 5.83 B 5.93	9	s 6.12		s 8.89	142	10
<i>trans</i> -16a	A 5.82 B 5.97	9	s 6.10		s 8.83 s 8.90	138	10

A-Teil mit 3 Hz,
B-Teil mit 1 Hz
angespalten

für die Benzylprotonen stark verschieden. Die zu 1-H, 5-H *cis*-ständigen Benzylgruppen verschieben bei *cis*-**17b** das 1-H, 5-H-Singulett um 0.22 ppm nach tieferem Feld.

cis-**17a** dagegen kann man sich aus *cis*-**17b** und *b'* zusammengesetzt denken. Die C-3- und C-7-Methylengruppen sind verschieden, man erhält zwei AB-Spektren. Das gleiche gilt für die Brückenprotonen 1-H, 5-H, die ebenfalls ein AB-Spektrum zeigen. Die *trans*-Stellung der CH₃- bzw. der Benzylgruppen wird einerseits durch das Auftreten zweier Singulett für die CH₃-Gruppen bzw. andererseits durch das Vorhandensein eines AB-Spektrums und eines Singulett für die vier Benzylprotonen bewiesen.

Zum Reaktionsmechanismus

Je nachdem, welche der funktionellen Gruppen im Ditosylat *meso*-**5a** bzw. *racem*-**5b** zuerst verdrängt wird, können jeweils zwei verschiedene (nicht isolierte) Tetrahydrofuranon-Zwischenstufen **11a** und **b** bzw. **14a** und **b** durchlaufen werden. Die weitere Reduktion von **11a** und **b** führt zu den vier möglichen diastereomeren Tetrahydrofuranol-Derivaten **12a, b, b', c**. Während **12a** und **c** mit *trans*-Stellung der Protonen an C-2, C-3 des Tetrahydrofuranringes isoliert werden konnten, kann man **12b** und **b'** nur als intermediäre Alkoholate formulieren, die spontan cyclisieren, wobei aus beiden dasselbe *cis*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan *cis*-**13b** entstehen muß. Nach den Modellbetrachtungen muß dagegen die Solvolyse mit NaOH von **12a** und **c** zu zwei verschiedenen *trans*-Isomeren *trans*-**13a** und *trans*-**13a'** führen, was auch experimentell bestätigt wurde.

Da nur aus der *meso*-Form zwei unterschiedliche *trans*-verknüpfte Bicyclen entstehen können, muß **5a** das *meso*-Ditosylat gewesen sein.

Der Hydridangriff auf **14a** bzw. **b** sollte ebenfalls vier diastereomere Monocyclisierungsprodukte **15a, b, b', c** liefern.

15b und **b'** sind nicht faßbar, sondern cyclisieren direkt zum *cis*-Isomerengemisch *cis*-**16b** und *cis*-**16b'**. **15a** und **c** sind isolierbar und geben bei der Solvolyse mit NaOH dasselbe *trans*-2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan *trans*-**16a**. Daraus folgt, daß das Ausgangstosylat die *Racem*form **5b** ist.

Die Isolierung von drei verschiedenen *cis*-Verbindungen *cis*-**17a, b, b'** bei der NaBH₄-Reduktion des Ditosylats **10** beweist wiederum, daß dieses als Diastereomerengemisch vorlag. Die Identifizierung und Zuordnung wurde hier besonders dadurch erleichtert, daß die dem nicht trennbaren Gemisch *cis*-**16b, b'** entsprechenden Verbindungen *cis*-**17b, b'** chromatographisch gut trennbar waren; dagegen war die dem rein erhaltenen *cis*-**13b** entsprechende Verbindung *cis*-**17a** als Mittelfraktion immer geringfügig mit **17b** verunreinigt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren und NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in CHCl₃ bzw. CDCl₃ aufgenommen. Apparative Ausrüstung: PE 257 und PE 225 (IR), Varian-A-60 D, HA-100 und XL-100 (TMS als innerer Standard), Beckman DK-2A (UV-Spektren), Perkin-Elmer-Fraktometer F-7 (analyt. GC, Golaysäulen 2G 27 und 11G 28, Trägergas N₂), Büchi-Schmelzpunktapparatur (Schmp. unkorrigiert). Als Trockenmittel wurde MgSO₄ verwendet. – Kieselgel hatte eine Korngröße von 0.15–0.30 mm. – Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

2-Methyl-3-phenylpropionsäure-äthylester: Zu 134.0 g (1.31 mol) Propionsäure-äthylester und 191.0 g (1.50 mol) Benzylchlorid in 300 ml absol. Dioxan werden 60.0 g (2.0 mol) 80proz. NaH (Suspension in Paraffinöl) gegeben und 8 h unter Rückfluß und unter N₂ erhitzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges NaH mit ca. 200 ml Äthanol zersetzt, 600 ml Wasser zugegeben, mit Benzol 3 mal extrahiert, mit gesätt. NaCl-Lösung neutral gewaschen, getrocknet, eingeeengt und über eine Vigreuxkolonne (30 cm) destilliert. Ausb. 117.2 g (46%). Sdp. 67–69°C/0.5 Torr (Lit.⁷⁾ Sdp. 117–118°C/12 Torr.

IR: 1720 cm⁻¹ (CO₂R). – NMR: τ = 2.82 (s, C₆H₅), 5.93 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 6.75–7.62 (m, –CH₂–CH), 8.83 (t, J = 7 Hz, CH₃), 8.86 (d, J = 6.5 Hz, CH₃).

Allgemeine Darstellung der Acyloine: Zu einer Suspension von 2.0 mol Na in 0.6 Liter absol. Äther werden unter Rühren 1.0 mol des Carbonsäureesters getropft und 10 h unter Rückfluß und unter N₂ erhitzt. Unter Eiskühlung und bei starkem Rühren werden vorsichtig 105 g konz. Schwefelsäure in 175 ml Wasser zugegetropft, die Ätherphase abgetrennt, mit 50 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Durch Zugabe der ca. 10fachen Menge Methanol und Stehenlassen im Tiefkühlschrank über Nacht wird das restliche Paraffinöl ausgefroren, abfiltriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand über eine Vigreuxkolonne (30 cm) destilliert.

5-Hydroxy-4,7-dimethyl-6-decanon: Aus 2-Methylvaleriansäure-äthylester. Ausb. 84%. Sdp. 112–114°C/14 Torr (Lit.³⁾ Sdp. 110–115°C/12 Torr). – IR: 3480 (OH), 1700 cm⁻¹ (CO).

3-Hydroxy-2,5-dimethyl-1,6-diphenyl-4-hexanon: Aus 2-Methyl-3-phenylpropionsäure-äthylester. Ausb. 83%. Sdp. 140–145°C/0.15 Torr (Lit.⁸⁾ Sdp. 225–235°C/25 Torr, nicht rein). – IR: 3480 (OH), 1700 cm⁻¹ (CO).

C₂₀H₂₄O₂ (296.4) Ber. C 81.04 H 8.16 Gef. C 80.71 H 8.31

Allgemeine Darstellung der 1,2-Diketone 1 und 6: 0.50 mol Acyloin und 1.0 mol Cu^{II}-Acetat werden mit 1.5 Liter 70proz. Essigsäure übergossen und 3 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird portionsweise ausgeäthert, zur besseren Phasentrennung wird vorsichtig etwas Na₂CO₃ zugegeben. Die vereinigten Ätherphasen werden mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

4,7-Dimethyl-5,6-decandion (1): Ausb. 89%. Sdp. 88–89°C/8 Torr (Lit.³⁾ Sdp. 95–100°C/12 Torr). – IR (CCl₄): 1705 cm⁻¹ (CO). – UV (CH₃OH): 272 nm (ε 97.2), 435 (5.37). – NMR (CCl₄): τ = 6.69 (tq, J = 7 und 7 Hz, 2CH), 8.97 (d, J = 7 Hz, 2CH₃).

2,5-Dimethyl-1,6-diphenyl-3,4-hexandion (6): Ausb. 84%. Sdp. 137–139°C/0.15 Torr (Lit.⁸⁾ Sdp. 225–230°C/27 Torr). – IR: 1705 cm⁻¹ (CO). – NMR: τ = 2.88 (mc, 2C₆H₅), 6.48 (sext, br, J = 7 Hz, 2CH), 6.87–7.78 (m, 2CH₂), 8.99 (d, J = 7 Hz, CH₃), 9.08 (d, J = 7 Hz, CH₃).

C₂₀H₂₂O₂ (294.4) Ber. C 81.60 H 7.53 Gef. C 81.03 H 7.33

Allgemeine Darstellung der Monoaldole 2 und 7: 0.10 mol Diketon und 0.22 mol 40proz. wäßr. Formalinlösung werden unter Rühren mit 50 ml Methanol homogenisiert und auf 0°C abgekühlt; dazu läßt man in 20 min 15 ml ca. 1 N NaOH tropfen. Nach weiteren 20 min wird die Kühlung entfernt, 1 d stark gerührt, das Methanol abgezogen, mit Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Für die folgende Reaktion wird das Rohprodukt eingesetzt.

⁷⁾ E. Bergmann und H. Weiss, Ber. Deut. Chem. Ges. **64**, 1485 (1931).

⁸⁾ H. Scheibler und F. Emden, Liebigs Ann. Chem. **434**, 265 (1923).

4-Hydroxymethyl-4,7-dimethyl-5,6-decandion (2a bzw. b): Aus 1. Ausb. 88%. Sdp. 75–80°C/0.01 Torr. – IR: 3580 (OH), 3400 (br, OH), 1755 cm⁻¹ (CO). – UV (CH₃OH): 313 nm (ε 22.5).

C₁₃H₂₄O₃ (228.3) Ber. C 68.38 H 10.59 Gef. C 68.81 H 10.69

2-Hydroxymethyl-2,5-dimethyl-1,6-diphenyl-3,4-hexandion (7a bzw. b): Aus 6. Ausb. 91%. Sdp. 150–160°C/0.01 Torr (Kugelrohr). – IR: 3560, 3500–3200 (br, OH), 1760 (CO).

C₂₁H₂₄O₃ (324.4) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 77.55 H 7.51

Allgemeine Darstellung der Bisaldole 3 und 8: Zu 0.50 mol Monoaldol in 180 ml absol. DMSO werden 0.65 mol Paraformaldehyd gegeben, dann wird eine Lösung von 0.06 mol KOH in 25 ml Äthanol zugetropt, 1 d bei Raumtemp. gerührt, DMSO abgezogen, dann 200 ml Wasser zugeetzt, wobei das Diol nach längerem Stehenlassen um so leichter auskristallisiert, je reiner das eingesetzte Monoaldol ist. Die wäbr. Phase wird mit Äther extrahiert und der Extrakt wie üblich aufgearbeitet.

4,7-Bis(hydroxymethyl)-4,7-dimethyl-5,6-decandion (3a bzw. b): Aus 2. Ausb. 64%. Schmp. 123°C (aus Benzin/Äther, falls frisch hergestellt, sonst da 3 altert, aus Äthanol). – IR (KBr): 3450 cm⁻¹ (OH). – NMR (HA-100): τ = 6.25, 6.47 (AB-Spektrum, J = 8 Hz, B-Teil verbreitert, 2CH₂O), 7.13 (s, 2OH), 8.94 (s, 2CH₃).

C₁₄H₂₆O₄ (258.4) Ber. C 65.08 H 10.14 Gef. C 65.56 H 10.39

2,5-Bis(hydroxymethyl)-2,5-dimethyl-1,6-diphenyl-3,4-hexandion (8a bzw. b): Aus 7. Ausb. 52%. Schmp. 117°C (aus CCl₄). – IR: 3550 (OH), 1755 cm⁻¹ (CO).

C₂₂H₂₆O₄ (354.5) Ber. C 75.55 H 7.39 Gef. C 75.01 H 7.56

Allgemeine Darstellung der Monotosylate 4 und 9: 0.15 mol Bisaldol, gelöst in wenig absol. Pyridin, werden bei 5–10°C zu 0.3 mol *p*-Toluolsulfonylchlorid in 80 ml absol. Pyridin gegeben, 2 d bei Raumtemp. gerührt, mit Eiswasser zersetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit 10proz. Schwefelsäure und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Benzin/Äther 9:1 bis 7:3).

7-Hydroxymethyl-4,7-dimethyl-4-tosyloxymethyl-5,6-decandion (4a bzw. b): Aus 3. Ausb. 82%, ölig. – IR: 3550 (OH), 1760 cm⁻¹ (CO).

C₂₁H₃₂O₆S (412.6) Ber. C 61.14 H 7.82 S 7.77 Gef. C 60.75 H 8.00 S 7.82

5-Hydroxymethyl-2,5-dimethyl-1,6-diphenyl-2-tosyloxymethyl-3,4-hexandion (9a bzw. b): Aus 8. Ausb. 64%. Schmp. 105–107°C (aus Äthanol). – IR: 3550, 3500–3200 (OH), 1760 cm⁻¹ (CO).

C₂₉H₃₂O₆S (508.6) Ber. C 68.48 H 6.34 S 6.30 Gef. C 69.06 H 6.55 S 6.20

Allgemeine Darstellung der Bistosylate 5 und 10: Zu 0.1 mol Monotosylat in 100 ml absol. Pyridin werden unter Rühren 0.4 mol *p*-Toluolsulfonylchlorid, dann portionsweise 8 g ZnO zugegeben (Erwärmung, Dunkelfärbung), 12 h bei Raumtemp. gerührt, mit Eiswasser versetzt und wie oben aufgearbeitet (CH₂Cl₂).

meso- und racem.-4,7-Dimethyl-4,7-bis(tosyloxymethyl)-5,6-decandion (5a und b): Aus 4. Ausb. 67%, ölig.

meso-5a: Kristallisiert nach Aufnehmen des Rohöls in wenig CHCl₃ nach Ätherzugabe aus. Ausb. 22% (nach 3 maligem Umkristallisieren). Schmp. 105–108°C (Zers., leuchtend gelb). – UV (CHCl₃): 263 nm (ε = 1180), 268 (1115), 273 (1015), 380 (22.1). – IR (KBr): 1705 cm⁻¹ (CO). – NMR: τ = 5.82, 5.95 (AB-Spektrum, J = 9.5 Hz, 2CH₂OTs), 8.87 (s, 2CH₃).

C₂₈H₃₈O₈S₂ (566.7) Ber. C 59.34 H 6.76 S 11.32 Gef. C 59.28 H 6.83 S 10.52

racem.-5b: Durch Einengen der Mutterlauge und Chromatographie an Kieselgel (Benzin/Äther 7:3) wird ein Öl erhalten, das nach 4maligem Umkristallisieren aus Benzin/Äther blaßgelbe, faserige Kristalle ergibt. Ausb. 25%. Schmp. 75°C. — UV (CHCl₃): 263 nm ($\epsilon = 1120$), 268 (1110), 273 (990), 380 (22.6). — IR (KBr): 1705 cm⁻¹ (CO). — NMR: $\tau = 5.75, 5.95$ (AB-Spektrum, $J = 9.5$ Hz, 2CH₂OTs), 8.85 (s, 2CH₃).

C₂₈H₃₈O₈S₂ (566.7) Gef. C 59.56 H 6.66 S 11.36

2,5-Dimethyl-1,6-diphenyl-2,5-bis(tosyloxymethyl)-3,4-hexandion (10): Aus **9**. Das ölige Rohprodukt wird in wenig Äthanol gelöst und wird bei langsamem Abkühlen z. T. kristallin. Ausb. 36% (nach 3maligem Umkristallisieren aus Äthanol). Schmp. 94–96°C. — IR: 1700 cm⁻¹ (CO). — NMR: $\tau = 5.91$ (s, 2CH₂OTs), 6.97, 7.09 (AB-Spektrum, $J = 13$ Hz, 2CH₂C₆H₅), 8.90 (s, 2CH₃).

C₃₆H₃₈O₈S₂ (662.8) Ber. C 65.23 H 5.78 S 9.68 Gef. C 65.36 H 5.93 S 9.57

Die eingeeengte Mutterlauge wird an Kieselgel chromatographiert (Benzin/Äther 7:3), es wird nur **9** isoliert.

Kristallisationsversuche zur Diastereomerentrennung von **10** wurden mit folgenden Lösungsmitteln ausgeführt: Äthanol, Äthanol/Benzin, Äthanol/Isopropylalkohol, CHCl₃/Äther, CHCl₃/Benzin, Äther/Benzin.

Versuche zur Racematenspaltung an Cellulose-2.5-acetat

Cellulose-2.5-acetat der Fa. Woelm, Eschwege, (W) bzw. der Fa. Ferak, Berlin, (F) wird vor der Verwendung 6 h mit Cyclohexan ausgekocht, abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet. Man läßt ca. 120 g Cellulose-2.5-acetat 2 h im jeweiligen absol. Elutionsmittel vorquellen und schlämmt sie in die Säule ein. Nach 2–3 d Quellzeit wird jeweils 500 mg der zu untersuchenden Substanz (**5a**, **b** bzw. **10**), gelöst in 5–10 ml des jeweiligen absol. Elutionsmittels (Benzol bzw. Benzol/Äthanol 8:2), aufgegeben. Tropfgeschwindigkeit 30–40 Tropfen/min, 3-ml-Fractionen. Kopf- und Schwanzfraktionen werden in ausgewogene Kölbchen übergeführt, eingeeengt, ausgewogen, in einer bestimmten Menge CHCl₃ oder absol. Dioxan gelöst und im Spektralpolarimeter REPM 12 der Fa. Carl Zeiss vermessen. Die Nulllinien wurden mit reinem Lösungsmittel in denselben Küvetten aufgenommen und begradigt. Die Ergebnisse zeigt Tab. 2. Eine Anspaltung der Kopffraktion konnte nur beim Diastereomeregemisch **10** erreicht werden.

Meßbedingungen: Schichtdicke 0.2 cm, Konzentration 2.34 g **10**/100 ml Dioxan, Registriergeschwindigkeit 150 min/Trommelumfang, Dämpfung 5 D, Meßbereich 0.1° = 25 cm Registrierpapier. Die berechneten Werte der spezif. Drehung $[\alpha]$ betragen:

$$[\alpha]_{305.9}^{30} = +8.5^\circ, [\alpha]_{326.7}^{30} = \pm 0^\circ, [\alpha]_{347.7}^{30} = -6.8^\circ$$

Reduktion von **5a** und **b** mit NaBH₄

1) *meso-5a*

11.3 g (20 mmol) **5a** werden in 100 ml absol. Äthanol mit 2.0 g (53 mmol) NaBH₄ vorsichtig erwärmt und 14 h unter Rückfluß gehalten. Das Äthanol wird abdestilliert, zum Rückstand gibt man ca. 100 ml Wasser, äthert aus, wäscht die Ätherphase mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet, destilliert den Äther über eine Kolonne ab, chromatographiert die 5.5 g Produkt an 250 g Kieselgel (Benzin, steigende Äthermenge bis 1:1).

4c,8t-Dimethyl-4t,8c-dipropyl-2,6-dioxa-(1rH, 5cH)-bicyclo[3.3.0]octan (cis-13b) wird als 1. Fraktion aufgefangen. Ausb. 1.9 g (42%). Sdp. 90°C/5 Torr (Kugelrohr). Geringfügige Ver-

Tab. 2. ORD-Messung von **5a**, **b** und **10**

Nr.	Verb.	Lösungs- mittel	Säulen- länge m	Cellulose- acetat Fa.	Kopf- fraktion mg	Schwanz- fraktion mg	Ergebnis der ORD- Messung	
1.	5a	Benzol	1	W	24.5	21.6	ORD- Kurve identisch mit der Nulllinie	
2.	5a	Benzol	1	F	25.0	41.1		
3.	5a	Benzol	2	F	20.1	13.9		
4.	5a	Benzol/ Äthanol	2	W	31.4	29.3		
5.	5b	Benzol	2	W	23.4	19.8		
6.	5b	Benzol/ Äthanol	2	W	65.5	18.5		
7.	5b	Benzol	2	F	41.6	29.6		
8.	Kopf- fraktion von 7.	Benzol	2	F	19.2	—		
9.	Schwanz- fraktion von 7.	Benzol	2	F	—	17.4		
10.	10	Benzol	2	W	21.4	19.3		
11.	10	Benzol/ Äthanol	2	W	13.1	8.1		
12.	10	Benzol/ Äthanol	1	W	33.4	24.1		Anspaltung der Kopf- fraktion
13.	Kopf- fraktion von 12.	Benzol/ Äthanol	1	W	13.4	—		

unreinigungen werden durch PGC abgetrennt (20% Carbowax 20 M auf Chromosorb W, Trägergas H₂, Ofentemp. 180°C, je 150 µl-Substanz/Äther 3:1). — IR (CCl₄): 1030 (m), 1065 (st), 1085 (m) cm⁻¹ (C—O—C). — NMR (HA-100, CCl₄): τ = 6.00, 6.06 (AB-Spektrum, J = 4 Hz, 1-H, 5-H), 6.51, 6.74 (AB-Spektrum, J = 8 Hz, CH₂O), 6.59, 6.67 (AB-Spektrum, J = 8 Hz, CH₂O), 9.02 (s, CH₃), 9.08 (s, CH₃).

C₁₄H₂₆O₂ (226.4) Ber. C 74.29 H 11.58 Gef. C 74.65 H 11.53

Als 2. Fraktion werden 180 mg (4%) des *trans*-**13a**/**13a'**-Gemischs erhalten.

(2RS:3SR:4SR)-4-Methyl-4-propyl-2-[(1RS)-1-methyl-1-(tosyloxymethyl)butyl]tetrahydrofuran-3-ol (**12a**) wird als 3. Fraktion isoliert. Ausb. 1.2 g (15%). Schmp. 109–110°C (Benzin/Äther). — IR: 3600 cm⁻¹ (OH). — NMR (HA-100): τ = 6.09 (s, CH₂OTs), 6.3 (mc, 3-H), 6.55, 6.68 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, CH₂O), 6.60 (d, J = 7 Hz, 2-H), 8.5 (mc, OH), 9.06 (s, CH₃), 9.13 (s, CH₃).

C₂₁H₃₄O₅S (398.6) Ber. C 63.28 H 8.60 S 8.05 Gef. C 63.29 H 8.66 S 8.27

(2RS:3SR:4RS)-4-Methyl-4-propyl-2-[(1SR)-1-methyl-1-(tosyloxymethyl)butyl]tetrahydrofuran-3-ol (**12c**) wird als 4. Fraktion eluiert. Ausb. 1.3 g (17%), ölig. — IR: 3600 cm⁻¹ (OH). — NMR: τ = 5.97, 6.06 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, CH₂OTs), 6.2 (mc, 3-H), 6.48 (s, CH₂O), 6.50 (d, J = 7 Hz, 2-H), 8.27 (d, J = 6 Hz, OH), 9.00 (s, CH₃), 9.10 (s, CH₃).

C₂₁H₃₄O₅S (398.6) Gef. C 63.37 H 8.63 S 7.84

2) *racem.-5b*

3.7 g (6.5 mmol) **5b** werden in 50 ml absol. Äthanol mit 0.65 g (17 mmol) NaBH₄ langsam erwärmt. Dann wird 30 min unter Rückfluß erhitzt, aufgearbeitet, und die 2.6 g Rohprodukt werden an 200 g Kieselgel chromatographiert (Benzin, steigende Äthermengen bis 85 : 15).

4t,8t-Dimethyl-4c,8c-dipropyl- (cis-16b) und *4c,8c-Dimethyl-4t,8t-dipropyl-2,6-dioxa-(1rH,5cH)-bicyclo[3.3.0]octan (cis-16b')*: 0.55 g (37%) werden als 1 : 1-Gemisch (analyt. GC, 2 G 27, Ofentemp. 130°C) als 1. Fraktion aufgefangen (durch PGC nicht mehr trennbar). Sdp. 100°C/7 Torr (Kugelrohr). – IR (CCl₄): 1035 (m), 1070 (st), 1085 (m) cm⁻¹ (C–O–C). – NMR (HA-100, CCl₄): τ = 6.02 (s), 6.06 (s, 1-H, 5-H), 6.52, 6.74 (AB-Spektrum, J = 8 Hz), 6.59, 6.68 (AB-Spektrum, J = 8 Hz, 2 CH₂O), 9.03 (s), 9.08 (s, 2 CH₃).

C₁₄H₂₆O₂ (226.4) Ber. C 74.29 H 11.58 Gef. C 74.56 H 11.42

(2RS : 3SR : 4RS)-4-Methyl-4-propyl-2-[(1RS)-1-methyl-1-(tosyloxymethyl)butyl]tetrahydrofuran-3-ol (**15c**) wird als 2. Fraktion isoliert. Ausb. 360 mg (14%), ölig. – IR: 3600 cm⁻¹ (OH). – NMR: τ = 6.00, 6.10 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, CH₂OTs), 6.3 (mc, 3-H), 6.47, 6.64 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, CH₂O), 6.57 (d, J = 7 Hz, 2-H), 8.3 (mc, OH), 9.04 (s, CH₃), 9.08 (s, CH₃).

C₂₁H₃₄O₃S (398.6) Ber. C 63.28 H 8.60 S 8.05 Gef. C 63.29 H 8.67 S 8.25

(2RS : 3SR : 4SR)-4-Methyl-4-propyl-2-[(1SR)-1-methyl-1-(tosyloxymethyl)butyl]tetrahydrofuran-3-ol (**15a**) wird als 3. Fraktion erhalten. Ausb. 650 mg (25%). Schmp. 61–63°C. – IR: 3600 cm⁻¹ (OH). – NMR (HA-100): τ = 6.10 (s, CH₂OTs), 6.2 (mc, 3-H), 6.56 (d, J = 7 Hz, 2-H), 6.57 (s, CH₂O), 8.45 (mc, OH), 9.03 (s, CH₃), 9.14 (s, CH₃).

C₂₁H₃₄O₃S (398.6) Gef. C 63.20 H 8.68 S 7.99

Umsetzung der Tetrahydrofuranole **12a, c** und **15a, c** mit NaOH/Methanol

Allgemeine Vorschrift: 2 mmol Tosylat werden mit 40 mmol NaOH in 50 ml absol. Methanol 20 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird aufgearbeitet und im Kugelrohr sublimiert bzw. destilliert.

4t,8c-Dimethyl-4c,8t-dipropyl-2,6-dioxa-(1rH,5tH)-bicyclo[3.3.0]octan (trans-13a): Aus **12a**. Ausb. 71%. Sublimiert bei 80°C/4 Torr. Schmp. 49°C. – IR (CCl₄): 955 (st), 990 (m), 1090 (st) cm⁻¹ (C–O–C). – NMR (HA-100, CCl₄): τ = 5.95, 6.04 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, 2 CH₂O), 6.22 (s, 1-H, 5-H), 8.82 (s, 2 CH₃). Brückenkopfprotonen (1-H, 5-H): J(1-¹³C–1-H) = 142 Hz; J(1-H_{(13C)}}–5-H_{(12C)}) = 10 Hz.}

C₁₄H₂₆O₂ (226.4) Ber. C 74.29 H 11.58 Gef. C 74.15 H 11.56

4c,8t-Dimethyl-4t,8c-dipropyl-2,6-dioxa-(1rH,5tH)-bicyclo[3.3.0]octan (trans-13a'): Aus **12c**. Ausb. 75%. Sublimiert bei 80°C/4 Torr. Schmp. 52–53°C. – IR (CCl₄): 950 (st), 970 (st), 1100 (st) cm⁻¹ (C–O–C). – NMR (HA-100, CCl₄): τ = 5.97, 6.07 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, 2 CH₂O), 6.30 (s, 1-H, 5-H), 8.96 (s, 2 CH₃). Brückenkopfprotonen (1-H, 5-H): J(1-¹³C–1-H) = 142 Hz; J(1-H_{(13C)}}–5-H_{(12C)}) = 10 Hz.}

C₁₄H₂₆O₂ (226.4) Gef. C 74.19 H 11.71

4c,8c-Dimethyl-4t,8t-dipropyl-2,6-dioxa-(1rH,5tH)-bicyclo[3.3.0]octan (trans-16a): a) Aus **15a**. Ausb. 82%. Sdp. 80°C/7 Torr. b) Aus 300 mg **15c**. Ausb. 125 mg (73%). Nach NMR, IR und analyt. GC identisch mit dem aus **15a** gewonnenen Produkt. – IR (CCl₄): 950 (st), 980 (st), 1095 (st) cm⁻¹ (C–O–C). – NMR (HA-100, CCl₄): τ = 5.96, 6.08 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, 2 CH₂O), 6.27 (s, 1-H, 5-H), 8.86 (s, CH₃), 8.96 (s, CH₃). Brückenkopfprotonen (1-H, 5-H): J(1-¹³C–1-H) = 138 Hz, J(1-H_{(13C)}}–5-H_{(12C)}) = 10 Hz.}

C₁₄H₂₆O₂ (226.4) Gef. C 74.44 H 11.43

Reduktion von 10 mit NaBH₄

4.0 g (6.0 mmol) **10** in 150 ml absol. Äthanol werden mit 604 mg (16 mmol) NaBH₄ bei 15°C umgesetzt, nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wird aufgearbeitet und das Rohprodukt an 300 g Kieselgel chromatographiert (Benzin/Äther bis 8:2).

4t,8t-Dibenzyl-4c,8c-dimethyl-2,6-dioxa-(1rH,5cH)-bicyclo[3.3.0]octan (cis-17b') wird als 1. Fraktion eluiert und im Kugelrohr bei 135°C/0.2 Torr sublimiert. Ausb. 82 mg. Schmp. 132 bis 133°C. — IR: 1050 (st), 1075 (st) cm⁻¹ (C—O—C). — NMR: vgl. Tab. 1. τ = 2.76 (mc, 2C₆H₅).

C₂₂H₂₆O₂ (322.5) Ber. C 81.95 H 8.13 Gef. C 81.66 H 8.17

4t,8c-Dibenzyl-4c,8t-dimethyl-2,6-dioxa-(1rH,5cH)-bicyclo[3.3.0]octan (cis-17a): 113 mg werden als 2. Fraktion, noch verunreinigt mit **17b**, erhalten und durch 2malige Chromatographie an Kieselgel (Pentan/Äther 9:1) weiter gereinigt. **17b** ist jedoch immer noch spurenweise vorhanden. Ausb. 35 mg, ölig. — IR (CCl₄): 1055 (st), 1075 (st) cm⁻¹ (C—O—C). — NMR: vgl. Tab. 1. τ = 2.76 (mc, 2C₆H₅).

4c,8c-Dibenzyl-4t,8t-dimethyl-2,6-dioxa-(1rH,5cH)-bicyclo[3.3.0]octan (cis-17b): 117 mg werden als 3. Fraktion eluiert und durch 2malige Chromatographie an Kieselgel (Benzin/Äther 8:2) weiter gereinigt. Ausb. 23 mg. Schmp. 105–107°C. — IR (CCl₄): 1055 (st), 1075 (st) cm⁻¹ (C—O—C). — NMR: vgl. Tab. 1. τ = 2.76 (mc, 2C₆H₅).

C₂₂H₂₆O₂ (322.5) Gef. C 81.59 H 8.01

Als 4. Fraktion werden 296 mg eines nicht weiter untersuchten Substanzgemischs erhalten (vermutlich Monocyclisierungsprodukte).

4-Benzyl-2-[1-benzyl-1-(hydroxymethyl)äthyl]-4-methyl-3-tetrahydrofuranon wird als 5. Fraktion isoliert und aus Benzin/Äther umkristallisiert. Ausb. 45 mg. Schmp. 122–124°C. — IR: 3580 (br, OH), 1745 cm⁻¹ (CO). — NMR (XL-100): τ = 2.77 (mc, 2C₆H₅), 5.95–6.23 (m, CH₂O), 6.49–6.72 (m, CH₂O), 6.95–7.46 (m, 2CH₂C₆H₅), 7.64 (mc, OH), 8.83, 8.91, 9.05, 9.11 (s, 2CH₃) (wegen Oxo-Cyclo-Tautomerie keine eindeutige Zuordnung möglich).

C₂₂H₂₆O₃ (338.5) Ber. C 78.07 H 7.14 Gef. C 77.93 H 7.07

[186/75]