

## 148. Diastereo- und enantioselektive Reduktion von $\beta$ -Ketoestern mit Cyclopentanon-, Cyclohexanon-, Piperidon- und Tetralon-Struktur durch nicht fermentierende Bäcker-Hefe<sup>1)</sup>

von Dieter Seebach\*, Silvio Roggo<sup>2)</sup> und Thomas Maetzke

Laboratorium für Organische Chemie der ETH-Zürich, ETH-Zentrum, Universitätsstr. 16, CH-8092 Zürich

und Hans Braunschweiger<sup>3)</sup>, Jacques Cercus<sup>4)</sup> und Manfred Krieger<sup>3)</sup>

Sandoz AG, Lichtstr. 35, Postfach, CH-4002 Basel

(29. VI. 87)

---

### Diastereo- and Enantioselective Reduction of $\beta$ -Keto Esters Derived from Cyclopentanone, Cyclohexanone, Piperidone and Tetralone by 'Non-fermenting' Baker's Yeast

Under 'non-fermenting' conditions, *i.e.* in tap water, in the absence of nutrients, baker's yeast (25–380 g/g of substrate, aerobic) reduces  $\beta$ -keto esters such as those mentioned in the title with better selectivity than under the normally employed 'fermenting' conditions (sugar and nutrients, CO<sub>2</sub> development). With the  $\beta$ -keto esters containing the tetralone substructure, large amounts of yeast are required (250–380 g/g); the substrate disappears in the biomass, and the desired reduction product can be extracted after reaction times of up to a week at 30°. The configurations of most products (16–24) is established. Generally, the (*R*)- $\beta$ -keto ester is reduced faster than the (*S*)-enantiomer (the two esters are in equilibrium under the reaction conditions), and the hydride transfer takes place preferentially from the diastereotopic *Re*-face. The  $\beta$ -hydroxy esters thus available are useful starting materials for syntheses of enantiomerically pure compounds (EPC).

---

**1. Einleitung – das Problem.** – Reduktionen von Aldehyden, Ketonen und  $\beta$ -Ketoestern mit Bäcker-Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) führen in vielen Fällen zu Produkten von hoher Diastereoisomeren- und Enantiomerenreinheit (Übersichten: [1–4]). Die Stereoselektivitäten der Reduktionen variieren stark in Abhängigkeit von der Substrat-Struktur und von den experimentellen Bedingungen. Dies rührt nicht nur daher, dass unnatürliche Substrate eingesetzt werden, von denen man *a priori* nicht erwarten kann, dass sie selektiv umgesetzt werden, sondern vor allem auch von der Tatsache, dass die Bäcker-Hefe mehrere NADH-abhängige Reduktasen hat, die ein gegebenes Substrat mit ganz verschiedener Selektivität und Geschwindigkeit ('Aktivität') reduzieren [5]. Offensichtlich gibt es mehrere Möglichkeiten, die relative Aktivität dieser Enzym-Systeme zu beeinflussen; sie reichen von der Variation von Substrukturen des Substrates, die nicht Teil des gewünschten Produktes sind (z. B. die OR-Gruppe eines  $\beta$ -Ketoesters [4] [6]), über den Einsatz von – naturgemäss nicht mehr so leicht zugänglichen und handhabbaren – Hefemutanten mit weniger Reduktasen als sie der Wildstamm hat, oder gar mit

<sup>1)</sup> Ausführliche Übersichtsartikel über Hefe-Reduktionen: [1–4].

<sup>2)</sup> Teil der Doktorarbeit von S. R., Dissertation Nr. 8237, ETH-Zürich, 1987.

<sup>3)</sup> H. B. und M. K., Präklinische Forschung, Kilolabor.

<sup>4)</sup> J. C., Chemische Entwicklung, Pharma.

gentechnologisch modifizierten Reduktasen [5], bis hin zur Anwendung sehr spezieller Umsetzungsbedingungen [7]. Wir glauben, dass für eine generelle Anwendung im Maßstab des Forschungs- und Entwicklungslaboratoriums die zuletzt genannte Möglichkeit besonders vielversprechend ist, weil man die preiswerte Bäcker-Hefe<sup>5)</sup> einsetzen kann.

So zeigten wir vor kurzem, dass durch 'Aushungern' von Hefe (bis zu einwöchiges Schütteln in 5% wässrigem EtOH ohne Nährmedium unter aeroben Bedingungen) vor der Zugabe des Substrates eine beträchtliche Steigerung der Enantioselektivität erreicht werden kann (von 85 auf 96% ee bei Acetessigester) [8] [9].

**2. Ergebnis – die Verbesserung.** – Wir beschreiben hier am Beispiel der Reduktion von Oxocyclopentan-, Oxocyclohexan- und Oxotetralincarbonsäure-estern<sup>6)</sup>, dass bei Verwendung von Hefe, die in Leitungswasser suspendiert ist, a) gleich gute oder bessere Resultate erzielt werden, als bei Zugabe von Nährmedium, b) Aufarbeitung und Isolierung erleichtert werden, c) grosse Mengen Hefe (bis ca. 400 g/g Substrat) angewendet und lange Reaktionszeiten (bis 8 Tage) gewählt werden können, ohne dass nennenswerte Substrat-Verluste auftreten. Vor allem im Falle der Oxotetralin-Derivate<sup>7)</sup> beobachteten wir dabei, dass das Substrat kurz nach Zugabe zu der geschüttelten Zellsuspension durch Probenentnahme, kurze Extraktion und GC-Analyse nicht mehr nachweisbar war, nach mehreren Tagen dann aber Produkt auftrat, ein Effekt<sup>7)8)</sup>, der in der Vergangenheit wahrscheinlich häufig Anlass zum Abbruch von Experimenten war und zu 'Misserfolgsmeldungen' führte.

**3. Substrate und Produkte – die Hefe-Reduktion.** – Im einzelnen haben wir neben 2-Oxocyclopentan- (1) und 2-Oxocyclohexancarbonsäure-ethylester (2) selbst das Dike-ton-monoacetal 3, das Aza-Analoge 4, sowie die verschiedenen Benzo-Derivate 5, 6 und 13–15 (Oxotetralincarbonsäure-ester) eingesetzt (*Schema 1*). Die Substrate 3 [14a], 4 [14b], 5 [15] und 6 [16] wurden nach Literaturvorschrift hergestellt. Die Synthese der Oxotetralincarbonsäure 10 durch Carboxylierung von 5-Methoxy-2-tetralon (7) mit Methylmagnesium-carbonat wurde bereits von *Pelletier et al.* [17] beschrieben. Analog konnte das 6- und das 7-Methoxy-Derivat 12 bzw. 11 hergestellt werden. Da die Säuren 10–12 schon in neutralem Medium decarboxylieren, wurde die schonende Veresterung mit Chlorameisensäure-ethylester und Et<sub>3</sub>N gewählt [18], die in guten Ausbeuten die  $\beta$ -Ketoester 13–15 ergab. Bisher waren nur die entsprechenden Methylester in der Literatur beschrieben, die durch Veresterung der als Rohprodukte isolierten Carbonsäuren mit Überschuss CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> hergestellt wurden [19].

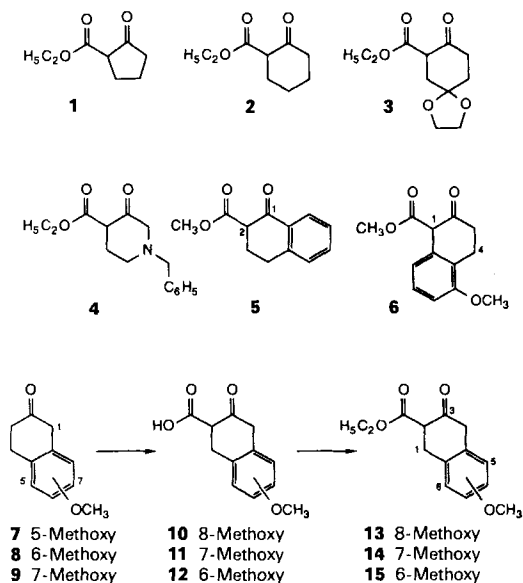
5) Wir verwenden ausschliesslich Hefe von der Firma *Kliffel* (CH–Rheinfelden), deren Kilopreis bei ca. Fr. 6.– liegt.

6) Oxocyclopentan- und Oxocyclohexancarbonsäure-ethylester 1 und 2 wurden bereits von *Ridley* und Mitarbeitern und *Frater* [10] [11] mit fermentierender Bäcker-Hefe zu den entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyestern 16 und 17 reduziert. *Kitahara* und *Mori* [12] setzten den substituierten Oxocyclohexancarbonsäure-ester 3 mit Hefe um und erhielten das Produkt 18 in einer Ausbeute von 74% (ds > 98%, ee > 98,4%); nähere Angaben über das experimentelle Vorgehen wurden allerdings nicht gemacht.

7) Die Hefereduktion von phenyl- und benzylsubstituierten  $\beta$ -Formyl- und  $\beta$ -Ketoestern kann [13] (muss aber nicht [10]) besonders problematisch sein. Die Probleme wurden auf Vergiftung der Hefe oder Metabolisierung der Substrate zurückgeführt.

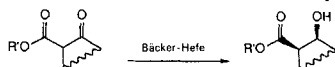
8) Vielleicht wird das lipophile Substrat im Inneren der Zellen oder in Zellmembranen zurückgehalten, so dass es vor allem bei der Verwendung grosser Mengen Hefe scheinbar verschwindet.

Schema 1



Die Hefe-Reduktionen von **1–6** und **13–15** wurden in 2-l-Erlenmeyer-Kolben mit Schikane auf einer Schüttelmaschine bei 30° durchgeführt<sup>9)</sup>. Je nach Substrat wurde die entsprechende Menge Press-Hefe<sup>5)</sup> (s. Tab. 1) in 1 l Leitungswasser während ca. 30 min suspendiert und anschliessend die zu reduzierende Verbindung rein oder in wenig EtOH

Tab. 1. Reduktionen der Verbindungen **1–6** und **13–15** mit Bäcker-Hefe ohne Nährmedium. Für die Bestimmungen der Diastereo- und Enantioselektivitäten s. Exper. Teil.



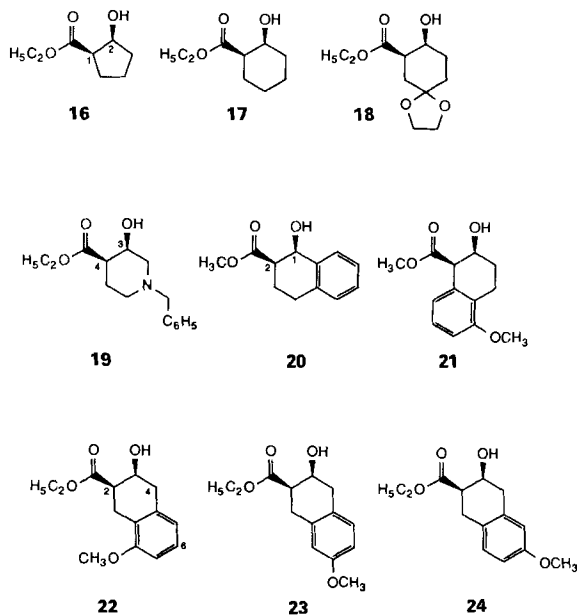
Substrate	Produkte	g Hefe <sup>a)</sup> /g Substrat	Ausbeute [%]	Diastereoselektivität % ds	Enantioselektivität % ee
<b>1</b>	<b>16</b>	25	44	> 99	> 99
<b>2</b>	<b>17</b>	25	72–85 <sup>b)</sup>	> 99	> 99
<b>3</b>	<b>18</b>	25	86	> 99	> 99
<b>4</b>	<b>19</b>	63	65	73	> 95
<b>5</b>	<b>20</b>	378	12	> 98	72
<b>6</b>	<b>21</b>	336	67	> 98	75
<b>13</b>	<b>22</b>	252	63–70 <sup>c)</sup>	> 98	67–73
<b>14</b>	<b>23</b>	336	65	89	74
<b>15</b>	<b>24</b>	336	68	92	78

<sup>a)</sup> Press-Hefe (Klipfel AG, CH–Rheinfelden<sup>5)</sup>).

<sup>b)</sup> Durch kontinuierliche Extraktion der H<sub>2</sub>O-Phase (24 h) steigt die Ausbeute auf 85%.

<sup>c)</sup> Ausbeuten von verschiedenen Ansätzen.

<sup>9)</sup> Inzwischen haben wir auch bis zu 300-g-Mengen Oxotetralin-Substrate eingesetzt; die Ausbeuten wurden geringer, die Selektivitäten blieben erhalten.

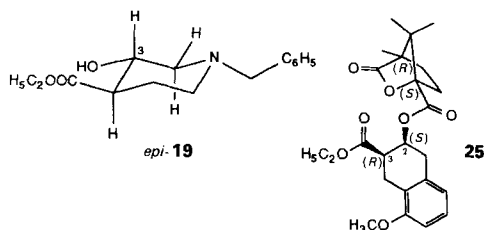


gelöst auf einmal zugegeben. Während sich die Produkte **16–19** durch Abzentrifugieren der Hefe und Extraktion der  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase leicht isolieren liessen, mussten die Verbindungen **20–24** direkt aus der Hefe-Suspension, durch Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$  isoliert werden. Die Ausbeuten, sowie die erreichten Diastereo- und Enantioselektivitäten (aus Rohprodukt-Analysen) sind in *Tab. 1* zusammengestellt. Wie man sieht, liegen die Ausbeuten (45–85%) mit einer Ausnahme (**5**→**20**) in dem für solche Reaktionen üblichen Bereich [1]. Von den beiden, unter den Reaktionsbedingungen miteinander im Gleichgewicht stehenden enantiomeren  $\beta$ -Ketoestern wird offensichtlich einer bevorzugt diastereoselektiv reduziert: man erhält, ausser beim Piperidin-Derivat (**4**→**19**), zu über 90%, meist sogar ausschliesslich *ein* Diastereoisomeres. Die nach Mosher [20] oder durch Drehwert-Vergleich bestimmten Enantiomerenüberschüsse liegen bei den einfachen Fünf- und Sechsring-Derivaten alle über 95%, bei den Oxotetralincarbonsäure-estern zwischen 70 und 80%. In den Fällen, in denen eine Kristallisation möglich war (**21** und **22**), konnte leicht enantiomerenreines Produkt isoliert werden<sup>10)</sup>.

**4. Konfigurationszuordnung – gleichartiger stereochemischer Verlauf der Reduktionen.** – Die (1*R*,2*S*)-Konfiguration der Produkte **16–18** [10–12] und die (1*R*,2*R*)-Konfiguration des Hydroxytetralincarbonsäure-esters **20** [25] sind bereits früher zugeordnet worden.

Von den beiden im Verhältnis 3:1 entstandenen Hefe-Reduktionsprodukten des Oxopiperidincarbonsäure-esters konnte dem Nebendiastereoisomeren (*epi*-**19**) durch Hochfeld-<sup>1</sup>H-NMR-Analyse die *trans*-Konfiguration zugeordnet werden (im Haupt-

<sup>10)</sup> Wir haben in anderen Fällen durch Kristallisation der Dinitrobenzoate von optisch aktiven  $\beta$ -Hydroxyestern die enantiomerenreinen Verbindungen hergestellt [8] [21–24] und zweifeln nicht, dass dies auch hier möglich wäre.



diastereoisomeren **19** ist die chemische Verschiebung von  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{H}-\text{C}(3)$  in  $\alpha$ -Stellung zur OH-Gruppe an C(3) etwa gleich): in *epi*-**19** finden wir  $J(2ax,3ax) = J(3ax,4ax) = 9,1$  Hz und  $J(2eq,3ax) = 4,2$  Hz, was die *trans*-Anordnung von OH und  $\text{COOEt}$  beweist, so dass das Hauptdiastereoisomer *cis*-konfiguriert sein muss. Den Chiralitätssinn von **19** haben wir nicht bestimmt. Die in der Formel angegebene (3*R*,4*R*)-Konfiguration wurde lediglich in Analogie zu denjenigen Reduktionsprodukten gewählt, deren Konfiguration feststeht (der gleiche positive Drehsinn von **19** wie von den anderen drei monocyclischen Hydroxyestern **16–18** darf wohl nicht als Hinweis auf ‘Chiralitätsverwandtschaft’ gedeutet werden!).

Auch vom Reduktionsprodukt **21** des 2-Oxotetralin-1-carbonsäure-esters haben wir nur die ‘relative’ Konfiguration bestimmt: aus der Aufspaltung des Signals vom benzyli-schen  $\text{H}-\text{C}(1)$  ( $J(1,2) = 4,9$  Hz) im 300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum geht die *cis*-Anordnung von  $\text{H}-\text{C}(1)$  und  $\text{H}-\text{C}(2)$  hervor. Wiederum wurde der (1*R*,2*R*)-Chiralitätssinn in der Formel **21** nur in Analogie zu den auf gleichem Wege hergestellten Monocyclen **16–18** und vor allem zu den anderen Tetralin-Derivaten **22–24** bekannter Konfiguration gezeichnet<sup>11)</sup>.

Die drei in verschiedenen Positionen am Aromaten methoxylierten Oxotetralincarbonsäure-ester **13**, **14** und **15** ergeben als Hauptprodukte Hydroxyester **22**, **23** bzw. **24** gleicher ‘relativer’ Konfiguration (sehr ähnliche  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren im aliphatischen Bereich, vor allem gleiche chemische Verschiebung von  $\text{H}-\text{C}(3)$ ) und gleichen Chiralitäts-

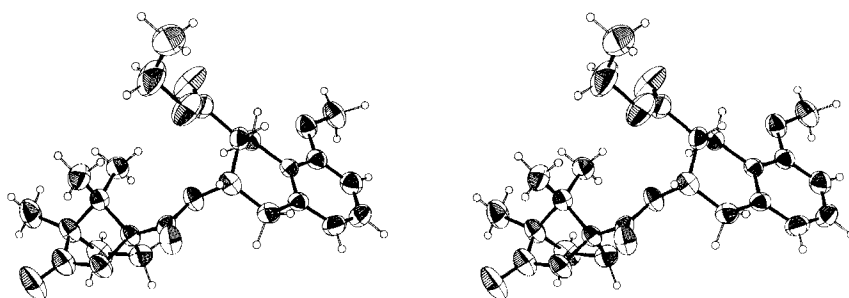
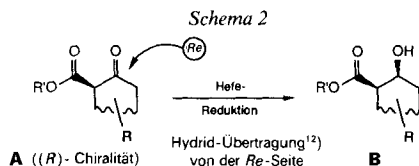


Fig. 1. Stereobild der Kristallstruktur des Camphansäure-esters **25** aus dem Hydroxyester **22** und (–)-Camphanoylchlorid. Angaben zur Röntgenstrukturanalyse und Daten, s. *Exper. Teil*.

<sup>11)</sup> Der Hydroxyester **21** zeigt eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D = -74^\circ$ ; lässt man die OH-Gruppe weg, so kommt man zu (*S*)-Tetralin-1-carbonsäure-methylester, welcher nach [26] ein  $[\alpha]_D$  von  $-63^\circ$  aufweist; ohne die  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe liegt andererseits (*S*)-Tetralin-2-ol vor, für das ein Drehwert von  $-72^\circ$  angegeben wird [27]. Vielleicht darf man – mit aller Vorsicht! – aus diesem gleichen Drehsinn auf eine ‘Chiralitätsverwandtschaft’ zwischen diesen drei Verbindungen schliessen.

sinnes (alle drei haben denselben Drehsinn, und die Signale in den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren der *Mosher*-Ester besitzen beinahe exakt die gleiche chemische Verschiebung!). Die (2*R*,3*S*)-Konfiguration wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des aus dem (–)-Camphanoylchlorid und **22** erhaltenen Esters **25** bestimmt, s. *Fig. 1* und *Exper. Teil*.

Es sieht so aus, als ob in allen hier beschriebenen Fällen von Hefe-Reduktionen cyclischer  $\beta$ -Ketoester **A** das (*R*)-Enantiomere schneller reduziert wird als das (*S*)-Enantiomere, und zwar wie beim achiralen Acetessigeste selbst, unter Hydrid-Übertragung von der *Re*-Seite<sup>12)</sup> ( $\rightarrow$ **B**; *Schema 2*).



Wir danken den Herren *Jürgen Heymann* und *Hans-Ulrich Stütz* für die Durchführung einiger Versuche im Rahmen eines Praktikums und Frau *S. Bonadurer* für die Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

**1. Allgemeines.** – Zum Schütteln der Hefe- und Zell-Suspensionen wurde eine Inkubationsschüttelmaschine *RS-1 T (Infors AG, CH-Böttingen)* und zum Zentrifugieren eine *Du-Pont-RC-5-Superspeed Refrigerated Centrifuge* verwendet. Kugelrohrdestillation: *Büchi-GKR-50*-Kugelrohröfen (Angabe der Temp. des Luftbades). DC: *Merck-DC*-Plastikfolien, Kieselgel 60  $F_{254}$ ; Nachweis der Substanzflecken im UV-Licht, in einer Iod-Kammer oder durch Besprühen mit einer Lsg. aus 5 g Phosphormolybdänsäure, 10 g Cer(IV)-sulfat  $\cdot \text{H}_2\text{O}$ , 60 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 960 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und anschliessendem Erhitzen. 'Flash'-Säulechromatographien (FC) [28]: Kieselgel 60 (*Merck*, Korngrösse 0,040–0,063 mm). GC: Kapillarsäulen (20 m *Pluronic-L-64* oder 13,5 m *SE-54* (immobilisiert)); *Carlo-Erba-Fraktovap 4160 HR GC*. Die Bestimmungen der Enantioselektivitäten erfolgten durch optischen Vergleich und (oder) durch Analyse der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren der *Mosher*-Derivate [20]. Schmp.: in einer offenen Glaskapillare; *Büchi-510*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur; nicht korrigiert.  $[\alpha]_D$ : *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter;  $c$  in g/100 ml; wenn nicht anders vermerkt, wurde bei RT. gemessen. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-283* (KBr)- oder -297 (flüssig)-Spektrometer; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren: wenn nicht anders vermerkt, in  $\text{CDCl}_3$ ; *Varian-EM-390* (90 MHz), *Varian-HA-100* (100 MHz), *Bruker* (300 MHz, wenn angegeben).  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: *Varian-CFT-20*; chemische Verschiebungen in  $\delta$ -Werten [ppm] relativ zu TMS (= 0 ppm),  $J$  in Hz; die Diastereoisomerenverhältnisse wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR bestimmt.  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren: in  $\text{CDCl}_3$ ; *Varian-EM-396* (90 MHz) oder *Bruker-WH-90* (84,7 MHz). MS: *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M*; Angaben in  $m/z$  (rel. Intensität [%] bzgl. des intensivsten Signals).

**2. Synthese von 5,5-(Ethylendioxy)-2-oxocyclohexancarbonsäure-ethylester (3).** – 4,4-(Ethylendioxy)-heptandisäure-diethylester [14]. Ein Gemisch von 20 g (86,9 mmol) 4-Oxoheptandisäure-diethylester, 6,06 (97,6 mmol) Glycol und 50 mg TsOH in 60 ml Benzol wurde 15 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wurde das mit 200 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzte Öl mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lsg. extrahiert, die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Phasen getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wurde 40 min in 50 ml 0,5%  $\text{NaOEt/EtOH}$  unter Rückfluss erhitzt und erneut extrahiert. Bei 105°/0,005 Torr wurde destilliert: 13,39 g (56%),  $n_D^{20} = 1,4441$  ([14]:  $n_D^{25} = 1,450$ ). IR (Film): 2980s, 1720s.  $^1\text{H}$ -NMR: 4,15 (q,  $J = 7,5$ , 2  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,4 (br. t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ); 2,0 (br. t,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ); 1,26 (t,  $J = 7,7$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ ).

<sup>12)</sup> Beim Piperidon **4** und beim  $\alpha$ -Tetralon **5** ist diese Seite wegen Änderung der Prioritätsreihenfolge mit *Si* zu spezifizieren.

<sup>13)</sup> Auch 2-Methyl-3-oxobuttersäureester und das 5-Thia-Analoge von **2** 'gehören dieser Regel', s. die im Übersichtsartikel [1] zit. Lit.

5,5-(Ethylenedioxy)-2-oxocyclohexancarbonsäure-ethylester (3) [14]. Ein Gemisch von 25 g (91,1 mmol) 4,4-(Ethylenedioxy)heptandisäure-diethylester, 5 g (200 mmol) NaH und 120 ml Toluol wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, dann mit 20 ml AcOH und 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit konz. NaCl-Lsg. extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Das gelbliche Öl wurde i. HV. destilliert (80°/0,02 Torr): 17,7 g (85%) ([14]: 78%). <sup>1</sup>H-NMR: 4,22 (q, J = 7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,05 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 2,70–1,65 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 1,3 (t, J = 7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

**3. Oxotetralincarbonsäure-ester.** – 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-2-naphthalincarbonsäure-methylester (5). Aus 16 ml (120 mmol) 3,4-Dihydronaphthalin-1(2H)-on wurden 9 g (38%) 5 über 2 Stufen nach [15] hergestellt.

1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-3-oxo-2-naphthalincarbonsäure-methylester (6). Nach [16] wurden aus 5,0 g (28,4 mmol) 3,4-Dihydro-5-methoxynaphthalin-2(1H)-on 4,58 g (70%) 6 erhalten.

1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-3-oxo-2-naphthalincarbonsäure (11). Ca. 2 g Mg-Späne (mit I<sub>2</sub> geätzt) in 480 ml MeOH wurden mit einem Heizbad von ca. 50° erwärmt. Bei ca. 40° Innentemp. setzt die Reaktion unter H<sub>2</sub>-Entwicklung ein. Unter leichtem Rückfluss wurden die übrigen 19,8 g Mg-Späne, insgesamt 21,9 g (910 mmol), portionenweise innerhalb 2 h eingetragen. Man rührte noch 1,5 h bei 50–56°. Im Teilvakuum wurde MeOH abgedampft. Der Rückstand wurde mit 60 ml DMF versetzt. Man dampfte nochmal MeOH ab und versetzte den Rückstand mit 420 ml DMF. Die graue Suspension kühlte man auf –15° ab. Bei –15° leitete man 55 g CO<sub>2</sub> (550 mmol) ein. In die klare Lsg. gab man in einem Guss 22,9 g (130 mmol) 3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin-2(1H)-on gelöst in 60 ml DMF. Es wurde innerhalb 1 h auf 130° aufgeheizt, wobei noch etwas MeOH abdestillierte. Nach 4 h bei 130° kühlte man auf 70° ab und gab die Mischung langsam zu einer wässr. HCl-Lsg. (900 ml H<sub>2</sub>O und 400 ml konz. HCl), die auf –15° gekühlt wurde (exotherme Reaktion, CO<sub>2</sub>-Entwicklung, Niederschlag, Temp. muss bei –15° gehalten werden). Man rührte noch weitere 4 h bei –15°, nutschte ab und wusch den Niederschlag mit 250 ml Eiswasser. Der kristalline Filter-Rückstand wurde 2mal mit 40 ml MeOH angeteigt und abgenutscht und dann 15 h bei 40° i. V. getrocknet: 15 g (52%) 11. Schmp. 131–133°. Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (220,22): C 65,4, H 5,5, O 29,1; gef.: C 65,3, H 5,5, O 29,3.

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-3-oxo-2-naphthalincarbonsäure (12). 3,4-Dihydro-7-methoxynaphthalin-2(1H)-on wurde in gleicher Weise wie 3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin-2(1H)-on carboxyliert: Ausbeute an 12 39%. Schmp. 124–126°.

1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-3-oxo-2-naphthalincarbonsäure-ethylester (14). Eine Suspension von 16,1 g (740 mmol) 11 in 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei 0° mit 8,0 g (740 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt. Darauf liess man eine Lsg. von 8,1 g (800 mmol) Et<sub>3</sub>N in 19 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0° innerhalb 45 min zutropfen, rührte noch 15 h bei 0° und wusch die klare Lsg. 2mal mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. Die org. Phase wurde durch 50 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) filtriert, das Kieselgel mit 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in 12 ml EtOH gelöst und angeimpft. Nach 4 h Stehenlassen bei 0° wurden noch 5 ml Hexan zugefügt und gut verrührt. Abnutschen, Waschen mit EtOH/Hexan 1:3 und Trocknen bei 40° i. V. ergaben 11,0 g (60%) 14. Schmp. 63–65° (Enol-Form), 98–100° (Keto-Form). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,59 (m, 2 H–C(1), 2 H–C(4)); 3,79 (s, CH<sub>3</sub>O); 4,28 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 6,73 (m, H–C(5), H–C(6)); 7,03 (d, H–C(8)); 12,31 (s, OH–C(2), austauschbar). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248,28): C 67,7, H 6,5, O 25,8; gef.: C 67,5, H 6,4, O 25,5.

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-3-oxo-2-naphthalincarbonsäure-ethylester (15). Säure 12 wurde in gleicher Weise verestert wie 11: Ausbeute an 15 73%. Schmp. 85–87° (Enol-Form). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,58 (m, 2 H–C(1), 2 H–C(4)); 3,79 (s, CH<sub>3</sub>O); 4,28 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 6,64 (d, H–C(8)); 6,77 (m, H–C(7)); 7,12 (d, H–C(5)); 12,32 (s, OH–C(2), austauschbar). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248,28): C 67,7, H 6,5, O 25,8; gef.: C 68,3, H 6,3, O 26,0.

**4. Hefe-Reduktionen.** – Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) für die Reduktion von β-Ketoester 1–4 mit Bäcker-Hefe. Auf einer Schüttelmaschine wurde ein 2-l-Erlenmeyer-Kolben mit Schikane mit 1 l Leitungswasser 40 min auf 30° erwärmt, anschliessend mit 126 g Press-Hefe (Klipfel AG, CH–Rheinfelden) versetzt und weitere 40 min geschüttelt. Zur hellbraunen Hefe-Suspension wurde das Substrat in reiner Form gegeben. Die Reaktion wurde mit GC verfolgt. Nach beendeter Umsetzung (ca. 10 h) wurde die Suspension zentrifugiert (7000 U/min, 10 min), die klare Lsg. abdekantiert und 3mal mit 100 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die Et<sub>2</sub>O-Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Das erhaltene Öl wurde je nach Substrat weitergereinigt (vgl. separate Angaben). Für grössere Mengen Substrat wurde die Zahl der Kolben entsprechend erhöht und das Produkt durch kontinuierliche Extraktion aus der nach Zentrifugation erhaltenen Lsg. in allgemeiner höheren Ausbeuten isoliert.

(1R,2S)-2-Hydroxycyclopentancarbonsäure-ethylester (16). Nach AAV 1 wurden aus 8mal 5,0 g (256 mmol) 2-Oxocyclopentancarbonsäure-ethylester nach 12 h und nach Destillation des Rohproduktes 17,9 g (44%) 16 isoliert. Sdp. 120°/12 Torr. [α]<sub>D</sub> = +14,66 (c = 2,08, CHCl<sub>3</sub>), > 99% ee, > 99% ds ([10]: [α]<sub>D</sub> = +14,1 (c = 1,7,

$\text{CHCl}_3$ ). IR: 3660m, 3450m, 2985s, 1765s.  $^1\text{H-NMR}$ : 4,47 (m, H-C(2)); 4,21 (q,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,32 (br., OH); 2,70 (m, H-C(1)); 2,5–1,5 (m, 3  $\text{CH}_2$ ); 1,28 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

(1*R*,2*S*)-2-Hydroxycyclohexancarbonsäure-ethylester (17). Nach AAV 1 wurden aus 7mal 5,0 g (206 mmol) 2-Oxocyclohexancarbonsäure-ethylester (2) nach 10 h und nach Destillation des Rohproduktes 29,8 g (85%) 17 isoliert. Sdp. 130°/13 Torr.  $[\alpha]_D = +28,06^\circ$  ( $c = 3,51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% ee, > 99% ds ([10] [11]:  $[\alpha]_D = +24,25$  ( $c = 1,45$ ,  $\text{CHCl}_3$ )). IR: 3500s, 2950s, 1710s.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz): 4,18 (q,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,13 (m, H-C(2)); 3,1 (br., OH); 2,47 (ddd,  $J(1,2) = 2,5$ ,  $J(1,6\text{eq}) = 4$ ,  $J(1,6\text{ax}) = 11$ , H-C(1)); 2,0–1,3 (m, 8 aliph. H); 1,27 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 175,6; 66,89; 60,53; 47,01; 32,08; 24,90; 23,84; 20,25; 14,21.

(1*R*,2*S*)-5,5-(Ethylendioxy)-2-hydroxycyclohexancarbonsäure-ethylester (18). Nach AAV 1 wurden aus 3mal 4,74 g (62,3 mmol) 3 nach 12 h und nach Destillation des Rohproduktes 12,28 g (86%) 18 isoliert. Sdp. 90°/0,01 Torr ([12]: Sdp. 117–118°/0,35 Torr).  $[\alpha]_D = +51,82^\circ$  ( $c = 2,08$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) > 99% ee, > 99% ds ([12]:  $[\alpha]_D = 51,1$  ( $c = 1,02$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz): 4,23 (m, H-C(2)); 4,18 (q,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,98 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,17 (br., OH); 2,76 (ddd,  $J(1,6\text{ax}) = 12,5$ ,  $J(1,6\text{eq}) = 4$ ,  $J(1,2) = 2,5$ , H-C(1)); 2,16–1,48 (m, 3  $\text{CH}_2$ ); 1,28 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). MS: 230 (0,5), 212 (9), 185 (12), 172 (31), 143 (27), 99 (100), 86 (71), 67 (13).

(3*R*,4*R*)-1-Benzyl-3-hydroxypiperidin-4-carbonsäure-ethylester (19). Nach AAV 1 wurden aus 2,0 g (7,7 mmol) 4 nach 48 h und nach Destillation des Rohproduktes 1,31 g (65%) 19 als gebliches Öl isoliert. Sdp. 180°/0,1 Torr.  $[\alpha]_D = +27,35^\circ$  ( $c = 1,81$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), > 95% ee bei beiden Diastereoisomeren ( $^{19}\text{F-NMR}$  der Mosher-Derivate), 73% ds. IR: 3680w, 3500 (br.), 3005m, 2940m, 2810m, 1725s, 1455m, 1400m, 1280s, 1180s, 1025s.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 7,34–7,21 (m, Ph); 4,18 (q,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,2 (m, 0,73 H, H-C(4) *cis* (19)); 3,95 (ddd, 0,27 H,  $J = 9,1$ , 9,1, 4,2, H-C(3) *trans* (epi-19)); 3,52 (s,  $\text{PhCH}_2$ ); 3,02–2,74 (m, 3 aliph. H); 2,48–1,69 (m, 2  $\text{CH}_2$ , OH); 1,26 (t,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 173,06 (s); 137,8 (s); 137,65 (d); 128,88 (d); 128,27 (d); 127,2 (d); 127,07 (d); 66,53 (t); 62,56 (t); 60,64 (t); 59,09 (t); 52,16 (d); 45,73 (t); 22,51 (t); 14,36 (q). MS: 263 (17,5,  $M^+$ ), 245 (8), 218 (9), 172 (65), 146 (9), 134 (9), 98 (10), 91 (100), 65 (9), 42 (11). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (263,33): C 68,42, H 8,04; gef.: C 68,54, H 8,25.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur Reduktion von Oxotetralincarbon säure-ester 5, 6 und 13–15 mit Bäcker-Hefe. In einem 2-l-Erlenmeyer-Kolben mit Schikane wurde frische Bäcker-Hefe (Klipfel, CH-Rheinfelden) in 1 l  $\text{H}_2\text{O}$  bei 30° 30 min in einer Schüttelapparatur suspendiert. Nach Zugabe des Substrates (rein oder in 15 ml EtOH gelöst) wurde die Hefe-Suspension weitere 8 Tage bei 30° geschüttelt und zur Aufarbeitung in 2 Portionen aufgeteilt, die je 3mal schnell mit 400 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert wurden (beim Stehenlassen bilden sich Emulsionen). Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Nach FC (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1) und Kristallisation (21, 22) oder Destillation i.H.V. wurde das Produkt rein erhalten. Grössere Mengen Substrat wurden in einer entsprechend höheren Anzahl der Erlenmeyer-Kolben umgesetzt.

(1*R*,2*R*)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-hydroxy-2-naphthalincarbon säure-methylester (20). Mit 378 g (9 Würfel a 42 g) Bäcker-Hefe wurden aus 1 g (4,8 mmol) 5 nach AAV 2 124 mg, (12,4%) 20 als klares Öl erhalten. Sdp. 180°/0,2 Torr.  $[\alpha]_D = +84,2^\circ$  ( $c = 2,21$ , EtOH); [25]:  $[\alpha]_D = +121,7$  ( $c = 2$ , EtOH), 72% ee, > 98% ds. IR: 3500 (br.), 3020m, 2960m, 1720s, 1490m, 1455m, 1440s, 1380 (br.), 1175s.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,41–7,1 (m, 4 arom. H); 5,04 (d,  $J = 3,23$ , H-C(1)); 3,77 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 2,98–2,74 (m, 2 H-C(4), H-C(2), OH); 2,37–2,07 (m, 2 H-C(3)). MS: 206 (5,  $M^+$ ), 188,0 (23), 129 (91), 105 (11), 92 (100), 77 (14), 65 (36).

(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-hydroxy-5-methoxy-1-naphthalincarbon säure-methylester (21). Mit 336 g (8 Würfel a 42 g) Bäcker-Hefe wurden aus 1,0 g (4,0 mmol) 6 nach AAV 2 0,675 g (67%) 21 als farblos Festkörper erhalten. Schmp. 77–80°.  $[\alpha]_D = -55,7^\circ$  ( $c = 1,17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 75% ee, 90% ds. Nach Umkristallisation aus Pentan/ $\text{CHCl}_3$  Schmp. 102–103°,  $[\alpha]_D = -74,07$  ( $c = 0,86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600 (br.), 3500 (br.), 3010m, 2950m, 1720s, 1590s, 1470s, 1535s, 1445w, 1260s, 1160m, 1095m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 7,14 (dd,  $J = 7,7$ , 7,7, H-C(7)); 6,80 (d,  $J = 7,7$ , H-C(6)); 6,75 (d,  $J = 7,7$ , H-C(8)); 4,24–4,16 (m, H-C(2)); 4,02 (d,  $J = 4,9$ , H-C(1)); 3,82 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,76 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,03–2,93 (m, H-C(4)); 2,99 (d,  $J = 6,1$ , OH); 2,98 (ddd,  $J = 18$ , 5,6, 5,9, H-C(4)); 2,66 (ddd,  $J = 18$ , 8,6, 7,0, H-C(4)); 2,29–2,17 (m, H-C(3)); 2,03–1,93 (m, H-C(3)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 173,8; 157,22; 132,75; 126,59; 125,37; 121,61; 108,40; 67,68; 55,32; 52,24; 50,23; 27,38; 21,23. MS: 236 (15,  $M^+$ ), 218 (9), 192 (3), 177 (8), 159 (100), 158 (22), 144 (21), 129 (5), 115 (13), 91 (11), 77 (8). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236,26): C 66,09, H 6,82; gef.: C 66,05, H 6,80.

(2*R*,3*S*)-1,2,3,4-Tetrahydro-3-Hydroxy-8-methoxy-2-naphthalincarbon säure-ethylester (22). Mit 504 g (12 Würfel a 42 g) Bäcker-Hefe wurden aus 2,0 g (8 mmol) 13 nach AAV 2 1,4 g (69%) 22 als Rohprodukt und 20% Edukt erhalten.  $[\alpha]_D = -19,3^\circ$  ( $c = 1,85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 70% ee. Schmp. 66–68°. Nach Umkristallisation aus Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1 erhielt man 1,31 g (65%) 22.  $[\alpha]_D = -27,5^\circ$  ( $c = 1,36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96,5% ee. Schmp. 73–74°. Eine weitere Kristallisation führte zu enantiomerenreinem Produkt.  $[\alpha]_D = -28,5$  ( $c = 3,41$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), > 98% ee, > 98% ds. Schmp. 73–74°. IR (KBr): 3500s, 2995m, 2925m, 2840m, 1718s, 1590s, 1470s, 1280m, 1250m, 1185m.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,14 (t,  $J = 7,9$ , 1 arom. H); 6,73–6,66 (m, 2 arom. H); 4,50 (ddd,  $J = 3,5$ , 3,5, 1,75, H-C(3)); 4,23 (q,  $J = 7,1$ , 2 H,



$\text{CH}_3\text{CH}_2$ ; die 2 bei tiefem Feld liegenden Linien des  $q$  spalten jeweils nochmals in 2 Signale auf ( $J = 0,32$  Hz); die Aufspaltung verschwindet, wenn man als Lösungsmittel ( $\text{D}_8$ )THF einsetzt; 3,82 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,12–2,75 (m, 6 H, 2 H–C(4), H–C(1), 2 H–C(2), OH ( $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch)); 1,31 (t,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 175,71 (s); 156,93 (s); 133,89 (s); 129,10 (s); 126,80 (d); 121,75 (d); 107,347 (d); 65,20 (d); 61,024 (t); 55,295 (q); 43,479 (d); 36,034 (t); 21,499 (t); 14,248 (q). MS: 250,0 (1,8,  $M^+$ ), 232 (17), 175 (4), 160 (14), 159 (100), 158 (26), 144 (23), 115 (11), 104 (9), 91 (10), 77 (6). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (250,297): C 67,18, H 7,25; gef.: C 67,11, H 7,22.

(2R,3S)-1,2,3,4-Tetrahydro-3-hydroxy-7-methoxy-2-naphthalincarbonsäure-ethylester (23). Mit 336 g (8 Würfel a 42 g) Bäcker-Hefe wurden aus 1,0 g (4,0 mmol) 14 nach AAV 2,0,65 g (65%) 23 als gelbliches Öl erhalten. Sdp. 210°/0,1 Torr.  $[\alpha]_D = -20,69^\circ$  ( $c = 1,59$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 74% ee, 89% ds. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3550 (br.), 3005m, 2965m, 1715s, 1610m, 1505s, 1465w, 1375w, 1265s, 1245s, 1180s, 1030m.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz): 7,0 (m, 1 arom. H); 6,72–6,60 (m, 2 arom. H); 4,51 (m, 0,89 H, H–C(3) cis); 4,22 (m, 2,11 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , H–C(3) trans); 3,77, 3,76, 3,75 (3s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,21–2,71 (m, 6 H, aliph. H, OH); 1,30 (t,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 175,165; 157,846; 134,928; 130,558; 124,666; 113,272; 112,786; 65,784; 60,993; 55,263; 43,933; 35,322; 27,359; 14,249. MS: 250 (0,7,  $M^+$ ), 232 (22), 159 (100), 160 (14), 144 (16), 134 (11), 115 (8), 91 (7), 77 (4), 29 (5). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (250,29): C 67,18, H 7,25; gef.: C 67,11, H 7,48.

(2R,3S)-1,2,3,4-Tetrahydro-3-hydroxy-6-methoxy-2-naphthalincarbonsäure-ethylester (24). Mit 672 g ( $2 \times 8$  Würfel a 42 g) Bäcker-Hefe wurden aus 2,0 g (8,1 mmol) 15 nach AAV 2 1,37 g (68%) 24 als gelbliches Öl erhalten. Sdp. 220°/0,07 Torr.  $[\alpha]_D = -31,8^\circ$  ( $c = 1,38$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 78% ee, 92% ds. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3550 (br.), 3010m, 2940m, 1715s, 1610m, 1505s, 1465w, 1375w, 1265s, 1245s, 1180s, 1030m.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz): 7,0 (d,  $J = 8,4$ , 1 arom. H); 6,73–6,64 (m, 2 arom. H); 4,51 (m, 0,92 H, H–C(3)); 4,22 (q,  $J = 7,1$ , 2,08 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , H–C(3)); 3,76 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,27–2,79 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ , aliph., OH); 1,30 (t,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 175,25; 158,17; 133,88; 129,64; 125,94; 114,10; 112,64; 65,54; 61,00; 55,32; 44,23; 36,42; 26,38; 14,27. MS: 250 (3,4,  $M^+$ ), 232 (18), 203 (5), 160 (15), 159 (100), 158 (13), 144 (18), 115 (7), 91 (8), 77 (4), 29 (5). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (250,29): C 67,18, H 7,25; gef.: C 67,45, H 7,42.

**5. Röntgenstrukturanalyse des Diesters 25.** – Herstellung von (1R,4S)-Camphansäure-[(2S,3R)-3-(ethoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthalin-2-yl]ester (25). Eine Lsg. von 0,20 g (0,9 mmol) 22, 5 ml Pyridin und 0,216 g (1 mmol) (–)-Camphanoyl-chlorid wurden 2½ h bei RT. gerührt, danach mit 16 ml  $\text{CCl}_4$  versetzt, abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und mit 1N HCl extrahiert. Nach Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. wurde der eingeeengte Festkörper in Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert: 0,23 g (65%) 25. Schmp. 103,5–104,5°.  $[\alpha]_D = +49,43^\circ$  ( $c = 1,23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3010m, 2975m, 1785s, 1735s, 1590m, 1475s, 1310m, 1275s, 1260s, 1170m, 1110m, 1095s, 1060m.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz): 7,12 (t,  $J = 7,9$ , 1 arom. H); 6,60 (t,  $J = 7,8$ , 2 arom. H); 5,89 (br. t,  $J = 3,1$ ,  $\text{CHOCOR}$ ); 4,20 (q,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,84 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,22–2,89 (m, 5 aliph. H); 2,19–2,09 (m, 1 aliph. H); 1,91–1,74 (m, 2 aliph. H); 1,62–1,53 (m, 3 aliph. H); 1,30 (t,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,05 (s,  $\text{CH}_3$ ); 0,94 (s,  $\text{CH}_3$ ); 0,84 (s,  $\text{CH}_3$ ). MS: 430 (3,3,  $M^+$ ), 415 (2), 385 (2,7), 232 (55,3), 160 (15,9), 159 (100), 158 (28,4), 144 (7,1), 83 (5,8), 55 (2,5). Anal. ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_7$  (430,51): C 66,95, H 7,03; gef.: C 66,94, H 7,19.

Struktur von 25. S. Tab. 2–4 und Fig. 1 und 2.

Tab. 2. Zusammenfassung der Kristalldaten, Intensitätsmessungen, Lösen der Struktur und Verfeinerung für 25

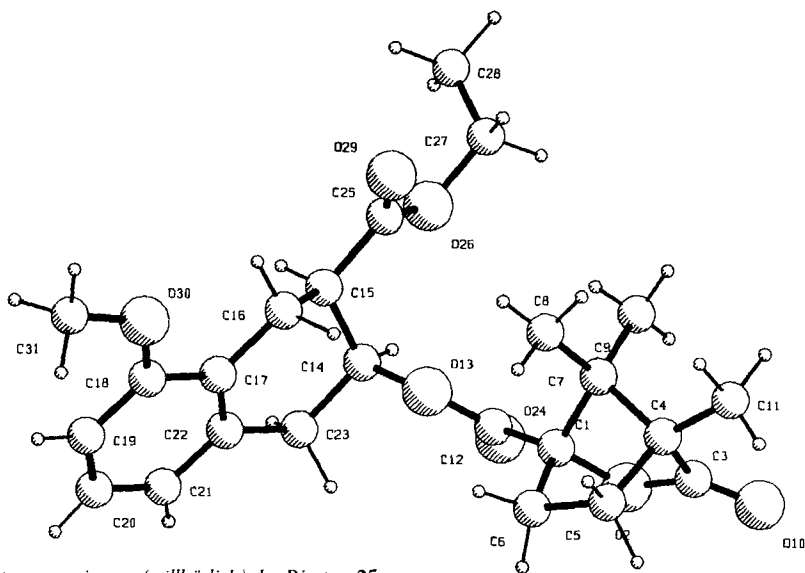
Summenformel	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_7$	Röntgenstrahlung	$\text{MoK}\alpha$ (Graphit-Monochromator)
Molekulargewicht	430,50	Temp. [°C]	24
Kristallsystem	monoklin	( $\sin \theta/\lambda$ ) max.	0,59
Raumgruppe	$P2_1$	No. Reflexe gemessen	3470
Kristalldimensionen	$0,2 \times 0,4 \times 0,4$ mm	No. Reflexe [ $I > 3\sigma(I)$ ]	2092
$a$ [Å]	6,271(2)	Lösen der Struktur	SHELX-84 [29]
$b$ [Å]	10,927(2)	Verfeinerung	SHELX-76 [29], XRay [30]
$c$ [Å]	16,611(7)	Zeichnungen	ORTEP [31], PLUTO 78 [32]
$\beta$ [deg.]	97,54(3)	$R$	0,37
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	1128,4	$R_w$ ( $w = 1/\sigma^2(F_o)$ )	0,37
$Z$	2		
$d_x$ [gcm <sup>-3</sup> ]	1,268		

Tab. 3. Die wichtigsten Abstände, Winkel und Torsionswinkel von **25**. Standardabweichungen (bezogen auf die letzte angegebene Dezimalstelle) in Klammern.

Abstände [Å]	Winkel [°]	Torsionswinkel [°]
C(14)–O(13) 1,46(1)	O(13)–C(14)–C(23) 110,4(4)	O(13)–C(14)–C(15)–C(16) –63,2
C(14)–C(15) 1,51(1)	C(14)–C(15)–C(16) 111,0(4)	O(13)–C(14)–C(15)–C(25) 64,3
C(15)–C(25) 1,53(1)	C(14)–C(15)–C(25) 112,9(4)	C(14)–C(15)–C(16)–C(17) –58,5
C(16)–C(17) 1,51(1)	C(14)–C(23)–C(22) 116,4(4)	C(14)–C(15)–C(25)–O(26) 43,8
C(18)–O(30) 1,37(1)	C(15)–C(14)–O(13) 105,9(4)	C(15)–C(14)–C(23)–C(22) –25,6
C(21)–C(22) 1,39(1)	C(16)–C(15)–C(25) 112,6(4)	C(15)–C(16)–C(17)–C(22) 29,7
	C(17)–C(18)–O(30) 115,2(4)	C(17)–C(18)–O(30)–C(31) 173,1

Tab. 4. Atomkoordinaten von **25**. Standardabweichungen (bezogen auf die letzte Dezimalstelle) in Klammern.

Atom	x	y	z	Atom	x	y	z
C(1)	0,3605(6)	0,0933(4)	0,7007(3)	C(20)	0,711(1)	0,3112(6)	1,1255(3)
C(3)	0,2865(8)	–0,0301(6)	0,5902(3)	C(21)	0,5338(9)	0,2744(5)	1,0739(3)
C(4)	0,4865(7)	0,0452(5)	0,5854(3)	C(22)	0,5039(8)	0,3142(4)	0,9940(3)
C(5)	0,6524(8)	–0,0113(6)	0,6525(3)	C(23)	0,3053(8)	0,2712(5)	0,9390(3)
C(6)	0,5670(7)	0,0251(5)	0,7327(3)	C(25)	0,3271(9)	0,5097(5)	0,7672(3)
C(7)	0,4197(7)	0,1650(5)	0,6258(3)	C(27)	0,043(1)	0,5578(9)	0,6610(4)
C(8)	0,6006(8)	0,2564(6)	0,6436(3)	C(28)	–0,055(2)	0,6714(8)	0,6727(5)
C(9)	0,2243(9)	0,2273(6)	0,5788(3)	C(31)	1,1401(8)	0,5619(6)	1,0427(4)
C(11)	0,557(1)	0,0544(7)	0,5011(4)	O(2)	0,2137(5)	–0,0021(3)	0,6621(2)
C(12)	0,2432(7)	0,1598(5)	0,7601(3)	O(10)	0,1974(7)	–0,1051(4)	0,5453(3)
C(14)	0,2708(7)	0,3252(5)	0,8544(3)	O(13)	0,3685(4)	0,2470(3)	0,7978(2)
C(15)	0,3762(8)	0,4490(5)	0,8506(3)	O(24)	0,0625(5)	0,1400(4)	0,7724(2)
C(16)	0,6159(7)	0,4415(5)	0,8797(3)	O(26)	0,1207(7)	0,4981(5)	0,7382(2)
C(17)	0,6504(7)	0,3936(4)	0,9656(3)	O(29)	0,4566(7)	0,5608(5)	0,7340(3)
C(18)	0,8309(7)	0,4307(4)	1,0198(3)	O(30)	0,9674(5)	0,5103(4)	0,9880(2)
C(19)	0,8619(9)	0,3892(6)	1,0993(3)				

Fig. 2. Atomnumerierung (willkürlich) des Diesters **25**

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations', Workshop Conferences, Hoechst/Vol. 17, Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft, 1987, S. 85.
- [2] C. J. Sih, C.-S. Chen, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 556.
- [3] T. Fujisawa, T. Sato, T. Itoh, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, *44*, 19.
- [4] C. J. Sih, B. Zhou, A. S. Gopalan, W. R. Shieh, F. Van Middlesworth, 'Selectivity – A Goal to Synthetic Efficiency, Workshop Conferences', Hoechst/Vol. 14, Eds. W. Bartmann und B. Trost, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, S. 251.
- [5] W. R. Shieh, A. S. Gopalan, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2993.
- [6] B. Zhou, A. S. Gopalan, F. Van Middlesworth, W.-R. Shieh, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5925.
- [7] B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 485.
- [8] D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 1.
- [9] J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, *40*, 172.
- [10] B. S. Deol, D. D. Ridley, G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2459; D. Buisson, R. Azerad, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2631.
- [11] G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1383.
- [12] T. Kitahara, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 451.
- [13] F. Giovannini, Dissertation, Nr. 8004, ETH-Zürich, 1986.
- [14] a) R. M. Lukes, G. I. Poos, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1401; b) J. R. Thayer, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 2862; S. Morosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958**, *31*, 418; Z. Ozdowska, *Rocz. Chem.* **1975**, *49*, 1025 (CA: **1975**, *83*, 178 737x).
- [15] W. E. Bachmann, D. G. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 598; E. Buchta, H. Galster, F. Luther, *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 126.
- [16] P. K. Oommen, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1393.
- [17] S. W. Pelletier, R. L. Chappell, P. C. Parthasarathy, N. Lewin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1747.
- [18] J. M. Domagala, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4997; S. Kim, J. In Lee, Y. C. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 560.
- [19] A. Rosowsky, E. P. Burrows, P. C. Huang, E. J. Modest, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1239.
- [20] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [21] E. Hungerbühler, D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1467.
- [22] M.-J. Brienne, A. Collet, J. Jacques, *Synthesis* **1983**, 704; M. F. Züger, Dissertation Nr. 7514, ETH Zürich, 1984; F. Giovannini, Dissertation Nr. 8004, ETH-Zürich, 1986.
- [23] D. Seebach, Ph. Renaud, W. B. Schweizer, M. F. Züger, M.-J. Brienne, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1843.
- [24] M. F. Züger, F. Giovannini, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 1024; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 1012.
- [25] A. Schoofs, J. P. Guetté, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1215; J. P. Guetté, A. Horeau, *C. R. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1972**, *274*, 1527.
- [26] K. Kawazu, T. Fujita, T. Mitsui, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 932.
- [27] D. Battail-Robert, D. Gagnaire, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, *33*, 208; J. Kenyon, R. H. Pickard, *J. Chem. Soc.* **1914**, 2677.
- [28] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [29] G. Sheldrick, 'SHELX-84, SHELX-76. Programm for Crystal Structure Determination', University Chemical Laboratory, GB-Cambridge, England, 1984.
- [30] J. M. Stewart, G. J. Kruger, H. L. Ammon, C. Dickinson, S. R. Hall, 'The X-Ray System. Version of June (1972). Technical Report TR-192', Computer Science Centre, University of Maryland, College Park, MD, USA, 1972.
- [31] C. K. Johnson, 'Ortep-III. Report ORNL-5138', Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, 1976.
- [32] 'PLUTO 78, A General Plot Package for the Production of Crystal Molecular Illustrations', Cambridge Crystallographic Data Centre, 1979.