

- [1] Moore, G. R., *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, New York, 1994, S. 1871–1883.
- [2] a) R. A. Eggleton, R. W. Fitzpatrick, *Clays Clay Miner.* **1988**, *36*, 111–124; b) Q. A. Pankhurst, R. J. Pollard, *ibid.* **1992**, *40*, 268–272.
- [3] U. Schwertmann, R. M. Cornell, *Iron Oxides in the Laboratory*, VCH, Weinheim, 1991, S. 89.
- [4] W. Schneider, *Comments Inorg. Chem.* **1984**, *3*, 205–223.
- [5] J. Burger, P. Klüfers, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, *622*, 1740–1748.
- [6] Neutralisation der Lösung führt zu einem braunen Niederschlag. Nach zweiwöchigem Erhitzen der Suspension auf 98°C und anschließendem Trocknen des Niederschlags bei Raumtemperatur ist dieser röntgenamorph (Stoe-Pulverdiffraktometer).
- [7] T. Aberle, W. Burchard, unveröffentlicht.
- [8] $C_{32}H_{76}Ca_{12}Fe_{14}O_{60}X_6 \cdot 32H_2O$, $M_r = 3530.33$ und $\rho_{ber} = 1.8052(4) \text{ g cm}^{-3}$ für $X = \text{Formiat}$, Kristallgröße $0.25 \times 0.25 \times 0.20 \text{ mm}$, tetragonal, \overline{A} , $a = 17.301(2)$, $c = 21.699(3) \text{ Å}$, $V = 6495.0(14) \text{ Å}^3$, $Z = 2$, $T = 200 \text{ K}$, Stoe-IPDS-Flächendetektor, $Mo_K\alpha$ (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0.71069 \text{ Å}$), $\mu = 2.088 \text{ mm}^{-1}$, 8811 hkl gemessen, $2\theta_{max} = 44^\circ$, 3960 hkl unabh., Lp-Korrektur, $R_{int} = 0.0285$, keine Absorptionskorrektur, $\sigma(J)/J$ im Mittel = 0.0256, 3823 hkl mit $I > 2\sigma(I)$, Direkte Methoden (SHELXS), Verfeinerung mit voller Matrix gegen F^2 (SHELXL), $w^{-1} = \sigma^2(F_o) + (0.1019 P)^2 + 8.7041 P$, $3P = \max(F_o^2; 0 + 2F_c^2)$, abs. Strukturparameter nach H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 876–881; $-0.01(3)$, H-Atome an C in berechneter Lage mit gemeinsamem U , 373 Parameter, $R1(2\sigma) = 0.0408$, $wR2 = 0.1209$, $S = 1.042$, max. Verschiebung/ $\sigma = 0.001$, $\Delta\rho_{max} = 0.681 \text{ e Å}^{-3}$. Auswertung und Darstellung mit PLATON und SCHAKAL. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerforschung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-405597 angefordert werden.
- [9] Die Clusterkerne bilden eine in [001] gestreckte Packung vom A2-Typ (W-Typ, kubisch innenzentrierte Packung), in der große Lücken um Punktlagen des Typs 1/2, 0, 1/2 freibleiben. In diesen Lücken wurde Elektronendichte fehlgeordneten Formiat-Ionen zugeordnet.
- [10] Vergleiche die Isotypie von ϵ -FeOOH mit InOOH, das eine durch Wasserstoffbrückenbindungen modifizierte Rutilstruktur aufweist: M. S. Lehmann, F. Krebs Larsen, F. Reibke Poulsen, A. Nørlund Christensen, S. E. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1662–1670. Das Motiv der vier cyclisch kondensierten Oktäeder findet sich außerdem im Akaganéit, β -FeO(OH): P. Keiller, *Neues Jahrb. Miner. Abh.* **1970**, *113*, 29–49.
- [11] W. H. Baur, *Mater. Res. Bull.* **1981**, *16*, 339–345.
- [12] Die Korundstruktur des Hämatits kann durch den Formalismus der kristallographischen Scherung (Crystallographic Shear, CS) aus der Rutilstruktur abgeleitet werden (B. G. Hyde, S. Andersson, *Inorganic Crystal Structures*, Wiley, New York, 1989, S. 100). Die hier beschriebene Bildung eines Hämatit-Zwillingssystems lässt sich in dieser Terminologie durch Schervectoren mit senkrecht verlaufenden Komponenten entlang der Scherfläche (001)_{Korund} beschreiben.
- [13] J. Burger, M. Kelemen, B. Pilawa, unveröffentlicht: Die magnetische Suszeptibilität verschiedener Proben von **1** ($m = 5–6 \text{ mg}$) wurden in einem SQUID-Magnetometer (Quantum design: Magnetic Property Measurement System) für verschiedene Magnetfelder zwischen 0.1 und 20 kOe untersucht. Die Feldabhängigkeit der Magnetisierung bei Raumtemperatur gab keinen Hinweis auf ferromagnetische Verunreinigungen der Proben.
- [14] Ein $S = 5/2$ -Zentrum trägt mit $4.36 \text{ emu K mol}^{-1}$ zur Curie-Konstanten bei; der Beitrag eines Fe_{14}^{+} -Clusters mit ca. $10 \text{ emu K mol}^{-1}$ bei Raumtemperatur entspricht demnach demjenigen von zwei bis drei isolierten High-spin- Fe^{III} -Zentren.
- [15] Vgl. D. E. Kurtz, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 585–606.
- [16] J. E. Greedan, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, New York, 1994, S. 2017–2048.
- [17] J. B. Goodenough, *Magnetism and the Chemical Bond* Wiley, New York, 1963, S. 136 und 240.
- [18] Dreidimensionale Verknüpfungsmuster benötigen keineswegs eine Oxo-Ligand-Haptizität > 3 , wie in Lit. [1] angenommen wird.
- [19] S. L. Heath, J. M. Charnock, C. D. Garner, A. K. Powell, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 634–639, zit. Lit.
- [20] K. Hegetschweiler, L. Hausherr-Primo, W. H. Koppenol, V. Gramlich, L. Odier, W. Meyer, H. Winkler, A. X. Trautwein, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2421–2423; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2242–2243.
- [21] Siehe als Beispiel: S. J. Lippard, J. M. Berg, *Bioanorganische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1994, S. 140.

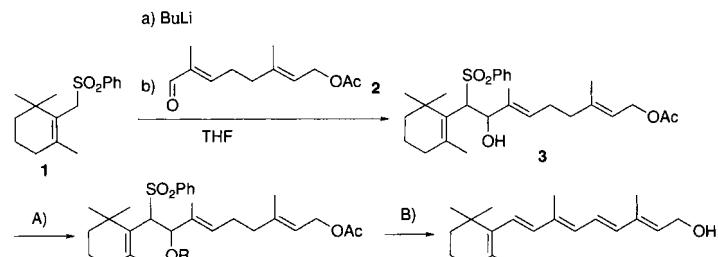
Integrierte chemische Verfahren: eine äußerst kurze Synthese von Vitamin A

Akihiro Orita, Yasuo Yamashita, Akiji Toh und Junzo Otera*

Die Verkürzung mehrstufiger chemischer Synthesen ist sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht ein wichtiges Anliegen. Ziel sind dabei immer Eintopfverfahren, denen bisher unter den Bezeichnungen Tandem-, Kaskaden- oder Dominoreaktion große Aufmerksamkeit zuteil wurde.^[1] Zwar sind diese Reaktionen, einmal ausgearbeitet, sehr elegant, doch sind viele Optimierungen nötig, um die Vorstufen für die aufeinanderfolgenden Reaktionen herzustellen. Daher wird die gesamte Synthese nicht notwendigerweise kürzer, wenn man die tatsächliche Zahl der Stufen von den eigentlichen Ausgangsverbindungen berücksichtigt. Das Hauptaugenmerk bei diesen Reaktionen richtet sich in erster Linie auf C-C-Verknüpfungen, was angesichts der zentralen Rolle, die diese Umwandlungen in der organischen Synthese spielen, sehr vernünftig ist. In den gegenwärtig angewendeten chemischen Verfahren sind aber auch andere Reaktionstypen von Bedeutung, wie Funktionsgruppenumwandlungen und Schutzgruppenmanipulationen. Es ist daher anwendungsorientierter, Eintopfverfahren zu entwickeln, die eine größere Breite von Reaktionstypen abdecken.

Bei einer konventionellen Synthese wird ein z. B. durch eine Retrosynthese konzipierter Weg zu einer Zielverbindung in einzelne Reaktionen aufgespalten. Anschließend wird jede Reaktion ungeachtet der vorangehenden oder folgenden optimiert, so daß sich die Reaktionsbedingungen jedes Schrittes in der Regel voneinander unterscheiden. Daraus ergibt sich, daß Eintopfreaktionen nur dann möglich sind, wenn die Reaktionsbedingungen der aufeinanderfolgenden Schritte *zufällig* ähnlich oder gar gleich sind. Diesem analytischen Ansatz entgegengesetzt ist unserer, bei dem zunächst geklärt wird, welche Reaktionsbedingungen vermutlich bei allen Schritten gleich sein werden, und anschließend jeder Schritt unter diesen Bedingungen optimiert wird. *Notwendigerweise* sind dann alle Schritte „integriert“ und führen zu einem Eintopfverfahren.^[2] Hier veranschaulichen wir die Effektivität dieses Konzeptes eines „integrierten chemischen Verfahrens“ am Beispiel einer Vitamin-A-Synthese, die auf einer doppelten Eliminierung basiert, deren Einzelschritte wir bereits beschrieben haben.^[3]

Das stufenweise Verfahren ist in Schema 1 dargestellt. Das Lithiumsalz von Cyclogeranylsulfon **1** wird mit dem Aldehyd **2**

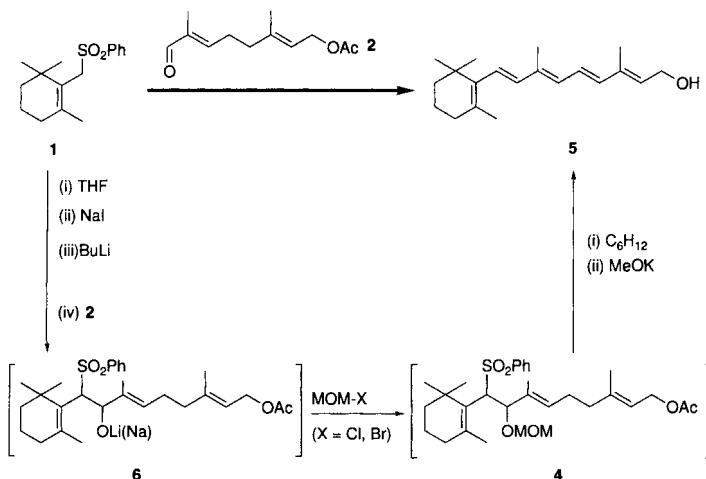


Schema 1. Stufenweise Synthese von Vitamin A **5**. A) Dihydropyran ($R = \text{Tetrahydropyranyl}$), Ethylvinylether/p-Toluolsulfonsäure ($R = 1\text{-Ethoxyethyl}$) oder $(\text{MeO})_2\text{CH}_2/\text{P}_2\text{O}_5$ ($R = \text{MOM}$) in CH_2Cl_2 oder ohne Lösungsmittel; B) $t\text{BuOK}$ oder MeOK in Cyclohexan.

[*] Prof. Dr. J. Otera, Dr. A. Orita, Y. Yamashita, A. Toh
 Department of Applied Chemistry, Okayama University of Science
 Ridai-cho, Okayama 700 (Japan)
 Telefax: Int. + 86/252-6891
 E-mail: otera@dac.ous.ac.jp

zum Additionsprodukt **3** umgesetzt (Schritt 1). Dieser Alkohol wird in das Acetal **4** überführt (Schritt 2), das mit *t*BuOK oder MeOK zu Vitamin A **5** reagiert (Schritt 3). Die Schritte 1 und 3 werden unter basischen Bedingungen durchgeführt, Schritt 2 hingegen unter sauren. Ein Eintopfverfahren sollte also dann durchführbar sein, wenn es gelingt, die Bedingungen für Schritt 2 denen der beiden anderen Schritte anzupassen.

Ein typisches Eintopfverfahren, bei dem alle Schritte unter basischen Bedingungen verlaufen, ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2. Eintopfsynthese von Vitamin A **5**.

Das Lithiumsalz von **1** wurde mit **2** zum Additionsprodukt **6** umgesetzt, das mit MeOCH_2Br (MOM-Br) unter Bildung von **4** abgefangen wurde. Dieser Ether reagiert mit MeOK (10 Äquiv.) in einer doppelten Eliminierung zu Vitamin A. Die Ausbeute an Vitamin-A-Acetat wurde durch HPLC zu ca. 50% bestimmt. Als Ausbeute über vier aufeinanderfolgende Stufen ist dieser Wert durchaus annehmbar: In Schritt 3 wird zunächst MOM-OH und anschließend PhSO_2H eliminiert.^[3c] Allerdings entstehen als Nebenprodukte auch polymere Verbindungen, die sich vom Dien **7** ableiten. Glücklicherweise konnte die zu **7** führende Eliminierung der terminalen, allylischen OH-Gruppe durch Zugabe von NaI unterdrückt werden. Da dieses Reagens auf die Reaktion in Schritt 1 keinen Einfluß hat, wurde es dem Reaktionsgemisch bereits zu Beginn zugesetzt. Darüber hinaus konnte so das leichter zugängliche MOM-Cl verwendet werden, das an sich für die In-situ-Acetalisierung von **6** nicht geeignet ist, durch NaI aber vermutlich in MOM-I überführt wird. Weiterhin ist mit Cyclohexan als Cosolvans im Eliminierungsschritt die Ausbeute um etwa 3% höher. Insgesamt verbesserten diese Modifikationen die Ausbeute auf 76%, die damit bemerkenswerterweise höher ist als die im stufenweisen Verfahren erzielte Gesamtausbeute von 67% (Schritt 1: 93, Schritt 2: 92, Schritt 3: 78%).^[3c]

Vorausgesetzt die Ausbeute in Schritt 3 ist im Eintopfverfahren ebenso hoch wie die im stufenweisen Prozeß (78%),^[4] ergibt sich die Gesamtausbeute von 76% als Folge der fast quantitativ verlaufenden Schritte 1 und 2. Das Problem des Substanzverlustes durch Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte im stufenweisen Verfahren wird hier offensichtlich umgangen. Weiterhin erwähnenswert ist die Isomerenreinheit von **1**: Der hohe, für die doppelte Eliminierung charakteristische all-(*E*)-Anteil wird ebenfalls erreicht: all-(*E*):(9*Z*):[(11*Z*) + (13*Z*)] = 91:4:5.

Unser Verfahren ist im Vergleich mit den kommerziell angewandten,^[5] die auf der Verknüpfung von C_{14} - und C_6 - (Hoffmann-La-Roche) oder von C_{15} - und C_5 -Einheiten (Wittig-Reaktion, BASF; Sulfoncupplung nach Julia, Rhône-Poulenc) basieren, insofern neu, als daß zwei C_{10} -Komponenten verknüpft werden. Die C_{10} -Gerüste gehören zu den verbreitetsten Einheiten unter den Terpenoid-Derivaten und sind dementsprechend leicht zugänglich. Insgesamt zeichnet sich unser Verfahren durch die gute Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen sowie durch die leichte Durchführbarkeit aus.^[6]

Wir haben gezeigt, daß die folgenden Reaktionen unter einheitlichen Reaktionsbedingungen ablaufen können: a) Addition eines Carbanions an eine Carbonylgruppe, b) O-Alkylierung des Additionsprodukts und c) schrittweise Eliminierung der Alkoxy- und Sulfinylgruppen. Die einzige Modifizierung im Vergleich zum stufenweisen Verfahren wird bei der O-Alkylierung durchgeführt, was nicht nur eine Verkürzung des Verfahrens, sondern auch die Erhöhung der Gesamtausbeute zur Folge hat. Der vorliegende Fall ist zwar ein recht einfacher, doch wurde deutlich, daß bereits eine kleine Änderung zu signifikanten Verbesserungen des chemischen Verfahrens führen kann. Das unterstreicht die Bedeutung und das Potential „integrierter chemischer Verfahren“ bei der Verfahrensentwicklung.

Experimentelles

Zu NaI (225 mg, 1.5 mmol), Cyclogeranylsulfon **1** [3c] (362 mg, 1.3 mmol) und THF (2 mL, getrocknet über Natriumdiphenylketyl) in einem ausgeheizten Zweihalskolben wurde eine Lösung von BuLi in Hexan (1.6 M, 0.75 mL, 1.2 mmol) gegeben und das Gemisch bei -78°C unter Argon 1 h gerührt. Nach Zugabe von **2** [3c] (211 mg, 1.0 mmol) in THF (1 mL) und von MOM-Cl (0.09 mL, 1.2 mmol) wurde die Lösung 4 h bei -78°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Cyclohexan (3 mL) und KOMe (701 mg, 10 mmol) zugefügt, und das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 40°C gerührt. Es wurde danach mit wäßriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und Essigsäureethylester (15 mL) versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase und Extraktion der wäßrigen Phase mit Essigsäureethylester (2×15 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (20 mL), über MgSO_4 getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt (Rohprodukt 452 mg). Zum Rohprodukt wurden unter Argon Hexan (5 mL), Pyridin (0.5 mL), Acetanhydrid (2 mL) und 4-(Dimethylamino)pyridin (48 mg, 0.4 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde es bei 0°C mit wäßriger NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und Essigsäureethylester (15 mL) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (2×15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (20 mL), über MgSO_4 getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt (Rohprodukt 504 mg). Das als Rohprodukt erhaltenen Öl wurde durch HPLC analysiert; 76% Ausbeute, 248 mg, all-(*E*):(9*Z*):[(11*Z*) + (13*Z*)] = 91:4:5 (Säule: ZORBAX SIL (4.6 mm \times 25 cm); Elutionsmittel: *tert*-Butylmethylether-Hexan (5/100); interner Standard: 2,6-Xylenol).

Eingegangen am 12. November 1996 [Z 9760]

Stichworte: Eintopfreaktionen · Eliminierungen · Vitamin A

- [1] G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831; L. F. Tieze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; Sonderheft zu diesen Themen (Hrsg.: P. A. Wender): *Chem. Rev.* **1996**, *96*, Nr. 1.
- [2] Hudlicky betonte: „A multistep synthesis must therefore be considered as a dynamic continuum in which every event depends on all others“: T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3.
- [3] a) T. Mandai, T. Yanagai, K. Araki, Y. Morisaki, M. Kawada, J. Otera, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3670; b) J. Otera, H. Misawa, T. Mandai, T. Onishi, S. Suzuki, Y. Fujita, *Chem. Lett.* **1985**, 1883; c) J. Otera, H. Misawa, T. Onishi, S. Suzuki, Y. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3834; d) J. Otera in *Carotenoids*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Britton, S. Liaen-Jensen, H. Pfander), Birkhäuser, Basel, **1996**, S. 103, 311.
- [4] Die Ausbeute von Schritt 3 (78%) sollte sich aus den in hoher Ausbeute (je 88%) verlaufenden aufeinanderfolgenden Eliminierungen ergeben.
- [5] J. Paust, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 45; J. Paust in *Carotenoids*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Britton, S. Liaen-Jensen, H. Pfander), Birkhäuser, Basel, **1996**, S. 259.
- [6] Die Verfügbarkeit der Schlüsselbausteine ist selbstverständlich ein wichtiger Faktor, um die Kürze des Verfahrens insgesamt zu beurteilen. Diesbezügliche Fragen werden wir an anderer Stelle detailliert diskutieren.