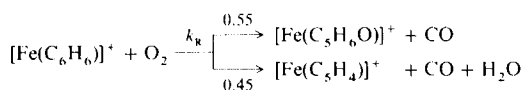


lanz für das Brechen und Knüpfen von Bindungen zwischen  $\text{Fe}^+$  sowie Sauerstoff, Wasserstoff und Kohlenstoff vorliegt, um Intermediate aufzubauen, die energetisch vernünftig sind. Bei den elektronischen Faktoren ist es sicherlich nicht die in anderen Reaktionen oftmals entscheidende 4s-Besetzung, ist diese doch für  $\text{Fe}^+$  im Vergleich zu den übrigen Metall-Ionen nicht auffallend verschieden. Zu erwähnen ist allerdings, daß nur der  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$ -Komplex nicht vom Grundzustand des „nackten“ Metall-Ions abgeleitet ist. Auf einer phänomenologischen Ebene könnte man geneigt sein, die Sonderstellung des  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$ -Komplexes entweder dem leichten Wechsel von Oxidationsstufen beim Eisen zuzuschreiben oder sich mit der Feststellung zu begnügen, daß Eisen aufgrund seiner Stellung im Periodensystem keine Probleme mit halben oder komplett gefüllten d-Schalen hat und somit diverse Intermediate möglich sind. Obwohl ein solides Modell derzeit nicht existiert, kann nicht übersehen werden, daß den Eisenkomplexen in der Gasphase eine ähnlich zentrale Rolle zukommt wie bei vielen bedeutsamen Reaktionen in der kondensierten Phase. Somit darf vermutet werden, daß auch die einzigartige Rolle dieses Metalls in biochemischen Prozessen auf einer intrinsischen Eigenschaft beruht.

Es sollte erwähnt werden, daß die Reaktivität von Eisenkomplexen gegenüber molekularem Sauerstoff nicht auf  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$  beschränkt ist. Wenn man durch den Ligandenaustausch  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+ + \text{C}_6\text{H}_6 \rightarrow [\text{Fe}(\text{C}_6\text{H}_6)]^+ + \text{C}_2\text{H}_4$  den  $\text{Fe}^+$ -Benzol-Komplex erzeugt, diesen thermalisiert und ihn anschließend mit  $\text{O}_2$  reagieren läßt, so finden ebenfalls diverse Oxidationsreaktionen statt (Schema 4)<sup>[19]</sup>.



Schema 4.  $k_{\text{R}} = 6,9 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ Molekül}^{-1} \text{ s}^{-1}$   
 $k_{\text{Aldo}} = 7,8 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ Molekül}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Gegenwärtig werden Oxygenierungen von uns auf andere organische Liganden ausgedehnt, und es besteht kein Zweifel, daß weitere experimentelle und theoretische Untersuchungen<sup>[20]</sup> angebracht sind, um sowohl die mechanistischen Details als auch den wirklichen Ursprung der bemerkenswerten Fähigkeit von Eisen – die Kopplung von drei wichtigen Aktivierungsprozessen – zu verstehen.

Eingegangen am 22. Mai 1993 [Z 6098]

und mit einem System elektrischer Linsen und Potentiale in die eigentliche ICR-Zelle transferiert und dort im magnetischen Feld eines supraleitenden Magneten (Oxford Instruments, max. Feldstärke 7.05 Tesla) gespeichert. Das jeweils häufigste Isotop eines Metalls  $\text{M}^+$  wird durch FERETS [8] isoliert und durch Stöße mit Argon thermalisiert. Reaktantgase wurden über gepulste Ventile zugeführt, während Argon und Sauerstoff mit stationärem Druck von  $2 \cdot 10 \times 10^{-8}$  bzw.  $2 \cdot 20 \times 10^{-9}$  mbar vorliegen. Für die Ermittlung der absoluten Geschwindigkeitskonstanten  $k_{\text{R}}$  wurde die Druckmessung auf der Basis bekannter Geschwindigkeitskonstanten kalibriert [9, 10]. Der Fehler beträgt ca.  $\pm 25\%$  für  $k_{\text{R}} > 10^{-12} \text{ cm}^3 \text{ Molekül}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Die  $[\text{M}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$ -Komplexe wurden je nach Metall auf drei Wegen erzeugt [5]: 1) Dehydrierung von Ethan ( $\text{M} = \text{Sc}, \text{Ti}$ ), 2) Methan-Abspaltung aus Propan ( $\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$ ) und 3) Dehydrohalogenierung von Ethylhalogeniden ( $\text{M} = \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$ ). Leider ist keine dieser drei Methoden, und auch nicht eine direkte Assoziationsreaktion, geeignet, den  $[\text{V}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$ -Komplex in ausreichender Menge herzustellen. In Gegenwart von  $\text{C}_2\text{H}_4$  tritt vor allem eine schnelle Assoziation zu  $[\text{V}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$  ein. Aus diesem Grund wurde statt des Komplexes  $[\text{V}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$  der Propen-Komplex [11] eingesetzt. Da einige der  $[\text{M}(\text{C}_2\text{H}_4)]^+$ -Komplexe mit dem „Restwasser“ einen Ligandenaustausch eingehen [12], wurden alle Reaktionen einem Doppeltest unter Verwendung von  $[\text{M}(\text{C}_2\text{D}_4)]^+$  und  $^{18}\text{O}_2$  unterworfen. Relevante thermochemische Daten wurden Lit. [13] entnommen.

- [7] a) K. Eller, H. Schwarz, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion Processes* **1989**, 93, 243; b) K. Eller, W. Zummack, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 621.
- [8] R. A. Forbes, F. H. Laukien, J. Wronka, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion Processes* **1988**, 83, 23.
- [9] Für weiterführende Literatur siehe: Y. Lin, D. P. Ridge, B. Munson, *Org. Mass Spectrom.* **1991**, 26, 550.
- [10] a) F. Nakao, *Vacuum* **1975**, 25, 431; b) J. E. Bartmess, R. M. Georgiadis, *ibid.* **1983**, 33, 149.
- [11] M. A. Tolbert, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7509.
- [12] O. Blum, D. Stöckigt, D. Schröder, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 603.
- [13] a) S. G. Lias, J. E. Bartmess, J. F. Liebman, J. L. Holmes, R. D. Levin, W. G. Mallard, *J. Phys. Chem. Ref. Data Suppl.* **1988**, 17; b) K. R. Ervin, S. Gronert, S. E. Barlow, M. K. Gilles, A. G. Harrison, V. Bierbaum, C. H. DePuy, W. C. Lineberger, G. B. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5750.
- [14] Anionische Übergangsmetallkomplexe reagieren mit  $\text{O}_2$ . Für eine Übersicht siehe: R. R. Squires, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 623.
- [15] T. Su, M. T. Bowers, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1973**, 12, 347.
- [16] H. Kang, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5663, 7502.
- [17] M. Sodupe, C. W. Bauschlicher, Jr., S. R. Langhoff, H. Partridge, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 2118 (Addendum 5670).
- [18] S. K. Loh, E. R. Fisher, R. H. Schultz, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 3159.
- [19] a) D. Schröder, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1281; b) D. Schröder, W. Zummack, H. Schwarz, *Organometallics* **1993**, 12, 1079.
- [20] Für jüngere theoretische Arbeiten zum Verständnis der Aktivierung von  $\text{O}_2$  siehe: a) P. K. Ross, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3246; b) K. A. Jorgensen, P. Swanström, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 82; c) R. S. Drago, *Coord. Chem. Rev.* **1992**, 117, 185.

- [1] a) *The Role of Metal Ions in the Chemistry and Biology of Oxygen* (Hrsg.: W. Bors, M. Saran), De Gruyter, Berlin, **1983**; b) H. Sund, V. Ullrich, *Biological Oxidations*, Springer, Berlin, **1983**; c) *The Role of Oxygen in Chemistry and Biochemistry* (Hrsg.: W. Ando, Y. Moka-Oka), Springer, Berlin **1988**; d) E. F. Elstner, *Der Sauerstoff: Biochemie, Biologie und Medizin*, Wissenschaftsverlag, Mannheim, **1990**; e) L. I. Simándi, *Dioxygen Activation and Homogenous Catalytic Oxidation*, Elsevier, Amsterdam, **1991**; f) D. T. Sawyer, *Oxygen Chemistry*, Oxford Univ. Press, New York, **1991**.

- [2] a) *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry* (Hrsg.: P. R. Ortiz de Montellano), Plenum, New York, **1986**; b) W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1991**; c) siehe auch: R. J. P. Williams, *Nature* **1993**, 343, 213.
- [3] a) G. T. Babcock, M. Wikström, *Nature* **1992**, 356, 301; b) siehe auch: N. P. Luneva, E. I. Knerelman, V. Y. Shafirovich, A. E. Shilov, *New. J. Chem.* **1989**, 13, 107.
- [4] D. Schröder, *Dissertation*, Nr. D83, Technische Universität Berlin, **1992**.
- [5] Für jüngere Übersichtsartikel siehe: a) B. S. Freiser, *Chemtracts Anal. Phys. Chem.* **1989**, 1, 65; b) K. Eller, H. Schwarz, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1121.
- [6] Die Experimente wurden mit einem Spectrospin CMS 47X FT-ICR-Massenspektrometer durchgeführt, dessen Details und Funktionsweise früher beschrieben worden sind [7]. Die Metall-Ionen wurden in einer externen Ionenquelle durch Laserdesorption/-ionisation (LD/LI) durch Bombardierung eines entsprechenden Metalltargets mit einem Nd:YAG-Laser (Spectron System, 1064 nm) erzeugt, aus der externen Quelle extrahiert

## Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthesestudien: enantiospezifische Synthese des CD-Ring-Fragmentes von Vitamin D<sub>3</sub> \*\*

Von Martin C. Clasby, Donald Craig\* und Andrew Marsh

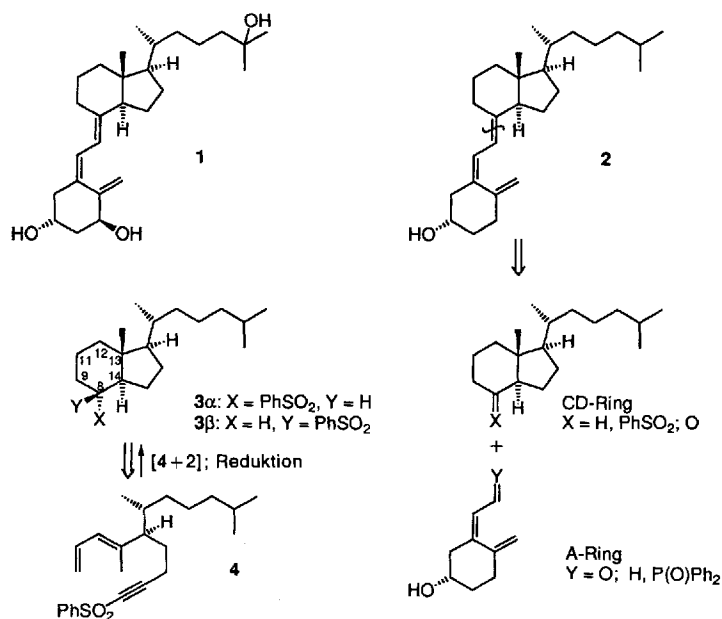
Die Entdeckung, daß 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> I, die hormonell wirksame Form von Vitamin D<sub>3</sub> 2<sup>[1]</sup>, die Differenzierung der Zellen induziert und Zellproliferation<sup>[2]</sup> unterdrückt, weckte neuerdings wieder das Interesse an diesem klassischen Syntheseobjekt<sup>[3]</sup>. Viele der bekannten Synthesewege für diese Klasse von Verbindungen verlaufen über die Kupplung von CD-Ring- und A-Ring-Fragmenten durch Olefinierungen (Julia-<sup>[4]</sup>) und Wadsworth-Emmons-Reaktio-

[\*] Dr. D. Craig, M. C. Clasby, A. Marsh  
 Department of Chemistry  
 Imperial College of Science, Technology and Medicine  
 GB-London SW72AY (Großbritannien)  
 Telefax: Int. + 71/589-3869

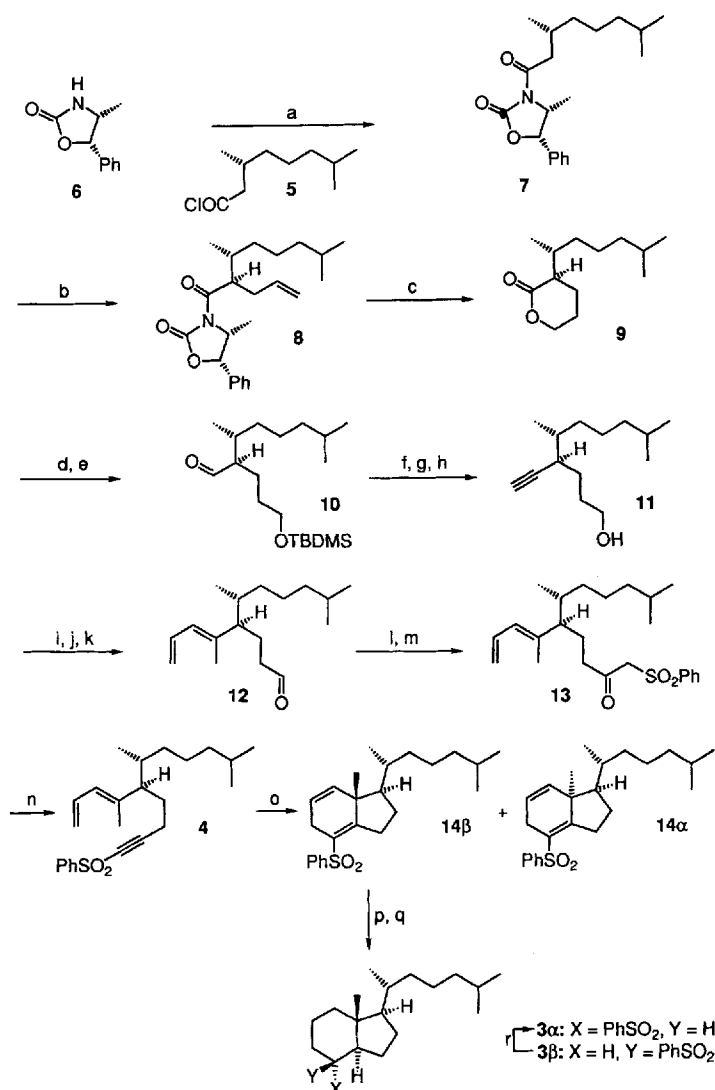
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom britischen Science and Engineering Research Council (SERC) (Stipendien für M. C. C. und A. M.) gefördert.

nen<sup>[15]</sup>). Diese Strategie ist besonders reizvoll für die Synthese von halbsynthetischen Analoga von **1** und **2**, die Wirkstoffe sein können<sup>[16]</sup>. Die Kombination von modifizierten A- und CD-Ring-Fragmenten, die durch chemische Umwandlung von aus Abbaureaktionen gewonnenen Substanzen erhalten wurden, eröffnet den Zugang zu einer Vielzahl von in der Natur nicht vorkommenden, dem Vitamin D<sub>3</sub> nachempfundenen Verbindungen. In diesem Zusammenhang wurden in jüngster Zeit die Bemühungen verstärkt, neue Methoden für den Aufbau des A-Ringes und auch verbesserte Verfahren für die Kupplung dieser Zwischenstufen mit CD-Ringsystemen zu entwickeln<sup>[17]</sup>. Wir stellten uns die Aufgabe, Analoga von Vitamin D<sub>3</sub> zu synthetisieren, in denen das CD-Ring-Fragment durch eine Totalsynthese aufgebaut wird. Dies ist der einzige Weg, Analoga der natürlichen Verbindung mit extrem feinen Strukturunterschieden (einschließlich isopenmarkierte Derivate) zu erhalten, die als Sonden zum Studium des Mechanismus der biologischen Aktivität dienen können.

Wir wählten die bekannten<sup>[4b]</sup> bicyclischen Sulfone **3** als Syntheseobjekte und planten, sie durch stereoselektive Dihydrierung des Produktes einer intramolekularen Diels-Alder(IMDA)-Reaktion<sup>[8]</sup> des Dieninylsulfons **4** zu synthetisieren<sup>[9, 10]</sup>. Diese Methode unterscheidet sich von existierenden IMDA-Verfahren<sup>[11]</sup> insofern, als daß sich bei der Cyclisierung die C8-C9- und C13-C14-Bindungen bilden, nicht aber die C11-C12- und C13-C14-Bindungen. Die stereogenen Zentren im IMDA-Substrat **4** sollten durch Verwendung von Edukten aus dem chiralen Pool<sup>[12]</sup> und der Anwendung der bewährten asymmetrischen Enolatalkylierung nach Evans et al.<sup>[13]</sup> eingeführt werden.



Unsere Synthese von **3** ging von (+)-(R)-Citronellensäure aus, die im Molmaßstab in 61 % Ausbeute aus (+)-(R)-Pulegon nach einer bekannten Vorschrift<sup>[14]</sup> hergestellt wurde. Katalytische Hydrierung ergab (+)-(R)-Dihydrocitronellensäure, die mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **5** überführt wurde. Umsetzung des Anions des Oxazolidons **6**<sup>[15]</sup> mit **5** führte in guter Ausbeute zum kristallinen<sup>[16]</sup> N-Acyloxazolidon **7** (Schema 1). Die Allylierung des Natriumenolates<sup>[17]</sup> von **7** bei niedriger Temperatur führte dann mit einer Stereoselektivität von  $\geq 20:1$  weiter zum Alken **8**, das nach der chromatographischen Diastereomeren-trennung als Öl vorlag. Die Entfernung der chiralen Hilfsgruppe wurde mit literaturbekannten Verfahren<sup>[18]</sup> versucht.



Schema 1. a) *n*BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , + **5**,  $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{Raumtemperatur (RT)}$  (71 %). b) NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (NaHMDS), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; CH<sub>2</sub> = CHCH<sub>2</sub>Br,  $-78^{\circ} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ , 5 h;  $-50^{\circ}\text{C}$ , 12 h (87 %). c) 1.9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, THF, RT; NaOH, 30 % w/v H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$ ; 2. KOtBu (0.02 Äquiv.), *t*BuOH (20 Äquiv.), THF,  $0^{\circ}\text{C}$  (72 %). d) *i*Bu<sub>2</sub>AlH, PhMe,  $-78^{\circ}\text{C}$  (87 %). e) TBDMSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (79 %). f) [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>][I], NaHMDS, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  (82 %). g) KOtBu (2 Äquiv.), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  (97 %). h) *n*Bu<sub>4</sub>NF (2 Äquiv.), THF, RT (98 %). i) Me<sub>3</sub>Al, [(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>], ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl; I<sub>2</sub>, THF (88 %). j) CH<sub>2</sub> = CHMgBr (3 Äquiv.), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (0.05 Äquiv.), PhMe-THF, RT (90 %). k) (COCl)<sub>2</sub>, Dimethylsulfoxid, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-60^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$  (79 %). l) PhSO<sub>2</sub>Me, *n*BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , + **11** (90 %). m) (pyH<sup>+</sup>)<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 4 Å-Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT (71 %). n) (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (1 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N/Pr<sub>2</sub> (3 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$  (93 %). o) PhMe,  $115^{\circ}\text{C}$ , 9 h (99 %). p) H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, EtOAc (99 %). q) LiAlH<sub>4</sub> (1 Äquiv.), THF, Rückfluß, 20 min (**3α**: 76 %; **3β**: 8 %). r) KOtBu (4 Äquiv.), *t*BuOH (40 Äquiv.), THF, RT, 1 h (99 %).

Die Umsetzung von **8** mit Trimethylaluminium-*O,N*-Dimethylhydroxylamin<sup>[19]</sup> führte nur zu einer unvollständigen Abspaltung des Oxazolidonteils; **8** reagierte kaum mit Lithiumbenzyloxid<sup>[20]</sup>, Natriumbenzyloxid hingegen verursachte beträchtliche (ca. 20 %) Epimerisierung am  $\alpha$ -Stereozentrum.

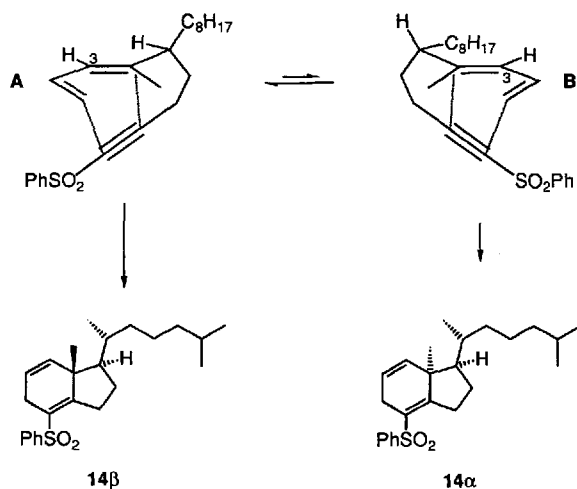
Schließlich führte die Hydroborierung von **8** mit oxidativer Aufarbeitung zum erwarteten primären Alkohol, der ohne Reinigung mit katalytischem Kalium-*tert*-butoxid<sup>[21]</sup> behandelt wurde, wobei das  $\delta$ -Lacton **9** in guter Gesamtausbeute über beide Schritte erhalten wurde. Die Reduktion von **9** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum entsprechenden Lactol mit anschließender chemoselektiver Silylierung<sup>[22]</sup> des offenkettigen Tautomers ergab den geschützten  $\delta$ -Hydroxyaldehyd **10**. Die Einführung der zur Bildung des Diens geeigneten Alkineinheit wurde durch aufeinanderfolgende

(*Z*)-selektive Iodmethylierung<sup>[23]</sup>, Kalium-*tert*-butoxid-induzierter E2-Eliminierung und Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid zum Alkinol **11** vollendet<sup>[24]</sup>. Um die (*E*)-Spezifität bei der Bildung der 1,3-Dieneinheit sicherzustellen, unterwarfen wir **11** der von Negishi<sup>[25]</sup> entwickelten *syn*-spezifischen Carbometallierungsreaktion mit Zirconocendichlorid, wobei das intermediäre Vinylalan mit Iod abgefangen wurde. Die Kupplung des resultierenden (*E*)-Iodalkens mit Vinylmagnesiumbromid<sup>[26]</sup> in Gegenwart von Palladium(0) und die Oxidation des entstandenen Alkohols mit Dimethylsulfoxid, das mit Oxalylchlorid<sup>[27]</sup> aktiviert wurde, führten in hoher Ausbeute zum Dienal **12**<sup>[28]</sup>. In der Endphase der Synthese des IMDA-Substrates **4** mußte die dienophile Alkynylsulfon-Gruppe eingeführt werden. Dies geschah nach unserem kürzlich veröffentlichten Verfahren<sup>[29]</sup>. So ergab die Addition von **12** an Lithio(phenylsulfon)methan eine Mischung der diastereomeren  $\beta$ -Hydroxysulfone, die mit Pyridiniumdichromat zum  $\beta$ -Ketosulfon **13** oxidiert wurde. Mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Hünig-Base wurde **13** mit ausgezeichneter Ausbeute in das Dienin **4** überführt.

Erhitzen einer völlig wasserfreien, entgasten, verdünnten (0.056 M) Toluollösung von **4** in einem zugeschmolzenen Glasrohr (115 °C, 9 h) bewirkte eine praktisch quantitative Umwandlung in eine 3:1-Mischung<sup>[30]</sup> der Cycloaddukte **14**. HPLC-Trennung der Diastereomere<sup>[31]</sup> ergab reines **14 $\beta$** . Durch katalytische Hydrierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>[32]</sup> entstand in hoher Ausbeute eine ca. 10:1-Mischung der Zielverbindungen **3 $\alpha$**  und **3 $\beta$** , die chromatographisch getrennt wurde. Die Struktur von **3 $\beta$**  wurde durch ihre quantitative Überführung in **3 $\alpha$**  mit Kalium-*tert*-butoxid bewiesen (Schema 1). Das so gewonnene Sulfon **3 $\alpha$**  hatte <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-, IR-, MS- und Schmelzpunktcharakteristika, die mit denen einer Probe identisch waren, die – mit einer geringfügigen Änderung<sup>[33]</sup> – nach einer beschriebenen<sup>[4a]</sup> Abbaureaktionsfolge synthetisiert worden war<sup>[34]</sup>.

Die wenn auch geringe Selektivität der Cylisierung von **4** zu **14** kann man verstehen, wenn man die konkurrierenden Übergangszustände betrachtet (Schema 2). In Konformation A ist die A<sub>1,3</sub>-Spannung zwischen dem Dien-H-3 und dem Dien-H5 geringer als die zwischen H-3 und der  $\alpha$ -verzweigten Seitenkette in Konformation B.

Wir haben den Schlüssel-Synthesebaustein **3** von Vitamin D<sub>3</sub> in 18 Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Oxazolidon **6** und (+)-(*R*)-Dihydrocitronellensäurechlorid enantiospezifisch synthetisiert. Daß die Synthesefolge hochkonvergent ist, macht sie besonders attraktiv für die Darstellung



Schema 2. **14 $\beta$**  ist das Hauptprodukt.

von Strukturanaloga natürlicher Systeme, die halbsynthetisch oder durch Abbaureaktionen unerreichbar sind. Wir sind jetzt dabei, neue Methoden zum Aufbau des A-Ring-Fragments zu entwickeln und untersuchen intensiv neue Kupplungsstrategien.

Eingegangen am 18. Juni 1993 [Z 6147]

- [1] A. W. Norman, *Vitamin D, the Calcium Homeostatic Steroid Hormone*, Academic Press, New York, 1979.
- [2] H. F. DeLuca, *FASEB J.* **1988**, *2*, 224.
- [3] B. Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 449.
- [4] a) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1290; b) H. Nemoto, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5311 (Synthese von **3 $\alpha$** ).
- [5] B. Lythgoe, T. A. Moran, M. E. N. Nambudiry, J. Tideswell, P. W. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 590.
- [6] Siehe z.B.: A. S. Leo, A. G. Schering, *Drugs Future* **1991**, *16*, 68.
- [7] Siehe z.B.: J. M. Nuss, M. M. Murphy, R. A. Rennels, M. H. Heravi, B. J. Mohr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3079, zit. Lit.
- [8] Übersichtsartikel über die IMDA-Reaktion: a) W. R. Roush, *Adv. Cycloaddition*, **1990**, *2*, 91; b) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187; c) E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, *32*, 1; d) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183.
- [9] Über IMDA-Reaktionen von sulfonysubstituierten Trienen siehe: D. Craig, D. A. Fischer, Ö. Kemal, A. Marsh, T. Plessner, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3095.
- [10] Eine neuere Übersicht über intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen findet sich in: N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1993**, S. 241–243. Ein Beispiel einer IMDA-Reaktion eines Alkynylsulfons mit zusätzlicher dienophilaktivierender Gruppe: E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, J. C. Rohloff, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672.
- [11] S. R. Wilson, M. S. Haque, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3151; S. R. Wilson, L. Jacob, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4380; K. Parker, T. I. Iqbal, *ibid.* **1987**, *52*, 4369; H. Nemoto, M. Ando, M. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6205.
- [12] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- [13] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290.
- [14] J. Plešek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, *22*, 644.
- [15] M. S. Newman, A. Kutner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4199.
- [16] Schmp. 90–93 °C (EtOH);  $[\alpha]_D^{20} + 37.7$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>).
- [17] Das Lithiumenolat von **7** erwies sich in Allylierungsversuchen als äußerst unreaktiv.
- [18] Eine vergleichende Studie über nicht-reduktive Methoden der Oxazolidonspaltung: D. A. Evans, T. C. Britton, J. C. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.
- [19] D. A. Evans, S. L. Bender, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 799. Die Verwendung zweier Äquivalente des Reagens bewirkte den Verlust einer Kohlendioxid-Einheit aus **8**, wobei das entsprechende Oxazolin entstand. Mit drei Äquivalenten erfolgte die Addition von *O,N*-Dimethylhydroxylamin unter Spaltung der *N*-Carbamoyl-Bindung des cyclischen Carbamates.
- [20] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- [21] Die Verwendung stöchiometrischer Mengen der Base führte zu weitgehender  $\alpha$ -Epimerisierung von **9**.
- [22] Das *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Derivat des cyclischen Tautomers wurde als Nebenprodukt dieser Reaktion (11%) erhalten. Die Verwendung von *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl anstelle von *t*BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> führte zur Dehydratisierung des Lactols zum entsprechenden Glycol.
- [23] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- [24] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**.
- [25] E.-I. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 323.
- [26] H. P. Dang, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027.
- [27] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [28] Das Dienal **12** enthielt ca. 15% des Enals, das durch einfache Reduktion der Iodoalken-Vorstufe entstand. Alle nachfolgend genannten Ausbeuten berücksichtigen diese Verunreinigung.
- [29] M. C. Clasby, D. Craig, *Synlett* **1992**, 825.
- [30] Durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse (500 MHz) der rohen Reaktionsmischung bestimmt.
- [31] HPLC-Trennungen wurden mit einer Dynamax-Säule 60A (300 × 21.4 mm) der Firma Rainin Instrument Company mit 0.5proz. Propan-2-ol in Hexan als Eluens (15 mL min<sup>-1</sup>) durchgeführt. Detektion: UV (254 nm); *t*<sub>R</sub> (**14 $\beta$** ) = 14 min; *t*<sub>R</sub> (**14 $\alpha$** ) = 17 min.
- [32] D. C. Dittmer, J. M. Balquist, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1364.
- [33] In der vorliegenden Arbeit wurde die in Lit. [4a] (für Vitamin D<sub>4</sub>) beschriebene thermische *syn*-Eliminierung mit dem Xanthat- anstelle des Benzot-derivates vorgenommen (reine Substanz, 215 °C, 6 min).
- [34] <sup>13</sup>C-NMR-Daten von **3 $\alpha$**  (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta$  = 138.6, 133.4, 129.0, 128.9, 63.9, 55.2, 48.3, 44.8, 39.5, 38.9, 36.2, 35.6, 28.1, 28.0, 27.5, 25.5, 23.9, 22.9, 22.6, 21.3, 18.8, 12.0.