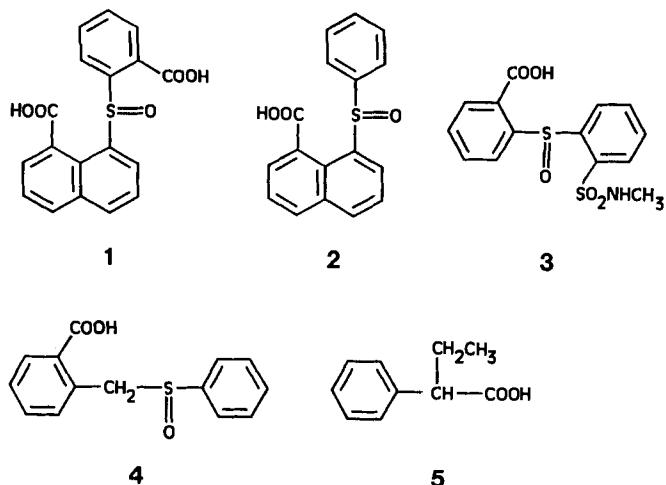


- [12] Die relativ geringe Ausbeute von 18% lässt sich damit erklären, daß vor Hydrolyse zehn Reaktionsschritte durchlaufen werden; die durchschnittliche Ausbeute eines jeden Schrittes beträgt dabei 84%.
- [13] H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1984, S. 129 (chemische Verschiebungen), S. 481 (C,H-Kopplungskonstanten).
- [14] Thermolyse des 1,5-Hexadiins: a) W. D. Huntsman, H. J. Wristers, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 342; Massenspektrum des 1,5-Hexadiins; b) J. Mommigny, L. Brakier, L. D'Or, *Bull. Cl. Sci. Acad. R. Belg.* **1962**, 48, 1002.
- [15] K. D. King, *J. Phys. Chem.* **1980**, 84, 2517.
- [16] H. Hopf, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 3087; R. J. Bushby, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1970**, 24, 585; D. A. Ben-Efraim, F. Sondheimer, *Tetrahedron* **1969**, 25, 2837.
- [17] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 748.
- [18]  $M_r = 168.24$ ;  $T = 173$  K, Raumgruppe  $C2/c$ ,  $a = 29.285(4)$ ,  $b = 6.2398(8)$ ,  $c = 11.4790(23)$  Å,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 101.245(14)$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ ,  $V = 2057.4(10)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.09$  g cm<sup>-3</sup>; klare farblose sargförmige Kristalle ( $0.22 \times 0.50 \times 0.55$  mm<sup>3</sup>) wurden durch isotrope Destillation von Pentan in eine Lösung von **6** in Chloroform erhalten. Enraf-Nonius-CAD-4-Vierkreisdiffraktometer,  $2\theta_{\text{max}} = 52^\circ$ , 2015 symmetrieeunabhängige Reflexe, davon 1286 mit  $F^2 > 3\sigma(F^2)$  für die Verfeinerung verwendet (SHELXS); 166 verfeinerte Parameter,  $R = 0.033$ ,  $R_w = 0.041$ ,  $w^{-1} = \sigma^2(F_0)$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2 unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56676, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [19] J. L. Hencher in *The Chemistry of the Functional Groups, The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond, Part 1* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, 1978, S. 57.
- [20] L. Brandsma, H. Verkruissse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry* 1, 1. Aufl., Springer, Berlin, 1987, S. 21.



Dieses Salzgemisch wird zwischen einer wäßrigen und einer nicht mit Wasser mischbaren Phase verteilt und das Verteilungsgleichgewicht der p- und n-Salze durch den Verteilungskoeffizienten  $\beta$  bestimmt<sup>[8]</sup>. Die thermodynamische chirale Erkennung<sup>[2d]</sup>  $\Delta\Delta G = -RT\ln\beta$  ist hier gleichbedeutend mit der Differenz der molaren Freien Energien der beiden diastereomeren Salze in deren Bildungs- und Transfergleichgewichten. Diese Salze können nur getrennt werden, wenn  $\beta \neq 1$  ist. Beispielsweise betragen die optischen Ausbeuten<sup>[10]</sup> bei der Enantiomerentrennung der racemischen Sulfinylcarbonsäuren **1–4** und von 2-Phenylbuttersäure **5** mit (–)-Chinin als Base im Zwei-Phasen-System Chloroform/Wasser 46, 31, 8, 11 bzw. 1 % nach einem Extraktionsdurchgang. Extrahiert man mehrmals nacheinander, so können sehr hohe Enantiomerüberschüsse erhalten werden; dreimaliges Extrahieren von **1** ergab bereits 95 % ee.

Die Zusammensetzung (ee) der organischen Phase  $y$  und die der wäßrigen Phase  $z$  werden durch die speziellen Enantiomerentrenngleichungen (a) bzw. (b) beschrieben:

$$y = [a - \{(x + a)^2 - bx\}^{1/2}] / x \quad (a)$$

$$z = [l - d + a - \{(x + a)^2 - bx\}^{1/2}] / (1 - x) \quad (b)$$

$$a = (\beta d + l) / (\beta - 1); b = 4\beta d / (\beta - 1)$$

ben.  $\beta$  ist der Verteilungskoeffizient für das (+)-Enantiomer,  $d$  und  $l$  bezeichnen die Molenbrüche des (+)- bzw. (–)-Enantiomers zu Beginn der Extraktion,  $x$  den entsprechenden Molenbruch der chiralen Base. Die Gleichungen (a) und (b) ermöglichen die Berechnung der Gleichgewichtszusammensetzungen  $y$  und  $z$  für beliebige  $d$ ,  $l$  und  $x$ -Werte bei gegebenem  $\beta$ . Nimmt man an, daß die Konzentration des Racemats in der Lösung unendlich groß ist (oder die chirale Hilfsbase in katalytischen Mengen zugesetzt wird), so berechnet sich der Enantiomerüberschuß in der organischen Phase einer zu Beginn bereits teilweise aufgetrennten Probe  $y = (\beta - 1) / (\beta + 1)$ , die optische Ausbeute  $OY = yx/d$ , die optimale Menge an Hilfsbase  $x_{\text{optimal}} = (\beta d - l) / (\beta - 1)$ , vorausgesetzt, daß  $1 / (\beta + 1) < d / \beta < \beta / (\beta + 1)$  ist. Für Racemate mit  $d = l = 0.5$  hingegen ist  $x_{\text{optimal}} = 0.5$ <sup>[2a,b]</sup>.

Die maximal mögliche Auf trennung der Salze<sup>[11]</sup>, die mit dieser Methode in einem Schritt erreicht werden kann, hängt von der Selektivität des bevorzugten Salzes (Enantiomers) ab.  $\beta^p$  steht über die allgemeine Enantiomerengleichung (c)<sup>[12]</sup> in Beziehung zu den Bildungskonstanten ( $k^p$  und  $k^n$ ), den Molvolumina und den Polaritäten ( $\delta^p$  und  $\delta^n$ ) der diastereomeren Salze, den Polaritäten der beiden Lö-

## Selektive Extraktion durch Aussalzen – eine neue Methode zur Enantiomerentrennung chiraler Sulfinylcarbonsäuren und zur einfachen Bestimmung der optischen Reinheit\*\*

Von József Rábai\*

Obwohl die Herstellung enantiomerenreiner chiraler Verbindungen von großem Interesse ist, geht die Entwicklung neuer und wirtschaftlicher Methoden nur langsam voran<sup>[1]</sup>. Bei der Synthese chiraler Verbindungen werden die Enantiomere häufig durch die Herstellung diastereomerer Salze getrennt<sup>[2]</sup>, und zwar für gewöhnlich durch fraktionierende Kristallisation dieser p- und n-Salze<sup>[3]</sup>. Wir berichten hier über eine neue, optimierte Trennmethode, die selektive Extraktion durch Aussalzen (SOSE), zur Trennung von Mischungen nicht-kristallisierbarer diastereomerer Salze. Dieses Verfahren wird anhand der racemischen Carbonsäuren **1–5** vorgestellt<sup>[4]</sup>.

Die hier beschriebene Vorgehensweise verbindet die Vorteile der Methoden von Fogassy<sup>[5]</sup>, von Pope und Peachey<sup>[6]</sup> sowie die der selektiven Extraktionstechnik von Newton und Shapiro<sup>[7]</sup>. Zwei Äquivalente der racemischen Säure ( $\pm$ )-HA werden mit einem Äquivalent der enantiomerenreinen chiralen Base (–)-B und einem Äquivalent NaOH versetzt. Dabei bilden sich die diastereomeren Salze (–,–)-BHA (p-Salz) und (–,+)-BHA (n-Salz) sowie die Natriumsalze der enantiomeren Säure-Anionen (–)-NaA und (+)-NaA.

[\*] Dr. J. Rábai  
Department of Organic Chemistry  
Eötvös University  
Budapest – 112, POB 32  
H-1518 (Ungarn)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Hungarian Academy of Sciences (OTKA 1234) gefördert. Der Autor dankt Dr. I. Kővesdi für die Durchführung von NMR-Messungen sowie Prof. E. Fogassy, Technische Universität Budapest, und Dr. I. T. Horváth, Exxon Corporate Research, Annandale, für wertvolle Diskussionen.

$$\ln \beta^p = \ln(k^p/k^n) + 2V(\delta^n - \delta^p)(\delta^* - \delta^*)/RT \quad (c)$$

und  $k^n$ ), den Molvolumina und den Polaritäten ( $\delta^p$  und  $\delta^n$ ) der diastereomeren Salze, den Polaritäten der beiden Lö-

sungsmittel ( $\delta^w$  und  $\delta^*$ ) und zur Temperatur. Da die Molvolumina der beiden Salze ähnlich sind, werden sie gleich gesetzt ( $V$ ). Die Werte für die Polaritäten der Lösungsmittel nach Hildebrand ( $\delta$ ) sind hinreichend bekannt<sup>[13]</sup>. Die Polaritätsdifferenz der beiden diastereomeren Salze kann durch die Wahl der geeigneten chiralen Base erhöht werden (Tabelle 1, empirische Werte). Der bei der Trennung der Enantiomeren von **1** mit Chinin beobachtete Lösungsmittelleffekt scheint der allgemeinen Enantiomerentrennungsgleichung (c) zu gehorchen (Methode A, Abb. 1).

Tabelle 1. Effektivität der verschiedenen chiralen Hilfsbasen bei der Enantiomerentrennung der Sulfinylcarsäuren **1** und **2** (Methode A). Das Vorzeichen des Verteilungskoeffizienten  $\beta$  bezieht sich auf das in der organischen Phase bevorzugt auftretende Enantiomer.

Base	$\beta_1$	OY [%]	$\beta_2$	OY [%]
(-) - Brucin	1.20	5	1.0	0
(-) - Chinin	7.38	46	3.57	31
(+) - Chinidin	-4.55	36	-2.44	22
(+) - Cinchonin	-2.04	18	-1.52	10
(-) - Cinchonidin	2.63	24	1.73	14
(-) - 3-Pinanmethylamin	1.0	0	1.0	0

tiomere von **1** mit Chinin beobachtete Lösungsmittelleffekt scheint der allgemeinen Enantiomerentrennungsgleichung (c) zu gehorchen (Methode A, Abb. 1).

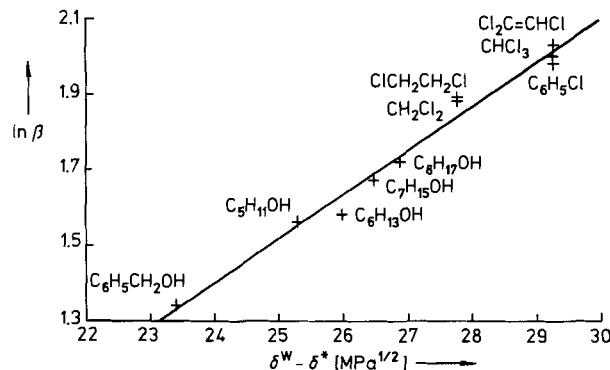


Abb. 1. Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten  $\beta$  für  $[(\text{Chinin})_2 \cdot (+)-\mathbf{1}]$  vom Lösungsmittel. Die durchgezogene Linie wurde anhand der Gleichung  $\ln \beta = -1.39 + 0.116(\delta^w - \delta^*)$  berechnet, welche durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate ( $r = 0.99$ ) aus den experimentellen Daten erhalten wurde.

Auch eine neue Methode zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde unter Verwendung des SOSE-Verfahrens entwickelt. Unter der Voraussetzung, daß  $\beta$  konstant und eine Funktion von  $[\alpha]$  und  $[\alpha^*]$ <sup>[18]</sup> ist, kann man Beziehung (d) zur Berechnung des absoluten Drehwertes ableiten.  $[\alpha_1]$ ,  $[\alpha_2^*]$

$$\{[\alpha]_{\max}\}^2 = \{[\alpha_1^*][\alpha_2^*]( [\alpha_1] - [\alpha_2]) - [\alpha_1][\alpha_2]( [\alpha_1^*] - [\alpha_2^*])\} / \{([\alpha_1] - [\alpha_2]) - ([\alpha_1^*] - [\alpha_2^*])\} \quad (\text{d})$$

und  $[\alpha_2]$ ,  $[\alpha_2^*]$  sind hierbei die spezifischen Drehwerte der aus der wäßrigen ( $\alpha$ ) oder organischen Phase ( $\alpha^*$ ) zweier unabhängiger Experimente 1 und 2 erhaltenen Proben. Für die Sulfinylcarsäure **1** (Methode B) wurden die folgenden Werte erhalten:  $\beta = 5.85$ ;  $[\alpha_1]_D = -213$ ,  $[\alpha_1^*]_D = +198$ ,  $[\alpha_2]_D = -418$ ,  $[\alpha_2^*]_D = -168$  ( $c = 0.5$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ ). Daraus ergibt sich  $[\alpha_{\max}]_D = 495$ , nach vollständiger Trennung  $[\alpha]_D = 496 \pm 6$ <sup>[14]</sup>. Die Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der entsprechenden Dimethylester, die zum einen aus racemischem **1** und zum anderen aus einer partiell getrennten Probe in Gegenwart von  $[\text{Eu}(\text{fcf})_3]$  (fcf = 3-(Trifluormethylhydroxymethylen)-*d*-camphorat) in  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  hergestellt wurden, ergab  $[\alpha]_D = 495$  (100% ee). Eine Probe der Säure **1**

mit  $[\alpha]_D = 330 \pm 4$  wurde mit Diazomethan versetzt und der Enantiomerenüberschuß des entstandenen Dimethylesters durch  $^1\text{H-NMR}$ -Messung zu 67% ermittelt.

### Experimentelles

Die Carbonsäuren **1**–**5** (5 Äquivalente) wurden in 0.2 N NaOH (25 mL) [Methode A] oder in 0.5 N  $\text{KHCO}_3$  (25 mL) [Methode B] gelöst, mit kristallinem Chinsulfat-Dihydrat (0.985 g, 1.25 mmol, 2.5 Äquivalente) versetzt und mit 50 mL  $\text{CHCl}_3$  bei  $20^\circ\text{C}$  nach Auflösen des Feststoffs noch eine weitere Stunde ausgeschüttet. Nach der Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase bei  $0$ – $5^\circ\text{C}$  mit 0.2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert ( $\text{pH} = 1$ ), der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Die organische Phase wurde dreimal mit 0.2 N NaOH (je 10 mL) extrahiert; die vereinigten wäßrigen Phasen wurden angesäuert und mit dem entstandenen Niederschlag wurde wie oben beschrieben weiter verfahren. Zur Isolierung von Verbindung **5** wurden die angesäuerten wäßrigen Phasen mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Ausgehend von  $(\pm)$ -**1** (0.895 g, 2.5 mmol, 5 Äquivalente; Methode B) erhielt man aus der wäßrigen Phase 0.392 g (1.09 mmol) Säure mit  $[\alpha]_D = 208$  und aus der organischen Phase 0.364 g (1.02 mmol) Säure mit  $[\alpha^*]_D = 196$ . Ging man hingegen von **1** (5 Äquivalente) mit  $[\alpha]_D = 342$  und Chinsulfat-Dihydrat (0.492 g, 0.625 mmol) aus, so erhielt man aus der wäßrigen Phase 0.606 g Säure mit  $[\alpha]_D = 418$  und aus der organischen Phase 0.228 g Säure mit  $[\alpha^*]_D = 168$  ( $c = 0.5$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ ).

Eingegangen am 21. Mai 1992 [Z 5367]

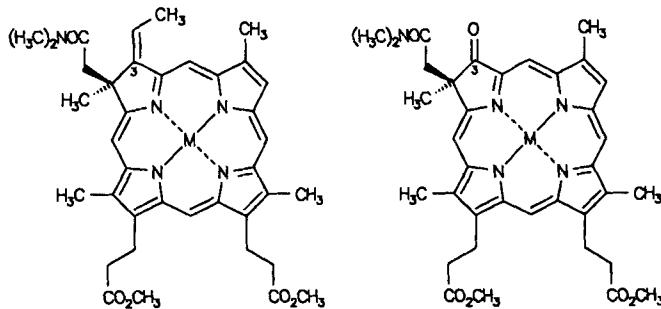
CAS-Registry-Nummern:

(+)-**1**, 144320-46-7; (-)-**1**, 144320-45-6; *meso*-**1**, 144320-41-2; **2**, 144320-42-3; **3**, 144320-43-4; **4**, 144320-44-5; **5**, 90-27-7.

- [1] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1990**, 68(28), 9–14.
- [2] Neuere Entwicklungen: a) M. Ács, E. Fogassy, F. Faigl, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2465–2470; b) E. Fogassy, F. Faigl, M. Ács, *ibid.* **1985**, 41, 2837–2840; c) *ibid.* **1985**, 41, 2841–2845; d) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009–1020; e) V. Prelog, M. Kovačević, M. Egli, *ibid.* **1989**, 101, 1173 bzw. **1989**, 28, 1147–1152.
- [3] S. H. Wilen, A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2725–2736; J. Jacques, J. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, **1981**, Kap. 5, S. 251–368.
- [4] a) Wegen des Effektes des gemeinsamen Ions (common-ion effect) der in der wäßrigen Phase gelösten Alkalimetallcarboxylate werden die gebildeten diastereomeren Salze fast vollständig in die organische Phase überführt (selektive Extraktion durch Aussalzen). b) Zur Synthese von  $(\pm)$ -**1**–**4** siehe: J. Rábai, I. Kapovits, B. Tanács, J. Tamás, *Synthesis* **1990**, 847–849. c) Die Optimierung der Trennung erfolgt in zwei Schritten: 1)  $\beta$  muß so groß wie möglich werden (durch Wahl des Lösungsmittels und des chiralen Hilfsstoffes) und 2) muß mit optimaler Stöchiometrie gearbeitet werden.
- [5] I. Rusznák, R. Soós, E. Fogassy, M. Ács, HU-A 12208, **1976**; *Chem. Abstr.* **1976**, 85, 192337.
- [6] W. J. Pope, S. J. Peacheay, *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 1066–1093.
- [7] E. Shapiro, R. F. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 777–779.
- [8] Wenn die Extraktion wie unter [4a] beschrieben abläuft, dann tritt während der Isolierung keine optische Fraktionierung auf und der Horeau-Effekt [9] ist ausgeschaltet (optische Reinheit = Enantiomerenüberschuß),  $\beta$  kann dann wie folgt berechnet werden:  $\beta = \{(c_d^{ow}/c_d^{w})(\alpha_1^*/\alpha_1^{ow})\}k_d/k_1 = \{(\alpha_{max}^*) + [\alpha]\}(\alpha_{max}^* + [\alpha]) / \{(\alpha_{max}^* - [\alpha])(\alpha_{max}^* - [\alpha])\}$ , wobei  $k_d$  und  $k_1$  die Bildungskonstanten der entsprechenden diastereomeren Salze in der wäßrigen Phase sind;  $[\alpha]_{max}$  bezeichnet den absoluten Drehwert;  $[\alpha]$  und  $[\alpha^*]$  sind die spezifischen Drehwerte der aus der wäßrigen bzw. organischen Phase erhaltenen Verbindungen. Für die Reaktion  $(-)-\text{B} + (+)-\text{HA} \rightleftharpoons (-, +)-\text{BHA}$  ist die Bildungskonstante  $k_d = [(-, +)-\text{BHA}] / [(-)-\text{B}] \cdot [(+)-\text{HA}]$ .
- [9] A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 36, 3121–3124.
- [10] E. Fogassy, A. Lopata, F. Faigl, F. Darvas, M. Ács, L. Tóke, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 647–650.
- [11] Geht man von Racematen aus, ist die maximale optische Ausbeute  $OY_{max} = (\beta^{1/2} - 1)/(\beta^{1/2} + 1)$ , während  $OY_{max}$  für eine Probe der Zusammensetzung ( $d,l$ ) =  $\{(\beta d + l) - 2(\beta dl)^{1/2}\}/d(\beta - 1)$  ist. Die optische Ausbeute kann zur thermodynamischen chiralen Erkennung  $\Delta\Delta G = -RT\ln\beta$  in Beziehung gesetzt werden, da  $\beta = [(1 + OY)/(1 - OY)]^2$  ist, wenn  $d = l = x = 0.5$  ( $0 \leq OY \leq 1$ ).
- [12] Ausgehend von  $\beta = (K_D^b/K_D^a)(k^p/k^n)$  wurde unter Anwendung der Beziehung der Verteilungskonstante ( $K_D$ ) zum Hildebrand-Löslichkeits (= Polaritäts)-parameter ( $\delta$ ) [12a, b] auf beide diastereomeren Salze dieser Ausdruck erhalten. a) H. Freiser, *Solvent Extraction in An Introduction to Separation Science* (Hrsg.: B. L. Karger, S. R. Snyder, C. Horvath), Wiley, New York, **1973**, Kap. 9, S. 248–250; b) P. J. Schoenmakers, H. A. H. Billiet, L. de Galan, *Chromatographia* **1982**, 15(3), 205–214. c) Eine Beschreibung der optischen Ausbeute nach dem Prinzip von Hammett findet sich in [2b]. d) Informationen zur Rolle der chiralen Unterscheidung bei der Energetik der Salzbildung gibt: S. P. Zingg, E. M. Arnett, A. T. McPhail, A. A. Bothner-By, W. R. Gilkerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1565–1580.

[13] J. H. Hildebrand, R. L. Scott, *Regular Solutions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1962; A. F. M. Barton, *CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983.

[14] Vollständige Enantiomerentrennung der Carbonsäure **1** wurde durch Nutzung der selektiven Löslichkeit in Dioxan erreicht. Das überschüssige Enantiomer war in Dioxan löslich, während das Racemat einen stabilen, unlöslichen Komplex [( $\pm$ )-**1** · Dioxan] bildete [4 b].

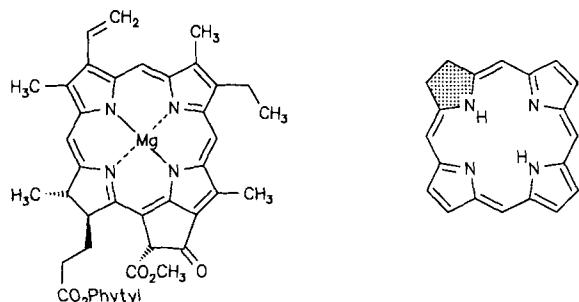


## Maßgeschneiderte Chlorine für die photodynamische Tumortherapie und als Modellsysteme für die Photosynthese\*\*

Von Franz-Peter Montforts\*, Axel Meier,  
Gerhard Scheurich, Gerold Haake und Jan W. Bats

Professor Emanuel Vogel zum 65. Geburtstag gewidmet

Chlorophyll a **1**, das grüne Photosynthespigment, ist der Prototyp der Naturstoffklasse der Chlorine<sup>[1]</sup>, die in jüngster Zeit um etliche Verbindungen<sup>[2]</sup> unterschiedlicher Struktur sowie biologischer Herkunft und Funktion bereichert wurde. Gemeinsames Strukturmerkmal dieser Verbindungsklasse ist das vom vollständig ungesättigten Porphyrin abgeleitete Chloringerüst **2** mit einem partiell gesättigten Pyrrolring. Die aus dieser Strukturabwandlung resultierenden photophysikalischen Eigenschaften der Chlorine prädestinieren sie als Pigmente der Photosynthese<sup>[3]</sup> und für einen Einsatz in der Medizin, z.B. für die photodynamische Tumortherapie (PDT)<sup>[4]</sup>.

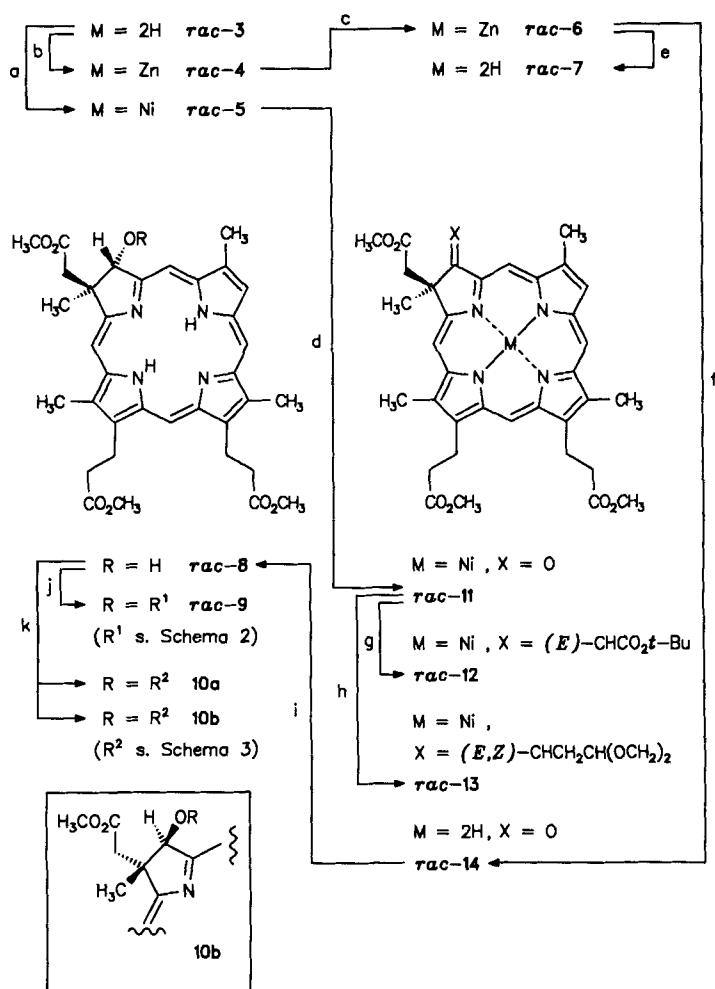


**1**

**2**

Das bequem aus dem roten Blutfarbstoff Häm zugängliche Chlorin **rac-3**<sup>[5]</sup> mit geminaler Dialkylsubstitution im gesättigten Pyrrolring lässt sich durch Abbau der Doppelbindung in 3-Position funktionalisieren (Schema 1). Damit eröffnen sich Wege zu künstlichen Photosynthesensystemen, die im Unterschied zu bisher dargestellten Modellsystemen mit Porphyrineinheiten „natürliche“ Chlorine als Struktureinheiten aufweisen. Für die photodynamische Tumortherapie und andere diagnostisch-therapeutische Anwendungsbereiche lassen sich aus dem funktionalisierten Chlorin **rac-8** Sensibilisatorstrukturen und Fluoreszenzmarker<sup>[6]</sup> maßschneidern.

Die oxidative Spaltung der exocyclischen Doppelbindung in **rac-3** gelingt nach Einbau von Zink(II)-Ionen zum Schutz des Chromophors und führt nach acidolytischer Entfernung



Schema 1: a) 5 Äquiv.  $\text{Ni}^{II}$ -acetylacetat,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluß, 10 h, Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat (6 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /Petrolether); **rac-5** (*Z*-Isomer) 67% und *E*-Isomer 14%. b) 10 Äquiv.  $\text{Zn}^{II}$ -acetylacetat,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluß, 10 h; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (6 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-4** (*Z*-Isomer) 61% und *E*-Isomer 12%. c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaO}_4$ , 0.1 Äquiv.  $\text{KMnO}_4$ , *tert*-Butylalkohol + Wasser, Raumtemperatur, 30 min; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (6 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-6** 56%. d) 1. 1.4 Äquiv.  $\text{I}_2$ ,  $\text{THF}$  + Wasser, Raumtemperatur, 5 h (87% stereoisomere Iodlactone); 2. 5 M KOH,  $\text{MeOH}$ , 100 °C, 60 h; 3. 5 Äquiv.  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{MeOH}$ , Raumtemperatur, 1 h; 4.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{MeOH}$  + Ether, Raumtemperatur, 1 h; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat (20 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /Petrolether); **rac-11** 63%. e) 1 N  $\text{HCl}$ , Methanol, Raumtemperatur, 30 min; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (6 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-7** 98%. f) 1. KOH in Methanol (gesättigt), Rückfluß, 40 h; 2. pH 4 Pufferlösung (Bildung der Tricarbonsäure und Entfernung von Zink); 3.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , Methanol + Ether, Raumtemperatur, 1 h; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (20 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-14** 82%. g) 1.  $(\text{H}_3\text{CO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ , 78 °C, 1.5 h; 2. Zugabe des Lithiumphosphonats zu **rac-11**; Rückfluß, 20 h; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (20 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-12** 47% h) 1.  $[(\text{H}_3\text{C})_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2)_2]^+$   $\text{Br}^-$ ;  $\text{NaN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ ,  $\text{THF}$ , Rückfluß, 1 h; 2. Zugabe des Ylids zu **rac-11**, Rückfluß, 20 h; Flash-Chromatographie, Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methylacetat (20 + 1); Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-Hexan); **rac-13** 33% (66% bezüglich umgesetzten **rac-11**). i) 1. Äquiv.  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ ,  $\text{THF}$ , Raumtemperatur, 30 min; 2)  $\text{NaHCO}_3$ ; Flash-Chromatographie, Kieselgel,

[\*] Prof. Dr. F.-P. Montforts, Dr. A. Meier, Dr. G. Scheurich,  
Dipl.-Chem. G. Haake

Institut für Organische Chemie, FB 2 der Universität  
Leobener Straße/NW 2, W-2800 Bremen 23

Dr. J. W. Bats

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt

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