

Asymmetrische Cycloaddition

Katalytische asymmetrische Synthese von δ -Lactonen durch [4+2]-Cycloaddition von zwitterionischen Dienolaten, erzeugt aus α,β -ungesättigten Säurechloriden**

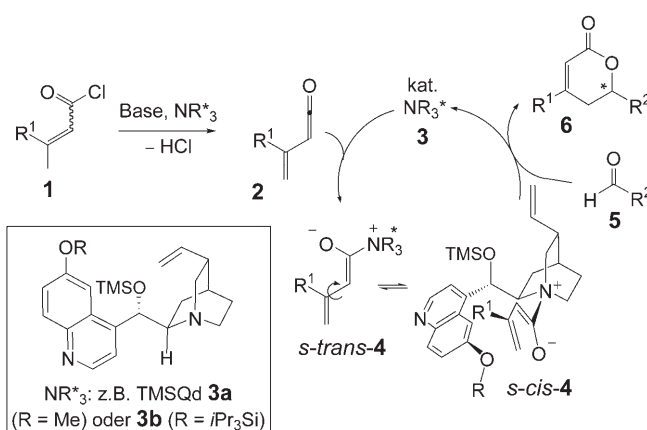
Paolo S. Tiseni und René Peters*

δ -Lactone sind Untereinheiten zahlreicher natürlicher und synthetischer Verbindungen mit einer großen Bandbreite an biologischen Aktivitäten. In einer Vielzahl von Fällen zeigen sie starke antibakterielle,^[1] antivirale (HIV-Proteaseinhibitoren),^[2] tumortherapeutische,^[3] immunsuppressive^[4] oder cholesterinsenkende Wirkung (HMGR-Inhibitoren).^[5] Beispielsweise enthalten die meisten Statine, wie etwa Lipitor und Zocor (die 2004 weltweit meistverkauften Medikamente), eine β -Hydroxy- δ -lactoneinheit oder das entsprechende offenkettige δ -Hydroxycarboxylat.^[6] Davon abgesehen sind δ -Lactone sehr nützliche Synthesebausteine zur Herstellung bioaktiver Verbindungen.^[7]

Eine Reihe von zumeist mehrstufigen Synthesemethoden für die Herstellung von δ -Lactonen wurde beschrieben.^[8] Der direkteste Zugang zu α,β -ungesättigten δ -Lactonen basiert auf Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktionen.^[9] Um den gewünschten Oxidationszustand direkt zu erzeugen, wird als Dienkomponente ein Vinylketenäquivalent, z. B. ein Vinylketenacetal, benötigt. Es wurde jedoch berichtet, dass die zweifache Substitution am endständigen Butadienatom die Enantioselektivität von HDA-Reaktionen beeinträchtigt, was erklärt, warum diese Diene weit seltener in asymmetrischen HDA-Reaktionen eingesetzt wurden als z. B. Danishefsky-Diene.^[10] Bislang wurden lediglich drei hochenantioselektive katalytische HDA-Methoden beschrieben, die auf Vinylketenacetale zurückgreifen.^[11–13] Diese beschränken sich außerdem auf die Verwendung von Brassard-Dienen (1,3-Dialkoxy-1-(trimethylsiloxy)butadienen)^[14] und aromatischen Aldehyden^[15] und erfordern zudem lange Reaktionszeiten (48–72 h).

Hier stellen wir ein neues Konzept zur Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **6** vor, das ohne die vorherige Bildung, Isolierung und Aufreinigung von feuchtigkeits- und säureempfindlichen Vinylketenacetalen auskommt. Unsere Untersuchungen basierten auf der Hypothese, dass substituierte Vinylketene **2** durch eine in situ stattfindende Dehy-

drohalogenierung von α,β -ungesättigten Säurechloriden **1** zugänglich sein sollten (Schema 1).^[16] Vinylketene sind instabile Spezies,^[17] könnten aber z. B. durch enantiomerenrei-



Schema 1. [4+2]-Cycloaddition von α,β -ungesättigten Säurechloriden **1** mit Aldehyden **5** zur Herstellung der Lactone **6**.

ne tertiäre Amine abgefangen und in Form eines enantiomerenreinen zwitterionischen Dienolats **4** aktiviert werden, das wiederum als Dienkomponente für eine Diels-Alder-Reaktion dienen kann. Von der Spezies **4** wurde erwartet, dass sie aus der *s-cis*-Konformation heraus genügend reaktiv ist, um eine [4+2]-Cycloaddition mit Aldehyden einzugehen, entweder über einen schrittweisen oder über einen konzentrierten Mechanismus. Grundlage unserer Studie waren Arbeiten zur asymmetrischen Synthese von β -Lactonen aus Ketenen über zwitterionische Enolat-Zwischenstufen in Gegenwart von katalytischen tertiären Aminen.^[18] Angesichts der beträchtlichen Homologie von **4** und Vinylketenacetalen wurde angenommen, dass die Bildung dieser Dienolat-Zwischenstufen die ausgeprägte Tendenz von Vinylketenen, [2+2]-Cycloadditionen einzugehen, unterdrückt.^[19]

3,4-Dimethylpent-2-enoylchlorid (**1a**; $R^1 = iPr$) und Trichloroacetaldehyd (Chloral, **5a**; $R^2 = CCl_3$) wurden als Modellschubstrat gewählt. Erste Experimente in Acetonitril bei -15°C unter Verwendung stöchiometrischer Mengen von Chinuclidin oder Triethylamin, die beide sowohl als Base wie auch als achirale nucleophile Katalysatoren fungieren, lieferten das racemische δ -Lacton **6a** ($R^1 = iPr$, $R^2 = CCl_3$) in moderater Ausbeute (45% bzw. 44%). Nachdem damit nachgewiesen war, dass die beabsichtigte Transformation prinzipiell möglich ist, wurde nach einer asymmetrischen Variante

[*] P. S. Tiseni, Prof. Dr. R. Peters
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-633-1226
E-Mail: peters@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.peters.ethz.ch>

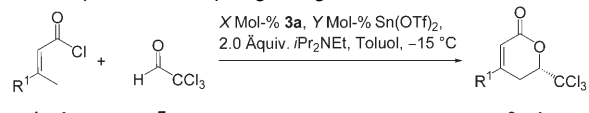
[**] Diese Arbeit wurde durch Novartis (Promotionsstipendium für P.S.T.) und F. Hoffmann-La Roche finanziell unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (experimentelle Angaben) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

gesucht. Nach ersten Experimenten mit unterschiedlichen Kombinationen von Chinaalkaloiden, stöchiometrischen (nichtnucleophilen) tertiären Aminen als Hilfsbasen und Lösungsmitteln wurden Trimethylsilylchinidin (TMSQd **3a**, 1.0 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (Hünig-Base, 2.0 Äquiv.) und Toluol für weitere Untersuchungen ausgewählt. Bei -15°C wurde das Produkt mit 82 % *ee* bei allerdings sehr niedriger Ausbeute (18 %) gebildet. Einer der Gründe hierfür war die unvollständige Umsetzung von **1a** (NMR-Experimente). Um die Deprotonierung zu erleichtern und zugleich die Aldehydschubstrates zu aktivieren, wurden verschiedene Metalltriflate $\text{M}(\text{OTf})_n$ als Lewis-saure Cokatalysatoren untersucht. Die Deprotonierung^[20] wurde mit allen untersuchten Lewis-Säuren^[21] deutlich verbessert; eine Ausbeute an **6a** von > 70 % wurde in Gegenwart von 20 Mol-% $\text{Er}(\text{OTf})_3$ (76 %), $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (75 %), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (74 %) oder $\text{Nd}(\text{OTf})_3$ (72 %) erreicht, wenn das Säurechlorid innerhalb von 30 min mit einer Spritzenpumpe zugegeben wurde. Der Enantiomerenüberschuss betrug in allen Fällen 82 %. Da die Enantioselektivität also nicht vom Metalltriflat abhängt, gehen wir davon aus, dass die Lewis-Säure nicht am eigentlichen Cycloadditionsschritt beteiligt ist, sondern ausschließlich die Dehydrochlorierung von **1** erleichtert. Bei höherer Temperatur (0°C) wurden ähnliche Ergebnisse erhalten (70 % Ausbeute mit $\text{Er}(\text{OTf})_3$, 80 % *ee*), bei niedrigerer Temperatur (-40°C) sank die Ausbeute beträchtlich (22 % mit $\text{Er}(\text{OTf})_3$, 84 % *ee*).

Bei einer niedrigeren Cokatalysatormenge von 10 Mol-% $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ blieb die Ausbeute nahezu gleich (Ausbeute 72 %, 82 % *ee*), und sogar mit 1.4 Mol-% verlief die Reaktion noch relativ effizient (Ausbeute 60 %, 82 % *ee*). Eine Verringerung der Menge an TMSQd **3a** machte eine langsamere Zugabe des Säurechlorids erforderlich, um die Polymerisation des Substrats zu vermeiden. Mit 20 Mol-% **3a** und 10 Mol-% $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ wurde **6a** in einer Ausbeute von 78 % isoliert (82 % *ee*, Tabelle 1, Eintrag 1), wenn **1a** innerhalb von 120 min der Reaktionsmischung zugesetzt wurde.

Tabelle 1: Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **6**.

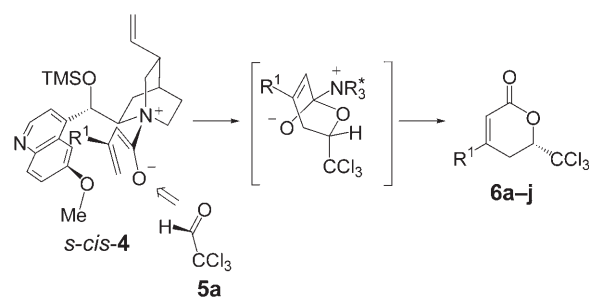
						
Nr.	1	R ¹	X	Y	Ausb. [%] ^[a]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	1a	<i>i</i> Pr	20	10	78	82
2	1b	Et	20	10	60	54
3 ^[c]	1c	<i>i</i> Bu	40	20	73	70
4	1d	<i>c</i> Hex	20	10	75	83
5	1e	<i>t</i> Bu	20	10	58	95
6	1e	<i>t</i> Bu	40	20	80	95
7	1f	Ph	20	10	73	81
8	1g	Et ₃ Si	100	30	54	96
9 ^[d]	1g	Et ₃ Si	40	20	43	96
10	1h	BnMe ₂ Si	100	30	47	92
11	1i	<i>n</i> Pr ₃ Si	100	30	51	97
12	1j	<i>n</i> Bu ₃ Si	100	30	61	97

[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H). [c] Verwendung des Katalysators **3b** (siehe Schema 1). [d] Tropfenweise Zugabe von **1g** innerhalb von 220 min.

Mehrere Substrate **1b–f** mit verschiedenen verzweigten oder unverzweigten aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Substituenten R¹ wurden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen umgesetzt, wobei die δ -Lactone **6b–f** in guten Ausbeuten und mit bis zu 95 % *ee* erhalten wurden (Tabelle 1, Einträge 2–7).^[22] Sowohl die Enantioselektivität als auch der Umsatz des Säurechlorids hängen hauptsächlich vom sterischen Anspruch des Substituenten R¹ ab. Während im Fall des Ethylsubstituenten ein mäßiger *ee*-Wert erhalten wurde (Eintrag 2), waren die Werte für verzweigte und aromatische Substituenten deutlich höher und lagen in einem präparativ nützlichen Bereich (Einträge 3–7). Bemerkenswerterweise verlief die C-C-Bindungsbildung selbst im Fall von **1b** (R¹ = Et) vollständig regioselektiv. Für die sperrigen *i*Bu- oder *t*Bu-Substituenten wurden höhere Katalysator- und Cokatalysatormengen benötigt, um hohe Umsätze zu erzielen (Einträge 3 und 6).

Um den Anwendungsbereich der Methode auszudehnen, wurden die Trialkylsilylsubstrate **1g–j** eingesetzt (Tabelle 1, Einträge 8–12); die Silylgruppe sollte weitere nützliche Modifizierungen der δ -Lactone nach dem Cycloadditionsschritt ermöglichen. Die Substrate waren durch Ru-katalysierte Hydrosilylierung von Tetrolsäure nach Trost et al. leicht zugänglich.^[23] Die Ausbeuten der β -Lactone **6g–j** waren wegen eines weniger effizienten Umsatzes der Säurechloride **1g–j** niedriger als die der alkylsubstituierten Produkte, bei allerdings sehr guten Enantioselektivitäten.

Als ein allgemeiner Trend ergibt sich, dass die Enantioselektivität hauptsächlich vom sterischen Anspruch von R¹ abhängt.^[24] Basierend auf MMFF-Rechnungen (Merck Molecular Force Field), die durchgeführt wurden, um die bevorzugte Konformation des *cisoiden* zwitterionischen Dienolats zu ermitteln, haben wir eine Arbeitshypothese entwickelt, um die Enantioselektivität bei der Bildung der δ -Lactone **6a–j** zu erklären (Schema 2). Da die *Re*-Seite (be-

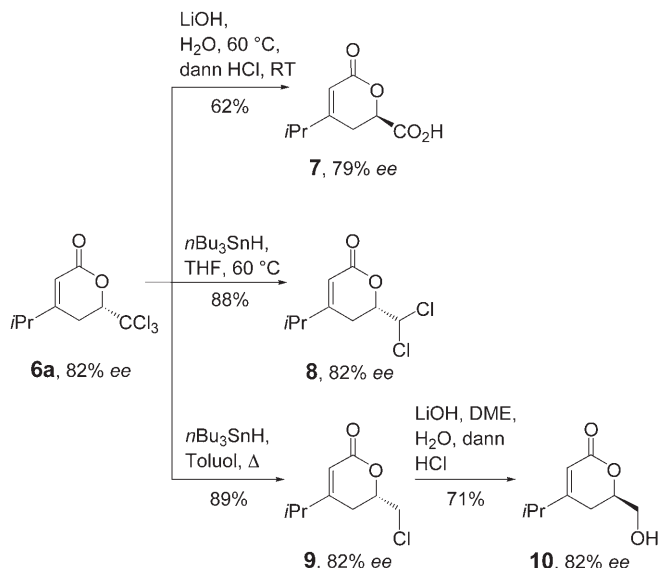


Schema 2. Erklärung der Stereokontrolle.

zogen auf das C1-Enolatatom) durch die Chinolin- und OTMS-Gruppe blockiert ist, greift der Aldehyd von der besser zugänglichen *Si*-Seite an. In der bevorzugten Orientierung des Aldehyds im Übergangszustand sollten der Rest R¹ und die CCl₃-Gruppe voneinander wegweisen, um so ungünstige sterische Wechselwirkungen zu vermeiden, was den großen Einfluss von R¹ erklärt. Acyclische vinyloge Mukaiyama-Aldolprodukte wurden nicht nachgewiesen, weshalb

wir davon ausgehen, dass die Cycloaddition über einen konzentrierten Mechanismus verläuft.

Die Trichlormethylgruppe der Lactone **6** kann leicht in andere, synthetisch wertvolle funktionelle Gruppen überführt werden. Die basische Hydrolyse mit wässrigem LiOH bei 60 °C ergab die Carbonsäure **7** in 62 % Ausbeute und ohne nennenswerte Racemisierung (Schema 3).^[25] Die reduktive



Schema 3. Derivatisierung der Trichlormethylgruppe.

Entfernung der Chloratome der Trichlormethylgruppe gelang auf selektive Weise mithilfe von Tributylzinnhydrid.^[26] In THF bei 60 °C entstand das Dichlorderivat **8**,^[27] während in Toluol unter Rückfluss das Monochlorderivat **9** erhalten wurde. Letzteres wurde problemlos zum primären Alkohol **10** hydrolysiert.

Die silylsubstituierten α,β -ungesättigten δ -Lactone **6g–j** wurden zur Herstellung der gesättigten δ -Lactone **13** verwendet, die eine tertiäre Hydroxygruppe in der β -Position tragen (Tabelle 2). Behandlung von **6g–j** mit 2.0 Äquiv. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF führte zur diastereoselektiven Wanderung der Benzyl- bzw. Alkylsubstituenten über eine intramolekulare 1,4-Addition. Dies ist in Einklang mit früheren Befunden zur Wanderung von Allyl-, Benzyl- und Phenylgruppen in acyclischen β -Silylenonen und β -Silylenoaten bei Umsetzung mit TBAF.^[28] Über die Wanderung einfacher Alkylsubstituenten wurde unseres Wissens bislang jedoch nicht berichtet. Die Silane **12** wurden anschließend unter Tamao-Bedingungen zu den tertiären Alkoholen **13** oxidiert.^[29,30] Dazu musste die Lactoneinheit in **11**^[31] vorab hydrolysiert werden; vermutlich kann die freie Carboxylatfunktion die Silylgruppe intramolekular aktivieren. Im Fall der Benzylwanderung liegt das Produkt bereits in der offenkettigen Form vor, sodass auf den Hydrolyseschritt verzichtet werden kann.

Zusammenfassend haben wir eine durch tertiäre Amine katalysierte enantioselective [4+2]-Cycloaddition ausgehend von α,β -ungesättigten Carbonsäurechloriden und dem elek-

Tabelle 2: Synthese von β -Hydroxy- δ -lactonen **13** durch Alkylwanderung/Oxidation.^[a]

Nr.	Substrat	R'	R''	Ausb. 12 [%] ^[b]	Ausb. 13 [%] ^[b]	d.r. 13 ^[c]
1	6g	Et	Et	44	70	> 99:1
2	6h	Bn	Me	92	85	25:1
3	6i	<i>n</i> Pr	<i>n</i> Pr	38	65	> 99:1
4	6j	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	41	61	> 99:1

[a] DCM = Dichlormethan; MCPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure; TFA = Trifluoressigsäure. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Diastereomerenverhältnis, bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie von isoliertem **13**.

tronenarmen Aldehyd Chloral entwickelt, die synthetisch wertvolle δ -Lactone liefert. Die Substituenten in der β -Position können breit variiert werden, und die Trichlormethylgruppe ermöglicht die Einführung nützlicher funktioneller Gruppen in der δ -Position. β -Hydroxy- δ -lactone mit quartärem Stereozentrum in der β -Position wurden diastereoselektiv ausgehend von α,β -ungesättigten δ -Lactonen mit Trialkylsilylsubstituenten in der β -Position hergestellt. Studien zur weiteren Verbesserung der Methode sind im Gange.

Eingegangen am 26. Februar 2007

Online veröffentlicht am 1. Juni 2007

Stichwörter: δ -Lactone · Chinaalkaloide · Cycloadditionen · Hetero-Diels-Alder-Reaktionen · Organokatalyse

- [1] Y. Kato, Y. Ogawa, T. Imada, S. Iwasaki, N. Shimazaki, T. Kobayashi, T. Komai, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 66.
- [2] F. E. Boyer, J. V. N. V. Prasad, J. M. Domagala, E. L. Ellsworth, C. Gajda, S. E. Hagen, L. J. Markoski, B. D. Tait, E. A. Lunney, A. Palovsky, D. Ferguson, N. Graham, T. Holler, D. Hupe, C. Nouhan, P. J. Tummino, A. Urumov, E. Zeikus, G. Zeikus, S. J. Gracheck, J. M. Sanders, S. VanderRoest, J. Brodfuehrer, K. Iyer, M. Sinz, S. V. Gulnik, J. W. Erickson, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 843.
- [3] a) X.-P. Fang, J. E. Andersen, C.-J. Chang, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1034; b) D. S. Lewy, C.-M. Gauss, D. R. Soenen, D. L. Boger, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2005; c) S. J. Shaw, K. F. Sundermann, M. A. Burlingame, D. C. Myles, B. S. Freeze, M. Xian, I. Brouard, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6532; d) M. Kobayashi, K. Higuchi, N. Murakami, H. Tajima, S. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2859.
- [4] K. Yasui, Y. Tamura, T. Nakatani, K. Kawada, M. Ohtani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7567.
- [5] A. Endo, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 401.

- [6] E. S. Istvan, J. Deisenhofer, *Science* **2001**, 292, 1160.
- [7] J. Mulzer, E. Öhler, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3753.
- [8] Übersichtsartikel: a) I. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1377; b) V. Boucard, G. Broustal, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225; ausgewählte Literatur: c) G. R. Weihe, T. C. Morris, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3942; d) M. Hirayama, K. Gamoh, N. Ikekawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3735; e) M. Tori, N. Toyoda, M. Sono, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 306; f) G. E. Keck, X.-Y. Li, C. E. Knutson, *Org. Lett.* **1999**, 1, 411; g) P. P. Reddy, K.-F. Yen, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1034; h) E. Yoneda, S.-W. Zhang, D.-Y. Zhou, K. Onitsuka, S. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8571.
- [9] Übersichtsartikel zu HDA-Reaktionen: K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558.
- [10] A. Togni, *Organometallics* **1990**, 9, 3106.
- [11] a) Q. Fan, L. Lin, J. Liu, Y. Huang, X. Feng, G. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2185; b) Q. Fan, L. Lin, J. Liu, Y. Huang, X. Feng, G. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3542.
- [12] L. Lin, Q. Fan, B. Qin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4141.
- [13] H. Du, D. Zhao, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964.
- [14] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4911.
- [15] Ein einziges Beispiel der Verwendung eines α,β -ungesättigten Aldehyds wurde beschrieben, siehe Lit. [12].
- [16] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1341.
- [17] 2-(Trimethylsilyl)vinylketen wurde als ein bemerkenswert stabiles Vinylketen beschrieben, das für nichtenantioselektive HDA-Reaktionen verwendet wurde: D. M. Bennett, I. Okamoto, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **1999**, 1, 641.
- [18] a) D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1575; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166; c) R. Tennyson, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7248; d) C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5352; e) M. A. Calter, O. A. Tretyak, C. Flaschenriem, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1809; f) Übersichtsartikel zur Verwendung von Ketenen in der asymmetrischen Synthese: R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545; Übersichtsartikel zur Kettenchemie: g) T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563; h) T. T. Tidwell, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5778.
- [19] a) T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, Hoboken, **2006**; ausgewählte Literatur: b) D. A. Jackson, M. Rey, A. S. Dreiding, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4817; c) S. Y. Lee, S. Kulkarni, B. W. Burbaum, M. I. Johnston, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1848; d) D. A. Jackson, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2330.
- [20] Im Verlauf der Reaktion wird in Toluol ein Niederschlag von $[iPr_2NHET]Cl$ gebildet.
- [21] Ausbeute an **6a**: 55–76%; sinkende Werte in der Reihenfolge: $M = Er^{III}, Sn^{II}, Sc^{III}, Nd^{III}, In^{III} = Cu^{II} = Yb^{III}, Li^I, Sm^{III}, Zr^{IV}, Al^{III} = Mg^{II}, Gd^{III} = Bi^{III}, Eu^{III}, Zn^{II}, Y^{III}$. Die Kombination von Chinaalkaloiden und Metalltriflaten wurde zuvor schon für [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen beschrieben, siehe: S. France, M. H. Shah, A. Weatherwax, H. Wack, J. P. Roth, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1206 und Lit. [18e].
- [22] Die absolute Konfiguration des δ -Lactons **6f** wurde durch chemische Korrelation bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
- [23] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13942.
- [24] Theoretische Studien zu HDA-Reaktionen haben ergeben, dass der Mechanismus von einem konzertierten (nichtsynchronen) zu einem schrittweisen Mechanismus wechseln kann, je nach Substituenten der reagierenden Spezies und Reaktionsbedingungen; siehe z.B.: a) L. F. Tietze, J. Fennen, E. Anders, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1371; b) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1499; c) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330; d) B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, 7, 641; e) L. F. Tietze, A. Schuffenhauer, P. R. Achreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7952.
- [25] Wie in der Literatur für die Hydrolyse von β -Trichlormethyl- β -lactonen (H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1181) und β -Trichlormethylcarbinolen (B. Jiang, Y.-G. Si, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 669) beschrieben wurde, invertiert das Stereozentrum bei der Bildung von **7**. Ursache ist die intermediäre Bildung eines Dichlorepxids, das eine S_N2 -Ringöffnung eingeht. Aus der Oxidation des primären Alkohols **10** zu **7** wurde geschlossen, dass **10** die gleiche Konfiguration hat (siehe Hintergrundinformationen).
- [26] C. E. Song, J. K. Lee, S. H. Lee, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1063.
- [27] Zur Verwendung der Dichlormethylgruppe in der Synthese, siehe z.B.: a) K.-i. Sato, S. Akai, N. Sugita, T. Ohsawa, T. Kogure, H. Shoji, J. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7496; b) H. Arasaki, M. Iwata, D. Nishimura, A. Itoh, Y. Masaki, *Synlett* **2004**, 546; c) M. Shimizu, T. Fujimoto, X. Liu, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9811.
- [28] Siehe Lit. [23] sowie a) M. E. Jung, G. Piizzi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3911; b) L. A. Aronica, F. Morini, A. M. Caporusso, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5813.
- [29] K. Tamao, T. Kakui, M. Akita, T. Iwahara, R. Kanatani, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron* **1983**, 39, 983.
- [30] Die relative Konfiguration von **13** wurde in NOE-Experimenten bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
- [31] **11** entsteht als Gemisch von drei Verbindungen mit unterschiedlichen Gruppen X, wobei X entweder F, OH oder eine O-Brücke in einer dimeren Spezies sein kann.