

Die Acetalgruppe, 1. Mitt.** **Acetale von Halogenmethyl-arylcarbinolen**

Max Knollmüller*, Christian R. Noe und Berndt Oberhauser

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, A-1060 Wien,
Österreich

(Eingegangen 22. Mai 1985. Angenommen 2. Juli 1985)

The Acetal Group, I. Acetals of Halomethyl-arylcarbinols

Several halomethyl-arylcarbinols were prepared, and the influence of substituents on enantiomer selectivity in the acetalisation reaction with [2*S*-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol was examined.

[*Keywords: Enantiomer Selectivity; [2S-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol; Generalised Anomeric Effect; Conformers*]

Einleitung

Wir haben in früheren Arbeiten¹ über Gesetzmäßigkeiten, welche sich bei Acetalisierungsreaktionen racemischer Alkyl-arylcarbinole ergeben, berichtet und daraus eine Regel zur Vorhersage der Absolut-Konfiguration solcher Alkohole abgeleitet. Diese Regel beruht auf der bevorzugten Reaktion eines der enantiomeren Alkohole bei der Acetalisierung und führt diese „Enantiomer-Selektivität“^{1b} auf die unterschiedliche thermodynamische Stabilität der gebildeten Diastereomeren zurück. Die Konfigurationsbestimmung kann dabei entweder aus dem Mengenverhältnis der Diastereomeren direkt oder aber auf Basis signifikanter Verschiebungseffekte, vor allem bei den Protonen-Resonanzen, erfolgen.

Zur Erklärung der unterschiedlichen Stabilität der Diastereomeren wurden dabei — unter Berücksichtigung des *exo*-anomeren und allgemei-

** Unserem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Otto Hromatka, mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.

nen anomeren² Effektes — die idealisierten stabilsten Konformationen, welche sich durch Rotation um die O—C*-Achse ergeben, miteinander verglichen^{1a}. Als entscheidendes Kriterium für die geringere Stabilität des Diastereomers des B-Typs ($Ar = \text{Phenyl}$, $X^1 = X^2 = X^3 = \text{H}$) wurde die räumliche Nähe zwischen Ringsauerstoff und Phenylring angenommen. Die Röntgenstruktur einer Verbindung vom Konfigurationstyp A ($Ar = \text{Phenyl}$, $X^1 = X^2 = X^3 = \text{H}$) hat gezeigt, daß die Konformation dieser Verbindung im Kristall, abgesehen von einer geringfügigen Abweichung im Gegenuhrzeigersinn, weitgehend der in Abb. 1 dargestellten idealisierten Konformation entspricht^{1a}. Im Falle von weniger stabilen Diastereo-

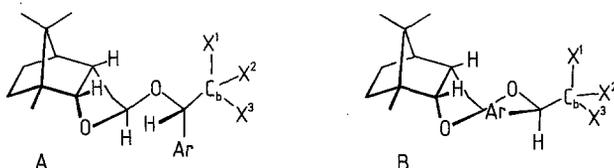


Abb. 1. Idealisierte, stabilste Konformationen der Diastereomeren

meren des Typs B wird im Kristall eine etwas stärkere Abweichung im Uhrzeigersinn beobachtet³. Offenbar ist wegen der starken sterischen Wechselwirkung zwischen Lactol- und Phenyl-Rest eine ideale Konformation wie in A wesentlich ungünstiger.

Überdies läßt ein Vergleich der Längen der O—C*-Bindungen in den Röntgenstrukturen — allerdings noch nicht mit genügender Signifikanz — die Annahme zu, daß beim A-Typ eine bindende Wechselwirkung (allgemeiner anomerer Effekt) zwischen einem einsamen Elektronenpaar des Sauerstoffes und dem σ^* -Orbital der Bindung zwischen C* und Phenylrest auch eine stabilisierende Rolle spielen könnte, während eine solche beim B-Typ nicht möglich ist.

Wenn diese Annahme zutrifft, wäre es denkbar, daß im Falle stark elektronenabziehender Substituenten (X^1 , X^2 , X^3) am Atom C_b , die dessen Elektronegativität erhöhen und die Energie des σ^* -Orbitals der C*— C_b -Bindung erniedrigen, eine Anordnung der C*— C_b -Bindung antiperiplanar zu dem nicht am *exo*-anomeren Effekt beteiligten einsamen Elektronenpaar (schraffiert gezeichnet) stärker begünstigen als eine solche der Bindung C*—Aromat. Dadurch würden sich die in Abb. 2 dargestellten idealisierten Anordnungen C bzw. D für den A- bzw. B-Typ ergeben.

Beim Vergleich der Konformeren A und C mit gleicher Konfiguration am C* erkennt man, daß C auf Grund der räumlichen Nähe des Aryl- und

Lactol-Restes zweifellos als instabiler zu betrachten ist als A. Bei den Konformeren des B-Typs aber könnte man erwarten, daß in D die Stabilisierung durch den allgemeinen anomeren Effekt und die günstigere sterische Anordnung des Aryl-Restes (vom Lactol-Rest abgewandt) die Destabilisierung, die mit dem Übergang aus der antiperiplanaren Anordnung des raumbeanspruchenden Restes C_bX_3 zum Lactol-Rest (B) in die synklinale verbunden ist, überwiegt, und D stabiler ist als B.

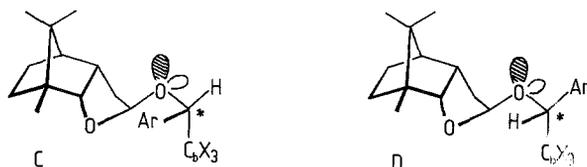


Abb. 2. Konformationen mit antiperiplanarer Anordnung von C_bX_3 zu einem einsamen Elektronenpaar

In diesem Falle müßten sich die Stabilitätsverhältnisse zwischen den diastereomeren Acetalen, die nun durch die Konformationen A und D idealisiert dargestellt werden, ändern, vielleicht sogar umkehren, was zur Folge hätte, daß die allgemeine Gültigkeit unserer Regel bezüglich der Enantiomer-Selektivität bei der Acetalisierung mit $MBF-OH$ (1) nicht mehr gegeben wäre.

Um diese Frage zu klären, wurde eine Versuchsreihe über die Enantiomer-Selektivität der Acetalisierungsreaktion durchgeführt, wobei einerseits C_b systematisch mit elektronenabziehenden Substituenten versehen und andererseits der Arylrest variiert wurde, um auch den Einfluß dessen Größe zu studieren.

Ergebnisse und Diskussion

Herstellung der Verbindungen

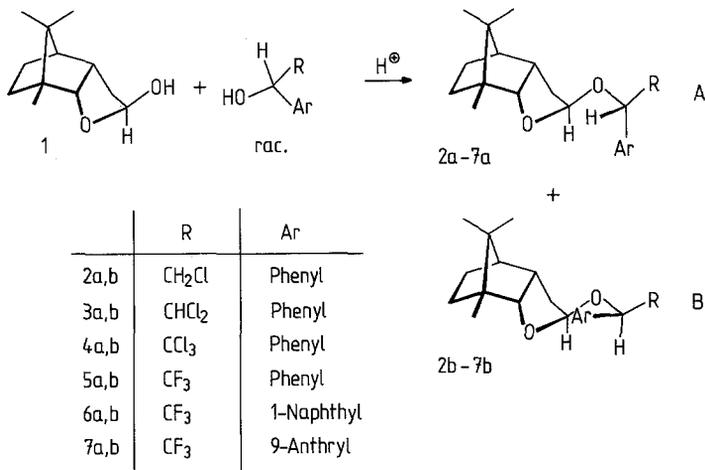
Die einzelnen Diastereomerenpaare wurden gemäß Schema 1 in üblicher Weise durch sauer katalysierte Acetalisierung von $MBF-OH$ mit 2 mol des racemischen Alkohols hergestellt und durch Säulenchromatographie getrennt.

Enantiomer-Selektivität

Die beobachteten Selektivitäten variieren nur leicht zwischen 41% und 31% in der erwarteten Richtung und sind somit von der Halogensubstitu-

tion der C_bX_3 -Gruppe fast unabhängig. (In anderen Fällen wurden bei Variation des Restes C_bX_3 bereits Selektivitäten bis zu 76% Diastereomeren-Überschuß gefunden^{3a}). Auch die Variation des Arylrestes brachte keinen nennenswerten Einfluß.

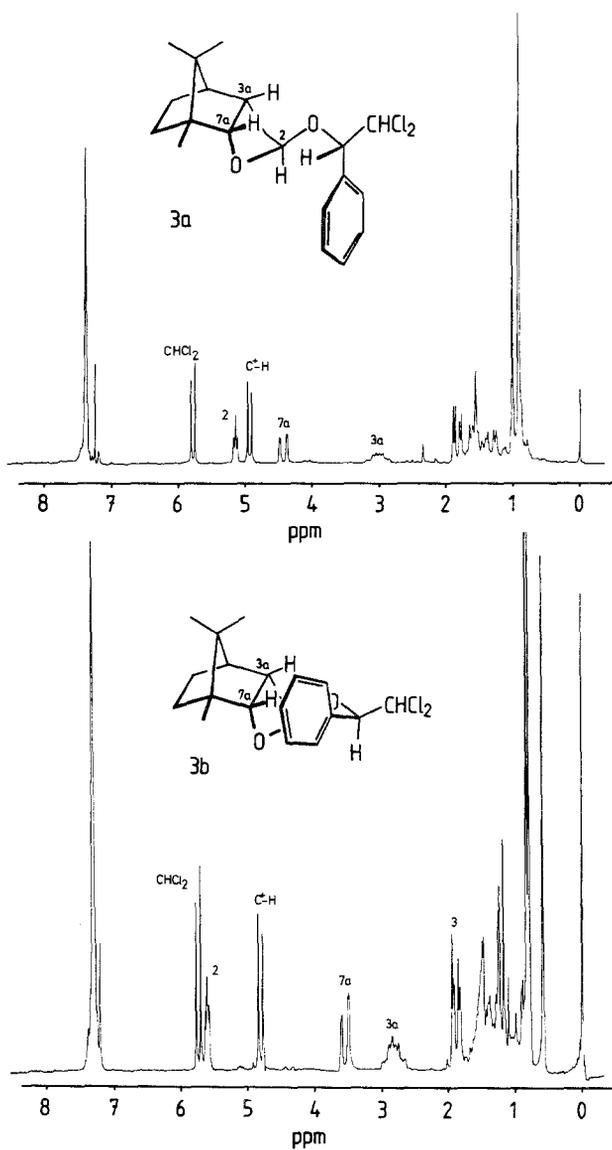
Schema 1



Ein besonders angenehmer Effekt bei der Verwendung enantiomerenreiner Lactole bei der Racemattrennung bzw. bei der asymmetrischen Synthese sind die häufig ganz beträchtlichen Verschiebungsunterschiede der Signallagen der Protonen-Resonanzen, wie die Musterspektren von **3a** und **3b** zeigen (Abb. 3). Auch bei sämtlichen in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Diastereomerenpaaren wurden solche auf Shielding-Effekten beruhende Unterschiede festgestellt.

Als die für die Zuordnung charakteristischen Werte konnten nunmehr zusätzlich zu den Protonen am C-2 und C-7a der Schutzgruppe das Proton am asymmetrischen Kohlenstoff des Alkoholrestes sowie die Methylgruppen des Bornangerüsts herangezogen werden. Die Verschiebungsunterschiede sind vor allem auf Shielding- bzw. Deshielding-Effekte des aromatischen Ringes zurückzuführen; Abb. 4 soll dies verdeutlichen.

Bei sämtlichen beobachteten Diastereomerenpaaren wird nicht nur bei den betrachteten Signallagen eine Konsistenz mit den auf Grund der Regel auf Basis der Konformation B vorhergesagten Werte gefunden, sondern auch — wenn auch in weniger ausgeprägter Form — eine Konsistenz der übrigen Protonen sowie einiger ^{13}C -Lagen beobachtet werden. Besonders auffällig ist der eindeutige Zusammenhang, der

Abb. 3. ¹H-NMR-Spektren von **3a** und **3b**

zwischen Art und Umfang der Halogensubstitution an der Methylgruppe und dem Ausmaß der Unterschiede in der chemischen Verschiebung besteht.

Es zeigt sich bei den B-Produkten ein bemerkenswerter linearer Zusammenhang (Abb. 5 a) zwischen Größe des Substituenten und der Stärke der Shielding- und Deshielding-Effekte. Als Maß für die Größe des C_bX_3 -Restes haben wir zunächst die unter Verwendung der *van-der-*

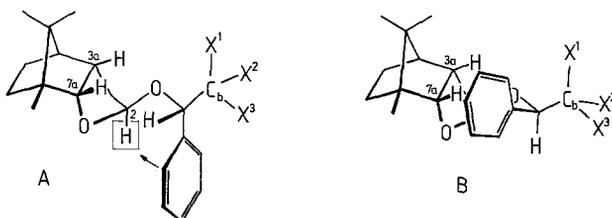


Abb. 4. Shielding-Effekte durch den Phenylrest

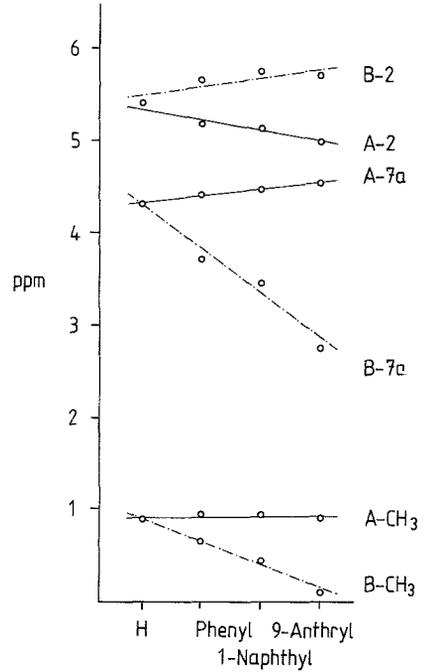
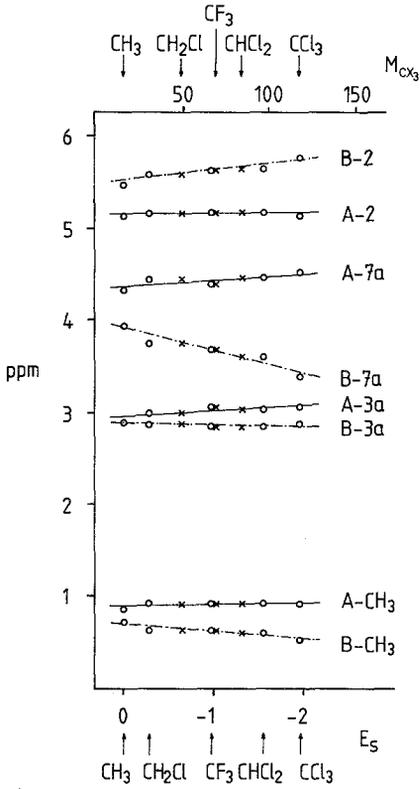
Waals-Radien nach *Charton*⁴ berechneten sterischen Parameter E_s herangezogen (o-Meßpunkte). Es hat sich aber gezeigt, daß bei Verwendung der Gruppenmassen die Linearität noch besser erfüllt ist (x-Meßpunkte).

Keinen nennenswerten Einfluß auf die Shielding-Effekte zeigte hingegen die Elektronegativität des C_bX_3 -Substituenten. So liegt die Trifluormethyl-Gruppe als elektronegativster der untersuchten Substituenten nach den spektroskopischen Daten sowohl im Protonen- als auch im ^{13}C -Resonanzspektrum zwischen Chlormethyl- und Dichlormethyl-Gruppe.

Interpretation

Wie erwartet zeigen die Kernresonanz-Spektren (sowohl ^{13}C als auch Protonen) der A-Produkte eine wesentlich geringere Varianz in den Verschiebungen als die B-Produkte, da die Einstellung der „ideal“ gestaffelten Anordnung durch die räumliche Größe der C_bX_3 -Gruppe kaum beeinflusst ist. Hingegen wird bei den Verbindungen vom Typ B mit zunehmender Größe des „bulky“ Substituenten eine verstärkte Abschirmung des Protons an C-7 a und der Methylgruppe des Bornangerüsts mit kleinstem δ -Wert beobachtet (Abb. 5 a). Das könnte auf einer weiter eingeschränkten Drehbarkeit um die O—C*-Bindung beruhen. Gleichzeitig wird das Proton an C-2 entschirmt. Dieser Befund wird auch durch eine Abnahme des γ -Effektes im ^{13}C -NMR-Spektrum gestützt (Abb. 5 c).

Die Variation des Aromaten dürfte keinen bedeutenden Einfluß auf die Konformation haben. Im 1H -NMR-Spektrum sind zwar dramatische



b)

a)

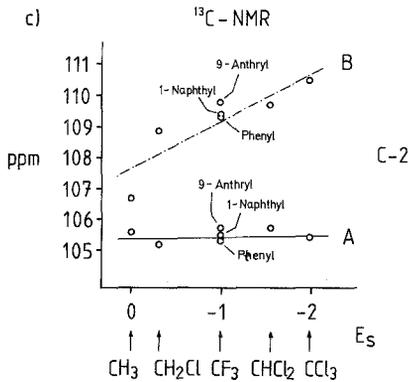


Abb. 5. Substituentenabhängigkeit der chemischen Verschiebungen

Änderungen in den δ -Werten zu beobachten (Abb. 5b, in allen Fällen ist $C_bX_3 = C_bF_3$), doch sind diese eher auf die unterschiedlichen Shielding-Effekte der Aromaten als auf eine Konformationsänderung zurückzuführen. Im ^{13}C -Spektrum hingegen ist eine Veränderung des γ -Effektes bei C-2 (Abb. 5c), die von der Größe des Aromaten abhängig ist, kaum zu erkennen.

Neben C-2, das im ^{13}C -Spektrum die stärkste Abhängigkeit von der Konformation zeigt, sind auch die Lagen von C-8, C-3 und der Methylgruppe an C-7 charakteristisch für den A- bzw. B-Typ der Diastereomeren. Im Falle von C-8 und 7-CH₃ läßt sich dies auf eine verstärkte Abschirmung durch den Aromaten, im Falle von C-3 auf eine schwächere Abschirmung durch den Halomethyl-Rest infolge der Rotation des Carbinol-Restes zurückführen. Diese Werte zeigen jedoch eine deutlich schwächere Abhängigkeit vom Ausmaß der Halogensubstitution.

Zusammenfassung

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen läßt sich folgendes sagen:

1. Die Anwendung der Regel zur Konfigurationsbestimmung war in sämtlichen untersuchten Fällen, sowohl in Hinblick auf den Parameter der Enantiomer-Selektivität, als auch in Hinblick auf die Signallagen der Protonen- und ^{13}C -Resonanz-Spektren berechtigt.

2. Veränderungen der Elektronegativität des raumerfüllenden (= bulky) Restes haben einen ebenso geringen Einfluß auf enantiomere Selektivität wie die räumliche Ausdehnung des Arylrestes. Die entscheidenden Faktoren für die Anwendbarkeit der Regel liegen offenbar in der dreidimensionalen räumlichen Anordnung des „bulky“-Restes und im ebenen Bau des pl-Restes, welcher im Falle des stabileren Diastereomers die Besetzung einer Position in der „ideal“ gestaffelten Anordnung erlaubt.

3. Eindeutige lineare Zusammenhänge über einen breiten Bereich der untersuchten Spektren lassen auf eine stark definierte Ordnung der in Lösung bevorzugten Konformation schließen und machen wahrscheinlich, daß die bei der Anwendung der Regel angenommene ideale Konformation — mit den angeführten Einschränkungen — auch in allen Fällen der bevorzugten Konformation entspricht.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte nach *Kofler*, nicht korrigiert. Elementaranalysen: Sämtliche Elementaranalysen wurden am Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Dr. *J. Zak* angefertigt. 90-MHz- 1H -NMR-Spektren und 22.5-MHz- ^{13}C -NMR-Spektren:

Joel FX 90 Q; δ -Werte in ppm, *TMS* als interner Standard. Polarimetrie: Perkin-Elmer 241; Messungen in einer 10-cm-Mikrozelle. Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Aluminiumfolien oder DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm (Merck); Sichtbarmachung: UV bzw. Besprühen mit Chromschwefelsäure und Erwärmen der Platten. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel feinst, Korngröße 0.04–0.063 mm (Fa. Merck) unter leichtem Überdruck⁵; triethylaminimprägniertes Kieselgel: Kieselgel feinst wurde in Petrolether/Ether/Triethylamin (10/3/1) aufgeschlämmt, abgenutscht, in Ether digeriert, nochmals abgenutscht und getrocknet; alle Lösungsmittel für die Chromatographie wurden über Natriumhydrid destilliert. *MBF* = [3a*S*-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl.

Acetalisierung, allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine 5% Lösung von *MBFOH* (1) und racemischem Alkohol (2 Äquivalente) in wasserfreiem Dichlormethan wurde nach Zugabe katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (Monohydrat) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Natriumsulfat zugegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben, filtriert und eingedampft.

Diastereomerentrennung

Zunächst wurde überschüssiger Alkohol durch SC abgetrennt (imprägniertes Kieselgel, Eluens: Petrolether/Ether 20 : 1, Verhältnis Kieselgel/Substanz 10 : 1). Die Diastereomerentrennung erfolgte ebenfalls durch SC (imprägniertes Kieselgel, Eluens: Petrolether/Ether 100 : 1, Verhältnis Kieselgel/Substanz 100 : 1). Mischfraktionen wurden ein weiteres Mal aufgetrennt.

	<i>R</i>	<i>Ar</i>	%Th. ⁶	% d. e. (NMR)
	CH ₃ ¹	Phenyl	88	36
2 a, b	CH ₂ Cl	Phenyl	76	36
3 a, b	CHCl ₂	Phenyl	52	42
4 a, b	CCl ₃	Phenyl	72	41
5 a, b	CCF ₃	Phenyl	69	35
6 a, b	CCF ₃	1-Naphthyl	70	37
7 a, b	CCF ₃	9-Anthryl	79	31

Methanolyse der Acetale, allgemeine Arbeitsvorschrift

1 mmol Acetal wurde in 10 ml Methanol gelöst, 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat und Natriumsulfat versetzt, filtriert und eingedampft (zur Stabilisierung wurde ein Tropfen Triethylamin zugesetzt). Das Rohgemisch wurde mittels SC gereinigt (5 g Kieselgel, Eluens Petrolether/Ether 10 : 1 bis reiner Ether). Zuerst wurde *MBFOCH*₃ und anschließend der reine Alkohol eluiert.

[2*R*-(2 α (*S*^{*}),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(2-Chlor-1-phenylethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**2 a**)

Zuerst eluiertes Produkt, farbloses Öl, Sdp. 90–105 °C/0.01 Torr (Luftbad). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.33 (s; 5 H, Aromaten-H), 5.17 (t, *J* = 3 Hz; 1 H, 2-CH), 4.86 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 7.1 Hz; 1 H, O—CH—Ph), 4.44 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J*

= 9.1 Hz; 1 H, 7a-CH), 3.63, 3.61 [AB-X, $J(AX) = 5.7$ Hz, $J(BX) = 7.1$ Hz; 2 H, CH₂Cl], 3.21—2.78 (m; 1 H, 3a-CH), 1.9—1.1 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.01 (s; 3 H, CH₃), 0.91 (s; 6 H, CH₃). ¹³C-NMR: $\delta = 138.8$ [s; C(Ph)-1], 128.2 [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 128.0 [d; C(Ph)-4], 126.9 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 105.2 (d; C-2), 89.3 (d; C-7a), 76.3 (d; C-1'), 52.4 (s; C-7), 48.3 (s; C-8), 48.1 (t; CH₂Cl), 47.1 (d; C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.8 (q; 8-CH₃), 20.3 (t; C-5), 18.6 (q; 8-CH₃), 14.6 (q; 7-CH₃).

C₂₀H₂₇ClO₂ (334.89). Ber. C 71.73 H 8.13.

Gef. C 71.49 H 8.14.

[2*R*-(2 α (*R**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(2-Chlor-1-phenylethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**2b**)

Später eluiertes Produkt, farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.32$ (s; 5 H, Aromaten-H), 5.58 (t, $J = 2.9$ Hz; 1 H, 2-CH), 4.75 (t, $J = 6.1$ Hz; 1 H, O—CH—Ph), 3.75 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 1.4$ Hz; 1 H, 7a-CH), 3.66 (d, $J = 6.1$ Hz; 2 H, CH₂Cl), 3.11—2.59 (m; 1 H, 3a-CH), 1.98—1.05 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.84 (s; 3 H, CH₃), 0.63 (s; 6 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 140.4$ [s; C(Ph)-1], 128.1 [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 127.7 [d; C(Ph)-4], 126.5 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 108.9 (d; C-2), 89.6 (d; C-7a), 78.2 (d; C-1'), 52.4 (s; C-7), 48.2 (s; C-8), 48 (d, CH₂Cl), 47.3 (d; C-4), 39.9 (d; C-3a), 32.5 (t; C-3), 26.3 (t; C-6), 20.8* (q; 8-CH₃), 20.5* (t; C-5), 18.6* (q; 8-CH₃), 14.4 (q; 7-CH₃).

[2*R*-(2 α (*S**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(2,2-Dichlor-1-phenylethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**3a**)

Zuerst eluiertes Produkt, farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.38$ (s; 5 H, Aromaten-H), 5.80 (d, $J = 5.5$ Hz; 1 H, CHCl₂), 5.17 (t, $J = 2.8$ Hz; 1 H, 2-CH), 4.95 (d, $J = 5.5$ Hz; 1 H, O—CH—Ph), 4.45 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 1$ Hz; 1 H, 7a-CH), 3.27—2.79 (m; 1 H, 3a-CH), 1.92—1.05 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.01 (s; 3 H, CH₃), 0.92 (s; 3 H, CH₃), 0.91 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 135.8$ [s; C(Ph)-1], 128.6 [d; C(Ph)-4], 128.4 [d; C(Ph)-5, C(Ph)-3], 128 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 105.7 (d; C-2), 89.8 (d; C-7a), 80.2 (d; C-1'), 74.3 (d; C-2'), 52.6 (s; C-7), 48.3 (s; C-8), 47.1 (d; C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.8 (q; 8-CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.6 (q; 8-CH₃), 14.7 (q; 7-CH₃).

Methanolylse: Aus 342 mg **3a** wurden 168 mg (95% Th.) [*S*]- α -(Dichlormethyl)benzolmethanol⁷ erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 23.3^\circ$ ($c = 1.68$ in Dichlormethan).

[2*R*-(2 α (*R**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(2,2-Dichlor-1-phenylethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**3b**)

Später eluiertes Produkt, farblose Kristalle, Schmp. 54—56.5 °C (aus Methanol/Wasser 10:1). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.34$ (s; 5 H, Aromaten-H), 5.78 (d, $J = 5.9$ Hz; 1 H, CHCl₂), 5.65 (t, $J = 2.4$ Hz; 1 H, 2-CH), 4.86 (d, $J = 5.9$ Hz; 1 H, O—CH—Ph), 3.59 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz; 1 H, 7a-CH), 3.05—2.63 (m; 1 H, 3a-CH), 1.99—0.90 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.84 (s; 3 H, CH₃), 0.80 (s; 3 H, CH₃), 0.59 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR: (CDCl₃): $\delta = 138.2$ [s; C(Ph)-1], 128.1 [d; C(Ph)-4], 127.8 [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 127.5 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 109.7 (d; C-2), 89.7 (d; C-7a), 82.1 (d; C-1'), 74.5 (d; CHCl₂), 52.5 (s; C-7), 48 (s; C-8), 47.1 (d; C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.5 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.8 (q; 8-CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.4 (q; 8-CH₃), 14.2 (q; 7-CH₃).

C₂₀H₂₆Cl₂O₂ (369.34). Ber. C 65.04 H 7.10.

Gef. C 65.28 H 7.10.

[2R-(2 α (S),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Phenyl-2,2,2-trichlorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (4a)*

Zuerst eluiertes Produkt, farblose Kristalle: Schmp. 112—116 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.66—7.24 (m; 5 H, Aromaten-H), 5.19 (s; 1 H, O—CH—Ph), 5.13 (t, J = 2.5 Hz; 2-CH), 4.50 (d, breit, J = 9.7 Hz; 1 H, 7a-H), 3.25—2.85 (m; 1 H, 3a-H), 1.95—1.1 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.00 (s; 3 H, CH₃), 0.92 (s; 3 H, CH₃), 0.90 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 134 [s; C(Ph)-1], 130.4 [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 129.2 [d; C(Ph)-4], 127.7 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 105.4 (d; C-2), 101 (s; CCl₃), 90.3 (d; C-7a), 85.1 (d; C-1'), 52.8 (s; C-7), 48.4 (s; C-8), 47.1 (d; C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.9 (q; 8-CH₃), 20.5 (t; C-5), 18.7 (q; 8-CH₃), 14.7 (q; 7-CH₃).

Methanolyse: Aus 520 mg **4a** wurden 280 mg [*S*]- α -(Trichlormethyl)benzolmethanol (96% Th.) erhalten: farbloses Öl [α]_D²⁰ = 33.2° (c = 2.90 in Dichlormethan) Lit.⁸: [α]_D²⁵ = 38° (c = 5.0 in Ethanol).

[2R-(2 α (R),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Phenyl-2,2,2-trichlorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (4b)*

Später eluiertes Produkt, kristallisierendes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.65—7.24 (m; 5 H, Aromaten-H), 5.75 (d, breit, J = 3.2 Hz; 1 H, 2-CH), 5.13 (s; 1 H, O—CH—Ph), 3.37 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1 Hz; 1 H, 7a-H), 3.08—2.66 (m; 1 H, 3a-H), 2.05—1.1 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.83 (s; 3 H, CH₃), 0.76 (s; 3 H, CH₃), 0.51 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 136.6 [s; C(Ph)-1], 129.3 [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 128.4 [d; C(Ph)-4], 127.2 [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 110.5 (d; C-2), 101.7 (s; CCl₃), 89.8 (d; C-7a), 87.1 (d; C-1'), 52.6 (s; C-7), 47.8 (s; C-8), 47.1 (d; C-4), 39.7 (d; C-3a), 32.5 (t; C-3), 26.1 (t; C-6), 20.7 (q; 8-CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.4 (q; 8-CH₃), 14.1 (q; 7-CH₃).

[2R-(2 α (S),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Phenyl-2,2,2-trifluorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (5a)*

Zuerst eluiertes Produkt, farbloses Öl, Sdp. 100 °C/0.01 Torr (Luftbad). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.37 (s; 5 H, Aromaten-H), 5.16 (t, J = 3 Hz; 1 H, 2-CH), 5.03 [q, J (HF) = 6.6 Hz; 1 H, O—CH—Ph], 4.38 (d, breit, J = 9 Hz; 1 H, 7a-CH), 3.24—2.75 (m; 1 H, 3a-CH), 1.84 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.8 Hz, 2 H, 3-CH₂), 1.73—1.05 (m; 5 H, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.00 (s; 3 H, CH₃), 0.91 (s; 6 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 132.7 [s; C(Ph)-1], 129.2 [d; C(Ph)-4], 128.6* [d; C(Ph)-3, C(Ph)-5], 128.4* [d; C(Ph)-2, C(Ph)-6], 124.1 [q, J (CF) = 278 Hz; CF₃], 105.3 (d; C-2), 90 (d; C-7a), 74 [dq, J (CF) = 31 Hz; C-1'], 52.8 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.3 (d; C-4), 39.9 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.3 (t; C-6), 20.8 (q; 8-CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.6 (q; 8-CH₃), 14.7 (q; 7-CH₃).

C₂₀H₂₅F₃O₂ (354.42). Ber. C 67.78 H 7.11.
Gef. C 67.73 H 7.04.

[2R-(2 α (R),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Phenyl-2,2,2-trifluorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (5b)*

Später eluiertes Produkt, kristallisierendes Öl, Sdp. 100 °C/0.01 Torr (Luftbad). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.37 (s; 5 H, Aromaten-H), 5.63 (t, J = 2.5 Hz; 1 H, 2-CH), 4.95 [q, J (HF) = 7.1 Hz; 1 H, O—CH—Ph], 3.68 (dd, J = 9.7 Hz, J = 2.8 Hz; 1 H, 7a-CH), 3.06—2.64 (m; 1 H, 3a-CH), 1.91 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.8 Hz; 2 H, 3-CH₂), 1.73—0.96 (m; 5 H, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.85 (s; 3 H, CH₃), 0.81 (s; 3 H, CH₃), 0.63 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 134.5 [s;

C(*Ph*)-1], 128.6 [d; C(*Ph*)-4], 128* [d; C(*Ph*)-3, C(*Ph*)-5], 127.6* [d; C(*Ph*)-2, C(*Ph*)-6], 124.5 [q, $J(\text{CF}) = 282 \text{ Hz}$; CF_3], 109.3 (d; C-2), 90 (d; C-7a), 75 [dq, $J(\text{CF}) = 31 \text{ Hz}$; C-1'], 52.6 (s; C-7), 48.2 (s; C-8), 47.2 (d; C-4), 39.7 (d; C-3a), 32.5 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.7 (q; 8- CH_3), 20.4 (t; C-5), 18.4 (q; 8- CH_3), 14.3 (q; 7- CH_3).

Methanolyse: Aus 61 mg **5b** wurden 24 mg (80% Th.) [*R*]- α -(Trifluormethyl)-benzolz-methanol erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13^\circ$ ($c = 0.2$ in Chloroform) Lit.⁹: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -31.9^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_2$ (354.42). Ber. C 67.78 H 7.11.

Gef. C 67.93 H 7.16.

[2*R*-(2 α (*S**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Naphth-1-yl-2,2,2-trifluorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**6a**)

Zuerst eluiertes Produkt, farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 8.27\text{--}7.40$ (m; 7 H, Aromaten-H), 5.82 [q, $J(\text{HF}) = 7 \text{ Hz}$; 1 H, O—CH—Ar], 5.12 (dd, $J = 4 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$; 1 H, 2-CH), 4.44 (d breit, $J = 9.8 \text{ Hz}$; 1 H, 7a-CH), 3.25—2.85 (m; 1 H, 3a-CH), 1.95—1.76 (m; 2 H, 3- CH_2), 1.73—1.15 (m; 5 H, 4-CH, 5- CH_2 , 6- CH_2), 1.03 (s; 3 H, CH_3), 0.93 (s; 6 H, CH_3). ¹³C-NMR (CDCl_3): $\delta = 133.8, 132.2, 129.9, 128.7, 127.4, 126.5, 125.7, 125.1, 123.5$ (Aromaten-C), 124.7 [q, $J(\text{CF}) = 280 \text{ Hz}$; CF_3], 105.5 (d; C-2), 90.2 (d; C-7a), 71 [dq, $J(\text{CF}) = 32 \text{ Hz}$; C-1'], 52.7 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.3 (d; C-4), 39.9 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.3 (t; C-6), 20.8 (q; 8- CH_3), 20.4 (t; C-5), 18.6 (q; 8- CH_3), 14.7 (q; 7- CH_3).

Methanolyse: Aus 1.08 g **6a** wurden 570 mg [*S*]- α -(Trifluormethyl)-1-naphthalinmethanol (94% Th.) erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.2^\circ$ ($c = 0.81$ in Dichlormethan) Lit.¹⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 26^\circ$ ($c = 5.1$ in Ethanol).

[2*R*-(2 α (*R**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Naphth-1-yl-2,2,2-trifluorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**6b**)

Später eluiertes Produkt, farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 8.33\text{--}7.37$ (m; 7 H, Aromaten-H), 5.77 [q, $J(\text{HF}) = 6.8 \text{ Hz}$; 1 H, O—CH—Ar], 5.73 (m; 1 H, 2-CH), 3.43 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$; 1 H, 7a-CH), 3.01—2.56 (m; 1 H, 3a-CH), 1.94 (m; 2 H, 3- CH_2), 1.73—0.83 (m; 5 H, 4-CH, 5- CH_2 , 6- CH_2), 0.79 (s; 3 H, CH_3), 0.65 (s; 3 H, CH_3), 0.42 (s; 3 H, CH_3). ¹³C-NMR (CDCl_3): $\delta = 133.6, 131.1, 130.6, 129.4, 128.7, 126.7, 126.2, 125.5, 124.9, 123.5$ (Aromaten-C), 109.4 (d; C-2), 90.2 (d; C-7a), 71.9 [dq, $J(\text{CF}) = 31 \text{ Hz}$; C-1'], 52.6 (s; C-7), 48.1 (s; C-8), 47.2 (d; C-4), 39.7 (d; C-3a), 32.7 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.8 (q; 8- CH_3), 20.4 (t; C-5), 18.4 (q; 8- CH_3), 14.1 (q; 7- CH_3).

Methanolyse: Aus 400 mg **6b** wurden 188 mg [*R*]- α -(Trifluormethyl)-1-naphthalinmethanol (84% d. Th.) erhalten: farblose Kristalle $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.9^\circ$ ($c = 1.8$ in Ethanol) Lit.¹⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26^\circ$ ($c = 5.1$ in Ethanol).

Im Falle von **7a** bzw. **7b** konnte durch SC nur eine Anreicherung der Diastereomeren erreicht werden. Doch gelang es durch Kristallisation aus Methanol **7a** rein zu erhalten:

[2*R*-(2 α (*S**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-(1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (**7a**)

Zuerst eluiertes Produkt, farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 150—156 °C. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 9.03\text{--}7.34$ (m; 9 H, Aromaten-H), 6.66 [q, $J(\text{HF}) = 8.4 \text{ Hz}$; 1 H, O—CH—Ar], 4.97 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$; 1 H, 2-CH), 4.52 (dd, $J = 8.9 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$; 1 H, 7a-CH), 3.33—2.88 (m; 1 H, 3a-CH), 1.91—1.12 (m;

7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₃), 1.01 (s; 3 H, CH₃), 0.92 (s; 3 H, CH₃), 0.87 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 131.0, 130.5, 129.3, 128.8, 127, 125.7, 124.9, 124.7, 122.9 (Aromaten-C), 105.7 (d; C-2), 90.2 (d; C-7a), 71.1 [dq; J(CF) = 33 Hz; C-1'], 52.8 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.2 (d; C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.9 (q; 8-CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.7 (q; 8-CH₃), 14.8 (q; 7-CH₃).

[2*R*-(2α(*R**),3αα,4α,7α,7α)]-2-(1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluoroethoxy)octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (7b)

Später eluiertes Produkt, Öl als Gemisch mit 7a. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.03—7.30 (m; 9 H, Aromaten-H), 6.57 [q, J(HF) = 10 Hz; 1 H, O—CH—Ar], 5.69 (d, J = 3.7 Hz; 1 H, 2-CH), 3.27—2.83 (m; 1 H, 3a-CH), 2.73 (d, breit, J = 9 Hz; 1 H, 7a-CH), 2.02—1 (m; 7 H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.63 (s; 3 H, CH₃), 0.26 (s; 3 H, CH₃), 0.07 (s; 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 132.3—122.4 (Aromaten-C), 109.8 (d; C-2), 89.9 (d; C-7a), 72.6 [dq, J(CF) = 32 Hz; C-1'], 52.2 (s; C-7), 47.5 (s; C-8), 46.8 (d; C-4), 39.3 (d; C-3a), 32.6 (t; C-3), 25.8 (t; C-6), 20.4* (C-5), 20.2* (8-CH₃), 17.7 (q; 8-CH₃), 13.6 (q; 7-CH₃).

Literatur

- ¹ a) *Noe C. R.*, Chem. Ber. **115**, 1591 (1982). b) *Noe C. R.*, *Knollmüller M.*, *Wagner E.*, *Völlenklee H.*, Chem. Ber., im Druck.
- ² *Kirby A. J.*, The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, S. 20 ff. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1983.
- ³ a) Acetal mit Ar = Phenyl, X¹ = H, X² = OH und X³ = Phenyl: *Noe C. R.*, *Knollmüller M.*, *Steinbauer G.*, *Völlenklee H.*, Chem. Ber., im Druck. b) Acetal des homologen 6-Ringlactols mit Ar = Phenyl, X¹ = X² = X³ = H: *Noe C. R.*, *Knollmüller M.*, *Wagner E.*, *Völlenklee H.*, Chem. Ber., im Druck.
- ⁴ *Charton M.*, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 615 (1969).
- ⁵ *Still W. C.*, *Kahn M.*, *Mitra A.*, J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).
- ⁶ Ausbeuten nicht optimiert.
- ⁷ Die Absolutkonfiguration des Alkohols wurde auf Grund des (+)-Drehwertes [alle untersuchten Alkohole der A-Acetale weisen einen (+)-Drehwert auf], der bevorzugten Acetalisierung und der Konsistenz der beobachteten Verschiebungen in Protonen- (7a-H im bevorzugt gebildeten Acetal bei tieferem Feld, 2-H bei höherem Feld) und ¹³C-Kernresonanzspektren getroffen.
- ⁸ *Reeve W.*, *Bianchi R. J.*, *McKee J. R.*, J. Org. Chem. **40**, 339 (1975).
- ⁹ a) *Feigl D. M.*, *Mosher H. S.*, J. Org. Chem. **33**, 4242 (1968). b) *Peters H. M.*, *Feigl D. M.*, *Mosher H. S.*, J. Org. Chem. **33**, 4245 (1968).
- ¹⁰ *Pirkle W. H.*, *Hoekstra M. S.*, J. Org. Chem. **39**, 3904 (1974).