



universität
wien

DIPLOMARBEIT

„Beiträge zur Enantiomerenreinheitsanalytik von 13-Ethylsecol“

Verfasser

El-Gamal Mohamed

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie UniStG

Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Mag. Ernst Urban

Danksagung

In erster Linie möchte ich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Ernst Urban für die Realisierung der Diplomarbeit am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie der Universität Wien bedanken, vor allem aber auch für sein Verständnis und für das hervorragende Arbeitsklima, sowie für die Aufnahme und Auswertung der NMR-Spektren.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Simon Eppacher, Dr. Sebastien Queva, Mag. Mehrdad Dirin und Diplom Ing. Michael Sonntagbauer des Departments für Medizinische/Pharmazeutische Chemie für die kompetente und hilfreiche Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt aber auch meinen Arbeitskollegen, Franziska Misliwetz und Andrea Haumer.

Natürlich darf ich auch nicht vergessen meine gesamte Familie zu erwähnen, da sie mich immer unterstützte und motivierte.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Steroide: ¹¹	1
Gestagene: ⁶	2
Wirkungsmechanismus der Gestagene: ^{11; 6}	2
Indikationen: ⁶	3
Stereoselektive Synthese von Steroiden ¹	3
1. Mikrobiologische Stereospezifische Reduktion	5
2. Hochenantioselektive Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Dicarbonylverbindungen.	6
Themenstellung dieser Diplomarbeit:	9
 Hauptteil	10
Herstellung von Oxazaborolidin: ^{5; 7}	10
Reduktion von Ethylsecodion: ^{4; 5}	11
Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran(1M in THF)	12
Rolle von N,N- Diethylanilin: ⁵	13
Reaktionsmechanismus der Reduktion: ^{4; 2}	13
Cyclisierung von 5a:5b:	15
Umsetzung mit R-Mosher-Cl: ^{8; 10}	17
Umsetzung von 6 mit R-Mosherchlorid: = eg0024	20
Umsetzung von 5 mit S- Mosherchlorid dann Cyclisierung: eg0045	21
Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran (1M in Toluol):	23
Umsetzung von 5 (5a:5b= trans: cis= 71:29) mit R-Mosherchlorid: = eg0038-<eg0032. 24	
Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 71:29) mit S-Mosherchlorid: = eg0034-<eg0032 25	
Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 65:35) mit R-Mosherchlorid: = eg0035-<eg0008c	27

Inhaltsverzeichnis

Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 65:35) mit S-Mosherchlorid: = eg0036-<eg0008c	28
Cyclisierung von Ethylsecodiol 15: eg0004f ₁	30
Acetylierung von 16:eg0004f ₁	31
Reduktion mit Catecholboran(1M in Toluol) ohne Oxazaborolidin und ohne N,N-Diethylanilin:	32
Cyclisierung und Reduktion von Methylsecodion 18:	33
Cyclisierung von Methylsecodion18 mit conc. HCl/ MeOH: ^{11,13,14}	33
Reduktion von 19: ^{11,13,14}	33
Cyclisierung von Methylsecodion 18 mit p-Toluolsulfonsäure:eg0011	35
Reduktion von 19:eg0012	35
Umsetzung von (20:ent-20) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0015	36
Cyclisierung von Ethylsecodion: eg0019	37
Reduktion von 22: eg0020	37
Umsetzung von (6b:ent-6b) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0021	38
Konklusion.....	40
 Experimenteller Teil	 42
Herstellung von Oxazaborolidin 3:	44
Reduktion von Ethylsecodion:eg0002->22a	45
Cyclisierung von 5a + 5b: eg0023.....	49
Umsetzung von 6a:6b mit R-Mosherchlorid: = eg0023->eg0024	51
Umsetzung von 5a:5b mit S- Mosherchlorid dann Cyclisierung: eg0045	53
Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran (1M in Toluol):eg0004->eg0032.....	55
Umsetzung von (5a:5b = trans:cis = 71:29) mit R-Mosherchlorid: = eg0038-<eg0032.....	57
Umsetzung von (5a:5b= trans:cis = 71:29) mit S-Mosherchlorid: = eg0034-<eg0032	59
Umsetzung von (5a:5b= trans:cis = 65:35) mit R-Mosherchlorid: = eg0035-<eg0008c.....	61
Umsetzung von (5a:5b = trans:cis= 65:35) mit S-Mosherchlorid: = eg0036-<eg0008c	63
Cyclisierung von Ethylsecodiol 15: eg0004f ₁	65

Inhaltsverzeichnis

Acetylierung von 16:eg0004f1	66
Reduktion von Ethylsecol 4 ohne Katalysator:	68
Cyclisierung und Reduktion von Methylsecodion 18: eg0009	69
Cyclisierung von Methylsecodion 18 mit conc. HCl/ MeOH:.....	69
Reduktion von 19:.....	69
Cyclisierung von Methysecodion 18 mit p-Toluolsulfonsäure:eg0011	70
Reduktion von 19: eg0019->eg0012 + 12a	71
Umsetzung von 20:ent-20 mit R-Moshersäure-Chlorid: eg0015.....	73
Cyclisierung von Ethylsecodion 4: eg0019	75
Reduktion von 22: eg0019->eg0020	76
Umsetzung von (6b:ent-6b) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0020->eg0021	78
 Anhang	 81
Literaturverzeichnis	81
Lebenslauf.....	83

Einleitung

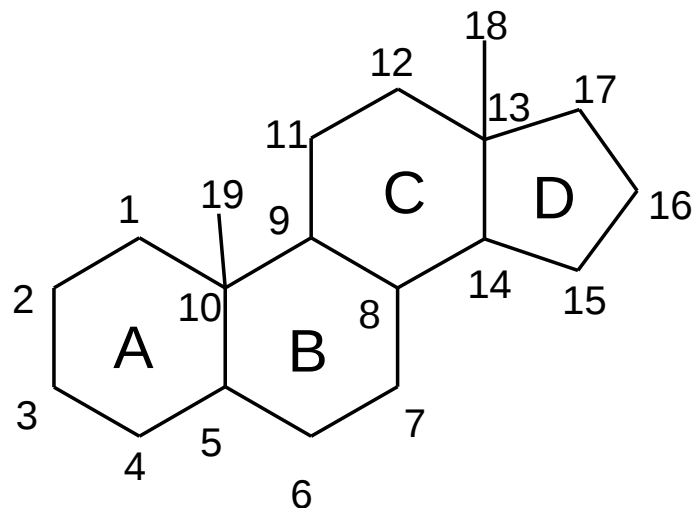
Steroide:¹¹

Zu den pharmazeutisch besonders relevanten Steroiden zählen die Sexualhormone und deren Derivate, die Corticoide, Herzglykoside und die Gallensäuren. Die Sexualhormone werden in männliche (Androgene) und weibliche (Östrogen und Gestagene) Sexualhormone unterteilt.

Chemisch gesehen kann man die drei Hormonklassen nach der Anzahl der Kohlenstoffatome einteilen:

- Estran: 18-C (Grundgerüst der Östrogene)
- Androstan: 19-C (Grundgerüst der Androgene)
- Pregnan 21-C (Grundgerüst der Gestagene)

Steroide haben eine von der systematischen Regeln für carbocyclen abweichende Nomenklatur:



Die Konfiguration der Chiralitätszentren der Sexualhormone ist essentiell für ihre Wirksamkeit.

Gestagene: ⁶

Progesteron ist das physiologische gestagene Hormon, welches als Pregnan Derivat mit den Nebennierenrindenhormonen chemisch verwandt ist.

Gestagenwirkungen sind vor allem Progesteroneffekte.

Das nur beim weiblichen Geschlecht aktive Progesteron hat folgende Wirkungen:

- Zahl der Östrogenrezeptoren wird gesenkt.
- Die östrogenbedingte Proliferation der Uterusschleimhaut wird gehemmt und die Entwicklung des sekretorischen Endometriums wird stimuliert.
- Viskosität des Zervixschleims wird erhöht
- Die LH-Ausschüttung der Hypophyse und damit die Ovulation wird unterdrückt
- Die Drüsenbildung in den Brüsten wird gefördert
- Die Ruhetemperatur wird um ungefähr 0.5°C erhöht
- Für die Erhaltung einer Schwangerschaft ist es als sogenanntes Schwangerschaftshormon unentbehrlich
- Die Wirkung der Östrogene auf das Skelettsystem wird verstärkt
- In hohen Dosen wirkt Progesteron außerdem katabol

Wirkungsmechanismus der Gestagene: ^{11; 6}

Wie die Östrogene bindet auch das Progesteron an nukleäre Rezeptoren.

Es greift an zwei Rezeptorsubtypen (Progesteronrezeptor α und β) an und Östrogene können die Bildung dieser Rezeptoren stimulieren.

Aufgrund der hohen Lipophilie kann Progesteron die Plasmamembran problemlos durchdringen und an die Zellkernmembran binden. Dieser Hormon-Rezeptorkomplex bindet dann an spezifische chromosomale Loci und induziert die Transkription bestimmter Abschnitte des Genoms. Das wiederum führt zur Biosynthese spezifischer Proteine. Östrogenrezeptoren werden in der Zielzelle konstitutiv exprimiert, während der Progesteronrezeptor erst nach vorhergehender

Östrogeneinwirkung exprimiert wird. Das erklärt auch, warum Progesteron keine Wirkung auf das Uterusgewebe hat, wenn es zuvor keine Östrogeneinwirkung gab.

Indikationen: ⁶

Aufgrund ihrer Beeinflussung vom Endometrium und Ovarien dienen Gestagene (meist in Kombination mit Östrogenen) zur:

- Antikonception
- Hormonsubstitution in der Postmenopause
- Ovariellen Hemmung von Gebärmutterblutungen
- Behandlung der Dysmenorrhoe und Endometriose
- Behandlung von fortgeschrittenen Uterus-, Mamma- und Nierenkarzinomen

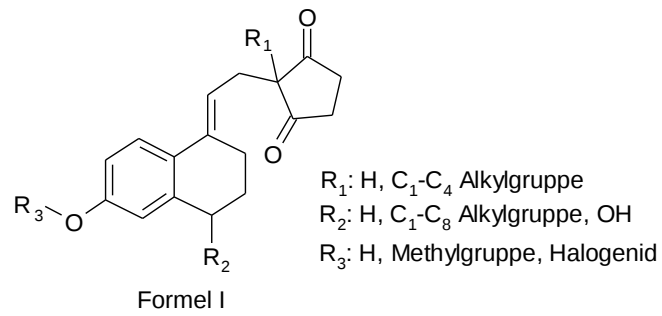
Stereoselektive Synthese von Steroiden ¹

Die industrielle Herstellung von Steroid-Hormonen geschieht nahezu ausschließlich auf zwei, nicht von einander abhängigen Wegen, dem Marker-Abbau vom Diosgenin zum Pregnenolon und einer enantioselektive Variante der Torgov-Synthese.

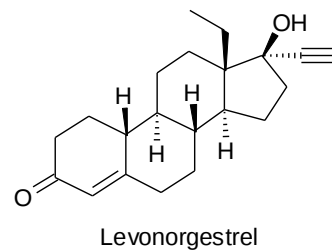
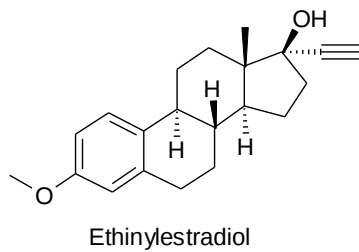
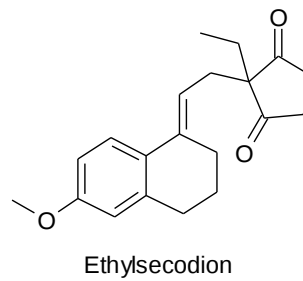
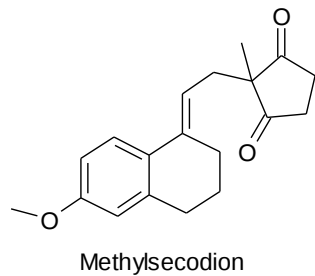
Der Marker-Abbau geht von natürlich vorkommenden Steroidverbindungen aus pflanzlichen Quellen aus, während die Torgov-Synthese von Steroiden total synthetisch durch enantioselektive Synthese aus prochiralen Vorstufen erfolgt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche auch als Secosteroide oder Secodione bezeichnet werden, sind die Schlüsselbausteine der Totalsynthese von enantiomerenreinen Steroiden.

Einleitung

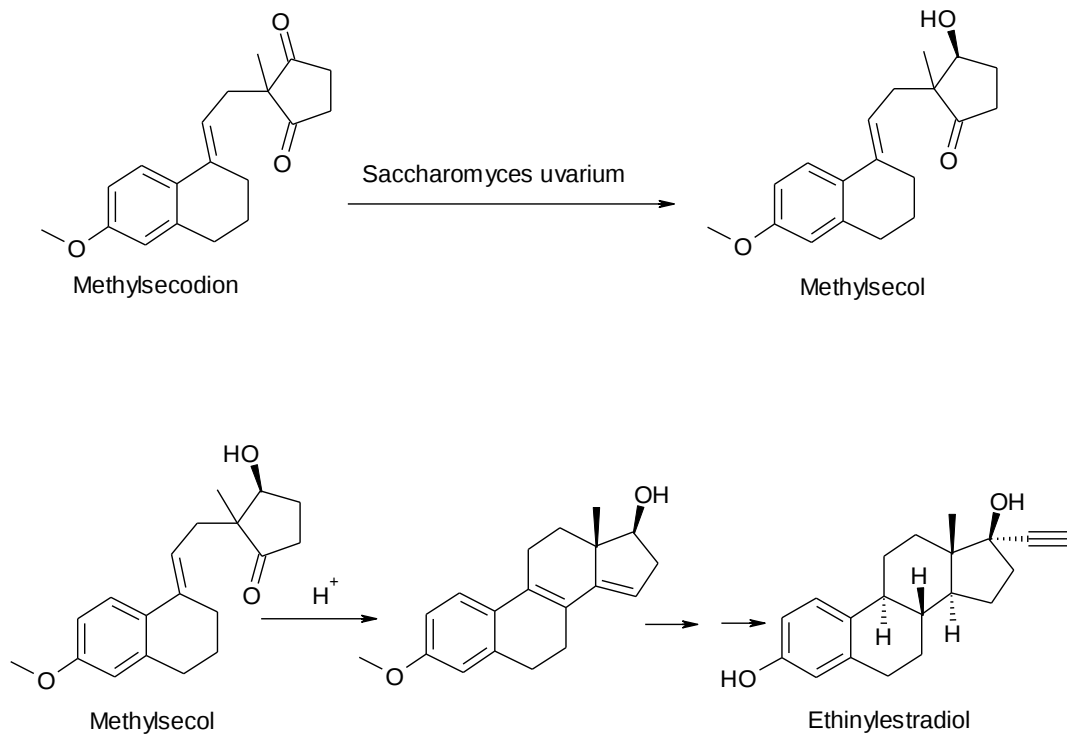


Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind z.B. Methylsecodion und Ethylsecodion, aus welchen beispielsweise die pharmakologisch wirksamen Verbindungen Ethinylestradiol und Levonorgestrel hergestellt werden können.

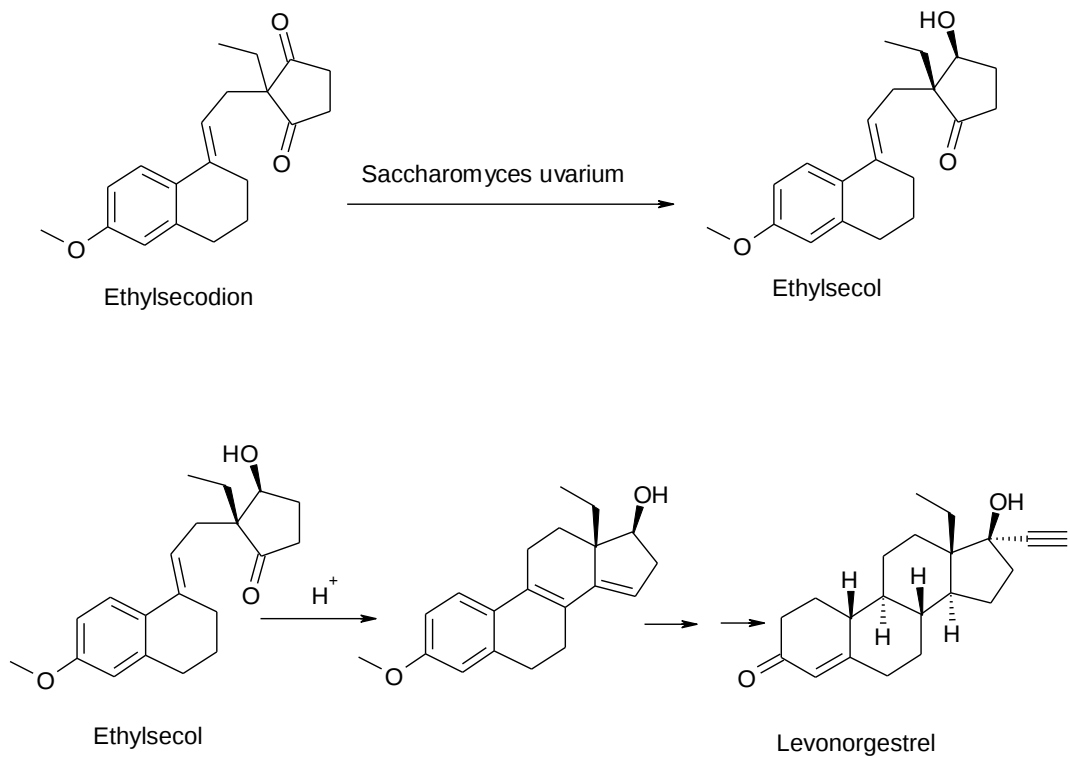


1. Mikrobiologische Stereospezifische Reduktion

Enzymatische Herstellung von Ethinylestradiol³



Enzymatische Herstellung von Levonorgestrel³



- *Vorteile dieser Methode:* ¹

Dieses Verfahren stellt einer der effizientesten Methoden zur gezielten enantioselektiven Synthese dar. Hierbei handelt es sich um ein enzymatisches Verfahren und es werden diverse Hefe-, Pilz- bzw. Bakterienstämme eingesetzt.

- *Nachteile dieser Methode:* ^{2; 4}

Zu den Nachteilen zählen unter anderen der hohe technische Aufwand, wie z.B. die Verwendung eigener Fermentationsanlagen, sowie die Entstehung größerer Mengen von biologischem Material. Außerdem hängt der Erfolg dieser Synthese von empfindlichen biologischen Faktoren ab. Was noch als Nachteil angesehen wird ist die Notwendigkeit der Nutzung von großen Reaktionsvolumen, störende Schaumentwicklung und reichliche CO₂ Entwicklung.

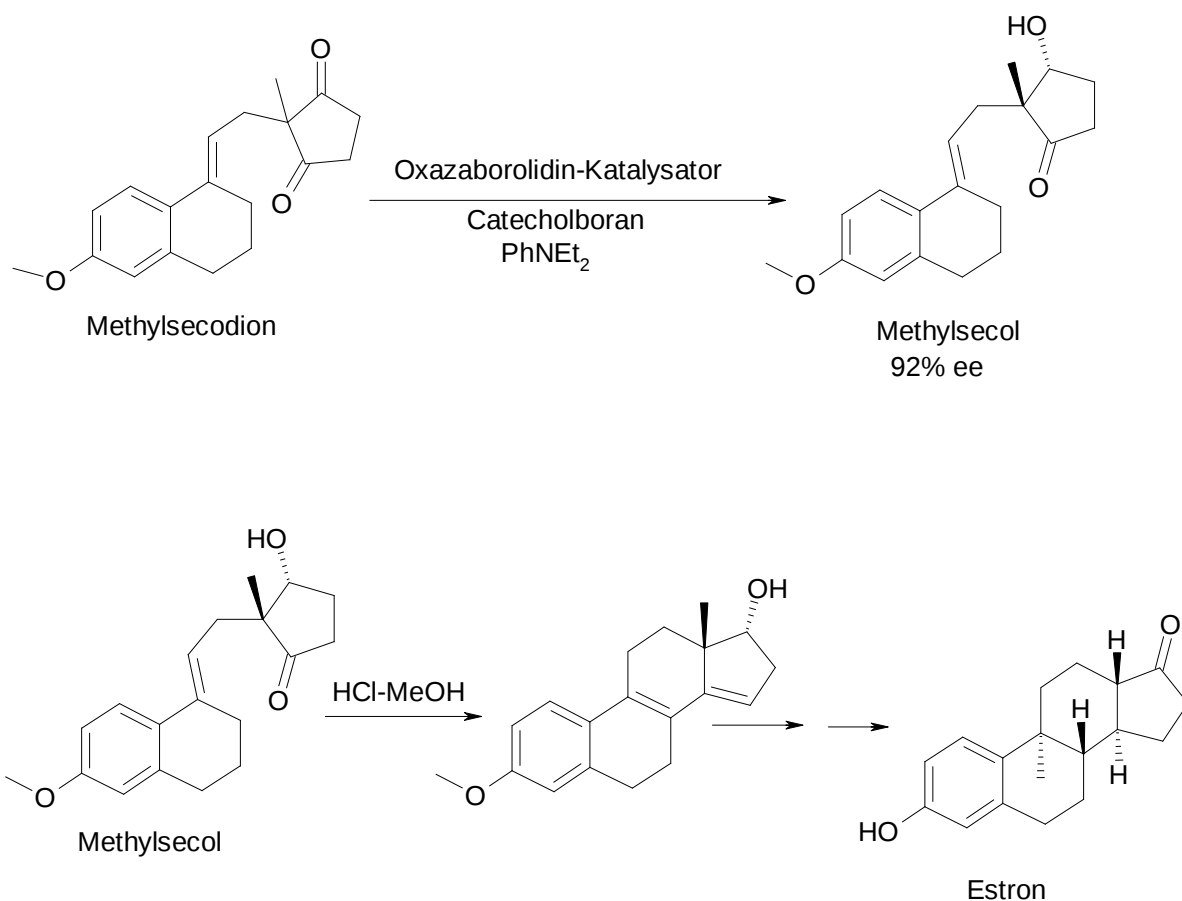
Aufgrund der oben erwähnten Nachteile unter Verwendung von Hefe wurde nach einer Alternative in der Herstellung gesucht. Laut Literatur⁴ wird eine Methode zur enantioselektiven Reduktion von cyclischen achiralen 1,3-Diketonen beschrieben.

2. Hochenantioselektive Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Dicarbonylverbindungen.⁵

Corey-Bakshi-Shibata gelten als die Entdecker für diese Reduktionsmethode und das besondere ist eben, dass ein achirales, billiges Reduktionsmittel BH₃ (für gesättigte oder aromatische Ketone) oder Catecholboran (für α , β - ungesättigte Ketone) eingesetzt wird. ²

Bei der hoch enantioselektiven und regioselektiven Reduktion von Torgov-Diketon zum β -Hydroxyketon verwendet man eine katalytische Menge von chiralen Oxazaborolidin und eine stöchiometrische Menge Catecholboran als Reduktionsmittel unter Zugabe von N, N-Diethylanilin.

Einleitung



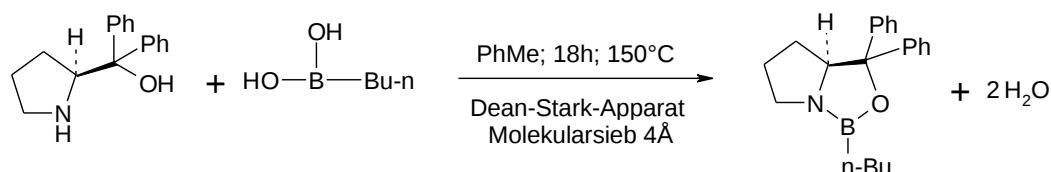
Durch die Zugabe von N,N-Diethylanilin steigt die Enantioselektivität (96%) und die Reaktion wird außerdem beschleunigt. In Abwesenheit von N,N-Diethylanilin überwiegt das andere Enantiomer (60:40) und (75:25).

Laut Literatur sind 3 Methoden für die Herstellung von Oxazaborolidin als Katalysator beschrieben.

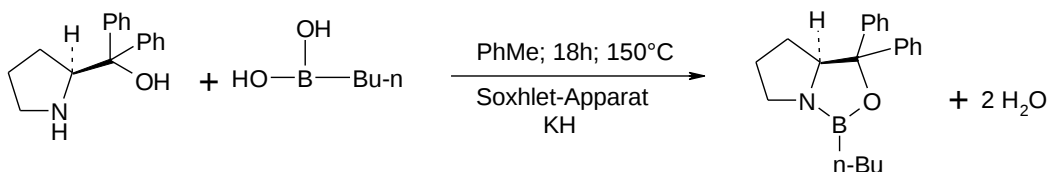
Eintrag	Katalysatorherstellung	Zugabe (equiv.)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	Methode A ^a	-	85	-12
2	Methode A	PhNEt ₂ (0,4)	80	92
3	Methode B ^b	-	89	93
4	Methode B	H ₂ O (0,2)	88	-36
5	Methode B	H ₂ O (0,2), PhNEt ₂ (0,5)	80	92
6	Methode C ^c	-	87	92

Einleitung

- a. Der Katalysator wurde hergestellt aus $n\text{-Bu}(\text{OH})_2$ mit (S)-1,1-Diphenylpyrrolidinmethanol. Zur Entfernung des bei der Reaktion entstehende Wassers wurde mit Toluol in einer Dean-Stark-Apparat, welche mit Molekularsieb $4\text{\AA}$ befüllt ist, unter Rückfluss erhitzt.



- b. Der Katalysator wurde hergestellt aus $n\text{-Bu}(\text{OH})_2$ mit (S)-1,1-Diphenylpyrrolidinmethanol. Zur Trocknung wurde mit Toluol unter Rückfluss erhitzt, aber in einer Soxhlet-Apparat, welche Kaliumhydrid und Sand enthält.



- c. Der Katalysator wurde hergestellt aus $n\text{-BuCl}_2$ mit (S)-1,1-Diphenylpyrrolidinmethanol in Gegenwart von Triethylamin. Bei dieser Variante entsteht kein Reaktionswasser sondern HCl , die als Triethylammonium-chlorid gebunden wird.



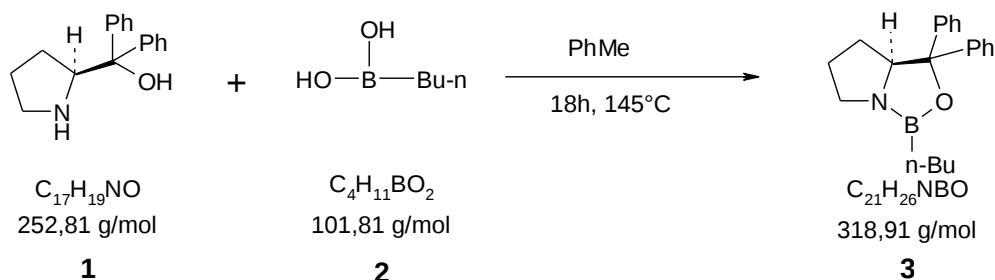
Der Erfolg der Reduktionsmethode nach Corey beruht auf einer Reihe von unterschiedlichen Faktoren:

- Es existiert eine signifikante Menge von dem Komplex aus Catecholboran-PhNEt₂ (welches als Hydriddonor dient) in der Reaktionsmischung.
- Außerdem gibt es auch noch freies Catecholboran, welches für die Aktivierung von Oxazaborolidin zur Verfügung steht.
- Es entsteht ein Übergangszustand und dieser entstandene Komplex hat eine niedrigere Energie. Dadurch ist es im Vergleich zu anderen alternativen Geometrien am stabilsten.

Themenstellung dieser Diplomarbeit:

Ziel der hier vorliegenden Diplomarbeit war die von Corey⁴ publizierte Methode zur selektiven Reduktion von 13-Methyl-Secodion auf das strukturanaloge 13-Ethyl-Secodion, das als Baustein für die Totalsynthese von Levonorgestrel dient, zu übertragen.

Weiters sollte eine Methode zur Enantiomerenreinheitsanalytik von 13-Alkyl-Secolen entwickelt werden, welche die Beurteilung des Erfolges der zu explorierenden Reduktionsmethoden gestattet.

HauptteilHerstellung von Oxazaborolidin: ^{5; 7}

In Analogie zur Literatur⁷ wird der Oxazaborolidin **3** als Katalysator hergestellt. Dieser Katalysator dient für die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen. Für die Herstellung des Katalysators löst man n-Butylboronsäure und (S)-(-)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol in Toluol und erhitzt diese Mischung unter Rückfluss für 18 Stunden bei ca. 145°C mit Hilfe eines Soxhlet-Extraktors unter Argongasatmosphäre. Mit Hilfe des Soxhlet-Extraktors, welche mit Molekularsieb 4Å befüllt ist, erfolgt eine azeotrope Trocknung. Das Wasser wird in Molekularsieb gefangen. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird abgedampft. Als Produkt erhält man ein klares Öl, von dem dann eine 0,1 M Lösung in Toluol hergestellt wird.

Reduktion von Ethylsecodion: ^{4; 5}

Laut Publikation⁴ wird für die Reduktion zuerst Ethylsecodion in Toluol gelöst und man gibt 0,2 equiv. von frisch hergestellten Oxazaborolidin dazu. Dann gibt man noch 0,4 equiv. von N,N- Diethylanilin dazu und kühlt dieser Mischung bei -50°C ab. Danach gibt man 1,8 equiv. Catecholboran langsam dazu und rührt für 3 Stunden unter Argongasatmosphäre. Danach wird die Reaktionsmischung mit Methanol gequenscht und das Produkt wurde durch Extraktion und Flash-Säulenchromatographie isoliert.

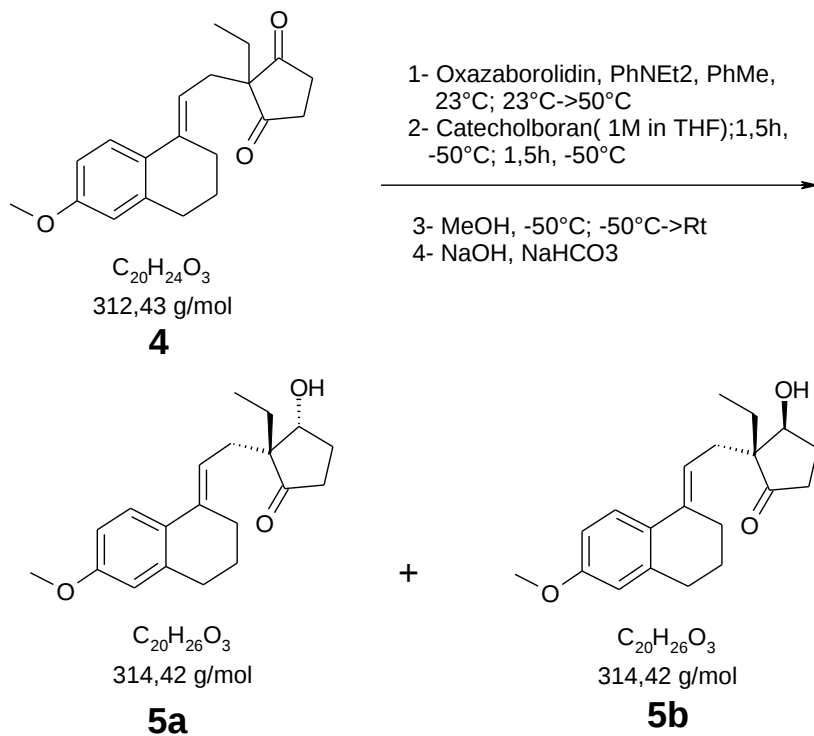
- *Reduktion mit Catecholboran(1M in THF)*
- *Reduktion mit Catecholboran(1M in Toluol)*
- *Reduktion mit Catecholboran(1M in Toluol) ohne Katalysator*

	Reduktionsmittel	Katalysator	Zusatzstoff	Ausbeute* (%)	Ausbeute** (%)
1	Catecholboran 1M in THF	Oxazaborolidin	N,N- Diethylanilin	43	27 (trans:cis=9:1)
2	Catecholboran 1M in Toluol	Oxazaborolidin	N,N- Diethylanilin	56	35 (trans:cis=71:29)
3	Catecholboran 1M in Toluol	-	-	-	-

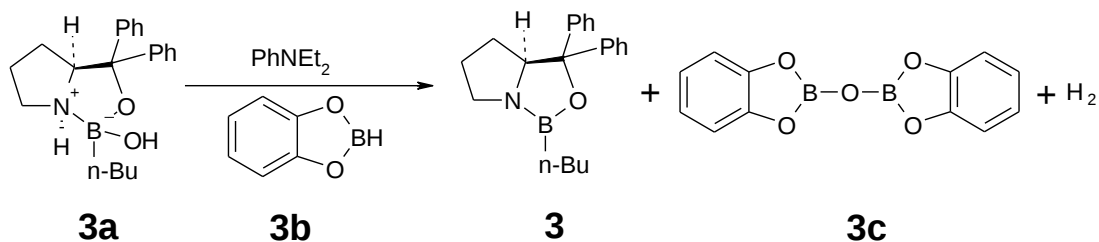
*(nach Säulenchromatographie)

** (nach Umkristallisation)

Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran(1M in THF)

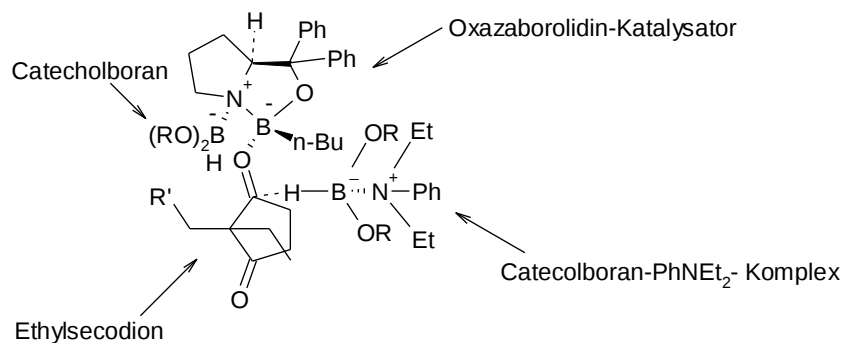


Nach der Säulenchromatographie erhält man das Diastereomerengemisch (Ausbeute = 43%) mit einem trans zu cis Verhältnis von 57% zu 43%. Durch anschließende Umkristallisation (Ausbeute = 27 %) wurde ein trans zu cis Verhältnis von 93% zu 7% erhalten

Rolle von N,N- Diethylanilin: ⁵

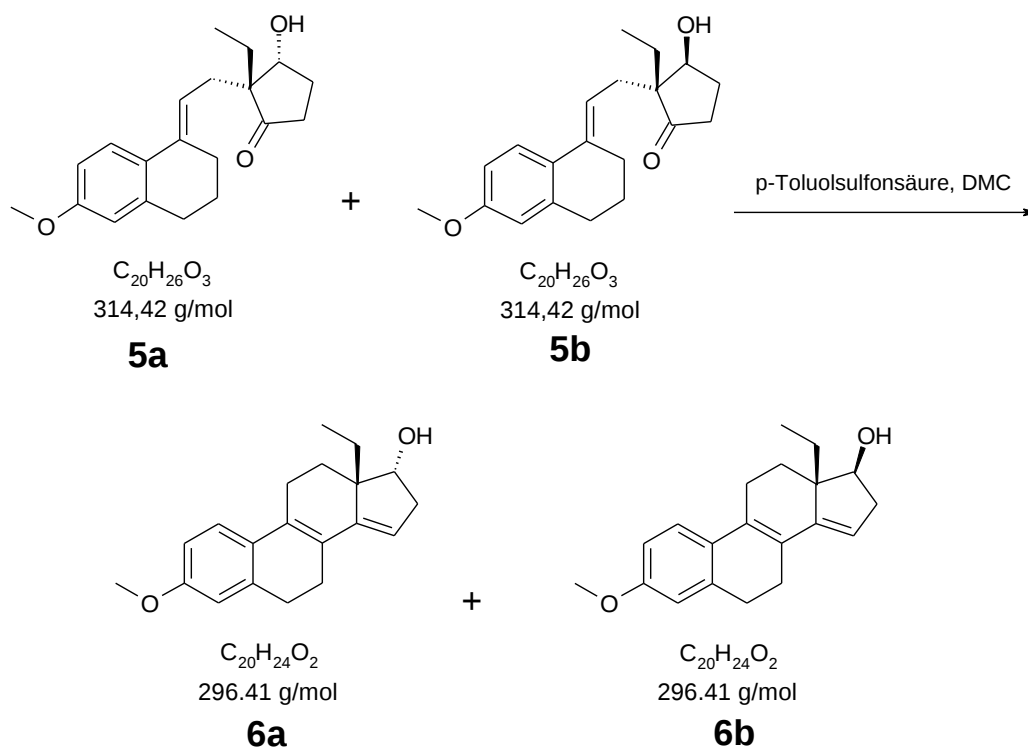
Bei der Rückflussreaktion von n-Butylboronsäure und (S)-(-)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolodinmethanol in Toluol mit Hilfe des Soxhlet-Apparats (befüllt mit 4Å Molekularsieb) entsteht neben den gewünschten Katalysator auch noch eine Verunreinigung (hydratisierte Oxazaborolidin **3a**) von ein paar Prozent. Durch diese Verunreinigung ist die Reduktionsreaktion sehr langsam abgelaufen. Durch die Zugabe von N,N- Diethylanilin wurde diese Reduktionsreaktion jedoch beschleunigt und die Enantioselektivität wird erhöht.

Die Verunreinigung würde mit dem Keton des Substrats reagieren und verhindert somit der katalytische Weg des CBS-Reduktion. Außerdem führt die Anwesenheit der Verunreinigung zur Förderung von unerwünschten Nebenreaktionen sowie zur Zerstörung von Catecholboran **3b**.

Reaktionsmechanismus der Reduktion: ^{4; 2}

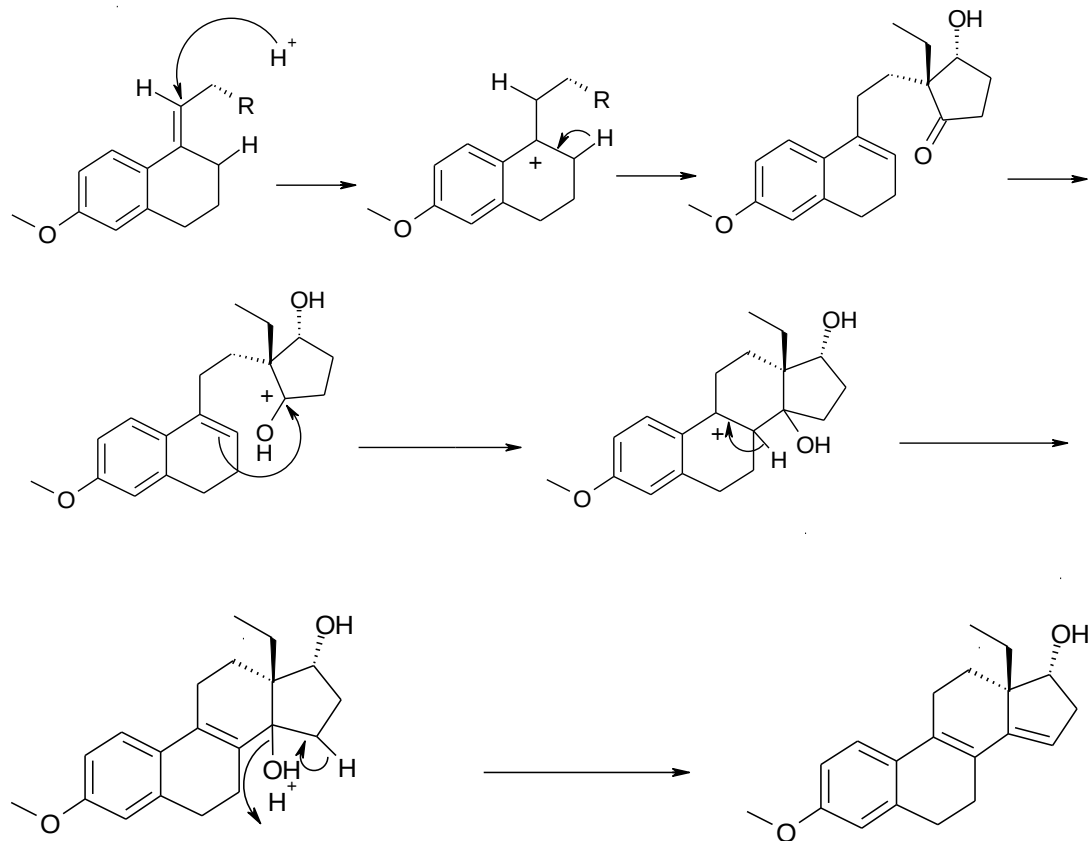
Zunächst findet eine Koordination des lewisbasischen Stickstoffatoms des Katalysators an das elektrophile Bor-Atom des Catecholborans. Es erhöht die

Elektrophilie des endocyclischen Bor-Atoms des Katalysators und erleichtert dadurch die Koordination an das Keton des Substrats über das am wenigsten sterisch gehinderte freie Elektronenpaar. Durch die resultierende räumliche Anordnung wird die sterische Wechselwirkung zwischen den Oxazaborolidin und den Keton minimiert. Es entsteht ein sechsgliedrige Übergangszustand, über den die Übertragung des Hydrids unter Bildung des Reaktionsprodukts erfolgt. Als Hydriddonor dient hier Catecholboran-PhNEt₂-Komplex.

Cyclisierung von 5a:5b:

Man löst Verbindung **5 (5a:5b)** in DCM und versetzt mit p-Toluolsulfonsäure (als H^+ -Donor). Dann lässt man die Mischung für 24 Stunden rühren und neutralisiert am Ende mit K_2CO_3 , dadurch entsteht das Kaliumsalz der p-Toluolsulfonsäure und Kohlensäure. Danach wird das Lösungsmittel abrotiert. Es entsteht das Produkt **6 (6a:6b)**, welches gleich weiter verarbeitet wurde.

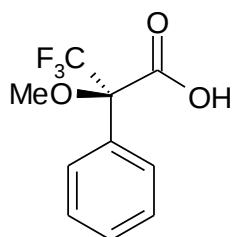
Reaktionsmechanismus:



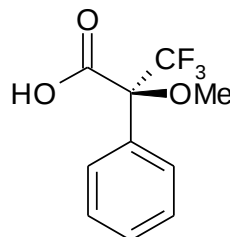
Umsetzung mit R-Mosher-Cl: 8; 10

Mosher- Reagens (=MTPA):

MTPA = α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenylelessigsäure



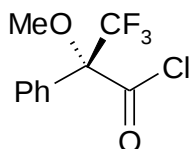
(R)-Form



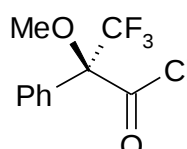
(S)- Form

Moshersäure

Moshersäurechlorid= α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenylelessigsäurechlorid



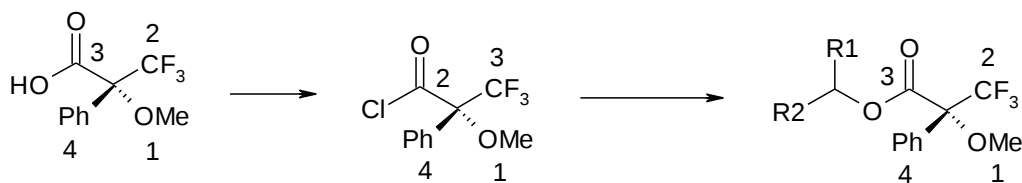
(R)-Form



(S)-Form

Moshersäurechlorid

Mosher-Reagens ist eine chirale Carbonsäure. Sie führt chirale Verbindungen, wie Alkohole oder Amine, in die entsprechenden Diastereomeren-Ester bzw. Amide über.



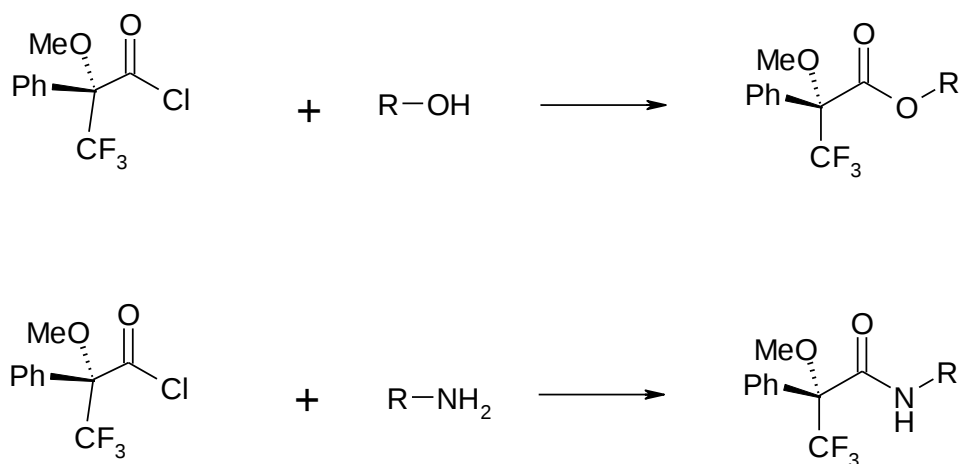
(R)-Moshersäure

(S)-Moshersäurechlorid

(R)-Mosher-Ester

Bei der Umwandlung der MTPA-Säure in das MTPA-Säurechlorid erfolgt eine Änderung der Priorität nach Cahn-Ingold-Prelog. Die CF_3 -Gruppe besitzt eine höhere Priorität als die COOH -Gruppe der Säure, während sie aber eine niedrigere Priorität als die COCl -Gruppe in dem Säurechlorid aufweist. In Folge dessen entsteht aus dem R-Enantiomer der Mosher-Säure das S-Enantiomer des Mosher-Säurechlorids. Aus dem S-Mosher-Säurechlorid entsteht schlussendlich der R-Mosher-Ester, da wieder eine Änderung der relativen Priorität (CF_3 -Gruppe hat eine niedrigere Elektronegativität als COCl -Gruppe, aber eine Höhere als COOR -Gruppe) stattfindet¹².

Derivatisierungs-Reaktion:



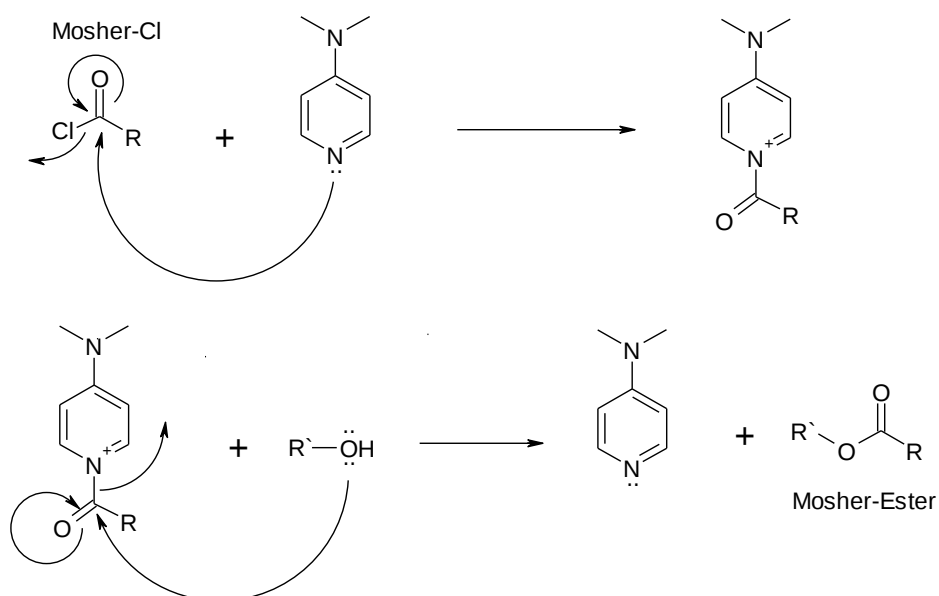
Bei der Derivatisierungsreaktion erfolgt die Reinigung nur durch Extraktion und Trocknung um keine Verfälschung der bei der Reduktion erhaltenen Diastereomerenverhältnisse durch den Reinigungsprozess zu provozieren.

Durch die Derivatisierung eines Enantiomerengemisches (R, S) mit einem chiralen Derivatisierungsreagens (R) erhält man 2 Diastereomere (RR) und (RS), die sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften (z.B.: NMR-Verschiebung) unterscheiden.

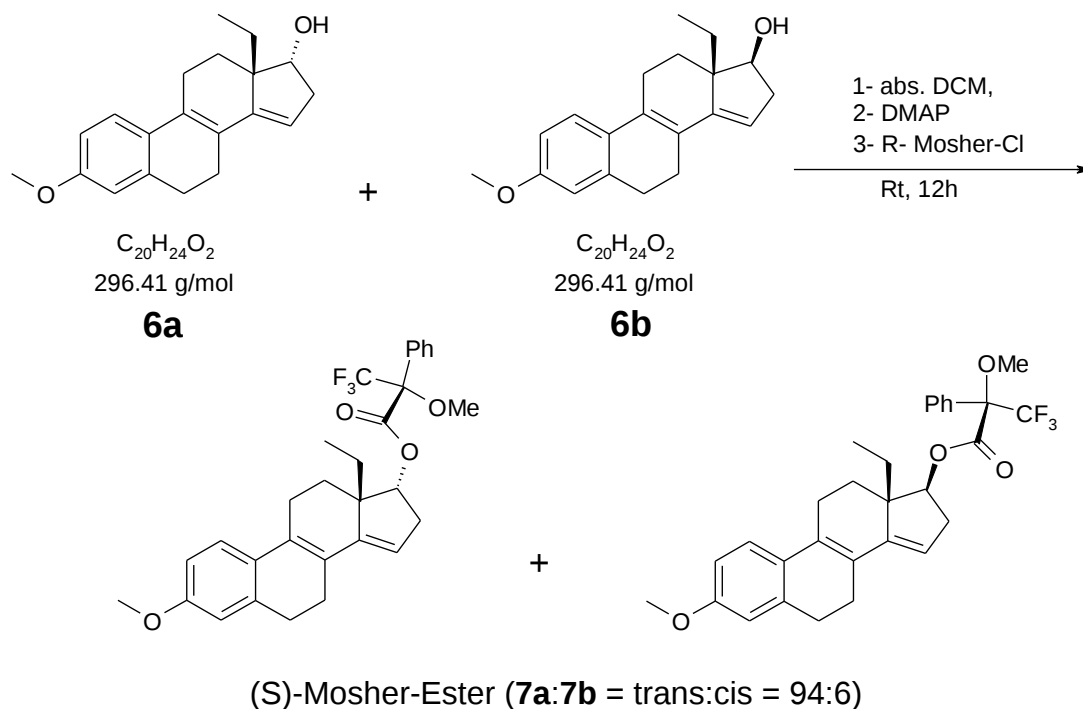
Vorteile:

- Mosher-Reagens dient zu Bestimmung von Enantiomerenreinheit durch NMR-Methoden.
- MTPA liefert nur wenige klar voneinander unterscheidbare Signale.
- Durch die Umsetzung mit Mosher-Reagens besitzt das Molekül kein α -H-Atom mehr, sodass keine Razemisierungsgefahr besteht.

Reaktionsmechanismus:



4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) wird als nucleophiler Katalysator für die Veresterung von sekundären und tertiären Alkoholen mit Carbonsäureanhydriden unter milden Bedingungen verwendet.¹⁵

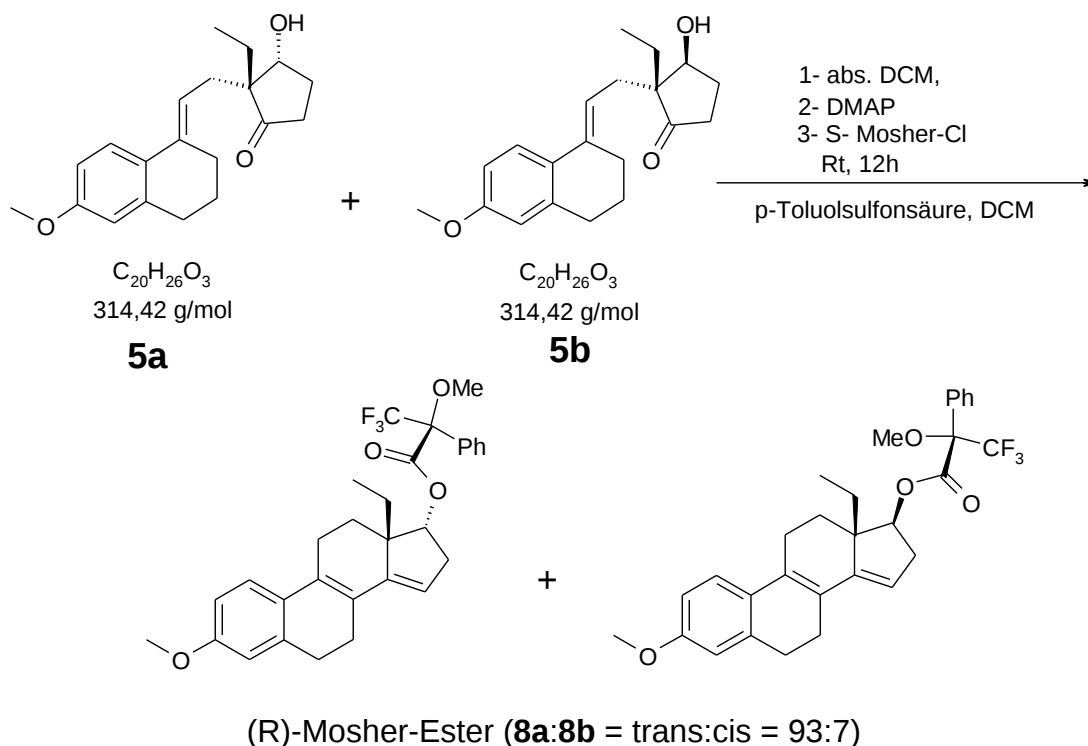
Umsetzung von 6 mit R-Mosherchlorid: = eg0024**7**

Unter Argongasatmosphäre wurde die Verbindung **6 (6a:6b)** und 4-Dimethylaminopyridin in frisch destillierten DCM gelöst danach wird die Mischung mit einem Überschuss von R-Mosher-Cl versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Diethylether und H_2O extrahiert und für weitere 15 Minuten stark gerührt. Nach der Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit 1N HCl, 0,2N NaOH, H_2O und gesättigte NaCl- Lösung gewaschen. Danach wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Mosher-Ester **7 (7a:7b)** wurde mit einem trans zu cis-Verhältnis von 94% zu 6% erhalten.

In ^{19}F -NMR (Siehe Abbildung 1 seite 25) sieht man nur 2 Peaks statt 4, was bedeutet, dass erfolgreich enantioselektiv reduziert wurde.

Umsetzung von 5 mit S- Mosherchlorid dann Cyclisierung: eg0045

Dadurch, dass nicht das gewünschte cyclisierte Produkt entstanden ist, wurde versucht das Molekül zuerst mit Mosher-Cl umzusetzen und dann erst zu cyclisieren.

**8**

Unter Argongasatmosphäre wurde die Verbindung **5 (5a:5b)** und 4-Dimethylaminopyridin in frisch destillierten DCM gelöst danach wird die Mischung mit einem Überschuss von S-Mosher-Cl versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Produkt wie oben erwähnt extrahiert und getrocknet. Das entstandene Produkt wurde sofort in DCM gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 24 Stunden rühren wird mit K_2CO_3 neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Produkt **8 (8a:8b)** in einem trans zu cis-Verhältnis von 93% zu 7%.

In ^{19}F -NMR (siehe Abbildung 2 Seite 25) erhält man wieder nur 2 Peaks statt 4, was bedeutet, dass erfolgreich enantioselektiv reduziert wurde.

Hauptteil

eg0024 (nachgereinigt) in cdd3 (19F-NMR) 26.6.2011

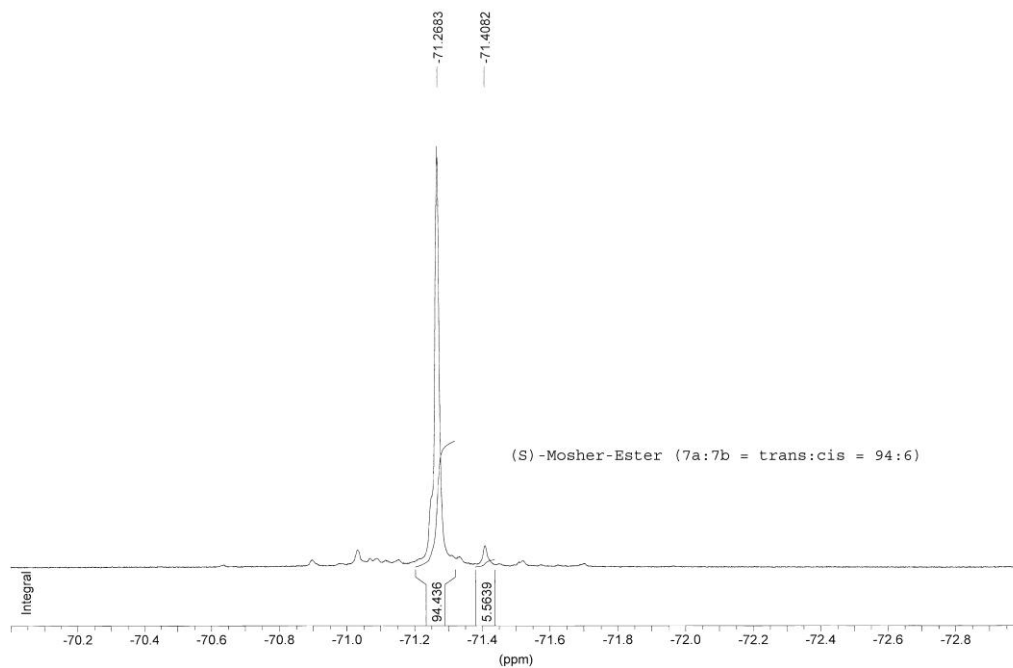


Abbildung 1: ^{19}F -NMR von (S)-Mosher-Ester (7a:7b = trans:cis = 94:6)

eg0045 in cdd3 (19F-NMR) 14.7.2011

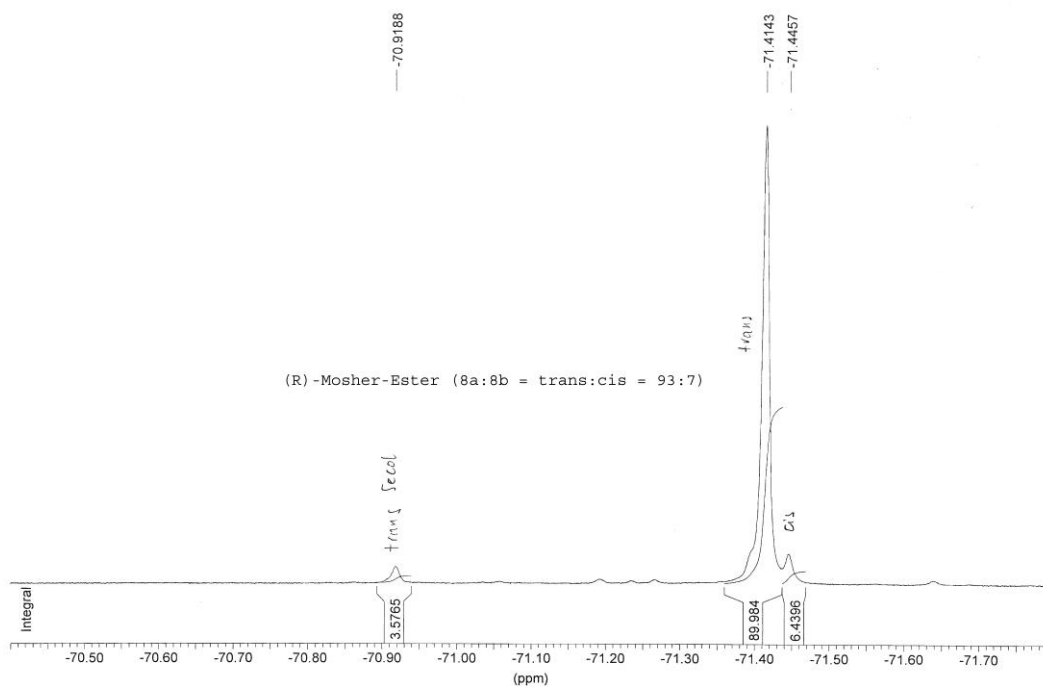
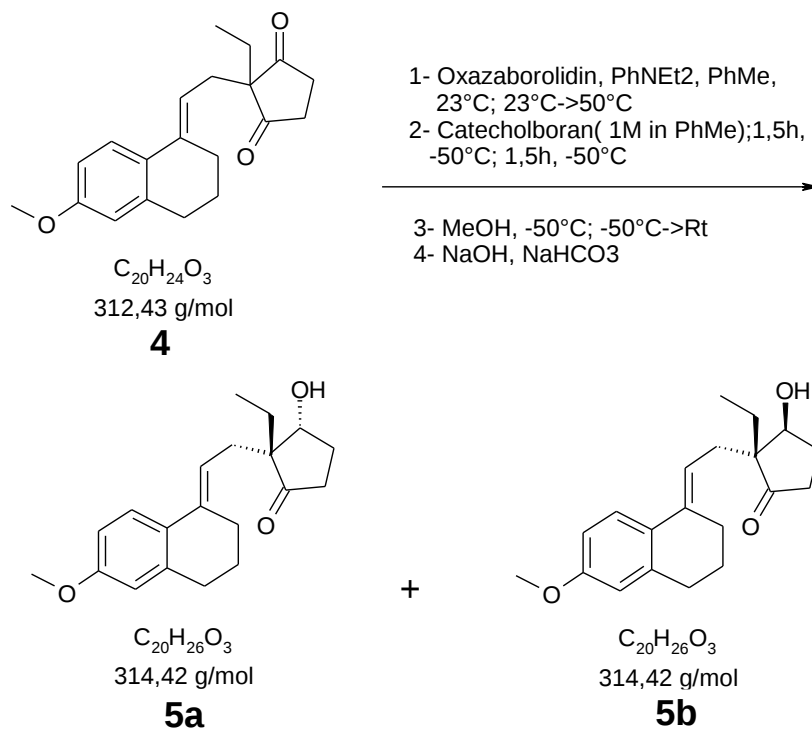


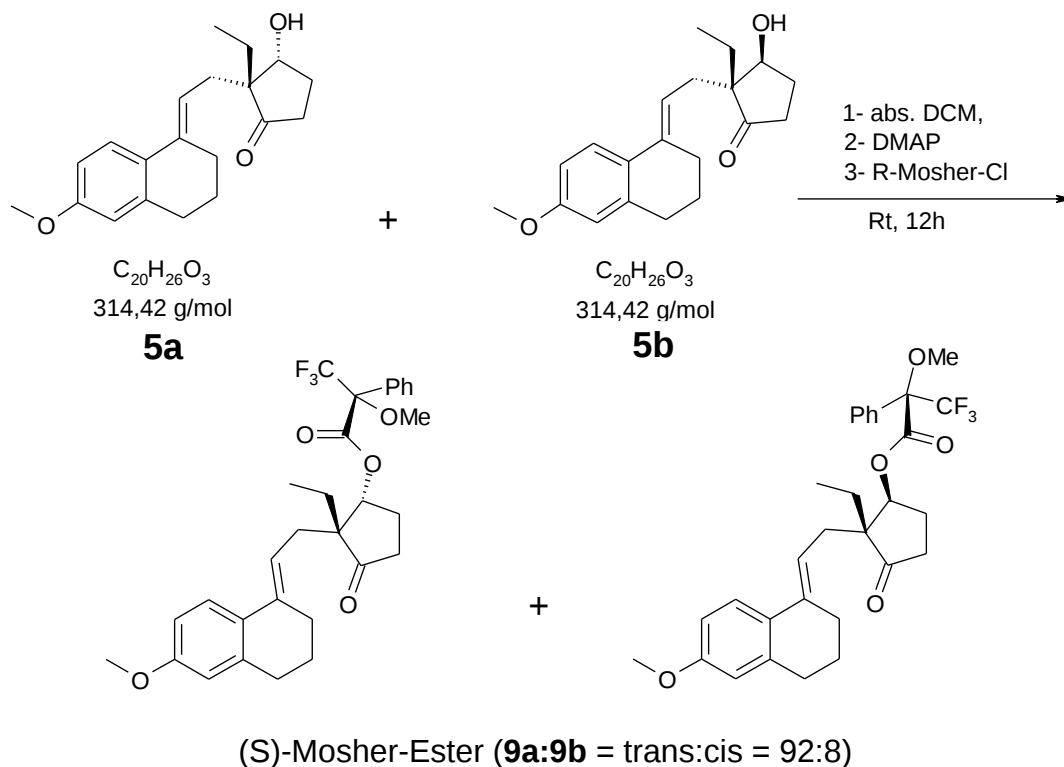
Abbildung 2: ^{19}F -NMR von (R)-Mosher-Ester (8a:8b = trans:cis = 93:7)

Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran (1M in Toluol):



Die Arbeitsvorschriften sind wie oben erwähnt bei der Reduktion von Ethylsecodion **4**. Nur diesmal wurde eine 1M Lösung von Catecholboran in Toluol als Reduktionsmittel angewendet. Nach der Säulenchromatographie erhält man wieder ein Diastereomerengemisch **5 (5a:5b)** (Ausbeute= 56%) mit einem trans zu cis Verhältnis von 66% zu 34%. Durch Umkristallisation (Ausbeute= 35%) ist die Verhältnis von der Diastereomerengemisch **5 (5a:5b)** trans zu cis 71 % zu 29%

**Umsetzung von 5 (5a:5b= trans: cis= 71:29) mit R-Mosherchlorid: = eg0038-
<eg0032**



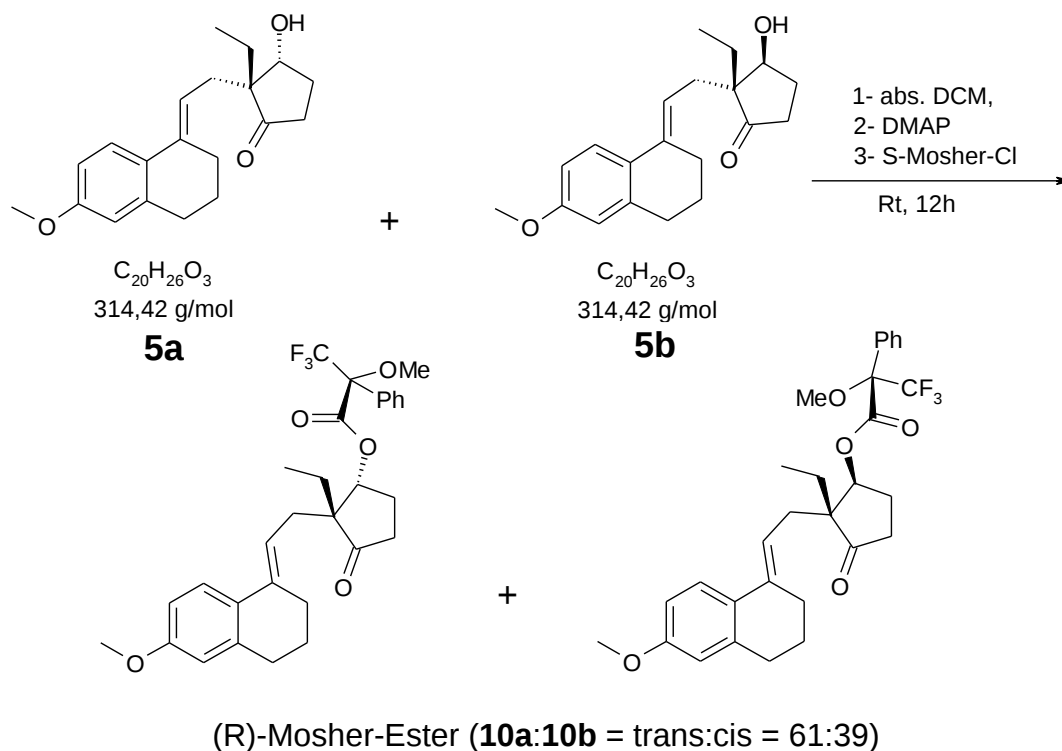
9

Die Verbindung **5 (5a:5b)** wird mit 4-Dimethylaminopyridin in absoluten DCM unter Argon gelöst. Danach wird die Mischung mit einen Überschuss von R-Mosher-Cl versetzt. Es wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach wird das Produkt wie oben erwähnt extrahiert und getrocknet. Man erhält den S-Mosher-Ester **9 (9a:9b)** mit einem trans zu cis- Verhältnis von 92% zu 8%.

Cis bzw trans bezieht sich auf die Stellung der Ethyl-Gruppe zum Sauerstoffsubstituent in Ring D.

Laut ^{19}F -NMR- Spektrum (siehe Abbildung 3 Seite 29) sieht man auch 2 Peaks.

Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 71:29) mit S-Mosherchlorid: = eg0034-
<eg0032



10

Um die Signallage der zu **9** (**9a:9b**) diastereomeren Verbindung **10** zu bestimmen wurde die Verbindung **5** (**5a:5b**) wie oben erwähnt umgesetzt, nur dass diesmal S-Mosher-Cl statt R-Mosher-Cl verwendet wird. Man erhält den R-Mosher-Ester **10** (**10a:10b**) mit einem trans zu cis-Verhältnis von 61% zu 39%.

Laut ^{19}F -NMR (siehe Abbildung 4 Seite 29) erhält man nur 2 Peaks.

Hauptteil

eg0038 in cdcl3 (19F-NMR) 7.7.2011

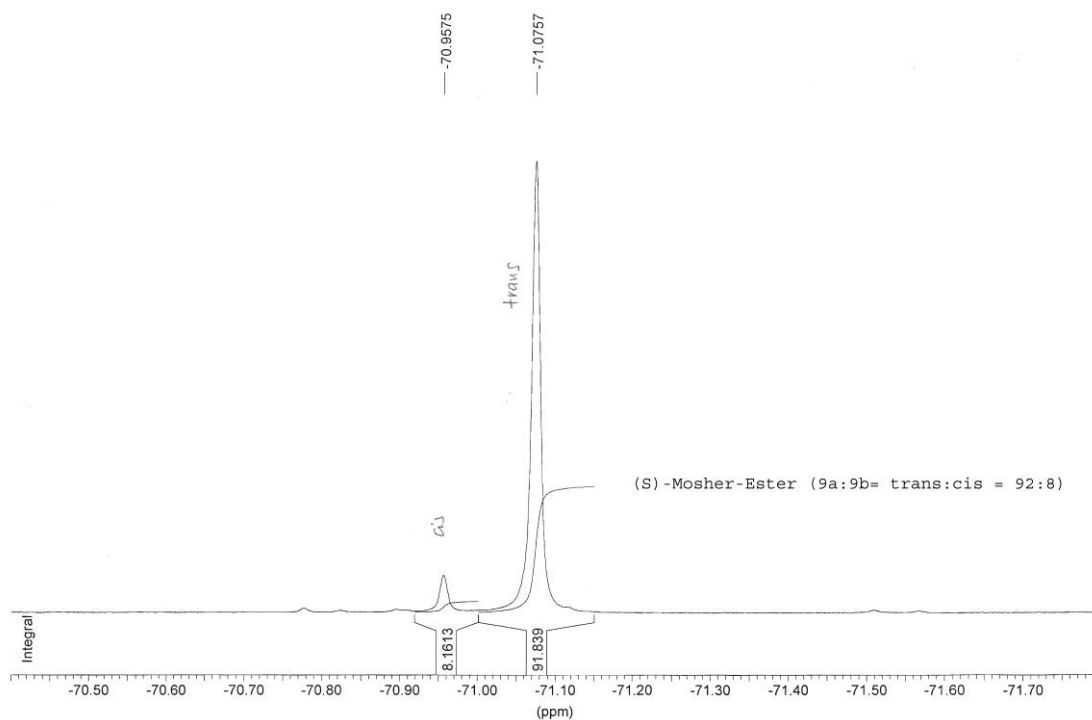


Abbildung 3: ^{19}F -NMR von (S)-Mosher-Ester (9a:9b = trans:cis = 92:8)

eg0034 in cdcl3 (19F-NMR) 4.7.2011

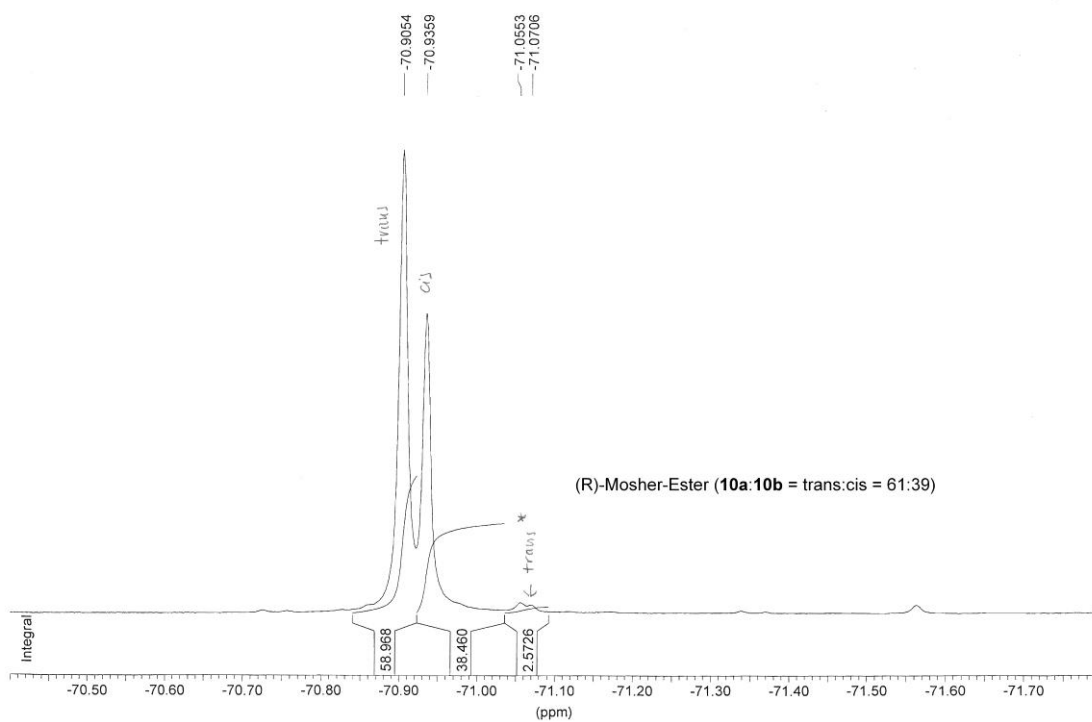
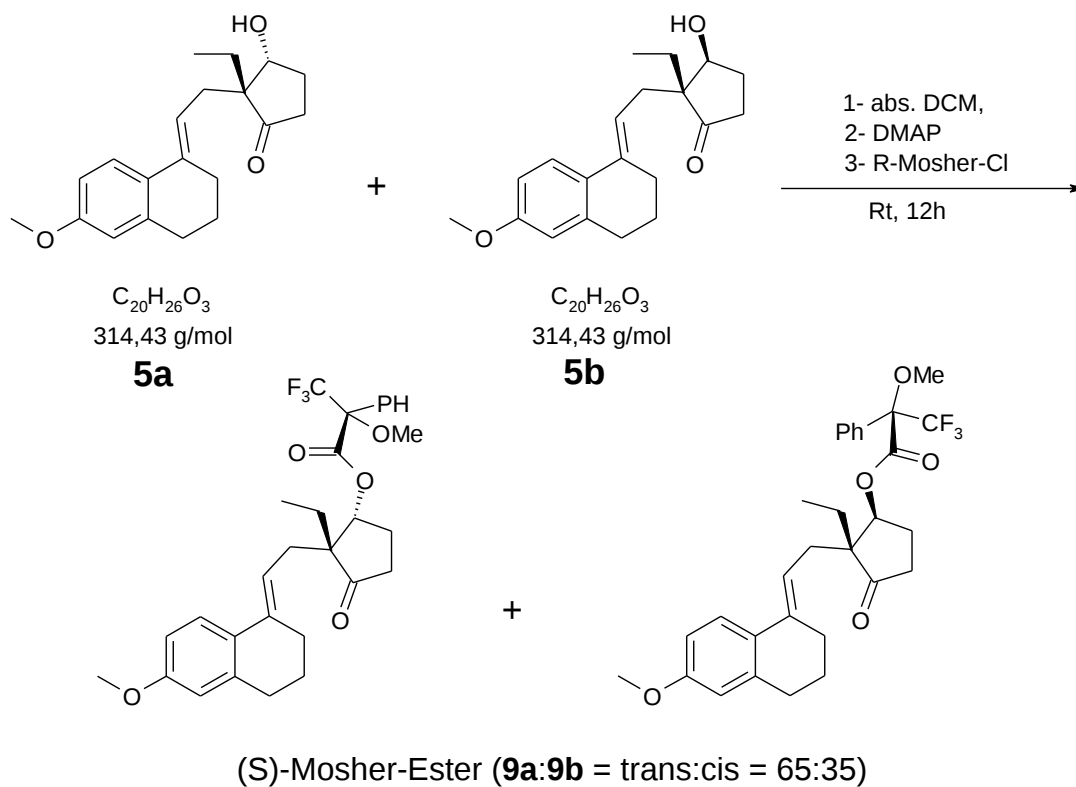


Abbildung 4: ^{19}F -NMR von (R)-Mosher-Ester (10a:10b = trans:cis = 61:39)

Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 65:35) mit R-Mosherchlorid: = eg0035-
<eg0008c

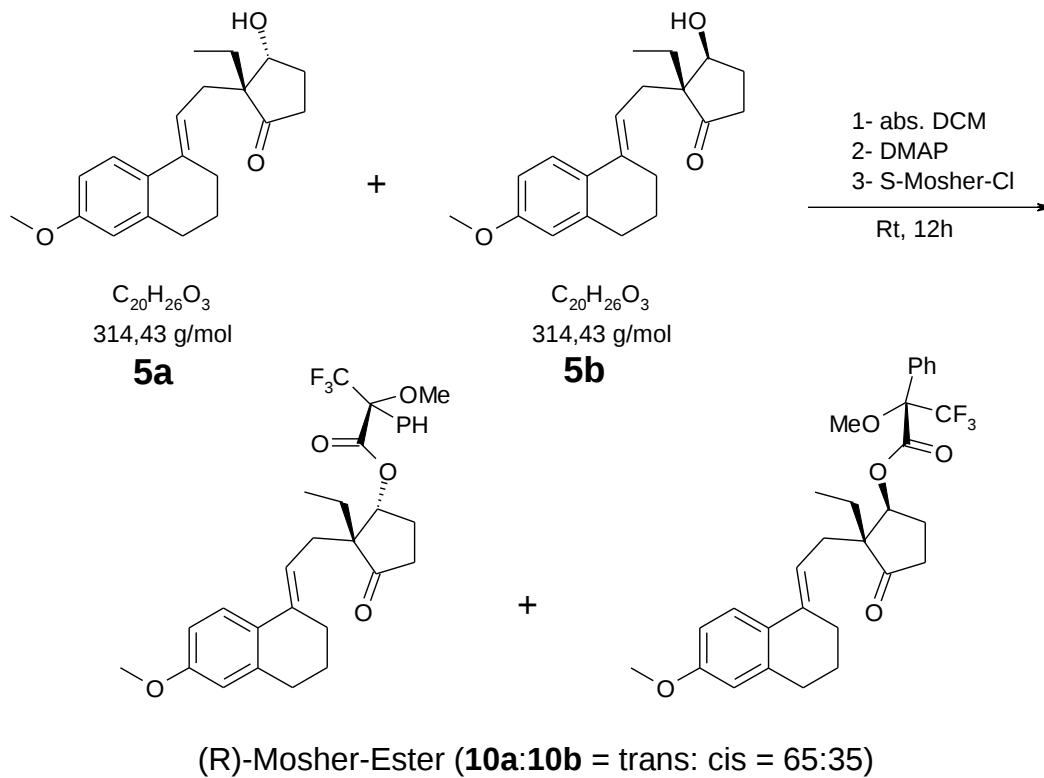


9

Die Umsetzung erfolgt wie bereits erwähnt, aber diesmal mit R-Mosher-Cl. Man erhält den S-Mosher-Ester **9 (9a:9b)** mit einem trans zu cis- Verhältnis von 65% zu 35%.

Man erhält wieder 2 Peaks in ^{19}F -NMR- Spektrum (siehe Abbildung 5 Seite 32).

Umsetzung von 5 (5a:5b = trans:cis = 65:35) mit S-Mosherchlorid: = eg0036-
<eg0008c



10

Hier wurde mit S-Mosher-Cl umgesetzt, sonst wie oben bereits erwähnt weitergearbeitet. Man erhält den R-Mosher-Ester **10 (10a:10b)** mit einen trans zu cis-Verhältnis von 65% zu 35%.

Im ¹⁹F-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 6 Seite 32) wurde wieder nur 2 Peaks erhalten.

Hauptteil

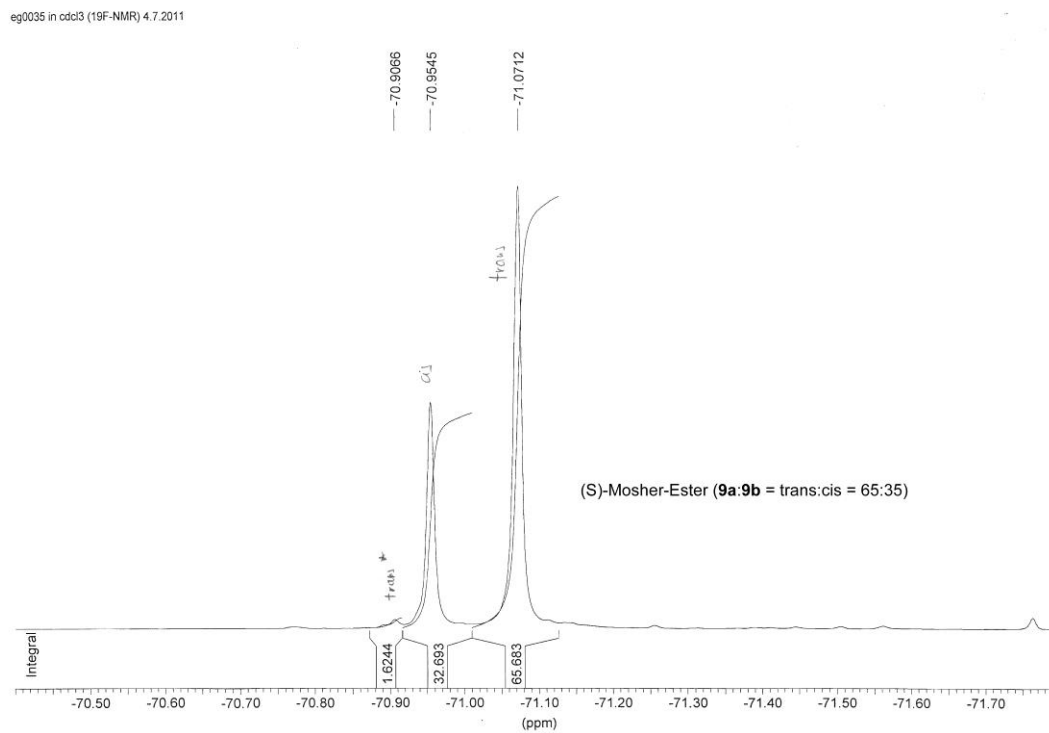


Abbildung 5: ^{19}F -NMR von (S)-Mosher-Ester (9a:9b = trans:cis = 65:35)

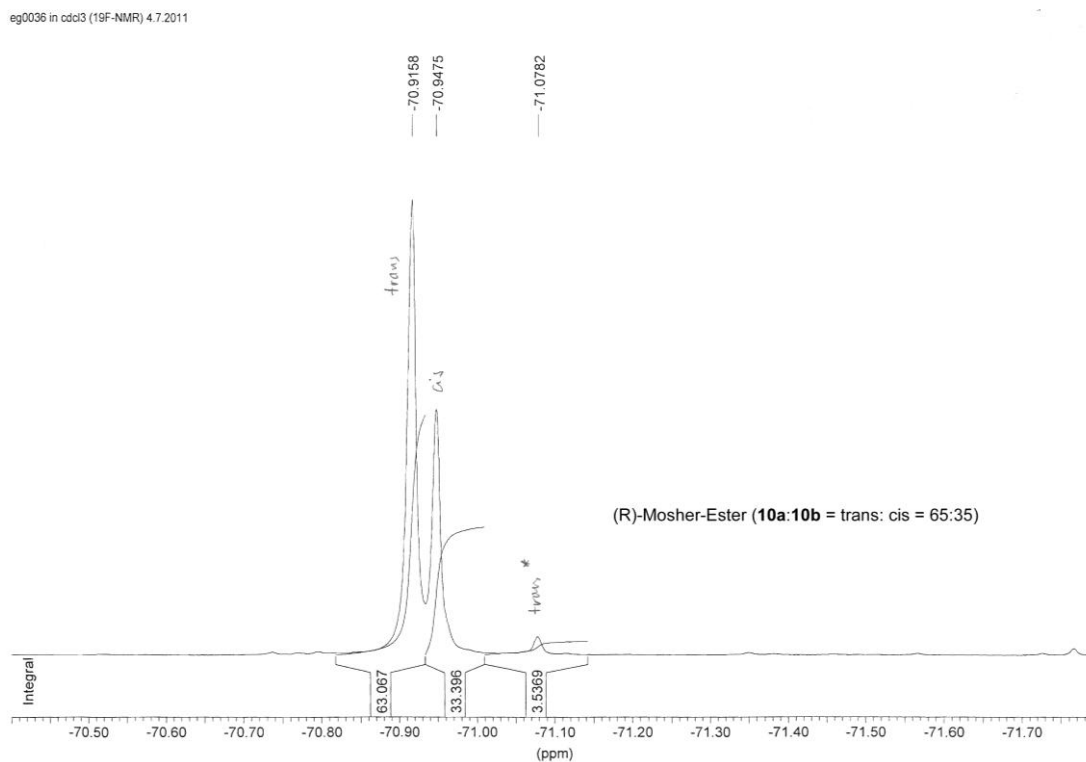
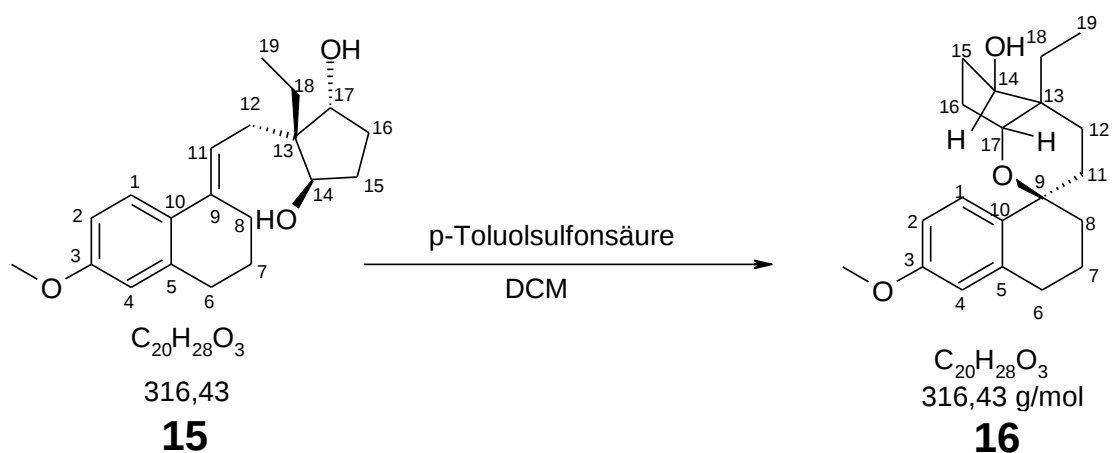


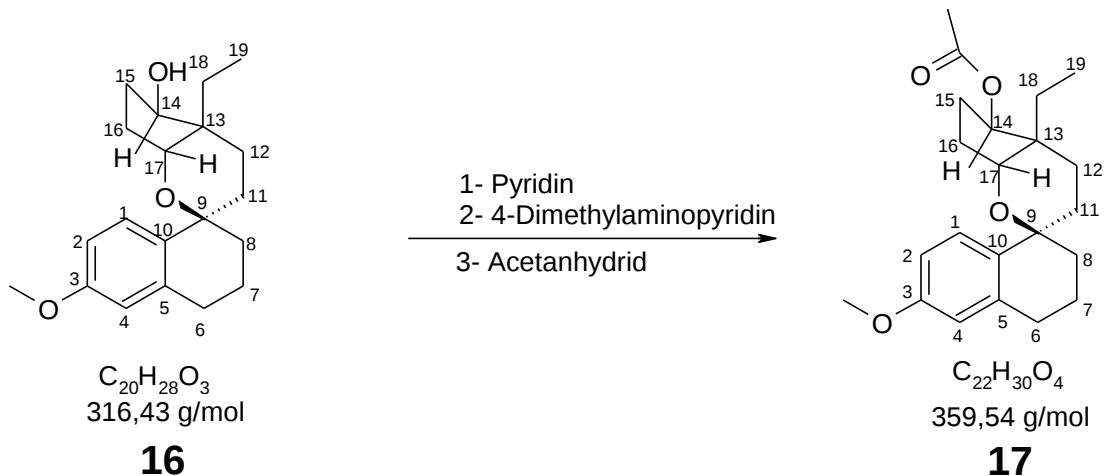
Abbildung 6: ^{19}F -NMR von (R)-Mosher-Ester (10a:10b = trans:cis = 65:35)

Cyclisierung von Ethylsecodiol 15: eg0004f₁

Bei der Reduktion entstand das Ethylsecodiol als Nebenprodukt. In saurem Milieu (CDCl_3) erfolgt eine Cyclisierung von **15** zu einem spirocyclischen Folgeprodukt. Durch NMR-Spektroskopie konnte vorerst nicht festgestellt werden welche OH-Gruppe an der Cyclisierung beteiligt ist. Dies sollte durch Acetylierung der freien OH-Gruppe des spirocyclischen Alkohols **15** aufgeklärt werden.

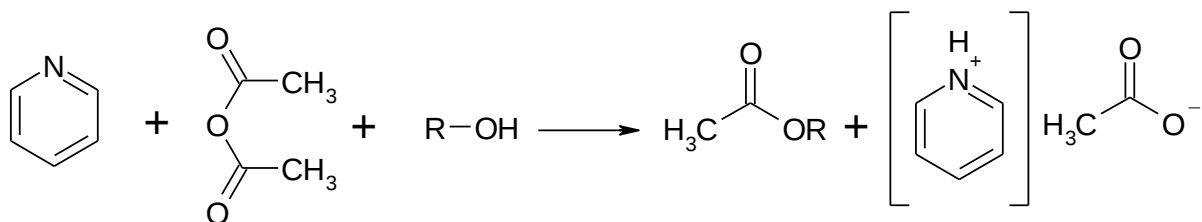
Cyclisierung von 15:

Das Ethylsecodiol wird in DCM gelöst und p-Toluolsulfonsäure wurde dazu gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit K_2CO_3 neutralisiert. Das entstandene Produkt **16** wurde anschließend acetyliert.

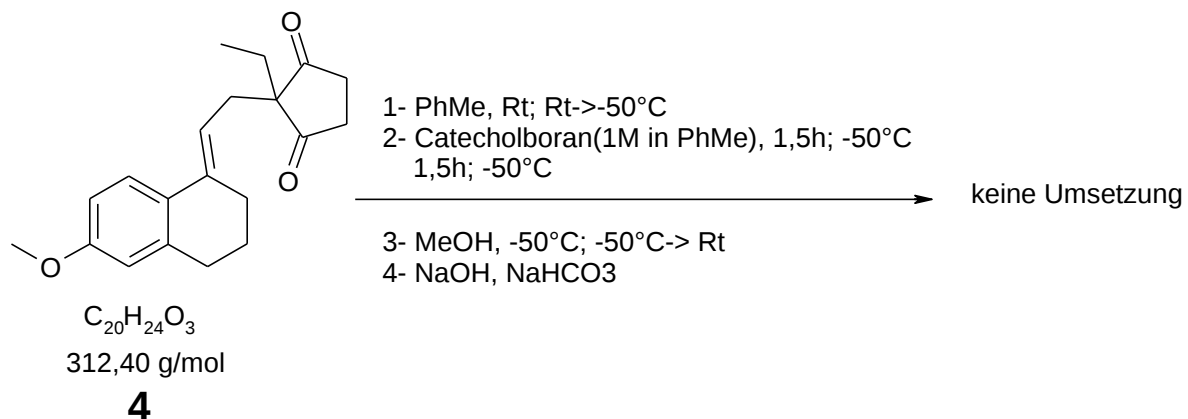
Acetylierung von 16:eg0004f1

Zu Verbindung **16** wurde Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin (als Katalysator) und Acetanhydrid gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit 2N HCl und Na_2CO_3 gewaschen. Die gesammelte organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das entstandene Rohprodukt wurde anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt.

Durch das 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC, NOESY) wurde festgestellt, dass die OH-Gruppe an C-17 an der Cyclisierung beteiligt ist und nicht die OH-Gruppe an C-14.

Reaktionsmechanismus:

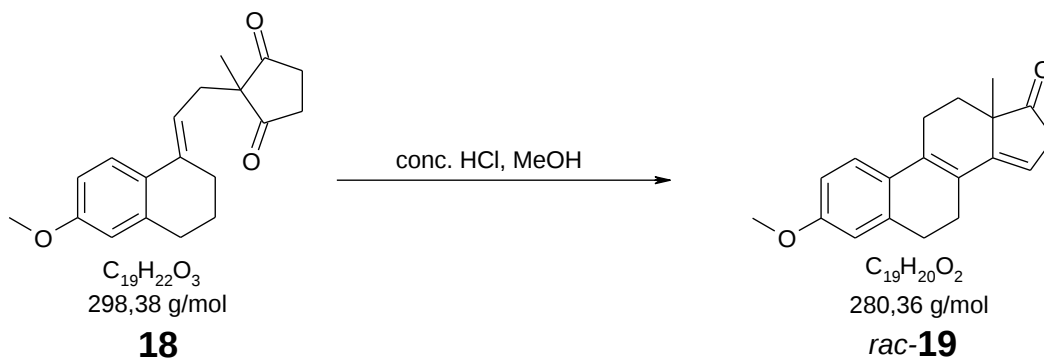
Reduktion mit Catecholboran(1M in Toluol) ohne Oxazaborolidin und ohne N,N-Diethylanilin:



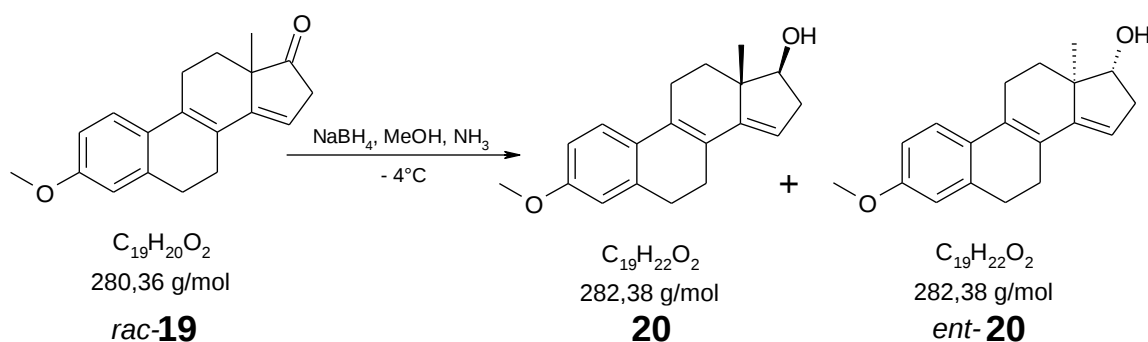
Nach 5 Stunden rühren der Reaktionsmischung bei -50°C erhält man keine Umsetzung.

Cyclisierung und Reduktion von Methylsecodion 18:

Dadurch, dass es nur eine begrenzte Menge von Ethylsecodion gab, wurde zuerst die Cyclisierung und Reduktion am Methylsecodion versucht.

Cyclisierung von Methylsecodion 18 mit conc. HCl/ MeOH: ^{11,13,14}

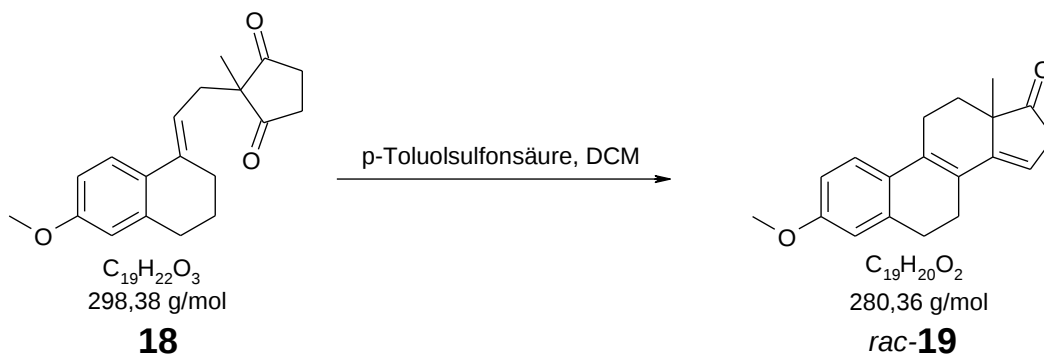
Methylsecodion **18** wurde in Methanol gelöst und mit konzentrierter HCl versetzt. Die Mischung wurde für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und danach auf Raumtemperatur gebracht. Das Produkt (*rac*-**19**) wurde gleich weiter verarbeitet.

Reduktion von 19: ^{11,13,14}

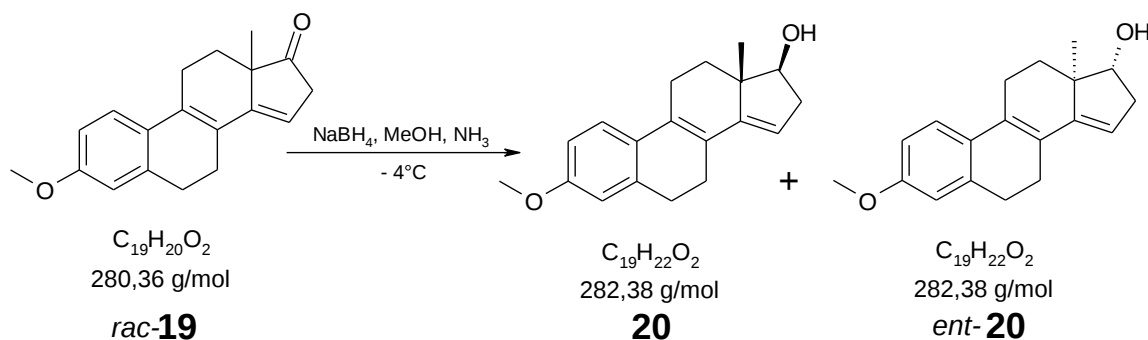
Das Produkt **19** wurde noch einmal in Methanol gelöst und dann wird 25%ige NH_3 -Lösung dazugegeben. Die Mischung wird auf -4°C abgekühlt und portionsweise mit NaBH_4 versetzt. Nach Beendigung der Zugabe von NaBH_4 wird für weitere 15

Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Farbänderung von Dunkelviolett nach Rot zu beobachten ist. Im Anschluss wird die Lösung mit H_2O verdünnt und die Extraktion erfolgt mit DCM. Die organische Phase wird anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt man erhält das gewünschte Produkt **(20 + ent-20)** (1,05 g; 52,5%) als violette-amorpher Masse. Dieser Versuch zeigte, dass dieses Verfahren sehr viele Nachteile mit sich brachte. Es gab eine geringe Ausbeute. Das Verfahren war viel zu brutal, außerdem entstanden viele Nebenprodukte, wodurch eine chromatographische Trennung nötig war.

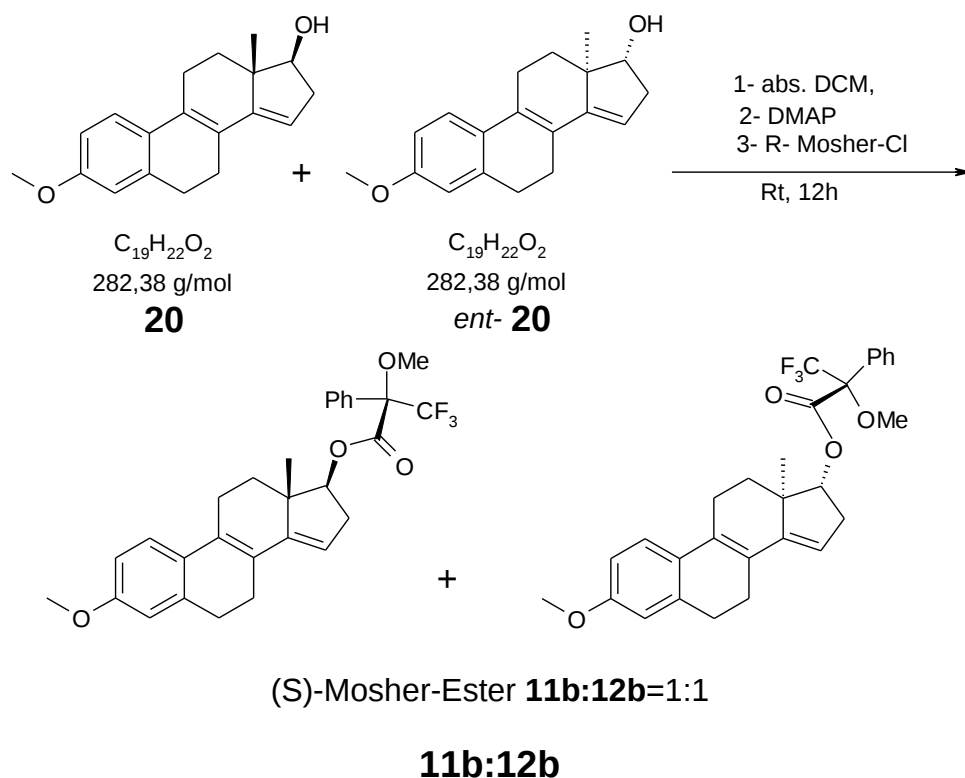
Da die Ausbeute zu gering ist hat man statt conc. HCl/MeOH die p-Toluolsulfonsäure für die Cyclisierung verwendet.

Cyclisierung von Methylsecodion **18** mit p-Toluolsulfonsäure:eg0011

Methylsecodion wurde in DCM und mit p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Mischung wurde für 24 Stunden gerührt und mit K_2CO_3 neutralisiert. Das Lösungsmittel wird abrotiert und man erhält das Produkt **19** (1,83 g, 91,5%) als violette Kristalle. Das Produkt **19** wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet.

Reduktion von **19**:eg0012

Die Verbindung **19** wurde in Methanol und Toluol (im Verhältnis 9:1) gelöst und auf -4°C abgekühlt. Anschließend wurde NaBH_4 portionsweise dazugegeben. Weiterer Arbeitsvorgang wie bei der vorigen Reduktion von Methylsecodion. Man erhält das Produkt (**20+ent-20**) (1,7 g; 85%).

Umsetzung von (20:ent-20) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0015

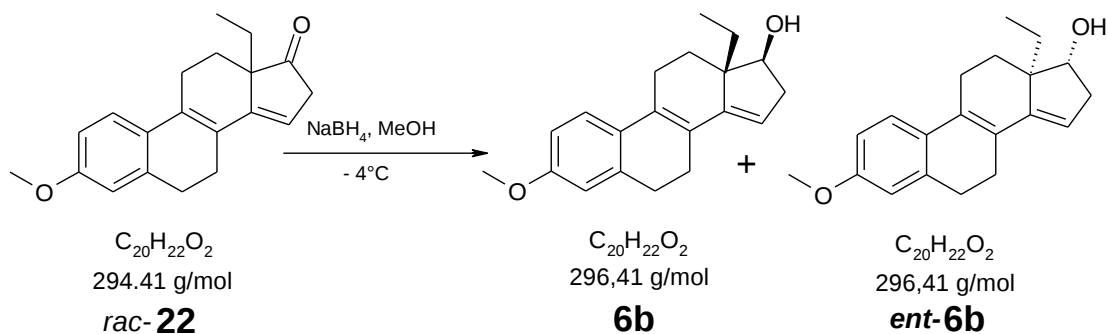
Um die Lage der NMR-Signale der diastereomeren Mosher-Ester zu bestimmen wurde Die Verbindung **(20:ent-20)** unter Argon mit 4-Dimethylaminopyridin in absolutem DCM gelöst und mit R-Mosher-Cl versetzt. Die Mischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Diethylether und H₂O extrahiert und für weiter 15 Minuten stark gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit 1N HCl, 0,2 NaOH, H₂O und gesättigte Kochsalzlösung gewaschen. Nach der Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄ und abdampfen von Lösungsmittel erhält man die diastereomeren S-Mosher-Ester **11b:12b** mit cis-Geometrie im Steroidteil (siehe Abbildung 7 Seite 42).

Cyclisierung von Ethylsecodion: eg0019

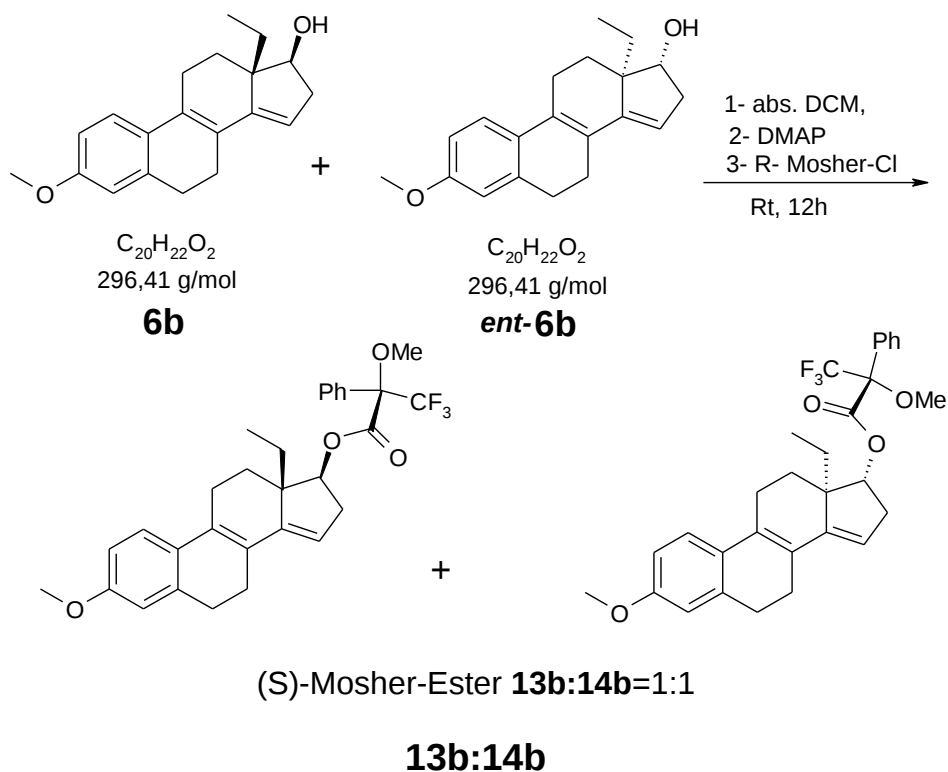
Dadurch, dass man festgestellt hat, dass man mit p-Toluolsulfonsäure bessere Ausbeute bei Methylsecodion bekommt, hat man sich auch für diesen Weg für die Cyclisierung von Ethylsecodion entschieden.



Ethylsecodion **4** wurde mit dem DCM gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure versetzt. Diese Mischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit K_2CO_3 neutralisiert. Am Schluss wurde das Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Produkt *rac*-**22** (85%).

Reduktion von 22: eg0020

Das Produkt **22** wurde in Methanol und Toluol (Verhältnis 9:1) gelöst und auf -4°C abgekühlt. Es wurde verarbeitet wie bereits bei der Reduktion von Methylsecodion erwähnt. Man erhält das Produkt (**6b:ent-6b**) als cis-racemische Gemisch.

Umsetzung von (6b:ent-6b) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0021

Unter Argongasatmosphäre wurde die Verbindung **(6b:ent-6b)** und 4-Dimethylaminopyridin in absolutem DCM gelöst und mit R-Mosher-Cl versetzt. Dann wurde weitergearbeitet wie bei der Umsetzung von **20:ent-20** mit R-Mosher-Cl schon erwähnt. Man erhält die diastereomeren S-Mosher-ester **(13b:14b)** mit cis-geometrie im Steroidteil (siehe Abbildung 8 Seite 42).

Hauptteil

eg0015 in cdd3 (19F-NMR) 6.6.2011

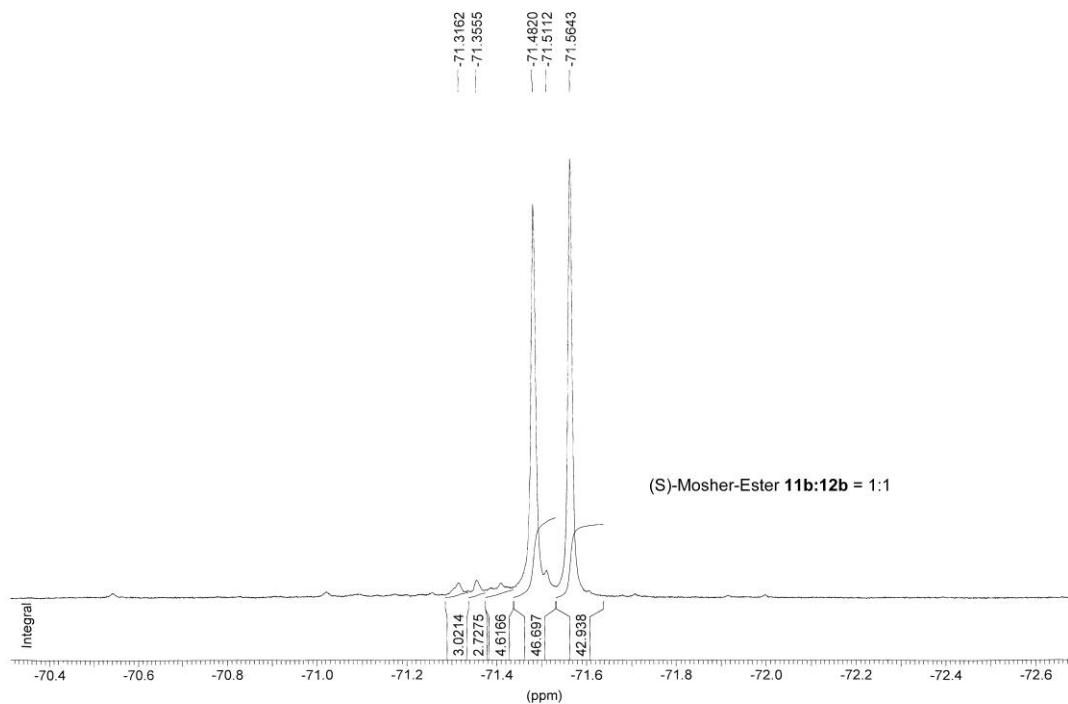


Abbildung 7: ^{19}F -NMR von (S)-Mosher-Ester 11b:12b = 1:1

eg0021 in cdd3 (19F-NMR) 16.6.2011

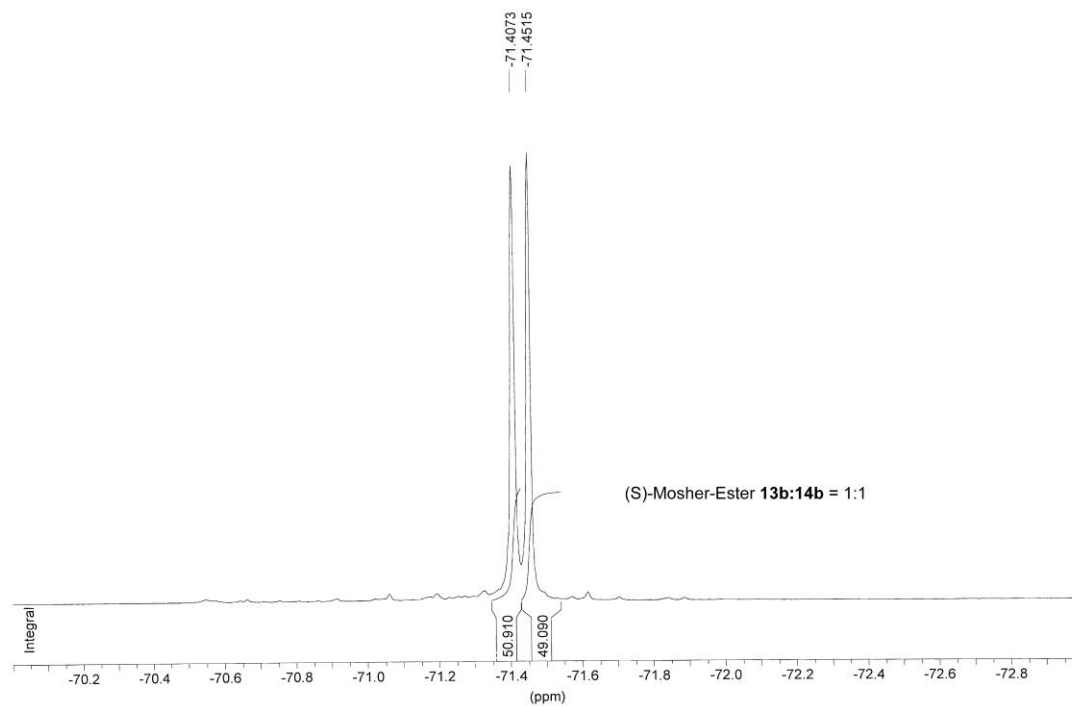


Abbildung 8: ^{19}F -NMR von (S)-Mosher-Ester 13b:14b = 1:1

Konklusion:

Bei der Reduktion von Ethylsecodion war die Ausbeute am besten, wenn man Catecholboran (1M in Toluol), Oxazaborolidin und N,N-Diethylanilin verwendet hat. Die Rohausbeute lag bei 56% (trans:cis = 65:35) , nach Umkristallisation betrug die Ausbeute 35% (trans:cis = 9:1).

Im Gegensatz dazu wurden bei der Reduktion mit Catecholboran (1M in THF), Oxazaborolidin und N,N-Diethylanilin nur eine Rohausbeute von 43% (trans:cis = 57:43) erreicht.

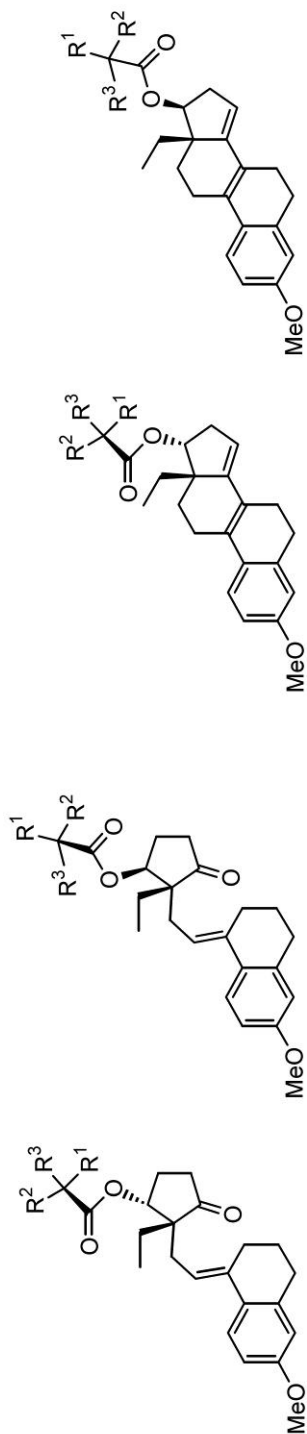
Erwartungsgemäß erfolgte bei der Reaktion mit Catecholboran (1M in Toluol) in Abwesenheit von Oxazaborolidin und N,N-Diethylanilin keine Umsetzung.

Durch die anschließende Umsetzung der Reduktionsprodukte mit Mosher-Reagens gelingt es die Stereochemie dieser Produkte aufzuklären und die Regioselektivität und der Enantioselektivität der Reduktionsreaktion zu beurteilen.

Die ^{19}F -NMR-Signale der Trifluormethylgruppe (siehe Tabelle auf der nächsten Seite) sind als Indikatoren am besten geeignet. Die Analyse kann sowohl aus der Stufe der seco-Steroide als auch auf der Stufe der cyclisierten Steroide erfolgen.

Als Indikator kann aber auch die Lage der Methoxygruppe der Mosher-Ester in den ^1H -NMR-Spektren und/oder ^{13}C -NMR-Spektren herangezogen werden; allerdings weisen nicht alle Diastereomeren ausreichend unterschiedliche Lagen für diese Gruppe auf um die Regioselektivität und der Enantioselektivität der Reduktionsreaktion beurteilen zu können.

Somit ist es in der hier vorliegenden Diplomarbeit zwar nicht gelungen eine Reduktionsmethode zu entwickeln, welche die regio- und enantioselektive Synthese von 13-Ethyl-Secodion ermöglicht, aber es konnte eine Methode zur Enantiomerenreinheitsanalytik von 13-Alkyl-Secolen entwickelt werden, welche die Beurteilung des Erfolges der in Zukunft zu explorierenden Reduktionsmethoden gestattet.



	Secol-Derivat				Estran-Derivat			
	9a	9b	10a	10b	7a	7b	8a	8b
	trans	cis	trans	cis	trans	cis	trans	cis
Konfiguration Mosher-Ester	2'S	2'S	2'R	2'R	2'S	2'S	2'R	2'R
R ¹	OCH ₃	OCH ₃	Ph	Ph	OCH ₃	OCH ₃	Ph	Ph
R ²	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃
R ³	Ph	Ph	OCH ₃	OCH ₃	Ph	Ph	OCH ₃	OCH ₃
δ (CF ₃)	-71,07	-70,95	-70,91	-70,94	-71,27	-71,41	-71,41	-71,45
δ (OCH ₃) an 2'	--	--	--	--	55,25	55,45	55,26	55,42
δ (OCH ₃) an 2'	3,54	3,52	3,50	3,49	3,57	3,56	3,51	3,57
δ (OCH ₃) an 3	3,80	3,79	3,80	3,78	--	--	--	--
δ (H-11)	5,61	5,50	5,56	5,47	--	--	--	--
δ (H-17)	5,65	5,69	5,68	5,70	--	--	--	--
δ (H-19)	0,81	0,75	0,82	0,80	--	--	--	--

Experimenteller Teil

1) Geräte und Methoden:

1. Glasgeräte:

Alle Glasgeräte und Magnetstäbe wurden vor der Verwendung im Trockenschrank bei ~150°C für mindestens 2h getrocknet und im Exicator gegeben um abzukühlen. Zum Schluss wurden sie evakuiert und mit der Argonline über einen Schlauch verbunden. Alle Reaktionen erfolgten unter Argongasatmosphäre. Der Transfer von Reagenzien erfolgte mittels Spritzen und Nadeln.

2. Lösungsmittel und Reagenzien:

Das Lösungsmittel Tetrahydrofuran und Toluol wurde mit Natrium und Benzophenon, das als Indikator dient, unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

Pyridin wurde mit Kaliumhydroxid unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

Dichlormethan wurde mit Siccapent unter Argon getrocknet und immer frisch destilliert verwendet.

4. Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigfolien, die mit Kieselgel beschichtet sind, von der Firma Merck (DC Kieselgel 60 F254) verwendet.

Es wurde unter UV-254nm detektiert.

5. Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 verwendet. Das Kieselgel wurde mit Petrolether- Ethylacetat (1:1) aufgeschlemmt und mit Klopfen in die Säule gebracht. Die verwendeten, gepackten Säulen wurden vor der Trennung drei Mal mit

Petrolether- Ethylacetat (1:1) durchgespült, um die Säule noch dichter und ohne Lufteinschlüsse zu bekommen.

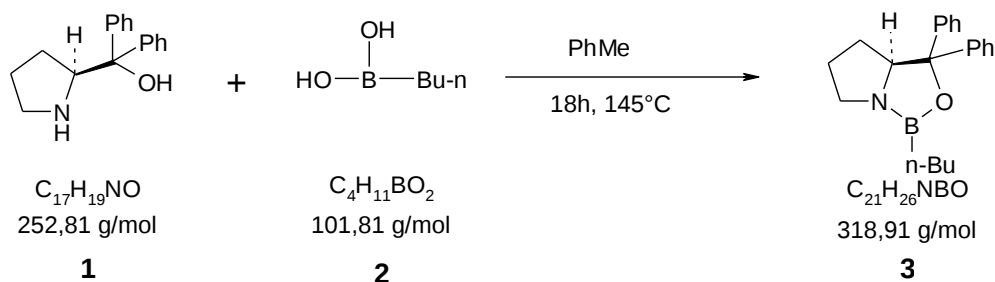
Die Fraktionen, die pro Epruvette gesammelt wurden, enthielten 20-25 ml.

6) NMR:

Als ^1H -NMR wurde ein 200- und 500 MHz-Gerät und als ^{13}C -NMR ein 125 MHz-Gerät verwendet.

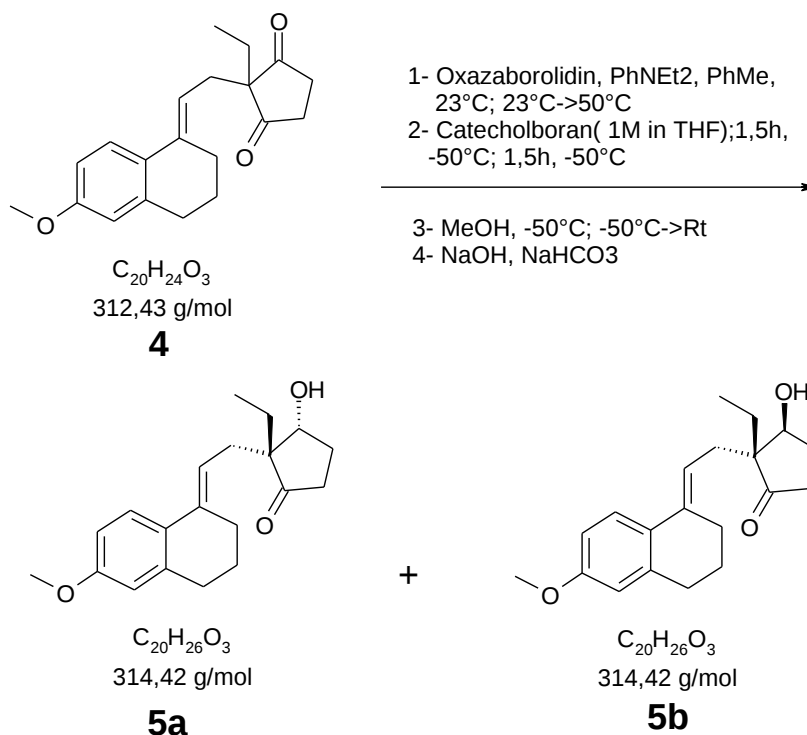
Es wurde CDCl_3 als interner Standard für das Lösungsmittelsignal verwendet, dessen Peak im ^1H -NMR bei δ 7.26 ppm und beim ^{13}C -NMR bei δ 77.00 ppm erscheint.

Für die Auswertung werden die Abkürzungen s (= Singulett), d (=Duplett), t (=Triplett), m (= Multiplett), dd (= Duplett von Duplett) und dt (= Duplett von Triplett) verwendet.

Herstellung von Oxazaborolidin 3:

In einem 100 ml Rundkolben löst man n-Butylboronsäure **2** (4 mmol; 0,42 g) und (S)-(-)-α,α-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol **1** (4,00 mmol; 1,01 g) in 100 ml Toluol. Diese Mischung wird unter Rückfluss für 18 Stunden bei 145-150°C mit Hilfe eines Soxhlet-Extraktor (Hülse gefüllt mit 4Å Molekularsieb) unter Argon umgesetzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Man erhält das Produkt (1,27 g; 99,75%) als klares Öl. Von dem klaren Öl wurde dann eine 0.1 M Lösung in Toluol hergestellt.

Reduktion von Ethylsecodion: eg0002->22a

In einen 100 ml Dreihalskolben wiegt man Ethylsecodion **4** (3,20 mmol; 1,00 g) ein, evakuiert und befüllt mit Argon. Danach wird das frisch hergestellte Oxazaborolidin 0,1M in Toluol (0,64 mmol; 6,4 ml) und N, N-Diethylanilin (1,28 mmol; 0,21 ml) bei Raumtemperatur dazugegeben. Die Lösung wird auf -50°C abgekühlt und eine Lösung von Catecholboran (1M in THF; 5,76 mmol; 5,76 ml) wird langsam mittels Spritze dazu getropft. Nach der Zugabe des Catecholboran wird noch eine Stunde bei -50°C gerührt und Methanol (1 ml) langsam dazugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht. Dann gibt man gesättigte NaHCO₃ (10 ml) und 3N NaOH (10 ml) dazu und es wird mit DCM (4 x 30 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert.

Das Rohprodukt (1,40 g) wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt.

(60 g Kieselgel₍₆₀₎; Ethylacetat: Petrolether (1:7))

In den Fraktionen 40-54 ist das Diastereomergemisch (trans:cis = 57:43; 0,43 g; 43%) enthalten. Dieses wurde durch die Umkristallisation aus Ethylacetat : Petrolether (1: 9) voneinander getrennt. Anschließend erhält man farblose Kristalle **5a:5b** (trans:cis = 93:7; 0,27 g; 26,8%) und die Mutterlauge (trans:cis = 33: 67; 0,16 g; 16,2%), wobei das andere Diastereomer **5b** überwiegt.

In der Fraktionen 61-64 ist das Secodiol **15** (0,17 g; 16,60%) enthalten.

Analytik:

DC

Ethylacetat: Petrolether; 1:2

R_f = 0,27

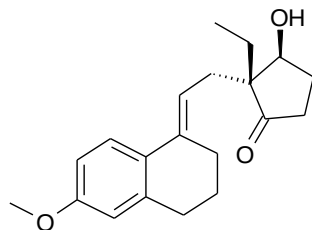
¹H NMR: **5a**

(500 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 7,48 (d, 1H, J = 8,9 Hz, H-1); 6,72 (dd, 1H, J = 2,8 und 8,8 Hz, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-4); 5,88 (t, 1H, J = 7,3 Hz, H-11); 4,28 (m, 1H, H-17); 3,79 (s, 3H, H-OMe); 2,75 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,44 (m, 5H, H-8, H-12, H-15/1); 2,23 (m, 2H, H-15/2, H-16/1); 1,96 (m, 1H, H-16/2); 1,80 (m, 3H, H-7, H-OH); 1,60 (m, 2H, H-18); 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹³C NMR: **5a**

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 220,04 (C_q, C-14); 158,52 (C_q, C-3); 138,76 (C_q, C-5); 136,39 (C_q, C-9); 128,83 (C_q, C-10); 125,03 (CH, C-1); 116,37 (CH, C-11); 113,08 (CH, C-4); 112,49 (CH, C-2); 76,30 (CH, C-17); 57,19 (C_q, C-13); 55,22 (CH₃, C-OMe); 34,83 (CH₂, C-15); 30,71 (CH₂, C-6); 27,98 (CH₂, C-16); 26,70 (CH₂, C-8); 26,46 (CH₂, C-12); 25,49 (CH₂, C-18); 23,17 (CH₂, C-7); 8,32 (CH₃, C-19).

Das andere Diastereomer **5b**:



$C_{20}H_{26}O_3$
314,42 g/mol
5b

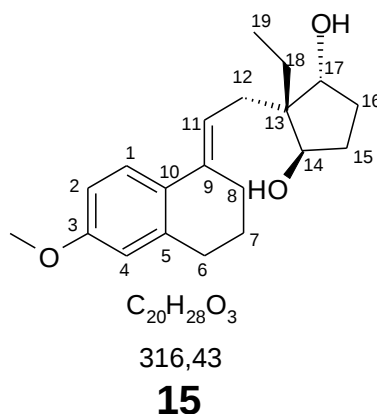
1H NMR: **5b**

(500 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,48 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H-1); 6,72 (dd, 1H, J = 2,8 und 8,8 Hz, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-4); 5,81 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-11); 4,28 (m, 1H, H-17); 3,78 (s, 3H, H-OMe); 2,75 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,44 (m, 5H, H-8, H-12, H-15/1); 2,23 (m, 2H, H-15/2, H-16/1); 1,96 (m, 1H, H-16/2); 1,80 (m, 3H, H-7, H-OH); 1,49 (m, 2H, H-18); 0,93 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

^{13}C NMR: **5b**

(50 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm) = 219,42 (C_q , C-14); 158,58 (C_q , C-3); 138,65 (C_q , C-5); 136,63 (C_q , C-9); 128,73 (C_q , C-10); 125,13 (CH, C-1); 116,10 (CH, C-11); 113,13 (CH, C-4); 112,46 (CH, C-2); 76,15 (CH, C-17); 56,64 (C_q , C-13); 55,22 (CH_3 , C-OMe); 35,19 (CH_2 , C-15); 30,67 (CH_2 , C-6); 30,27 (CH_2 , C-12); 27,67 (CH_2 , C-16); 23,28 (CH_2 , C-7); 20,98 (CH_2 , C-18); 8,21 (CH_3 , C-19).

Ethylsecodiol **15**:



DC:

Ethylacetat: Petrolether; 1:2

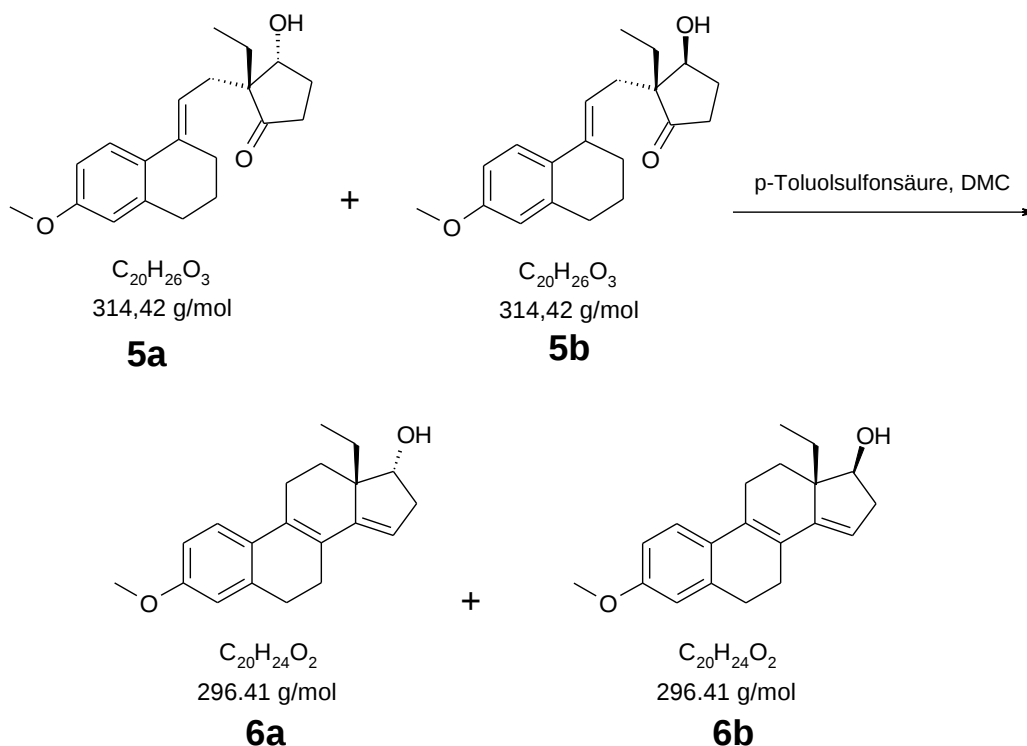
R_f = 0,17

¹H NMR: **15**

(500 MHz $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,50 (d, 1H, J = 8,9 Hz, H-1); 6,72 (dd, 1H, J = 2,8 und 8,8 Hz, H-2); 6,62 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-4); 6,06 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H-11); 4,13 (m, 2H, H-17, H-14); 3,79 (s, 3H, H-OMe); 2,76 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H-6); 2,55 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H-8); 2,39 (dd, 1H, J = 7,0 Hz und 15,5 Hz, H-12/1); 2,32 (dd, 1H, J = 7,9 Hz und 15,5 Hz, H-12/2); 2,13 (m, 2H, H-15/1, H-16/1); 1,83 (m, 2H, H-7); 2,57 (m, 1H, H-18/1); 1,60 (brs, 1H, OH); 1,53 (m, 2H, H-15/2, H-16/2); 1,47 (brs, 1H, OH); 1,41 (m, 1H, H-18/2); 0,99 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹³C NMR: **15**

(50 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm) = 158,45 (C_q , C-3); 138,64 (C_q , C-5); 135,62 (C_q , C-9); 129,08 (C_q , C-10); 125,02 (CH, C-1); 118,13 (CH, C-11); 113,12 (CH, C-4); 112,51 (CH, C-2); 79,03 und 78,72 (CH, C-17, C-14); 55,23 (CH_3 , C-OMe); 51,02 (C_q , C-13); 30,57 (CH_2 , C-6); 30,49 und 29,92 (CH_2 , C-15, C-16); 28,52 (CH_2 , C-12); 26,77 (CH_2 , C-8); 23,28 (CH_2 , C-7); 22,95 (CH_2 , C-18); 8,68 (CH_3 , C-19).

Cyclisierung von 5a:5b: eg0023

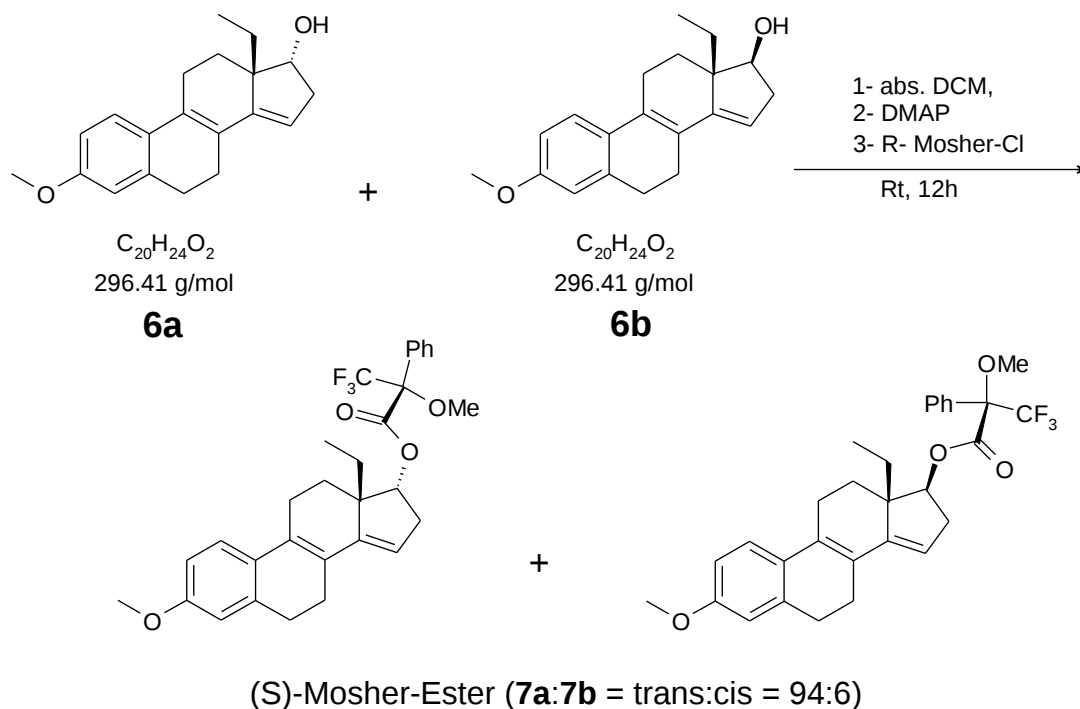
In einen 10 ml Rundkolben löst man 30 mg von Verbindung **5a:5b** in DCM und setzt 5 mg p-Toluolsulfonsäure dazu. Man lässt die Mischung 24 Stunden rühren. Dann gibt man 2 g K_2CO_3 dazu. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Analytik: ^1H NMR: **6a**

(500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-1); 6,74 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz und 8,5 Hz, H-2); 6,71 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-4); 5,58 (s, 1H, H-15); 4,17 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz, H-17); 3,81 (s, 3H, H-OMe); 2,92 (m, 1H, H-16/1); 2,76 (m, 2H, H-6); 2,58 (m, 3H, H-11, H-7/1); 2,33 (dd, 1H, $J = 3,2$ Hz und 18,3 Hz, H-16/2); 2,27 (m, 1H, H-7/2); 1,90 (m, 2H, H-12); 1,46 (m, 1H, H-18/1); 1,08 (m, 1H, H-18/2); 0,90 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, H-19).

¹³C NMR: **6a**

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) =158,32 (C_q, C-3); 146,42 (C_q, C-14); 137,10 (C_q, C-5); 129,52 (C_q, C-9); 129,22 (C_q, C-10); 126,04 (C_q, C-8); 123,92 (CH, C-1); 117,37 (CH, C-15); 113,42 (CH, C-4); 111,04 (CH, C-2); 76,49 (CH, C-17); 55,27 (CH₃, C-OMe); 51,64 (C_q, C-13); 41,49 (CH₂, C-16); 28,60 (CH₂, C-6); 25,07 (CH₂, C-18); 23,70 (CH₂, C-7); 23,39 (CH₂, C-11); 22,93 (CH₂, C-12); 9,04(CH₃, C-19).

Umsetzung von 6a:6b mit R-Mosherchlorid: = eg0023->eg0024**7**

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung mit Argon wurde **6a:6b** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man R-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenyl-essigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H_2O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H_2O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na_2SO_4 trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. Man erhält den (S)- Mosherester **7a:7b** (trans:cis = 93:7).

Analytik:

DC: Lösungsmittel (EE : PE = 1 : 2)

RF= 0,81

¹H NMR: trans **7a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,67 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,41 (m, 3H, H-3,4,5/Ph); 7,18 (d, 1H, J= 7,18 Hz, H-1); 6,72 (dd, 1H, J =2,5 Hz und 8,2Hz, H-2); 6,69 (d, 1H, J= 2,6 Hz, H-4); 5,54 (s, 1H, H-15); 5,47 (d, 1H, J =5,4 Hz, H-17); 3,80 (s, 3H, H-OMe/3); 3,57 (s, 3H, H-OMe/M); 3,02 (dd, 1H, J =5,4 Hz und 19,2 Hz, H-16/1); 2,73 (m, 2H, H-6); 2,45 (m, 4H, H-7/1, H-11, H-16/2); 2,20 (m, 1H, H-7/2); 1,65 (m, 1H, H-12/1); 1,53 (m, 2H, H-18/1, H-12/2); 1,15 (m, 1H, H-18/2); 0,59 (t, 3H, J = 7,3 Hz, H-19).

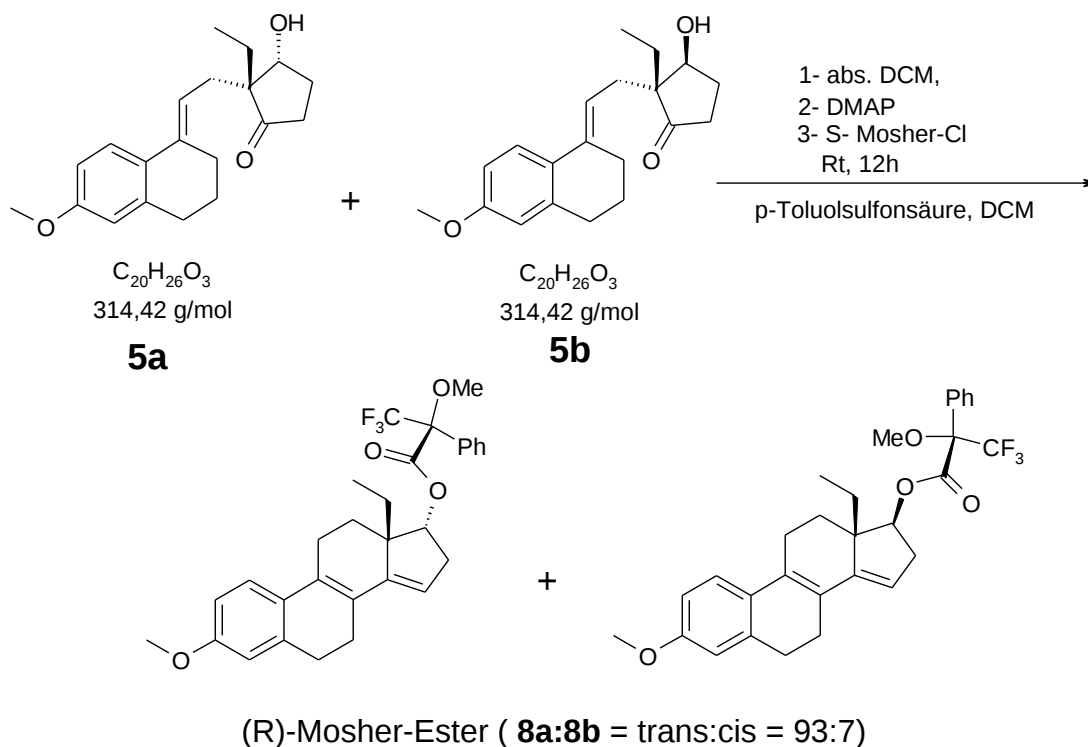
¹³C NMR: trans **7a**

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,47 (C_q, C-COO); 158,38 (C_q, C-3); 146,63 (C_q, C-14); 137,94 (C_q, C-5); 132,37 (C_q, C-1/Ph); 129,49 (CH, C-4/Ph); 129,49 (C_q, C-9); 128,89 (C_q, C-10); 128,24 (CH, C-3,5/Ph); 127,29 (CH, C-2,6/Ph); 125,34 (C_q, C-8); 123,90 (CH, C-1); 126,77 und 124,48 und 122,19 und 119,87 (C_q, C-FC₃); 116,71 (CH, C-15); 113,44 (CH, C-4); 111,02 (CH, C-2); 81,47 (CH, C-17); 55,45 (CH₃, C-OMe/M); 55,25 (CH₃, C-OMe/3); 51,43 (C_q, C-13); 38,86 (CH₂, C-16); 28,47 (CH₂, C-6); 25,39 (CH₂, C-18); 23,71 (CH₂, C-7); 23,40 (CH₂, C-12); 23,21 (CH₂, C-11); 8,86 (CH₃, C-19).

¹⁹F NMR

Trans **7a**: δ (ppm)= 71,27

Cis **7b**: δ (ppm)= 71,41

Umsetzung von 5a:5b mit S- Mosherchlorid dann Cyclisierung: eg0045**8**

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung zum Argon wurde die Verbindung **5a:5b** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man S-Mosher-Cl = MTPA = α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H₂O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H₂O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na₂SO₄ trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. das Produkt wird dann in DCM gelöst danach gibt man 5 mg p-Toluolsulfonsäure dazu. Man lässt die Mischung 24 Stunden rühren. Dann gibt man 2 g K₂CO₃ dazu. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält den (R)-Mosher-Ester **8a:8b** (trans:cis = 93:7).

Analytik:

¹H NMR: trans **8a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,53 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,40 (m, 3H, H-3,4,5/Ph); 7,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-1); 6,72 (dd, 1H, J = 2,8 Hz und 8,5 Hz, H-2); 6,70 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-4); 5,48 (s, 1H, H-15); 5,45 (d, 1H, J = 5,4 Hz, H-17); 3,80 (s, 3H, H-OMe/3); 3,51 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,98 (dd, 1H, J = 5,1 Hz und 19,0 Hz, H-16/1); 2,75 (m, 2H, H-6); 2,53 (m, 3H, H-7/1, H-11); 2,33 (dd, 1H, J = 3,2 Hz und 18,9 Hz, H-16/2); 2,25 (m, 1H, H-7/2); 1,81 (m, 2H, H-12); 1,54 (m, 1H, H-18/1); 1,18 (m, 1H, H-18/2); 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz, H-19).

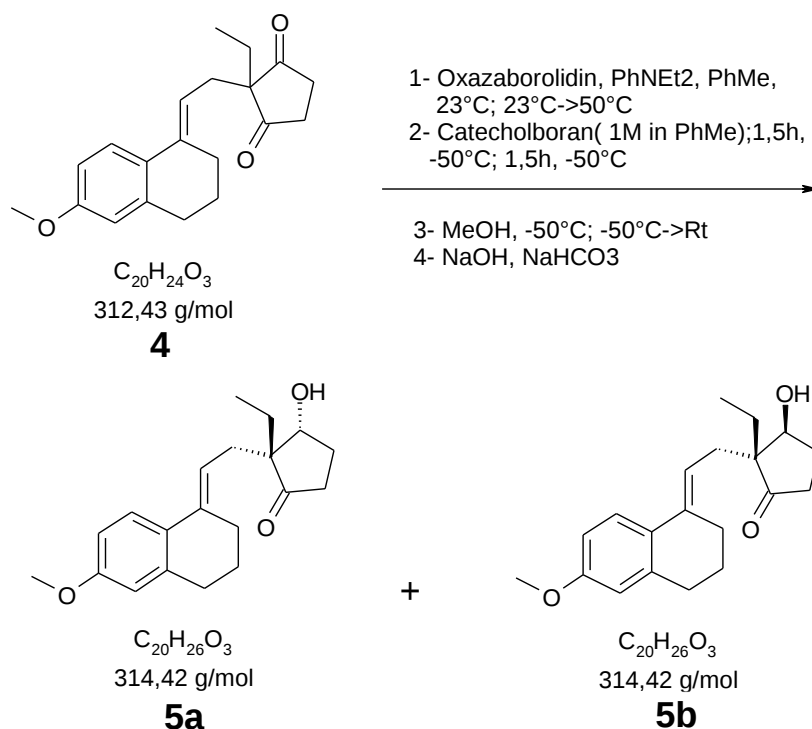
¹³C NMR: trans **8a**

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,65 (C_q, C-COO); 158,39 (C_q, C-3); 146,33 (C_q, C-14); 137,96 (C_q, C-5); 132,02 (C_q, C-1/Ph); 129,54 (CH, C-4/Ph); 129,37 (C_q, C-9); 128,92 (C_q, C-10); 128,38 (CH, C-3,5/Ph); 125,57 (CH, C-2,6/Ph); 125,43 (C_q, C-8); 123,90 (CH, C-1); 126,75 und 124,44 und 122,15 und 119,86 (C_q, C-CF₃); 117,00 (CH, C-15); 113,46 (CH, C-4); 111,05 (CH, C-2); 81,68 (CH, C-17); 55,42 (CH₃, C-OMe/M); 55,26 (CH₃, C-OMe/3); 51,43 (C_q, C-13); 38,95 (CH₂, C-16); 28,50 (CH₂, C-6); 25,52 (CH₂, C-18); 23,83 (CH₂, C-12); 23,74 (CH₂, C-7); 23,27 (CH₂, C-11); 8,87 (CH₃, C-19).

¹⁹F NMR

Trans **8a**: δ (ppm) = 71,41

Cis **8b**: δ (ppm) = 71,45

Reduktion von Ethylsecodion 4 mit Catecholboran (1M in Toluol):eg0004->eg0032

In einen 100 ml Dreihalskolben wiegt man Ethylsecodion **4** (3,20 mmol; 1,00 g) ein, evakuiert und befüllt mit Argon. Danach wird der frisch hergestellte Oxazaborolidin 0,1 M in Toluol (0,64 mmol; 6,40 ml) und N, N-Diethylanilin (1,28 mmol; 0,21 ml) bei Raumtemperatur dazugegeben. Die Lösung wird auf -50°C abgekühlt und eine Lösung von Catecholboran (1M in Toluol; 5,76 mmol; 5,76 ml) wird langsam mittels Spritze dazu getropft. Nach der Zugabe des Catecholboran wird noch eine Stunde bei -50°C gerührt und Methanol (1 ml) langsam dazugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht. Dann gibt man gesättigte NaHCO₃ (10 ml) und 3N NaOH (10 ml) dazu und es wird mit DCM (4 x 30 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert.

Das Rohprodukt (1,4 g) wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt.

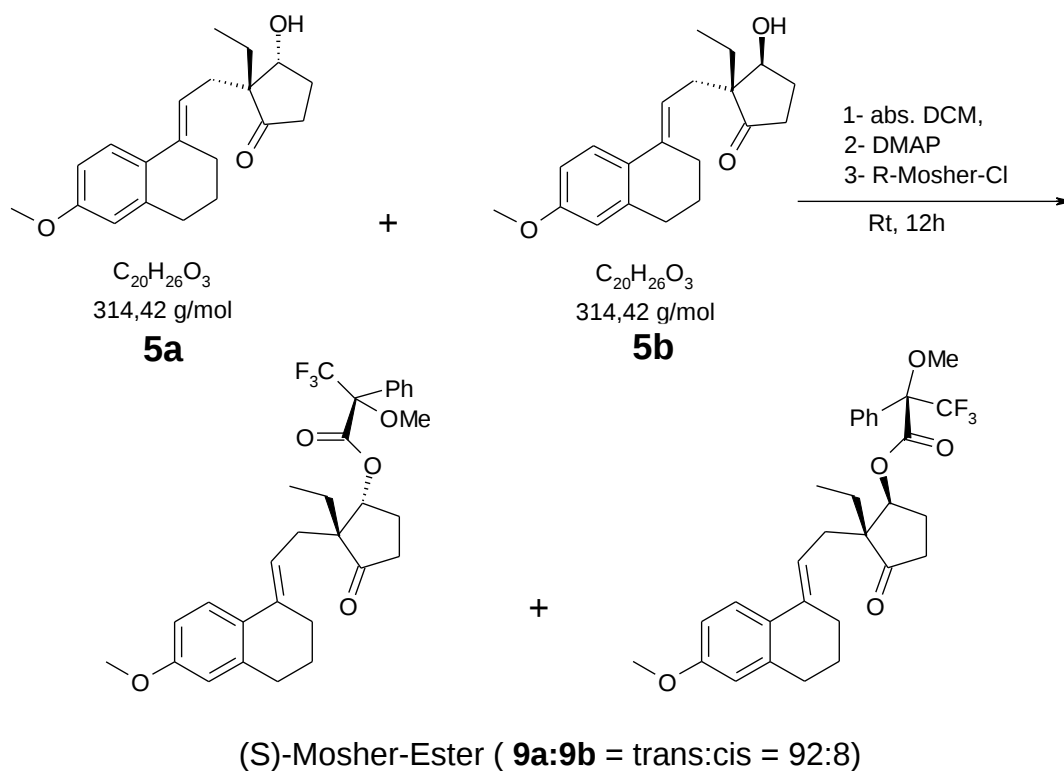
(60g Kieselgel₍₆₀₎; Ethylacetat: Petrolether (1: 4); Ethylacetat: Petrolether (4: 6)

Experimenteller Teil

In den Fraktionen 40-54 ist das Diastereomerengemisch **5a:5b** (trans:cis = 66:34; 0,56 g; 56%) enthalten. Dieses wurde dann durch Umkristallisation = eg0032 aus Ethylacetat: Petrolether; 1:9 voneinander getrennt. Man erhält farblose Kristalle **5a:5b** (trans:cis = 71:29; 0,35 g; 35%) und die Mutterlauge (0,21 g; 21%) als klares Öl.

In der Fraktionen 61-64 ist das Ethylsecodiol **15** (0,23 g; 23 %) enthalten.

Umsetzung von (5a:5b = trans:cis = 71:29) mit R-Mosherchlorid: = eg0038-
<eg0032



9

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung zum Argon wurde **5a:5b** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man R-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H₂O zugegeben und es wurde weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H₂O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na₂SO₄ trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. Man erhält den (S)- Mosherester **9a:9b** (trans:cis = 92:8).

Analytik:

¹H NMR: trans **9a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,51 (d, 2H, J = 7,6Hz, H-2,6/Ph); 7,34 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (dd, 1H, J = 2,5Hz und 8,5Hz, H-2, H-4); 6,60 (d, 1H, J = 2,5Hz, H-4); 5,64 (t, 1H, J = 7,0Hz, H-17); 5,60 (t, 1H, J = 4,7 Hz, H-11); 3,79 (s, 3H, H-OMe/3); 3,53 (d, 3H, J = 0,9Hz, H-OMe/M); 2,71 (t, 2H, J = 6,3Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz, H-19).

¹H NMR: cis **9b**

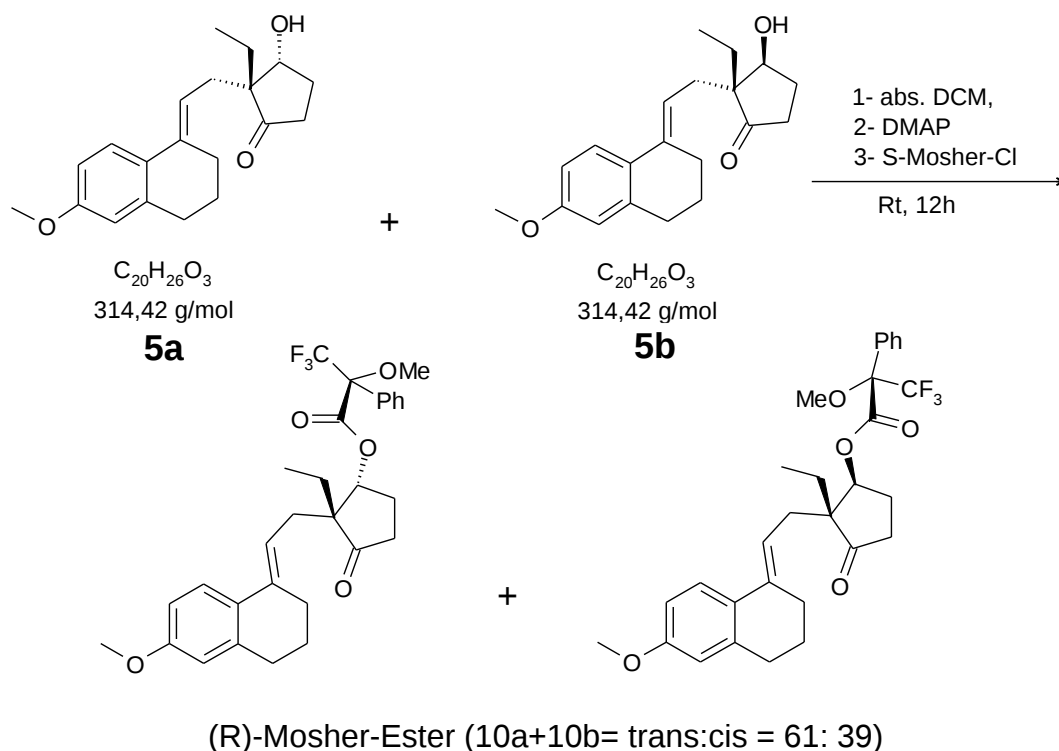
(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,51 (d, 2H, J = 7,6Hz, H-2,6/Ph); 7,34 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (dd, 1H, J = 2,5Hz und 8,5Hz, H-2, H-4); 6,60 (d, 1H, J = 2,5Hz, H-4); 5,64 (t, 1H, J = 7,0Hz, H-17); 5,60 (t, 1H, J = 4,7 Hz, H-11); 3,79 (s, 3H, H-OMe/3); 3,52 (d, 3H, J = 1,3Hz, H-OMe/M); 2,71 (t, 2H, J = 6,3Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,74 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹⁹F NMR

Trans **9a**: δ (ppm) = 71,08

Cis **9b**: δ (ppm) = 70,96

Umsetzung von (5a:5b= trans:cis = 71:29) mit S-Mosherchlorid: = eg0034-
<eg0032



10

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung mit Argon wurde **5a:5b** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man S-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenyl-essigsäurechlorid(0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H_2O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H_2O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na_2SO_4 trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. Man erhält das (R)-Mosher-Ester **10a:10b** (trans:cis = 61:39).

Analytik:

¹H NMR: trans **10a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,53 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,45 – 7,26 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,72 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,71 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-17); 5,56 (t, 1H, J = 4,6 Hz, H-11); 3,79 (s, 3H, H-OMe/3); 3,50 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,72 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,83 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹H NMR: cis **10b**

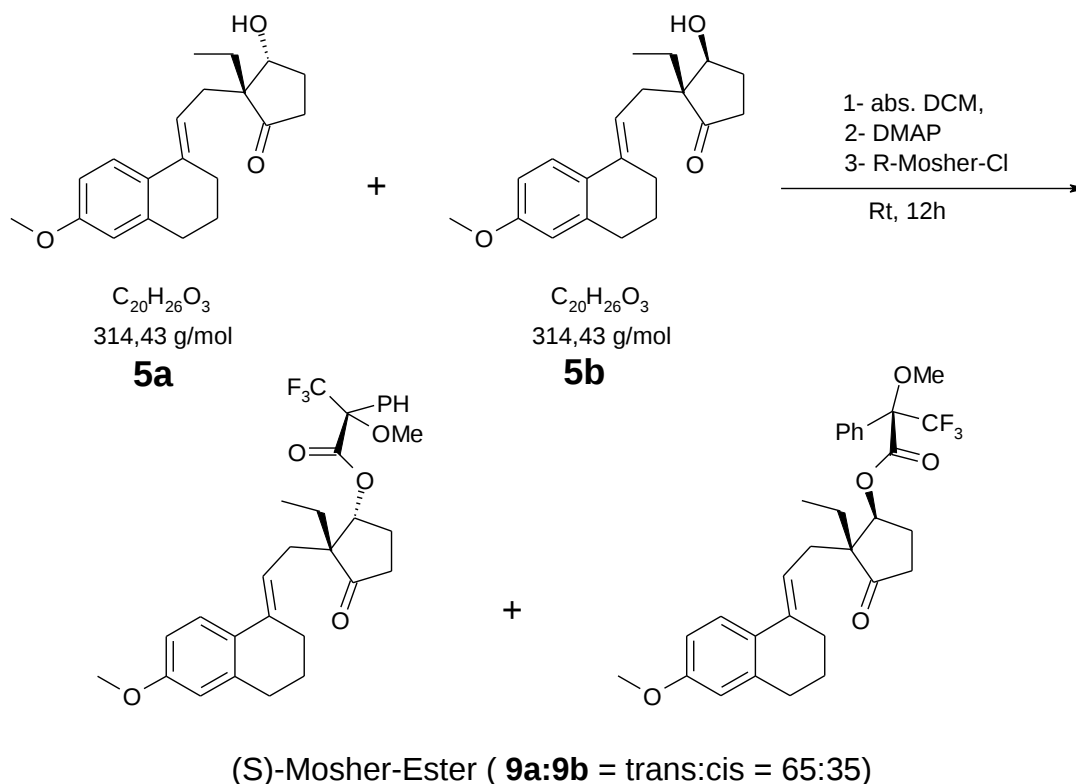
(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,53 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,45 – 7,26 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,70 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-17); 5,48 (t, 1H, J = 5,7 Hz, H-11); 3,78 (s, 3H, H-OMe/3); 3,49 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,75 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,5

¹⁹F NMR

Trans: δ (ppm)= 70,91

Cis: δ (ppm)= 70,94

Umsetzung von (5a:5b = trans:cis = 65:35) mit R-Mosherchlorid: = eg0035-
<eg0008c



9

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung mit Argon wurde die Verbindung **5a:5b** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man R-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H_2O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H_2O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na_2SO_4 trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. Man erhält den (S)-Mosher-Ester **9a:9b** (trans:cis = 65:35).

Analytik:

¹H NMR: trans **9a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,52 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,37 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,65 (t, 1H, J = 6,6 Hz, H-17); 5,61 (t, 1H, J = 4,7 Hz, H-11); 3,80 (s, 3H, H-OMe/3); 3,54 (d, 3H, J = 1,3Hz, H-OMe/M); 2,71 (t, 2H, J = 6,3Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,81 (t, 3H, J = 7,3 Hz, H-19).

¹H NMR: cis **9b**

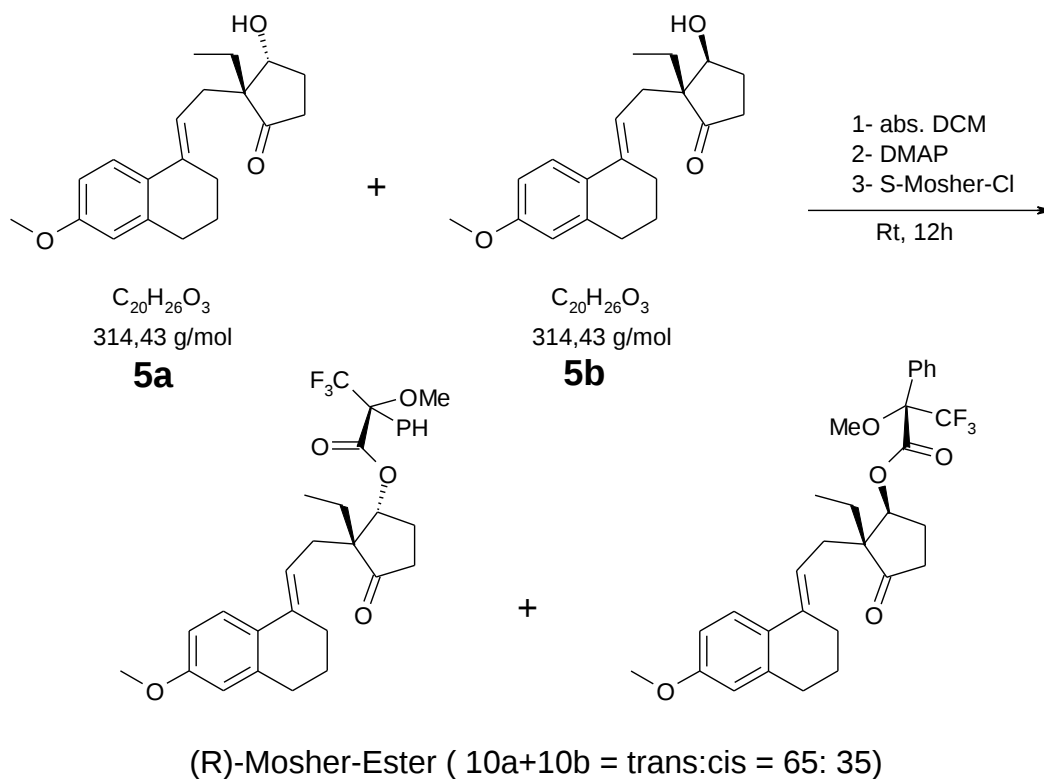
(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,52 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,37 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,69 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-17); 5,50 (t, 1H, J = 5,7 Hz, H-11); 3,79 (s, 3H, H-OMe/3); 3,52 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,75 (t, 2H, J = 6,3Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,75 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹⁹F NMR

Trans **9a**: δ (ppm)= 71,07

Cis **9b**: δ (ppm)= 70,95

Umsetzung von (5a:5b = trans:cis= 65:35) mit S-Mosherchlorid: = eg0036-
<eg0008c



10

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung mit Argon wurde die **5a:5b** Verbindung (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man S-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H₂O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H₂O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na₂SO₄ trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen. Man erhält den (R)-Mosher-Ester **10a:10b** (trans:cis = 65:35).

Analytik:

¹H NMR: trans **10a**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,53 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,45 – 7,26 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,72 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,71 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-17); 5,56 (t, 1H, J = 4,6 Hz, H-11); 3,79 (s, 3H, H-OMe/3); 3,50 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,72 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,83 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

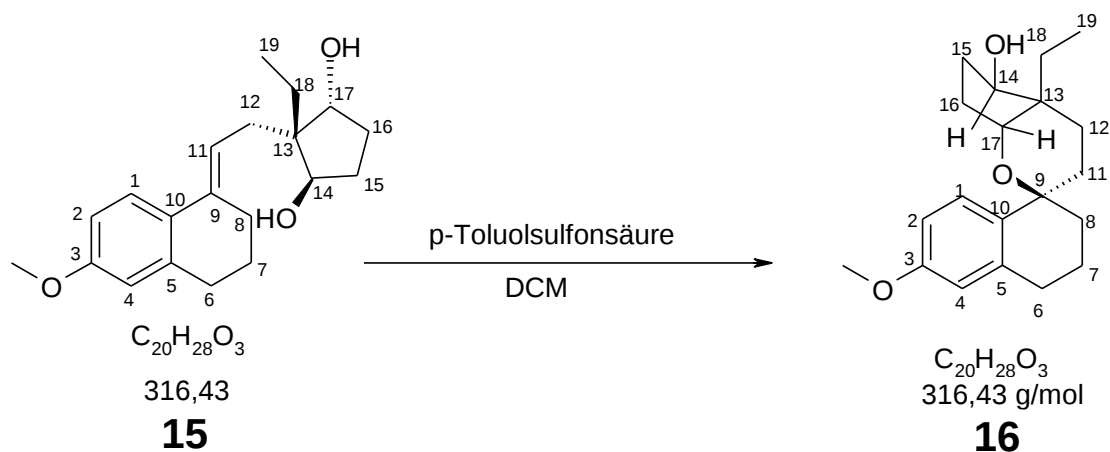
¹H NMR: cis **10b**

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,53 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,45 – 7,26 (m, 4H, H-1, H-3,4,5/Ph); 6,71 (m, 1H, H-2); 6,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,70 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H-17); 5,48 (t, 1H, J = 5,7 Hz, H-11); 3,78 (s, 3H, H-OMe/3); 3,49 (d, 3H, J = 1,0 Hz, H-OMe/M); 2,75 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H-6); 2,50 - 1,40 (m, 12H, H-7, H-8, H-12, H-15, H-16, H-18); 0,81 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-19).

¹⁹F NMR

Trans **10a**: δ (ppm) = 70,92

Cis **10b**: δ (ppm) = 70,95

Cyclisierung von Ethylsecodiol **15:** eg0004f₁

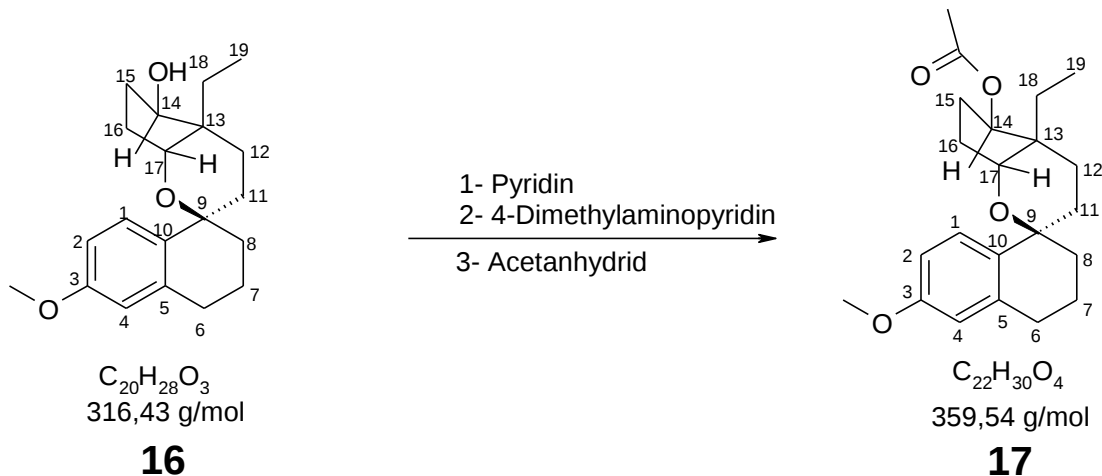
In einem 10 ml Rundkolben löst man 70 mg von Ethylsecodiol **15** in DCM und gibt 5 mg p-Toluolsulfonsäure dazu. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird K_2CO_3 dazu gegeben. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Analytik: **^1H NMR:**

(500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-1); 6,77 (dd, 1H, $J = 2,8$ und $8,8$ Hz, H-2); 6,54 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-4); 4,76 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-14); 4,03 (d, 1H, $J = 5,1$, H-17); 3,76 (s, 3H, H-OMe); 2,74 (m, 2H, H-6); 2,30 (m, 2H, H-8/1, H-15/1); 1,69 (m, 4H, H-11/1, H-16/1, H-7/1, H-12/1); 1,77 (m, 1H, H-8/2); 1,62 (m, 5H, H-11/2, H-7/2, H-12/2, H-15/2, H-16/2); 1,40 (m, 1H, H-18/1); 1,27 (m, 1H, H-18/2); 0,97 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, H-19).

 ^{13}C NMR:

(50 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 158,21 (C_q , C-3); 137,88 (C_q , C-5); 135,30 (C_q , C-10); 128,06 (CH, C-1); 112,73 (CH, C-2); 112,52 (CH, C-4); 75,16 (CH, C-17); 74,78 (CH, C-14); 73,63 (C_q , C-9); 55,17 (CH_3 , C-OMe); 43,88 (C_q , C-13); 31,02 (CH_2 , C-11); 30,01 (CH_2 , C-6); 29,59 (CH_2 , C-15); 29,19 (CH_2 , C-8); 28,16 (CH_2 , C-16); 23,40 (CH_2 , C-18); 21,88 (CH_2 , C-12); 20,03 (CH_2 , C-7); 8,13 (CH_3 , C-19).

Acetylierung von 16:eg0004f1

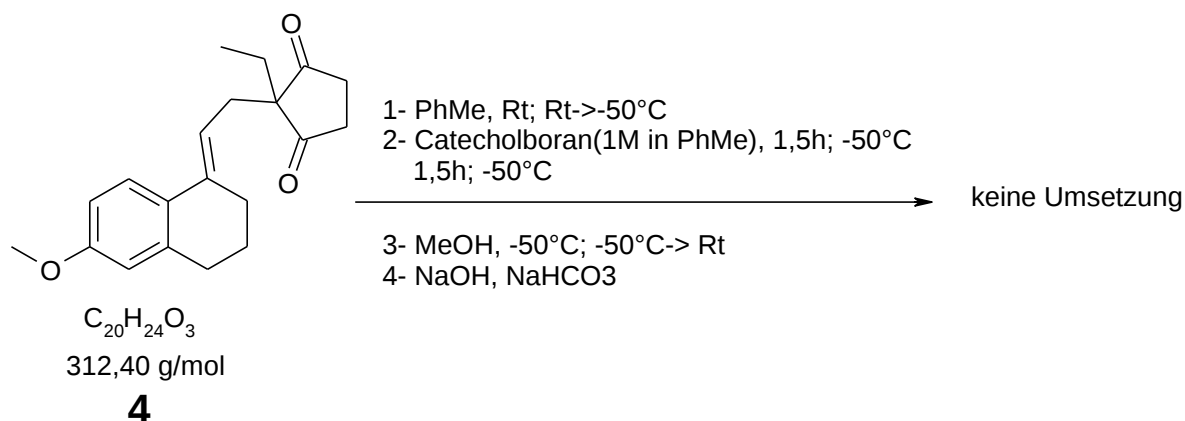
In einen 50 ml Rundkolben versetzt man Verbindung **16** mit 2 ml Pyridin, 10 mg 4-(Dimethylamino)-Pyridin (Katalysator) und 2 ml Acetanhydrid. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Rückstand wird in 40 ml DCM aufgenommen und abwechselnd mit 40 ml 2N HCl und 40 ml Na_2CO_3 gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. In den Fraktionen 1 und 3 ist das erwünschte Produkt **17**.

Analytik: 1H NMR:

(500 MHz $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,51 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-1); 6,79 (dd, 1H, $J = 2,8$ und 8,8 Hz, H-2); 6,54 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-4); 5,68 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz und 9,1 Hz, H-14); 4,00 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, H-17); 3,76 (s, 3H, H-OMe); 2,75 (m, 2H, H-6); 2,43 (m, 1H, H-15/1); 2,23 (ddd, 1H, $J = 1,9$ Hz und 6,3 Hz und 12,6 Hz H-8/1); 2,07 (s, 1H, H-AcCH₃); 1,99 (m, 2H, H-11/1, H-16/1); 1,84 (m, 3H, H-7/1, H-8/1, H-12/2); 1,65 (m, 4H, H-7/2, H11/2, H15/2, H-16/2); 1,49 (m, 2H, H-12/2, H-18/1); 1,33 (m, 1H, H-18/2); 0,96 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, H-19).

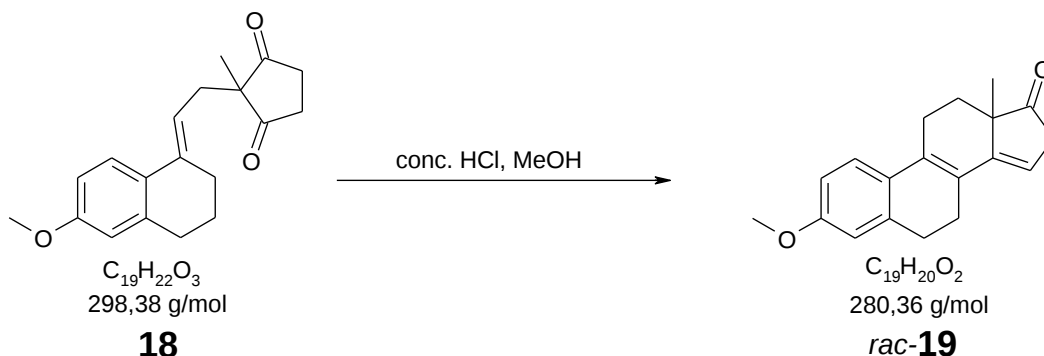
^{13}C NMR:

(50 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 171,22 (C_q , C-AcCOO); 158,25 (C_q , C-3); 137,80 (C_q , C-5); 134,96 (C_q , C-10); 128,38 (CH, C-1); 112,71 (CH, C-2); 112,57 (CH, C-4); 76,80 (CH, C-14); 75,39 (CH, C-17); 73,68 (C_q , C-9); 55,15 (CH_3 , C-OMe); 44,06 (C_q , C-13); 30,91 (CH_2 , 11); 30,05 (CH_2 , C-6); 29,21 (CH_2 , C-8); 28,53 (CH_2 , C-16); 26,81 (CH_2 , C-15); 25,03 (CH_2 , C-18); 22,24 (CH_2 , C-12); 21,21 (CH_3 , C-AcCH $_3$); 20,01 (CH_2 , C-7); 8,21 (CH_3 , C-19).

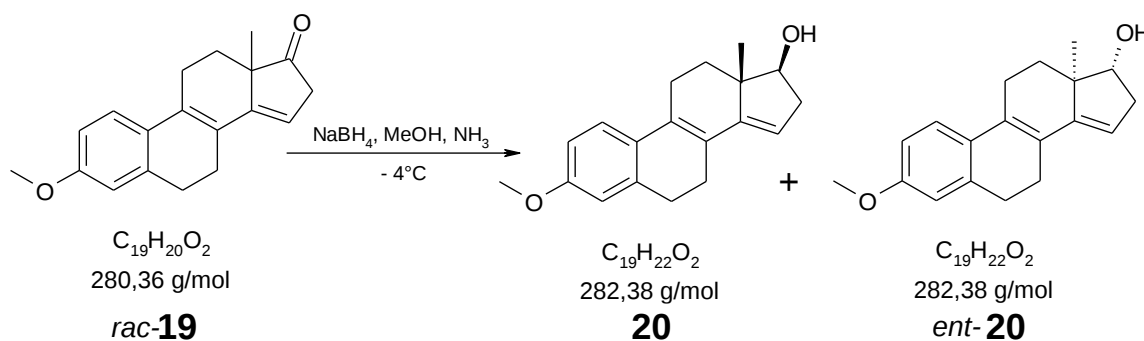
Reduktion von Ethylsecol 4 ohne Katalysator:

In einen 100 ml Dreihalskolben wiegt man Ethylsecodion **4** (1,60 mmol; 0,50 g) ein, evakuiert und befüllt mit Argon. 10 ml getrocknete Toluol wird bei Raumtemperatur dazugegeben. Die Lösung wird auf -50°C abgekühlt und eine Lösung von Catecholboran (1M in PhMe; 2,88 mmol; 2,88 ml) wird langsam mittels Spritze dazu getropft. Nach der Zugabe des Catecholboran wird noch eine Stunde bei -50°C gerührt und Methanol (1 ml) langsam dazugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht. Dann gibt man gesättigte NaHCO₃ (10 ml) und 3N NaOH (10 ml) dazu und es wird mit DCM (4 x 30 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert.

Keine Umsetzung

Cyclisierung und Reduktion von Methylsecodion 18: eg0009**Cyclisierung von Methylsecodion 18 mit conc. HCl/ MeOH:**

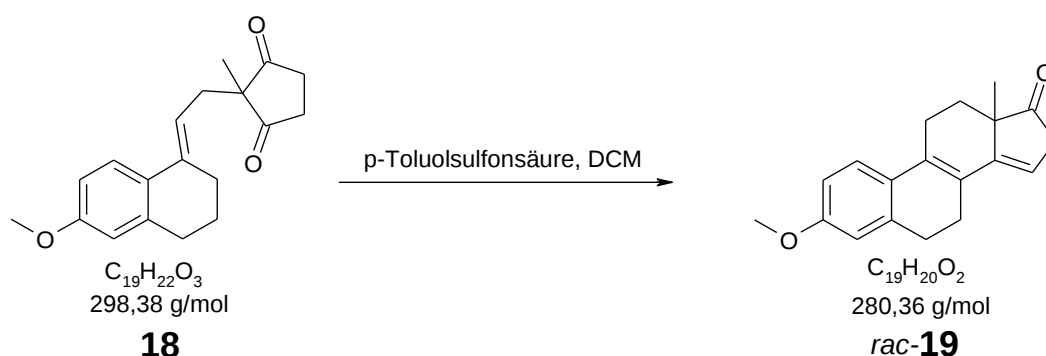
In einem 100ml Rundkolben löst man Methylsecodion **18** (6,70 mmol; 2,00 g) in 50 ml Methanol. Dann setzt man konz. HCl (37%; 68,75 mmol; 5,70 ml) zu und erhitzt eine Stunde unter Rückfluss. Danach kühlt man auf Raumtemperatur ab und das Produkt *rac*-**19** wurde sofort weiter verarbeitet.

Reduktion von 19:

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur setzt man nochmals 20 ml Methanol (um zu verhindern, dass das Zwischenprodukt ausfällt) und Ammoniak(25%; 6,80 ml) zu und kühlt das Gemisch auf -4°C. Danach setzt man NaBH_4 (2,20 eq.; 0,60 g) portionsweise dazu. Nach Beendigung der Zugabe lässt man weitere 15 min. unter Kühlung weiterrühren. Das Kühlbad wird dann entfernt und für weitere 45 min. gerührt. Dabei ist eine Farbänderung von dunkelviolett nach rot zu beobachten. Die Reaktionslösung wird unter Vakuum auf etwa die Hälfte eingeeengt. Im Anschluss wird die Lösung mit 60 ml H_2O verdünnt. Die Extraktion erfolgt mit DCM (3 x 40ml).

Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt (**20:ent-20**) (1,05 g; 52%) als violette amorphe Masse.

Cyclisierung von Methysecodion **18** mit *p*-Toluolsulfonsäure:eg0011



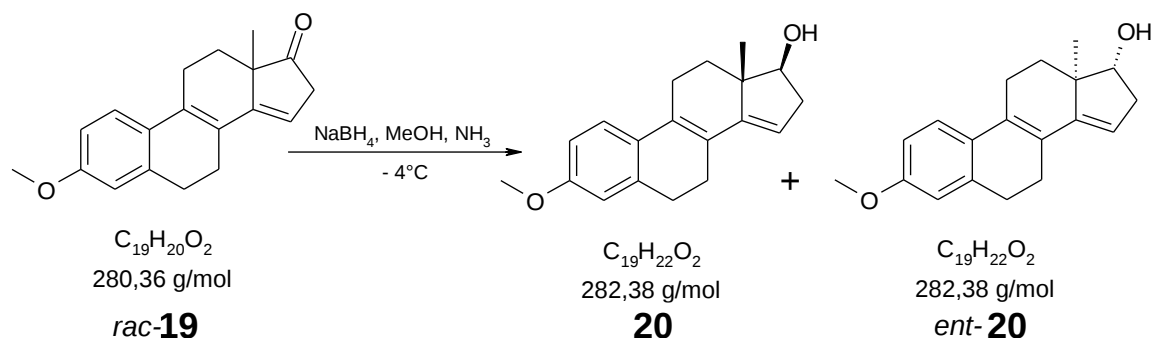
In einen 100ml Rundkolben löst man 2 g Methysecodion**18** in DCM und setzt 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure dazu. Man lässt die Mischung 24 Stunden rühren. Dann gibt man 2 g K_2CO_3 dazu. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es entsteht das cyclisierte Produkt *rac*-**19**.

Analytik:

DC:

Ethylacetat: Petrolether; 3:7

$R_f = 0,8$

Reduktion von **19**: eg0019->eg0012 + 12a

In einen 100 ml Rundkolben löst man das cyclisierte Produkt **19** (5,70 mmol; 1,70 g) in 70 ml Methanol und 10 ml Toluol und kühlt auf -4°C . Dann setzt man NaBH_4 (0,50 g; 2,35 eq.) portionsweise dazu. Nach der Zugabe lässt man weitere 15 min. unter Kühlung weiterrühren. Das Kühlbad wird dann entfernt und für weitere 45 min. gerührt. Dabei ist einer Farbänderung von dunkelviolett nach rot zu beobachten. Die Reaktionslösung wird unter Vakuum auf etwa die Hälfte eingeeengt. Im Anschluss wird die Lösung mit 60 ml H_2O verdünnt. Die Extraktion erfolgt mit DCM (3 x 40 ml). die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Vakuum entfernt. Es entsteht das Produkt **20:ent-20**.

Analytik:

DC:

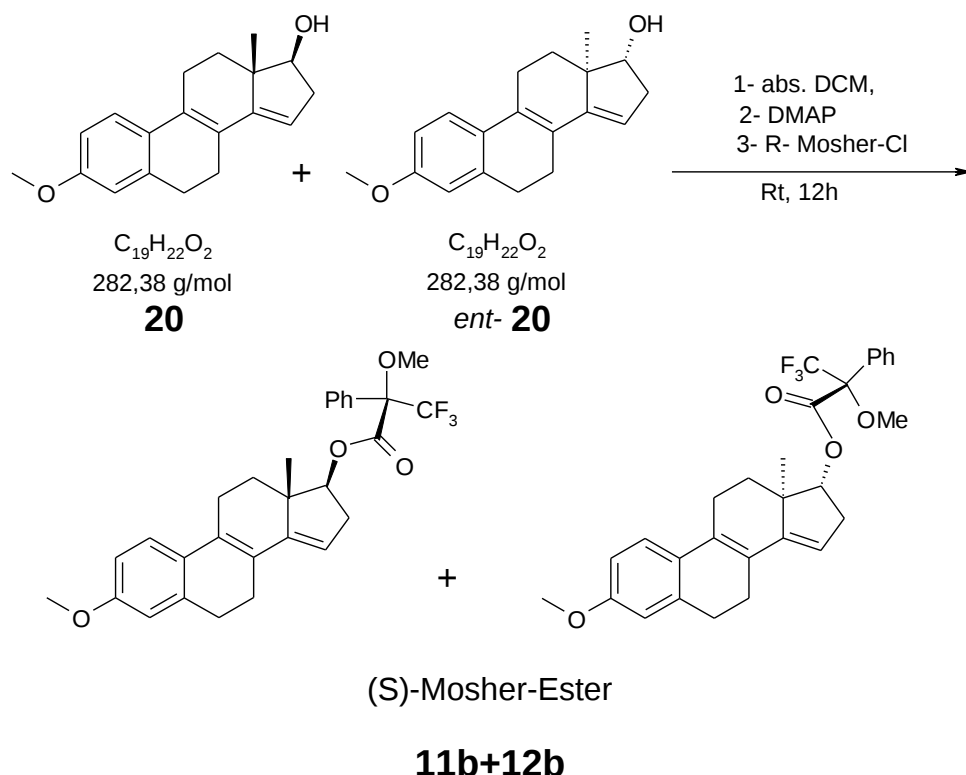
Ethylacetat: Petrolether; 3:7

 $R_f = 0,5$ ^1H NMR:

(500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,24 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-1); 6,74 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-2); 6,71 (s, 1H, H-4); 5,50 (s, 1H, H-15); 4,09 (dd, 1H, $J = 9,1$ und $7,6$ Hz, H-17); 3,81 (s, 3H, H-OMe); 2,75 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-6); 2,63 (m, 3H, H-11, H-16/1); 2,51 (m, 1H, H-7/1); 2,41 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz und $16,7$ Hz, H-16/2); 2,23 (m, 1H, H-7/2); 2,04 (m, 1H, H-12/1); 1,60 (s, 1H, H-OH); 1,52 (m, 1H, H-12/2); 0,97 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR:

(50 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 158,37 (C_q , C-3); 147,08 (C_q , C-14); 138,07 (C_q , C-5); 129,24 (C_q , C-9); 129,17 (C_q , C-10); 125,84 (C_q , C-8); 123,97 (CH, C-1); 116,64 (CH, C-15); 113,45 (CH, C-4); 111,05 (CH, C-2); 82,17 (CH, C-17); 55,27 (CH_3 , C-OMe); 38,27 (CH_2 , C-16); 33,83 (CH_2 , C-12); 28,53 (CH_2 , C-6); 23,58 (CH_2 , C-11); 22,90 (CH_2 , C-7); 14,68 (CH_3 , C-18).

Umsetzung von 20:ent-20 mit R-Moshersäure-Chlorid: eg0015

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum wurde die Verbindung **20:ent-20** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM unter Argongasatmosphäre gelöst. Danach setzt man R-Mosher-Cl= MTPA= α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid (0,13 mmol; 24,7 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H₂O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2 N NaOH; H₂O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na₂SO₄ trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen.

Analytik:

¹H NMR:

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,56 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,43 (m, 3H, H-3,4,5/Ph); 7,23 (m, 1H, H-1); 6,73 (m, 2H, H-2, H-4); 5,50 (s, H-15); 5,22 (tt, 1H, H-17); 3,80 (s, 3H, H-OMe/3); 3,58 (d, 3H, J = 8,5 Hz, H-OMe/M); 2,89 (t, 2H, J = 8,2 Hz, H-6); 2,56 (m, 4H, H-7/1, H-11, H-16/2); 2,24 (m, 1H, H-7/2); 2,00 (m, 1H, H-12/1); 1,67 (m, 1H, H-12/2); 0,93 (m, 3H, H-18).

¹³C NMR:

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,59 (C_q, C-COO); 158,54 (C_q, C-3); 146,44 (C_q, C-14); 138,07 (C_q, C-5); 132,46 (C_q, C-1/Ph); 129,79 (C_q, C-9); 129,59 (CH, C-4/Ph); 128,86 (C_q, C-10); 128,39 (CH, C-3,5/Ph); 127,48 und 127,35 (CH, C-2,6/Ph); 125,18 und 125,12 (C_q, C-8); 124,06 (CH, C-1); 126,83 und 124,50 und 122,25 (C_q, C-CF₃); 115,90 und 115,70 (CH, C-15); 113,49 (CH, C-4); 111,11 (CH, C-2); 84,79 (CH, C-17); 55,37 (CH₃, C-OMe/M); 55,27 (CH₃, C-OMe/3); 45,06 (C_q, C-13); 34,86 (CH₂, C-16); 33,94 (CH₂, C-12); 28,44 (CH₂, C-6); 23,44 (CH₂, C-11); 21,93 (CH₂, C-7); 16,01 (CH₃, C-18).

¹⁹F NMR

Cis: δ (ppm) = 71,48 und 71,56

Cyclisierung von Ethylsecodion 4: eg0019

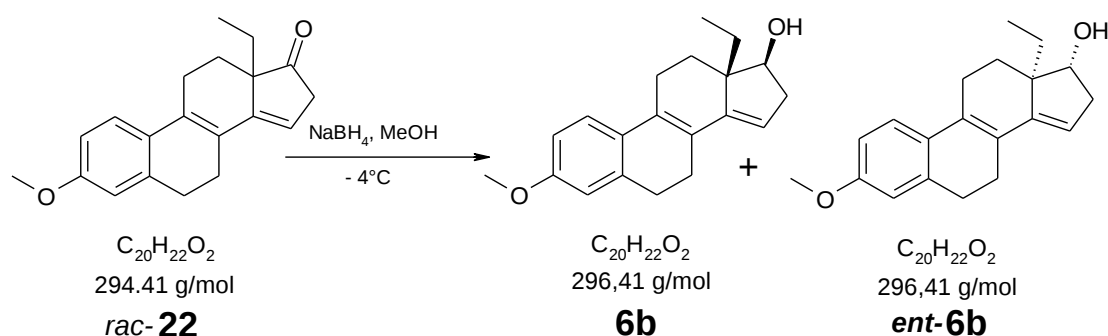
In einen 100ml Rundkolben löst man 1g Ethylsecodion in DCM und setzt 100 mg p-Toluolsulfonsäure dazu. Man lässt die Mischung 24 Stunden rühren. Dann gibt man 2 g K_2CO_3 dazu. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Produkt *rac*-**22** (0,85 g; 85%).

Analytik:

DC:

Ethylacetat: Petrolether; 3:7

$R_f = 0,83$

Reduktion von 22: eg0019->eg0020

In einen 100 ml Rundkolben löst man die Verbindung **22** (2,4 mmol; 0,70 g) in 70 ml Methanol und 10ml Toluol und kühlt auf -4°C . Dann setzt man NaBH_4 (5,3 mmol, 0,2 g) portionsweise dazu. Nach der Zugabe lässt man weitere 15 min. unter Kühlungiterrühren. Das Kühlbad wird dann entfernt und für weitere 45 min. gerührt. Dabei ist einer Farbänderung von dunkelviolet nach rot zu beobachten. Die Reaktionslösung wird unter Vakuum auf etwa die Hälfte eingeeengt. Im Anschluss wird die Lösung mit 60 ml H_2O verdünnt. Die Extraktion erfolgt mit DCM (3 x 40 ml). die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Vakuum entfernt. Es entsteht racemische cis-Secol (**6b:ent-6b**)

Analytik:

DC:

Ethylacetat: Petrolether; 3:7

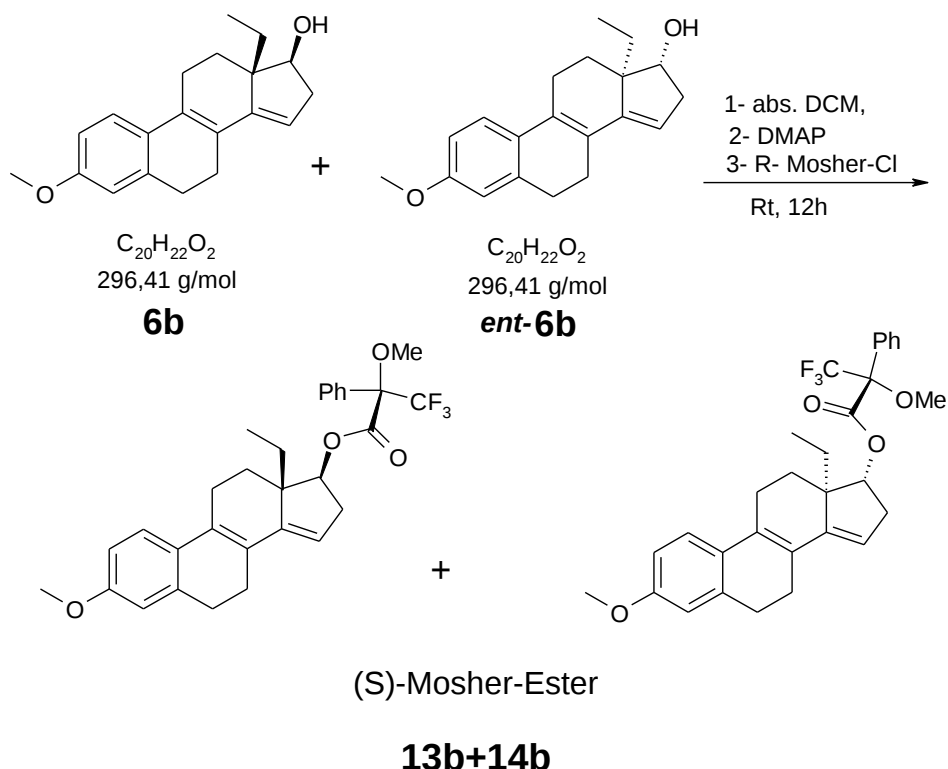
$R_f = 0,62$

^1H NMR: **6b**

(500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-1); 6,73 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-2); 6,71 (s, 1H, H-4); 5,58 (s, 1H, H-15); 4,19 (m, 1H, H-17); 3,81 (s, 3H, H-OMe); 2,76 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, H-6); 2,67 (m, 1H, H-16/1); 2,55 (m, 3H, H-7/1, H-11); 2,43 (m, 1H, H-16/2); 2,24 (m, 2H, H-7/2, H-12/1); 1,60 (m, 1H, H-18/1); 1,48 (m, 2H, H-12/2, H-18/2); 0,96 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, H-19).

¹³C NMR: **6b**

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 158,33 (C_q, C-3); 145,79 (C_q, C-14); 138,04 (C_q, C-5); 129,12 (C_q, C-9, C-10); 123,85 (CH, C-1); 117,78 (CH, C-15); 113,45 (CH, C-4); 111,02 (CH, C-2); 83,39 (CH, C-17); 55,27 (CH₃, C-OMe); 47,86 (C_q, C-13); 39,68 (CH₂, C-16); 32,76 (CH₂, C-12); 28,58 (CH₂, C-6); 23,91 (CH₂, C-11); 23,05 (CH₂, C-7); 22,45 (CH₂, C-18); 9,71 (CH₃, C-19).

Umsetzung von (6b:ent-6b) mit R-Moshersäure-Chlorid:eg0020->eg0021

In einen 10 ml Rundkolben mit Septum und Verbindung mit Argon wurde die Verbindung **(6b:ent-6b)** (0,06 mmol; 0,02 g) und 4-(Dimethylamino)-Pyridin (0,31 mmol; 0,04 g) in 1 ml absolutem DCM gelöst. Danach setzt man R-Mosher-Cl = α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid (0,13 mmol; 25 μ l) dazu. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2 ml Diethylether und 1 ml H_2O zugegeben und es wurden weitere 15 min. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase nochmal mit 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 1 ml 1N HCl; 0,2N NaOH; H_2O und schließlich gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase über Na_2SO_4 trocknen und das Lösungsmittel unter vermindertem Vakuum entfernen.

Analytik:

¹H NMR:

(500 MHz CDCl₃) δ (ppm) = 7,61 (m, 2H, H-2,6/Ph); 7,43 (m, 2H, H-3,5/Ph); 7,20 (m, 1H, H1); 7,73 (m, 2H, H-2, H-4); 5,61 (t, 1H, J = 3,2Hz, H-15); 5,26 (m, 1H, H-17); 3,80 (s, 3H, H-OMe/3); 3,59 (d, 3H, J = 1,0 Hz und 13Hz, H-OMe/M); 2,92 (m, 1H, H-16/1); 2,76 (m, 2H, H-6); 2,48 (m, 4H, H-7/1, H-11, H-16/2); 2,16 (m, 2H, H-7/2, H-12/1), 1,66 (m, 1H, H-12/2); 1,41 (m, 2H, H-18); 0,70 (tt, 3H, H-19).

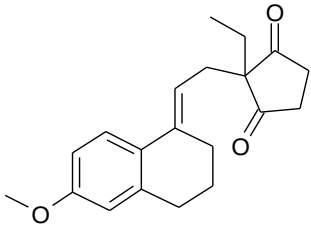
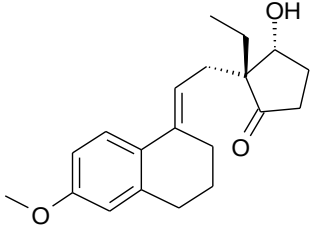
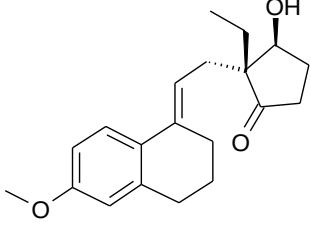
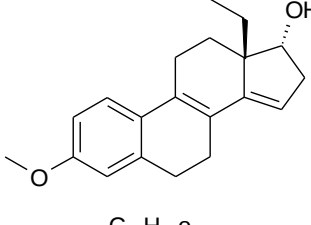
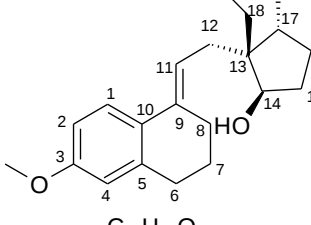
¹³C NMR:

(50 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,70 (C_q, C-COO); 158,20 (C_q, C-3); 144,58 (C_q, C-14); 138,02 (C_q, C-5); 132,32 (C_q, C-1/Ph); 129,47 (CH, C-4/Ph); 129,35 (C_q, C-9); 128,77 (C_q, C-10); 128,38 und 128,33 (CH, C-3,5/Ph); 127,37 und 127,25 (CH, C-2,6/Ph); 125,37 (C_q, C-8); 123,94 (CH, C-1); 126,85 und 124,55 und 122,26 und 119,97 (C_q, C-CF₃); 117,44 (CH, C-15); 113,47 (CH, C-4); 111,06 (CH, C-2); 85,35 (CH, C-17); 55,43 (CH₃, C-OMe/M); 55,25 (CH₃, C-OMe/3); 48,42 (C_q, C-13); 36,84 (CH₂, C-16); 33,66 (CH₂, C-12); 28,48 (CH₂, C-6); 23,78 (CH₂, C-11); 23,72 (CH₂, C-18); 23,13 (CH₂, C-7); 8,86 (CH₃, C-19).

¹⁹F NMR

Cis: δ (ppm) = 71,41 und 71,45

Experimenteller Teil

	Formel	Nomenklatur
4	 $C_{20}H_{24}O_3$ 312,43 g/mol	13-Ethyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-gonatertraen-14,17-dion
5a	 $C_{20}H_{26}O_3$ 314,42 g/mol	14-Oxo-13-ethyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-gonatertraen-17-ol (13R,17R)-trans-Ethylsecol
5b	 $C_{20}H_{26}O_3$ 314,42 g/mol	14-Oxo-13-ethyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-gonatertraen-17-ol (13R,17S)-cis-Ethylsecol
6a	 $C_{20}H_{24}O_2$ 296,41 g/mol	13-Ethyl-3-methoxy-gona-1,3,5,8,14-pentaen-17-ol. (13S,17R)-trans-Gonapentaen
15	 $C_{20}H_{28}O_3$	13-Ethyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-gonatertraen-14,17-diol. Cis-trans-Ethylsecodion

Anhang

Literaturverzeichnis

- (1) Gupta, Antje; Tschentscher, Anke; Bobkova, Maria. Method for enantioselective enzymic reduction of secodione derivatives. PCT Int. Appl. (2008), 23pp. WO 2008068030 A2, 20080612. CAN 149:30489 AN 2008:702811
- (2) Joas B.; Secodion ein Schlüsselbaustein der Steroidsynthese (Diplomarbeit-Universität Wien); Juli 2005.
- (3) Urban E.; Spezielle Methoden der pharmazeutischen Chemie 2; 2011
- (4) Yeung Y., Chein R., Corey E.; Conversion of Torgov's Synthesis of Esterone into a Highly Enantioselective and Efficient Process; J. AM. CHEM. SOC; vol. 129, No. 34; 2007.
- (5) Chein R., Yeung Y., Corey E.; Highly Enantioselective Oxazaborolidine-Catalyzed Reduction of 1,3-Dicarbonyl Compounds: Role of the Additive Diethylaniline; Org. Lett.; vol. 11; No. 7; 2009.
- (6) Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Schäfer-Korling M.; Mutschler Arzneimittel – Wirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 8. Auflage; 2001.
- (7) Corey E. J.; Enantioselective Catalysis with chiral Oxazaborolidines; Angew. Chem. , 121, 2134 – 2151; 2009.
- (8) Urban E.; Spezielle Methoden der pharmazeutischen Chemie 4; 2012.
- (9) Sigloch M.; Neue monomere und polymeregebundene Bor-Reagenzien als Katalysatoren für stereoselektive Synthesen (Inaugural-Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf); 2009.
- (10) Dale J. A., Mosher H. S.; Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, O-Methylmandelate, and α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters; Journal of the American Chemical Society, 95:2; 1973.

- (11) Kaiser M.; Beiträge zur Steroidsynthesen- Schwerpunkt: Norgestrel und Östradiol (Dissertation, Universität Wien); 2004.
- (12) Hoyer T. R., Jeffrey C. S., Shao F.; Mosher ester analysis for the determination of absolute configuration of stereogenic (chiral) carbinol carbons; Nature Protocols 2, 2451-2458; 2007
- (13) Barlaam et al; an expedient total synthesis of estrane derivatives; Tetrahedron letters 32(5): 623-6, 1991
- (14) Barlaam et al; the first Lewis acid mediated asymmetric Trost cyclisation; Tetrahedron; 9: 2693- 2699, 1998.
- (15) B. Neises, W. Steglich; Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids; Angew. Chem. Int. Ed. 17; 522-524; 1978.

Lebenslauf

Zur Person

Mohamed El-Gamal
Wienerbergstraße 12/11/6
1120 Wien

Telefon: 0660 4892054
E-Mail: m_rashad002@hotmail.com
Geboren am 20.01.1981 in Ägypten

Schulische und berufliche Ausbildung

09/86 - 06/97	Mansura-School Matura 06/97
02/01 - 10/01	Wehrdienst: Österreichischer Bundesheer
09/99 - 06/04	Mansura-University Fachrichtung: Chemie und Biochemie 06/04 Abschluss als Bachelor
03/05 - 12/11	Universität-Wien Fachrichtung: Pharmazie 12/11 Abschluss als Magister (Diplombesprechung fehlt noch)

Beruflicher Werdegang

04/07 - 01/11	Tätigkeit als Werkstudent (geringfügig) bei Bank Austria
---------------	--

Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen	Arabisch Englisch
PC-Kenntnisse	gängige Office-Anwendungen
Führerschein	Klasse B

Hobbys und Interessen

Lesen, Dokumentationsfilme, Sport,

Wien, den 01. Dezember 2011

Mohamed El-Gamal