

Anthrachinon-Kohlenhydrat-Hybride korreliert also mit ihrer Fähigkeit, DNA zu binden.<sup>[19]</sup>

Wir haben hier außer der Planung und der Synthese neuartiger Anthrachinon-Kohlenhydrat-Hybride auch deren DNA-Bindungsprofile und cytotoxischen Aktivitäten beschrieben. Es zeigte sich, daß sogar eine einfache synthetische Verbindung stark und sequenzselektiv an DNA binden kann. Die hier beschriebenen Umsetzungen und die biologischen Untersuchungen liefern wichtige Informationen für das Design neuer nichtnatürlicher DNA-bindender Wirkstoffe auf der Basis von Hybriden aus einer intercalierenden Verbindung und einem Kohlenhydrat.

Eingegangen am 16. Juni,  
veränderte Fassung am 11. August 1997 [Z 10548]

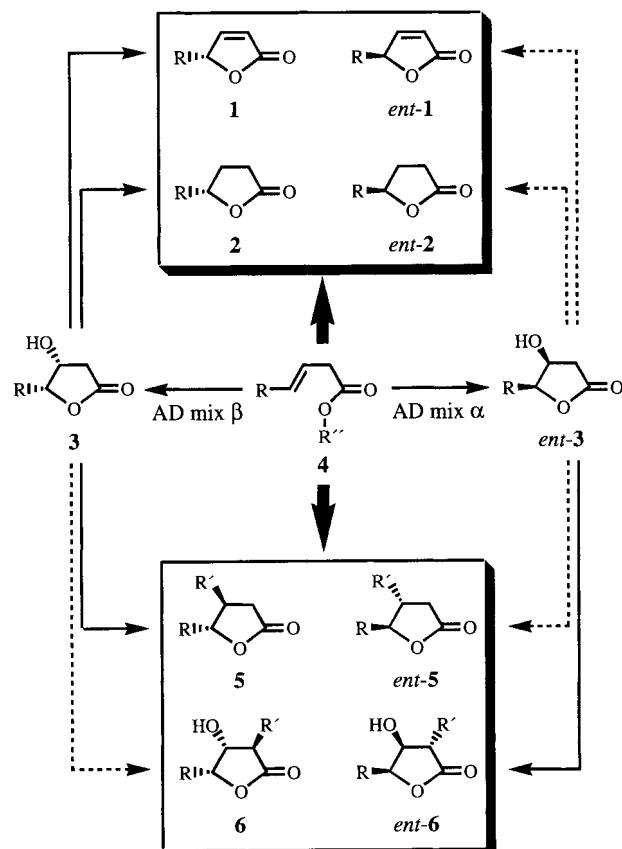
**Stichwörter:** Anthrachinone · DNA-Erkennung · DNA-Hybride · Intercalation · Kohlenhydrate

- [1] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881; c) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 497.
- [2] a) P. B. Dervan in *Nucleic Acids and Molecular Biology*, Vol. 2 (Hrsg.: F. Eckstein, D. M. J. Lilley), Springer, Heidelberg, **1988**, S. 49–64; b) P. B. Dervan in *Oligodeoxynucleotides: Antisense of Gene Expression* (Hrsg.: J. S. Cohen), CRC, Boca Raton, FL, **1989**, S. 197–210.
- [3] J. W. Lown, *Chemtracts: Org. Chem.* **1993**, *6*, 205.
- [4] a) P. E. Nielsen, *Bioconjugate Chem.* **1991**, *2*, 1; b) P. E. Nielsen, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 505.
- [5] E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543.
- [6] C. Helene, J.-J. Toulme in *Oligodeoxynucleotides: Antisense of Gene Expression* (Hrsg.: J. S. Cohen), CRC, Boca Raton, FL, **1989**, S. 137–172.
- [7] O. Kennard, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1213.
- [8] a) F. Arcamone in *Doxorubicin Anticancer Antibiotics. Medicinal Chemistry Series of Monographs*, Vol. 17 (Hrsg.: G. Stevens), Academic Press, New York, **1981**; b) *Anthracycline and Anthrancenedione Based Anticancer Agents* (Hrsg.: J. W. Lown), Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- [9] J. D. Skarbek, M. K. Speedie in *Antitumor Compounds of Natural Origin: Chemistry and Biochemistry* (Hrsg.: A. Aszalos), CRC, Boca Raton, FL, **1981**, S. 191–235.
- [10] M. R. Hansen, L. H. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 249.
- [11] a) D. J. Mincher, G. Shaw, E. D. Clercq, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 613; b) D. J. Mincher, G. Shaw, *ibid.* **1984**, 1279.
- [12] S. Walker, K. G. Valentine, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6428.
- [13] W. Ding, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6617.
- [14] M. Uesugi, Y. Sugiyara, *Biochemistry* **1993**, *32*, 4622.
- [15] K. Toshima, G. Matsuo, M. Nakata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 997.
- [16] a) J. B. Chaires, W. Priebe, D. E. Graves, T. G. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5360; b) J. B. Chaires, S. Satyanarayana, D. Suh, I. Fokt, T. Przewloka, W. Priebe, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2047.
- [17] a) G. Camilloni, F. D. Seta, R. Negri, A. G. Ficca, E. D. Mauro, *EMBO J.* **1986**, *5*, 763; b) Y. Yamashita, S. Kawada, N. Fujii, H. Nakano, *Biochemistry* **1991**, *30*, 5838.
- [18] D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Nofziger, M. J. Currens, D. Seniff, M. R. Boyd, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827.
- [19] *Anthracycline Antibiotics* (Hrsg.: W. Priebe), American Chemical Society, Washington DC, **1995** (ACS Symp. Ser. 574).

## Synthese optisch aktiver Butenolide und $\gamma$ -Lactone aus $\beta,\gamma$ -ungesättigten Carbonsäureestern mit der asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless\*\*

Christian Harcken und Reinhard Brückner\*

Die asymmetrische Dihydroxylierung („AD“) von Olefinen nach Sharpless ist ein unverzichtbares Rüstzeug der heutigen organischen Syntheseschemie.<sup>[1]</sup> Oft sind die unmittelbar entstehenden Reaktionsprodukte, optisch aktive Glycole, noch gar nicht die eigentlichen Zielmoleküle. Vielmehr werden sie häufig durch Folgereaktionen so stark modifiziert, daß man den Strukturen der Endprodukte kaum mehr ansieht, wie gut sich eine AD zu ihrem Aufbau eignete. Die hier vorgelegte Studie zeigt, daß enantiomerenreine oder enantiomerenangereicherte,  $\gamma$ -chirale Butenolide und  $\gamma$ -chirale  $\gamma$ -Lactone – Verbindungen, für die man schon viele Synthesen kennt, aber noch effizientere benötigt<sup>[2,3]</sup> – ebenfalls interessante Folgeprodukte von ADs sind (Schema 1). ADs von  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Estern **4** ergaben in Übereinstim-



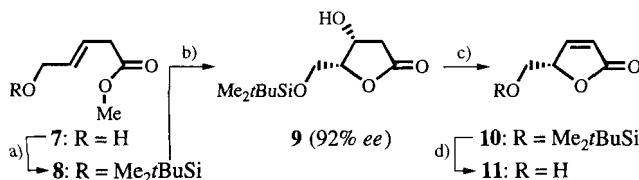
Schema 1. Ausgehend von **4** in zwei bis drei Stufen zugängliche Furanonderivate. Konkrete Beispiele für die Umsetzungen, die durch ausgezogene Reaktionspfeile gekennzeichnet sind, sind in den Schemata 2–5 zu finden. Die gestrichelten Reaktionspfeile beziehen sich auf analoge, aber noch nicht durchgeführte Umsetzungen in der jeweils enantiomeren Serie.

[\*] Prof. Dr. R. Brückner, Dipl.-Chem. C. Harcken  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/392944  
E-mail: rbrueck@gwdg.de

[\*\*] Diese Untersuchungen wurden vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der BASF AG danken wir für Chemikalienspenden.

mung mit den wenigen in der Literatur beschriebenen Reaktionen<sup>[4,5]</sup> lactonisierte Dihydroxylierungsprodukte, d.h. die Verbindungen **3** oder deren Enantiomere *ent*-**3** (78%  $\leq ee \leq$  97%). Daraus stellten wir chirale Butenolide **1/ent-1**, monosubstituierte  $\gamma$ -Lactone **2/ent-2**, disubstituierte  $\gamma$ -Lactone **5/ent-5** und trisubstituierte  $\gamma$ -Lactone **6/ent-6** her. Die dabei verwendeten Transformationen stellen wir an den enantioselektiven Synthesen folgender Verbindungen vor: des Ranunculin-Aglycons **11** (92% *ee*; Schema 2), des Pheromons Dodecanolid **16** (95% *ee*; Schema 3), von *trans*-Quercuslacton **21** (97% *ee*; Schema 4) und von dem *epi*-Blastmycinon **25** (78% *ee*; Schema 5).

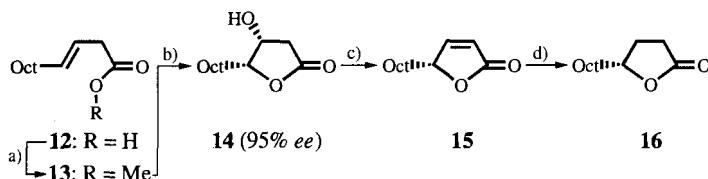
Unseren neuartigen Zugang zu  $\gamma$ -chiralen Butenoliden **1** auf der Grundlage der Typ-4-Ester  $\rightarrow$  Typ-3-Lacton-Umwandlung zeigt Schema 2. Einleitend wurde der bekannte Hydro-



Schema 2. a) *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl (1.5 Äquiv.), Imidazol (3.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 30 min; 84%. b) AD-Mix $\beta$  (1.40 g pro mmol **8**), Methansulfonsäureamid (1.0 Äquiv.), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1/1), Zugabe von **8**, 0°C, 36 h; 88%. c) NEt<sub>3</sub> (2.1 Äquiv.), Methansulfonylchlorid (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h; 72%. d) HF/Pyridin-Komplex (70%, 0.50 mL pro mmol **10**), THF, 0°C, 16 h; Kieselgel, 15 min; 85%.

xyester **7**<sup>[6]</sup> zu **8** silyliert.<sup>[7]</sup> Anschließend wurde durch Behandeln mit AD-Mix $\beta$  asymmetrisch dihydroxyliert. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel<sup>[8]</sup> wurde das  $\gamma$ -Lacton **9**<sup>[9]</sup> (92% *ee*<sup>[10]</sup>) rein erhalten. Die Mesylierung der freien OH-Gruppe dieses Lactons mit Methansulfonylchlorid/Triethylamin, der sich spontan eine  $\beta$ -Eliminierung von Methansulfinsäure anschloß, führte die C-C-Doppelbindung des Butenolids **10** ein. Dessen Desilylierung mit dem HF/Pyridin-Komplex lieferte schließlich das Ranunculin-Aglycon **11**.<sup>[11,12]</sup>

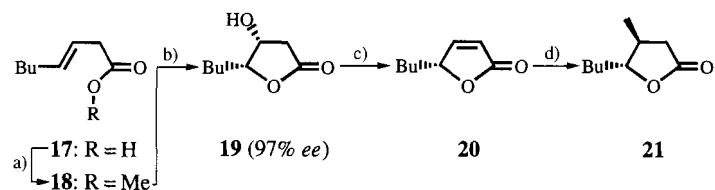
Unsere Typ-4-Ester  $\rightarrow$  Typ-3-Lacton-Route zu chiralen, monosubstituierten  $\gamma$ -Lactonen **2** wird in Schema 3 anhand



Schema 3. a) MeOH (3.0 Äquiv.), Camphersulfonsäure (1.0 Mol-%), CHCl<sub>3</sub>, Entfernen von Wasser durch azeotrope Destillation, 12 h; 90%. b) AD-Mix $\beta$  (1.40 g pro mmol **13**), Methansulfonsäureamid (1.0 Äquiv.), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1/1), Zugabe von **13**, 0°C, 48 h; 81%. c) NEt<sub>3</sub> (2.1 Äquiv.), Methansulfonylchlorid (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 15 min; 91%. d) Pd (10% auf Aktivkohle, 5 Mol-%), H<sub>2</sub> (3 bar), EtOAc, Raumtemperatur, 12 h; 94%.

der enantioselektiven Synthese von (+)-Dodecanolid **16**, einem Pheromon der Käferfamilie Staphylinidae, dargestellt.<sup>[13]</sup> Wir starteten mit einer decarboxylierenden, dekonjugierenden Knoevenagel-Kondensation zwischen Decanal und Malonsäure, die die  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Carbonsäure **12** vorwiegend in Form des erwünschten *trans*-Isomers ergab.<sup>[14]</sup> Vier Folgereaktionen (62% Ausbeute) führten dann zur Zielstruktur **16**; bei ihnen handelte es sich um eine Veresterung ( $\rightarrow$ **15**), eine AD mit AD-Mix $\beta$  ( $\rightarrow$ **14**; 95% *ee*<sup>[10]</sup>), eine Mesylierung/ $\beta$ -Eliminierung ( $\rightarrow$ **15**) und eine Pd-katalysierte Hydrierung.<sup>[15]</sup>

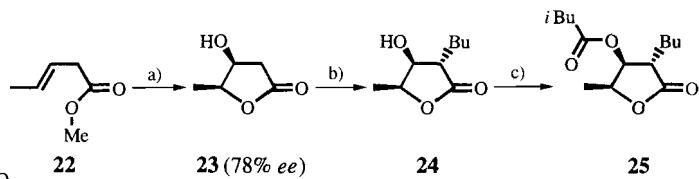
Schema 4 beschreibt unseren mit einer Typ-4-Ester  $\rightarrow$  Typ-3-Lacton-Umwandlung beginnenden Weg zu chiralen, disubstituierten  $\gamma$ -Lactonen **5** am Beispiel der bislang kürzesten



Schema 4. a) MeOH (3.0 Äquiv.), Camphersulfonsäure (1.0 Mol-%), CHCl<sub>3</sub>, Entfernen von Wasser durch azeotrope Destillation, 6 h; 76%. b) AD-Mix $\beta$  (1.40 g pro mmol **18**), Methansulfonsäureamid (1.0 Äquiv.), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1/1), Zugabe von **18**, 0°C, 36 h; 92%. c) NEt<sub>3</sub> (2.1 Äquiv.), Methansulfonylchlorid (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 15 min; 87%. d) CuI (1.5 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, 0°C; Zugabe von MeLi (3.0 Äquiv.); Kühlung auf -78°C; Zugabe von **20** in Et<sub>2</sub>O, 1.5 h; 77% **21** als reines Diastereomer.

enantioselektiven Synthese<sup>[16]</sup> von *trans*-Quercuslacton **21**.<sup>[17]</sup> Diese Verbindung trägt in Whiskyfässern aus Eichenholz zum Aroma des darin aufbewahrten Destillats bei. Die Carbonsäure **17**<sup>[14]</sup> wurde zunächst mit Methanol zu **18** verestert, das mit AD-Mix $\beta$  das Lacton **19** in 92% Ausbeute lieferte (97% *ee*).<sup>[18]</sup> Eine Wasserabspaltung mit einem Methansulfonylchlorid/Triethylamin-Gemisch, das bei den Eliminierungen **9**  $\rightarrow$  **10** und **14**  $\rightarrow$  **15** ähnlich gewirkt hatte, führte zum Butenolid **20**. Eine auf dessen weniger gehinderten Molekülseite stattfindende 1,4-Addition von Me<sub>2</sub>CuLi überführte es selektiv in das *trans*-konfigurierte Additionsprodukt **21**. Dieses ist das *trans*-Quercuslacton, das alternativ als *trans*-Eichen- oder *trans*-Whiskylacton bezeichnet wird. Die Gesamtausbeute betrug 47%.

Schema 5 zeigt, wie die Umsetzung des käuflichen Pentensäuremethylesters **22** mit AD-Mix $\alpha$  die Typ-4-Ester  $\rightarrow$  Typ-3-Lacton-Umwandlung zum Einstieg in eine bemerkenswert



Schema 5. a) AD-Mix $\alpha$  (1.40 g pro mmol **22**), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1/1), Zugabe von **22**, 0°C, 5 d; 40%. b) LDA (3.0 Äquiv.), THF, -78°C, 2 h; BuLi (1.5 Äquiv.) in THF/DMPU 1/1 (3 mL pro mmol BuLi), -35°C, 20 h; 53% **24** als reines Diastereomer. c) Isovaleroylchlorid (1.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin (5/1), Raumtemperatur, 6 h; 83%.

effiziente Synthese nichtracemischer, trisubstituierter  $\gamma$ -Lactone **6** macht. Wie vorauszusehen war,<sup>[19]</sup> wurde das Dihydroxylierungsprodukt **23** nur mit einem *ee*-Wert von 78% erhalten.<sup>[10]</sup> In bezug auf den nächsten Reaktionsschritt war bekannt, daß die  $\alpha$ -Alkylierung von dilithierten, strukturell mit **23** verwandten  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -lactonen in HMPA-haltigem THF so abläuft, daß der  $\alpha$ -Substituent fast ausschließlich *trans* zur  $\beta$ -ständigen OH-Gruppe orientiert ist.<sup>[20]</sup> Erfreulicherweise verlief auch die in einem 4/1-THF/DMPU-Gemisch<sup>[21]</sup> vorgenommene Butylierung des dilithierten  $\beta$ -Hydroxylactons **23** selektiv zu einem *trans*-alkylierten Lacton (**24**; 53% Ausbeute). Dessen Acylierung mit Isovaleroylchlorid erbrachte dann das Isovalerat **25**. Als Epimer von Blastmycinon, einem Abbauprodukt von Antimycin A<sub>3</sub>, wurde **25** schon mehrfach synthetisiert, allerdings weniger stereoselektiv.<sup>[22]</sup>

Wir bearbeiten gegenwärtig eine Reihe weiterer AD-vermittelter Butenolid- und Butyrolactonsynthesen, die die bequeme Zugänglichkeit von Typ-4-Estern<sup>[14]</sup> nutzen und sich auf die hier beschriebene Typ-4-Ester → Typ-3-Lacton-Umwandlung stützen.

Eingegangen am 18 Juli 1997 [Z 10702]

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Butenolide • Dihydroxylierungen • Furanone • Lactone

- [1] Neuere Übersichten: a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) G. Poli, C. Scolastico, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952-, Vol. E21e, S. 4547–4598.
- [2] Kürzlich beschriebene Synthesen nichtracemischer  $\gamma$ -chiraler Butenolide: a) B. Figadère, J.-F. Peyrat, A. Cavé, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3428–3429; b) J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *ibid.* **1997**, *62*, 367–371; c) A. van Oeveren, B. L. Feringa, *ibid.* **1996**, *61*, 2920–2921.
- [3] Kürzlich beschriebene Synthesen nichtracemischer  $\gamma$ -chiraler  $\gamma$ -Lactone: a) W.-Y. Yu, C. Bensimon, H. Alper, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 417–423; b) T. Chevitchouk, J. Ollivier, J. Salaün, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1011–1014; c) A.-M. Fernandez, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4007–4014; d) S.-i. Fukuzawa, K. Seki, M. Tatsuzawa, K. Mutoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482–1483.
- [4] Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi und E. Keinan (*Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407–6410) beschrieben je drei Umwandlungen vom Typ **4** → **3** und **4** → **ent-3** ( $R = Et$ , Hex, Ph; 92 bis > 99 % ee).
- [5] Y. Miyazaki, H. Hotta und F. Sato (*Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4389–4392) beschreiben für  $R = SiMe_3$  eine **4** → **3**-Umwandlung mit 86 % ee.
- [6] C. S. Pak, E. Lee, G. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1523–1530.
- [7] Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende  $^1H$ -NMR-Spektren (300 MHz,  $CDCl_3$ ), IR-Spektren (KBr) und Elementaranalysen erhalten.
- [8] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [9] Typische Arbeitsvorschrift für die Gewinnung von Typ-3-Lactonen aus nichtkonjugierten ungesättigten Estern **4**: [18].
- [10] Die optische Reinheit wurde jeweils kapillargaschromatographisch an Heptakis-(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- $\beta$ -cyclodextrin/OV1701 (1/4) bestimmt (25-m-Säule); 70 kPa  $H_2$ , isotherm.  $R_T$ -Werte von AD-abgeleittem Produkt (oder daraus erhaltenem Butenolid) und dessen Enantiomer (als Bestandteil des zughörigen racemischen Gemisches): **10** 50.5 min (110°C; Enantiomer 51.4 min); **15** 53.6 min (130°C; Enantiomer 54.8 min); **23** 45.4 min (110°C; Enantiomer 44.3 min).
- [11] Aufklärung der räumlichen Struktur: R. Hill, R. van Heyningen, *Biochem. J.* **1951**, *49*, 332–335.
- [12] Ausgewählte Synthesen von linksdrehendem Ranunculin-Aglycon: a) P. Camps, J. Cardellach, J. Font, R. M. Ortúñoz, O. Ponsati, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395–2402 (aus D-Ribonolacton in zwei Stufen); b) B. Häfele, V. Jäger, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 85–87; J. Mann, N. K. Partlett, A. Thomas, *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369 (aus 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol in drei Stufen); c) K. Koseki, T. Ebata, H. Kawakami, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **1990**, *31*, 423–426 (aus Lävoglucosanen in drei Stufen); d) S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synthesis* **1986**, 403–406; G. A. Danilova, V. I. Mel'nikova, K. K. Pivnitsky, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2489–2490 (aus 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol in sechs Stufen); e) O. Yamada, K. Ogasawara, *Synthesis* **1995**, 1291–1294 (aus cis-2-Buten-1,2-diol in elf Stufen); f) J. A. J. M. Vekemans, G. A. M. Franken, G. J. F. Chittenden, E. F. Godfrooij, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2299–2300 (O-Acetyl-**11**; aus D-Ribonolacton in zwei Stufen); g) S. Hanessian, P. J. Murray, S. P. Sahoo, *ibid.* **1985**, *26*, 5627–5630 (O-*t*BuPh<sub>2</sub>Si-**11**; aus L-Glutaminsäure in fünf Stufen).
- [13] Aufklärung der räumlichen Struktur: J. W. Wheeler, G. M. Happ, J. Araujo, J. M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4635–4638.
- [14] In einer Stufe nach der allgemeinen Vorschrift von N. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 93–96, erhalten.
- [15] Ausgewählte Synthesen von (+)-Dodecanolid: a) G. Tuynenburg Muys, B. van der Ven, A. P. de Jonge, *Nature* **1962**, *194*, 995–996; T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5509–5512 (aus nicht käuflich erhältlichem Ethyl-4-oxododecanoat in zwei Stufen); b) Y. Naoshima, H. Hasegawa, T. Saeki, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 3417–3419 (aus Diethyl-3-oxoglutarat in vier Stufen); c) J. P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1735–1738 (aus 1-Undecin-3-on in vier Stufen); d) H. Kakeya, N. Sakai, T. Sugai, H. Ohta, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1877–1881 (aus 2-Hydroxydecannitril in sechs Stufen); e) C. Bonini, C. Federici, L. Rossi, G. Righi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4803–4812 (aus Octanal in sechs Stufen); f) G. C. Padden-Jones, C. J. Moore, D. J. Brecknell, W. A. König, W. Kitching, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3479–3482 (aus L-Glutaminsäure in sechs Stufen); g) T. Ebata, H. Kawakami, K. Koseki, H. Matsushita, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1685–1686, in Fortführung von Anfangsstufen von M. P. Balfe, M. Irwin, J. Kenyon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1941**, 313–316 (aus Tetrahydrofurfural in sieben Stufen); h) V. Cere, C. Mazzini, C. Paolucci, S. Pollicino, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4567–4571 (aus 1,4,3,6-Dianhydro-D-mannitol in sieben Stufen); i) T. Sugai, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2497–2500 [aus N-(Chloracetamidooyl)decansäure in acht Stufen]; j) S. Chattopadhyay, V. R. Mamdapur, M. S. Chadha, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3667–3672 (aus 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol in neun Stufen); k) H. Nemoto, H. Ishibashi, M. Mori, S. Fujita, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2835–2840 (aus Methyl-1-hydroxycyclopropancarboxylat in zehn Stufen).
- [16] Ausgewählte Synthesen von ( $-$ )-*trans*-Quercuslacton: a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69–71 (aus Crotylalkohol in vier Stufen); b) M. Beckmann, H. Hildebrandt, E. Winterfeldt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 335–345, in Fortführung von Anfangsstufen von K. Matcheva, M. Beckmann, D. Schomburg, E. Winterfeldt, *Synthesis* **1989**, 814–817 (aus Maleinsäureanhydrid und einem enantiomerenreinen Dien in fünf Stufen); c) J. P. Marino, R. F. de la Pradilla, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5381–5384 (aus *trans*-1-Brompropen in sechs Stufen); d) R. Bloch, L. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4603–4605, in Fortführung von Anfangsstufen von R. Bloch, E. Guibé-Jampel, C. Girard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4087–4090 (aus dem Diels-Alder-Addukt von Maleinsäureanhydrid und Furan in sieben Stufen); e) R. M. Ortúñoz, R. Merce, J. Font, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4497–4506 (aus D-Ribonolacton in sieben Stufen); f) C. Günter, A. Mosandl, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2112–2122 (aus Pentanal in acht Stufen); g) D. F. Taber, J. B. Houze, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004–4006 (aus Geraniol in elf Stufen); eine weitere Mehrstufensynthese bietet Lit. [3b].
- [17] Aufklärung der räumlichen Struktur: M. Masuda, K. Nishimura, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1401–1402; M. Masuda, K. Nishimura, *Chem. Lett.* **1981**, 1333–1336.
- [18] **19**: **18** (2.66 mL, 2.34 g, 15.0 mmol) wurde zu einem Gemisch aus *tBuOH* (50 mL),  $H_2O$  (50 mL), AD-Mix $\beta$  (21.0 g) und Methansulfonsäureamid (1.43 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben. Nach 36 h Rühren bei 0°C versetzte man mit gesättigter wässriger  $Na_2SO_3$ -Lösung (2 mL), extrahierte mit *tBuOMe* (3 × 100 mL), trocknete die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$ , entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und isolierte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Lit. [8]; 5 cm, Petrolether/*BuOMe* 1/1 → 1/3) **19** (2.20 g, 92 %) als farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{25} = 70.8^\circ$  ( $c = 1.36$  in MeOH). Kapillar-Gaschromatographie [10] (130°C) von **19** ( $R_T$  75.6 min) und dem analog synthetisierten Enantiomer ( $R_T$  77.3 min) ergab für ersteres 97 % ee. IR (in Substanz):  $\nu = 3450$ , 2960, 2870, 1760, 1205, 1170, 1085, 1015, 975  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.94$  (t,  $J_{4,3} = 7.0$  Hz, 4'-H<sub>3</sub>), 1.32–1.56 (m, 2'-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>), 1.66–1.94 (m, 1'-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 2.55$ ,  $\delta_B = 2.79$ ,  $J_{AB} = 17.9$  Hz, zusätzlich aufgespalten durch  $J_{B,A} = 5.5$  Hz, 3-H<sub>2</sub>), A-Teil teilweise überlagert von 2.61 (br.s, OH), 4.37 (ddd,  $J_{3,4-H(1)} = 8.9$ ,  $J_{3,4-H(2)} = 5.8$ ,  $J_{3,4} = 3.8$  Hz, 5-H), 4.48 (dd,  $J_{4,5-H(B)} \approx J_{4,5} \approx 4.4$  Hz, 4-H). C,H-Analyse:  $C_8H_{14}O_3$  (158.2): ber.: C 60.74, H 8.92; gef.: C 60.59, H 9.15.
- [19] ADs disubstituierter Olefins vom Typ *trans*-MeCH=CHR verließen mit 72 % ee im Fall von 2-Buten („unveröffentlichtes Ergebnis“ in Lit. [1a]), 73 % ee im Fall von 1-Phenyl-3-penten-1-in (K.-S. Jeong, P. Sjö, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3833–3836) und 95 % ee lediglich bei den elektronisch oder sterisch andersartigen Substraten 1-Chlor-2-butene (K. P. M. Vanhessche, Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *ibid.* **1994**, *35*, 3469–3472) und 4,4-Dimethyl-2-penten („unveröffentlichtes Ergebnis“ in Lit. [1a]).
- [20] Methode: H.-M. Shieh, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4319–4321. Methylierungen zu **23** analoger Hydroxylactone sind nach A. R. Chamberlin, M. Dezube, S. H. Reich, D. J. Sall, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247–6256, in Abwesenheit von HMPA möglich.
- [21] a) D. Seebach, *Chimia* **1985**, *39*, 147–148; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods 1995* (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 1–178.
- [22] Das Enantiomer von **25** wurde von J. Mulzer, T. Schulze, A. Strecker, W. Denzer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4098–4103, und M. P. Sibi, J. Lu, C. L. Talback, *ibid.* **1996**, *61*, 7848–7855 synthetisiert, während racemisches **25** von C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, *ibid.* **1993**, *58*, 2946–2952, hergestellt wurde.