

lungen der funktionellen Gruppen einstellen. Die Reversibilität aller Teilschritte (Schema 2) ermöglicht es auch, ausgehend von bezüglich der Anteile funktioneller Gruppen (Ester, Amid, Nitrit) unterschiedlichen Polymeren zu chemisch einheitlicheren Verbindungen zu gelangen.

Im Hinblick auf die Synthese von ausschließlich Nitril als funktionelle Gruppe enthaltenden Polymeren legen es die Ergebnisse nahe, die Reaktion im Gegenstrom von reinem fluidem NH_3 durchzuführen oder das entstehende Wasser kontinuierlich aus dem System zu entfernen. Erwartungsgemäß zeigte es sich, daß bei erneuter Reaktion des in einer ersten Umsetzung erhaltenen Produkts mit fluidem NH_3 der Gehalt an Nitrilgruppen ansteigt. Für technische Zwecke sind die Reaktionszeiten (Abb. 1 und 2) zu lang. Es bietet sich an, die Umsetzung durch noch höhere Temperatur oder durch den Einsatz von Katalysatoren zu beschleunigen. Die Reaktionsgeschwindigkeit sollte auch bei Verwendung von Ethen/Acrylester-Copolymeren mit noch kleinerer Estergruppe ansteigen. In weiteren polymeranalogen Umsetzungen sollen auch Ausgangsverbindungen mit höherem Estergehalt eingesetzt werden, und es sollen größere Produktmengen hergestellt werden, um eine umfassendere Beurteilung der jeweiligen Produkteigenschaften zu ermöglichen.

Eingegangen am 20. Juni 1991 [Z 4735]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] W. Obrecht, H. Buding, U. Eisele, Z. Szentivanyi, J. Thörmer, *Angew. Makromol. Chem.* 145/146 (1986) 161.
- [2] R. F. Uschold, J. B. Finlay, *Appl. Polym. Symp.* 25 (1974) 205.
- [3] M. Buback, B. Huckestein, U. Leinhos, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 8 (1987) 473; M. Buback, *Chem. Ind. (Düsseldorf)* 8 (1988) 44.
- [4] H. Brackemann, M. Buback, *Makromol. Chem.* 190 (1989) 3073; *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 10 (1989) 283.
- [5] H. Brackemann, *Dissertation*, Göttingen 1989.
- [6] M. Buback, J. Schweer, *Z. Phys. Chem. (Münich)* 161 (1989) 153; M. Buback, B. Degener, B. Huckestein, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 10 (1989) 311; M. Buback, *Makromol. Chem.* 191 (1990) 1575.
- [7] H. D. Anspon, US 3 337 517 (1967), Gulf Research & Development Company.
- [8] G. Beau de Lomené, A. Armenaud, G. Houssard, J.-F. Boissel, M. de Haas, FR 1 501 193 (1967), Gulf Oil Corporation.

Stereoselektive Synthese von cyclischen Hydroxyalkyl-Dipeptidisosteren über metallierte *N,N*-Dialkylcarbamidsäure-2-alkenylester **

Von Rudolf Hanko*, Klaus Rabe, Robert Dally und Dieter Hoppe*

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

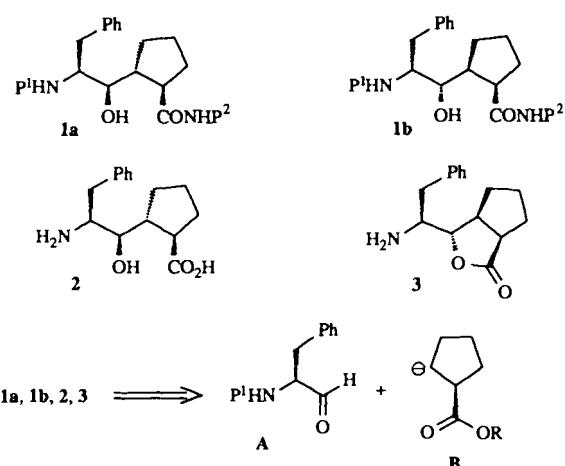
Peptidisostere¹⁾, in denen die Amidbindung durch eine hydrolysestabile Einheit ersetzt ist, sind von wachsender Bedeutung für die medizinische Chemie und im Besonderen für die Entwicklung von Proteaseinhibitoren^[2]. Hydroxyalkylisostere^[3] haben hierbei unser spezielles Interesse gefunden, da bekannt ist, daß diese Peptidisostere sehr wirksame Inhibitoren verschiedener Aspartylproteasen wie Renin^[4] oder

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dr. K. Rabe
Institut für Organische Chemie der Universität
Olshausenstraße 40 60, W-2300 Kiel

Dr. R. Hanko
Bayer AG, Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma
Postfach 101709 W-5600 Wuppertal 1

R. Dally
Miles Inc., 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (USA)

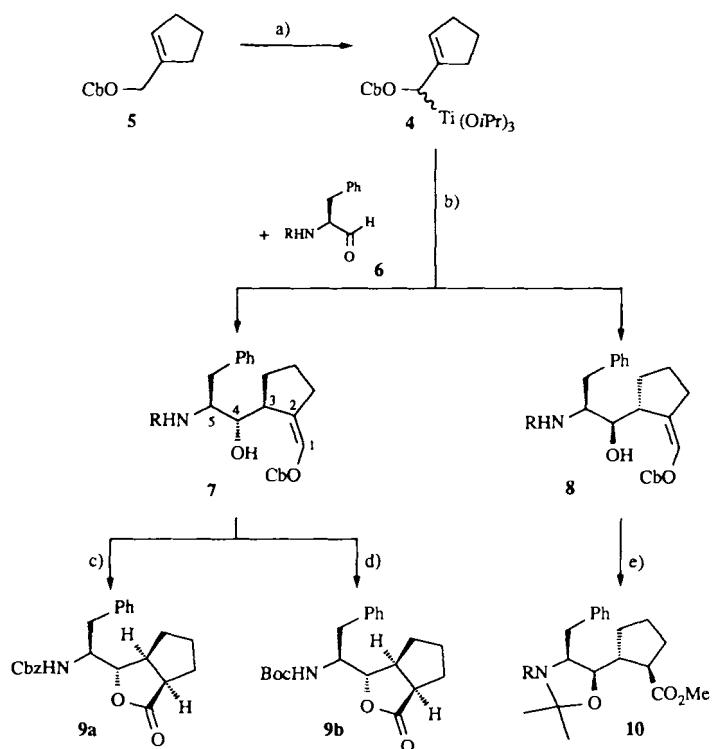
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Schema 1. P^1, P^2 = Schutzgruppen.

der HIV-Protease^[5] sind. Obwohl viele Strategien zur Synthese offenkettiger Isostere entwickelt wurden^[3, 6], gab es bisher keine Methode zur stereoselektiven Synthese cyclischer Derivate wie 1a und 1b^[5, 7] (Schema 1). Im folgenden beschreiben wir einen hochdiastereoselektiven Zugang zu den Zwischenstufen 2 und 3, die nach Umsetzung in die Derivate 1a und 1b den ersten stereoselektiven Weg zu Verbindungen der Struktur 1 eröffnen^[2, 7].

Wir vermuteten, daß die retrosynthetische Zerlegung von 2 und 3 zum Aminoaldehyd A und dem Homoenolat B eine hochkonvergente Synthese ermöglichen sollte. Da metallierte *N,N*-Dialkylcarbamidsäure-2-alkenylester leicht zugängliche und hoch anti-diastereoselektiv reagierende Synthese-



Schema 2. 6–8, 10: $\text{R} = \text{CO}_2\text{Bn}$ (Cbz) (a); CO_2iBu (Boc) (b). Cb = $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{iPr})_2$; P^1, P^2 = Schutzgruppen; Bn = Benzyl. a) 2.0 Äquiv. 5; 2.2 Äquiv. $n\text{BuLi-N,N',N',N'-Tetramethylethylenediamin}$ (TMEDA), Ether, 0.5 h bei -78°C ; 4.0 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$; b) 6, 0.5 h bei $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; 2 n HCl; c) 0.1 Äquiv. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, 2.0 Äquiv. MeSO_3H in MeOH, 15 h bei $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$; meta-Chlorperbenzoësäure (MCPBA), $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, CH_2Cl_2 [15a]; d) 2.0 Äquiv. $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF, 15 h bei $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$; 30 proz. $\text{H}_2\text{O}_2\text{-NaOH}$; Pyridinium-dichromat (PDC); e) siehe a)–d) in Schema 3; es wurde nur 8a in 10a überführt.

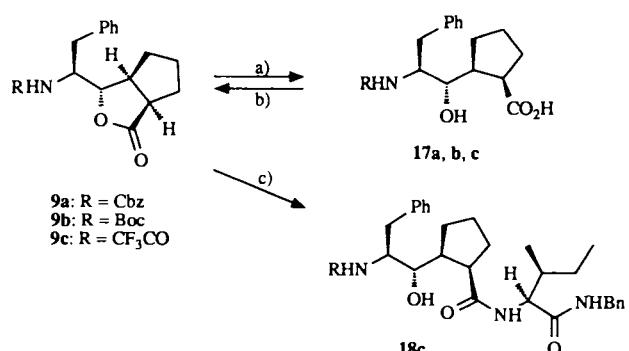
äquivalente für Homoenoate vom Typ **B** sind^[8], wurde die Umsetzung des (1-Cyclopentenyl)methyl-carbamats **4** mit geschützten Aminoaldehyden **6** geprüft (Schema 2). Das Carbamat **5** (2.0 Äquiv.) wurde hierzu in Ether lithiert, einem Metallaustausch mit Tetra(isopropoxy)titan unterworfen und mit Benzylloxycarbonyl(Cbz)- oder *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-(S)-phenylalaninal (**6a** bzw. **6b**)^[9] umgesetzt. Wie erwartet^[10] lieferte die Umsetzung in beiden Fällen ausschließlich die leicht trennbaren (1*Z*)-3,4-*anti*-Diastereomere^[11–13] **7a** und **8a** (23 % + 50 %) beziehungsweise **7b** und **8b** (42 % + 50 %). Diese entstehen aus der stereospezifischen reagenskontrollierten Addition beider Enantiomere des racemischen Allyltitanats^[8c].

Um die „Ψ-(S)-Konfiguration am C-2-Atom der von den Vorläufern **7** abstammenden Dipeptidostere zu erzeugen, ist die *cis*-Stellung der Substituenten am Cyclopentanring erforderlich, die durch Lactonierung gewährleistet wird. Die Quecksilber(II)-acetat-katalysierte Methanolysen^[15] der Verbindung **7a** sowie eine nachfolgende Grieco-Oxidation^[15b] liefert über die entsprechenden Lactolether das Cbz-geschützte γ-Lacton **9a**^[11, 12] (53 %). Die Reaktionssequenz war beim säurelabilen Boc-Derivat **7b** nicht erfolgreich, so daß dieses einer Hydroborierungs/Oxidations-Sequenz unterworfen wurde. Man erhält so das Lacton **9b**^[11, 12] (48 %) über die entsprechenden Lactole. Zur Sicherstellung der (2 *R*)-Konfiguration in den (3 *R*, 4 *R*, 5 *S*)-Diastereomeren von **8a** planten wir eine thermodynamisch gesteuerte Epimerisierung zu einem geeigneten *trans*-disubstituierten Cyclopentanderivat. Die Hydroborierung der *N,O*-Acetonide **11a, b**^[11, 12] verlief unter reduktiver Eliminierung der Carbamoyloxy-Gruppe und ergab jeweils ein Epimerengemisch der Alkohole **12a, b**^[11, 12] (Schema 3). Be-

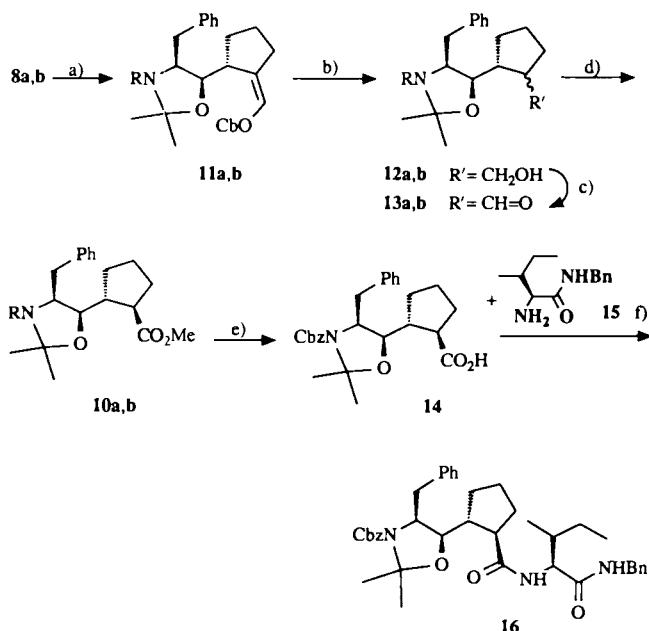
dem von *Lichtenthaler*^[16] ausgearbeiteten Verfahren in einer oxidativen Veresterung in die Methylester **10a** (39 %) und **10b** (50 %) überführt (Ausbeuten bezogen auf **11**). Ausgehend von den Aminoaldehyden **6a, b** sind auf diese Weise die geeignet geschützten (2 *R*, 3 *S*, 4 *S*, 5 *S*)- und (2 *R*, 3 *R*, 4 *R*, 5 *S*)-Diastereomere **9a, b** und **10a, b** der Dipeptidostere Ψ -Phe[CHOHCH]Pro in einer Gesamtausbeute von 12/20 % bzw. 16/23 % zugänglich; das Verfahren beinhaltet nur eine leicht ausführbare Diastereomerentrennung.

Das *trans*-Diastereomer **10a** wurde in die Säure **14a** überführt und durch Propanphosphonsäureanhydrid(PPA)-Kupplung mit (S)-Isoleucinbenzylamid **15**^[17] zum Tripeptidoster **16** (59 %)^[12] umgesetzt.

Cyclische Hydroxsäuren wie **17** haben – selbst bei Silylgeschützter Hydroxyfunktion – eine ausgeprägte Neigung zur Relactonisierung^[18], wodurch die Einbindung der Lactone **9** in Peptidsequenzen erschwert ist (Schema 4). Ein



Schema 4. a) LiOH, MeOH, H₂O; b) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl), NEt₃; c) AlMe₃, **15**, Cl₃CCH₃.



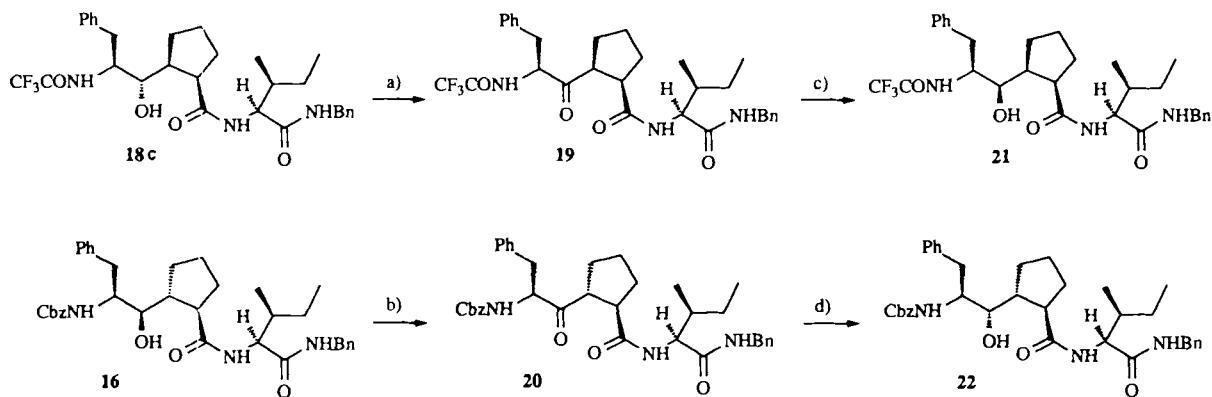
Schema 3. **8, 10, 11, 12, 13:** R = Cbz (**a**); Boc (**b**). a) 2.5 Äquiv. 2-Methoxypropen, kat. POCl₃, DMF, 15 h bei 0 °C → 20 °C; b) 2.0 Äquiv. BH₃, Me₂S, THF, 15 h bei 0 °C → 20 °C, 30 proz. wässrige H₂O₂/NaOH; c) PDC, CH₂Cl₂; d) 2.0 Äquiv. NaOMe, MeOH, 15 h bei 20 °C; e) 2.0 Äquiv. Br₂, 20.0 Äquiv. NaHCO₃, MeOH/H₂O, 5 h bei 0 °C → 20 °C [16]; f) LiOH, THF/MeOH

handelt man die durch PDC-Oxidation gewonnenen und ebenfalls als Epimerengemisch vorliegenden Aldehyde **13a** und **13b** mit Natriummethanolat in Methanol, entstehen die reinen *trans*-Diastereomere **13a** und **13b**. Diese wurden mit

möglicher Ausweg bestand in der Anwendung der Weinreb-Methode^[19], bei der Dialkylaluminiumamide als ringöffnende Reagentien eingesetzt werden. Soweit uns bekannt ist, wurde dieses Verfahren noch nicht auf Aminosäurederivate wie **15** als Aminkomponente übertragen. Unsere ersten Versuche, das Lacton **9c**^[20] mit (S)-Isoleucinbenzylamid in Gegenwart von 1.0 Äquiv. Trimethylaluminium in 1,1,1-Trichlorethan bei 40 °C/24 h umzusetzen, führten nicht zum erwünschten Produkt **18**; das Ausgangsmaterial wurde zu mehr als 90 % zurückgewonnen. Wird Trimethylaluminium im Überschuß eingesetzt, bildet sich **18c**^[12] mit 72 % Ausbeute (1 Äquiv. für jedes acide NH-Proton im Aminosäure- oder Lactonteil).

Diese Methode ist der erste Weg zu *cis*-substituierten cyclischen Hydroxyalkylisostenen^[7] des Typs **18** über die Ringöffnung der Lactone **9**. Zusammen mit der Homoaldol-Reaktion sind die *anti*-konfigurierten Spacer **18** und **16** auf diese Weise einfach zugänglich. Die entsprechenden *syn*-Addukte **21** und **22** wurden durch eine wirksame und stereoselektive Oxidations/Reduktions-Sequenz erhalten (Schema 5). Die Oxidation von **18c** unter Phasentransfer-Bedingungen^[25] lieferte mit 71 % Ausbeute das Keton **19**, das mit LiBH₄ in THF zum Hydroxyl-invertierten Isomeren **21** (69 %)^[12] reduziert wurde. Im 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum sowie dünnenschichtchromatographisch war das Diastereomer **18c** nicht nachweisbar. In ähnlicher Weise wurde **16** zum Keton **20** oxidiert (95 %). Die stereoselektive Reduktion von **20** zum Epimer **22**^[12] gelingt in diesem Fall nach drei Stunden Reaktionszeit mit 3.0 Äquiv. N-Selectrid in THF bei –40 °C mit 81 % Ausbeute (ohne eine nachweisbare Spur von **16**).

Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht die stereoselektive Synthese der vier Stereoisomeren **16**, **18c**, **21** und **22**,



Schema 5. a) 2.0 Äquiv. $K_2Cr_2O_7$, 0.1 Äquiv. Bu_4NHSO_4 in 30 proz. H_2SO_4 [21] in CH_2Cl_2 , 20 min bei 25 °C; b) 0.5 Äquiv. $K_2Cr_2O_7$, 0.1 Äquiv. Bu_4NHSO_4 in 30 proz. H_2SO_4 [22] in CH_2Cl_2 , 30 min bei 25 °C; c) 3.0 Äquiv. $LiBH_4$, THF [23], 2 h bei -78 °C; d) 3.0 Äquiv. N-Selectrid, THF [24], 3 h bei -40 °C.

die zur Ψ -Phe[CHOHCH]Pro-Gruppe gehören^[12, 26]. Ge- genwärtig untersuchen wir die Anwendbarkeit dieser Synthesesequenz auf Spacer von unterschiedlicher Ringgröße und unterschiedlichem Substitutionsmuster.

Arbeitsvorschrift

18c: Zu einer Suspension von 102 mg (300 μmol) **9c** in 200 μl 1,1,1-Trichlorethan (TCE) wurden bei 20 °C 150 μl einer 2 molaren $AlMe_3$ -Lösung in TCE gegeben. In einen trockenen Kolben, der eine Suspension von 132 mg (600 μmol) **15** in 150 μl TCE enthielt, gab man unter Argonatmosphäre 600 μl 2 M $AlMe_3$ in TCE. Das Reaktionsgefäß wurde 1 h auf 60 °C erwärmt und danach auf 20 °C gekühlt. Der Lacton/ $AlMe_3$ -Komplex wurde unter Röhren mit einer Spritze zugegeben und auf 60 °C erwärmt, bis der Lacton-Komplex verbraucht war (ca. 4 h). Das Reaktionsgemisch wurde danach auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 235 mg (3.9 mmol) Essigsäure versetzt. Das erhaltene Gel wurde in 20 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 10 mL HCl (pH 4) gewaschen. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 5 mL CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Solvens wurde das Rohprodukt an 20 cm³ Kieselgel (20 μm) mit CH_2Cl_2 /MeOH chromatographiert. Man erhielt 121 mg (72 %) **18c**.

Eingegangen am 14. Juni 1991 [Z 4708/4709]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] a) M. Szelke, D. M. Jones, A. Hallet, B. J. Leckie in V. J. Hruby, D. H. Rich (Hrsg.): *Peptides, Structures and Function (Proc. Am. Pept. Symp. 8th)* Pierce Chemical Co., Rockford, IL 1983, S. 579; b) D. H. Rich in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Bd. 2 Pergamon 1990, S. 391.
- [2] Übersicht: R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) 460.
- [3] M. Shiozaki, T. Hata, Y. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 3669.
- [4] P. Bühlmayer, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Göschke, V. Rasetti, H. Rüeger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1839.
- [5] I. S. Sigal, J. R. Huff, P. L. Darke, J. P. Vacca, S. D. Young, S. J. Desolms, W. J. Thompson, T. A. Lyle, S. L. Graham, A. K. Ghosh, EP-A 0337714 (1989).
- [6] a) T. Nishi, M. Kataoka, Y. Morisawa, *Chem. Lett.* 1989, 1993; b) P. Herold, R. Duthaler, G. Rihs, C. Angst, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1178; c) P. K. Chakravarty, S. E. de Laszlo, C. S. Sarnella, J. P. Springer, P. F. Schuda, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 415; d) S. Thaisirivongs, D. T. Pals, L. T. Kroll, S. R. Turner, F.-S. Han, *J. Med. Chem.* 30 (1987) 976; e) M. W. Holladay, F. G. Salituro, D. H. Rich, *ibid.* 30 (1987) 374; f) D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3921; g) A. H. Fray, R. L. Kaye, E. F. Kleinman, *ibid.* 51 (1986) 4828; h) B. E. Evans, K. E. Rittle, C. F. Hornick, J. P. Springer, J. Hirshfield, D. F. Veber, *ibid.* 50 (1985) 4615; i) S. Kano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 233; zit. Lit.
- [7] a) G. B. Dreyer, B. W. Metcalf, T. A. Tomaszek, T. J. Carr, A. C. Chandler, L. Hyland, S. A. Fakhouri, V. W. Magaard, M. L. Moore, J. E. Strickler, C. Debbuck, T. D. Meek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 9752; b) J. V. N. V. Prasad, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 1803; c) I. S. Sigal, EP-A 893035 39.4 (1989); d) H.-E. Radunz, V. Eiermann, G. Schneider, A. Riethmüller, *Tetrahedron* 47 (1991) 1887.
- [8] a) D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1024; b) R. Hanko, D. Hoppe, *ibid.* 94 (1982) 378 bzw. 21 (1982) 372; c) T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5149; Übersichten: d) D. Hoppe, *Angew. Chem.* 96 (1984) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 932; e)

D. Hoppe, T. Krämer, J.-R. Schwark, O. Zschage, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 1999.

- [9] a) J. A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis* 1983, 676; b) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3815.
- [10] Unter diesen Bedingungen ergeben (*E*)-2-Alkenylcarbamate ausnahmslos (*Z*)-anti-Diastereomere, siehe [8].
- [11] Obwohl ihre Aussagefähigkeit aufgrund von Linienverbreiterungen eingeschränkt ist, stehen die 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren in Übereinstimmungen mit den vorgeschlagenen Strukturen. Die neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende C,H-Analysen ($C, H \pm 0.3\%$).
- [12] $[\alpha]_D^{20}$, (c = 1.0, 2.0, CH_2Cl_2): **7a**: -63.2; **7b**: +16.8; **8a**: -96.5; **8b**: +94.2; **9a**: -16.0; **9b**: -4.8; **10a**: -51.5; **10b**: -65.0; **11a**: -81.3; **11b**: -97.6; **12a**: -53.6/-53.1; **16**: -60.7; $[\alpha]_D^{20}$, (c = 0.7 - 1.4, CH_2Cl_2): **18c**: -9.1; $[\alpha]_D^{20}$, (10 % MeOH/ CH_2Cl_2): **16**: -75.0; **21**: -32.7; **22**: -57.0.
- [13] Zur Ermittlung der relativen Konfiguration an C-4 und C-5 wurden die Aminoalkohole in 1,3-Oxazolidin-2-one überführt [14]. Die unpolaren *4,5-anti*-Diastereomere **7a,b** ergaben *trans*-Heterocycle [11] [1H -NMR (300 MHz), $^3J(4,5)$ = 5.1 Hz, $[\alpha]_D^{20}$ = +69.8 (c = 2.0, CH_2Cl_2)], dagegen erhielt man aus **8a,b** die *cis*-Verbindung [11] $^1J(4,5)$ = 6.7 Hz, $[\alpha]_D^{20}$ = -222.0 (c = 1.0 - 2.0, CH_2Cl_2), F_p = 149 °C (Hexan)].
- [14] a) S. Kobayashi, T. Isobe, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5079; b) M. N. Dufour, P. Jouin, J. Poncet, A. Pantalon, B. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 1895; c) H. Harada, A. Tsubaki, T. Kamijo, K. Iizuka, Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 2570; d) R. Metternich, W. Lüdi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3923; e) M. Sakaitani, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1150.
- [15] a) D. Hoppe, A. Brönneke, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1687; b) P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *ibid.* 1978, 419.
- [16] D. R. Williams, F. D. Klingler, E. E. Allen, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5087.
- [17] H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 133.
- [18] Die Umsetzung von **9a** mit 1.0 Äquiv. LiOH in MeOH/THF/H₂O 10:1:1 (30 min, 20 °C) liefert **17a**. Die Versuche, **17a** zu silylieren (Imidazol, TBDMSCl) gefolgt von H₂O/HOAc 10:1 in THF) ergab **9a** in 90 % Ausbeute, jedoch nicht die silylierte Säure.
- [19] a) T. Hirabayashi, K. Itoh, S. Sakai, Y. Ishii, *J. Organomet. Chem.* 25 (1970) 33; b) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4171; c) R. S. Garigipati, D. M. Tschaen, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 3475; d) Y. Yamamoto, T. Furuta, *Chem. Lett.* 1989, 797.
- [20] **9c** wurde durch Hydrogenolyse von **9a** (10 % Pd/C, iPrOH/THF/H₂O 10:1:1, H₂, 16 h, 25 °C, Filtration über Celite und Entfernung des Solvens). Umsetzung des Rohprodukts mit 1.2 Äquiv. Trifluoressigsäure/1.5 Äquiv. Triethylamin in CH_2Cl_2 und anschließende chromatographische Reinigung mit 92 % Ausbeute gewonnen.
- [21] Um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden, sollte die Konzentration von **12a** höchstens 0.03 M betragen, die Reaktionszeit sollte 20 min nicht überschreiten.
- [22] Konzentration des Dichromats ca. 0.025 M in H_2SO_4 , **14a** ca. 0.03 M in CH_2Cl_2 .
- [23] Das Reaktionsgemisch wurde vor der Aufarbeitung bei -78 °C mit Essigsäure hydrolysiert.
- [24] Das Reaktionsgemisch wurde vor der Aufarbeitung bei -40 °C mit Essigsäure hydrolysiert.
- [25] D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* 1979, 134.
- [26] Entfernen der Trifluoracetyl-Gruppe nach: F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2437.
- [27] Anmerkung bei der Korrektur: Eine weitere Methode, die Allylsilane nutzt, wurde nach unserem Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht: J. V. N. V. Prasad, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 5857.