

Asymmetrische Induktion in Typ II Photooxygenierungsreaktionen

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Claus Miara
aus Bremerhaven

Köln 2006

Berichterstatter:

Prof. Dr. A. G. Griesbeck

Prof. Dr. B. Goldfuß

Tag der mündlichen Prüfung:

15.01.2007

für Luca und Carl

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Axel Griesbeck bedanken, der mir die Möglichkeit gab diese Arbeit in seinem Arbeitskreis durchzuführen. Er ist auch verantwortlich für die angenehme und lockere Atmosphäre im Arbeitskreis und hat mich ermutigt, eigene Ideen umzusetzen.

Außerdem möchte ich vielen anderen danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich bzw. zu Ende geführt worden wäre:

Ganze besonders danke ich den beiden Frauen in meinem (Labor-)Leben, meinen Laborkolleginnen: Angela Brodtwolf, die mir mit vielen anregenden Gesprächen die Zeit versüßt hat, mich zu erfrischenden Ansichten über Laborarbeit geführt hat („ich bin jetzt ganz durcheinander, ich hatte mit Erfolg gerechnet...“), und meine Vorliebe für großartige Adjektive teilt. Außerdem hat sie Maßstäbe im schnellen Korrekturlesen gesetzt! Anna Bartoschek für außergewöhnliche Belastbarkeit in punkto Musikgeschmack, dafür dass sie mir Chopin als Polen näher gebracht hat, unvergessliche Tage in Japan und Lehrstunden beim Badminton (bisher gibt es immer noch keine wirksame Verteidigung gegen den berüchtigten „Bartoschek“ knapp hinter das Netz). Ohne sie hätte ich das Handtuch geworfen.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises: Elmar-„mach Urlaub“-Zimmermann (die „13 Kammern der Shaolin“ und „Der Pate“ haben mein Leben verändert), Oliver Höinck, Alberto Soldevilla, Yrene (Buenos) Diaz (vielen Dank für „Spanisch für Anfänger“, „Salsa auf deutsch“ und Erinnerungen an Efferen), Miyeon Cho, Klaus-Dieter Warzecha und besonders Tamer El-Idreesy, der mich gelehrt hat Sondermüll als Vertrauenssache zu sehen, Ölpumpen nicht zu verleihen, Rotationsverdampfer nicht in ungeschickte Hände zu geben und meine NMR-Röhrchen zu zählen.

Meinen Praktikanten: Daniel (falls er jemals wieder gesichtet werden sollte, möge man ihm mitteilen, dass ich seinen Bericht nicht annehmen werde), Lommy, Miyeon Cho, Mehmed, Sogand Mtoussi und die Könige unter den Praktikanten: Pieter Moonen und Hannes Uhlig – ihr bleibt unvergessen!

Für wertvolle Tipps während und außerhalb der Arbeit: Axel Jacobi von Wangelin und Dietmar Rutsch (ich bin sicher, es gibt immer noch neue Meilensteine in der Musik, man muss nur ein bisschen die Augen aufhalten) - frischer Wind aus dem Osten!

Katrin König und Valentin Ten für die Aufnahme der NMR-Spektren, ganz besonders Nils Schlörer für fundierte Beratung bei NMR-spezifischen Problemen und spezielle NMR-Experimente („HMQ...-was?“ vielleicht wirst Du auch mal Kohlkönig). Daniel Hüttenhain und

Waldemar Czaplík für die Hilfe bei GC/MS und den chiralen GC-Messungen, Christof Schmitz für die Elementaranalysen und Dr. Matthias Schäfer für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen Freunden in und außerhalb der Uni: J. B. Bohnekamp, Jan Porada, Kristina Iland, Alexander von Foulon und Andrea Schuy. Ohne Euch geht sowieso nichts... Leo Pak für anregende Diskussionen aus der Sicht eines Anorganikers.

Ganz besonders danken möchte ich Julia Bünz, die mir in der Zeit des Schreibens eine Stütze war, die den Kölner Dom gehalten hätte, und die mich nicht nur das Wort „Wohngemeinschaft“ in einem anderen Licht sehen lässt.

Publikationen

"A family of new 1,2,4-trioxanes by photooxygenation of allylic alcohols in sensitizer-doped polymers and secondary reactions" Anna Bartoschek, Tamer T. El-Idreesy, Axel G. Griesbeck, Lars-Oliver Höinck, Johann Lex, Claus Miara und Jörg M. Neudörfl, *Synthesis* **2005**, 2433-2444.

"Type II photooxygenation in polymer matrices for the synthesis of new antimalarial peroxides" Axel G. Griesbeck, Anna Bartoschek, Tamer T. El-Idreesy, O. Höinck und Claus Miara, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 251, 41-48.

"Stereoselectivity in Ene-Reactions with $^1\text{O}_2$: Matrix Effects in Polymer Supports, Photooxygenation of Organic Salts and Asymmetric Synthesis" Axel G. Griesbeck, Anna Bartoschek, Jörg Neudörfl und Claus Miara, *Photochem. Photobiol.* **2006**, 1233-1244.

"Synthesis of (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimic acid" Axel G. Griesbeck, Claus Miara und Jörg Neudörfl *Arkivoc* **2007** (viii), 216-223.

Erläuterungen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 2003 bis Dezember 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter der Anleitung von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck angefertigt. Die Literaturhinweise werden in eckigen, hochgestellten Klammern, chemische Verbindungen durch fettgedruckte arabische Ziffern oder (in der Einleitung) fettgedruckte römische Großbuchstaben gekennzeichnet. Tabellen und Abbildungen sind mit einer fortlaufenden Nummerierung gekennzeichnet. Die im Experimententeil benutzte Nummerierung (miar[nummer]),(miox[nummer]) bezeichnet die Laborjournaleinträge.

Am Ende befindet sich eine Tafel, auf denen eine Übersicht der nummerierten Verbindungen gegeben wird.

Die quantenmechanischen Rechnungen wurden mit der Chem3D 8.0 Software von *CambridgeSoft* durchgeführt. Die Strukturen wurden in der zu betrachtenden Konformation gezeichnet, zuerst eine MM2-Kraftfeld-Geometrieoptimierung (Minimierung mit truncated Newton-Verfahren) und anschließend, um lokale Minima zu umgehen, eine Molekulardynamik-Simulation (MM2, 300 K) durchgeführt. Nach nochmaliger Geometrieoptimierung durch eine MM2-Kraftfeldrechnung wurde mit einer semiempirischen PM3-Rechnung die Geometrie vollständig optimiert und die Standardbildungsenthalpien berechnet.

Abkürzungen

^{13}C -NMR	Kohlenstoff Kernresonanzspektrum
^1H -NMR	Protonen Kernresonanzspektrum
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
CA	Celluloseacetat
CSA	Camphersulfonsäure
D_0	Diffusionskoeffizient
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMB	2,3-Dimethoxybutan-2,3-dioxy
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2'-Dimethoxypropan

DMSO	Dimethylsulfoxid
DMOBO	Dimethyltrioxa[2.2.2]bicyclooktan
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
h	Stunde
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
ISC	Intersystem Crossing
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
Me	Methyl
MeOH	Methanol
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
PE	Polyethylen
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
Ph	Phenyl
PS	Polystyrol
RT	Raumtemperatur
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TEBA	Triethylbenzylammoniumchlorid
TMB	Tetramethoxybutan
TMS	Trimethylsilyl
η_0	Viskosität
κ	Boltzmannkonstante

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Konzepte untersucht, Typ II Photooxygenierungen mit Singulett-Sauerstoff stereoselektiv durchzuführen.

Um das Konzept der **Substratkontrolle** zu untersuchen, wurde am Beispiel Shikimisäure versucht, durch den Hydroxy-Effekt eine stereoselektive En-Reaktion zu induzieren. Die Reaktivität des gegenüber Singulett-Sauerstoff reaktionsträgen Michaelsystems wurde gesteigert, unter anderem durch Bildung von Orthoestern. Dies konnte erfolgreich bei den Modellverbindungen Tiglinsäure und Cyclohexensäure durchgeführt werden.

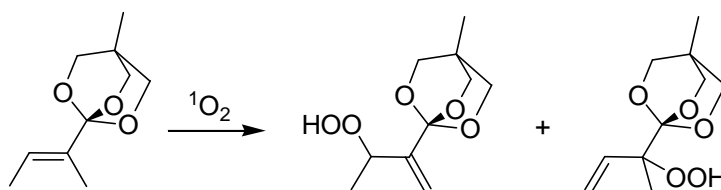


Abbildung I: Photooxygenierung des Tiglinsäureorthoesters

Es wurde außerdem ausgehend von Shikimisäure eine Synthese der bisher unbekanntenen (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure mit einer Gesamtausbeute von 57 % entwickelt. Der Schlüsselschritt ist eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff, die durch sterische Abschirmung einer Seite des Moleküls durch eine Schutzgruppe mit bemerkenswerter Stereoselektivität verläuft.

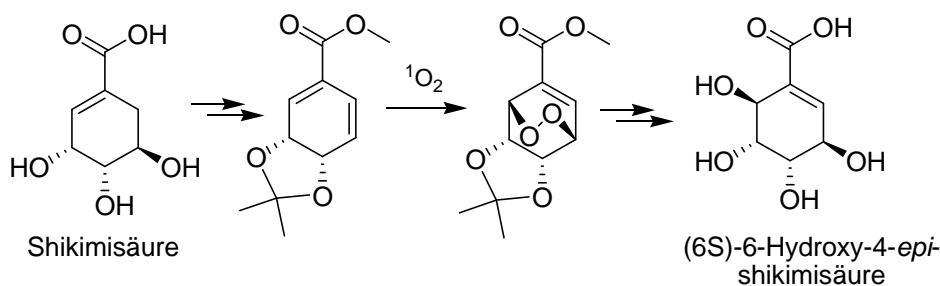


Abbildung II: Syntheseroute zu (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure

Um den Einfluss von **chiralen Auxiliaren** zu untersuchen, wurde die Modellverbindung Tiglinsäure in das (R)-Phenylethylammoniumtiglat umgewandelt und photooxygeniert. Bei NMR-Spektroskopischen Untersuchungen der Reaktion konnte eine geringe Stereoselektivität (*d.e.* < 33 %) der En-Reaktion detektiert werden, die stark temperaturabhängig war. Es wurde versucht dieses Ergebnis durch andere Methoden abzusichern und die Parameter zu finden, die diesen Effekt beeinflussen.

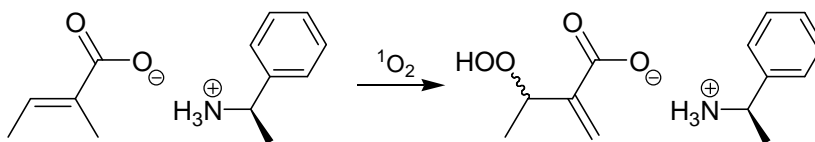


Abbildung III: Photooxygenierung von L-Phenylethylammoniumtiglat

Es wurde weiterhin untersucht, ob eine **organokatalysierte [4+2]-Cycloaddition** von Singulett-Sauerstoff an *in situ* erzeugte Dienamine möglich ist. Bei der Verwendung von Prolin als Katalysator war dies nicht erfolgreich. Stabile Dienamide dagegen gehen eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff ein und reagieren mit nahezu quantitativem Umsatz. Bei Verwendung von Pyroglutaminsäure als chiralessen Amin wurde ein *d.e.* von ca. 43 % erreicht.

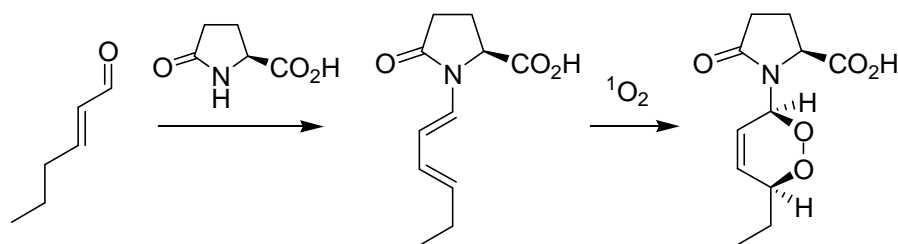
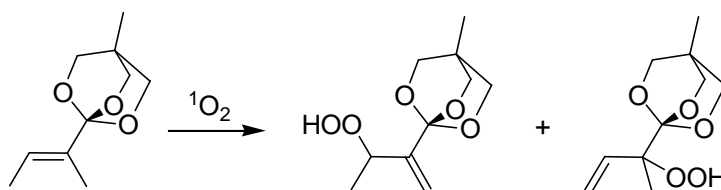


Abbildung IV: Synthese der Endoperoxide aus 2-Hexenal

Abstract

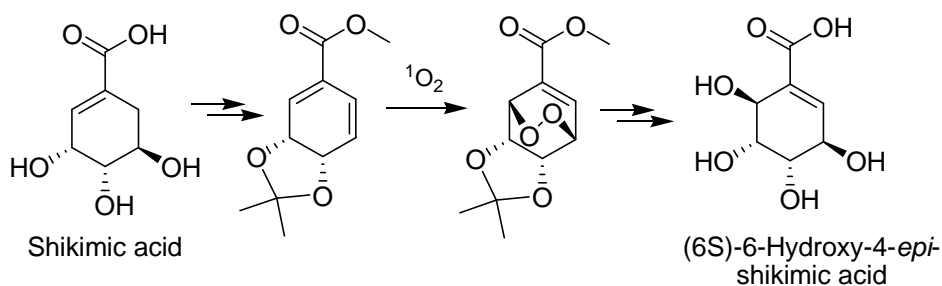
The presented work examines the application of three concepts to induce stereoselectivity in Type II photooxygenations.

The concept of **substrate control** was examined for the model compound shikimic acid. Here, the hydroxy-effect was expected to influence the selectivity of the ene-reaction. Different approaches were investigated to enhance the poor reactivity of the Michael-system towards singlet oxygen, one being the conversion of the acid to an orthoester. This was successfully conducted for the model compound tiglic acid.



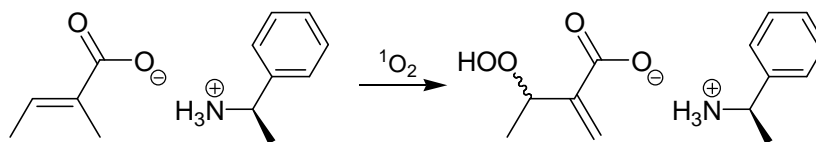
Scheme I: Photooxygenation of the orthoester of tiglic acid

Starting from shikimic acid, a synthesis of the hitherto unknown (6*S*)-6-hydroxy-4-*epi*-shikimic acid was established with a total yield of 57 %. Key step is a [4+2]-cycloaddition reaction with singlet oxygen proceeding with remarkable stereoselectivity due to steric shielding of one side of the molecule by a bulky protecting group. It was possible to upscale this reaction by extending the method of photooxygenation for solid-phase conditions in polystyrene.



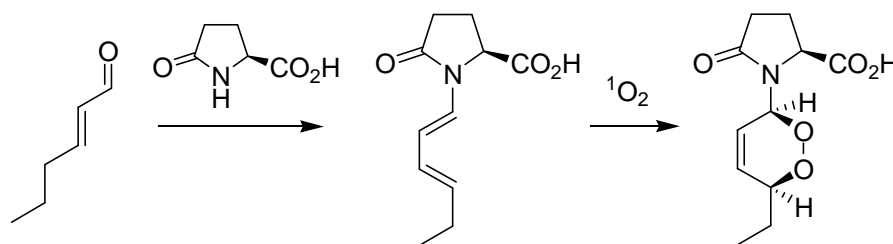
Scheme II: Synthesis of (6*S*)-6-hydroxy-4-*epi*-shikimic acid

For examination of the influence of **chiral auxiliaries**, the model compound tiglic acid was reacted to the corresponding (*R*)-phenylethylammonium salt and converted with singlet oxygen. NMR spectroscopy of the generated diastereomeric products indicated moderate stereoselectivity (*d.e.* < 33 %) of the reaction. Attempts were made to support these results with other methods and to investigate the parameters controlling this selectivity.



Scheme III: Photooxygenation of L-phenylethylammoniumtigliate

Furthermore, the **organocatalytic [4+2]-cycloaddition** of singlet oxygen to dienamines generated *in situ* was examined. The employment of L-proline as catalyst was not successful. In contrast, stable dienamides underwent [4+2]-cycloaddition resulting in nearly quantitative yields of the corresponding endoperoxides. Applying enantiomerically pure pyroglutamic acid, the reaction exhibited a *d.e.* of approximately 40 %.



Scheme IV: Synthesis of endoperoxides from 2-hexenal

INHALT

1	EINLEITUNG	1
2	KENNTNISSTAND	3
2.1	Singulett-sauerstoff	3
2.1.1	Erzeugung von Singulett-sauerstoff	4
2.1.2	Löschung von Singulett-sauerstoff	6
2.1.3	En-Reaktion	8
2.1.4	[2+2]-Cycloaddition	12
2.1.5	[4+2]-Cycloaddition	12
2.2	Photooxygenierung in polymeren Trägern	13
2.3	Paternò-Büchi-Reaktion	15
3	AUFGABENSTELLUNG	17
4	SUBSTRATKONTROLLE: SHIKIMISÄURE-TRANSFORMATION	18
4.1	Kenntnisstand	18
4.1.1	Glyphosat	19
4.1.2	Osetamivir	20
4.2	Aufgabenstellung	25
4.3	En-Reaktion	26
4.3.1	Direkte Photooxygenierung	26
4.3.2	OBO-Orthoester	39
4.4	[4+2]-Cycloaddition	51
4.4.1	Idee	51
4.4.2	Synthese des Diens 36	52
4.4.3	Reaktion zum Endoperoxid	53
4.4.4	Reduktion	57
4.4.5	Entschützen	59

5	INDUKTION ÜBER SALZE MIT CHIRALEN AUXILIAREN	61
5.1	Kenntnisstand Tiglinsäuresalze	61
5.2	Aufgabenstellung	63
5.3	Durchführung und Diskussion	64
5.3.1	Reaktivität der Carboxylat-Salze	64
5.3.2	Phenylethylammoniumtigliate	67
5.3.3	Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse durch NMR	71
5.3.4	Gaschromatographische Analyse	74
5.3.5	Derivatisierung des Hydroperoxides	76
5.4	3-Cyclopentensäure	79
6	ORGANOKATALYSIERTE PHOTOOXYGENIERUNGEN	82
6.1	Wissensstand	82
6.2	Erwartetes Produkt	86
6.3	Durchgeführte Experimente	90
6.3.1	NMR-Experimente	90
6.3.2	Versuche zur Prolinkatalyse	92
6.3.3	Synthese und Photooxygenierung von stabilen Dienen	94
7	FAZIT UND AUSBLICK	99
8	EXPERIMENTELLER TEIL	101
8.1	Allgemeine Methoden	101
8.1.1	Spektroskopische und analytische Methoden	101
8.1.2	Chromatographische Methoden:	102
8.1.3	Photolysen	102
8.1.4	Gase	103
8.1.5	Lösungsmittel und Reagenzien:	103
8.1.6	Umsatz, Rohausbeute, Ausbeute	103
8.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften:	103
8.3	Shikimisäuretransformationen	105
8.3.1	Direkte Photooxygenierungen	112
8.3.2	Photooxygenierungen in Zweiphasengemischen	114

8.3.3	Orthoester	115
8.3.4	[4+2]-Cycloaddition	126
8.4	Carbonsäuresalze	133
8.4.1	Synthese der Ausgangsverbindungen und Referenzsubstanzen	133
8.4.2	Photoxygenierungen	135
8.5	Dienamine	143
8.5.1	Synthese der Referenzsubstanzen und Substrate	143
8.5.2	Photoxygenierungen	148
8.6	Anhang - Kristalldaten	152
9	LITERATUR	155

1 Einleitung

Die Oxidation ist eine grundlegende Reaktion der organischen Chemie, für die eine Vielzahl an Methoden bekannt sind, Substrate mit definierter Chemo- und Regioselektivität zu oxidieren. Viele dieser Methoden verwenden Schwermetalle, wodurch toxische Abfälle entstehen, und das industriell am meisten genutzte Oxidationsmittel Salpetersäure bildet giftige Stickoxide. Im Sinne einer nachhaltigen Chemie ist es erstrebenswert, nach umweltfreundlicheren Prozessen zu suchen.^[1]

Photooxygenierungsreaktionen mit Singulett-Sauerstoff sind in dieser Hinsicht deutlich vorteilhafter, da sie mit Luftsauerstoff durchgeführt werden können, zur Sensibilisierung nur katalytische Mengen (zum Teil als Naturstoffe verfügbare) Sensibilisatoren benötigt werden und sichtbares (Sonnen-)Licht als Energiequelle benötigt wird.

Die möglichen Reaktionsarten der Typ II-Photooxygenierung sind gut untersucht und es existieren eine Reihe von Effekten, welche die Chemo- und Regioselektivität beeinflussen. Dagegen existieren nur wenige Beispiele, in denen effektiv die Stereoselektivität beeinflusst werden kann.

Dies ist schwierig, da Singulett-Sauerstoff sehr reaktiv ist und ein (in molekularen Größenordnungen) kleines Reagenz ist. Das bedeutet, dass bei der Reaktion die Selektivität schwer durch sterische Hinderung zu beeinflussen ist, da das Sauerstofftransfer-Reagenz nicht, wie z.B. bei der Sharpless-Epoxydierung, komplexiert und damit räumlich fixiert vorliegt. Daher muss die sterische Abschirmung sehr effektiv sein, um eine Selektivität zu erreichen.

Die allgemein üblichen Methoden, in einer chemischen Reaktion Stereoselektivität zu induzieren, kann man in drei Grundkonzepte unterteilen:

Substratkontrolle: Das Substrat selbst besitzt (z.B. durch sterische Abschirmung einer Seite des Moleküls) eine räumliche Struktur, durch welche die durchgeführte chemische Reaktion bevorzugt zu einem von mehreren möglichen Produkten führt. Dies kann z.B. ein Alkylrest an einem Chiralitätszentrum sein, wodurch die Reaktion diastereoselektiv verläuft.

Nichtkovalent gebundene Auxiliare: Die steuernde Gruppe ist nichtkovalent an das Molekül gebunden, steht aber in Wechselwirkung damit und macht dadurch eine Seite des Moleküls besser zugänglich für ein Reagenz, wie z.B. bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion. Dies kann auch ein chirales Medium sein (Cyclodextrine). Dadurch verlaufen die Reaktionen über diastereomorphe Übergangszustände und eines von mehreren möglichen Produkten wird schneller gebildet.

Kovalent gebundene Auxiliare. Ähnlich wie in der Substratkontrolle ist die steuernde Gruppe kovalent an das Molekül gebunden. Der Begriff Auxiliar impliziert aber, dass das Auxiliar nicht Teil der Zielstruktur ist und deshalb wie eine Schutzgruppe vor der Reaktion an das Substrat gebunden und danach wieder abgespalten wird. Unter Umständen liegt die reaktive Verbindung mit dem Auxiliar nur im Gleichgewicht vor. Ein Beispiel hierfür ist die Prolin-katalysierte Aldol-Addition.

Die vorliegende Arbeit untersucht anhand von Modellverbindungen, inwieweit sich diese drei Konzepte auf die Stereoselektivität von Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff anwenden lassen.

2 Kenntnisstand

2.1 Singulett-Sauerstoff [2]

Im Grundzustand des molekularen Sauerstoffes sind die antibindenden Orbitale π_x^* und π_y^* jeweils mit einem Elektron besetzt. Da nach der Hund'schen Regel beide Elektronen parallele Spins aufweisen, liegt er damit als Triplett-Biradikal vor. Die Elektronenkonfiguration ist in diesem Fall:

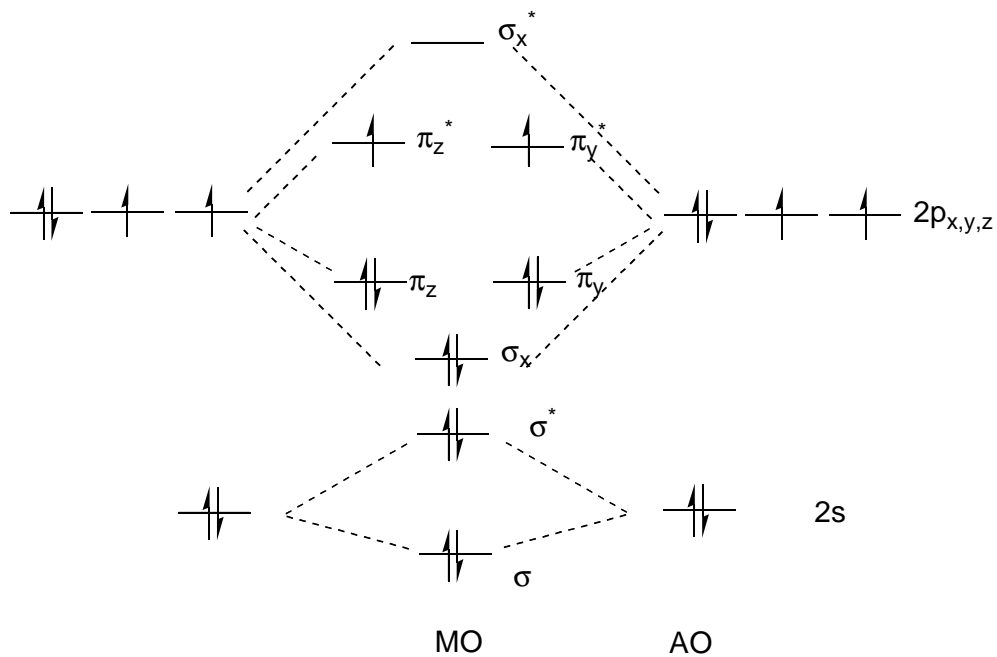


Abbildung 1: Elektronenkonfiguration des Sauerstoffmoleküls im Grundzustand

Dieser Zustand wird in der spektroskopischen Notation mit ${}^3\Sigma_g^-$ bezeichnet. Der erste angeregte Zustand ist 94 kJ/mol energiereicher als der Grundzustand. Es handelt sich hierbei um den Singulettzustand (${}^1\Delta_g$), in dem zwei Elektronen mit antiparallelem Spin ein π^* -Orbital besetzen. Der energetisch nächsthöhere angeregte Zustand liegt 157 kJ/mol über dem Grundzustand. Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Singulettzustand (${}^1\Sigma_g^+$), wobei die beiden energetisch höchsten Elektronen mit antiparallelem Spin in zwei verschiedenen π^* -Orbitalen vorliegen. Dieser Zustand besitzt in Lösung eine wesentlich geringere Lebensdauer (ca. 10^{-12} s) als der ${}^1\Delta_g$ -Singulett-Sauerstoff, da der Übergang in den energetisch niedrigeren Singulettzustand spinerlaubt ist. ${}^1\Delta_g$ -Singulett-Sauerstoff ist dagegen in Lösung metastabil (ca. Lebensdauer $10^{-3} - 10^{-6}$ s), weil ein Übergang in den Triplett-Grundzustand spinverboten ist.

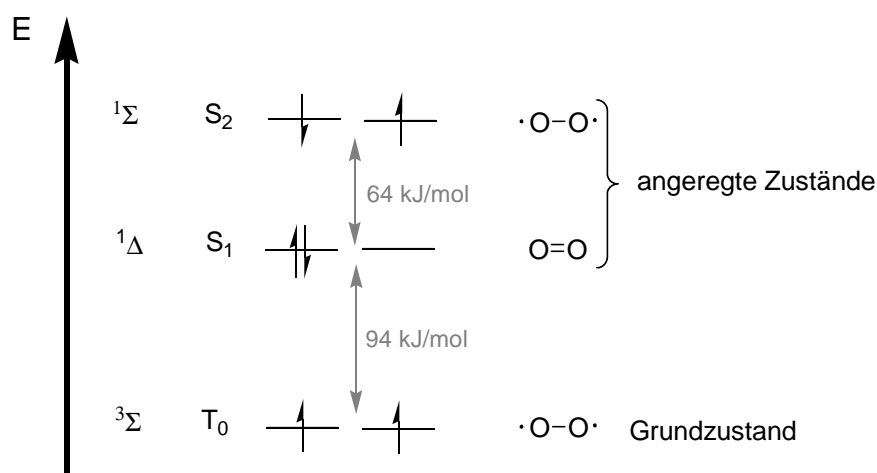
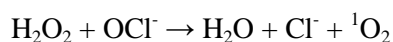


Abbildung 2: Die drei energetisch niedrigsten elektronischen Zustände des Sauerstoffmoleküls

Die Spinauswahlregeln erschweren chemische Reaktionen von Triplet-Molekülen mit Verbindungen im Singulettzustand, weil sich hierbei ein Tripletzustand bilden muss, zumeist damit nicht der elektronische Grundzustand des Produktes. Aus diesem Grund sind Umsetzungen von Triplett-Sauerstoff mit organischen Molekülen oft kinetisch gehemmt, obwohl sie thermodynamisch durchaus ablaufen sollten. Reaktionen von $^1\Delta_g$ Singulett-Sauerstoff mit organischen Molekülen im Singulettzustand sind spinerlaubt, d.h. Singulett-Sauerstoff ist eine hochreaktive Spezies, die sich effizient für Oxidationsreaktionen nutzen lässt.

2.1.1 Erzeugung von Singulett-Sauerstoff

Zur Erzeugung von $^1\Delta_g$ -Singulett-Sauerstoff gibt es mehrere Methoden. Ein bekanntes thermisches Verfahren ist die Mallet-Reaktion, bei der Wasserstoffperoxid mit Natriumhypochlorid umgesetzt wird:



Andere Verfahren sind die Thermolyse von Ozoniden oder die Zersetzung von 9,10-Diphenylanthracenendoperoxid. Wesentlich einfacher durchzuführen ist die photochemische Erzeugung aus molekularem Sauerstoff, zumal hier weniger Nebenprodukte entstehen als bei der Thermolyse von Endoperoxiden (9,10-Diphenylanthracen).

Die direkte photochemische Anregung von Sauerstoff ist zwar möglich aber nicht praktikabel. Üblich ist die **Erzeugung durch Triplet-Sensibilisierung**. Hierbei wird ein Sensibilisator verwendet, der eine hohe Quantenausbeute für ein Intersystemcrossing (Φ_{ISC}) besitzen sollte, wodurch er nach Anregung in den ersten angeregten Singulettzustand schnell in den Triplet-

zustand übergeht. Dieser ist relativ langlebig ($\tau(^3\text{Sens}^*)$ ist groß), weil die Deaktivierung in den Singulett-Grundzustand spinverboten ist.



Wenn die Energie des angeregten Sensibilisators größer ist als die des $^1\Delta_g$ -Zustandes von Sauerstoff, so ist der Sensibilisator in der Lage, Triplett-Sauerstoff vom Grundzustand in den elektronisch angeregten $^1\Delta_g$ -Zustand zu überführen - wobei er selbst wieder in den Singulett-Grundzustand zurückkehrt - weil der Gesamtprozess spinerlaubt ist.

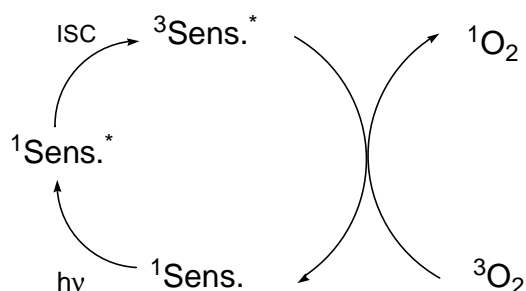


Abbildung 3: Zyklus der Triplett-Sensibilisierung

Um effizient eingesetzt werden zu können, sollte ein Sensibilisator neben einer ausreichend hohen Energie des Triplettzustandes zudem stabil gegenüber Triplett- und Singulett-Sauerstoff sein. Außerdem sollte sich sein Absorptionsbereich möglichst nicht mit dem der Substrate und Produkte überschneiden. Häufig eingesetzte Sensibilatoren sind Bengalrosa, Methylenblau oder Porphyrine, deren Absorptionen im sichtbaren Bereich des Spektrums liegen, womit eine photochemische Anregung von σ -Bindungen oder kleineren π -Systemen des Substrates ausgeschlossen werden kann.

Reagiert der so erzeugte Singulett-Sauerstoff nun mit einem organischen Molekül, so spricht man von einer **Typ II Photooxygenierung**.

Es werden zudem weitere Photooxygenierungstypen unterschieden:

Typ I Photooxygenierungen verlaufen über Radikale: der angeregte Sensibilisator abstrahiert ein H-Atom aus dem Substrat und das so entstandene Radikal reagiert mit Triplett-Sauerstoff.

Bei **Typ III Photooxygenierungen** findet ein Elektronentransfer vom angeregten Sensibilisator auf Triplett-Sauerstoff im Grundzustand statt. Das so entstandene Superoxidation $^1\text{O}_2^-$ reagiert anschließend mit dem Substrat. Von **Typ III** spricht man auch, wenn zunächst ein Donormolekül vom angeregten Sensibilisator oxidiert wird und das dabei gebildete Radikal-anion des Sensibilisators $^3\text{O}_2$ zum Superoxidation reduziert.

Für selektive Photooxydationen ist vor allem *Typ II* von Bedeutung. Hierauf wird im Folgenden eingegangen.

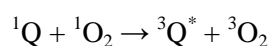
2.1.2 Löschung von Singulett-sauerstoff

Die Lebensdauer des angeregten Singulett-sauerstoffs kann, abhängig vom ihn umgebenden Medium, durch verschiedene Vorgänge beeinflusst werden. Man unterscheidet hierbei zwischen physikalischen Löschvorgängen, bei dem das Sauerstoffmolekül in den Grundzustand zurückkehrt, ohne dass eine chemische Reaktion stattfindet, und chemischer Löschung, wobei mit Singulett-sauerstoff ein neues Produkt gebildet wird.

Beispiele für **physikalisches Löschen** sind Deaktivierung durch Phosphoreszenz, Quenching durch das Lösungsmittel oder physikalisches Quenching mit einer Verbindung.

a) Löschung durch Energietransfer:

Aufgrund der Spinauswahlregeln ist die physikalische Löschung durch elektronische Wechselwirkungen mit einem Quencher nur möglich, wenn dieser beim Energietransfer seine Multiplizität ändert und die dafür nötige Energie unter der Anregungsenergie von Singulett-sauerstoff liegt. Es handelt sich um die Umkehrreaktion der Triplett-Sensibilisierung. Ein Beispiel, bei dem dieser Mechanismus nachgewiesen werden konnte, ist β -Carotin. Es löscht in der Zelle gebildeten Singulett-sauerstoff und verhindert so mögliche zellschädigende Prozesse. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass dieser Prozess auch bei der Löschung durch Metallkomplexe und einigen Farbstoffen stattfindet.



Die elektronische Anregungsenergie kann auch in Schwingungs- und Rotationsenergie des Stoßpartners umgewandelt werden. Dadurch ergibt sich eine ausgeprägte Lösungsmitteleabhängigkeit der Lebensdauer. Die Geschwindigkeitskonstante der Desaktivierung nimmt exponentiell mit der Energie der Streckschwingung der desaktivierenden Bindung von C-F über C-D, O-D, C-H nach O-H zu. Dadurch ergeben sich in perhalogenierten Lösungsmitteln besonders große Lebensdauern (in CCl_4 59 ms), in protischen Lösungsmitteln besonders niedrige (in MeOH 9.1 μs , s. Tabelle 1). In der Gasphase beträgt die Lebensdauer je nach Gaszusammensetzung zwischen 30 min. und mehreren Stunden.

Tabelle 1: Lebensdauern von Singulettisauerstoff in verschiedenen Lösungsmitteln^[3]

Lösungsmittel	τ [$^1\text{O}_2(^1\Delta_g)$] in μs
Wasser	3.1
MeOH	9.1
Aceton	51
D ₂ O	68
CHCl ₃	229
CCl ₄	59 000
Gasphase	86 000

b) CT-Quenching

Verbindungen mit niedrigem Oxidationspotential, wie Amine, Phenole oder anorganische Anionen sind in der Lage, Singulettisauerstoff durch **Charge-Transfer-Quenching** zu deaktivieren. Hierbei bildet Singulettisauerstoff mit einem Elektronendonator einen Charge-Transfer-Komplex (in einigen Fällen findet auch vollständiger Elektronentransfer statt), welcher anschließend durch ISC in den Triplettzustand übergeht. Durch Dissoziation und Elektronenrücktransfer (BET) werden schließlich wieder das Donormolekül und Triplettisauerstoff im Grundzustand erhalten.



So lässt sich für mechanistische Untersuchungen durch Zugabe von Phenolen oder Aziden etc. die Reaktion von Singulettisauerstoff mit dem Substrat unterdrücken.

c) chemische Löschung

Im Gegensatz zu Triplettisauerstoff ist Singulettisauerstoff ein elektrophiles Reagenz, das bevorzugt mit elektronenreichen Molekülen, wie hochsubstituierten Alkenen und Sulfiden, reagiert. Bei Alkenen, deren π -Systeme ein größeres Redoxpotential besitzen als $^1\Delta_g$ Singulettisauerstoff (und die damit schwache Elektronendonoren sind) findet kein Elektronentransfer statt und es kommt zu chemischen Reaktionen mit Singulettisauerstoff (**chemische Löschung**). Diese Reaktionen unterteilt man in drei Gruppen: [2+2]-Cycloaddition^[4], [4+2]-Cycloaddition^[5] und En-Reaktion^[6]. Sie stehen miteinander in Konkurrenz, abhängig vom Substrat wird aber in den meisten Fällen ein Weg stark bevorzugt. Eine weitere wichti-

ge Reaktion ist die Oxidation von Heteroatomen, z.B. die Bildung von Sulfoxiden und Sulfoxonen.^[7]

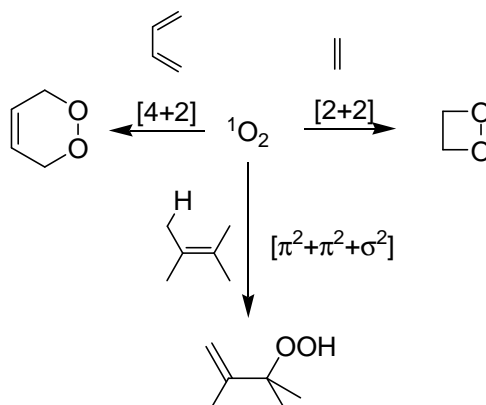


Abbildung 4: Mögliche Reaktionen von Singulett-Sauerstoff mit Alkenen

2.1.3 En-Reaktion

Nichtaktivierte Alkene mit allylischen H-Atomen können mit Singulett-Sauerstoff eine En-Reaktion eingehen. Hierbei greift Singulett-Sauerstoff elektrophil die C-C-Doppelbindung des Alkens an und abstrahiert ein allylisches Wasserstoffatom. Dadurch wird die Doppelbindung allylisch verschoben und es entsteht ein Allylhydroperoxid.

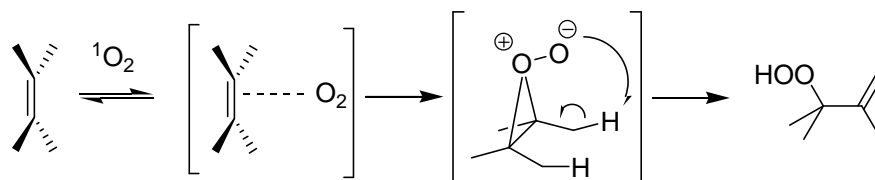


Abbildung 5: Mechanismus der En-Reaktion über ein intermediäres Pereoxyd

Die En-Reaktion wurde erstmals 1943 von G. O. Schenk^[8] beschrieben und wird daher auch als Schenk-Reaktion bezeichnet. Der genaue Mechanismus wurde kontrovers diskutiert, allerdings wird zumeist ein dreistufiger Mechanismus über ein intermediäres Pereoxyd favorisiert.

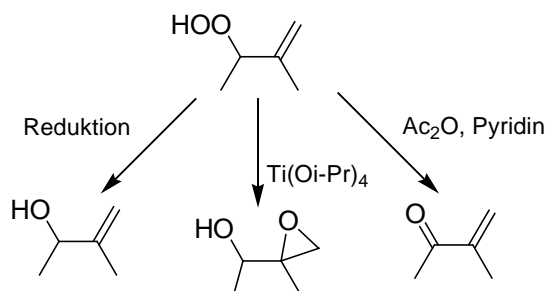


Abbildung 6: Beispiele für Folgeprodukte aus Allylhydroperoxiden

Die durch die En-Reaktion zugänglichen Allylhydroperoxide sind wertvolle Synthesebausteine, da sie leicht in Allylalkohole, Epoxyalkohole oder Enone umgewandelt werden können.

2.1.3.1 Regioselektivität der En-Reaktion

Die **Regioselektivität** der En-Reaktion wird durch verschiedene Effekte kontrolliert:

a) **Cis-Effekt**^[9]: Bei der Photooxygenierung von trisubstituierten Alkenen oder Enolethern werden bevorzugt die Wasserstoffatome von der höher alkylsubstituierten Seite abstrahiert.

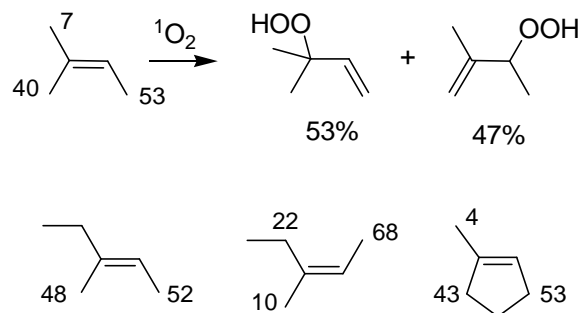


Abbildung 7: *cis*-Effekt (die Zahlen stehen für die prozentualen Anteile der H-Abstraktion).

b) **Gem-Effekt**^[10]: Werden α -methylierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt, so wird mit hoher Selektivität das Wasserstoffatom des Substituenten an der α -Position abstrahiert.

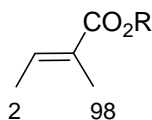


Abbildung 8: Gem-Effekt am Beispiel Tiglinsäureester

c) **Large-group-Effekt**: Dieser relativ schwache Effekt führt zur Wasserstoffabstraktion an der Alkylgruppe, die geminal zu einem sperrigen Alkylsubstituenten steht.

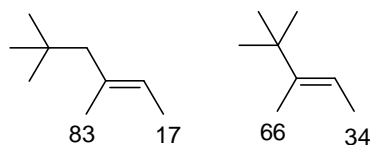


Abbildung 9: *Large-group*-Effekt

2.1.3.2 Diastereoselektivität der En-Reaktion

Die En-Reaktion ist ein suprafacialer Prozess, bei dem der Angriff auf die Doppelbindung und die H-Abstraktion von derselben Seite der C-C-Doppelbindung stattfinden. Dies konnte von Stephenson und Mitarbeitern^[11] in einem Experiment bewiesen werden, in welchem ein

enantiomerenreines deuteriertes Olefin photooxygeniert wurde. Hierbei werden ausschließlich die Produkte erhalten, deren absolute Konfiguration durch H/D-Abstraktion von derselben diastereotopen Seite wie der Angriff auf die C-C-Doppelbindung erfolgte.

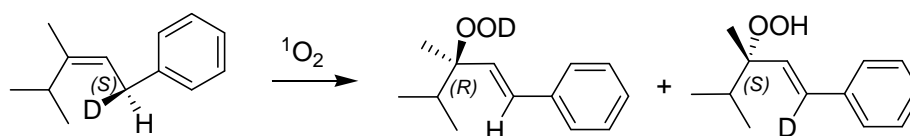


Abbildung 10: Suprafacialer Reaktionsverlauf

Diese **faciale Selektivität** kann durch verschiedene Effekte beeinflusst werden. Da Singuletsauerstoff ein kleines Molekül ist, das keine stereodifferenzierenden Eigenschaften besitzt, ist diese Selektivität meistens substratkontrolliert. Die vier wichtigsten Effekte werden im Folgenden kurz erläutert.

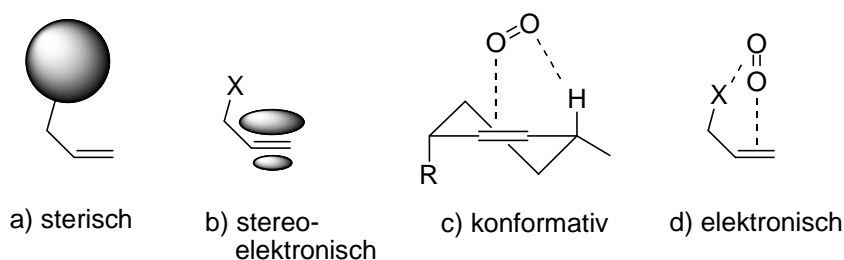


Abbildung 11: Faktoren zur stereochemische Kontrolle der En-Reaktion

a) Unter **sterischer Kontrolle** versteht man die sterische Abschirmung einer Seite der Doppelbindung, wodurch bevorzugt die andere Seite angegriffen wird. Sie spielt vor allem bei Molekülen, deren Konformation festgelegt ist (z.B. cyclische Alkene), eine Rolle.

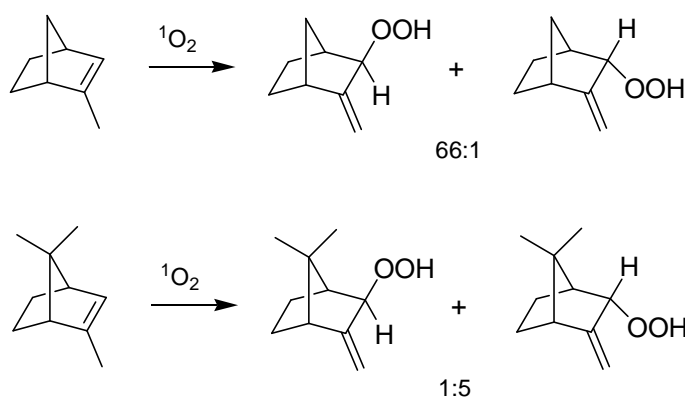


Abbildung 12: Beispiele für sterische Kontrolle

b) Die **stereoelektronische Kontrolle** tritt bei Substraten auf, deren π -Elektronendichte auf einer Seite der C-C-Doppelbindung erhöht ist und somit den Angriff bevorzugt dorthin lenkt. Grund hierfür kann z.B. eine Orbitalverzerrung durch die Molekülgeometrie sein.

c) Von Bedeutung ist auch die **konformative Kontrolle**. Für den erfolgreichen Ablauf einer En-Reaktion ist eine günstige Konformation des zu abstrahierenden allylischen Wasserstoffatoms erforderlich. Eine solche günstige Geometrie liegt vor, wenn die entsprechende C-H-Bindung zu der Fläche, welche die vier an die Doppelbindung grenzenden Atome aufspannen, orthogonal steht, d.h. bei Cycloalkenen möglichst axial (s. Abbildung 11). Dieser Effekt tritt wie die sterische Kontrolle besonders deutlich bei cyclischen Substraten hervor.

d) Von **elektronischer Kontrolle** spricht man bei einer elektronischen Wechselwirkung einer Gruppe des Substrates mit Singulett-Sauerstoff. Ein wichtiges und präparativ wertvolles Beispiel hierfür ist der so genannte **Hydroxy-Effekt**.^[12] Hier tritt der angreifende Singulett-Sauerstoff über eine Wasserstoffbrücke mit einer allylischen Hydroxygruppe des Substrates in Wechselwirkung und wird dadurch auf eine Seite der C-C-Doppelbindung dirigiert. Dieser Effekt ist stark von der Polarität des Lösungsmittels abhängig, da die Wechselwirkung des Lösungsmittels mit der Hydroxygruppe diesen kompetitiv zurückdrängen kann. Das gilt besonders für protische Lösungsmittel. Für eine synthetisch nützliche Diastereoselektivität muss dieser Effekt zusätzlich mit einer energetischen Bevorzugung eines Konformers des Substrates gekoppelt sein.

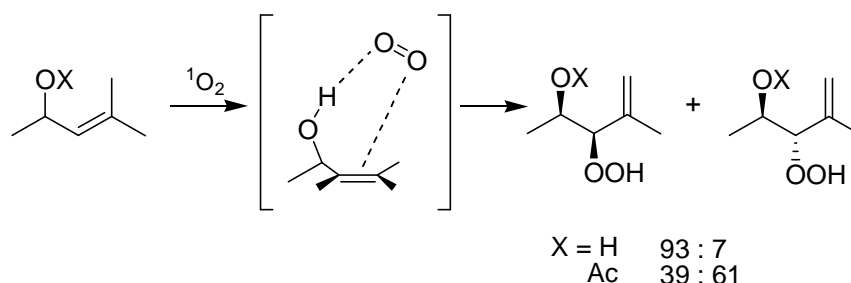


Abbildung 13: Hydroxy-Effekt am Beispiel 3-Hydroxy-2-methyl-2-buten

2.1.3.3 Enantioselektivität der En-Reaktion

Für enantioselektive En-Reaktionen existieren bisher kaum Beispiele. Die kovalente Verknüpfung des Sensibilisators an β -Cyclodextrine führte bei der Photooxygenierung von Linolsäure zu Enantiomerenüberschüssen von 10-20%^[13], und Ramamurthy erreichte unter Verwendung von mit (+)-Ephidrin dotierten NaY-Zeolithen als Reaktionsmedium bei der Photooxygenierung von 2-Methyl-4-phenyl-2-buten einen Enantiomerenüberschuss von 15%.^[14] Eine neuere Arbeit von Córdova berichtet von bemerkenswerten Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95% bei der prolinkatalysierten Photooxygenierung von Aldehyden.^[15] Allerdings

wird der Mechanismus über eine En-Reaktion nur postuliert, das intermediäre Hydroperoxid wurde nicht isoliert. Auf diese Reaktion wird in Kapitel 6 ausführlich eingegangen.

2.1.4 [2+2]-Cycloaddition

Steht kein allylischer Wasserstoff zur Verfügung, so reagieren elektronenreiche Alkene mit elektronenschiebenden Substituenten bevorzugt in einer [2+2]-Cycloaddition zu 1,2-Dioxetanen. Die Thermolyse dieser Dioxetane verläuft unter Lichtemission (Chemolumineszenz), ein Mechanismus, der für Biolumineszenz (z.B. bei Leuchtkäfern) verantwortlich ist.

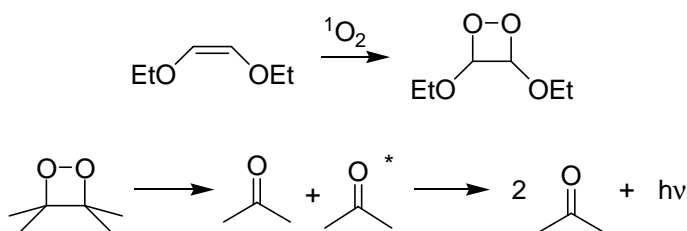


Abbildung 14: [2+2]-Cycloaddition von Z-1,2-Diethoxyethen (oben) und schematische Darstellung der Chemolumineszenz beim Zerfall von 1,2-Dioxetanen (unten)

2.1.5 [4+2]-Cycloaddition

Konjugierte Diene gehen mit Singulett-Sauerstoff bevorzugt eine [4+2]-Cycloaddition ein, wobei ein Endoperoxid entsteht. Einige Endoperoxide zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften. Endoperoxide sind außerdem nützliche Synthesebausteine, da sie selektiv in eine Reihe von Sekundärprodukten überführt werden können. Die O-O-Einfachbindung ist relativ schwach und somit sensibel für eine homolytische Spaltung. Ihre Reduktion liefert *cis*-1,4-Diole während die Oxidation zu Endionen führt.

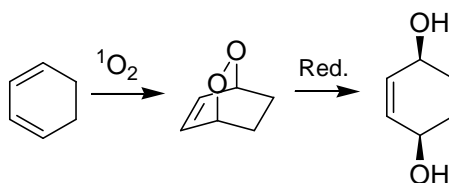


Abbildung 15: [4+2]-Cycloaddition und anschließende Reduktion liefert 1,4-*cis*-Diole

Die Geschwindigkeitskonstanten dieser Cycloadditionen sind im Allgemeinen deutlich höher als die der thermischen Diels-Alder-Reaktion. Die Substituenteneffekte des Diens sind denen der Diels-Alder-Reaktion ähnlich (z.B. aktivieren Substituenten, welche die Elektronendichte der C-C-Doppelbindung erhöhen oder 1,3-Cyclodiene gegenüber Singulett-Sauerstoff), weshalb man auch hier einen sechsgliedrigen Übergangszustand annimmt und davon ausgeht, dass diese

Reaktion durch HOMO-LUMO-Wechselwirkung kontrolliert wird. Der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt.

Untersuchungen von Gollnick und Griesbeck^[16] haben gezeigt, dass *trans,trans*-2,4-Hexadien hochselektiv zum *cis*-disubstituierten Endoperoxid reagiert, jedoch bei der Photooxygenierung von *cis,trans*-2,4-Hexadien neben dem erwarteten *trans*-Endoperoxid auch das *cis*-Isomer entsteht. Dies weist darauf hin, dass der Reaktionsmechanismus bei 1,4-Dienen mit flexibler 2,3-Einfachbindung über 1,4-Biradikale oder 1,4-Zwitterionen verläuft. Diese können unter Bildung von Triplett-Sauerstoff zerfallen und zu einer *cis/trans*-Isomerisierung führen.

Diese und andere Arbeiten lassen auf einen konzertierten asynchronen Mechanismus schließen.^{[17],[18]}

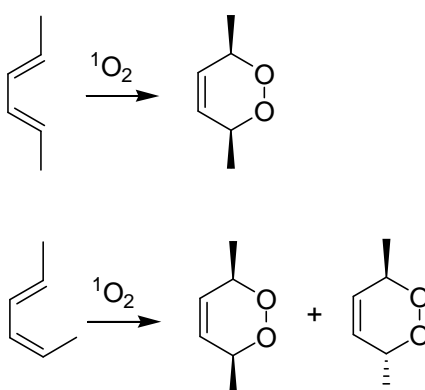


Abbildung 16: Selektivität bei der Photooxygenierung von Hexadien

Für die Diastereoselektivität ist demnach auch entscheidend, ob die Konformation der 2,3-Einfachbindung fixiert ist.

2.2 Photooxygenierung in polymeren Trägern^[19]

Die triplett-sensibilisierte Photooxygenierung ist eine präparativ wertvolle Reaktion, die mit hohen bis quantitativen Ausbeuten und – je nach Substrat – mit hoher Regio- und Diastereoselektivität verläuft. Bei der praktischen Durchführung gibt es allerdings zwei Nachteile:

1. Wegen der hohen Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff werden häufig chlorierte Lösungsmittel benötigt, welche toxisch und unter den Gesichtspunkten einer nachhaltigen Chemie problematisch sind.
2. Die Abtrennung des Sensibilisators vom Produkt erweist sich oft als schwierig. Es gibt hierzu einige Ansätze, in denen der Sensibilisator im Sinne einer heterogenen

Katalyse kovalent an Polystyrol gebunden ist, allerdings neigen diese Sensibilatoren dazu, schnell auszubleichen.

Eine Möglichkeit diese Probleme zu umgehen bietet ein von Bartoschek entwickeltes Verfahren, bei dem die Photooxygenierung lösungsmittelfrei in polymeren Matrizen durchgeführt wird. Hierzu werden das Substrat und der Sensibilisator in Kügelchen aus quervernetztem Polystyrol (bekannt aus der Merrifield-Synthese) eingelagert und unter Luftsauerstoff belichtet. Die Reaktionsgeschwindigkeiten hierbei sind bemerkenswerterweise vergleichbar mit denen in CCl_4 . Die praktische Durchführung der Methode wird im Folgenden kurz vorgestellt:

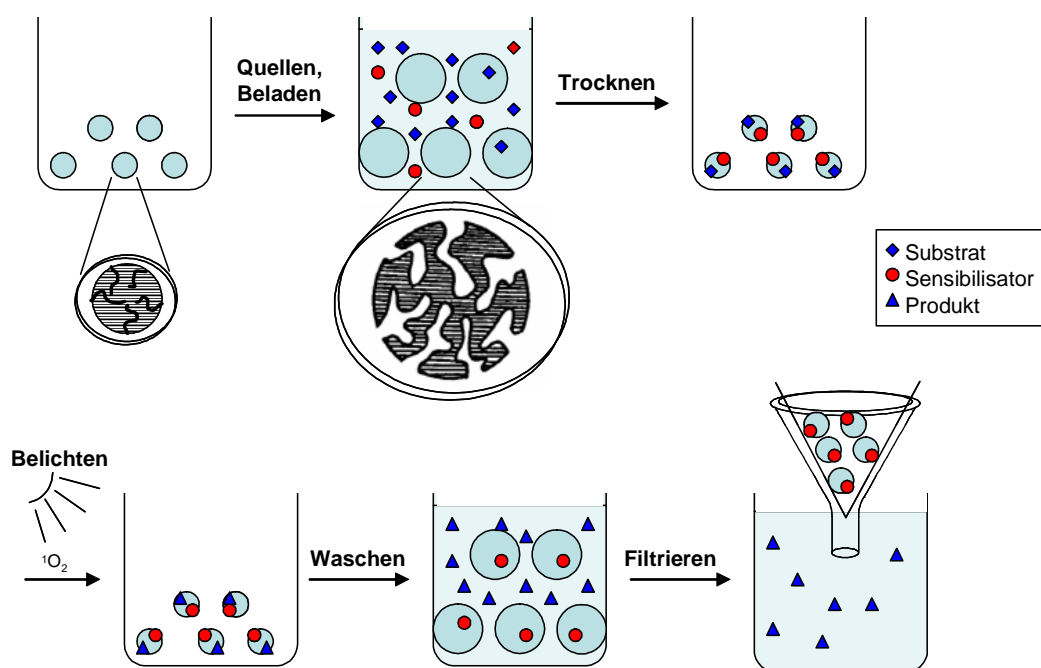


Abbildung 17: Schematische Darstellung des Verfahrens der Photooxygenierung in PS

1. Durch Verwendung geeigneter aprotischer Lösungsmittel (DCM, EE) kann das verwendete Polymer aufgequollen werden, wobei durch die Quervernetzung die makroporöse Struktur erhalten bleibt. Das vorbereitete Polymer kann nun in einer Petrischale mit einer Lösung des Substrates und des Sensibilisators (TPP) versetzt werden.
2. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft, wobei durch Entropieeffekte Substrat und Sensibilisator bevorzugt in den Poren des Polymers eingelagert werden. Danach wird der Reaktionsansatz belichtet.
3. Nach der Belichtung wird Lösungsmittel auf das PS gegeben, welches noch mal quillt, wobei das Produkt in Lösung geht. Wird beim Auswaschen des Photooxygenierungsproduktes Ethanol verwendet, bleibt der unpolare Farbstoff TPP weitgehend

im Polymer, da TTP in Ethanol weitgehend unlöslich ist, und das Polymer schlecht in Ethanol quillt. Das Produkt kann nun durch Filtration von Polymer und Farbstoff abgetrennt werden.

2.3 Paternò-Büchi-Reaktion

Die [2+2]-Photocycloaddition einer Carbonylverbindung und einem Olefin wurde erstmals im Jahre 1909 von E. Paternò und G. Chieffi beschrieben.^[20] Die Produkte dieser Reaktion wurden 1954 von Büchi und Mitarbeitern näher untersucht und charakterisiert.^[21] Bei dieser (später so benannten) Paternò-Büchi-Reaktion handelt es sich um eine Reaktion, die einfach durchzuführen ist und zum Teil mit hohen Ausbeuten verläuft, wodurch sie seit langem von präparativem Interesse ist. Darüber hinaus zeigt sie häufig eine ausgeprägte Regio- und Stereoselektivität.

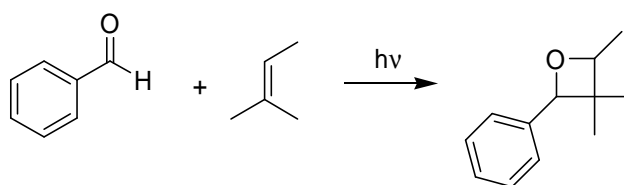


Abbildung 18: Paternò-Büchi-Reaktion

Der Reaktionsverlauf beginnt normalerweise mit der photochemischen Anregung der Carbonylfunktion in den $n\pi^*$ -Zustand. Die angeregte Carbonylverbindung (im Singulett oder Triplett-Zustand) greift die C-C-Doppelbindung des Olefins unter Bildung eines 1,4-Biradikals an. Die Multiplizität des angeregten Zustandes entscheidet hierbei über die Geometrie des Zwischenproduktes, wobei diese Reaktion mit aromatischen Carbonylverbindungen bevorzugt über Triplett-Biradikale verläuft.

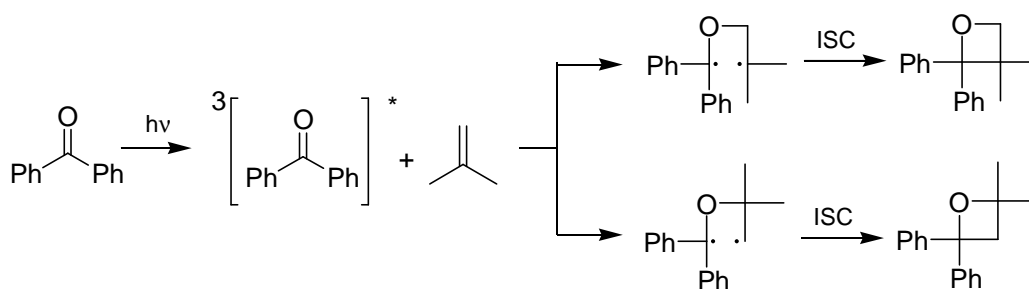


Abbildung 19: Selektivität der Paternò-Büchi-Reaktion

Bevor das Triplett-Biradikal zum Singulett (closed-shell) Produkt abreagieren kann, muss ein Intersystemcrossing (ISC) stattfinden. Da dieser Übergang spinverboten ist und somit die Lebensdauer des Zustandes relativ groß werden kann (2-10 ns), ist es möglich, dass während

dieser Zeit durch Rotation um die Einfachbindung die stereochemische Information bei Bildung des Produktes verloren geht.

3 Aufgabenstellung

Es sollte mit verschiedenen Ansätzen versucht werden, Stereoselektivität in Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff zu induzieren.

- Im ersten Kapitel wird dies am Beispiel **Shikimisäure** untersucht. Hier soll zunächst reine **Substratkontrolle** zur Induktion dienen. Es sollte einerseits versucht werden bei einer En-Reaktion den Hydroxy-Effekt zu nutzen und so selektiv ein Diastereomer zu erhalten. Weiterhin sollte eine Syntheseroute gefunden werden, bei der als Schlüsselschritt eine [4+2]-Cycloaddition durch sterische Hinderung des Substrates mit facialer Selektivität durchgeführt wird. Bei der Zielstruktur handelt es sich um (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-Shikimisäure.
- Im zweiten Kapitel wird am Beispiel Tiglinsäure versucht, stereochemische Induktion durch **chirale Auxiliare** zu erreichen, die in diesem Fall über eine Salzbrücke mit dem Substrat verknüpft sind.
- α,β -ungesättigte Aldehyde bilden im Gleichgewicht mit Prolin ein Dienamin, das in einer [4+2]-Cycloaddition umgesetzt werden kann. Im dritten Kapitel sollte untersucht werden, ob diese **organokatalysierte [4+2]-Cycloaddition** auch mit Singulett-Sauerstoff möglich ist.

4 Substratkontrolle: Shikimisäure-Transformation

4.1 Kenntnisstand

Shikimisäure ist ein wichtiges Zwischenprodukt im Shikimisäureweg, einem Biosyntheseweg, mit dem Pflanzen und Mikroorganismen neben Folaten unter anderem die für den Menschen essentiellen aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin herstellen. Ausgehend von D-Glucose wird in mehreren Schritten zuerst 3-Dehydrochinasäure und danach Shikimisäure gebildet. Diese wird dann zu Shikimi-3-phosphat und anschließend zu 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat (5-EPS-3-P) umgewandelt, welches weiter zu Chorisminsäure abgebaut werden kann. Hier teilt sich der Weg auf zu den Synthesen der einfachen aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan einerseits, und isoprenoide Chinone und Folate zum anderen. Damit ist der Shikimisäureweg nicht nur für den Proteinaufbau wichtig, sondern auch für die Biosynthese der Cumarine und Flavonoide. ^[22]

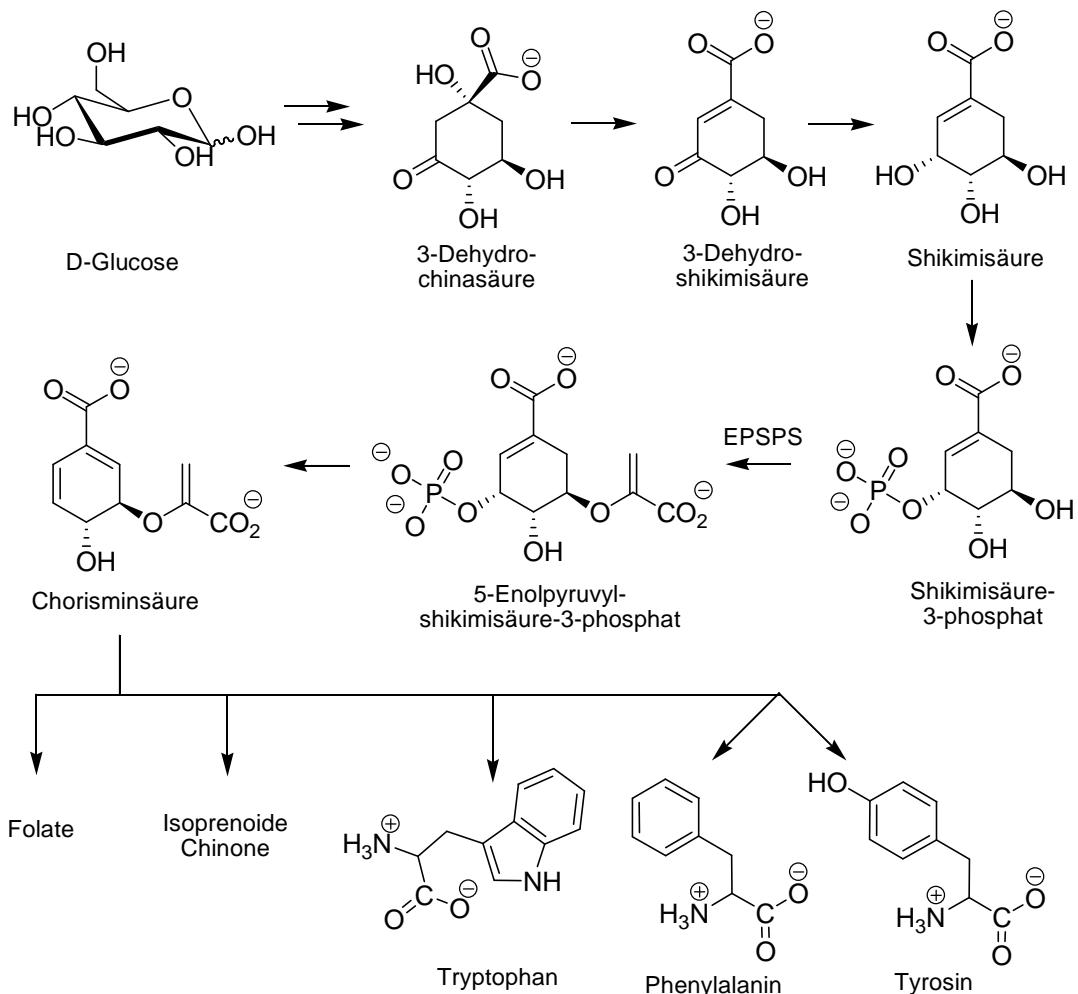


Abbildung 20: Shikimisäureweg

Da der für Pflanzen und Mikroorganismen zentrale Shikimisäureweg nicht in höheren Lebewesen wie Säugetieren und somit auch nicht im Menschen stattfindet, sind Mittel, die wirksam darin eingreifen bzw. ihn hemmen, ein interessantes Ziel für die Entwicklung einer Vielzahl von Herbiziden, Antibiotika und Virustatika.^[23]

4.1.1 Glyphosat

Ein bekanntes Beispiel ist der Wirkstoff Glyphosat (**B**) aus dem Totalherbizid Roundup® der Firma Monsanto. Dieser greift gezielt in den Shikimisäureweg ein und blockiert das Enzym 5-Enolpyruvylshikimisäure-3-phosphat (EPSP)-Synthase, wodurch der Shikimisäureweg blockiert wird. Durch das dadurch bedingte Fehlen der aromatischen Aminosäuren wird der Proteinaufbau unterbrochen und die Pflanze stirbt nach 3-7 Tagen ab.^[24]

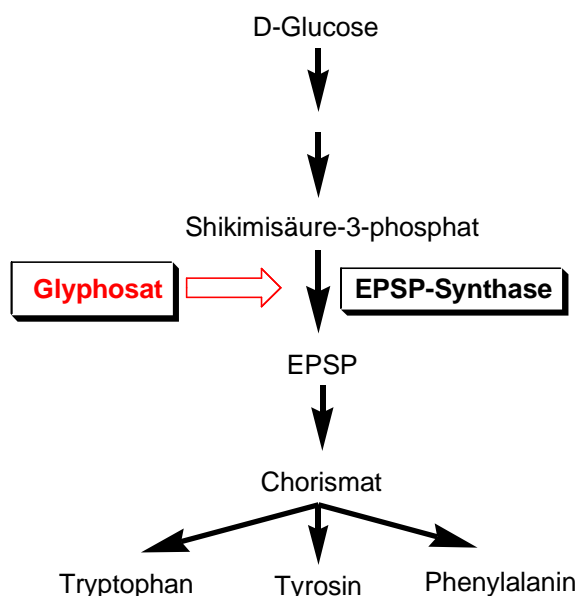


Abbildung 21: Wirkungsweise von Glyphosat

Da das Enzym EPSPS nicht in höher entwickelten Tieren vorkommt, ist Glyphosat für sie nicht schädlich (für Menschen beträgt $LD_{50} = 4300$ mg/kg). Glyphosat wird von Bodenbakterien metabolisiert, d.h. es ist am Boden nicht wirksam und damit relativ umweltfreundlich.

Totalherbizide töten unspezifisch viele Pflanzenarten, d.h. Glyphosat ist für fast alle Pflanzen toxisch. Parallel dazu wird von der Firma Monsanto genverändertes Saatgut vertrieben, welches unempfindlich gegen Glyphosat ist. Werden beide Produkte zusammen eingesetzt, können gezielte Spritzungen mit spezifischen Herbiziden reduziert werden, was den Aufwand beim Anbau und damit die Kosten senkt. Allerdings entwickeln sich vermehrt resistente Unkräuter, und ehemalige Nutzpflanzen wie Raps werden genverändert zur Plage, weil sie nicht mehr zu bekämpfen sind, womit das Artengefüge verändert wird.^[25]

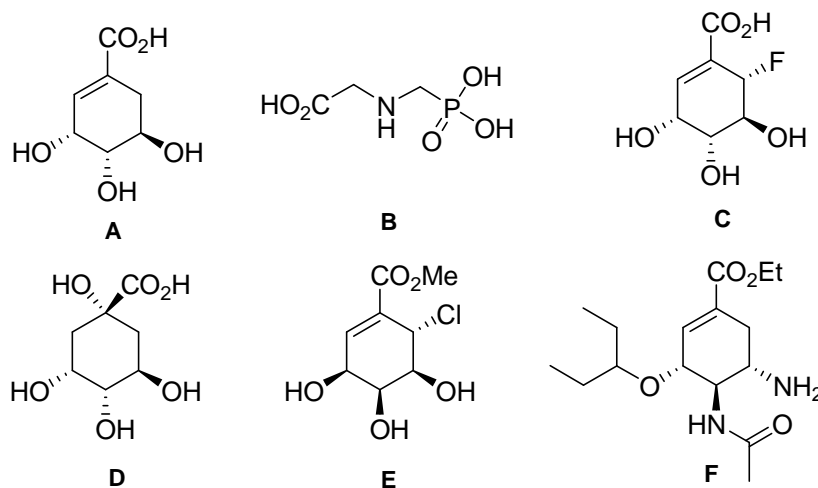


Abbildung 22: Shikimisäure und pharmakologisch relevante Derivate

Im Jahre 1998 konnte gezeigt werden, dass Glyphosat (**B**) das Wachstum von *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmoseerreger), *Plasmodium falciparum* (Malariaerreger) und *Cryptosporidium parvum* hindert.^[26] Damit konnte bewiesen werden, dass der Shikimisäureweg auch in Api-complexa-Parasiten (Malaria) stattfindet, wodurch ein neuer Ansatzpunkt für die Entwicklung von Medikamenten gegen parasitäre Krankheiten wie **Malaria** gefunden worden ist.

Auch Derivate der Shikimisäure selbst sind interessante Ziele für die Entwicklung von Medikamenten. So wurde über die mikrobizide Wirkung von (**6S**)-**6-Fluorshikimisäure** (**C**) berichtet.^[27] Außerdem ist das Gerüst 4-*epi*-Shikimisäure in einigen Naturstoffen mit interessanten biologischen Eigenschaften vorhanden, wie z.B. (**6S**)-**6-Chlorshikimisäuremethylester** (**Pericosine A**) (**E**), einem Naturstoff aus *Periconia byssoïd* mit Antitumoraktivität.^[28]

4.1.2 Oseltamivir

Durch den Ausbruch der Vogelgrippe (*avian influenza*) und die Gefahr der Übertragung auf den Menschen ist das Medikament Oseltamivir (unter dem Namen Tamiflu[®] von der Firma Hoffmann La-Roche im Handel) in den Blickpunkt der Medien gerückt. Bei Oseltamivir handelt es sich um ein Shikimisäurederivat, das momentan ausgehend von Shikimisäure (**A**) oder Chinensäure (**D**) hergestellt wird.

Oseltamivir (**F**) ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der Neuraminidase-Hemmer und neben Zanamivir ein wirksames Mittel gegen die echte, durch Influenza-A- oder Influenza-B-Viren ausgelöste humane Virusgrippe. Im Gegensatz zu Zanamivir ist es aber oral einsetzbar. Die Wirkungsweise wird im Folgenden dargestellt:

Bei der viralen Infektion einer Zelle dringt das Virus mit Hilfe des Glycoproteins Häm-agglutinin, das sich auf der Virusoberfläche befindet, in die Zelle ein, wo es repliziert wird. Die

neu entstandenen Tochtervirionen (noch nicht vollständig eingehüllte Viren) umhüllen sich beim Austritt aus der Wirtszelle mit einem Teil der Zellmembran und sind durch die auf der Zellwand befindliche **Sialinsäure** daran gebunden. Normalerweise wird diese Verbindung durch das auf der Virusoberfläche vorhandene Enzym **Neuraminidase** gespalten, damit das Virus vollständig freigesetzt werden kann und keine Verklumpung durch Sialinsäure erfolgt. An dieser Stelle greift Oseltamivir ein, indem es selektiv das Enzym Neuraminidase blockiert und so das Abspalten des Virus von der Zellemembran und damit seine Verbreitung im Körper verhindert.^[29]

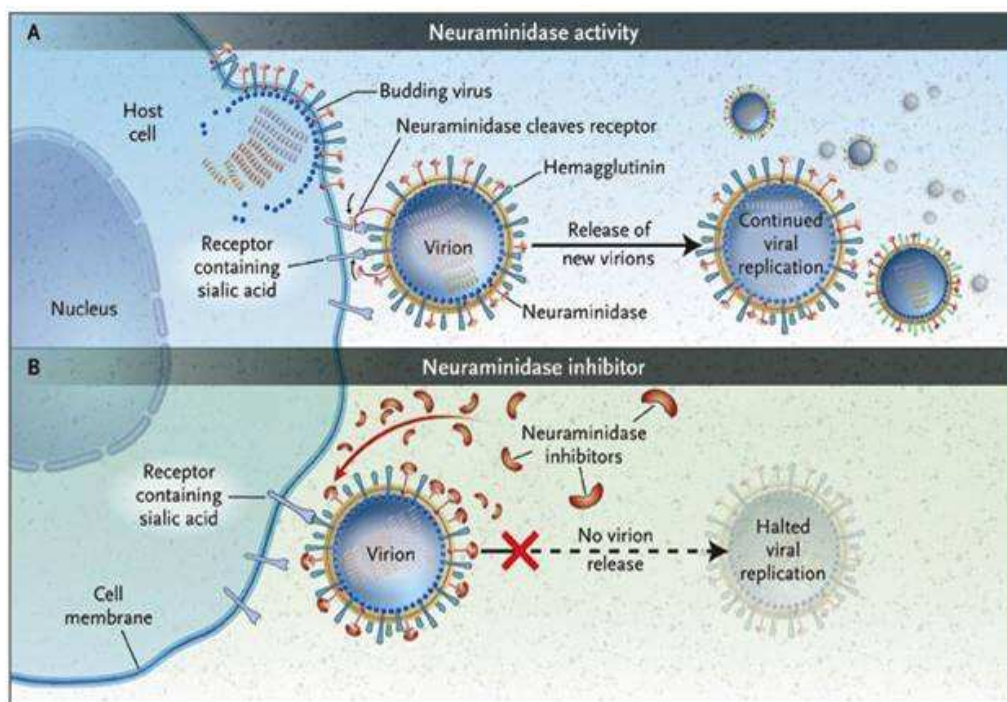


Abbildung 23: Funktion der Neuraminidase und deren Hemmung (Quelle www.fluwikie.com, November 2006)

Oseltamivir gehört folglich zur Gruppe der Virustatika und ist in der Lage, die Dauer einer Grippeinfektion zu vermindern und Symptome zu lindern, jedoch nicht die Grippe zu heilen.

Nach Angaben von Roche ist Oseltamivir (Tamiflu®) möglicherweise gegen die Vogelgrippe (*avian influenza* Virus), die vor allem in Ostasien grassiert, wirksam. In vorklinischen Prüfungen sei Oseltamivir (Tamiflu®) bei einem breiten Spektrum von Grippevirus-Stämmen getestet worden, wobei derzeit die klinischen Daten dafür fehlen.^[30] Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat zur Verhinderung einer von ihr befürchteten Influenza-Pandemie durch das Vogelgrippe-Virus H5N1 allen Staaten geraten, so große Mengen des Mittels vorrätig zu halten, um 25 Prozent der Bevölkerung versorgen zu können. Das Grippemittel ist möglicherweise geeignet, die Zeit bis zur Entwicklung eines Impfstoffs zu überbrücken.^[31]

Oseltamivir wird momentan in 9 Stufen ausgehend von Shikimisäure (A) oder Chinasäure (D) hergestellt (s. Abbildung 24).^[32]

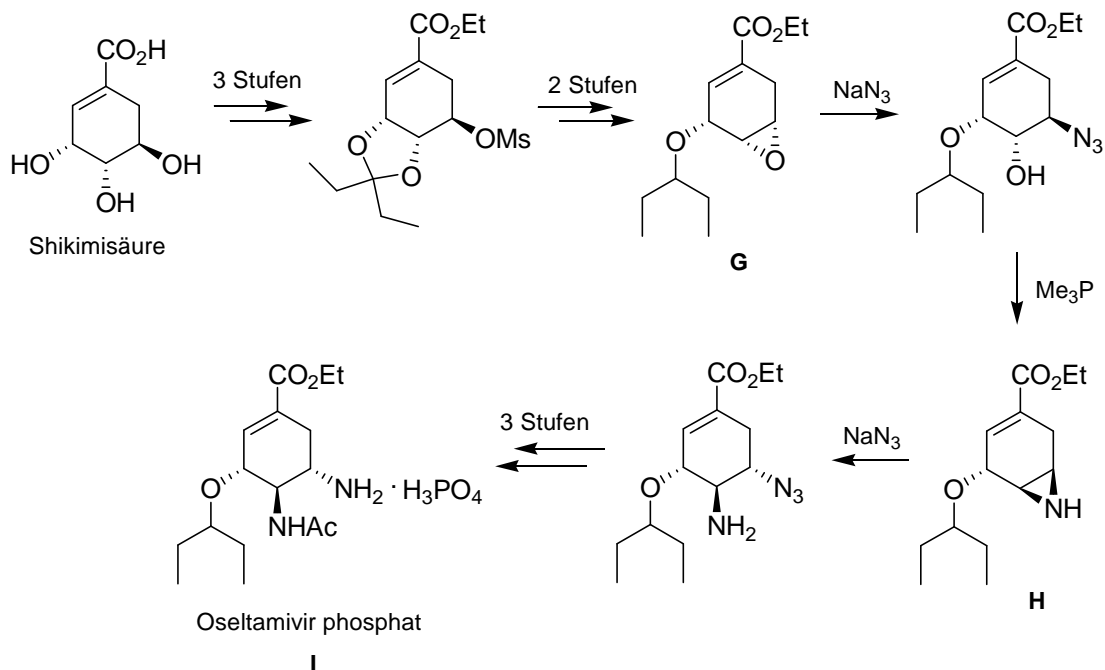


Abbildung 24: Industrielle Herstellung von Tamiflu® (I)

Diese Syntheseroute hat allerdings zwei Nachteile:

1. Sie geht von Shikimisäure aus, einem begrenzt verfügbaren Naturstoff. Shikimisäure ist in größeren Mengen (5-10%) im echten Sternanis (*illicum verum*) enthalten, woraus es für die industrielle Gewinnung zur späteren Umsetzung zu Tamiflu extrahiert wird. Die große Nachfrage nach Tamiflu infolge des Ausbruchs der Vogelgrippe hat zu einem starken Anstieg des Weltmarktpreises für Sternanis geführt und die Produktion ist nicht ausreichend für die benötigte Menge Tamiflu. Deshalb wird vermehrt auf die Gewinnung durch genveränderte Bakterien zurückgegriffen. Die Verfügbarkeit von Shikimisäure ist bisher der Flaschenhals bei der Bereitstellung von Tamiflu in ausreichenden Mengen.^[32]



Abbildung 25: Getrocknete Sternanis-Frucht

2. Zwei Stufen der Synthese bestehen aus potentiell explosiven Aziden, so werden die beiden Aminofunktionen an C4 und C5 mit Natriumazid eingeführt, erst durch Ringöffnung des Epoxides (**G**) und später durch Umsetzen des daraus hervorgehenden Aziridins (**H**) mit Natriumazid.

Inzwischen wurden mehrere Synthesen entwickelt, welche diese Probleme umgehen sollen. Einerseits wurde versucht, das Epoxid (**G**) ohne den Einsatz von Aziden zu aminieren. In dem in Abbildung 26 gezeigten Beispiel wurde dies durch den Einsatz von Allylamin und anschließender Reduktion mit Pd/C durchgeführt. Die zweite Aminofunktion wurde ebenfalls mit Allylamin durch eine Domino –Reaktion eingeführt. Die erzielte Gesamtausbeute übersteigt mit 38% die des azidbasierten Prozesses. Allerdings wird hier immer noch von Shikimisäure ausgegangen.^[33]

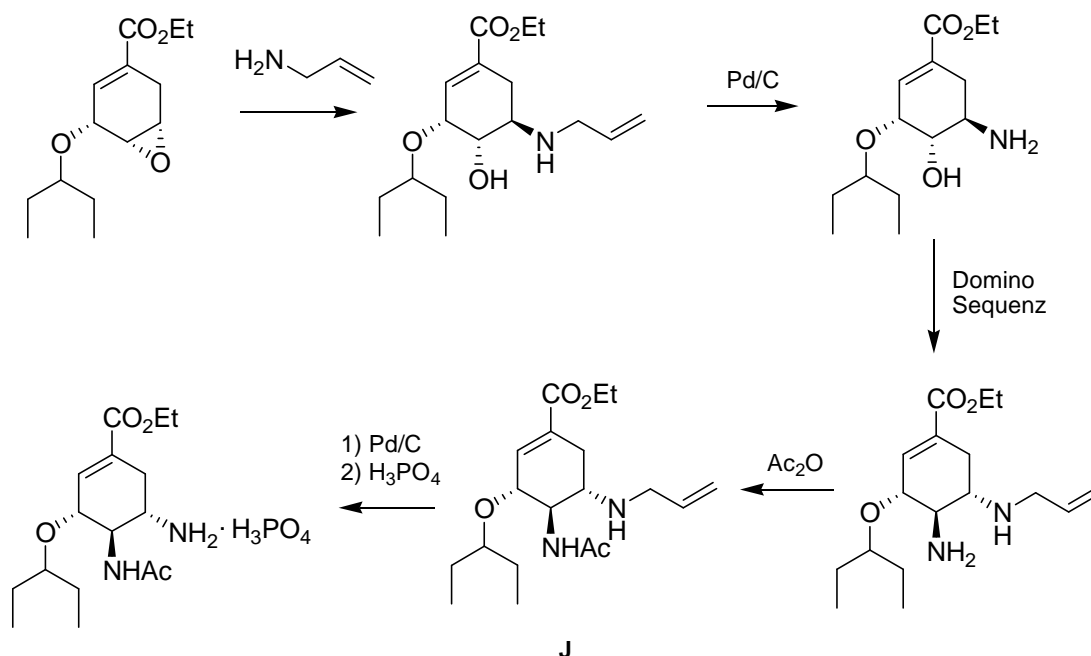


Abbildung 26: Tamiflu-Synthese - Allylamin-Route

Sucht man nach alternativen Syntheserouten, die unabhängig von Shikimisäure sind, so legt das vorhandene Cyclohexensäuregerüst die Anwendung einer Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau nahe. Die Versuche, auf diesem Wege eine effiziente Synthese aufzubauen, sind bisher allerdings häufig an dem Bestreben gescheitert, sowohl die Aminofunktion schon mit dem [4+2]-Ringschluss einzuführen (Enamine und Dienamine sind relativ instabil) als auch die absolute Konfiguration an einem möglichst frühen Punkt der Synthese aufzubauen.^[32]

Kürzlich sind von Corey und Shibasaki zeitgleich zwei neue Synthesewege zur Herstellung von Tamiflu vorgestellt worden.^[34] Die Route von Corey umgeht elegant die oben genannten Probleme und erreicht eine Gesamtausbeute von 28% (was aber nach Angaben der Autoren

noch optimiert werden könne), was in etwa dem Prozess von Hoffmann La-Roche entspricht. Außerdem ist sie lizenzfrei, um die Produktionskosten weiter senken zu können. Die wichtigsten Schritte sollen hier kurz erläutert werden:

Die erste Reaktion ist eine asymmetrische Diels-Alder-Cycloaddition in Gegenwart des aus Prolin abgeleiteten Katalysators (**K**), wodurch die erste stereochemische Information eingefügt wird. Sowohl Ausbeute (97 %) als auch Stereoselektivität (>97 %*ee*) sind exzellent. Anschließende Amidierung und Iodlactamisierung liefern ein Lactam, das anschließend mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt wird (**L**).

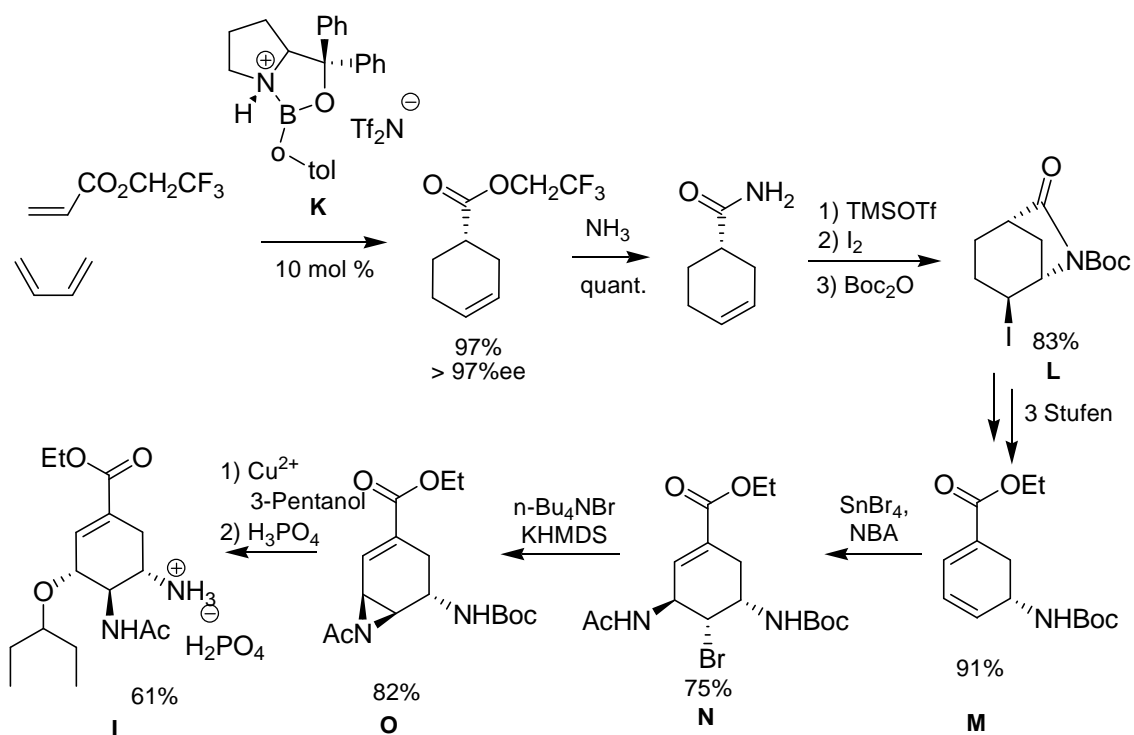


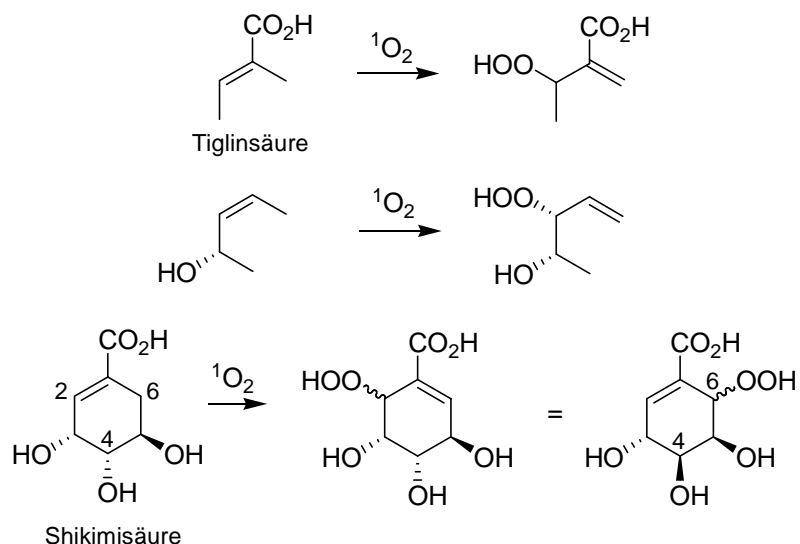
Abbildung 27: Tamiflu-Synthese nach Corey

Das Lactam wird in drei weiteren Stufen zum Dien (**M**) umgesetzt. Im nächsten Schritt wird eine SnBr₄-katalysierte Bromoamidierungs-Reaktion mit N-Bromoacetamid (NBA) durchgeführt, die vollkommen regio- und stereoselektiv verläuft. Das entstandene Bromdiamid (**N**) wird dann durch *in situ* generiertes tetra-*n*-Butylammoniumhexamethyldisilazan (aus *n*-Bu₄NBr und KHMDS) zum N-Acetylaziridin (**O**) umgewandelt und danach durch katalytische Mengen Cu²⁺ mit 3-Pentanol zu (**J**) umgesetzt, welches schließlich mit Phosphorsäure zu Oseltamivir-Phosphat (Tamiflu) (**I**) umgewandelt wird.

All diese Beispiele zeigen, dass effiziente Synthesen von (neuen) Shikimisäurederivaten von großem Interesse sind. Durch die zentrale Rolle des Shikimisäureweges in der Natur gibt es ein großes Potential für mögliche physiologische Wirkungen dieser Derivate wie antibakterielle und Antitumor-Aktivität, oder Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria.

4.2 Aufgabenstellung

Von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wie **Tiglinsäure** ist bekannt, dass sie mit hoher Regioselektivität und nahezu quantitativen Ausbeuten mit Singulett-Sauerstoff reagieren.^[35] Eine ähnliche Reaktion mit Shikimisäure würde nach anschließender Reduktion bedingt durch die Symmetrie von Shikimisäure im Produkt eine Hydroxy-Gruppe ausschließlich an C6 einführen und formal zur Epimerisierung an C4 führen.



Allylalkohole reagieren mit Singulett-Sauerstoff mit hoher Regio- und Diastereoselektivität, allerdings mit 3-4mal niedrigeren Geschwindigkeitskonstanten als die entsprechenden nicht hydroxylierten Alkene.^[35]

Bei einer erfolgreichen **En**-Reaktion von Shikimisäure sollten diese beiden Effekte genutzt werden können, um zusätzlich die Diastereoselektivität in eine Richtung zu lenken, je nachdem ob die Hydroxy-Gruppe an C3 geschützt ist oder nicht.

Es sollte einerseits versucht werden bei einer **En-Reaktion** den Hydroxy-Effekt zu nutzen und so selektiv ein Diastereomer zu erhalten. Weiterhin sollte eine Syntheseroute zu **(6S)-6-Hydroxy-4-epi-shikimisäure** gefunden werden, bei der als Schlüsselschritt eine **[4+2]-Cycloaddition** durch sterische Hinderung des Substrates mit facialer Selektivität durchgeführt wird.

4.3 En-Reaktion

4.3.1 Direkte Photooxygenierung

Aufgrund der hohen Kosten von handelsüblicher Shikimisäure wurde diese nach einer Vorschrift von Grewe und Lorenzen aus Sternanis extrahiert.^{[36],[37]} Bei den vorher üblichen Extraktionsmethoden ist mehrmaliges Umkristallisieren nötig, um Shikimisäure in ausreichender Reinheit zu erhalten, wobei der Großteil der Verunreinigungen des Rohextraktes aus verschiedenen Zuckern besteht. Beim Verfahren von Grewe wird dieser Umstand genutzt und die Carbonsäure Shikimisäure aus dem Rohextrakt mit einem Anionenauscherharz von den Zuckern abgetrennt. So können aus Sternanis zwischen 5 und 14 Gewichtsprozent Shikimisäure erhalten werden.

Zuerst wurde versucht, Shikimisäure unter möglichst einfachen Bedingungen mit Singulett-sauerstoff umzusetzen. Bei der erwarteten En-Reaktion sollte durch das Michael-System die Regioselektivität festgelegt sein, so dass bei einer erfolgreichen Umsetzung ein Hydroperoxid ausschließlich an 2-Position entstehen sollte (s. Kapitel 5.3). Je nachdem, ob die Hydroxy-Gruppe an C3 geschützt ist oder nicht, könnte weiterhin der Hydroxy-Effekt genutzt werden, um die Stereoselektivität in eine Richtung zu lenken.

Durch die Symmetrie des Produktes würde scheinbar das Stereozentrum in 4-Position invertiert, und man würde nach Reduktion (und evtl. Entschützen) 6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure erhalten.

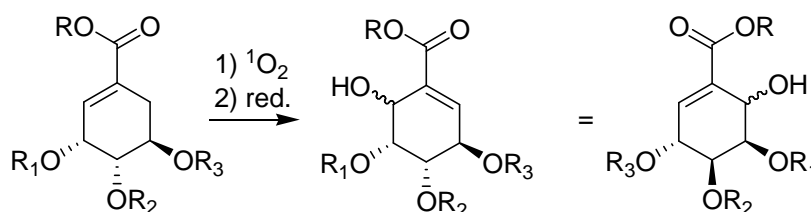


Abbildung 28: Erwartetes Produkt der En-Reaktion

Wie im Folgenden gezeigt wird, ist die Reaktivität aus drei Gründen stark herabgesetzt:

- Shikimisäure ist stark polar und in den meisten organischen Lösungsmitteln (besonders chlorierte, welche günstig für Reaktionen mit Singulett-sauerstoff sind) nicht löslich, nur in Wasser und MeOH, wenig in Aceton und EtOH.
- Im Übergangszustand der En-Reaktion wird ein allylisches Wasserstoffatom abstrahiert. Bei cyclischen Olefinen ist dies aufgrund der Geometrie erschwert,

weshalb Cyclohexenderivate wesentlich langsamer reagieren als acyclische Alkene.

- Das Michael-System reduziert die Elektronendichte der Doppelbindung und deaktiviert sie damit für den elektrophilen Angriff von Singulett-Sauerstoff. Die En-Reaktionen z.B. von Tiglinsäure und Cyclohexensäure mit Singulett-Sauerstoff sind wesentlich langsamer als die der entsprechenden Alkohole.

4.3.1.1 Löslichkeitsproblem

Shikimisäure ist stark polar und nur in Lösungsmitteln wie Wasser oder MeOH löslich. Sie wurde sowohl in fester Phase als dünne Schicht, als auch in diesen Lösungsmitteln mit Bengalrosa als Sensibilisator belichtet. Allerdings konnte auch nach mehreren Tagen Belichtung kein Umsatz festgestellt werden. Es ist möglich, dass die Ursache hierfür die niedrige Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff in diesen Lösungsmitteln einerseits (einige μsec) und die niedrige Reaktivität des Substrates andererseits hierfür verantwortlich waren. Tiglinsäure z.B. wird unter denselben Bedingungen nach 7 h zu 5 % umgesetzt.

Um die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln zu steigern, wurde Shikimisäure **1** zunächst mit MeOH und CSA als Katalysator in den Methylester **2** umgewandelt. Dieser wurde 24 h lang mit Bengalrosa in MeCN belichtet, wobei ebenfalls kein Umsatz festgestellt wurde (miar76).

Der Methylester **2** wurde dann mit DMP (2,2-Dimethoxypropan) und katalytischen Mengen CSA in das Acetonid **3** umgewandelt. Die Reaktion verläuft bei RT und ist nach ca. 20 min abgeschlossen.

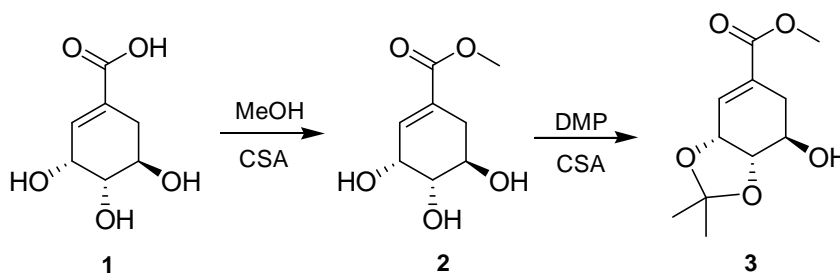


Abbildung 29: Umwandlung von Shikimisäure **1** zum Acetonid **3**

Diese Verbindung ist ausreichend in unpolaren Lösungsmitteln wie z.B. CCl_4 löslich. Die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff ist in diesem Lösungsmittel erheblich höher ($\tau = 59 \text{ msec}$) als z.B. in MeOH, womit eine Reaktion mit höherer Effizienz wahrscheinlicher wird. Überraschenderweise konnte auch hier nach 18 h Belichtung in einer Kinetikapparatur kein Umsatz festgestellt werden. Um unter einfachen Bedingungen längere Belichtungen durchführen zu können (die Kinetikapparatur verwendet eine Hg-Hochdrucklampe, die gekühlt werden muss

und nicht über Nacht betrieben werden kann), wurde daraufhin das Acetonid **3** in einer Polystyrol-Matrix über 7 Tage belichtet (miar86).

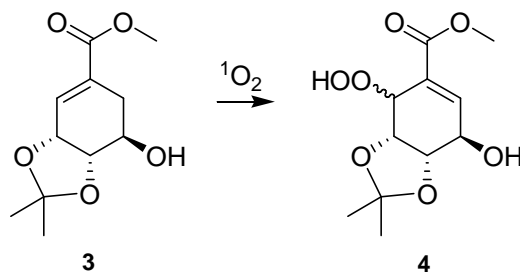


Abbildung 30: Erwartete Reaktion von **3** mit $^1\text{O}_2$

Hierbei wurden 40 % des Substrates zu einem Produkt umgesetzt, bei dem es sich anscheinend um ein Hydroperoxid handelte, was aus dem charakteristischen Peak im ^{13}C -NMR-Spektrum bei ca. 80 ppm interpretiert werden kann. Allerdings sollte bei der erwarteten En-Reaktion das Signal für die Methylengruppe im Produkt nicht mehr zu beobachten sein, was hier jedoch der Fall war (Abbildung 31) (miar120).

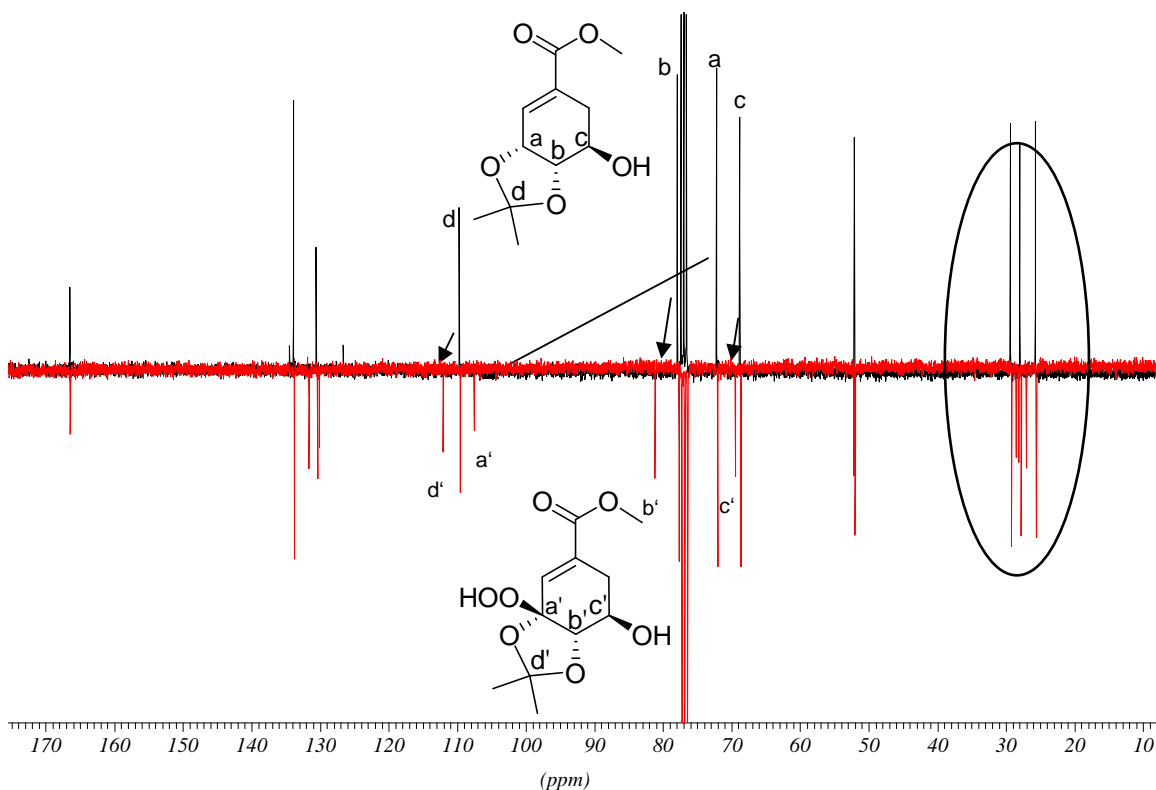


Abbildung 31: Photooxygenierung des Acetonids **3**. Oben das ^{13}C -NMR des Eduktes, unten das Rohspektrum des Belichtung

Nach chromatographischer Aufarbeitung wurde der 3-Dehydroshikimisäuremethylester **6** erhalten (miar83b, miar107). Nach genauerer Analyse durch 2D-NMR-Spektroskopie stellte sich

heraus, dass sich bei der Belichtung nicht das erwartete 2-Hydroperoxid **4** sondern die 3-Hydroperoxo-Verbindung **5** gebildet hatte. Bei dem vermeintlichen Signal für den C(OOH)-Kohlenstoff bei 81 ppm handelt es sich um das tieffeld-verschobene Signal von C4, das Signal bei 107 ppm entspricht dem Hydroperoxo-halbacetal C3.

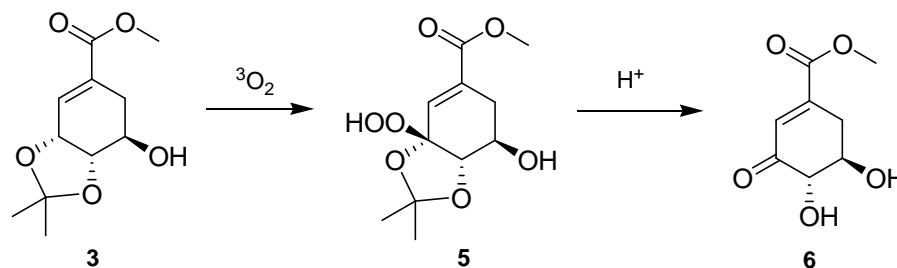


Abbildung 32: Reaktion von **3** mit Tripletsauerstoff

Offensichtlich hat hier eine Reaktion mit Tripletsauerstoff stattgefunden. Unter den sehr kontrollierten Bedingungen bei Belichtungen in der Kinetikapparatur (trockener Sauerstoff, p.a. Lösungsmittel, hohe Strahlungsdichte) sollte der Anteil dieser Reaktion im Vergleich zur Singulett-sauerstoffreaktion relativ klein sein. Unter den Bedingungen der Oxygenierung in der Polymermatrix (niedrigere Strahlungsdichte, Luftsauerstoff) ist anzunehmen, dass der radikalische Oxygenierungsweg wahrscheinlicher ist.

Das allylische Wasserstoffatom am C3-Kohlenstoff kann leicht radikalisch abstrahiert werden, weil das entstehende tertiäre Radikal durch die allylische Doppelbindung gut stabilisiert ist. Es konnte sich so ein Hydroperoxid an C3 bilden. Dieses lagert sich bei der Aufarbeitung durch Chromatographie an Kieselgel um und die Acetonidschutzgruppe wird abgespalten, wobei 3-Dehydroshikimisäuremethylester **6** gebildet wurde.

3-Dehydroshikimisäure ist ebenfalls eine interessante Zielstruktur, die allerdings einfacher und effizienter zu erhalten ist ^[38] z.B. durch Behandlung von Chinasäure (**D**) mit HNO₃. ^[39]

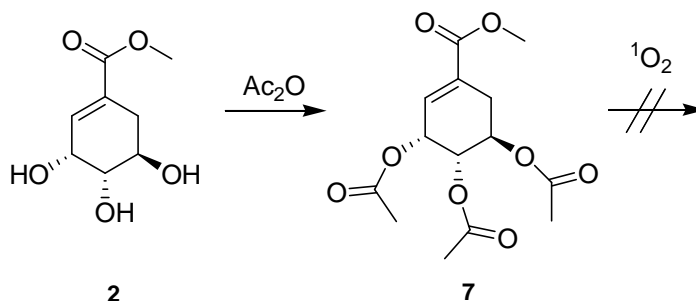


Abbildung 33: Belichtung von **2**

Allylalkohole reagieren mit Singulett-sauerstoff mit hoher Regio- und Diastereoselektivität, allerdings mit 3-4mal niedrigeren Geschwindigkeitskonstanten als die entsprechenden nicht

hydroxylierten Alkene.^[35] Um eine Deaktivierung des Singulett-Sauerstoffs durch die freie OH-Gruppe im Acetonid **3** auszuschließen, wurden alle Hydroxygruppen des Methylesters **2** mit Essigsäureanhydrid / Pyridin verestert. (miar116). Die anschließende Belichtung von **7** in CCl_4 für 18 h war allerdings auch nicht erfolgreich (miar119).

4.3.1.2 Allylständige Wasserstoffatome in cyclischen Alkenen

Cyclische Alkene sind im Allgemeinen wesentlich reaktionsträger gegenüber Singulett-Sauerstoff als acyclische. Der Grund hierfür ist die veränderte Geometrie des Übergangszustandes. Das während des elektrophilen Angriffs des Sauerstoffmoleküls abstrahierte allylische Wasserstoffatom ist durch die Ringgeometrie weiter von einer parallelen Position bezüglich der O-O-Angriffsrichtung entfernt, und seine Position ist im Vergleich zu dem an einer frei rotierenden Methylgruppe stärker festgelegt. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit einer H-Abstraktion beim cyclischen Alken viel niedriger.

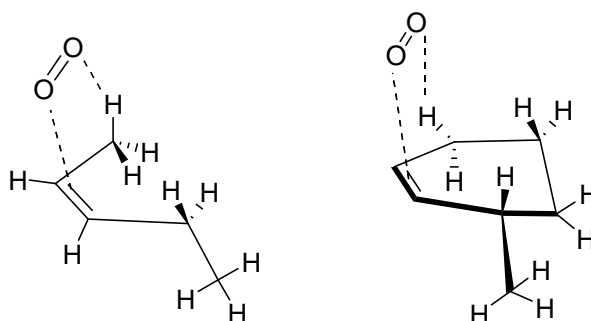


Abbildung 34: Geometrie des abstrahierten Wasserstoffatoms bei acyclische (links) und cyclischen (rechts) Alkenen

Um bevorzugt das allylische Wasserstoffatom an C6 in eine günstigere Konformation zu bringen, wurde die freie Hydroxygruppe des Acetonids **3** mit einer TBS-Gruppe geschützt (miar165). Die sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe sollte als Konformationsanker bevorzugt in equatorialer Konformation stehen und dadurch die benachbarte Methylengruppe an C6 beeinflussen.

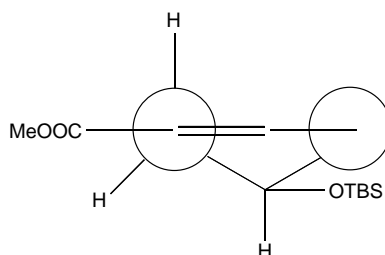


Abbildung 35: Erhoffte bevorzugte Konformation von 8

Dazu wurde das Acetonid **3** in DMF unter Schutzgas mit tert-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von 3 Äquivalenten Imidazol 1 h lang auf 45°C erhitzt. Die anschließende Belichtung von **8** in CCl₄ über 18 h war allerdings auch nicht erfolgreich (miar165a).

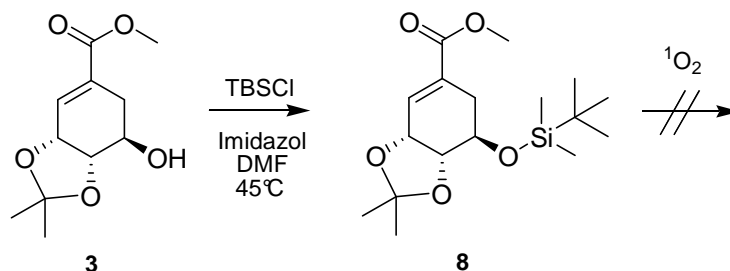


Abbildung 36: Silylierung von **3** und anschließende Photooxygenierung

Quantenmechanische Berechnungen (PM3) zeigten, dass die beiden Konformere sich energetisch kaum unterscheiden (TBS-Ether axial $\Delta H = -203$ kcal/mol und equatorial -200 kcal/mol). Außerdem unterscheidet sich in beiden Konformationen die Geometrie der Methylengruppe an C6 kaum von der des ungeschützten Acetals **3**.

Das ¹H-NMR-Spektrum des Acetonids **3** zeigt nur einen einfachen Signalsatz, d.h. die beiden Konformeren werden schnell ineinander umgewandelt. Im ¹H-NMR des TBS-Ethers **8** kann ein doppelter Signalsatz für die Signale des Cyclohexenringes im Verhältnis 1:0.8 beobachtet werden.

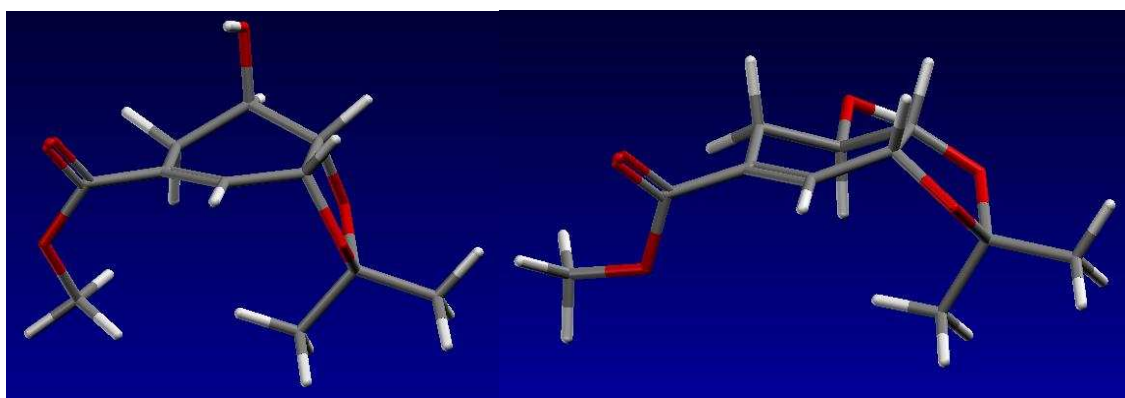


Abbildung 37: Mögliche Konformationen für **3**. Links C5OH axial, rechts equatorial

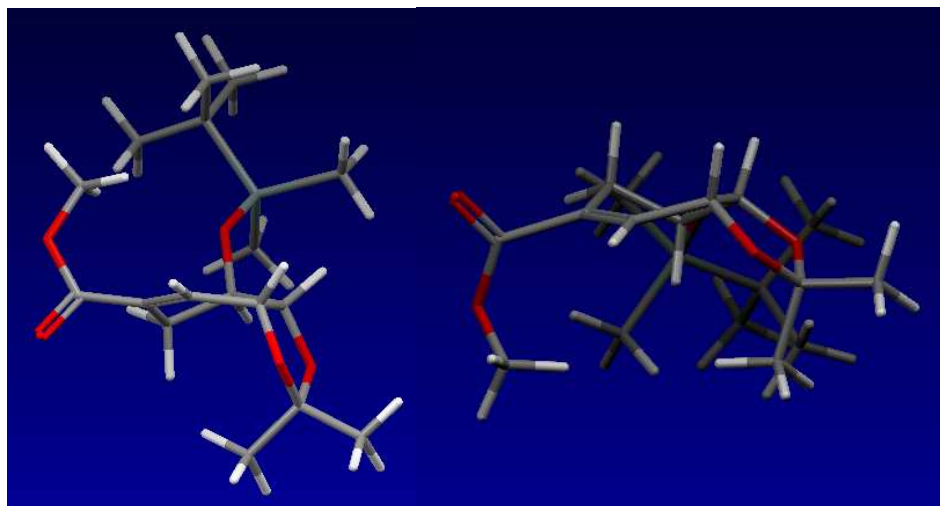


Abbildung 38: Konformere von 8. Links axiale Konf. von TBS, rechts equatorial

Das heißt, beide Konformere liegen im Gleichgewicht miteinander vor, die Geschwindigkeit der Umwandlung ist allerdings langsam auf der NMR-Zeitskala. ($\tau > 1\text{s}$) Der gewünschte Effekt von TBS als Konformationsanker wird hier also bedingt erreicht – wenn auch ohne Erfolg für die Oxygenierungsreaktion.

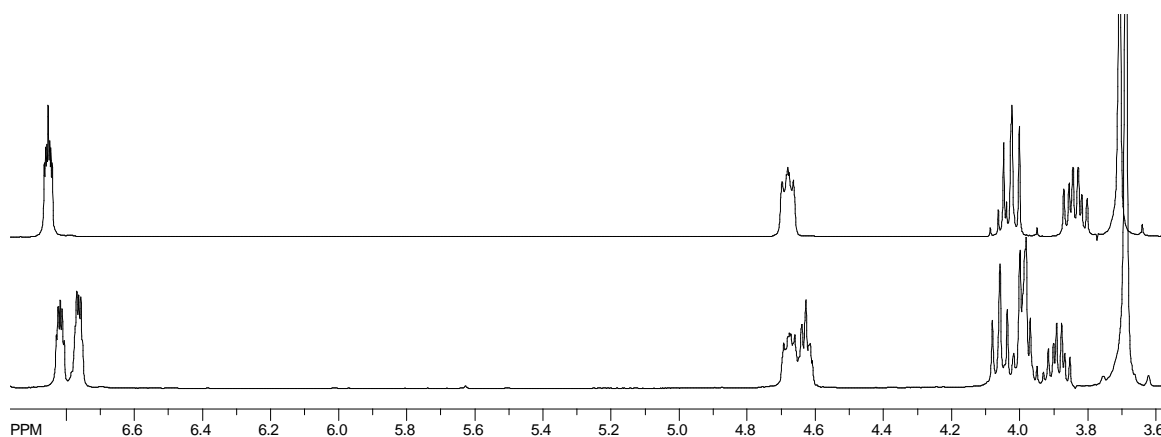


Abbildung 39: ^1H -NMR von 3 (oben) und 8 (unten)

4.3.1.3 Reaktivitätsproblem von Michael-Systemen

Reduktion zum Alkohol

Eine weitere Möglichkeit, die Reaktivität von Shikimisäure gegenüber Singulett-Sauerstoff zu erhöhen, ist eine Veränderung des Michael-Systems. Nahe liegend wäre die **Reduktion der Carbonsäurefunktion** zu einem primären Alkohol. Damit wäre das Michael-System zerstört, die Elektronendichte der C-C-Doppelbindung wäre deutlich erhöht und damit auch die Reaktivität gegenüber dem elektrophilen Angriff von Singulett-Sauerstoff. Um das physikalische Lö-

schen von Singulett-Sauerstoff durch die Hydroxygruppen zu mindern und trotzdem den Hydroxy-Effekt von C3OH zu nutzen, könnte davor selektiv das trans-Diol geschützt werden.

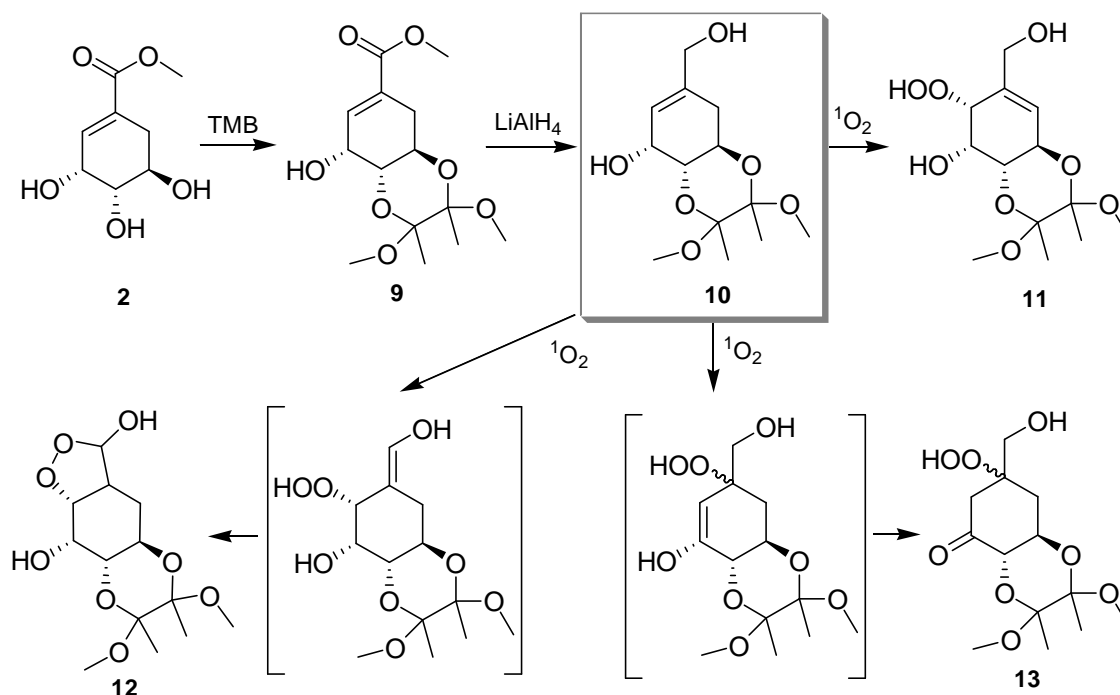


Abbildung 40: Mögliche Produkte der Photooxidation des 4,5-DMB-Shikimialkohols 10

Der große Nachteil dabei wäre, dass mit der Carbonylfunktion auch die Regioselektivität der Oxidation zum großen Teil verloren gehen würde. Damit steigt die Zahl der möglichen Produkte (s. Abbildung 40). Der Hydroxy-Effekt sollte jedoch die Regioselektivität steuern und damit die Produktverteilung zugunsten des Peroxoacetals **12** und des 1-Hydroperoxy-3-dehydrochinasäurederivates **13** verschieben. Beim gewünschten Produkt **11** müsste schließlich die primäre Alkoholfunktion selektiv zur Carbonsäure oxidiert werden. Um trotzdem den Effekt der Reduktion auf die Reaktivität abzusichern, wurde der 4,5-DMB-Shikimisäurealkohol **10** hergestellt.

Dazu wurde Shikimisäuremethylester **2** mit Tetramethoxybutan (TMB), Trimethylorthoformiat und katalytischen Mengen Camphersulfonsäure (CSA) umgesetzt und damit selektiv das trans-Diol an C4 und C5 geschützt.^[40] Anschließend wurde die Esterfunktion mit LiAlH_4 reduziert, um den 4,5-DMB-Shikimialkohol **10** zu geben. Diese Verbindung wurde in CCl_4 mit TTP als Sensibilisator in einer Kinetikapparatur belichtet. Der Sauerstoffverbrauch (1 mmol) war nach 6 h beendet, d.h. der Shikimialkohol ist in relativ kurzer Zeit vollständig abreagiert. Das entstandene Produktgemisch konnte allerdings nicht getrennt werden.

Salzbildung

Die Reaktivität von α,β -ungesättigten Carbonsäuren kann auch durch **Salzbildung** erhöht werden. Durch die zusätzliche Ladung an der Carboxylfunktion wird auch die Elektronendichte in der C-C-Doppelbindung erhöht. Ein Beispiel ist Tiglinsäure: in CCl_4 ist die Geschwindigkeit der En-Reaktion des Phenylethylaminsalzes um den Faktor 2 höher als die des Methylesters (miar183, miar172)

Wird als Gegenion außerdem eine organische Base mit großen unpolaren (Alkyl-)Resten (NBut₃, NOct₃, etc.) verwendet, so kann obendrein die Löslichkeit der stark polaren Carbonsäuren in unpolaren, organische Lösungsmitteln (wie z.B. CCl_4) erhöht werden. Diese Gegebenheit ist aus der Phasentransferkatalyse bekannt und wird unter diesem Aspekt ausführlich in Kapitel 5 behandelt. Das heißt, dies wäre eine Möglichkeit das Problem der Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln (s.o.) zu verringern oder durch Phasentransferkatalyse zu umgehen.

4.3.1.4 Belichtungen der Salze in Lösung

Shikimisäure wurde in heißem EtOH gelöst, mit L-Phenylethylamin umgesetzt und die beim Erkalten ausgefallenen weißen Nadeln abfiltriert. Die Salzbildung lässt sich durch Analyse des ¹H-NMR-Spektrums bestätigen. Die Carboxylfunktion liegt deprotoniert vor, wodurch die Elektronendichte in der C-C-Doppelbindung erhöht ist und das olefinische Wasserstoffatom eine stärkere magnetische Abschirmung erfährt. Das Signal dieses Atoms erscheint im Vergleich zur protonierten Carbonsäure um ca. 0.3 ppm hochfeldverschoben im Spektrum (s. Abbildung 41).

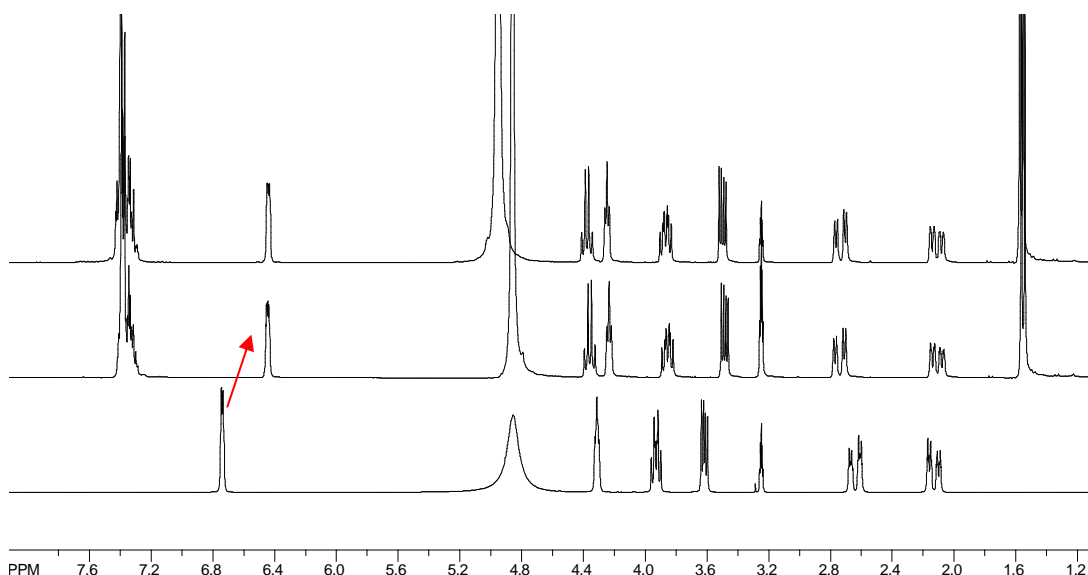


Abbildung 41: Shikimisäure Phenylethylaminsalz. Unten Shikimisäure, Mitte Phenylethylaminsalz 14, oben 14 nach der Belichtung

Allerdings ist das Salz **14** entgegen der Erwartung in Lösungsmitteln, die unpolarer sind als MeOH, schlecht löslich und wurde daraufhin 3 Tage lang in MeOH mit Bengalrosa als Sensibilisator belichtet (miar202). Das NMR zeigte nach der Belichtung keine Veränderung.

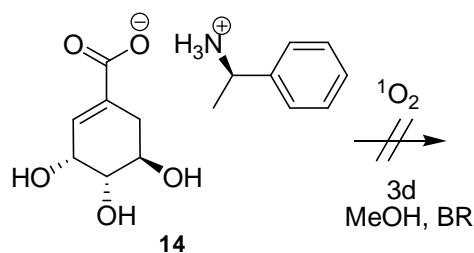


Abbildung 42: Belichtung des Phenylethylaminsalzes **14** von Shikimisäure in MeOH

Um die Löslichkeit weiter zu erhöhen, wurde vor dem Ausfällen mit der Base das 3,4-cis-Diol als Acetonid geschützt. Dazu wurde Shikimisäure in Aceton aufgenommen, katalytische Mengen pTSA zugefügt und die Lösung bei RT gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Dann wurde L-Phenylethylamin zugegeben, woraufhin L-Phenylethylammonium-(3,4-isopropylidendioxy)-shikimat **16** in Form von farblosen Nadeln ausfiel (miar214).

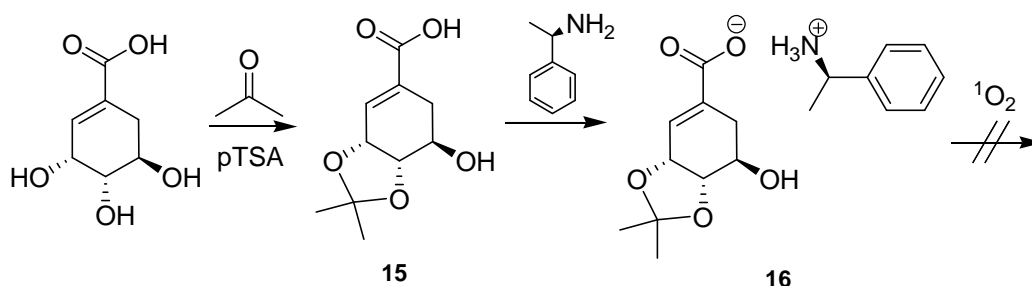


Abbildung 43: Herstellung und Belichtung von **16**

Die Löslichkeit dieses Salzes **16** ist etwas besser als die von **14**. Es löst sich nicht in CHCl_3 , schlecht in Aceton und Acetonitril. Es wurde ebenfalls 3 Tage lang in MeOH belichtet, wonach das NMR aber ebenfalls keine Änderung zeigte, also kein Umsatz stattgefunden hat (miar217),(miar214).

Das Kaliumsalz der Tiglinsäure zeigt bei gleicher Konzentration nach 7 h Belichtung in Wasser mit Bengalrosa als Sensibilisator einen Umsatz von 5 % (miar164).

4.3.1.5 Belichtung der Salze in Zweiphasen-Gemischen

Daraufhin wurde versucht, die Reaktion in einer Phasentransferkatalyse mit Wasser und CCl_4 durchzuführen. Da Shikimisäure sich bevorzugt in der wässrigen Phase löst, sollte untersucht werden, ob eine organische Base wie Phenylethylamin oder Tetrabutylammonium – die bevorzugt in der organischen Phase löslich sind – in der Lage ist, Shikimisäure an der Grenzflä-

che beider Phasen zur Reaktion zu bringen, wo die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff wesentlich höher ist und Shikimisäure dort oxidiert werden kann.

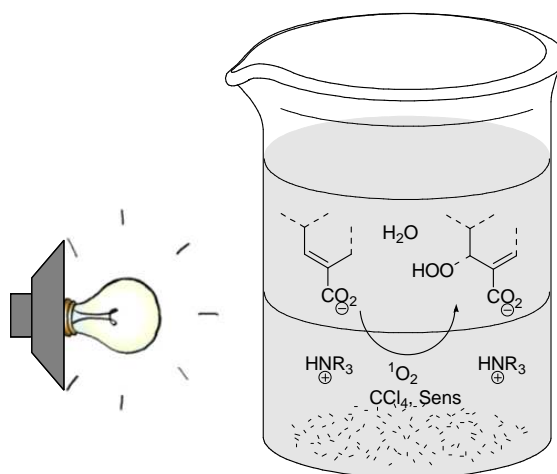


Abbildung 44: Schematische Darstellung der Zweiphasenbelichtung

In der organischen Phase wurde TTP als Sensibilisator gelöst. Das Substrat wurde in Wasser gelöst und das Zweiphasen-Gemisch unter starkem Rühren mit einem Halogenstrahler 18 h lang belichtet. Dies war bei Shikimisäure allerdings weder mit Phenylethylamin noch mit Tetrabutylammonium als Base erfolgreich.

Dieser Versuch wurde später mit der gegenüber Singulett-Sauerstoff wesentlich reaktiveren **Tiglinsäure** wiederholt. Hier betrug der Umsatz bei der Belichtung des Tetrabutylammoniumsalzes unter gleichen Bedingungen nach 7 h weniger als 5 % (miar168). In reinem Wasser, wo die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff wesentlich niedriger ist, betrug der Umsatz unter ähnlichen Bedingungen nach 7 h 5 % (miar164) (s.o.). Bei dieser Versuchsanordnung scheint also die Lichtstreuung der durch das Rühren entstehenden Tröpfchen beider Phasen die effektive Strahlungsdichte in der Probe negativ zu beeinflussen und eventuelle Effekte durch Phasentransfer zu überkompensieren.

Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen wäre die Durchführung der Reaktion in einer **Mikroemulsion**, da hier keine Lichtstreuung zu erwarten ist. Aubry und Mitarbeiter haben Oxidationen mit Singulett-Sauerstoff in Mikroemulsionen durchgeführt, allerdings wird dieser durch die Reaktion von H_2O_2 und Natriummolybdat erzeugt.^[41] Erfolgreiche Photooxygenierungen in Mikroemulsionen sind bisher nicht bekannt.

4.3.1.6 Belichtung der Salze in Festphase

Schließlich wurde versucht Shikimisäuresalze in fester Phase zu belichten. Dazu wurde L-Phenylethylammoniumshikimat **14** 5 Tage lang mit einem Halogenstrahler in Gegenwart von Bengalrosa belichtet. Im NMR konnte nach der Belichtung kein Umsatz festgestellt werden.

Der gleiche Versuch wurde mit Tetrabutylammoniumhydroxyd als Base wiederholt. Überraschenderweise ist hier nach 7 Tagen Belichtung im NMR-Spektrum die Bildung von 10 % eines Produktes zu erkennen (miar149). Zum Vergleich ist das Kaliumsalz der Tiglinsäure bei der Belichtung in fester Phase nach 7 Tagen zu 50 % zum entsprechenden Hydroperoxid umgesetzt.

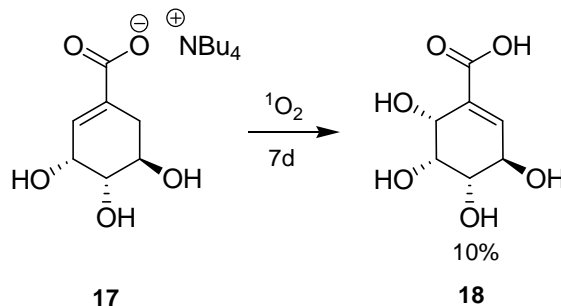


Abbildung 45: Belichtung von Tetrabutylammoniumshikimat 17

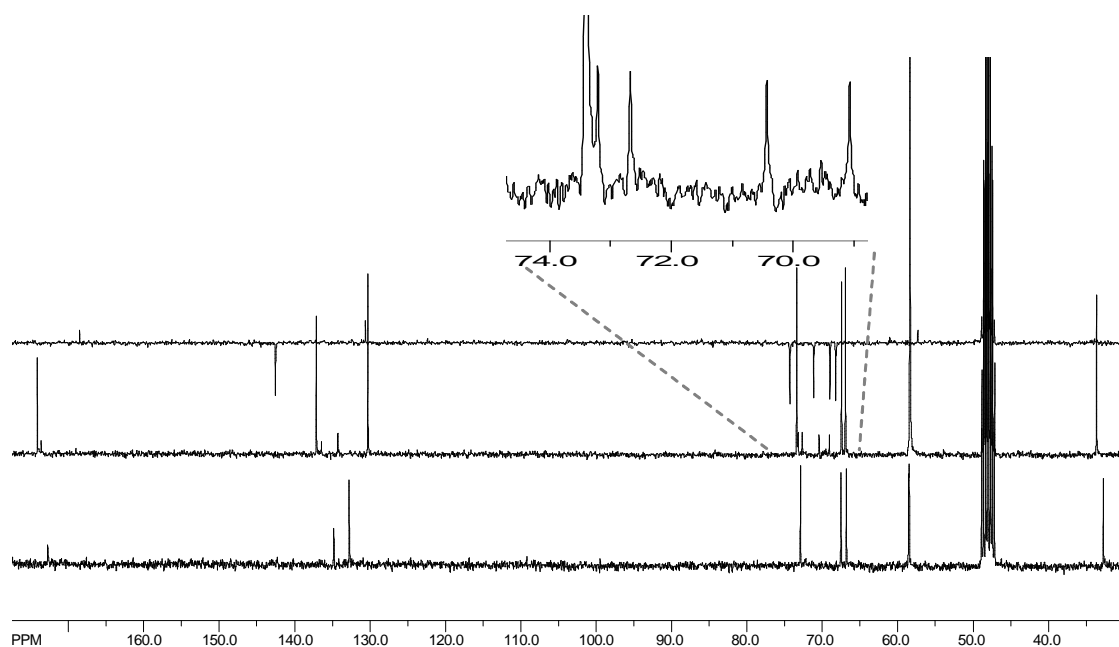


Abbildung 46: Belichtung von Tetrabutylammoniumshikimat 17. Unten das Substrat, in der Mitte das Rohspektrum und oben zum Vergleich 6(S)-Hydroxy-4-*epi*-Shikimisäure 41 (miar333)

In Abbildung 46 ist unten ein Ausschnitt des Spektrums von **Tetrabutylammoniumshikimat 17** abgebildet, darüber (in der Mitte) das Rohspektrum der Belichtung. Deutlich ist zu sehen, dass fast jedes Signal verdoppelt ist, außer das Signal der CH₂-Gruppe bei 34 ppm. Dafür ist ein zusätzliches Signal für eine Hydroxyfunktion bei 74 ppm vorhanden (eine Hydroperoxygruppe wird zwischen 80-88 ppm erwartet). Das spricht dafür, dass die erwartete En-Reaktion eingetreten ist, und durch anschließende Reduktion **6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure** entstanden ist. Außerdem ist vom Produkt nur ein Signalsatz zu sehen, was dafür spricht, dass durch den Hydroxy-Effekt der C3OH-Gruppe mit hoher Diastereoselektivität oxygeniert wurde

und damit (6R)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure vorliegt. Zum Vergleich ist das Spektrum der auf anderem Wege (s. Kapitel 4.4) hergestellten (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure **41** oben in der Abbildung gezeigt.

Die Verschiebung der Signale für Carbonylfunktion und Doppelbindungskohlenstoffe lässt sich durch eine protonierte Carbonsäurefunktion in Substrat und Tetrol **18** erklären. Die Carboxylfunktion der Substrate im Rohspektrum liegt deprotoniert vor. Um zu erklären, warum die Reaktion nur mit dem Tetrabutylammoniumsalz stattgefunden hatte und nicht mit dem Phenylethylaminsalz, bleibt nur zu mutmaßen, dass Phenylethylamin im Kristall Shikimisäure sterisch stärker abschirmt und so einen Angriff von Singulett-Sauerstoff verhindert. Für die präparative Anwendung kommt diese Reaktion mit einer Ausbeute von 10 % nach 7 d Belichtung nicht in Frage.

4.3.2 OBO-Orthoester

Eine weitere Möglichkeit, das Michael-System reversibel zu ändern, ist das Schützen der Carbonsäure als verbrückten Orthoester. Corey hat dazu einen Formalismus entwickelt.^[42] In einer Eintopfsynthese wird hierzu aus 2,2-Bishydroxymethyl-1-propanol 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan **21** hergestellt und mit der Carbonsäure verestert. Die Cyclisierung zum Orthoester erfolgt dann lewissäurekatalysiert, wobei vermutlich die Lewissäure BF_3 an den Ringsauerstoff des Oxetans koordiniert und eine Heterolyse der Oxetan C-O-Bindung durch die Carbonylgruppe induziert. Das entstandene Zwitterion lagert sich schließlich um und gibt den **Tri-oxabicyclooctanorthoester** (OBO). Die Schutzgruppe kann wieder abgespalten werden, indem der Orthoester unter mild sauren Bedingungen (TFA) geöffnet und der entstehende Ester verseift wird.

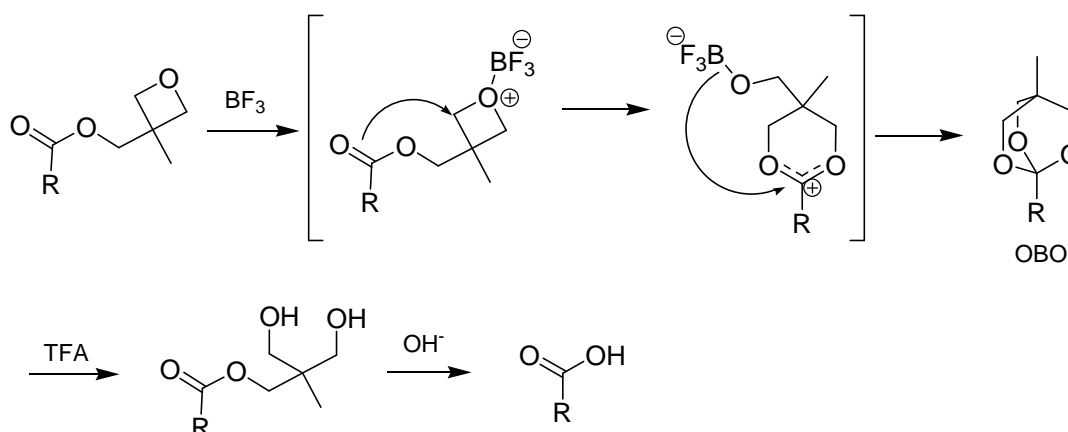


Abbildung 47: Mechanismus der OBO-Bildung und Abspaltung

Die erfolgreiche Cyclisierung des Oxetans zum Orthoester kann sehr gut im $^1\text{H-NMR}$ beobachtet werden. Als Beispiel sind in Abbildung 49 die NMR-Spektren von Substrat und Produkt der Cyclisierung des Tiglinsäure-(3-methyl-3-hydroxymethyloxetanylester) **22** abgebildet (miar227),(miox57).

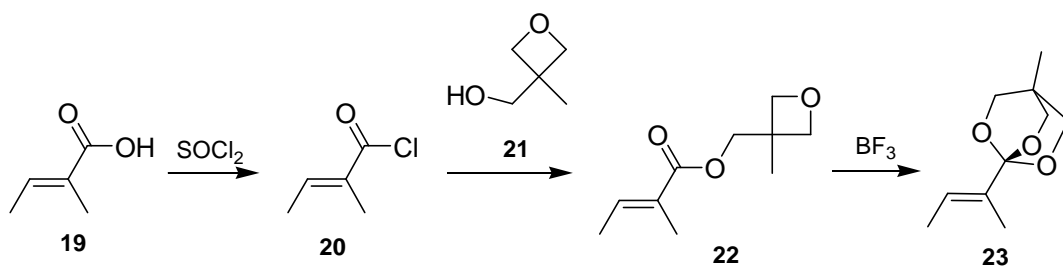


Abbildung 48: Umwandlung von Tiglinsäure **19** zum Orthoester **23**

Die Aufspaltung der Protonen des Vierringes um 4.4 ppm wird bei der Cyclisierung zum symmetrischeren Trioxabicyclooctan (OBO)-Orthoester **23** zu einem Singulett bei ca. 5.2 ppm. Sehr deutlich zu sehen ist hierbei auch der Hochfeldshift des Signals für das olefinische Proton um 0.8 ppm, was dafür spricht, dass es wesentlich weniger entschirmt ist und somit die Doppelbindung elektronenreicher (aktiviert) ist.

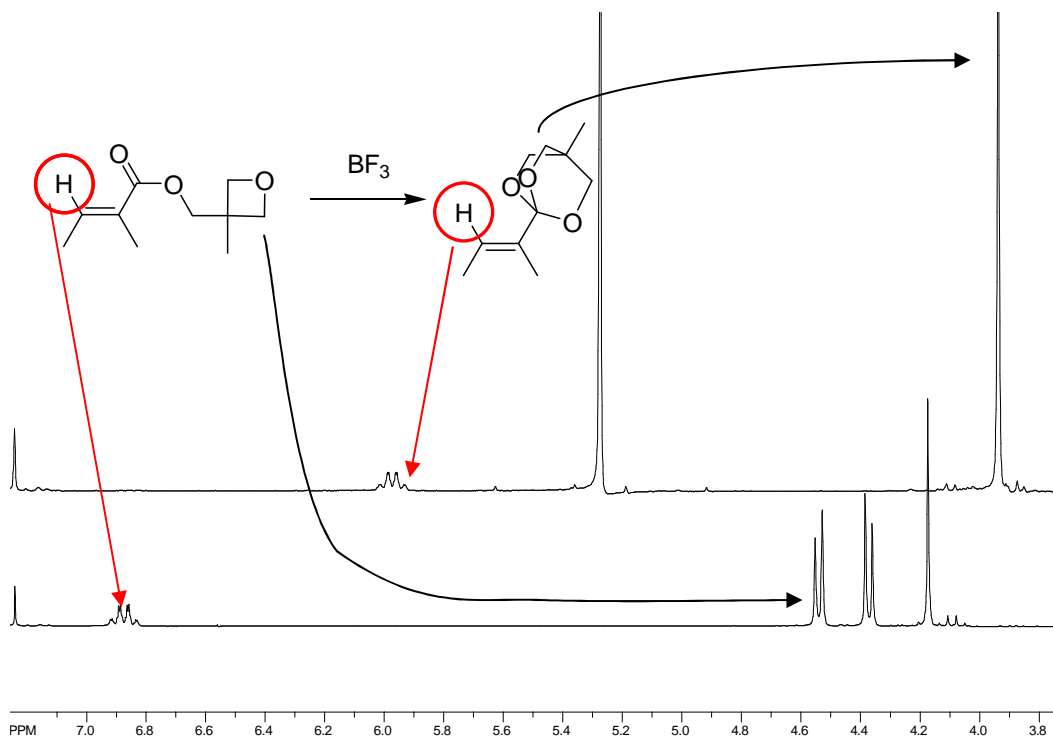


Abbildung 49: Cyclisierung vom Oxetanylester **22** zum OBO Orthoester **23**

Bei der anschließenden Photooxygenierung des OBO-Tiglinsäureorthoesters **23** ist die Reaktionsgeschwindigkeit wie erhofft um den Faktor 2 höher als die des entsprechenden Ethylesters. Leider geht beim Schützen der Carbonsäure als Orthoester mit der Carbonylgruppe auch ihre regioselektivitätssteuernde Funktion verloren – so ist beim Tiglinsäureethylester die Regioselektivität der Oxygenierung α zu β 95:5 und beim Orthoester nur noch 55:45 (miar231).

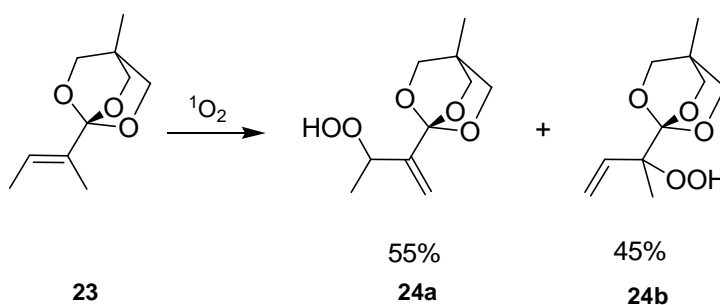


Abbildung 50: Regioselektivität bei der Photooxygenierung des OBO-Tiglinsäureorthoesters **23**

Im Falle einer erfolgreichen En-Reaktion des entsprechenden Shikimisäurederivates wäre dies jedoch unproblematisch, weil beide möglichen Produkte (6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure und 3-Dehydrochinasäure) interessante Zielstrukturen darstellen.^[28]

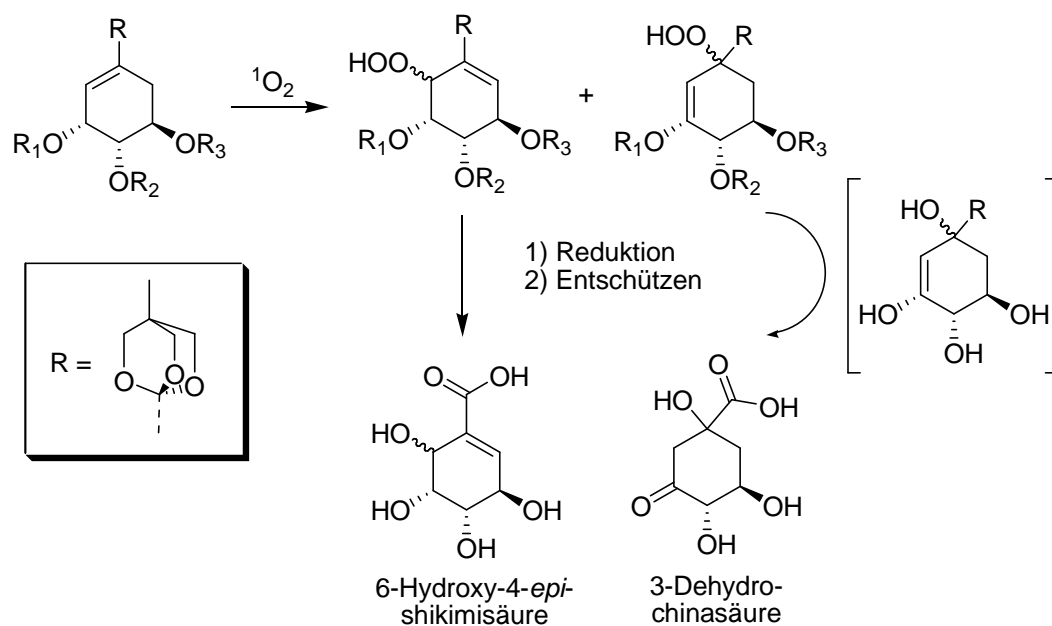


Abbildung 51: Mögliche Produkte der Oxygenierung von OBO-Shikimisäure

Je nachdem, ob die OH-Gruppe an C-3 ungeschützt ist (also $R_1 = H$) oder nicht, könnte der Hydroxy-Effekt genutzt werden, um erstens durch die Regioselektivität die Produktverteilung zugunsten der 6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure zu verschieben, und zweitens durch die Diastereoselektivität bevorzugt (6R)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure zu bilden. Dies wäre eine interessante Ergänzung zu der in Kapitel 4.4 vorgestellten Synthese von (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure.

Nach dem Reduktionsschritt sollte die Trennung der Dehydrochinasäure vom Shikimisäurederivat relativ einfach sein, hierzu kann ggf. die Carbonylfunktion derivatisiert werden. Die Veresterung durch Umesterung des Methylesters **3** mit $Ti(OiPr)_4$ war nicht erfolgreich (miar173,miar291), wahrscheinlich, weil das Titanreagenz von den *cis*-ständigen Sauerstoffatomen des Acetals komplexiert wird.

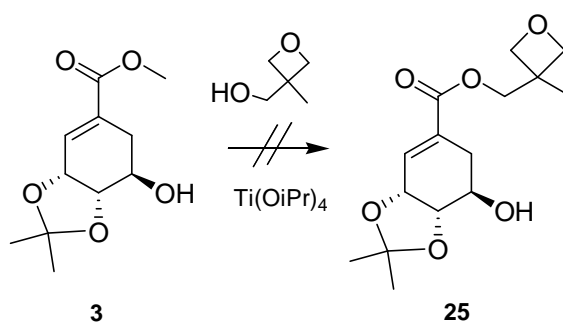


Abbildung 52: Versuchte Umesterung mit $Ti(OiPr)_4$

Die 3,4- und 4,5-geschützten Shikimisäure-(3-Methyloxetan-3-yl)-methylester **25** und **27** wurden daher wie folgt dargestellt:

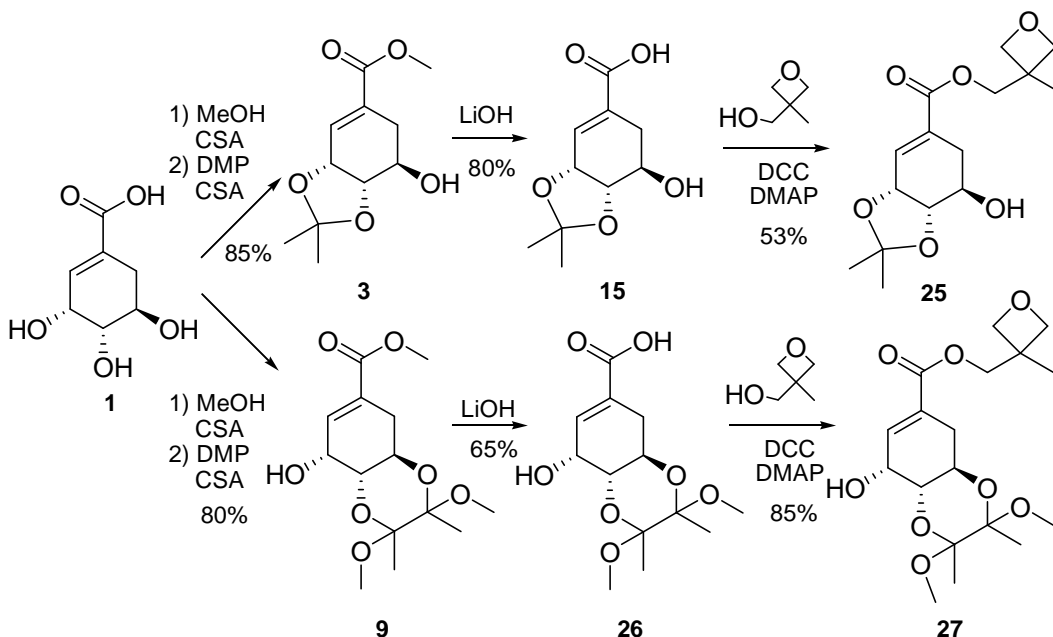


Abbildung 53: Syntheserouten zu **25** und **27**

Zuerst wurde Shikimisäure mit MeOH und katalytischen Mengen CSA in den Methylester **2** verwandelt. Um selektiv das 3,4-*cis*-Diol und damit die C3OH-Gruppe zu schützen, wurde ein Teil mit DMP in Anwesenheit von CSA zu **3** umgesetzt. Der andere Teil des Methylesters wurde mit TMB zu **9** umgesetzt, um selektiv das 4,5-*trans*-Diol zu schützen und die Hydroxygruppe an C3 ungeschützt zu lassen. Beide Ester wurden anschließend mit LiOH verseift, und die resultierenden Carbonsäuren **15** und **26** mit DCC, katalytischen Mengen DMAP und 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan **21** zu den Estern **25** und **27** umgesetzt.

Die erfolgreiche Veresterung von 4,5-BBD-Shikimisäure **26** zum Oxetanylester **27** konnte im $^1\text{H-NMR}$ an einem Tieffeldshift der Methylengruppe des Oxetans um 0.3 ppm beobachtet werden (miar342b). Dass es sich hierbei nicht um ein Gemisch von Oxetanalkohol **21** und der 4,5-geschützten Shikimisäure **27** handelt, konnte durch ein 2D-HMBC-NMR-Experiment bestätigt werden: das Carbonylkohlenstoffatom zeigt eine Long-Range-Kopplung zur Methylengruppe des Oxetanylrestes.

Dieselbe Verschiebung der Methylengruppe konnte ebenfalls im $^1\text{H-NMR}$ des 3,4-(Isopropylidendioxy)shikimisäureoxetanesters **25** beobachtet werden.

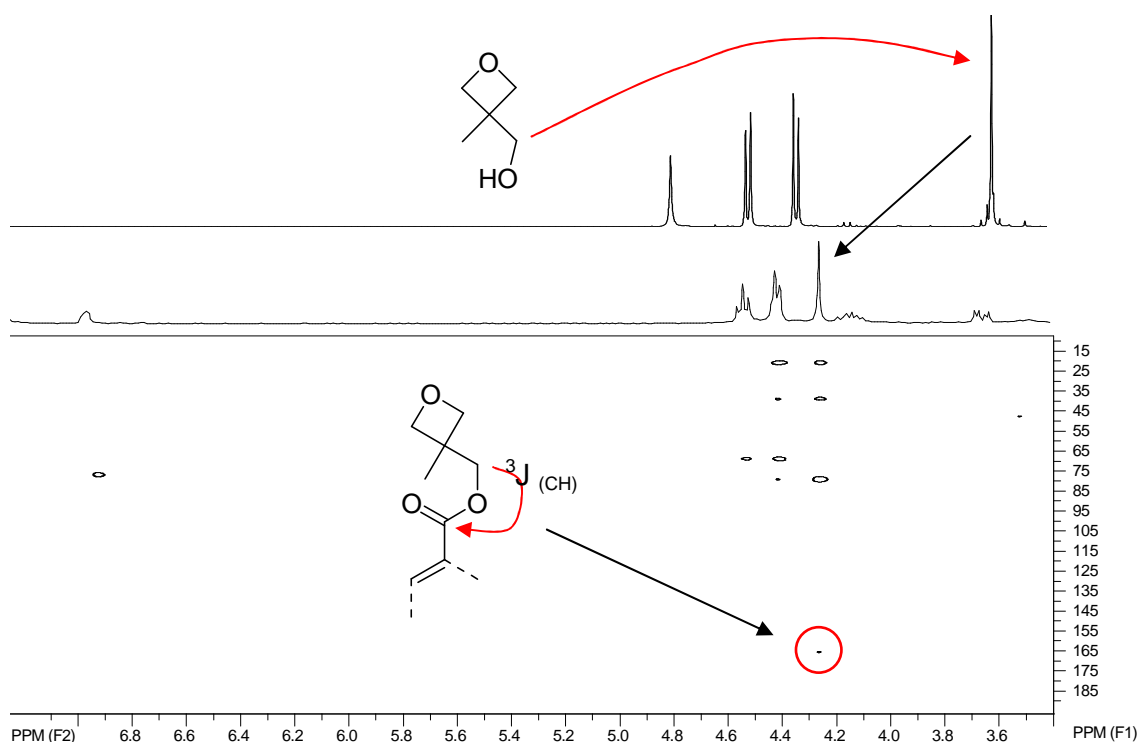


Abbildung 54: 2D-HMBC-NMR des 4,5-DMB-shikimisäureoxetanylestere **27, oben zum Vergleich der freie Alkohol **21****

Die Struktur des 4,5-DMB-Shikimisäureoxetanylestere **27** wurde weiterhin durch Einkristallstrukturanalyse abgesichert (s. Abbildung 55).

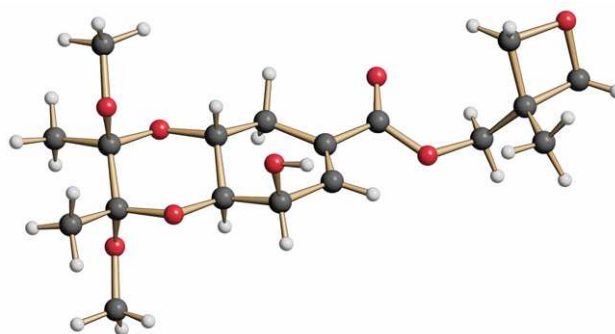


Abbildung 55: Kristallstruktur von **27**

In beiden Fällen war allerdings die darauf folgende Cyclisierung mit BF_3 nicht erfolgreich. Beide Reaktionen wurden per DC und NMR verfolgt: der 4,5-DMB-Shikimisäure-(dimethyloxetanyl)ester **27** reagierte nach 18 h bei 0°C gar nicht, und beim 3,4-(Isopropylidendioxy)shikimisäureoxetanylestere **25** fand offensichtlich eine Öffnung des Oxetanringes statt, allerdings führte sie nicht zur Bildung des OBO-Orthoesters, sondern es fand scheinbar eine intermolekulare Reaktion statt.

In der Literatur gibt es ähnliche Beispiele, in denen diese Cyclisierungsreaktion erfolgreich ist, allerdings findet hier die vorherige Veresterung nicht mit DCC statt (s. Abbildung 56).^[43]

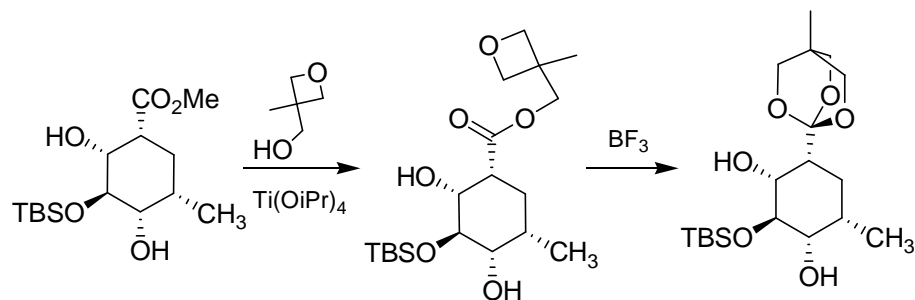


Abbildung 56: Beispiel für erfolgreiche Veresterung und Cyclisierung

Spuren von DCC oder Dicyclohexanharstoff können die Ausbeuten der Umlagerung zu OBO stark beeinträchtigen indem sie BF_3 (3 mol %) komplexieren und dieses dann nicht für die Cyclisierung zur Verfügung steht.^[44]

Mit optimierten Versuchsbedingungen sollte diese Cyclisierung also möglich sein. Leider standen hierzu nicht ausreichende Mengen **25** und **27** zur Verfügung.

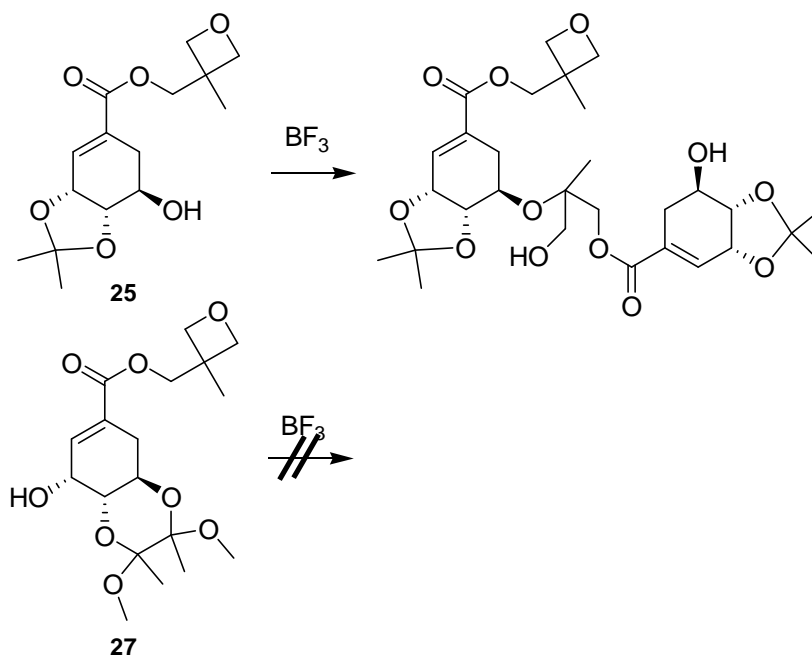


Abbildung 57: Versuchte Cyclisierung von **25** und **27**

4.3.2.1 DMOBO

Die üblichen Bedingungen für die Cyclisierung von 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetanyl-estern zu OBO-Orthoestern sind tiefe Temperaturen (-78 bis 0°C), Reaktionszeiten von 5-12 h und eine vorsichtig eingestellte, niedrige BF_3 -Konzentration (2-5 mol %).

Vor kurzem ist von Giner eine Verbesserung der OBO-Schutzgruppe vorgestellt worden.^[45] Durch Einführen zweier Methylgruppen an den Oxetanring wird der Übergangszustand der Umlagerung zum Bicyclus stabilisiert, was zu einer 85-fach erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit führt (s. Abbildung 58).

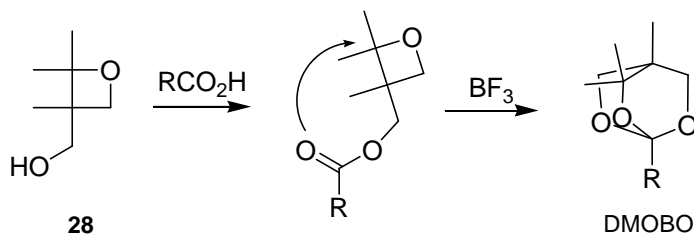


Abbildung 58: Mechanismus der Cyclisierung zu DMOBO

Die Dimethyltrioxabicyclooctan (DMOBO) Gruppe ist außerdem um einen Faktor von 36 stabiler gegen saure Hydrolyse, und die Cyclisierung kann unter einfacheren Bedingungen bei RT durchgeführt werden.

Wipf und Mitarbeiter haben kürzlich eine [3.2.1]-bicyclische Orthoesterschutzgruppe namens ABO^[46] vorgestellt, welche ebenfalls wesentlich schneller als OBO gebildet wird. Der große Nachteil im Vergleich mit [2.2.2]-bicyclischen Orthoestern wie DMOBO ist die intrinsische Chiralität. Wenn nicht ein enantiomerenreines Epoxid eingesetzt wird, so würden im Falle von chiralen Carbonsäuren die Produkte als Diastereomergemische vorliegen, was für die Produktaufbereitung unpraktisch ist (s. Abbildung 59).

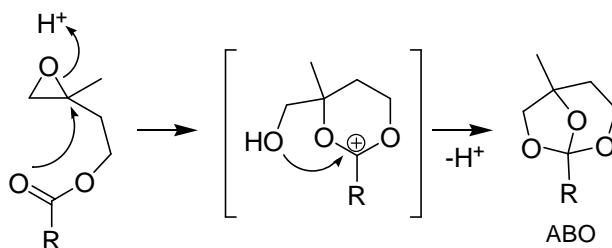


Abbildung 59: Mechanismus der Bildung des ABO-Orthoesters

Bei allen Vorteilen der DMOBO-Schutzgruppe erfolgt jedoch die Herstellung des dimethyl-substituierten Oxetanylalkohols **28** bisher über eine 4-stufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 14 %. Die beiden notwendigen Stufen um 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure erst in den Benzylester und dann TBS-Ether zu verwandeln, um zur hier verwendeten Ausgangsverbindung zu gelangen, sind dabei nicht berücksichtigt.

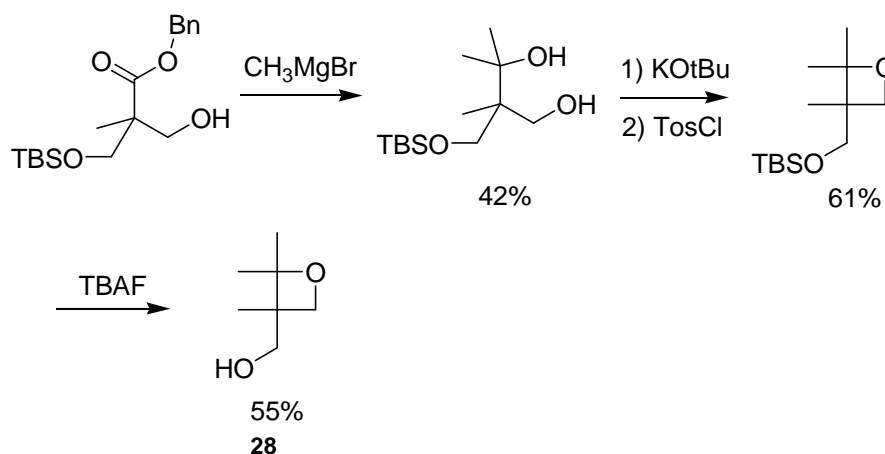


Abbildung 60: Synthese von 3-Hydroxymethyl-2,2,3-trimethyloxetan 28 nach Giner

Als alternative Syntheseroute liegt hier eine photochemische [2+2]-Cycloaddition von Aceton und Methallylalkohol nahe (s. Abbildung 61). Die Ausgangsverbindungen sind strukturell simpel, leicht erhältlich und es wird lediglich eine Reaktionsstufe benötigt.

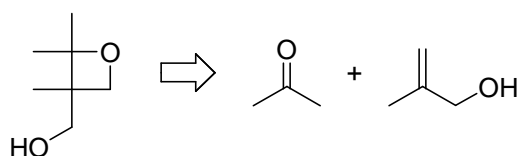


Abbildung 61: Photochemische Synthese von 28

Carless hat die Cycloaddition von Aceton mit Isobuten untersucht.^[47] Die beiden Substrate wurden im Verhältnis 4:1 eingesetzt, wobei Aceton gleichzeitig als Lösungsmittel diente bzw. kein weiteres Lösungsmittel anwesend war. Die Regioselektivität liegt mit 4.5:1 auf Seiten des gewünschten Isomers, und die Produkte konnten per Destillation aufgearbeitet werden. Leider sind in der entsprechenden Publikation keine Ausbeuten angegeben.

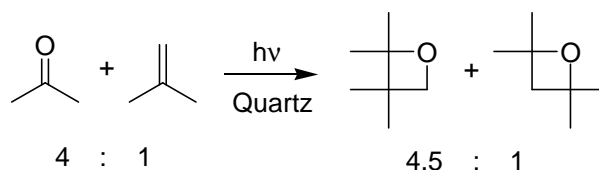


Abbildung 62: Paternò-Büchi-Reaktion von Aceton mit Isobuten (Carless)

Adam hat später die Paternò-Büchi-Reaktion von 2,3-Dimethyl-2-buten-1-ol und Benzophenon untersucht.^[48] Die Regioselektivität liegt hier ebenfalls auf der Seite des gewünschten Isomers, allerdings beträgt die Ausbeute lediglich 14 %.

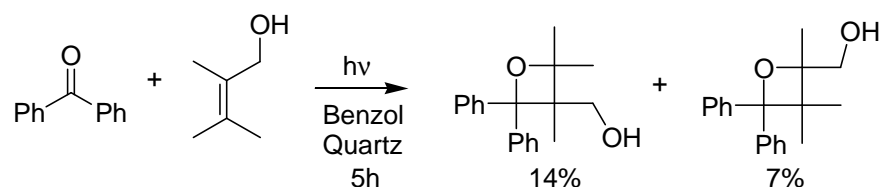


Abbildung 63: Paternò-Büchi-Reaktion von Benzophenon mit 2,3-Dimethyl-2-buten-1-ol (Adam)

Diese Untersuchungen sprechen für eine erfolgreiche Reaktion von Aceton mit Methallylalkohol. Die Verwendung von Benzophenon statt Aceton ist in diesem Fall jedoch ungünstig, weil im Produkt die beiden Phenylreste die Cyclisierung vom Oxetan zum Orthoester sterisch hindern würden.

In eigenen Experimenten wurden Aceton und Methallylalkohol zusammen belichtet, wobei deren Verhältnis, die Konzentration und das Lösungsmittel variiert wurden.

Tabelle 2: Bedingungen der Belichtung

LM (50ml)	Konz. Allylalk.	Verh. Aceton / Methallylalkohol	Dauer	Ausbeute
Aceton	0.4 M	20/1	3d	Spuren
Aceton	1.6 M	5/1	3d	3%
Aceton	8 M	1/1	2d	Spuren
Ethanol	0.6 M	5/1	1d	Spuren
Benzol	0.6 M	4/1	18h	1%
Benzol	0.07 M	10/1	2d	Spuren
Benzol	0.09 M	0.5/1	3d	8%

Die Aufbereitung erfolgte durch Einengen der Lösung unter vermindertem Druck und anschließender Kugelrohrdestillation. Dabei konnte Methallylalkohol nicht vollständig abgetrennt werden, und beide möglichen Isomere der [2+2]-Addition lagen im Verhältnis 1:1 vor. Anschließende Säulenchromatographie lieferte das gewünschte Oxetan **28**. Die größte Ausbeute betrug 8 %, wobei sich das Upscaling als problematisch erwies. Durch Optimierung der Versuchsbedingungen und der Aufbereitung sollten jedoch bessere Ausbeuten möglich sein.

Damit ist der photochemische Weg trotz niedriger Ausbeute konkurrenzfähig zur Syntheseroute von Giner und aller Wahrscheinlichkeit nach noch optimierbar.

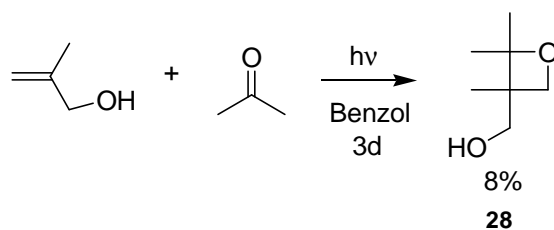


Abbildung 64: Cyclisierung von Aceton mit Methallylalkohol

Um einen störenden Einfluss der Hydroxylgruppe auszuschließen, wurde Methallylalkohol mit TBSCl zum TBS-Ether umgesetzt und anschließend unter ähnlichen Bedingungen mit Aceton belichtet. Es konnten aber auch hier nur Spuren des Cycloadditionsproduktes nachgewiesen werden.

Da nur geringe Mengen 3-Hydroxymethyl-2,2,3-trimethyloxetan **28** zur Verfügung standen, schied die Veresterung mit der Carbonsäure durch Kupplung mit DCC aus, weil hierzu 10 Äquivalente des Alkohols benötigt werden. Daher wurde analog zu einer Vorschrift von Blaskovich^[44] die Veresterung über eine Kupplung des Tosylates des Oxetanalkohols **29** mit dem Caesiumsalz der Carbonsäure versucht. Dazu wurde zuerst der Oxetanalkohol **28** mit Tosylchlorid in das Tosylat **29** umgesetzt (miar335, 338). Als einfaches Modellsubstrat für eine α,β -ungesättigte Carbonsäure wurde zunächst Cyclohexensäure **30** verwendet. Diese wurde mit Cs_2CO_3 in das Caesiumsalz **31** verwandelt und anschließend mit **29** in DMF bei RT zum Ester **32** umgesetzt (miar337, miar340).

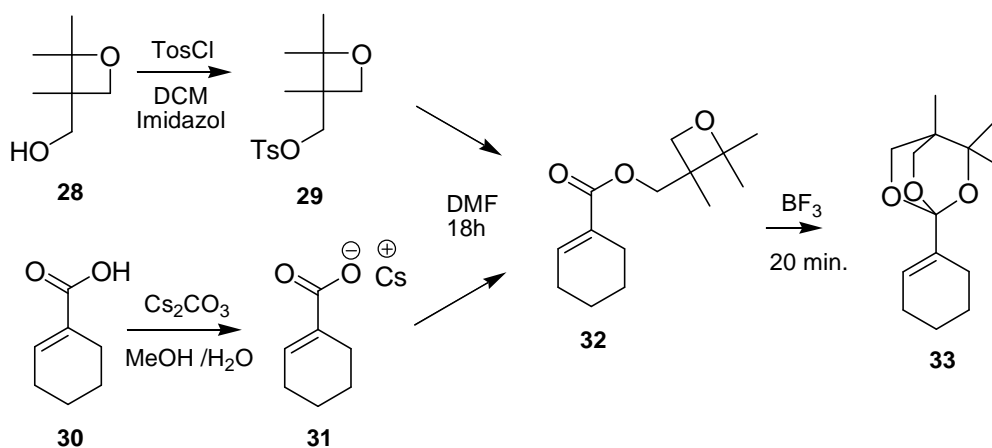


Abbildung 65: Synthese von DMOBO-Cyclohexen 33

Zur Cyclisierung wurde der Oxetanester **32** in DCM gelöst, bei RT mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt und die Reaktion per DC verfolgt. Nach 20 Minuten war kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden und nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 72 mg des DMOBO-Orthoesters **33** erhalten werden (miar340b). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deutlich der Hochfeldshift des olefi-

nischen Wasserstoffatoms zu beobachten, was darauf hinweist, dass die Cyclisierung stattgefunden hat (s. Abbildung 66).

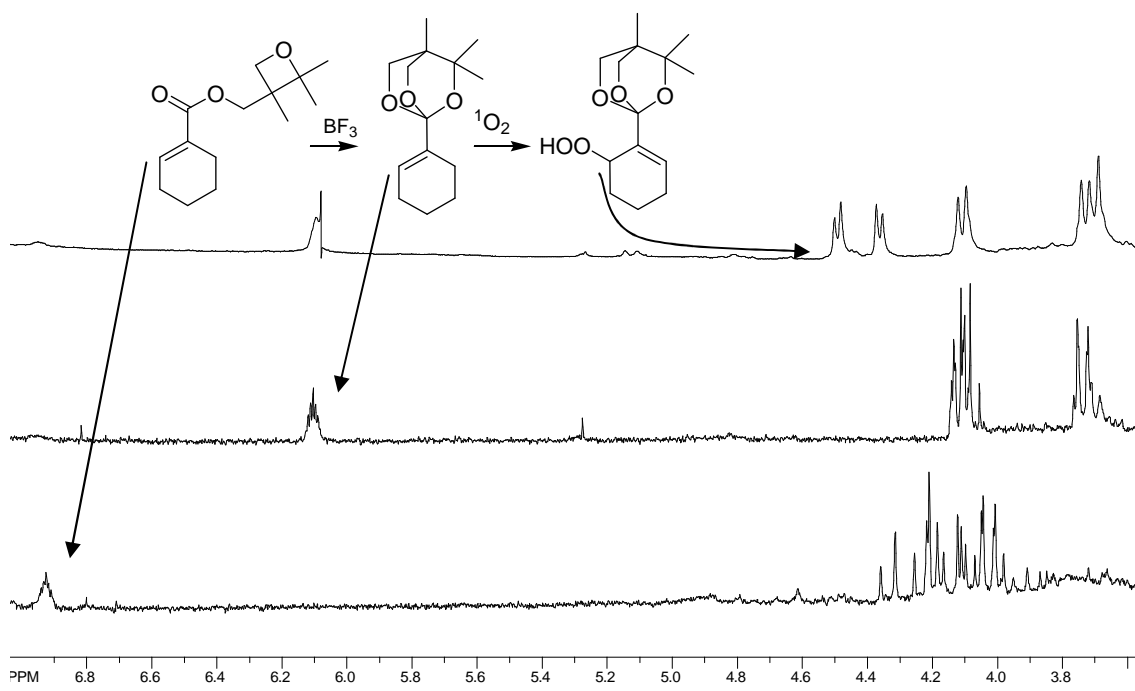


Abbildung 66: NMR-Spektren der Cyclisierung von 32 und anschließende Belichtung des DMOBO-Cyclohexens 33

Dieser DMOBO-Orthoester wurde in einer Kinetikapparatur 8 h lang in CCl_4 mit TTP als Sensibilisator belichtet. Im $^1\text{H-NMR}$ der Reaktionsmischung erkennt man deutlich neue Signale bei 4.4 ppm.

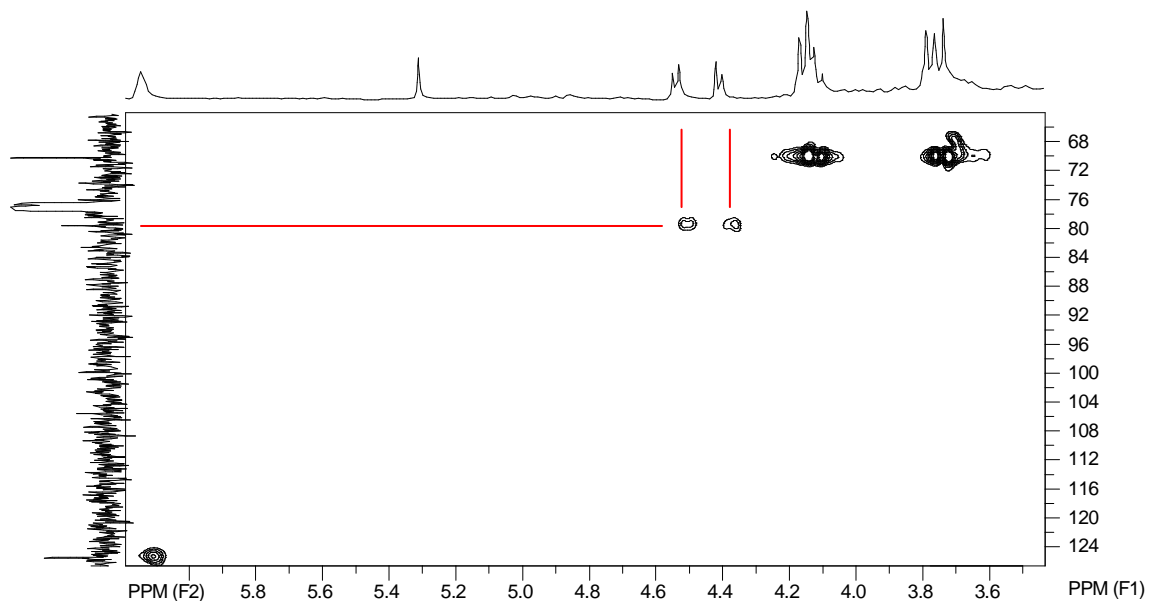


Abbildung 67: HMQC-NMR der Belichtung von 33

Das HMQC-NMR zeigt eine Korrelation dieser Signale mit einem neuen Signal bei 79 ppm im ^{13}C -NMR. Dies zeigt deutlich, dass die Oxidation zum Hydroperoxid erfolgreich war (s. Abbildung 67).

Diese Reaktion sollte nun auf Shikimisäure übertragen werden. Dazu wurde 4,5-DMB-Shikimisäure **26** in das Caesiumsalz **34** verwandelt und mit dem Tosylat **29** in DMF umgesetzt (miar347,miar347a). Die Aufarbeitung war jedoch nicht erfolgreich und der Versuch konnte mangels Ausgangsmaterial nicht wiederholt werden.

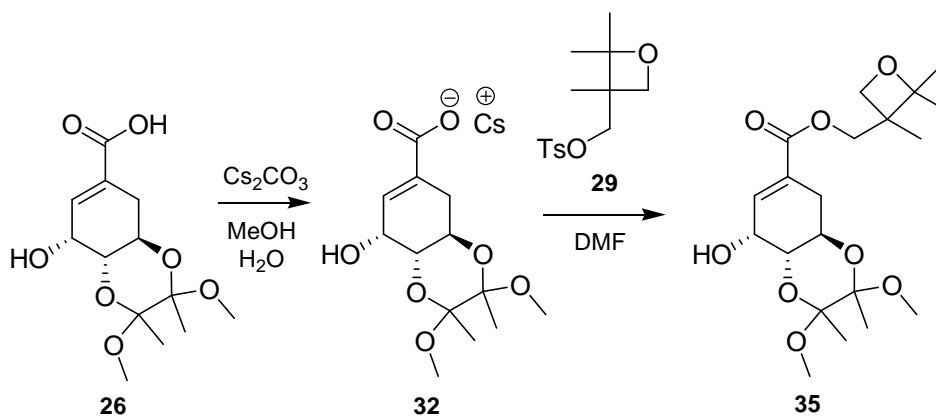


Abbildung 68: Synthese des Oxetanylesters

4.4 [4+2]-Cycloaddition

4.4.1 Idee

In einer 2003 veröffentlichten Synthese von Singh und Mitarbeitern wird Shikimisäure in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% stereoselektiv in der 6-Position zu (6R)-6-Hydroxyshikimisäure funktionalisiert.^[49] Der Schlüsselschritt dieser Synthesestrategie ist eine Bishydroxylierung des in 4 Stufen aus Shikimisäure gewonnenen 1,5-Diens **36** mit OsO₄. Diese Bishydroxylierung verläuft bedingt durch die sterische Abschirmung der Isopropyliden-Schutzgruppe mit hoher Stereoselektivität (Abbildung 69).

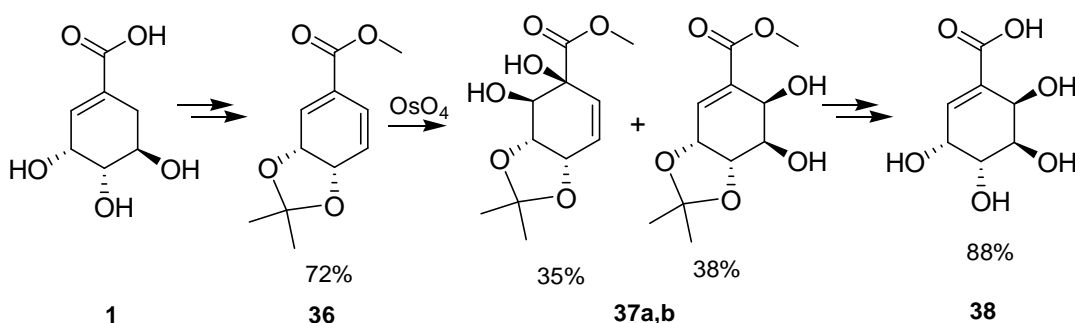


Abbildung 69: Synthese von (6S)-6-Hydroxyshikimisäure **38** nach Singh

Allerdings ist die Regioselektivität nicht hoch - in diesem Schritt werden beide Doppelbindungen zu gleichen Teilen bishydroxyliert, und die 1,2-bishydroxylierte Verbindung **37a** wird für die weitere Synthese nicht verwendet. Somit wird in diesem Schritt eine Ausbeute von 73 % erreicht, wovon aber nur 38 % genutzt werden können. Im Gegensatz zum Rest der Synthese ist diese Oxidationsreaktion nicht besonders ökonomisch.

Das eingesetzte 1,5-Dien **36** sollte photochemisch in einer [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff zum Endoperoxid umgesetzt werden können. Die Isopropylgruppe, welche eingesetzt wurde, um die 3,4-*cis*-Diolfunktion zu schützen, sollte hierbei genau wie in der Synthesestrategie von Singh eine Seite des Diens abschirmen und die Cycloaddition so lenken, dass vermehrt das *exo*-Isomer gebildet wird (s. Abbildung 70).

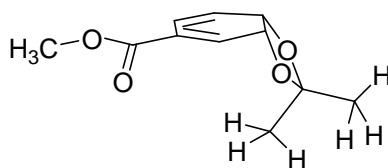


Abbildung 70: Faciale Abschirmung durch die Isopropylidengruppe

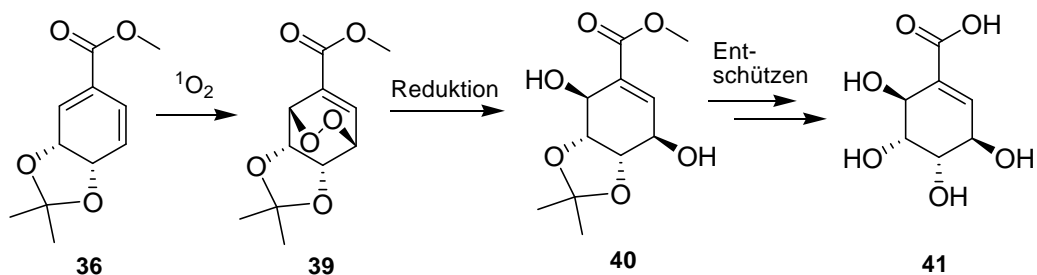


Abbildung 71: Synthesestrategie zur photochemischen Umsetzung des Diens 36

Nach Reduktion des entstandenen Endoperoxides und anschließendem Entschützen sollte man das Tetrol **41** mit hoher Stereoselektivität erhalten (s. Abbildung 71). Durch die Symmetrie von Produkt und Ausgangsverbindung wäre das Produkt in 6-Position hydroxylierte Shikimisäure, deren Stereozentrum in 4-Position invertiert wäre (Abbildung 72).

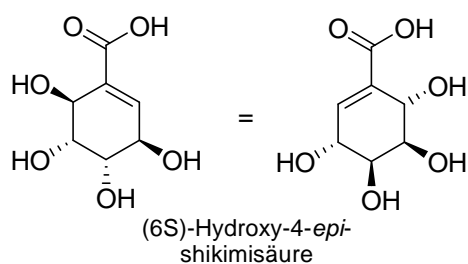


Abbildung 72: Symmetrie des Produktes 41

4.4.2 Synthese des Diens 36

Um das für die [4+2]-Cycloaddition erforderliche Dien **36** zu erhalten, wurde Shikimisäure **1** analog zur Synthese von Singh umgesetzt.

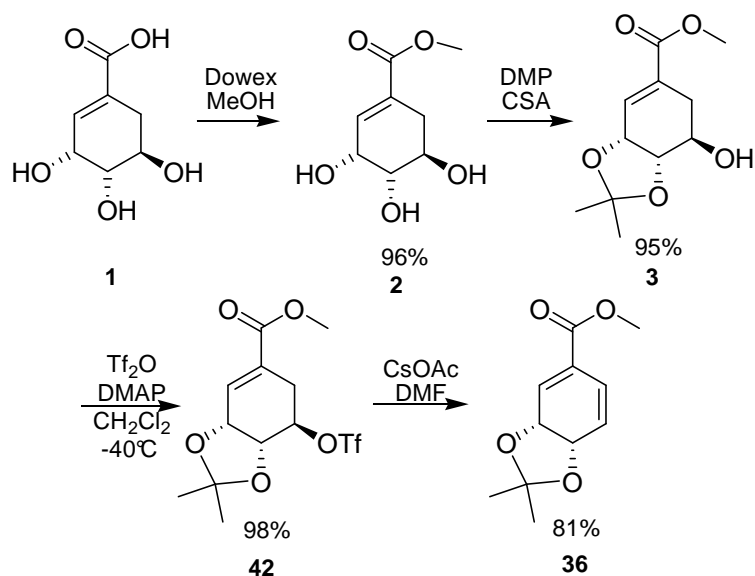


Abbildung 73: Synthese des Diens 36

Zuerst wurde Shikimisäure **1** mit MeOH zum Methylester **2** umgesetzt, wobei als Katalysator ein H^+ -Ionentauscher diente. Die *cis*-ständigen Hydroxygruppen des Methylesters **2** wurden selektiv mit DMP in Anwesenheit katalytischer Mengen CSA acetalisiert.^[50] Diese Reaktion verläuft bei RT mit DMP als Lösungsmittel und ist bereits nach 20 min abgeschlossen.

Die freie Hydroxygruppe an C5 wurde dann in das entsprechende Triflat verwandelt und als Abgangsgruppe aktiviert, indem es bei $-40^\circ C$ mit Tf_2O und katalytischen Mengen DMAP umgesetzt wurde. Schließlich wurde eine Eliminierung unter milden Bedingungen durchgeführt, d.h. das Triflat **42** wurde mit CsOAc in DMF bei RT umgesetzt, um das Dien **36** zu geben (Abbildung 73).

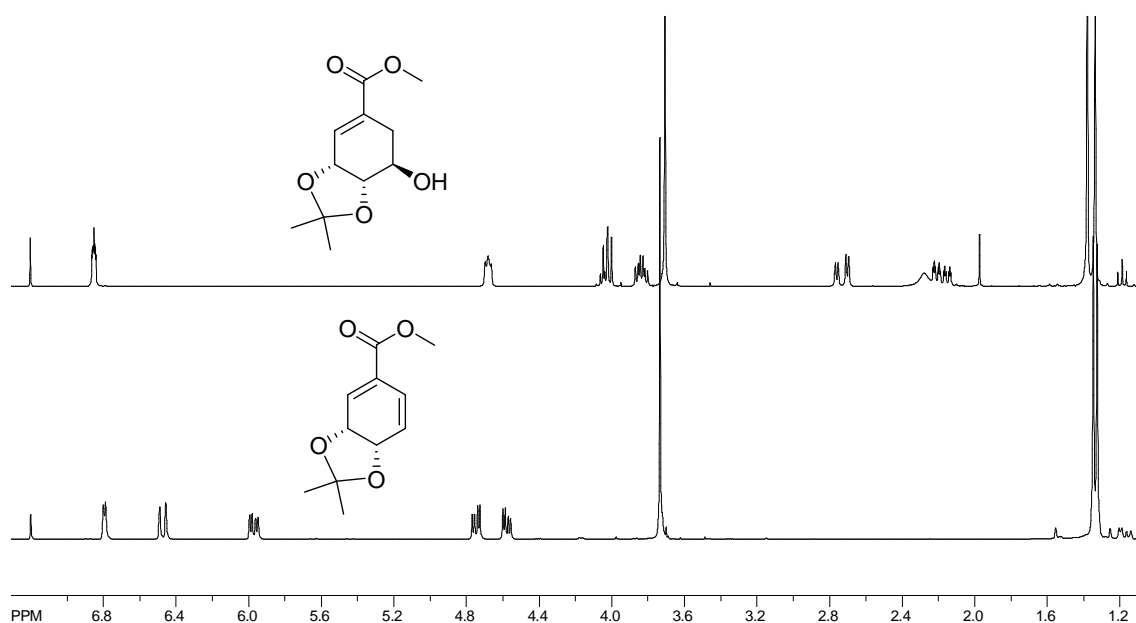


Abbildung 74: 1H -NMR von **3** (oben) und dem Dien **36** (unten)

4.4.3 Reaktion zum Endoperoxid

Um die Geschwindigkeit der [4+2]-Cycloaddition des Diens **36** mit Singulett-Sauerstoff abschätzen zu können, wurde dieses zunächst unter optimalen analytischen Bedingungen umgesetzt, d.h. in einer Apparatur zur Messung des Sauerstoffverbrauches bei $10^\circ C$ unter Sauerstoffatmosphäre. Belichtet wurde mit einem HPK125 Quecksilber-Hochdruckstrahler ($\lambda \geq 370$, Kantenfilter).

Die Reaktion war nach 7 Stunden abgeschlossen und verlief laut NMR-Daten quantitativ. Bemerkenswerterweise wurde hierbei ausschließlich das *exo*-Isomer gebildet. Dies lässt sich gut im 1H -NMR anhand der Singulett-Signale der Methylgruppen sowohl des Esters als auch der Isopropyliden-Schutzgruppe beobachten. Diese Signale verschieben sich leicht bei Derivatisierungen des Grundgerüsts und können so zusätzlich als Sensoren für die Sauberkeit einer Um-

setzung genutzt werden. In diesem Fall war keine Aufspaltung oder eine Schulter in den Signalen zu erkennen.

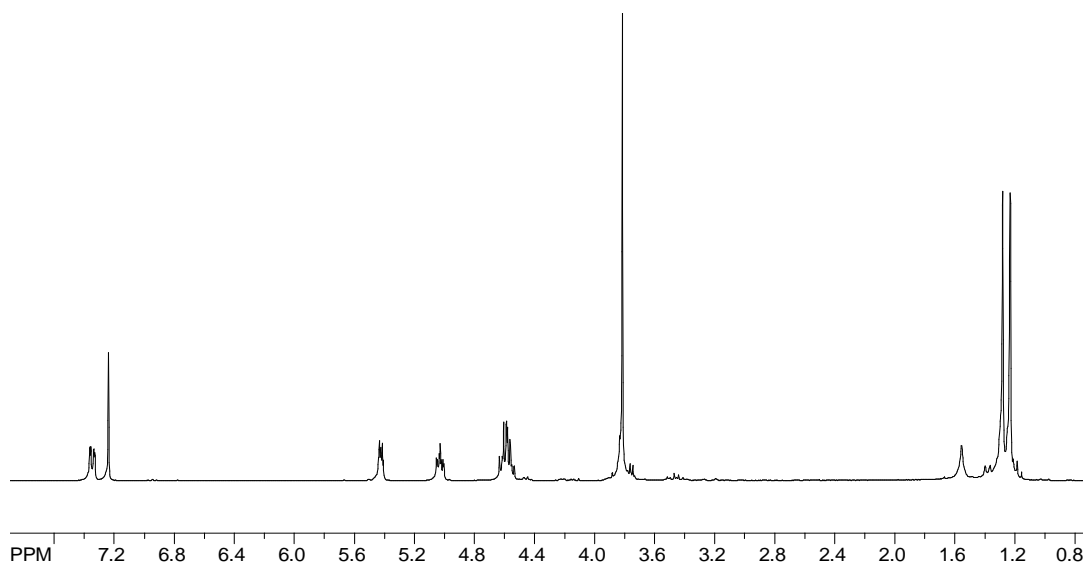


Abbildung 75: ^1H -NMR des Endoperoxides 39

Die Struktur des entstandenen Endoperoxides konnte durch eine Einkristallstrukturanalyse abgesichert werden (Abbildung 76).

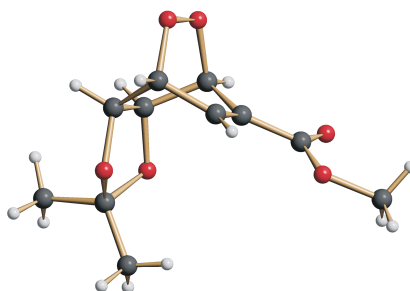


Abbildung 76: Kristallstruktur des Endoperoxides 39

Die Cycloaddition sollte nun dahingehend optimiert werden, dass ein Upscaling ohne die erwähnte Kinetikapparatur möglich ist und wenn möglich das toxische Lösungsmittel CCl_4 ersetzt wird. Zwei Punkte erschweren dies jedoch:

- das Dien ist relativ temperatur- und säureempfindlich. Es neigt zu Oligomerisierung (bereits nach 18 h bei RT findet hier starke Zersetzung statt) und durch Eliminierung kann leicht Benzoesäuremethylester entstehen.^[49]
- die Cycloaddition ist relativ langsam, erstaunlicherweise auch in CCl_4 .

Es musste daher zunächst der richtige Temperaturbereich gefunden werden, in dem einerseits die Cycloaddition ausreichend schnell stattfindet und sich andererseits das Dien nicht zer-

setzt. Weiterhin musste ein Lösungsmittel gefunden werden, in dem die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff ausreichend hoch für eine akzeptable Reaktionsgeschwindigkeit ist. Daher war es problematisch, ganz auf chlorierte Lösungsmittel zu verzichten. Bei der Verwendung von chlorierten Lösungsmitteln muss zusätzlich die Bildung von Säure vermieden werden, da diese bekannterweise in Verbindung mit Luftsauerstoff und Luftfeuchtigkeit HCl bilden.

Das entstehende Endoperoxid **39** ist zwar auch säureempfindlich, jedoch erstaunlich temperaturstabil und über mehrere Wochen unter Kühlung haltbar. Dies macht die Wahl der Reaktionsbedingungen (auch für die folgende Reduktion zum Diol **40**) einfacher.

Die folgenden Belichtungen wurden in einem üblichen Belichtungsschacht durchgeführt, die Kühlung erfolgte mit einem Kühlfinger, Lichtquelle waren zwei handelsübliche 150 W Halogenstrahler. Zusätzlich wurde Luft durch die Reaktionslösung geleitet. Das Fortschreiten der Reaktionen wurde mit $^1\text{H-NMR}$ und DC verfolgt.

Um das toxische CCl_4 zu vermeiden, wurde die Reaktion mit unterschiedlichen Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt.

Tabelle 3: Belichtungen mit Durchleiten von Luft

Ansatz [mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temperatur	Umsatz
300	CCl_4	2d	0°C	Zers., Spuren 39
100	Toluol (100ml)	24h	0°C	< 5%
100	CHCl_3 (100ml)	1d	0°C	45%
300	CHCl_3 (100ml)	2d	0°C	Zers., Spuren 39

Toluol erwies sich dabei als nicht geeignet. Das Problem der HCl-Bildung besteht hier zwar nicht, jedoch scheint hier die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff nicht hoch genug zu sein, denn nach 24 h bei 0°C hatten sich nur Spuren des Endoperoxids **39** gebildet.

Chloroform bildet beim Durchleiten von Luft spätestens nach einem Tag HCl, wodurch sich sowohl Ausgangsverbindung als auch Produkt zersetzen, so dass nur Spuren des Endoperoxids **39** nachgewiesen werden konnten. Dies ließ sich auch nicht durch Zugabe von K_2CO_3 , Pyridin oder Polyvinylpyridin verhindern. Auch in diesem Lösungsmittel erwies sich die Reaktionsgeschwindigkeit als nicht ausreichend hoch, denn auch ohne Durchleiten von Luft unter reiner Sauerstoffatmosphäre schlug der pH-Wert nach kurzer Zeit ins Saure um, so dass Pyridin zugegeben werden musste und nach 3 d Belichtung immer noch ein Teil des Diens in der Lösung vorhanden war (Tabelle 4).

Tabelle 4: Belichtungen unter O₂-Atmosphäre

Ansatz [mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temperatur	Umsatz
195	CCl ₄ (40ml)	2d	0°C	quant.
150	CHCl ₃ (100ml)	18h	-5°C	42%
145	CHCl ₃ (100ml)	3d	2°C	80%

Das Endoperoxid **39** ließ sich nicht säulenchromatographisch reinigen. Hierbei entstehen drei Umlagerungsprodukte, die nicht einwandfrei identifiziert werden konnten. Im NMR-Spektrum des danach erhaltenen Produktes verschwinden die Signale für die Doppelbindung, die Isopropylidengruppe wie auch die Esterfunktion bleiben erhalten. Pyridin müsste somit durch azeotrope Destillation mit Toluol oder nach dem folgenden Reduktionsschritt abgetrennt werden.

Als beste Möglichkeit erwies sich die Oxidation in Polystyrol. Der Umsatz war hier bei einem kleinen Ansatz nach 7 ½ h quantitativ, und die Zugabe einer Base ist hier auch nicht nötig, da keine chlorierten Lösungsmittel anwesend sind. Um die Reaktion mit einem größeren Ansatz unterhalb von RT durchführen zu können, wurde eine Kühlschlange an einer Kupferplatte befestigt und der Ansatz an einen Kryostaten angeschlossen. Darauf wurde nun die Petrischale mit der Probe zum Belichten gestellt (Abbildung 77).

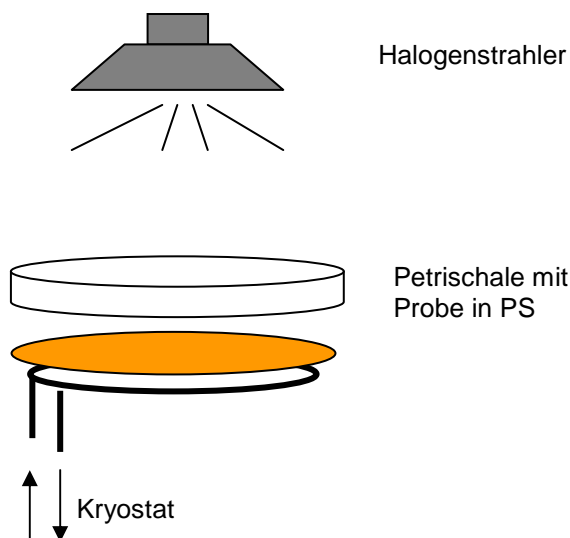


Abbildung 77: Schematischer Aufbau der temperierten Belichtung in PS

Um Kondenswasser in der Probe zu vermeiden, wurde diese vorher unter Sauerstoffatmosphäre in eine PE-Folie eingeschweißt. Mit diesem simplen Aufbau konnte die Reaktion mit

einem 1,15 g Ansatz erfolgreich bei 5°C über 2 d mit quantitativem Umsatz durchgeführt werden.

Um wie bei Bartoschek^[51] möglichst den Farbstoff beim Auswaschen des Produktes aus dem Polymer abzutrennen bzw. im Polymer zu lassen, wurde dieses zunächst mit EtOH gewaschen. Hierbei wurden jedoch nur 3 mg Substanz erhalten. Beim Auswaschen mit EE wurde das Produkt in 94% Ausbeute als Feststoff erhalten und nicht wie bei den Belichtungen in Lösung als Öl, was für einen sauberen Reaktionsverlauf spricht.

4.4.4 Reduktion

Um das Endoperoxid **39** in das entsprechende Diol **40** umzuwandeln, musste eine Methode unter relativ milden Bedingungen gefunden werden, da das Endoperoxid säureempfindlich ist und das entstehende Diol ähnlich wie andere Shikimisäurederivate aller Wahrscheinlichkeit zu Aromatisierung neigt.

Die *in situ* Reduktion mit NaBH₄ in MeOH^[52] kam hier nicht in Frage, weil auch die Estergruppe während der langen Reaktionszeit reduziert wurde.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin das bei der Oxidation entstehende Endoperoxid *in situ* mit Thioharnstoff zu reduzieren.^[53] Die Reduktion verläuft zwar recht langsam und wird üblicherweise in MeOH durchgeführt, toleriert aber alle anderen im Molekül vorhandenen funktionellen Gruppen. Außerdem spielte die Säureempfindlichkeit hier keine Rolle.

Es zeigte sich, dass die zuerst stattfindende Oxidationsreaktion in MeOH zu langsam stattfindet, als dass eine geeignete Temperatur gefunden werden konnte, in der das Dien **36** mit ausreichender Geschwindigkeit mit Singulett-Sauerstoff reagiert, bevor Zersetzung des Diens eintritt. Bei -10°C war auch nach 5 Tagen immer noch Ausgangsmaterial vorhanden und bei 10°C trat starke Zersetzung des Diens **36** ein (Tabelle 5).

Tabelle 5: Umsatz in MeOH mit und ohne Thioharnstoff

Ansatz[mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temp.	Umsatz	Produkt
100	MeOH (100ml)/Thio.	8h	10°C	50%, Zers.	~10 % 40
300	MeOH(300ml)	1d	0°C	20%	~20 % 39
440	MeOH/Thio.(300ml)	5d	-10°C	70%,Zers.	~30 % 40

Da das Endoperoxid **39** relativ temperaturstabil ist, war ein akzeptabler Kompromiss, die Oxidation zunächst in CCl_4 bei 10°C bis zum kompletten Umsatz durchzuführen. Es wurde keine zusätzliche Luft durch die Lösung geleitet, um Luftfeuchtigkeit in der Lösung und damit die Bildung von HCl zu vermeiden, stattdessen wurde unter Sauerstoffatmosphäre belichtet. Die Reaktionslösung wurde daraufhin eingengt und die Reduktion in MeOH nach Zugabe von Thioharnstoff über 2 Tage bei 10°C durchgeführt. Bei einem Ansatz von 350 mg Dien (Umsatz nach 24 h quantitativ) wurde nach Aufarbeitung 64 % Ausbeute an Diol **40** für beide Schritte erreicht.

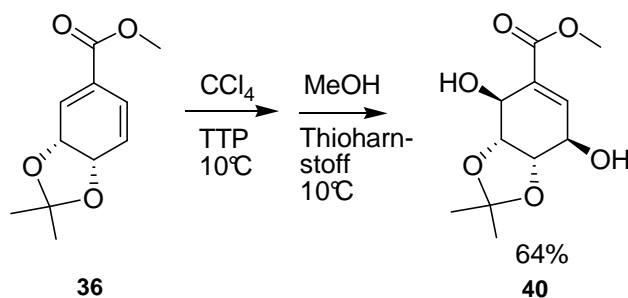


Abbildung 78: Oxidation in CCl_4 , Reduktion in MeOH mit Thioharnstoff

Als Methode der Wahl für eine milde Reduktion erwies sich eine Vorschrift von Cherifi.^[54] Das Endoperoxid **39** wurde selektiv mit Kaliumiodid zum Diol **40** reduziert. Der Umsatz war nach 6 h quantitativ und die Ausbeute betrug 94 %.

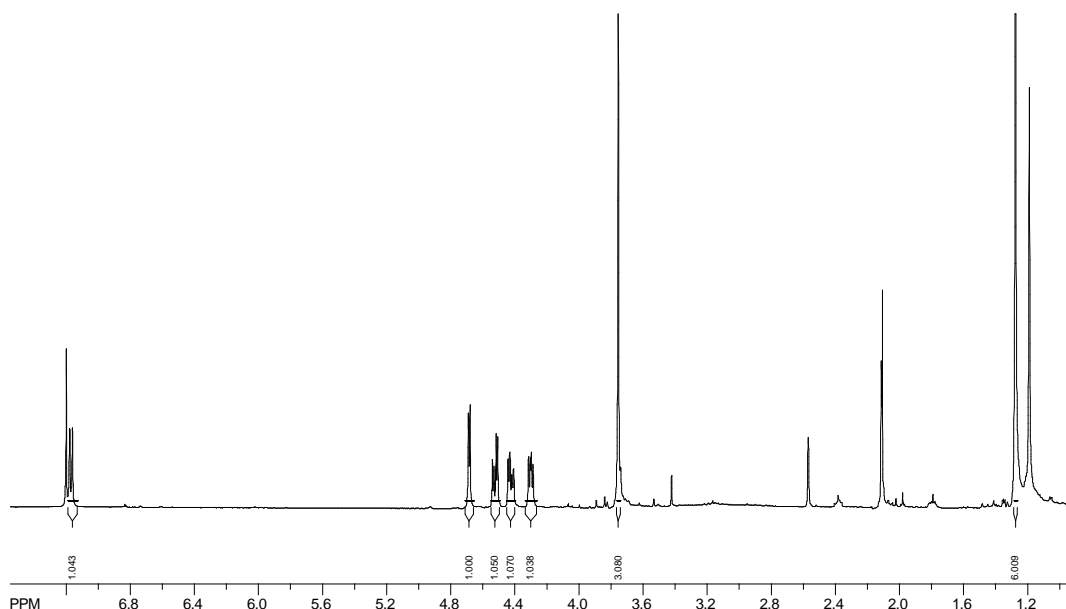


Abbildung 79: $^1\text{H-NMR}$ von Diol **40** (miar261c)

4.4.5 Entschützen

Das Entschützen wurde wieder analog zur Synthese von Singh durchgeführt. Singh schützt zuerst das 5,6-Diol mit DMP zum Acetonid. Daraufhin wird der Methylester mit LiOH basisch verseift, um anschließend beide Acetalgruppen in einem Schritt mit HCl abzuspalten. Die Ausbeuten sind in allen Schritten exzellent.

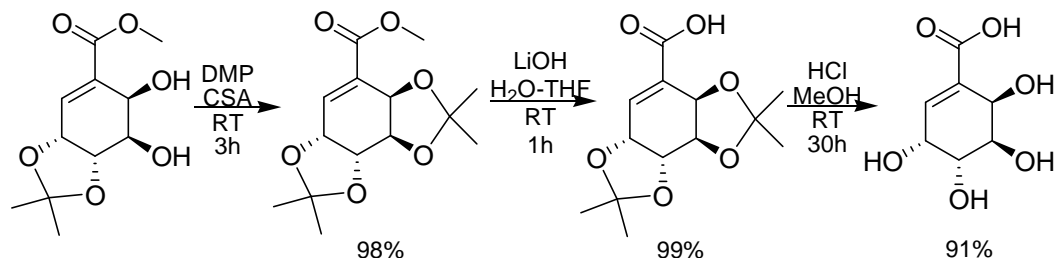


Abbildung 80: Schutzgruppenstrategie bei der Synthese von Singh

Im Fall des hier vorliegenden 2,5-Diols **40** fand aufgrund der Molekülgeometrie keine saubere Reaktion mit DMP statt, weshalb dieser Schritt ausgelassen wurde. Die basische Verseifung mit LiOH und die darauf folgende saure Abspaltung des Acetals fanden aber ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten statt.

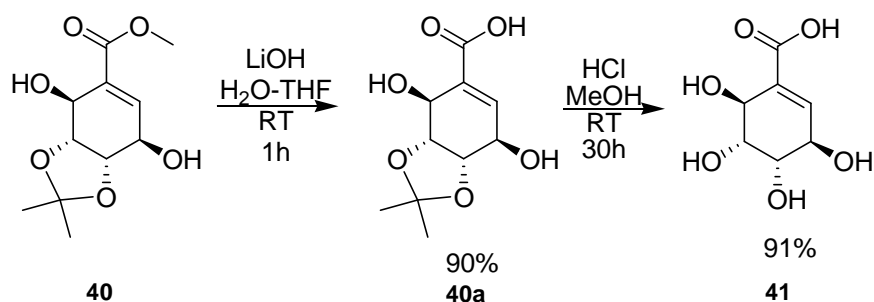


Abbildung 81: Entschützen von **40** zum Zielmolekül (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure **41**

(6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure **41** konnte auf diesem Weg in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 57% aus Shikimisäure gewonnen werden. Durch die Oxidation mit Singulett-Sauerstoff konnte auf das giftige und teure OsO₄ oder andere im Sinne einer Nachhaltigen Chemie problematischen Oxidationsmittel verzichtet werden. Bei der [4+2]-Cyclisierung konnte das giftige Lösungsmittel CCl₄ vermieden werden und es wurde eine Methode zum Upscaling dieses Schrittes erarbeitet. Die Durchführung von Oxidationen mit Singulett-Sauerstoff in Polystyrol anstelle chlorierter Lösungsmittel lässt sich bei verschiedenen Temperaturen durchführen und macht das Abfangen von Säure überflüssig. Schließlich konnte die absolute Konfiguration des Produktes durch eine Einkristallstrukturanalyse abgesichert werden.

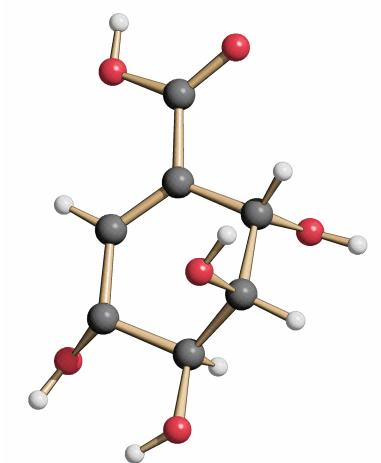


Abbildung 82: Einkristallstrukturanalyse von 41

5 Induktion über Salze mit chiralen Auxiliaren

5.1 Kenntnisstand Tiglinsäuresalze

Stensaas und Mitarbeiter stellten im Jahre 2002 Untersuchungen über die En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff mit Natrium- und Kaliumsalzen α,β -ungesättigter Carbonsäuren in wässriger Phase vor. Diese Substrate reagieren unter hoher Regioselektivität, die abhängig von der Polarität des Lösungsmittels ist.^[55] Bei der Photooxygenierung der freien Säuren wird überwiegend das Wasserstoffatom der geminalen Methylgruppe abstrahiert, so dass die β -Hydroperoxyverbindung in hoher Selektivität gebildet wird.

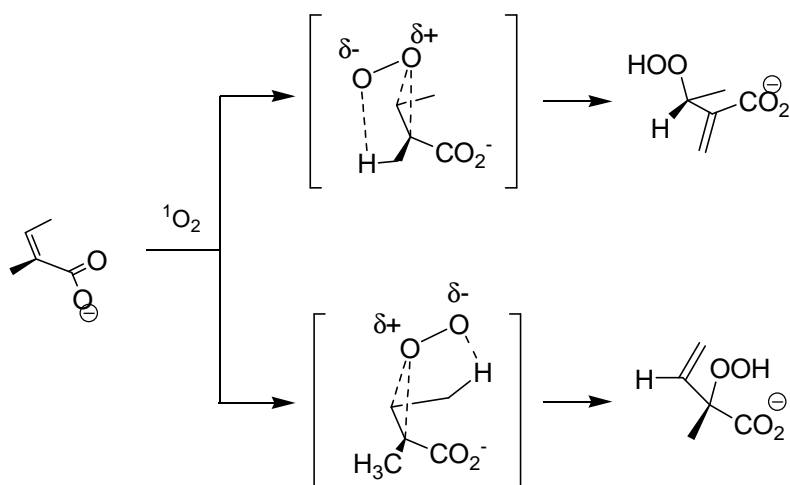


Abbildung 83: Mechanismus der α bzw. β Photooxygenierung von Angelicasäure

Zumeist verschiebt sich diese Regioselektivität bei der Photooxygenierung in Solventien mit höherer Polarität zugunsten der α -oxygenierten Verbindung.

Stensaas und Mitarbeiter konnten zeigen, dass diese Verschiebung der Regioselektivität bei der Belichtung der entsprechenden Natrium- und Kalium-Salze in wässriger Lösung weit weniger ausgeprägt ist, als von der Polarität des Solvens zu erwarten wäre.^[56] Dies ist am Beispiel von Angelicasäure in Tabelle 6 dargestellt.

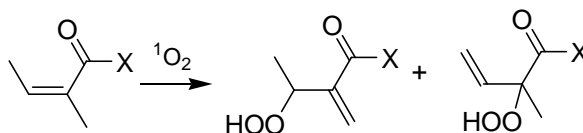


Abbildung 84: Regioselektivität der Photooxygenierung in Abhängigkeit von Solvens und Substitution der Säure

Tabelle 6: Regioselektivitäten bei der Photooxygenierung von Angelicasäure in verschiedenen Lösungsmitteln

Solvens	X = OH	X = ONa
C ₆ D ₆	100/0	-
(CD ₃)COD	99/1	-
CD ₃ OD	87/13	-
CD ₃ CN	80/20	-
90% CD ₃ OD / 10% D ₂ O	81/19	-
D ₂ O	-	93/7

Dieser Effekt wird mit der Annahme erklärt, dass sowohl der *cis*-Effekt^[57] als auch der Einfluss der Polarität des Solvens durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wasser und dem intermediär gebildeten Peroxid überkompensiert werden.

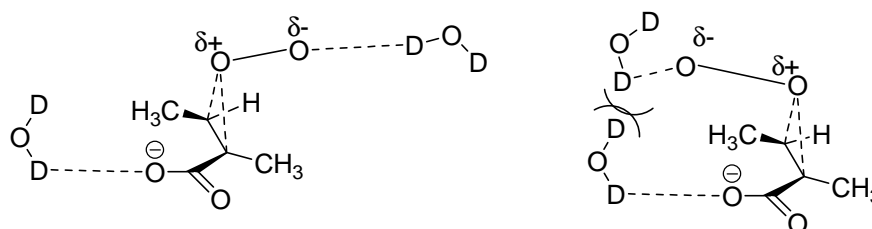


Abbildung 85: H-Brücken im Übergangszustand der Photooxygenierung in D₂O

Außerdem wird erwähnt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit des Kaliumsalzes der Tiglinsäure in wässriger Lösung größer ist als die des Tiglinsäuremethylesters, da durch die erhöhte Elektronendichte des Michael-Systems die C-C-Doppelbindung aktiviert wird.

5.2 Aufgabenstellung

Es sollte untersucht werden, ob die Salzbildung der Carbonsäuren bei der Belichtung in anderer Hinsicht genutzt werden kann:

1. Da α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen im Vergleich zu elektronenreicheren Olefinen relativ reaktionsträge gegenüber Singulett-Sauerstoff sind, sollte untersucht werden, ob die **Reaktionsgeschwindigkeit** durch Salzbildung zu erhöhen ist, da dadurch die Elektronendichte der C-C-Doppelbindung erhöht wird und damit ein elektrophiler Angriff von Singulett-Sauerstoff leichter stattfinden sollte.
2. Durch Bildung von Salzen mit organischen Basen sollte die **Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln**, in denen die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff höher ist, erhöht werden. Wegen des stark polaren Charakters der Carbonsäuren sollte außerdem untersucht werden, ob eine **phasentransferkatalysierte Photooxygenierung** vorteilhaft gegenüber der Belichtung in polaren Solventien ist.
3. Es sollte untersucht werden, ob es möglich ist durch die Verwendung von chiralen organischen Basen **Enantioselektivität** bei der Photooxygenierung zu induzieren.

5.3 Durchführung und Diskussion

Zur Untersuchung von Kinetik und Stereoselektivität der En-Reaktion von Singulettstauerstoff mit α,β -ungesättigten Carbonsäuren schien Tiglinsäure als Modellsubstrat geeigneter als Angelicasäure zu sein, da die Regioselektivität unabhängig vom Lösungsmittel ausschließlich auf Seiten der β -oxygenierten Verbindung liegt. Dadurch wurden Produktgemische bei den Belichtungen vermieden. Außerdem ist Tiglinsäure strukturell sehr einfach aufgebaut, d.h. sie besitzt ausschließlich die Merkmale, die für die durchgeführten Untersuchungen relevant sind: eine α,β -ungesättigte Carbonylgruppe, eine α -ständige Methylgruppe zur H-Abstraktion bei der En-Reaktion und eine β -ständige Methylgruppe um zusammen mit dem gebildeten Hydroperoxid ein Stereozentrum auszubilden.

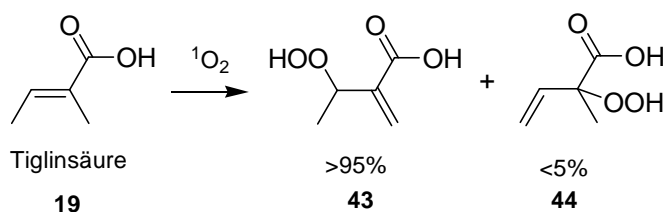


Abbildung 86: Regioselektivität bei der Reaktion von Tiglinsäure mit Singulettstauerstoff

5.3.1 Reaktivität der Carboxylat-Salze

Zuerst wurde die Reaktivität des Kaliumsalzes der Tiglinsäure untersucht. Bei der Belichtung des Feststoffes mit Bengalrosa als Sensibilisator wurde nach 7 Tagen ein Umsatz von 50% erreicht. Bei der Belichtung in Lösung war kaum ein Unterscheid von der Oxidation in Wasser zur Oxidation im Zweiphasensystem Wasser / CCl_4 sichtbar. Dies lässt sich durch die Lichtbrechung an den durch das starke Rühren gebildeten Tröpfchen erklären, wodurch die effektive Strahlungsdichte in der Lösung abnimmt und eventuelle Effekte durch Phasentransfer überkompensiert werden. Daraufhin wurden Tiglinsäuresalze verschiedener organischer Basen hergestellt und deren Löslichkeit bzw. Fähigkeit zur Phasentransferkatalyse untersucht.

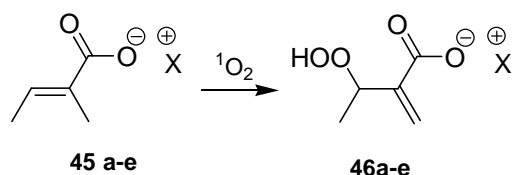


Abbildung 87: Belichtung der Tiglinsäuresalze

Bei der Belichtung des Tetrabutylaminsalzes im Zweiphasensystem war kein Unterschied zu der Belichtung des Kaliumsalzes festzustellen, d.h. die Ausbeute lag auch hier nach 7 h unter 5 %.

Tabelle 7: Belichtung verschiedener Salzen der Tiglinsäure

Base	LM	Dauer	Umsatz
a) K	(Feststoff)	7d	50%
(keine)	H ₂ O	7h	5%
(keine)	CCl ₄ /H ₂ O	7h	< 5%
b) ⁺ NBu ₄	CCl ₄ /H ₂ O	7h	< 5%
TEBA	CCl ₄ /H ₂ O	7h	< 5%
c) Spartein	CCl ₄	1,5h	30%
d) Phenylethylamin	CCl ₄	1,5h	40%
e) Phenylglycin- isopropylester	CCl ₄	1,5h	40%
Tiglinsäuremethylester	CCl ₄	5h	55%

Auch eine Belichtung, bei der Tiglinsäure in Wasser gelöst wurde und 20 mol% TEBA (ein üblicher Phasentransferkatalysator) zugegeben wurden, zeigte dasselbe Ergebnis. Die Phasentransferkatalyse scheint also nicht wie erwartet stattzufinden bzw. nicht effektiv zu sein.

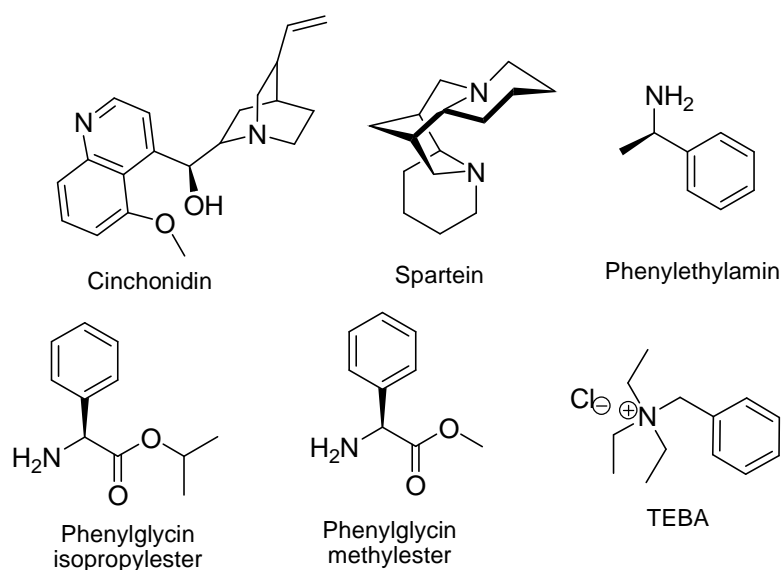


Abbildung 88: Eingesetzte organische Basen

Die Salze der Basen Spartein **45c**, Phenylethylamin **45d** und Phenylglycinisopropylester **45e** waren in CCl_4 löslich (die Salze des Phenylglycinmethylesters und Cinchonidin waren nicht in CCl_4 löslich) und zeigten bei der Belichtung eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit. Hier konnte also erfolgreich die Löslichkeit in einem unpolaren Lösungsmittel gesteigert werden, wodurch die höhere Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff in diesem Lösungsmittel genutzt werden konnte. Weiterhin wurde durch die Salzbildung die C-C-Doppelbindung für einen elektrophilen Angriff von Singulett-Sauerstoff aktiviert, d.h. die Salze reagierten schneller als der entsprechende Methylester der Tiglinsäure.

Je nach Konzentration der Lösung fällt das Produkt **46d** der Belichtung von Phenylethylammoniumtiglat **45d** aus der Lösung aus und die Reaktion kommt zum Erliegen, da hierdurch das einfallende Licht zu stark gestreut wird und kein weiteres Ausgangsmaterial umgesetzt werden kann.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass (anders als bei den Salzen der anderen chiralen Basen) das in CDCl_3 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum des Produktes **46d** der Belichtung von Phenylethylammoniumtiglat **45d** eine Aufspaltung der Methylgruppe der Hydroperoxosäure zeigt, und im ^{13}C -NMR-Spektrum das Signal des C-OOH-Kohlenstoffatoms aufspaltet – in anderen deuterierten Lösungsmitteln wie d_6 -Aceton oder d_4 -MeOH ist das nicht der Fall. Das spricht dafür, dass in CDCl_3 in Lösung Ionenpaare vorliegen und damit Diastereomere.

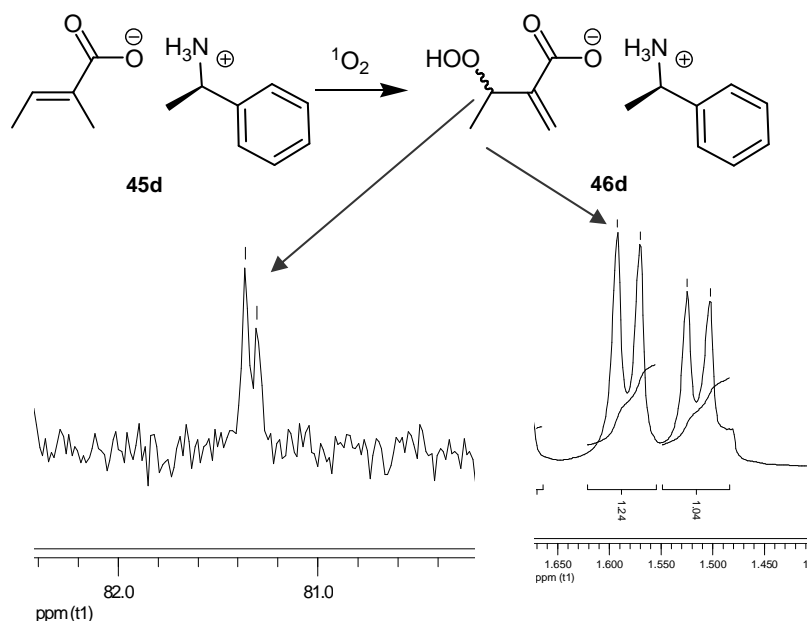


Abbildung 89: Aufspaltung der Signale von **46d** in CDCl_3

Falls ein Austausch stattfindet, so ist dieser langsam auf der NMR-Zeitskala. ($\tau > 1\text{s}$). Es wurde angenommen, dass hiermit eine Möglichkeit vorliegt, die Enantioselektivität bei der Oxygenierungsreaktion zu induzieren und anschließend direkt NMR-spektroskopisch zu bestimm-

men. Die Integrale der Signale sind bei Verwendung enantiomerenreinen Phenylethylamins unterschiedlich, was ein Hinweis für Induktion von Stereoselektivität ist.

5.3.2 Phenylethylammoniumtiglate

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Reagenzien, die verwendet werden um durch Bildung von Diastereomeren die Enantiomerenverhältnisse NMR-spektroskopisch zu bestimmen. In den meisten Fällen werden diese Reagenzien allerdings kovalent mit dem zu untersuchenden Substrat gebunden. Ähnlich wie z.B. Mosher's-Säure enthalten viele dieselben Strukturelemente: das Stereozentrum befindet sich möglichst nahe an der Verknüpfung mit dem Substrat (Carboxylgruppe), ein aromatisches Ringsystem, dessen magnetische Anisotropie durch den Ringstrom eine Seite des Substrates differenziert, und eine elektronenziehende Gruppe (Methoxygruppe).^[58] Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von β -substituierten Carbonsäuren durch Ammoniumsalze werden gewöhnlich mit 4-Phenyl-5-amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxanen durchgeführt.^[59]

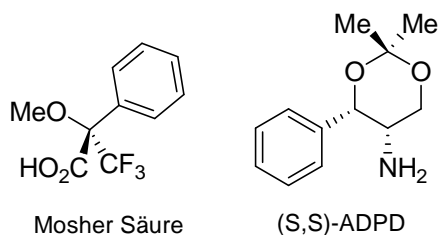


Abbildung 90: Typische Reagenzien zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der absoluten Konfiguration

5.3.2.1 Analyse der intermolekularen Wechselwirkungen

Eine **Einkristallstrukturanalyse** des Phenylethylammoniumtiglates **45d** (s. Abbildung 91) zeigt, dass im festen Zustand eine Seite der Tiglinsäure durch den Phenylring abgeschirmt ist.

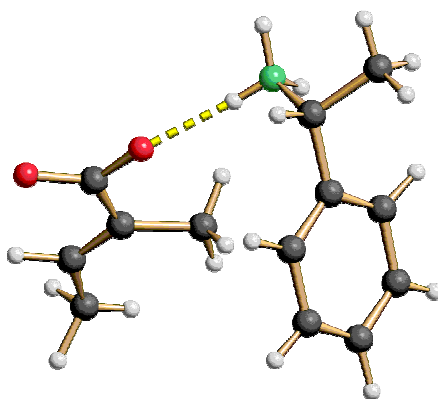


Abbildung 91: Struktur von Phenylethylammoniumtiglat 45d im Kristall

Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch in Lösung möglicherweise eine enantiotopie Seite der C-C-Doppelbindung bevorzugt durch π -Stapel-Wechselwirkung abgeschirmt wird und somit möglicherweise eine Stereoselektivität induziert werden kann.

Daraufhin wurden die intermolekularen Bindungsverhältnisse in Lösung durch verschiedene NMR-Experimente eingehender untersucht, um abzusichern dass im Fall des Phenylethylamins beide Moleküle des Ausgangsmaterials in Lösung über eine Salzbrücke miteinander verbunden sind, so dass eine Stereoinduktion in Lösung wirklich möglich ist.

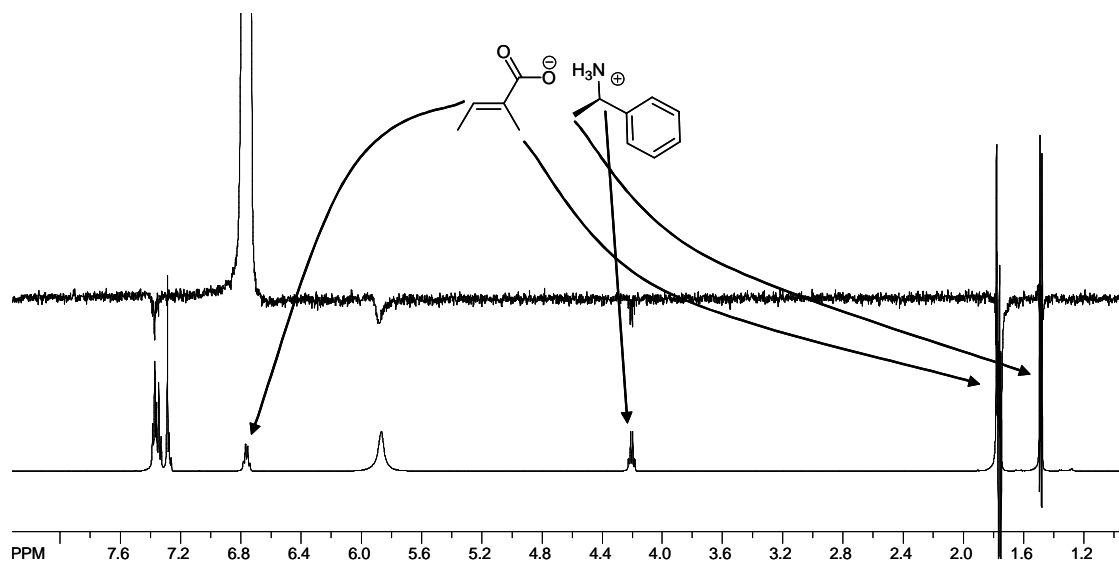


Abbildung 92: NOE-NMR von Phenylethylammoniumtiglat 45d

Zunächst wurde ein NOE-Experiment durchgeführt, bei dem mit der Resonanzfrequenz des olefinischen Wasserstoffatoms der Tiglinsäure eingestrahlt wurde (s. Abbildung 92). Deutlich ist zu sehen, dass die Polarisierung sowohl auf die Methylgruppen der Tiglinsäure als auch auf die des Phenylethylamins übertragen wird. Ebenfalls wird die Polarisierung auf die aromatischen und das benzyliche Wasserstoffatom übertragen. Das ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass die beiden Moleküle sich in CDCl_3 -Lösung nahe beieinander befinden, also über eine Salzbrücke miteinander verbunden sind.

Über ein **DOSY-NMR-Experiment** lässt sich der Diffusionskoeffizient eines Moleküls in Lösung bestimmen und damit indirekt (wie sich über die Stokes-Einstein-Beziehung bestimmen lässt) die Größe des Moleküls.

Formel 1: Stokes-Einstein-Beziehung. D_0 Diffusionskoeffizient, k Boltzmannkonstante, T Temperatur, η_0 Viskosität und r Radius des Teilchens

$$D_0 = kT/6\pi \cdot \eta_0 r$$

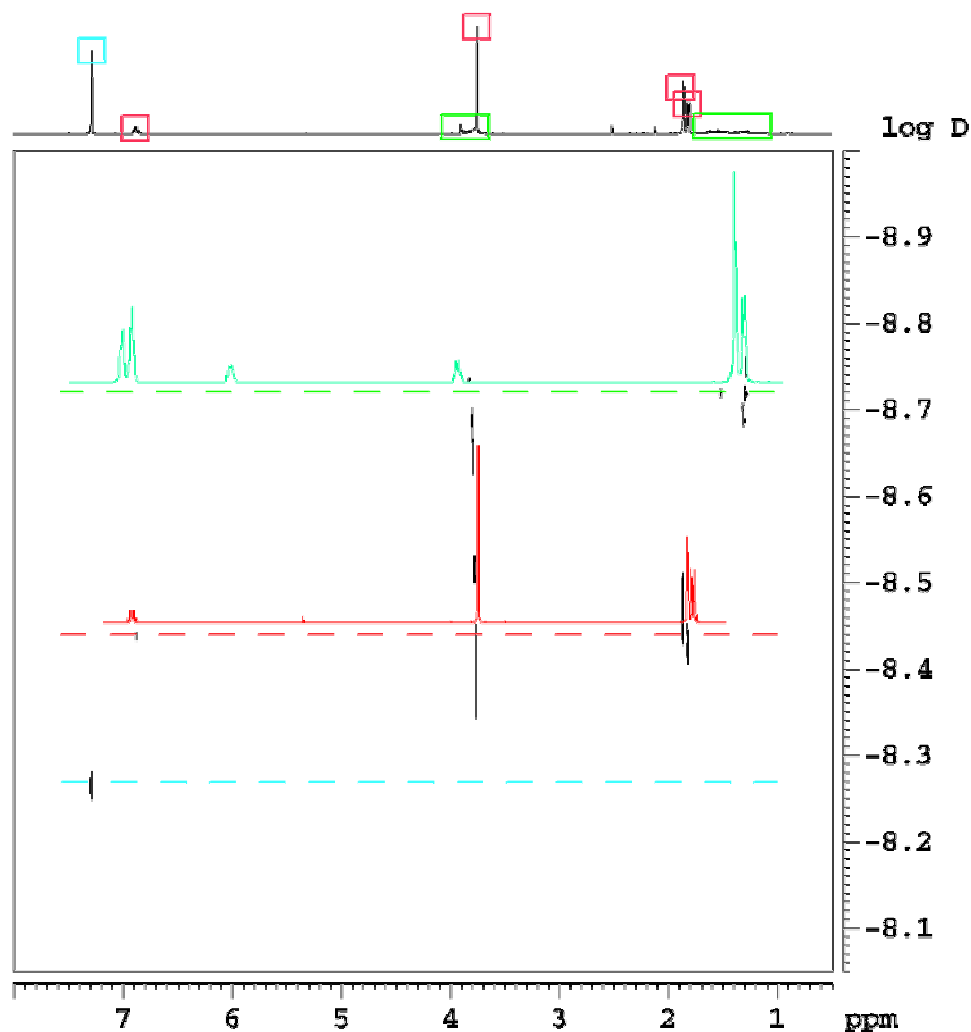


Abbildung 93: DOSY-NMR von Phenylethylammoniumtiglat **45d** (oben, grün) und Tiglinsäuremethylester (Mitte, rot)

Im resultierenden zweidimensionalen Spektrum wird bei einem DOSY-NMR die chemische Verschiebung der Probe gegen die Diffusionskonstante aufgetragen. Somit ist es möglich, verschieden große Moleküle in einem ^1H -NMR-Spektrum voneinander zu unterscheiden. Im folgenden Experiment ist Tiglinsäuremethylester zusammen mit dem Phenylethylammoniumtiglat **45d** aufgenommen worden. Deutlich ist zu sehen, dass Phenylethylammoniumtiglat **45d** als ein Teilchen auftaucht (Säure und Base sind assoziiert) und eine kleinere Diffusionskonstante besitzt (grüne Linie, $\log D = -8.7$) als der Methylester (rote Linie, $\log D = -8.4$). Diese Beobachtung bestätigt das Ergebnis des NOE-Experimentes.

Der amphiphile Charakter von Phenylethylammoniumtiglat **45d** ermöglicht zudem einen **Aufschluss über die Substratverteilung** bei der Beladung von Substraten auf PS-Kügelchen für lösungsmittelfreie Photooxygenierungen.^[19] Bisher konnte nicht eindeutig gezeigt werden, inwieweit beim Beladen der Kügelchen das Substrat wirklich in das Netzwerk des Polymers

eingeschlossen wird oder ob das Substrat nur auf der Oberfläche adsorbiert ist. Es wurden hierzu verschiedene pseudo-MAS-Festkörper-NMR-Spektren von beladenem und unbeladenem Polystyrol aufgenommen. Falls Phenylethylammoniumtiglat **45d** im Netzwerk des Polymers eingeschlossen wird, sollte es durch das umgebende Polymer eine andere magnetische Abschirmung erfahren als ein Molekül, das auf der Oberfläche adsorbiert ist. (s. Abbildung 94). Ähnlich wie in verschiedenen Lösungsmitteln sollten hierdurch aufgrund der verschiedenen Umgebung unterschiedliche chemische Verschiebungen im NMR-Spektrum der beladenen PS-Probe zu beobachten sein.

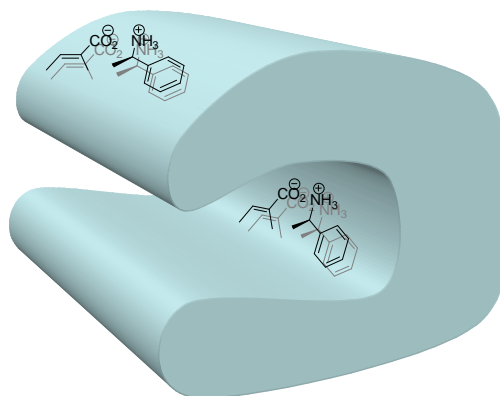


Abbildung 94: Schematische Darstellung eines Schnitts durch ein beladenes Polymerkügelchen

Phenylethylammoniumtiglat **45d** ist sowohl in unpolaren Lösungsmitteln wie DCM als auch in Wasser löslich, während PS besser in unpolaren Lösungsmitteln quillt als in polaren Lösungsmitteln wie z.B. EtOH und so gut wie gar nicht Wasser.^[60] Zuerst wurde ein Spektrum von unbeladenem PS aufgenommen, wobei D₂O als Referenz für das Lock-Signal des Spektrometers verwendet wurde (a, oben in Abbildung 95). Die unterschiedlichen Konformationen und die amorphe Struktur des Polymers bedingen eine Mittlung der Signale, d.h. es kommen keine klaren Signale zustande, nur ein breites Grundrauschen. Nun wurde PS mit Phenylethylammoniumtiglat **45d** beladen, wobei DCM als Lösungs- und Quellmittel diente. Das Lösemittel wurde abgedampft und von den beladenen PS-Kügelchen ein weiteres MAS-NMR-Spektrum aufgenommen (d, unten in Abbildung 95). Deutlich ist zu erkennen, dass im ungewaschenen Polymer zwei Spezies mit leicht verschiedenen chemischen Verschiebungen auftauchen. Nun wurde das beladene Polymer mit D₂O gewaschen, um auf der Oberfläche adsorbierte Substratmoleküle zu entfernen, und anschließend von dem gewaschenen Polymer (c) und der Waschlösung (b) ein weiteres Spektrum aufgenommen.

Nach dem Waschen mit D₂O konnte beobachtet werden, dass der Signalsatz einer Spezies aus dem Spektrum des Festkörpers verschwindet und dafür im Spektrum der Waschlösung wieder auftaucht. Dies wurde so interpretiert, dass in der Tat ein Teil des Salzes auf der Oberfläche des Polymers adsorbiert war und mit der Waschlösung abgelöst wurde. Das Verhältnis dieser

Signalsätze zueinander im Spektrum des ungewaschenen PS beträgt ca. 1/4. Dadurch konnte eindeutig gezeigt werden dass der Grossteil des Substrates **45d** tatsächlich beim Quellen im Netzwerk des Polymers eingelagert wird und nur ein kleiner Teil auf der Oberfläche der Außenseite adsorbiert vorliegt.

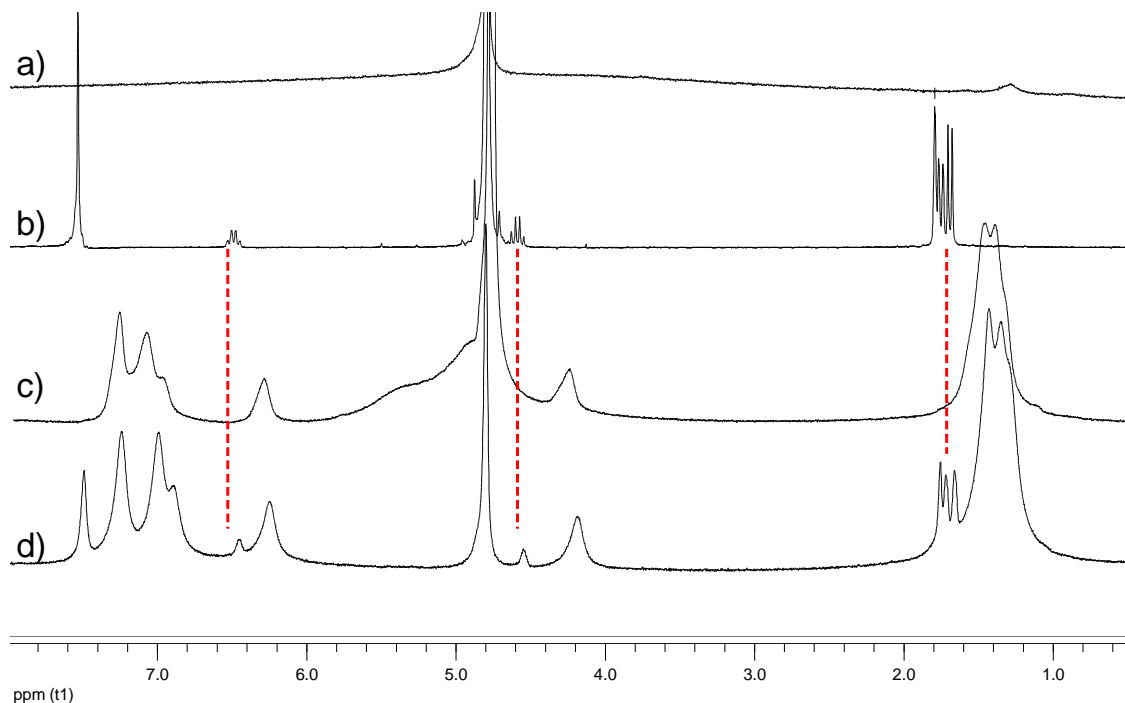


Abbildung 95: MAS-NMR von Polystyrol. unten (d) PS beladen mit 45d, darüber (c) PS gewaschen mit D₂O, darüber (b) die Waschlösung, oben (a) reines PS

5.3.3 Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse durch NMR

Um den Einfluss von Reaktionsmedium und Temperatur auf die asymmetrische Induktion zu untersuchen, wurden unter verschiedenen Bedingungen Belichtungen von **45d** durchgeführt und die Intensitäten der relevanten Signale in den Rohspektren der Reaktionslösungen untersucht. In der folgenden Tabelle 8 sind die Verhältnisse der **Intensitäten der C-OOH Signale** aus den ¹³C-NMR-Spektren des Rohproduktes der Umsetzungen angegeben (vergleiche Abbildung 89). Für den Fall, dass die Signale zumindest grob das Diastereomerenverhältnis angeben, deutet sich eine Selektivität in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionsmedium an. Wie zu erwarten, steigt die Differenz der Signalintensitäten mit sinkender Temperatur. Außerdem kehren sich die Verhältnisse der Intensitäten bei Verwendung des anderen Enantiomers der Base um.

Allerdings sind diese Ergebnisse nicht vollständig reproduzierbar, und die verlässlich zu integrierenden Signale des ¹H-NMR-Spektrums sind häufig nicht weit genug aufgespalten (basisliniengetreunt) oder von den Signalen bei der Belichtung entstehender Verunreinigungen überdeckt.

Tabelle 8: Intensitätsverhältnisse der Signale des C-OOH-Kohlenstoffs bei 81 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum

Reaktionsmedium	Temperatur	Base	$\Delta\text{Int.}$
CA	RT	L(-)-Phe	1 : 0.9
CA	RT	D(+)-Phe	0.9 : 1
CCl_4	10°C	L(-)-Phe	1 : 0.9
CCl_4	-10°C	L(-)-Phe	1 : 0.6
CFCl_3	-78°C	L(-)-Phe	1 : 0,5
PS	-78°C	L(-)-Phe	1 : 0.5

Um abzusichern, dass die Integrationen der Signale des Kohlenstoffspektrums verlässlich die Enantiomerenverhältnisse widerspiegelt, sollte als Vergleich eine **racemische Probe** hergestellt werden. Hierzu wurde versucht das Tiglinsäuresalz einer Phenylethylamin-ähnlichen, achiralen Base herzustellen (Benzylamin), zu photooxygenieren und anschließend mit (L)-Phenylethylamin umzusalzen.

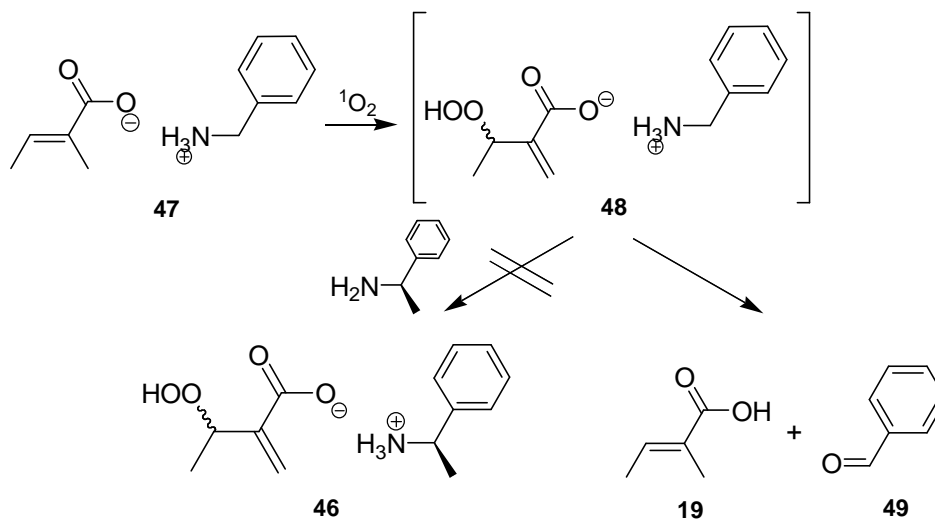


Abbildung 96: Oxidation von Benzylamin beim Belichten des Tiglinsäuresalzes

Dies war bei der Verwendung von Benzylamin allerdings nicht erfolgreich, da das bei der Oxygenierung entstandene Hydroperoxid offensichtlich in der Lage ist, Benzylamin zu oxidieren. Nach der Photooxygenierung von Benzylammoniumtiglat, bei der ein Äquivalent Sauerstoff verbraucht wurde, wurden Tiglinsäure und Benzaldehyd erhalten (s. Abbildung 96).

Deshalb wurde reine Tiglinsäure in CCl_4 belichtet und anschließend ein Äquivalent Phenylethylamin zugegeben. Die Differenz der relevanten Signale im daraufhin aufgenommenen Rohspektrum betrug 16 %, womit eindeutig gezeigt ist, dass die Bestimmung der Stereoselektivität über die Integration der Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums allenfalls einen groben Trend angeben kann.

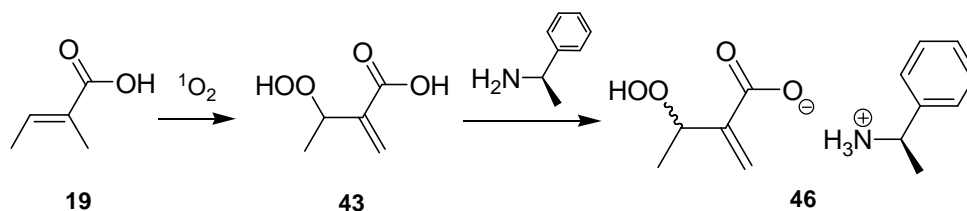


Abbildung 97: Belichtung der freien Säure und anschließende Salzbildung

Somit scheidet die Bestimmung der absoluten Konfiguration über die NMR-Spektroskopie aus. Ein Nachteil dieser Methode wäre ohnehin die Beschränkung auf Phenylethylamin als Base, da bei anderen Basen (Spartein, Cinchonidin) keine Aufspaltung im NMR beobachtet werden konnte.

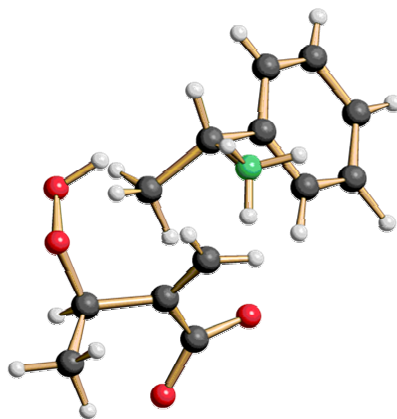


Abbildung 98: Einkristallstrukturanalyse von 46d

Da das Produkt **46d** bei der Belichtung in CCl_4 ausfällt, konnte es leicht von der Reaktionslösung abgetrennt werden. Ein Diastereomer fällt bevorzugt aus (eine Einkristallstrukturanalyse konnte angefertigt werden, s. Abbildung 98), weshalb das NMR-Spektrum des rekristallisierten Produktes keine Aufspaltung mehr zeigt, also im Kristall nur noch ein Diastereomer vorliegt. Dies wirft die Frage auf, ob es sich bei dem beobachteten NMR-Effekt um einen **Kristallisationseffekt** handelt. Dies konnte dadurch widerlegt werden, dass auch die NMR-Spektren von Belichtungen in Polymeren und in CHCl_3 diese Differenz der Signalintensitäten zeigen, wo es nicht zur Kristallisation des Produktes aus der Reaktionslösung kommt.

5.3.4 Gaschromatographische Analyse

Da durch NMR-Spektroskopie nur unzureichende Informationen über die Enantiomerenverhältnisse erhalten wurden, musste eine andere Methode gefunden werden, die das zu untersuchende Substrat möglichst wenig verändert, um das Ergebnis so wenig wie möglich zu verfälschen.

Da das Säure-Base-Paar in der unpolaren Umgebung der Lösung in CDCl_3 als Ionenpaar vorliegt, ist anzunehmen, dass dies auch unter milden Bedingungen in der Gasphase bei der gaschromatographischen Untersuchung der Fall sein sollte. So könnte das Diastereomerenverhältnis mit einem achiralen Säulenmaterial gaschromatographisch bestimmbar sein. Tatsächlich zeigt das Chromatogramm sowohl von Phenylethylammoniumtiglat **45d** als auch das des rekristallisierten Oxidationsproduktes **46d** jeweils nur ein Signal.

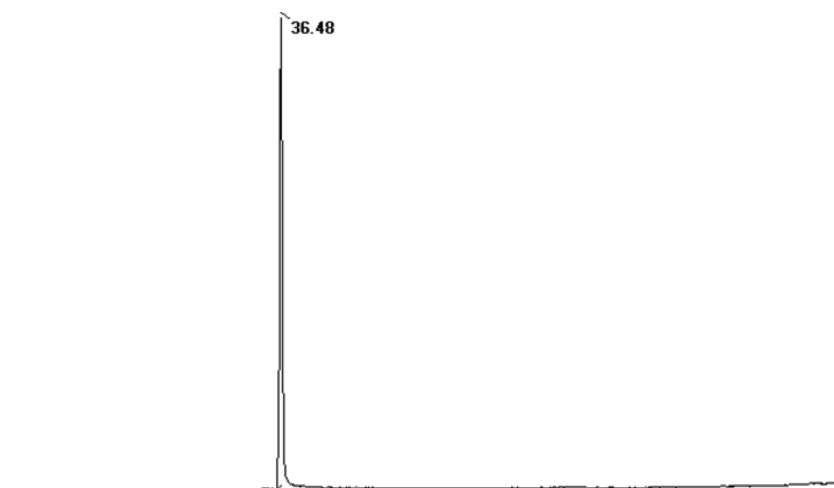


Abbildung 99: GC-Chromatogramm von **46d**

Durch Vergleichsmessungen von Tiglinsäure **19**, dem entsprechenden Hydroperoxid **43** und Phenylethylamin wurde ausgeschlossen, dass es sich hierbei um das Signal der freien Säure oder Base handelt.

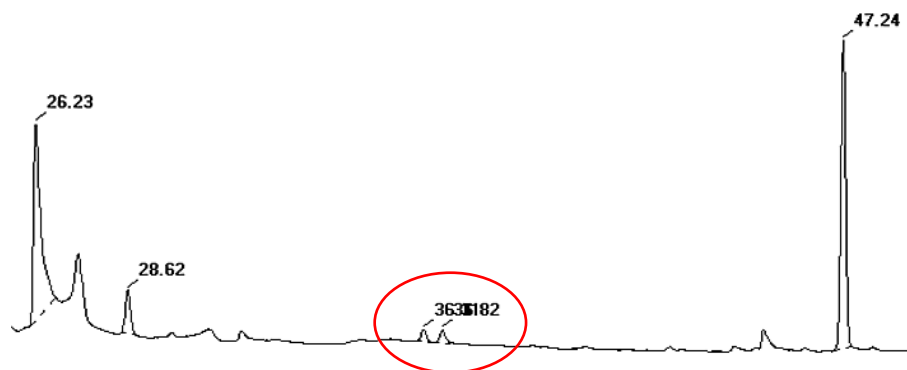


Abbildung 100: GC-Chromatogramm der rohen Reaktionsmischung von **45d** → **46d**

Das Ionenpaar bleibt demnach bei niedrigen Temperaturen (50°C) in der Gasphase erhalten. Auch das Hydroperoxid ist unter diesen Bedingungen für die Dauer der Messung offensichtlich stabil. Leider ist das erwartete Signalpaar im Chromatogramm der rohen Reaktionsmischung nur zu einem kleinen Teil vorhanden. Außerdem war dieses Ergebnis nicht reproduzierbar.

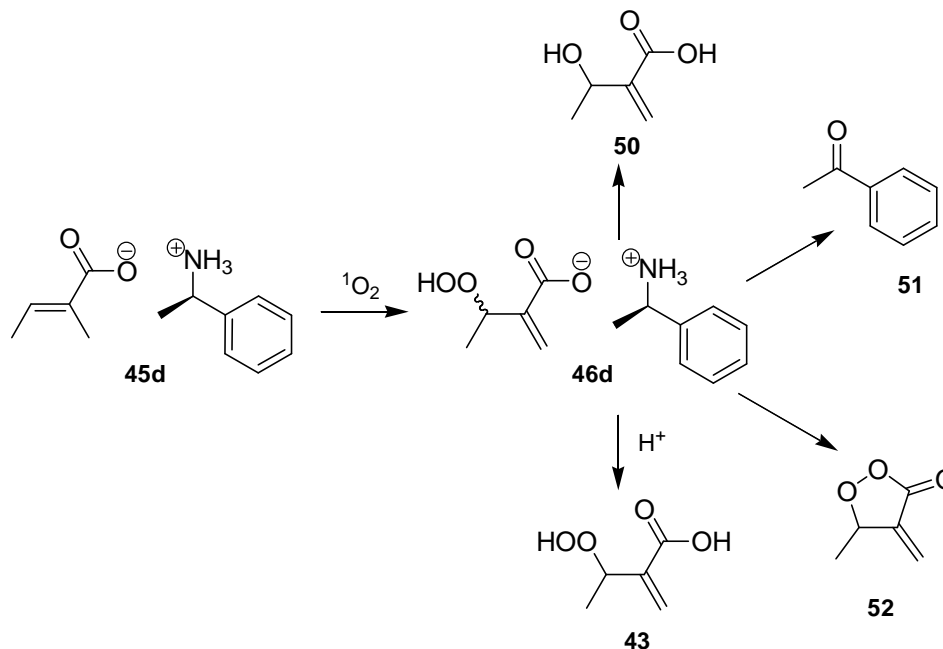


Abbildung 101: Mögliche Produkte bei Verwendung von sauren oder feuchten Lösungsmitteln

Dies lässt sich wie folgt erklären: wenn chlorierte Lösungsmittel verwendet werden, können diese bekannterweise bei Kontakt mit Luftfeuchtigkeit HCl entwickeln. Dadurch kann die Carbonsäure protoniert werden und die Peroxosäure **43** zum γ -Peroxylacton **52** cyclisiert werden.^[61]

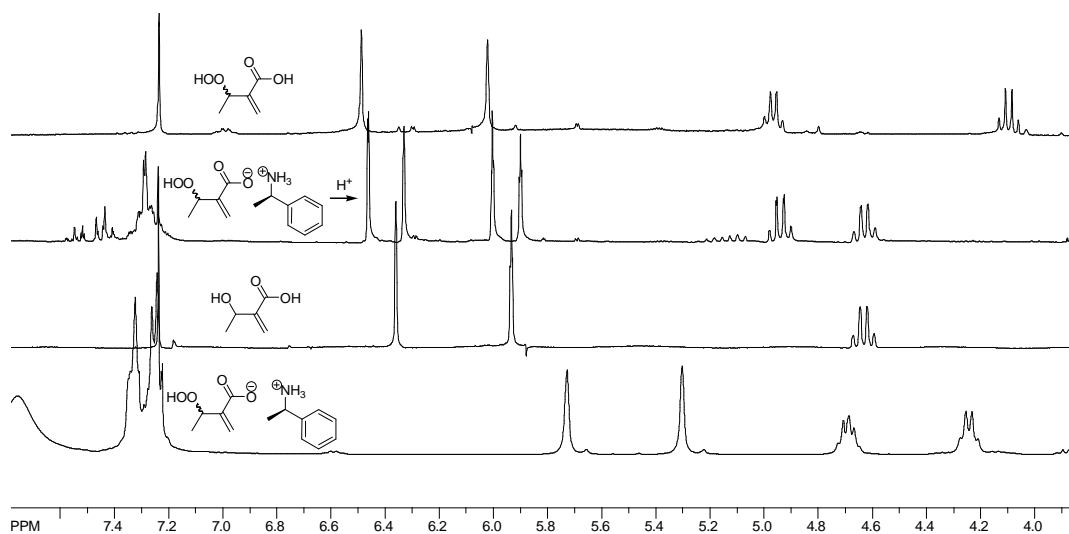


Abbildung 102: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der möglichen Produkte bei Kontakt der Rohlösung der Belichtung mit HCl

Auch bei Verwendung von halogenfreien Lösungsmitteln kann Feuchtigkeit aus der Luft aufgenommen werden. Dadurch kann das Salz **46d** teilweise durch Wasser solvatisiert werden. Gerade bei der Durchführung der Belichtung in polymeren Trägern lässt sich Kontakt mit Luft nicht vermeiden und es entsteht leicht ein Gemisch vieler verschiedener Produkte (s. Abbildung 101). Daher ist es schwierig, reproduzierbar Reaktionslösungen zu erhalten, in denen das gewünschte Produkt **46d** als Salz vorliegt und gaschromatographisch analysiert werden kann.

5.3.5 Derivatisierung des Hydroperoxides

Wegen des Problems der Reproduzierbarkeit der GC-Messungen war eine Derivatisierung zur Analyse der absoluten Konfiguration unumgänglich. Zuerst wurde versucht, die **Base** durch einfaches Ausschütteln abzutrennen, was nicht erfolgreich war, da es sich bei Tiglinsäure bzw. dem entsprechenden Hydroperoxid um relativ kleine, polare Moleküle handelt, die eine zu gute Löslichkeit in der wässrigen Phase zeigen

Anschließend wurde versucht, die Base über ein **Ionentauscherharz** abzutrennen und so die protonierte Säure zu erhalten. Es wurde hierfür ein Ionentauscher mit einer starken Säuregruppe verwendet (Dowex50, Sulfonsäure) wodurch es teilweise zur Cyclisierung der β -Hydroperoxycarbonsäure zum entsprechenden Peroxylacton kam.^[61]

Das Peroxylacton **52** sollte für eine gaschromatographische oder HPLC-Analyse geeignet sein, weil hier beide funktionellen Gruppen geschützt vorliegen und somit das Laufverhalten bzw. die Trennung bei der chromatographischen Analyse besser sein sollte als das von einer freien Carbonsäure. Es wurde daraufhin gezielt versucht, das Peroxylacton **52** in höheren Ausbeuten aus dem Rohprodukt der Photooxygenierung zu gewinnen.

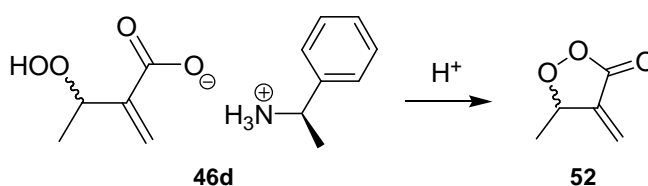


Abbildung 103: Cyclisierung zum Peroxylacton

Leider ist die Cyclisierung des Peroxylactons **52** aus dem Rohprodukt der Belichtung nicht gut reproduzierbar. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich derselbe wie bei der gaschromatographischen Analyse. Es liegt ein Puffersystem vor, d.h. zugeführte katalytische Mengen Säure (H₂SO₄ oder H⁺-Ionentauscherharz) werden abgefangen und ein Überschuss Säure zersetzt das Hydroperoxid.

Als nächstes wurde versucht, sowohl die Hydroperoxygruppe als auch die Carboxylgruppe mit Trimethylsilylchlorid (TBSCl) in einem Schritt zu silylieren. Allerdings sind im Gegensatz zu Silylthern Silylester wesentlich instabiler und sowohl säure- als auch basenempfindlich.^[62] Es wurde deshalb ein Produktgemisch aus Ether und Ester erhalten, das für eine weitere Analyse nicht verwendbar war.

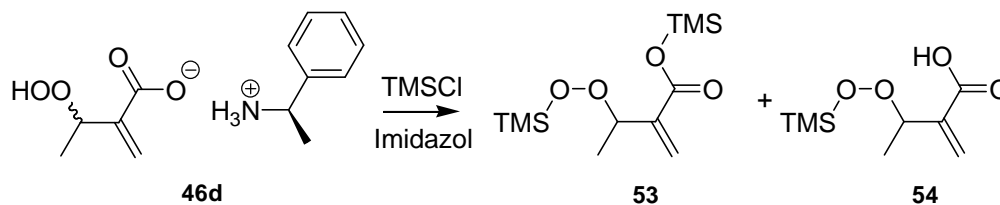


Abbildung 104: Silylierung von 46d

Daraufhin wurden auch Methoden zur Derivatisierung untersucht, die evtl. eine chromatographische Aufarbeitung benötigen. Dies wurde vorher möglichst vermieden, um die Aufarbeitung möglichst simpel zu halten und so die Ergebnisse der Analyse der Enantioselektivität so wenig wie möglich zu beeinflussen.

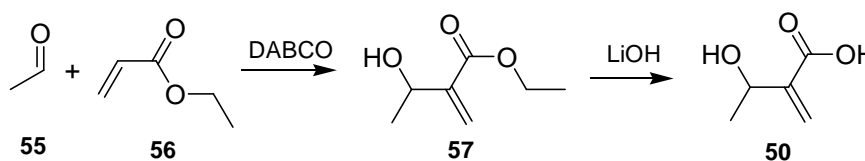


Abbildung 105: Baylis-Hillman-Reaktion

Um ein racemisches Referenzsubstrat zu erhalten, wurde durch eine Baylis-Hillman-Reaktion aus Acetaldehyd **55** und Acrylsäureethylester **56** 3-Hydroxy-2-methylenbutansäureethylester **57** hergestellt.^[63] Ein Teil des Produktes wurde basisch zur entsprechenden Carbonsäure **50** verseift. Für die β -Hydroxycarbonsäure **50** konnte keine GC/HPLC-Methode zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse gefunden werden, allerdings für den Ethylester **57**.

Daraufhin wurde das Rohprodukt **46d** der Oxidation von **45d** in einem Eintopfverfahren zuerst mit PPh_3 reduziert und anschließend mit EtOH und katalytischen Mengen CSA in den Ethylester **57** verwandelt. Dieser wurde mit einer Ausbeute von 60 % erhalten und wurde gaschromatographisch untersucht. Das Chromatogramm zeigt keine Selektivität. Bedenkt man die Zahl der Fehlerquellen, die eine Salzbildung in Lösung stören können (s.o.), so kann an diesem Punkt der Untersuchungen eine Enantioselektivität bei der Photooxygenierung weder einwandfrei belegt, noch ausgeschlossen werden.

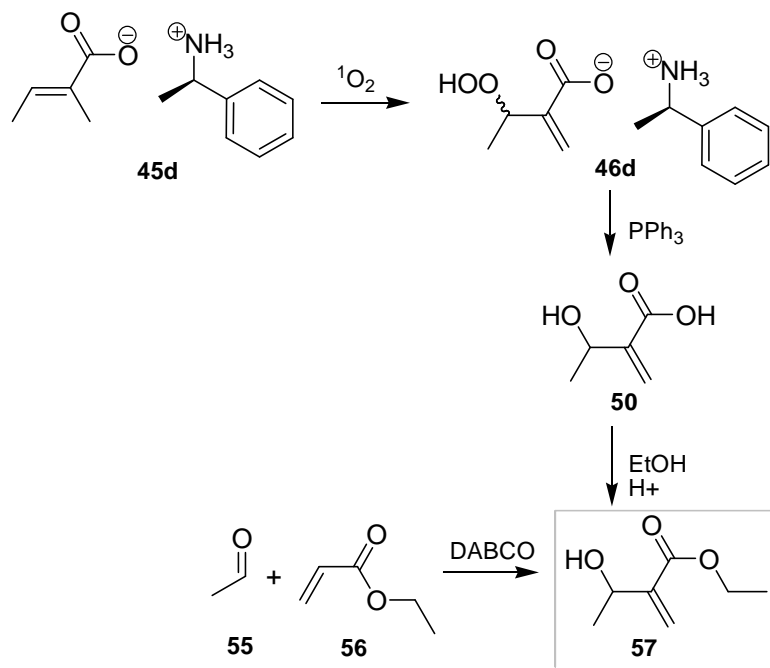


Abbildung 106: Synthese von 57 aus dem Tiglinsäuresalz 46d und als racemische Referenz

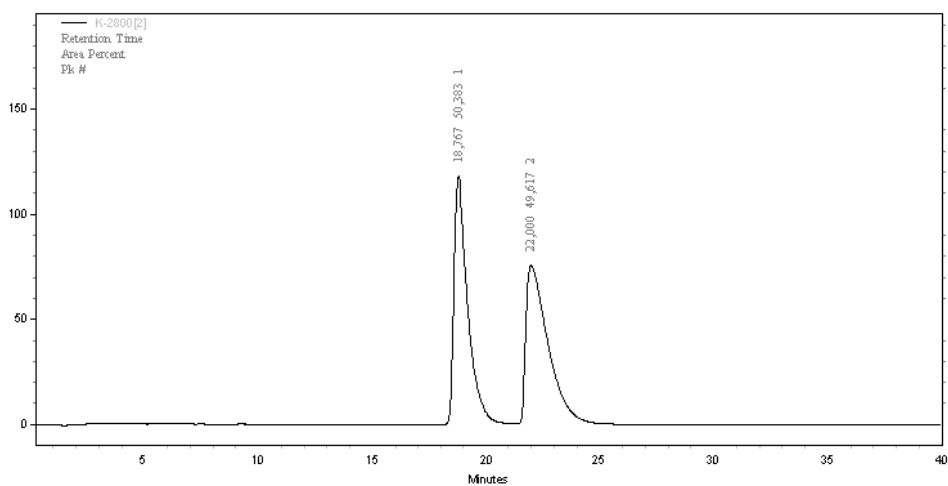


Abbildung 107: Chromatogramm von 57 aus der Photooxygenierung von 45d

5.4 3-Cyclopentensäure

Ein anderes interessantes System, um den Einfluss des Phenylethylammoniums auf die Selektivität einer En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff zu beobachten, ist 3-Cyclopentensäure **58**. Bei der Photooxygenierung entstehen hier 4 mögliche Produkte, davon zwei Enantiomerenpaare.

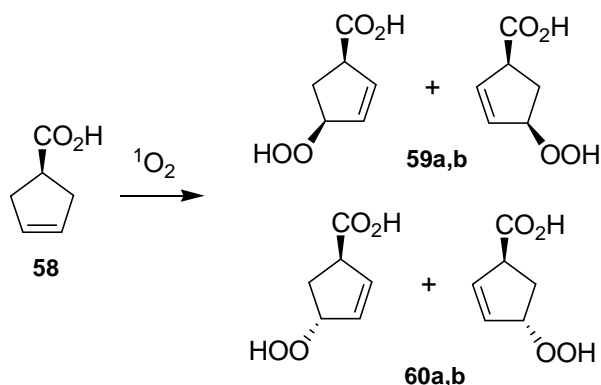


Abbildung 108: Produkte der Photooxygenierung von 3-Cyclopentensäure **58**

Interessant ist nun die faciale Selektivität der Reaktion. Die Frage ist, ob die Carbonsäurefunktion den Angriff von Singulett-Sauerstoff durch eine Wasserstoffbrücke lenkt, so dass der Angriff bevorzugt von derselben Seite des Cyclopentenringes erfolgt, auf der sich die Carbonsäurefunktion befindet, ob die sterische Hinderung überwiegt oder ob gar kein Einfluss der Carbonsäurefunktion vorhanden ist. Die Diastereomeren *cis* / *trans* Produkte sollten sich NMR-spektroskopisch unterscheiden lassen womit die Selektivität direkt bestimmbar wäre.

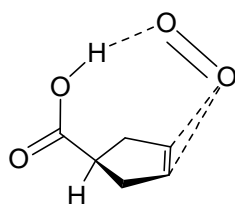


Abbildung 109: H-Brücke der Carbonsäurefunktion zum angreifenden Singulett-Sauerstoff

3-Cyclopentensäure wurde in drei Stufen aus *cis*-1,4-Butendiol **61** hergestellt. Zuerst wurde *cis*-1,4-Butendiol **61** mit Thionylchlorid in *cis*-1,4-Dichlorbuten **62** umgewandelt. Dies wurde anschließend mit Malonsäurediethylester zum 3-Cyclopenten-1,1-dicarbonsäurediethylester **63** umgesetzt, und schließlich wurde durch basische Verseifung und nachfolgende Decarboxylierung 3-Cyclopentensäure **58** erhalten.

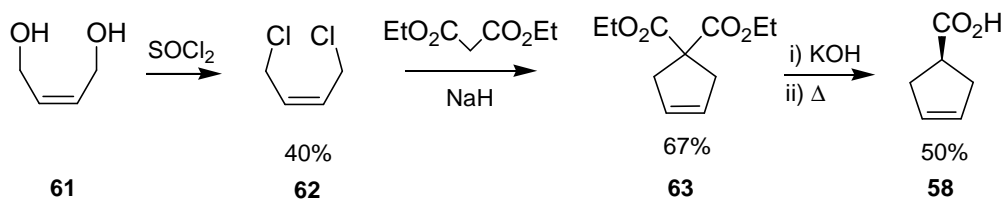


Abbildung 110: Synthese von 3-Cyclopentensäure 58

Die Photooxygenierung von **58** wurde in CCl_4 mit TTP als Sensibilisator durchgeführt (miox56a). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktionslösung zeigt eindeutig die Bildung der beiden Diastereomeren Hydroperoxide **59** und **60** im Verhältnis 3:1.

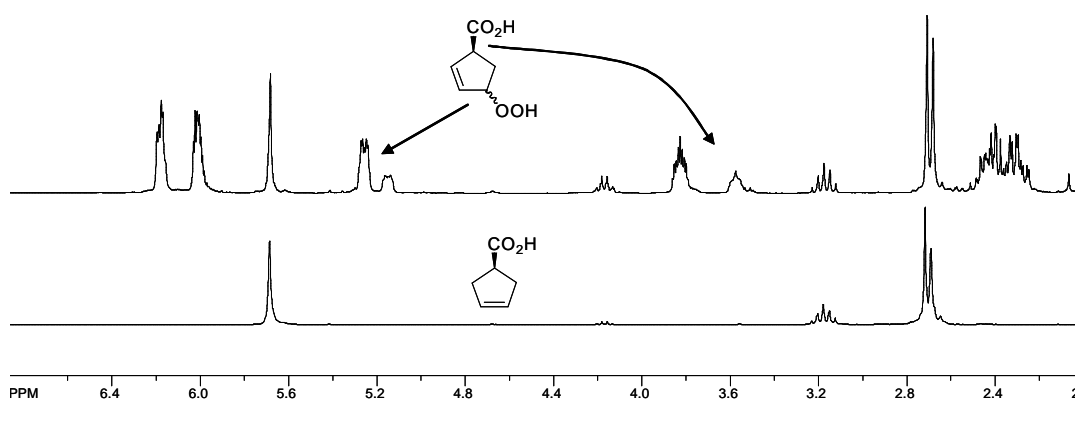


Abbildung 111: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **58** (unten)
und das Rohspektrum der Oxidation (oben)

Um die aufgespaltenen Signale dem *cis*- bzw. *trans*-Produkt zuzuordnen, wurden NOE-NMR-Experimente durchgeführt – bei der *cis*-Verbindung **59** sollte ein Polarisationstransfer des Wasserstoffatoms am oxidierten Kohlenstoffatom mit dem Wasserstoffatom am C1-Kohlenstoffatom, das die Carboxylgruppe trägt, möglich sein. Somit sollte sich die *cis*-Verbindung **59** einfach von der *trans*-Verbindung **60** unterscheiden lassen, bei der dieser Polarisationstransfer schlechter möglich ist. Es wurden zwei Experimente durchgeführt, bei denen jeweils ein Signal des Wasserstoffatoms an C1 des Produktes ($\delta = 3.6$ und 3.8 ppm) gesättigt wurde (s. Abbildung 112).

Deutlich ist zu erkennen, dass der NOE-Effekt auf das größere Signal des CH-OOH Wasserstoffatoms bei $\delta = 5.25$ ppm größer ist als auf das kleinere Signal bei $\delta = 5.18$ ppm. Dieses Signal wurde der *cis*-Verbindung **59** zugeordnet. Das heißt das *cis*-Produkt wird tatsächlich wegen einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonsäurefunktion und dem angreifenden Singulett-Sauerstoff bevorzugt gebildet.

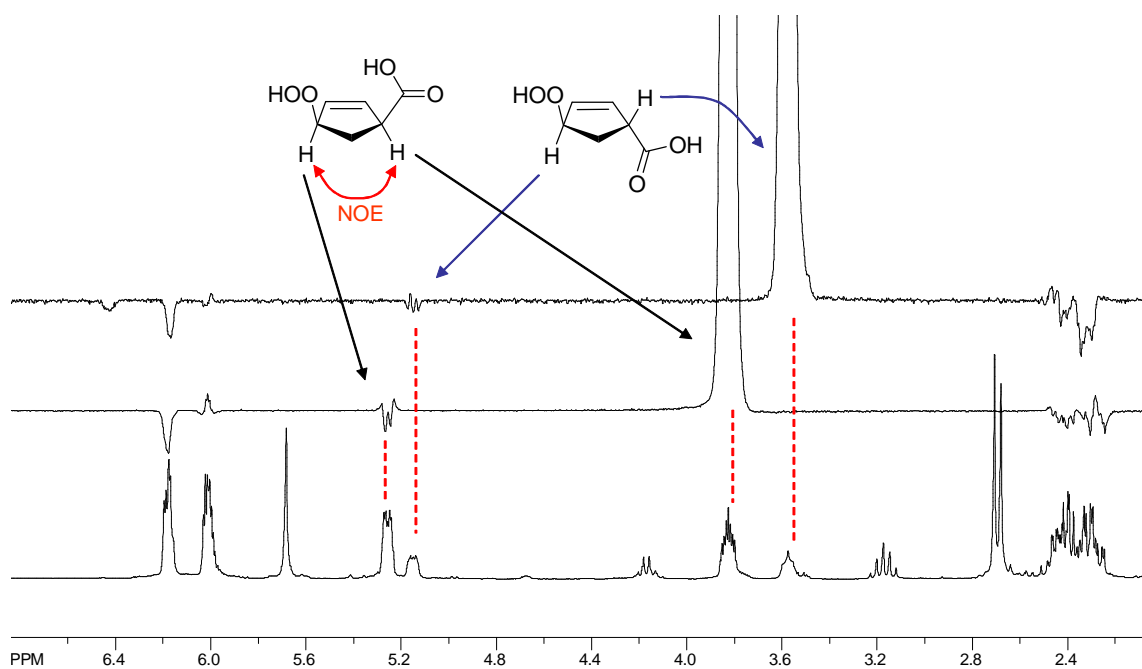


Abbildung 112: NOE-Spektren von der Rohlösung der Photooxygenierung von 58

Nun sollte der Einfluss des Phenylethylammoniumions auf diese Selektivität untersucht werden. Unter Umständen ist der Phenylring des Phenylethylammoniumions in der Lage durch π -Stapelwechselwirkung mit der C-C-Doppelbindung der Carbonsäure eine Seite des Cyclopentenringes abschirmen, und so die Oxygenierung in Richtung des *trans*-Produktes **60** lenken. Somit könnte die faciale Selektivität dieser Reaktion umgekehrt werden.

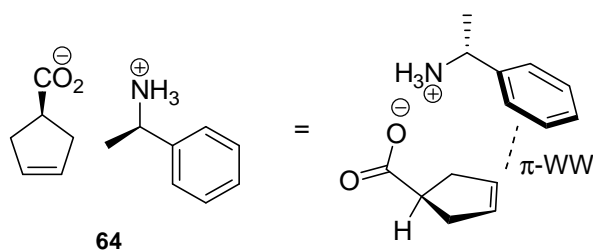


Abbildung 113: Mögliche Abschirmung durch π -Stapel-Wechselwirkung

Bei der Photooxygenierung des Phenylethylammoniumsalzes **64** konnte aber bisher kein ausreichend sauberes NMR-Spektrum der Reaktionslösung aufgenommen werden, aus dem die Selektivität bestimmt werden kann. Die Signale von Zersetzungsprodukten überlagern die Signale des Produktes und machten die Auswertung unmöglich (miox89).

6 Organokatalysierte Photooxygenierungen

6.1 Wissensstand

In den letzten Jahren wurde vermehrt von prolinkatalysierten Reaktionen an Aldehyden und Ketonen mit Singulett-Sauerstoff bzw. anderen hochelektrophilen Reagenzien berichtet. So stellten Córdova und Mitarbeiter 2004 eine organokatalysierte α -Hydroxylierung von Aldehyden vor, die trotz der simplen Bedingungen (RT, DMF, 3 h Belichtung) Produkte mit bemerkenswerten Enantiomerenüberschüssen liefert. Hierbei werden Aldehyde in Gegenwart von katalytischen Mengen L-Prolin und TTP in DMF oder DMSO belichtet, um nach *in situ* Reduktion mit NaBH_4 die entsprechenden 1,2-Diole zu liefern. Die 2-Alkoholfunktion liegt hierbei mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 48 % vor (s. Abbildung 114).^[15]

Die dirigierende Funktion der Carbonsäuregruppe von Prolin wird hier bewiesen, indem bei Verwendung von D/L-Prolin das Racemat entsteht, und die Produkte bei Verwendung der epimeren Aminosäure die entgegengesetzte Konfiguration besitzen. Als Zwischenstufe wird hier ein Hydroperoxid postuliert, welches allerdings nicht isoliert wird.

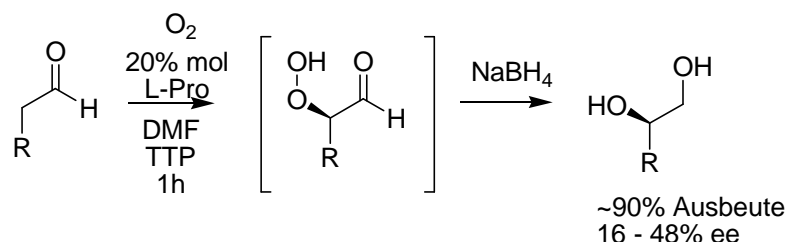


Abbildung 114: α -Hydroxylierung von Aldehyden nach Córdova

Dieses Hydroperoxid entsteht laut Cordova durch eine En-Reaktion des intermediär gebildeten Enamins mit Singulett-Sauerstoff. Die hohe Enantioselektivität komme dadurch zustande, dass anders als beim klassischen Mechanismus der En-Reaktion kein allylisches Wasserstoffatom abstrahiert wird, sondern das Proton der Carbonsäure.

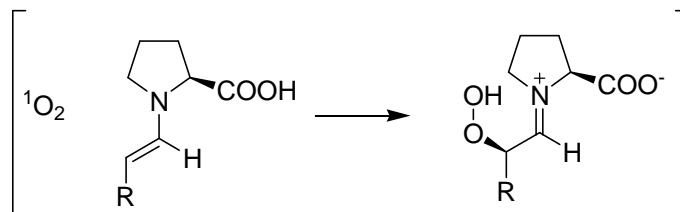


Abbildung 115: Postuliertes Intermediat der α -Hydroxylierung

Um diesen Mechanismus zu belegen formulieren Cordova *et al.* einige Argumente, die experimentell abgesichert wurden:

- Das Experiment wurde in Gegenwart von Triethylphosphit durchgeführt, welches effektiv Singulett-Sauerstoff löscht, und somit nur Triplett-Sauerstoff in der Reaktionsmischung vorliegen sollte. In diesem Fall trat keine Reaktion ein,^[64,65] womit gezeigt wird, dass Singulett-Sauerstoff die reagierende Spezies ist.
- Es wurde kein Diol erhalten, wenn während der Reaktion keine Aminosäure anwesend war. Folglich sollte das Enamin das reagierende Substrat sein.
- Bei der analog durchgeführten Oxidation von 2-Phenylacetaldehyd entsteht das Diol in einer hohen Ausbeute (s. Abbildung 116). Würde Singulett-Sauerstoff mit dem ebenfalls postulierten Enamin in einer 1,2-Cycloaddition reagieren, so würde Benzaldehyd bzw. nach der Reduktion Benzylalkohol entstehen,^[66] was nicht der Fall ist. Deshalb müsste ein Hydroperoxid die Zwischenstufe sein.

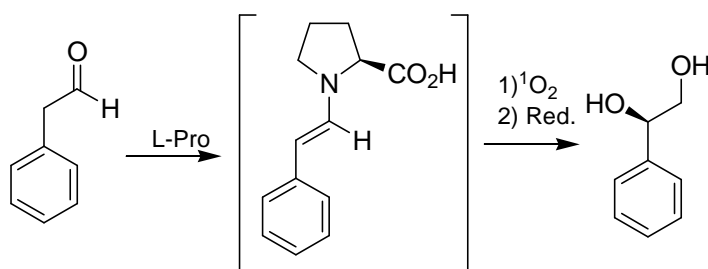


Abbildung 116: Prolinkatalysierte Photooxygenierung von 2-Phenylacetaldehyd

Córdova führte später das gleiche Experiment mit Ketonen durch.^[67] Wieder wird hier ein Enamin als Zwischenstufe postuliert, das mit Singulett-Sauerstoff eine En-Reaktion eingeht. Die Reaktion wurde wieder bei RT durchgeführt und es wurde hier keine Temperaturabhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse festgestellt. Das postulierte Hydroperoxid wird auch hier nicht isoliert bzw. nachgewiesen und das gebildete 2-Hydroxyketon liegt laut Córdova im Rohprodukt als Oligomer bzw. Dimer vor.

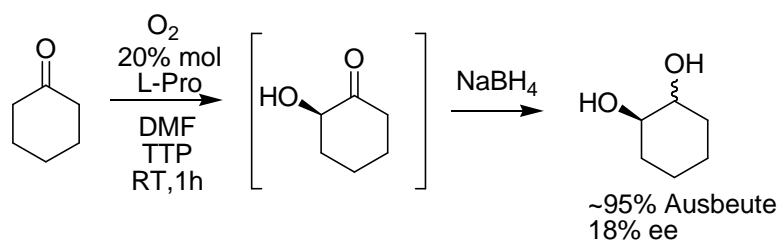


Abbildung 117: Prolinkatalysierte Photooxygenierung von Cyclohexanon

Auch hier wird der postulierte Mechanismus über eine En-Reaktion von einem Enamin mit Singulett-Sauerstoff mit einigen Argumenten begründet. So entstehen z.B. bei Verwendung von anderen Oxidationsmitteln wie H_2O_2 , NaClO , $m\text{CPBA}$ oder in Abwesenheit von TTP nur Spuren des Produktes.

Unter ähnlichen Bedingungen wurde von MacMillan und Mitarbeitern^[68] eine Oxyaminierung durchgeführt. Hier wurde ebenfalls mit katalytischen Mengen L-Prolin eine En-Reaktion mit Nitrosobenzol an verschiedenen Aldehyden durchgeführt. Diese Reaktion findet ebenfalls bei RT statt (wobei die Selektivitäten mit sinkender Temperatur steigen) und wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Ausbeuten sind hier am höchsten bei Verwendung von CHCl_3 , weil hier Homodimerisierung und α -Aminierung unterdrückt werden.

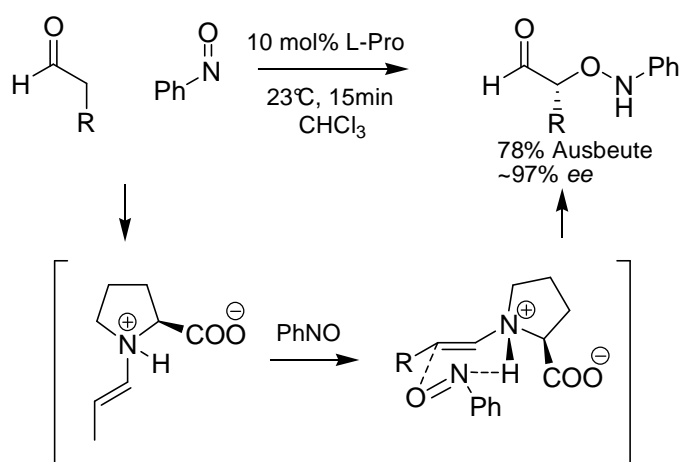


Abbildung 118: Oxyaminierung nach MacMillan mit der postulierten Zwischenstufe

Auch MacMillan *et al.* bekräftigen die postulierte Organokatalyse mit einigen Argumenten. So bleibt die Ausbeute bei sinkender Konzentration des Katalysators gleich, während die Reaktionsgeschwindigkeit abnimmt, was dafür spricht dass hierbei auch die Konzentration der im Gleichgewicht vorhandenen reagierenden Spezies abnimmt. Weiterhin sind die Enantiomerenüberschüsse unabhängig vom Rest R, ebenso wie die Ausbeuten kaum von R beeinflusst werden.

Ferner berichtet Córdova von einer prolinkatalysierten Aza-Diels-Alder-Reaktion an 2-Cyclohexanon.^[69]

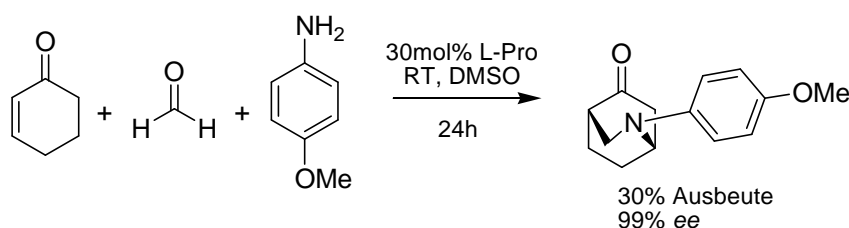


Abbildung 119: Prolinkatalysierte Aza-Diels-Alder-Reaktion mit Cyclohexanon

Es wurden dabei ausschließlich C2 und C5 des Cyclohexenringes substituiert. Durch *in situ* Reduktion konnte der entsprechende Alkohol in 84 %iger Ausbeute isoliert werden, was dafür spricht, dass es sich bei den lediglich 30 % Ausbeute an Keton lediglich um ein Problem der Aufarbeitung handelt. Der vorgeschlagene Mechanismus verläuft über ein intermediär gebildetes 1,5-Cyclodienamin und eine anschließende [4+2]-Cycloaddition (s. Abbildung 120).

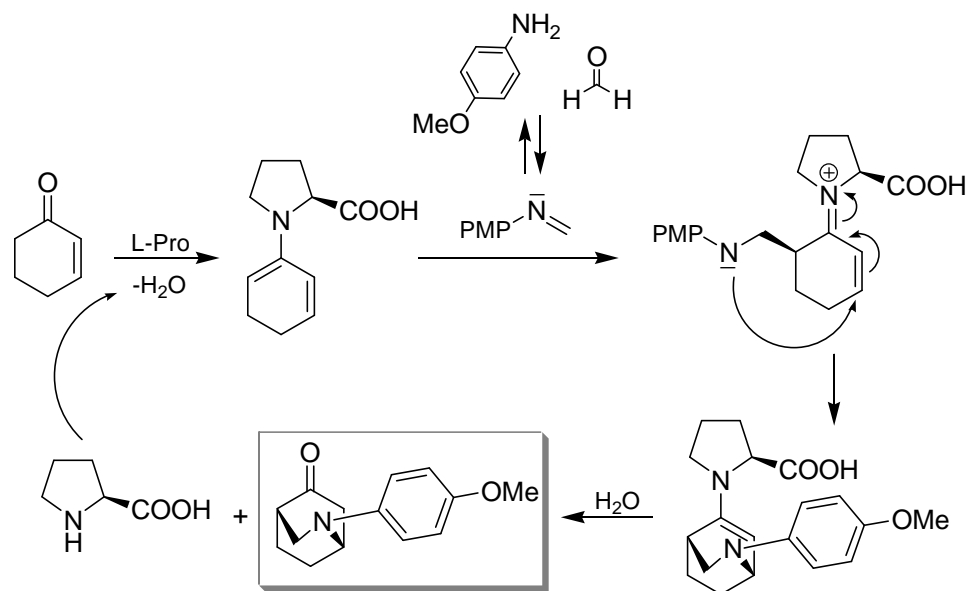


Abbildung 120: Vorgeschlagener Mechanismus für die Prolin-katalysierte [4+2]Cycloaddition

6.2 Erwartetes Produkt

Wenn ein α,β -ungesättigtes Aldehyd oder Keton in Gegenwart von Prolin im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Dienamin steht und in einer Folgereaktion abgefangen werden kann, sollte es analog zur Arbeit von Cordova möglich sein, dieses Dienamin mit Singulett-Sauerstoff zur Reaktion zu bringen und ein Endoperoxid zu erhalten.

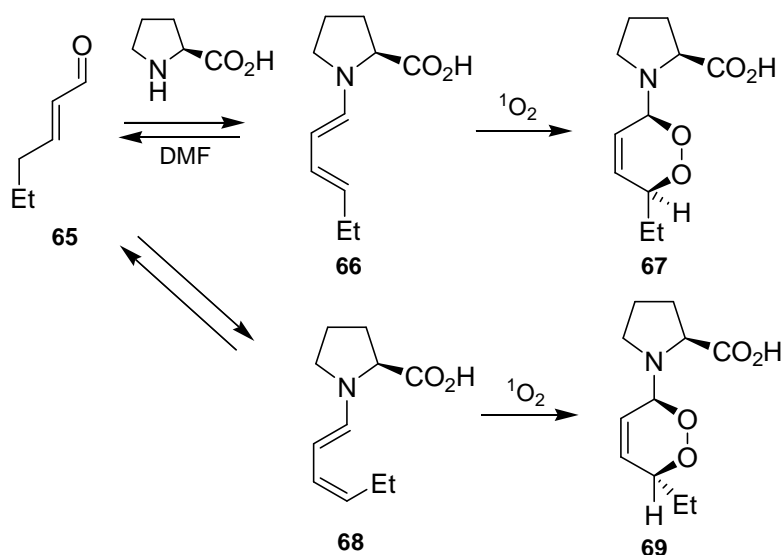


Abbildung 121: Erwartete [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an ein intermediäres Dienamin am Beispiel 2-Hexenal 65

In diesem Gleichgewicht sollte aus dem reinen *trans*-Aldehyd sowohl das *trans,trans*-Dien 66 als auch das *trans,cis*-Dien 68 gebildet werden. Die Bildung des Isomers mit 1,2-*cis* Konfiguration 70 ist aus sterischen Gründen extrem unwahrscheinlich und soll im Folgenden vernachlässigt werden.

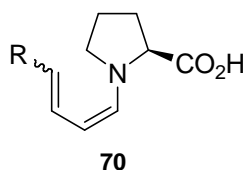


Abbildung 122: Das Vorhandensein des *cis,cis*-Dienamins im Gleichgewicht ist aus sterischen Gründen unwahrscheinlich

Ebenso sollte es hier möglich sein, durch enantiomerenreine Amine wie L-Prolin eine Stereoselektivität zu induzieren. Auf den ersten Blick scheint das Vorliegen der beiden *trans,trans*- und *trans,cis*-Spezies in Lösung eine mögliche Selektivität zu mindern (s. Abbildung 121). Andererseits sollte die Oxidation der *trans,cis*-Verbindung 68 weniger wahrscheinlich sein, weil

die für die Oxidation nötige planare Konformation beider C-C-Doppelbindungen aus sterischen Gründen energetisch benachteiligt ist. Wenn also beide Spezies im Gleichgewicht nebeneinander vorliegen und die *trans,trans*-Verbindung wahrscheinlicher abreagiert und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird, sollte der Anteil des entstehenden Endperoxides **67** aus der *trans,trans*-Verbindung **66** größer ausfallen als die Lage des Gleichgewichtes *trans,trans* / *trans,cis* vermuten lässt.

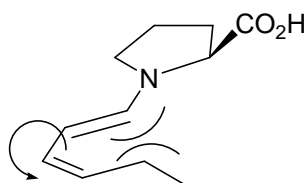


Abbildung 123: Sterische Abstoßung bei der *s-cis*-Konformation von **68**

Gollnick und Griesbeck^[16] haben von einer *cis/trans*-Isomerisierung bei der Photooxygenierung von *trans,cis*-Butadien berichtet, die dazu führt dass bevorzugt das *cis*-Endperoxid gebildet wird.

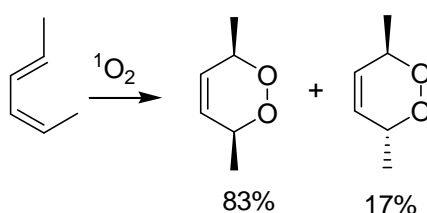


Abbildung 124: Experiment von Gollnick und Griesbeck

Dieser Umstand sollte die Produktverteilung weiter in Richtung des *cis*-Endperoxides **67** verschieben, so dass letztlich entscheidend ist, ob der Angriff des $^1\text{O}_2$ -Moleküls durch die Carbonsäurefunktion auf eine diastereotope Seite des *s-cis*-Dienamins dirigiert wird oder nicht.

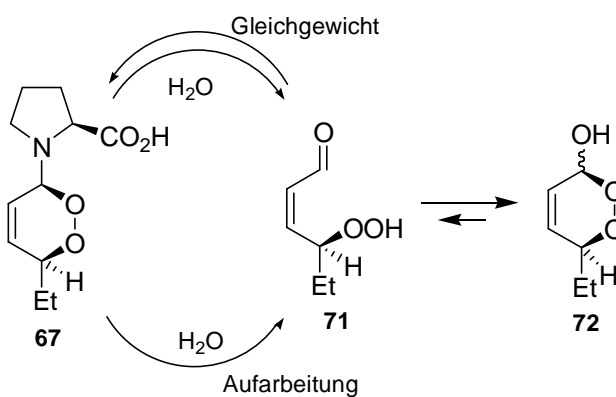


Abbildung 125: Abspaltung von Prolin

Die Frage ist nun, ob das bei einer eventuellen Cycloaddition entstandene Aminoal 67 oder 69 wirklich durch das in der Reaktionslösung noch vorhandene Wasser oder erst durch (saure) wässrige Aufarbeitung wieder Prolin abspaltet. Diese Frage ist insofern von Bedeutung, als dass sie darüber entscheidet, ob (im Falle einer erfolgreichen [4+2]-Cycloaddition) die Reaktion mit katalytischen Mengen Prolin durchgeführt werden kann, oder ob stöchiometrische Mengen nötig sind. Dies sollte durch Messen des Sauerstoffverbrauches abhängig von der verwendeten Menge Prolin bestimmbar sein.

In jedem Fall sollte man nach (saurer) wässriger Aufarbeitung das *cis*- γ -Hydroperoxy-2-Alkenal 71 erhalten. Diese Verbindung steht im Gleichgewicht mit dem cyclischen Peroxohalb-acetal 72, wobei das Gleichgewicht so weit auf der Seite des Halbacetals liegt, dass die offenkettige Verbindung im NMR nicht beobachtet werden kann.

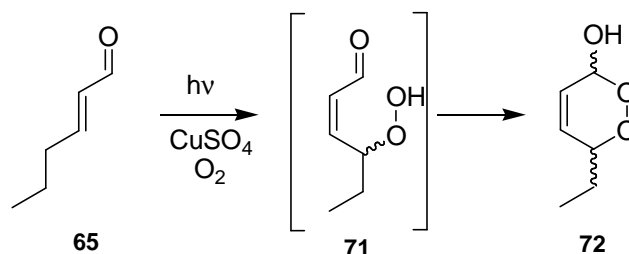


Abbildung 126: Synthese von 72 nach Snyder

Diese Verbindung ist von Snider charakterisiert worden. Sie ist relativ stabil, so dass sie sich säulenchromatographisch reinigen lässt.^[70] Das Diastereomerenverhältnis von 72 lässt sich direkt NMR-spektroskopisch bestimmen.

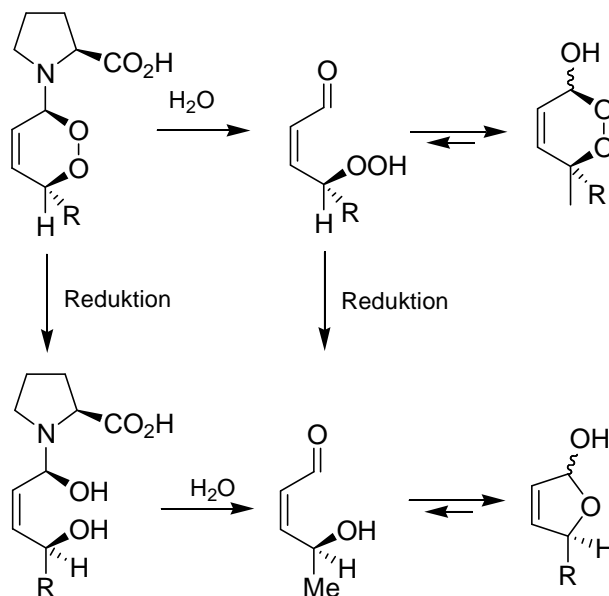


Abbildung 127: Erwartete Produkte nach Aufarbeitung

Ganz gleich ob nach wässriger Aufarbeitung Prolin abgespalten ist oder nicht, eine milde Reduktion sollte in beiden Fällen das 4-Hydroxy-2-enal **74** liefern, welches genau wie sein Hydroperoxo-Vorgänger **71** im Gleichgewicht mit einem cyclischen Halbacetal (hier 2,5-Dihydrofuran-2-ol **75**) steht. Dabei liegt wieder das Gleichgewicht so weit auf der Seite des Halbacetals, dass die offene Form im NMR nicht zu beobachten ist. Diese Verbindung ist von Taylor charakterisiert worden.^[71]

Die Reduktion mit einem stärkeren Reduktionsmittel wie z.B. NaBH_4 liefert weniger interessante Verbindungen, sollte aber die Analyse vereinfachen, weil nur das *cis*-1,4-diol **76** erhalten wird. Die Stereoselektivität könnte hier allerdings nicht mehr NMR-spektroskopisch ermittelt werden, da keine Diastereomeren mehr vorliegen, sondern mit chiraler GC/HPLC.

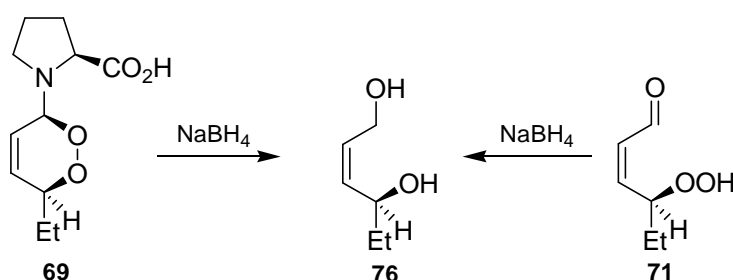


Abbildung 128: *in situ* Reduktion mit NaBH_4 liefert in jedem Fall das Diol **76**

Bei der Umsetzung von 2-Cyclohexanon wird entsprechend des Experimentes von Córdoba nur das Produkt **80** des 1,5-Dienamins **78** erwartet.

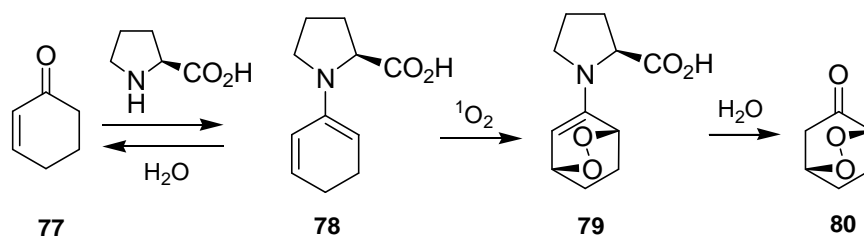


Abbildung 129: Erwartete Reaktion mit 2-Cyclohexanon

6.3 Durchgeführte Experimente

6.3.1 NMR-Experimente

Es wurden zunächst mehrere **NMR-Experimente** durchgeführt, um festzustellen ob das postulierte Dienamin **66** oder **68** im Gleichgewicht NMR-spektroskopisch nachgewiesen kann, um - wenn möglich - die Lage dieses Gleichgewichtes zu bestimmen. Dazu wurden NMR-Spektren von 2-Hexenal **65** und Prolin im Verhältnis 1:1 in CDCl_3 und d_6 -DMSO aufgenommen.

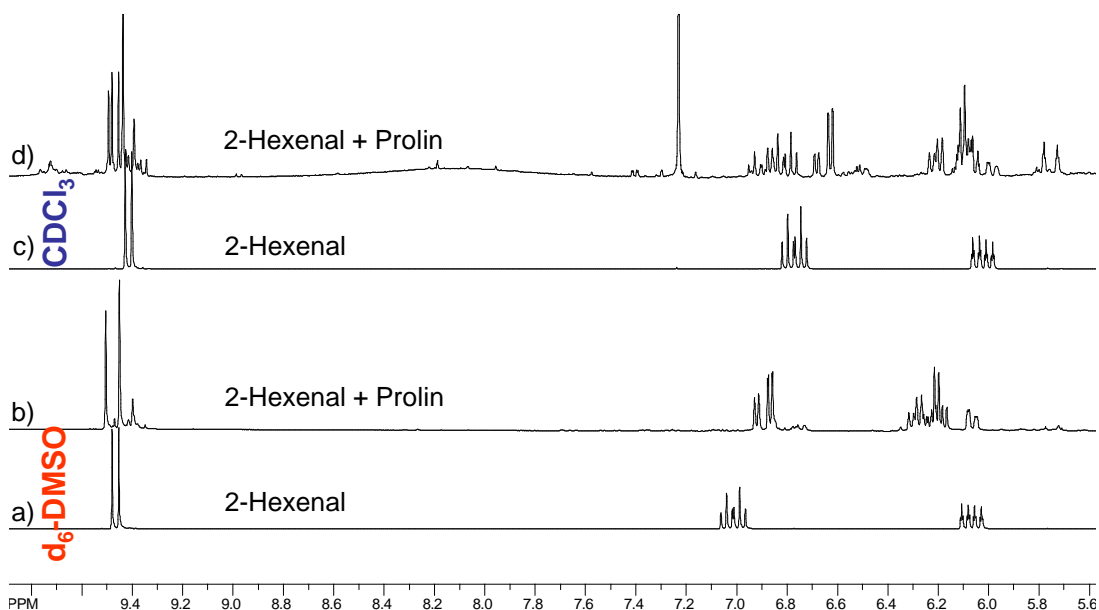


Abbildung 130: ^1H -NMR von 2-Hexenal (a) mit Prolin (b) jeweils in DMSO und CDCl_3 (c) und (d).

Im ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 ist sowohl (im Aldehydbereich) Isomerisierung von *trans*-2-Hexenal zu einem 50/50-Gemisch aus *cis*- und *trans*-2-Hexenal, als auch (im olefinischen Bereich) die Bildung einer neuen Spezies zu erkennen (miar279a,miox2a). Dies ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass das Alken tatsächlich mit dem Dienamin im Gleichgewicht steht. Das gleiche Experiment in d_6 -DMSO zeigt im Doppelbindungsbereich ausschließlich diese neue Spezies aber auch Signale im Aldehyd-Bereich bei 9.4 ppm. Allerdings stimmen diese Signale nicht mit denen des stabilen Dienamins **86** überein(s. Abbildung 134).

Das in d_6 -DMSO aufgenommene ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt dagegen Signale olefinischer Kohlenstoffatome eines Diens. Die Signale ähneln denen des stabilen Dienamins **86** in CDCl_3 . Allerdings sind auch hier Signale von Aldehyden zu erkennen (miox8f,g).

Dies wird so interpretiert, dass hier ein **schneller Austausch** stattfindet, so dass beide Spezies in den Spektren auftauchen. Da die zeitliche Auflösung in ^{13}C -NMR und ^1H -NMR verschieden ist, erscheint der Signalsatz des Diens im ^{13}C -NMR aber nicht im ^1H -NMR.

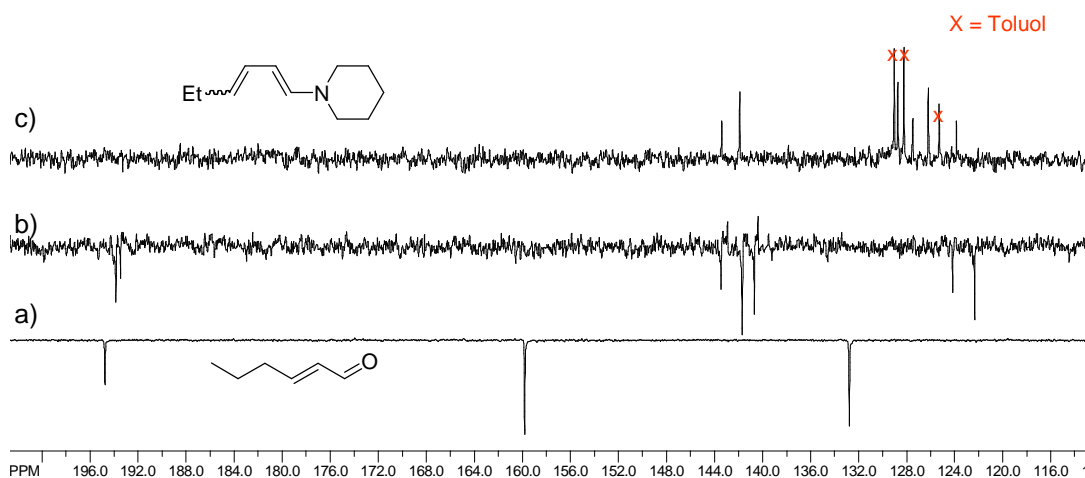


Abbildung 131: ^{13}C -APT-NMR von 2-Hexenal **65** (a) und in Gegenwart von Prolin (b). Oben **86** in CDCl_3 (c).

Um eine racemische Referenzsubstanz zu erhalten, wurde Acrylaldehyd **82** mit 1-Penten-3-ol **81** in einer Kreuzmetathese zu *trans*-4-Hydroxy-2-hexenal **83** umgesetzt. Die anschließende photo-Isomerisierung lieferte das *cis*-Produkt **74**.

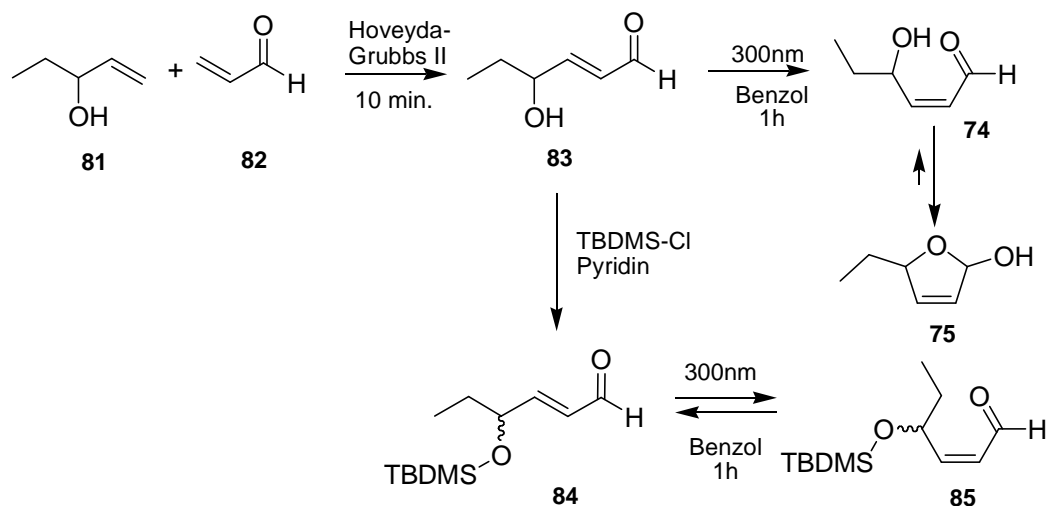


Abbildung 132: Synthese der Referenzsubstanz **74**

NMR-spektroskopisch konnte das Aldehyd **74** im Produkt nicht nachgewiesen werden, und die Untersuchung per GC/MS lieferte zwei gleichgroße Signale mit gleichem Zerfallsmuster, d.h. das Gleichgewicht des Aldehydes **74** mit dem Acetal **75** liegt weit auf der Seite des Acetals,

wobei die beiden Diastereomeren zu gleichen Teilen vorliegen (s. Abbildung 132). Dies entspricht den literaturbekannten Daten.^[71]

Zur Kontrolle dieser Ergebnisse wurde der Silylether **84** des Metathese-Produktes **83** hergestellt und ebenfalls belichtet. Hier tritt zwar *cis-trans*-Isomerisierung auf (Verhältnis 1:1), aber die Aldehydfunktion ist im NMR-Spektrum sichtbar, d.h. es kommt erwartungsgemäß zu keiner Acetalbildung, was die Interpretation der obigen Ergebnisse bestätigt.

6.3.2 Versuche zur Prolinkatalyse

Es wurden unter den Bedingungen von Córdoba (4 ml DMF, Substratkonzentration 1M, 5 mol% TTP, RT) Belichtungen von *2-trans*-Hexenal **65** mit verschiedenen Mengen L-Prolin in DMF durchgeführt. Die Experimente wurden zunächst mit einem größeren Volumen Lösungsmittel (25 ml) als dort angegeben durchgeführt, weil die verwendete Kinetikapparatur eine fest installierte Probenkammer mit diesem Volumen hat und kleinere Volumina schlecht durchmischt werden.

Hierbei konnte eindeutig Sauerstoffverbrauch festgestellt werden. Bei Anwesenheit von 8 mol% Prolin wurden während der Messung (2 x 8 h) 0.4 Äquivalente Sauerstoff verbraucht, was ein Hinweis auf eine katalysierte Reaktion sein kann (miar278). Bei Zugabe von einem Äquivalent Prolin stieg die Reaktionsgeschwindigkeit stark an, und es wurden während der Messung (8 h) 0.75 Äquivalente Sauerstoff verbraucht (miar280). Es konnte in beiden Fällen kein Produkt isoliert werden, was als Problem der Aufarbeitung eingestuft wurde, da hier im Verhältnis zu einer geringen Menge Substrat eine große Menge DMF entfernt werden musste.

Tabelle 9: Photooxygenierungen von 2-Hexenal mit kat. Prolin

No.	Lösungsmittel, Sens.	Menge Pro	Lampe	Temp.	Dauer	Umsatz/Produkt
278	DMF (25 ml) BR	8%	Hg	10°C	2x8h	40% O ₂ Verbrauch
280	DMF (25 ml) BR	100%	Hg	10°C	1x8h	75% O ₂ Verbrauch
18	DMSO (1 ml) BR	20%	Halogen	10°C	4h	Rohlsg. mit NaBH ₄ Reduziert → 2-Hexenol
32	DMF (1 ml) TTP	10%	Halogen	RT	2h	Mit Thioharnstoff → Aldehyd
34	DMF (1 ml) TTP	10%	Halogen	RT	18h	Mit Thioharnstoff → Aldehyd

Die von Córdova durchgeführten Experimente fanden bei hoher Substratkonzentration (1M) und geringem Lösungsmittelvolumen (4 ml) statt, was die Aufarbeitung vereinfacht und wahrscheinlich die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht.

Daraufhin wurde die Kinetikapparatur modifiziert, so dass Proben mit einem **Volumen zwischen 4 und 10 ml** gemessen werden konnten. Nun trat allerdings das Problem auf, dass Prolin (in den von Córdova angegebenen Mengen) nicht ausreichend gelöst wurde, was sich sowohl nach Erhitzen als auch nach Behandlung der Probe im Ultraschallbad nicht änderte. Es wurde bei den folgenden Belichtungen zwar weiterhin Sauerstoffverbrauch gemessen, dieser war aber nicht mehr so stark abhängig von der eingesetzten Menge Prolin. Nach wässriger Aufarbeitung wurde wieder das Ausgangsmaterial 2-Hexenal **65** erhalten. Es wurden nun Prolinkonzentration, Sensibilisator, Temperatur und Belichtungsdauer variiert, was aber zu keiner Veränderung dieses Ergebnisses führte. Bei längeren Belichtungen trat als Konkurrenzreaktion die Autoxidation des Aldehydes zur 2-Hexencarbonsäure auf.

Auch die *in situ* Reduktion der rohen Reaktionslösung mit Thioharnstoff brachte keine Änderung. Bei der *in situ* Reduktion mit NaBH₄ wurde der 2-Hexenalkohol erhalten.

Dasselbe Ergebnis wurde bei der Belichtung von Crotonaldehyd mit Prolin festgestellt. Das bei der Aufarbeitung zurückerhaltene Crotonaldehyd bestand aus einem 50/50 Gemisch der *cis/trans*-Isomere, was darauf hinweist, dass ein Gleichgewicht mit Prolin vorlag.

Tabelle 10: Photooxygenierungen von Crotonaldehyd 90 mit kat. Prolin

No.	Lösungsmittel	Menge Pro	Lampe	Temp.	Dauer	Umsatz/Produkt
33	DMF (1 ml), TTP	10%	Halogen	RT	20h	Red. mit Thioharnstoff → Aldehyd
35	CHCl ₃ /CCl ₄ , (10 ml) TTP	10%	Hg	10°C	8h	kein O ₂ -Verbrauch
36	DMF (4 ml), TTP	10%	Hg	10°C	3x8h	50% O ₂ verbraucht
37	DMF (3 ml), TTP	50%	Hg	10°C	8h	50% O ₂ verbraucht

Zur Absicherung dieser Experimente wurden einige **Kontrollexperimente** durchgeführt. So erfolgte **in Abwesenheit von Prolin** kein Sauerstoffverbrauch. Außerdem brach der Sauerstoffverbrauch **im Dunkeln** ab. Dies zeigt eindeutig, dass Prolin an der Reaktion beteiligt ist und Singulett-Sauerstoff die reagierende Spezies ist.

Nachdem dieser experimentelle Ansatz nicht erfolgreich war, wurde davon Abstand genommen das Dienamin *in situ* zu erzeugen und es wurde versucht aus Aldehyden und sekundären Aminen verschiedene stabile Dienamine herzustellen und diese anschließend mit Singulett-Sauerstoff in einer [4+2]-Cycloaddition umzusetzen.

6.3.3 Synthese und Photooxygenierung von stabilen Dienen

Um das zu untersuchende Dienaminsystem zunächst möglichst einfach zu halten und um Löslichkeitsprobleme in unpolaren Lösungsmitteln zu vermeiden, wurde zunächst als sekundäres Amin Piperidin eingesetzt.

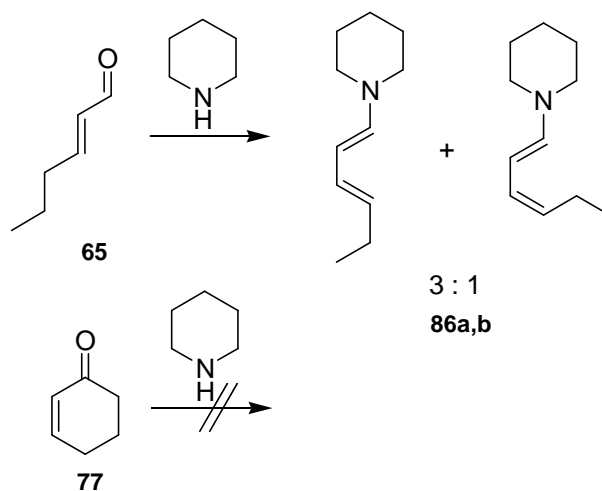


Abbildung 133: Synthese des Dienamins 86

Trans-2-Hexenal wurde mit Piperidin und katalytischen Mengen CSA bei RT in Toluol zum Dienamin 86 umgesetzt (miox63a).

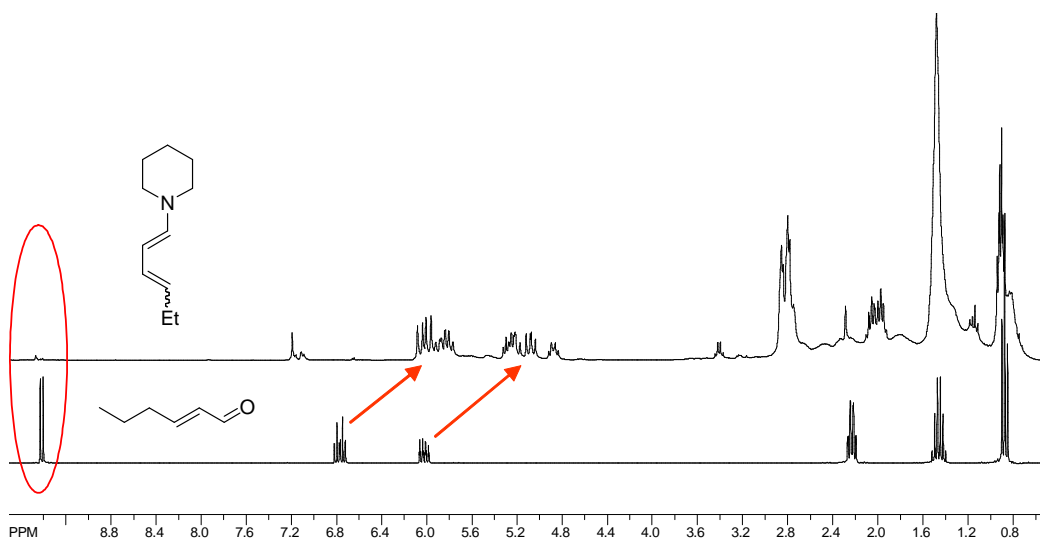


Abbildung 134: Umwandlung von 2-Hexenal 65 zum Dienamin 86

Das Produkt konnte sauber erhalten werden und das Chromatogramm der GC/MS-Analyse zeigt zwei Signale mit gleichem Zerfallsmuster im Verhältnis 3/1. Dies wird so interpretiert dass sich hier das *trans,trans*- und das *trans,cis*-Produkt im Verhältnis 3/1 gebildet haben. Dieselbe Reaktion mit Cyclohexenon war unter ähnlichen Bedingungen nicht erfolgreich (miox63b).

Bei der Photooxidation fiel ein weißer Feststoff aus, bei dem es sich aber eindeutig nicht um das erwartete Endoperoxid handelte, da NMR-spektroskopisch keine olefinischen Protonen detektiert werden konnten (miox63a1). Voerckel und Mitarbeiter haben gezeigt, dass elektronenreiche Dienamine mit Tripletsauerstoff durch eine oxidative C=C-Spaltung zu den entsprechenden Formamiden reagieren können.^[72]

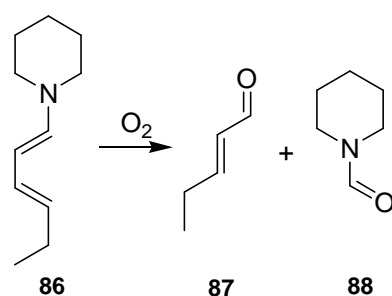


Abbildung 135: Oxidation des 1-Piperidinyl-1,3-hexadiens **86** zum Formamid **88**

Dies war auch hier der Fall und es wurde bei der Aufarbeitung Piperidin-1-carbaldehyd **88** erhalten (s. Abbildung 135). Der entstandene Aldehyd **87** wurde wahrscheinlich beim Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ebenfalls entfernt. Dies erklärt unter Umständen auch, weshalb die Umsetzungen unter katalytischen Bedingungen mit Prolin nicht erfolgreich waren. Es wurden deshalb keine weiteren Versuche mit Prolin als Amin durchgeführt.

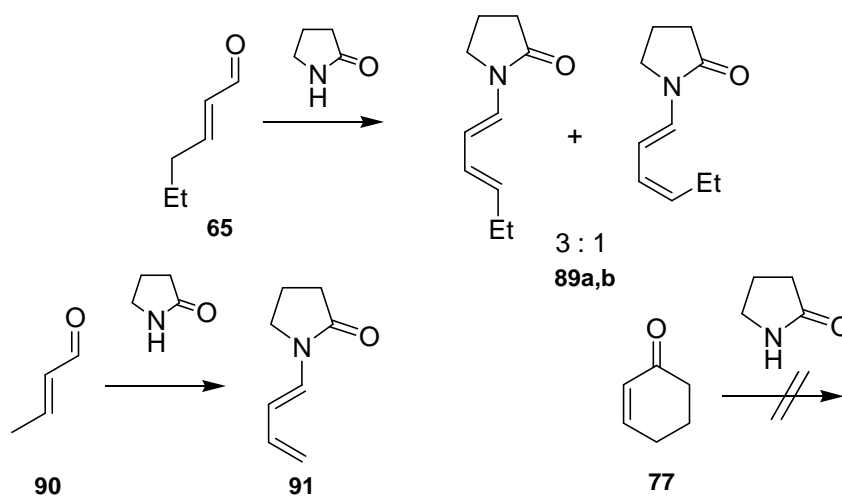


Abbildung 136: Synthese der Dienamide **89** und **91**

Offensichtlich weist also diese Verbindungsklasse eine zu hohe Elektronendichte in der 1,2-C-C-Doppelbindung auf. Um die Elektronendichte zu reduzieren wurden daraufhin die entsprechenden Dienamide **91** und **89** jeweils aus Crotonaldehyd **90** (miox75) und *trans*-2-Hexenal **65** mit Pyrrolidon hergestellt (miox76). Die Reaktionsbedingungen waren dieselben wie bei der Herstellung des Piperidinderivates **86**.

Bei der Herstellung des Dienamides **91** aus Crotonaldehyd wurde (wie sowohl die gaschromatographische als auch NMR-spektroskopische Analyse ergab) nur die 1,2-*trans*-Verbindung erhalten, während die Reaktion mit 2-*trans*-Hexenal **65** ein Gemisch der Isomeren im Produktverhältnis *trans,trans* zu *trans,cis* von 3/1 gab. Dies stimmt mit den literaturbekannten Daten überein.^[73] Die Kondensation von 2-Cyclohexenon war unter diesen Bedingungen auch mit Pyrrolidon nicht erfolgreich (miox80).

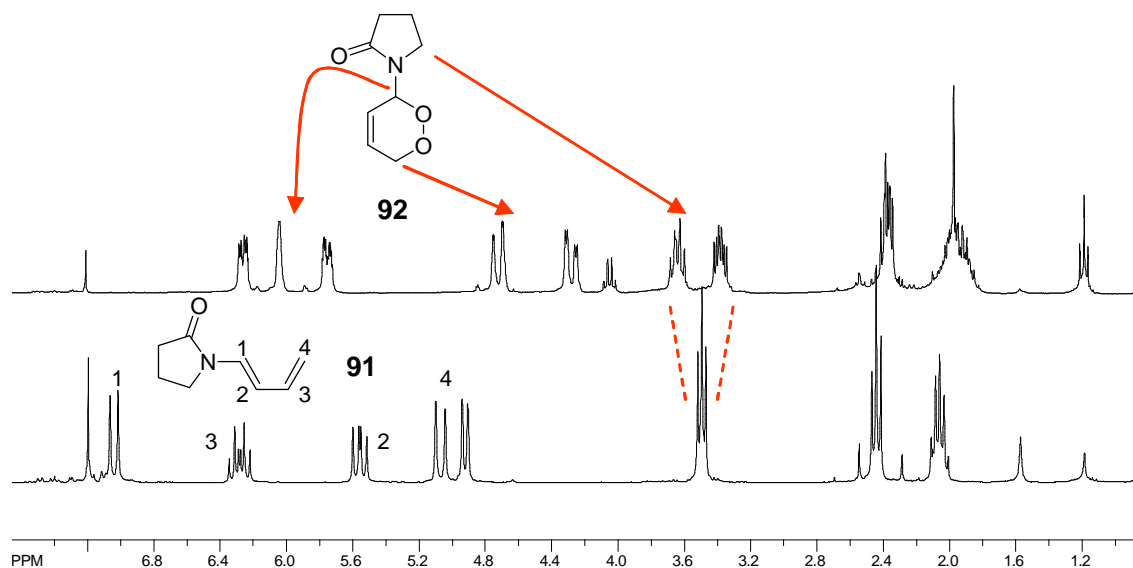


Abbildung 137: Photooxygenierung des Dienamides **91 von Crotonaldehyd und Pyrrolidon. Unten Edukt, oben Produkt (Rohspektrum)**

Die Photooxygenierung des Dienamides **91** von Crotonaldehyd und Pyrrolidon verlief erfolgreich und lieferte quantitativ das erwartete Endoperoxid **92** (miox75a). Im ¹H-NMR-Spektrum ist die Aufspaltung der diastereotopen Wasserstoffatome der Methylengruppe des Pyrrolidons zu erkennen (s. Abbildung 137).

Das Rohspektrum der Photooxygenierung des entsprechenden 2,4-Hexadienamides **89** zeigt eine analoge Produktbildung (s. Abbildung 138). Der Umsatz während derselben Reaktionszeit ist nicht vollständig, es deutet sich aber die Bildung nur eines diastereomeren Produktes an, d.h. scheinbar erfolgt auch hier während der Reaktion mit Singulett-Sauerstoff eine *cis-trans*-Isomerisierung der 4,5-C-C-Doppelbindung wie von Gollnick und Griesbeck berichtet.^[16]

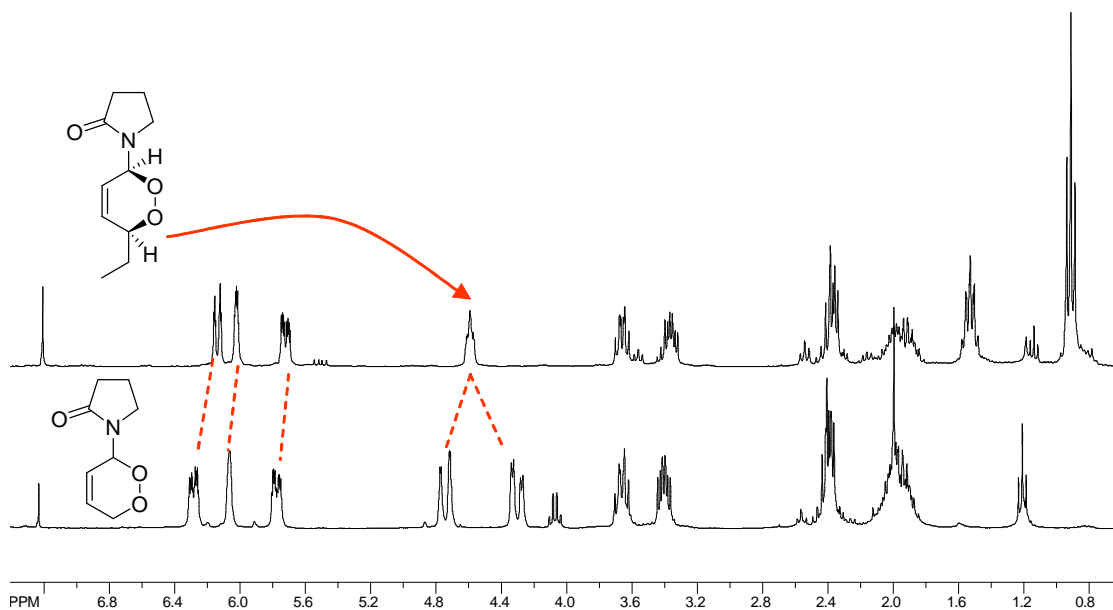


Abbildung 138: Vergleich der NMR-Spektrum von 92 (unten), und das Rohspektrum der Photooxygenierung

Pyroglutaminsäure wurde erfolgreich eingesetzt, um Stereoselektivität in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Dienamiden zu induzieren.^[74,75] Um nun **Stereoselektivität** bei der Cycloaddition von Singuletsauerstoff zu induzieren, wurde das Dienamid **94** aus L-Pyroglutaminsäure und 2-Hexenal hergestellt.

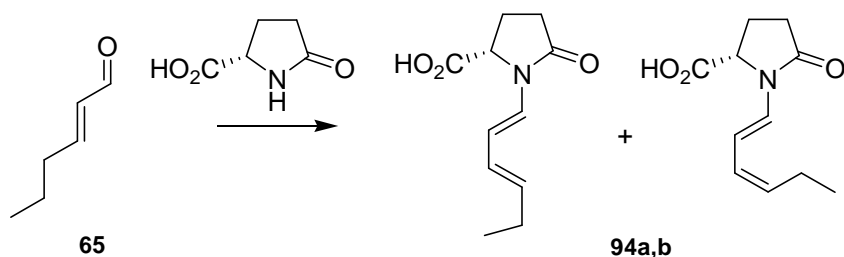


Abbildung 139: Synthese des Dienamides 94 aus L-Pyroglutaminsäure und *trans*-2-Hexenal

Bei der Photooxygenierung von **94** war der Umsatz ebenfalls quantitativ. Deutlich ist im Rohspektrum der Reaktionslösung die Aufspaltung der Signale für die diastereomeren olefinischen Wasserstoffatome zu erkennen.

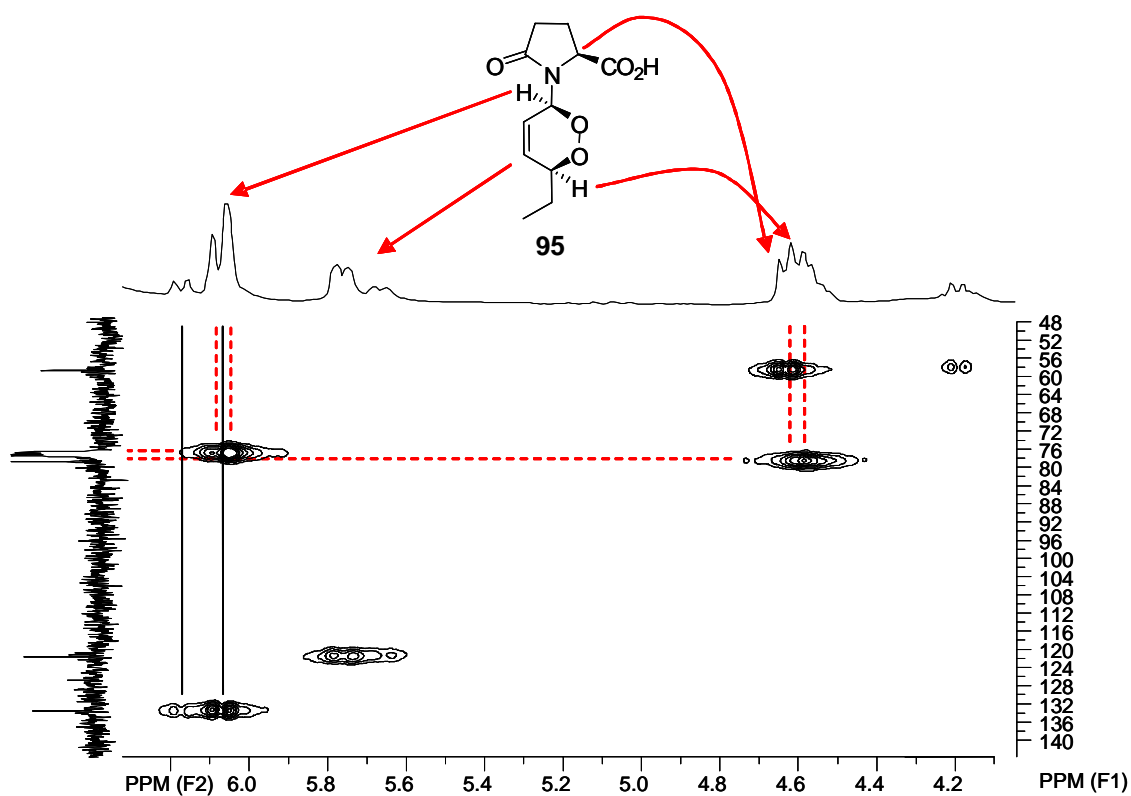


Abbildung 140: HMBC-NMR der Photooxygenierung von 94

Obwohl die Signale im vorliegenden ¹H-NMR-Spektrum nicht basisliniengetrennt sind, deutet sich eine Diastereoselektivität der Photooxygenierung an. Es lässt sich grob ein Verhältnis der Signale von 1:0.4 abschätzen, was einem *d.e.* von 43 % entspricht.

7 Fazit und Ausblick

Substratkontrolle: Shikimisäure

Vergleichsexperimente mit Tiglinsäure und Cyclohexensäure zeigten, dass das Schützen von α,β -ungesättigten Carbonsäuren als Orthoester die Reaktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff erheblich steigert, wobei auch die Regioselektivität drastisch sinkt. Weiterhin wurde für die im Vergleich zur üblichen OBO-Schutzgruppe stabilere DMOBO-Schutzgruppe eine einstufige photochemische Synthese des benötigten Oxetans entwickelt. Die Ausbeuten waren moderat, aber umfangreichere Optimierungsversuche sollten präparativ sinnvolle Ausbeuten ermöglichen.

In Hinsicht auf die En-Reaktion mit Shikimisäurederivaten ist die Synthese des 4,5-geschützten Shikimisäureorthoesters sinnvoll. Eine erfolgreiche Cyclisierung des Oxetanylesters zum Orthoester sollte Zugang zum Precursor der En-Reaktion bieten. Das Produkt der Photooxygenierung von Tetrabutylammoniumshikimat gibt Hinweis auf einen Einfluss des Hydroxy-Effektes, d.h. die Reaktion des 4,5-geschützten Shikimisäureorthoesters sollte mit hoher Stereoselektivität verlaufen. Da das Produkt an der neu eingeführten Hydroxygruppe die entgegengesetzte Konformation besitzt wie das durch die [4+2]-Cycloaddition erhaltene Derivat (s.u.), würden sich beide Synthesen in ihrer Stereoselektivität ergänzen.

Ausgehend von Shikimisäure wurde eine neuartige Synthese zur bisher unbekanntenen (6S)-6-Hydroxy-4-*epi*-shikimisäure mit einer Gesamtausbeute von 57 % entwickelt. Der Schlüsselschritt ist eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff, die mit bemerkenswerter Selektivität verläuft. Das Upscaling dieses Schrittes wurde durch die Methode der Photooxygenierung in PS erreicht, was die Vorteile dieser Methode für Belichtungen von temperatur- und säurelabilen Substanzen verdeutlicht.

Salzbildung mit chiralen Auxiliaren

Der amphiphile Charakter des Phenylethylammoniumtigliates gab Aufschluss über die Substratverteilung bei der Photooxygenierung in Polystyrol.

Bislang konnten nur geringe Diastereoselektivitäten NMR-spektroskopisch detektiert werden. Die Stereoselektivität bei der Photooxygenierung kann im Moment weder bestätigt, noch widerlegt werden. Eine reproduzierbare Bestimmung der Diastereoselektivitäten per GC/HPLC würde weitergehende Untersuchungen zum Einfluss größerer Aromatensysteme am Ammo-

niumion und Carbonsäure, sowie tiefer Temperaturen und anderer Reaktionsmedien ermöglichen.

Organokatalyse

Die Prolin-katalysierte [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an Dienamine verläuft nicht erfolgreich, weil das intermediär entstehende Dienamin zu elektronenreich ist und unter C-C-Bindungsbruch abgebaut wird. Die Reaktion von Dienamiden dagegen verläuft mit quantitativen Ausbeuten und bei Verwendung von chiralen Amidinen außerdem mit moderater Stereoselektivität. Die in dieser Arbeit durchgeführten anfänglichen Untersuchungen sollten durch weitere Experimente bestätigt werden.

Zukünftige Experimente könnten den Einfluss verschieden großer Reste am Aldehyd untersuchen. Es könnte weiterhin geprüft werden, ob bei Verwendung der epimeren Pyroglutaminsäure die entgegengesetzte Stereoselektivität auftritt.

Schließlich sollte untersucht werden, inwieweit die Verwendung von Estern der Pyroglutaminsäure mit verschieden großen Resten die Selektivität beeinflusst, d.h. ob die sterische Abschirmung (wie in den Experimenten von Behr^[75]) überwiegt und sich die Selektivität im Vergleich zur Carbonsäure umkehrt.

Organokatalysierte Reaktionen können in diesem Fall nicht angewendet werden, weil die Dienamide bzw. deren Oxidationsprodukte stabil sind, d.h. keine Freisetzung des Amids unter den Reaktionsbedingungen erfolgt.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Methoden

8.1.1 Spektroskopische und analytische Methoden

^1H -NMR: Die ^1H -NMR Spektren wurden an einem Bruker AC 250 (250 MHz), einem Bruker AC 300 (300 MHz), einem Bruker DPX 300 (300 MHz) oder an einem Bruker DRX 500-Spektrometer (500 MHz) aufgenommen. Als interner Standard diente das Lösungsmittelsignal. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 (über K_2CO_3 getrocknet, $\delta = 7.24$ ppm), d_6 -Aceton ($\delta = 2.04$ ppm), d_4 -Methanol ($\delta = 3.35, 4.78$ ppm), d_6 -DMSO ($\delta = 2.49$ ppm) und d_6 -Benzol ($\delta = 7.20$ ppm) benutzt.

^{13}C -NMR: Die ^{13}C -NMR Spektren wurden an einem Bruker AC 300 (75.5 MHz) oder an einem Bruker DPX 300 Spektrometer (75.5 MHz) mit Protonenbreitbandentkopplungs- oder DEPT-Technik aufgenommen. Teilweise wurden die Signale über HMQC- oder HMBC-Experimente zugeordnet. Als interner Standard wurde das Lösungsmittelsignal verwendet. Als Lösungsmittel dienten CDCl_3 (über K_2CO_3 gelagert; $\delta = 77.0$ ppm), d_6 -Aceton ($\delta = 29.8, 206.3$ ppm), d_6 -Benzol ($\delta = 128.0$ ppm), und d_4 -Methanol ($\delta = 49.3$ ppm).

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden als Film zwischen NaCl-Platten an einem Perkin-Elmer FT-IR-S 1600 Fourier-Transform IR-Spektrometer aufgenommen.

Massenspektrometrie: Die Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT Incos 50 Galaxy System Massenspektrometer und am Finnigan MAT H-SQ 30 Massenspektrometer aufgenommen.

CHN-Elementaranalysen: Die CHN-Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EL durchgeführt.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi B-535 Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli in einem offenen Kapillarröhrchen gemessen. Alle angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Kristallstrukturanalyse: Die Kristallstrukturanalysen wurden an einem Nonius KappaCCD Diffraktometer ($2\Theta_{\text{max}} = 54^\circ$, $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ Strahlung, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), Graphit Monochromator, φ / ω -Scans. Die Strukturen wurden mit SHELXS-97 und SHELXL-97 gelöst.

Gaschromatographische Analyse: Die **GC/MS-Messungen** wurden an einem Agilent 6890M network G-System durchgeführt. Detektor war ein 5975 inert mass selective detector. Säule: HP(5MS), 30 m x 0.250 mm x 0.25 μm , Trägergas H_2 (1 ml/min), Inlet (180°C), 50°C (5 min); 25°C/min; 300°C (2 min).

GC-Messung zur Bestimmung der **Enantiomerenüberschüsse** wurden auf einem HP 5380 II Chromatographen mit FID-Detektor durchgeführt. Säule Chirasil B, 30 m x 0.250 mm x 0.25 μm , Trägergas N_2 (0.5 ml/min), Inlet (180°C), 50°C(2 min); 10°C/min; 170°C(10 min), Detektion (250°C).

GC-Messungen der **Tiglinsäuresalze** wurden auf einem HP 5380 II Chromatographen mit FID-Detektor durchgeführt. Säule Optima- δ , 30 m x 0.250 mm x 0.25 μm , Trägergas N_2 (1.1 ml/min), Inlet (180°C), 50°C(3 min); 5°C/min; 170°C (10 min), Detektion (250°C).

8.1.2 Chromatographische Methoden:

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase wurde Macherey & Nagel Kieselgel 60 der Korngröße 0.040–0.063 mm (230–240 mesh ASTM) oder Merck Kieselgel 60 der Korngröße 0.063–0.200 mm (70-230 mesh ASTM) eingesetzt. Als mobile Phase wurden Cyclohexan/Essigester, n-Hexan/Essigester und Cyclohexan/Diethylether-Lösungsmittelgemische verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Als stationäre Phase dienten Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ oder Macherey & Nagel Polygram® Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄. Als mobile Phasen wurden n-Hexan/Essigester, n-Hexan/Diethylether und Cyclohexan/Essigester-Lösungsmittelgemische eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe (254 bzw. 366 nm) oder durch Anfärbereagenzien (verdünnte KMnO_4 -Lösung, ethanolische Vanillin-Lösung wurden nach den üblichen Vorschriften hergestellt).

8.1.3 Photolysen

Glasapparaturen: Analytische Messungen wurden an einer Belichtungsapparatur nach Paur^[76] durchgeführt. Für alle anderen Oxygenierungen wurden Belichtungsschächte aus Laborglas verwendet.

Reaktoren: Für Belichtungen mit Halogenlicht wurden Osram-Scatto-Halogenstrahler benutzt. Analytische Messungen der Photooxygenierungen wurden mit einer Apparatur nach H. Paur^[76] mit HPK 125 W Quecksilber-Hochdruckstrahlern der Firma Philips (Kantenfilter $\lambda \geq 370$ nm) durchgeführt. Die Sauerstoffaufnahme wurde mit einer Gasbürette gemessen.

Belichtungen bei 300 nm wurden in einem *Rayonet Photochemical Reactor* [RPR-208/110V] der Southern New England UV Company durchgeführt.

Lösungsmittel und Reagenzien: Als Lösungsmittel wurden Methanol, Benzol, Toluol Chloroform, Dichlormethan und Tetrachlorkohlenstoff (Acros, puriss. p.a.) verwendet. Für Belichtungen in Polystyrol wurde Polystyrol der Firma ACROS (quervernetzt mit 1 % Divinylbenzol-Copolymer, 100-200 oder 200-400 mesh) verwendet.

8.1.4 Gase

Als Gase wurden Stickstoff (Linde) und Sauerstoff (Linde) verwendet.

8.1.5 Lösungsmittel und Reagenzien:

Lösungsmittel sind nach den üblichen Verfahren gereinigt und absolutiert worden. Die kommerziell erhältlichen Reagenzien sind, wenn nicht anderes erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt worden.

8.1.6 Umsatz, Rohausbeute, Ausbeute

Der Umsatz und die Rohausbeute wurden ^1H -NMR-spektroskopisch aus den Integralen charakteristischer, basisliniengetrennter Signale ermittelt. Der Fehler dieser Angaben liegt im Rahmen der NMR-Messgenauigkeit bei $\pm 5\%$. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf NMR-spektroskopisch reine Produkte, die nach entsprechender Aufarbeitung erhalten worden sind.

Die Benennung der Verbindungen erfolgte mit dem Programm AutoNom 2000^[77].

8.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften:

AAV1 : Photooxygenierungen in der analytischen Belichtungsapparatur

Das Substrat wird in 30 ml CCl_4 gelöst und 2 mg TTP ($1 \cdot 10^{-4}$ M) zugegeben. Die Lösung wird in eine Apparatur nach Paur^[76] zur Messung des Sauerstoffverbrauches gegeben und bei 10°C unter Sauerstoffatmosphäre mit einem HPK 125 W Quecksilber-Hochdruckstrahler (Kantenfilter $\lambda \geq 370$) belichtet, wobei die Sauerstoffaufnahme über eine Gasbürette detektiert wird. Danach wird das Lösungsmittel bei RT unter vermindertem Druck entfernt.

AAV2 : Allgemeine Arbeitsvorschrift zur präparativen Photooxygenierung in Lösung

Das Substrat wird in 100 ml einer $1 \cdot 10^{-4}$ M Lösung des Sensibilisators (TTP oder BR) in dem jeweiligen Lösungsmittel in einem Belichtungsschacht gelöst. Die Lösung wird anschließend bei ca. 10°C unter Wasserkühlung und Durchleiten eines schwachen Luftstroms mit einem Halogenstrahler belichtet. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV3 : Belichtungen in PS

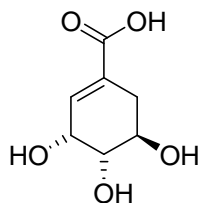
Vor der ersten Nutzung wird das Polystyrol (1 % Divinylbenzol-Copolymer von ACROS) in Dichlormethan (ca. 20 ml auf 2 g) aufgequollen und das Lösungsmittel abgedampft. Das Substrat und Tetratolylporphyrin (TTP) werden in 10-25 ml Essigsäureethylester (EE) gelöst. Die Lösung wird zum Polystyrol in einer Petrischale ($\varnothing = 19$ cm, 15 cm oder 9 cm) gegeben und die Petrischale geschwenkt, so dass sich das aufgequollene Polymer gleichmäßig auf der Oberfläche verteilt. Man lässt die Schale etwa 40 min lang abgedunkelt in einem Abzug stehen, damit das Lösungsmittel abdampfen kann. Anschließend wird die mit einer Glasplatte abgedeckte Petrischale mit einem 150 W Halogenstrahler aus einer Entfernung von ca. 20 cm belichtet. Nach der Belichtung wird das PS in 30 ml EE 5 min. aufgeschwemmt, durch eine Glasfritte abfiltriert und wiederholt mit EE gewaschen. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Polymer wird nicht verworfen und kann für die Reaktion wieder verwendet werden.

AAV4 : Herstellung der Carbonsäuresalze

3 mmol der Carbonsäure werden in 20 ml Aceton gelöst und 1.1 Äquivalente der entsprechenden Base zugegeben. Zur Kristallisation wird die Probe nötigenfalls über Nacht unter Kühlung gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet.

8.3 Shikimisäuretransformationen

Extraktion von Shikimisäure 1 ^[36,37] (miar86a)



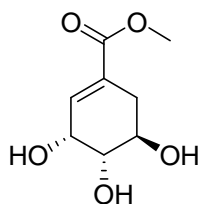
90 g Sternanis wurden gemahlen und mit 300 ml Ethanol in einer Soxhlet-Apparatur über 18 h extrahiert. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende dunkle Öl in 500 ml Wasser aufgenommen und auf 80°C erhitzt. Dabei bildete sich ein schwarzes Öl auf der Oberfläche, welches abpipettiert wurde. Zur noch heißen Lösung wurden daraufhin 1 ml 37 %ige wässrige Formaldehydlösung gegeben, die Lösung 5 Minuten gekocht und schließlich abgekühlt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und die verbleibende klare gelbe Lösung über eine Anionentauscher-Säule gegeben. (Bei dem Ionentauscher handelt es sich um 50 g Amberlite IRA 400, der zuvor mit MeOH gewaschen wurde. Danach wurde er in 100 ml einer 25 %igen wässrigen Essigsäurelösung, in der 25 g NaOAc gelöst wurden, gegeben, über Nacht stehen gelassen und schließlich mit Wasser neutral gespült.)

Hiernach wurde mit 200 ml Wasser nachgewaschen, mit 500 ml 25%iger Essigsäurelösung eluiert und schließlich mit 200 ml Wasser gewaschen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass alle wässrigen Phasen vorher entgast worden sind und eine Durchflussgeschwindigkeit von 8 ml pro Gramm Ionentauscher pro Stunde nicht überschritten wurde.

Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das verbleibende braune Öl in wenig Wasser aufgenommen und über wenig Mikrocellulose filtriert. Das Lösungsmittel wurde wieder unter reduziertem Druck entfernt und der verbleibende gelbe Feststoff aus MeOH/Toluol umkristallisiert. Das Produkt wurde als orangener Feststoff (5.21 g) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) δ (d₄-MeOD) = 6.73 (dt; 1H; J = 3.4; 1.7 Hz; =CH); 4.30 (m; 1H; CHO); 3.92 (dt; 1H; J = 7.5; 5.5 Hz; CHO); 3.61 (dd; 1H; J = 7.5; 4.3 Hz; =CH); 2.63 (ddt; 1H; J = 18.2; 5.0; 1.7 Hz; CH₂); 2.13 (ddt; 1H; J = 18.2; 5.6; 1.7 Hz; CH₂) ppm.

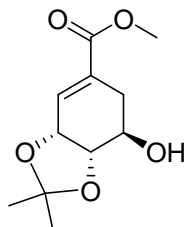
¹³C-NMR (75 MHz) δ (d₄-MeOD) = 169.0 (C=O); 137.8 (=CH); 129.7 (=C); 71.7 (CHO); 67.4 (CHO); 66.3 (CHO); 30.6 (CH₂) ppm.

(3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester 2 ^[50] (miar73)

In einem 100 ml Rundkolben wurden 1.34 g (7.7 mmol) Shikimisäure **1** in 50 ml MeOH gelöst, 2 g mit MeOH gewaschener Amberlite IR120 Ionentauscher zugegeben und die Lösung 12 h lang unter Rückfluss gekocht. Hiernach wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieben 1.39 g (7.38 mmol, 96 %) eines farblosen Feststoffes.

¹H-NMR (300 MHz) δ (d₄-MeOD) = 6.79 (m; 1H; =CH); 4.37 (t; 1H; J = 4.2; 3.4; 1.6 Hz; CHOH); 4.00 (td; 1H; J = 7.2; 5.0 Hz; CHOH); 3.74 (s; 3H; CH₃); 3.69 (dd; 1H; J = 7.2; 4.2 Hz); 2.70 (m; 1H; J = 18.2; 5.0; 1.6 Hz; CH₂); 2.20 (m; 1H; J = 18.2; 5.0; 1.6 Hz; CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (d₄-MeOD) = 166.7 (C=O); 139.1 (=CH); 130.2 (=C); 72.6 (CHOH); 68.4 (CHOH); 67.3 (CHOH); 52.4 (OCH₃); 31.5 (CH₂) ppm.

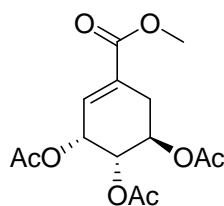
(3aR,7R,7aS)-7-Hydroxy-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäuremethylester 3 ^[50] (miar97)

1 g Shikimisäuremethylester **2** (5.31 mmol) wurden in 14 ml frisch destilliertem Dimethoxypropan (DMP) gelöst und anschließend 28 mg (0.12 mmol) Camphersulfonsäure (CSA) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min. bei RT gerührt, anschließend mit 15 ml gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (EE/Cyclohexan 1:1) gereinigt. Das Produkt (1.14 g, 5 mmol, 94 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.90 (m; 1H; J = 3.7 Hz; =CH); 4.73 (m; 1H; J = 6.3; 3.7 Hz; CH); 4.08 (dd; 1H; J = 7.5; 6.2 Hz; CH); 3.88 (m; 1H; J = 8.0; 7.5; 4.5 Hz; CHOH); 3.75 (s; 3H; CH₃); 2.79 (m; 1H; J = 17.5; 4.5 Hz); 2.22 (m; 1H J = 17.5; 8 Hz); 1.44 (s; 3H; CH₃); 1.39 (s; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 166.7 (C=O); 134.1 (=CH); 130.3 (=C); 109.6 (CMe₂); 77.6 (CH); 72.2 (CH); 68.2 (CHOH); 52.1 (OCH₃); 29.2 (CH₂); 27.9 (CH₃); 25.7 (CH₃) ppm.

(3R,4S,5R)-3,4,5-Triacetoxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester 7 (miar116) ^[78]

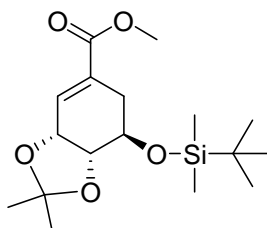


300 mg (1.6 mmol) Shikimisäuremethylester **2** wurden in einer Lösung aus 20 ml Essigsäureanhydrid und 1.2 ml (14 mmol) Pyridin gelöst und 2 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand mit gesättigter 30 ml NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 x 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rest säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 1:1). Es wurden 460 mg (1.47 mmol; 94 %) **7** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.71 (m; 1H; =CH); 5.69 (m; 1H; CH); 5.22 (m; 2H; CH); 3.73 (s; 3H; CH₃); 2.88 (m; 1H; CH₂); 2.39 (m; 1H; CH₂); 1.44 (s; 3H; CH₃); 2.04 (s; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 2.01 (s; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 169.9 (CH₃C=O); 169.8 (CH₃C=O); 165.8 (C=O); 132.6 (=CH); 131.1 (=C); 67.6 (CH); 66.7 (CH); 65.9 (CH); 52.1 (OCH₃); 28.4 (CH₂); 20.9 (CH₃); 20.7 (CH₃); 20.6 (CH₃) ppm.

(3aR,7R,7aR)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-5-carbonsäuremethylester **8 (miar165)**



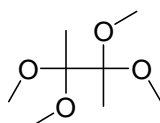
720 mg (3.16 mmol) **3** wurden in 5 ml DMF gelöst und es wurden unter Stickstoffatmosphäre 644 mg (9.48 mmol) Imidazol und 570 mg (3.8 mmol) TBSCl zugegeben. Die Lösung wurde auf 45°C erhitzt und 1 h lang gerührt. Dann wurden 5 ml Wasser zugegeben und die wässrige Phase Diethylether (3 x 20 ml) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rest wurde säulenchromatographisch (n-Hexan/DE 10:1) aufgearbeitet. Das Produkt konnte nicht analysenrein isoliert werden. Es wurden 800 mg (Rohausbeute < 2.3 mmol, < 70 %) **8** als gelbes Öl erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.

In den NMR-Spektren taucht ein doppelter Signalsatz beider Konformationsisomere (eq. TBS / ax. TBS) auf, der nicht vollständig den Konformeren zugeordnet werden konnte.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.80 (m; 1H; =CH); 6.74 (m; 1H; =CH); 4.64 (m; 2H; CH); 4.04 (m; 1H; CH); 3.96 (m; 2H; CH); 3.87 (m; 1H; CH); 3.67 (s; 6H; CH₃); 2.65 (m; 1H; CH₂); 2.47 (m; 1H; CH₂); 2.21 (m; 2H; CH₂); 1.33 (s; 3H; C-CH₃); 1.30 (s; 3H; C-CH₃); 1.29 (s; 6H; C-CH₃); 0.82 (s; 9H; Si-tBu); 0.77 (s; 9H; Si-tBu); 0.00 (s; 3H; Si-CH₃); -0.01 (s; 6H; Si-CH₃); -0.02 (s; 3H; Si-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.8 (C=O); 166.6 (C=O); 134.4 (=CH); 134.0 (=CH); 130.1 (=C); 129.0 (=C); 109.4 (CMe₂); 109.2 (CMe₂); 72.1 (CH); 72.0 (CH); 68.4 (CH); 68.0 (CH); 51.9 (OCH₃); 51.8 (OCH₃); 29.3 (CH₂); 29.1 (CH₂); 27.8 (C-CH₃); 25.9 (C-CH₃); 25.6 (C-CH₃); 25.5 (tBu); -3.7 (Si-C₄); -4.9 (Si-CH₃); -5.0 (Si-CH₃) ppm.

2,2,3,3-Tetramethoxybutan (TMB) ^[80]



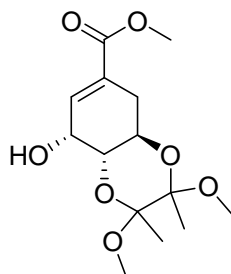
In einen 100 ml Kolben wurden 14 ml 2,3-Butandion (0.16 mol), 41 ml Trimethylorthoformiat (0.375 mol) und 20 ml abs. Methanol gegeben und mit 2 Tropfen Schwefelsäure ver-

setzt. Die resultierende Lösung wurde über Nacht unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gehalten, wobei sich die Lösung braun färbte. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.5 g NaHCO₃ zur Lösung gegeben. Einengen am Rotationsverdampfer ergab ein braunes Öl, das mit 100 ml Diethylether verdünnt und zweimal mit 20 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen wurde. Erneutes Einengen und anschließende Destillation im Vakuum (7 mbar, 47°C) ergab das gewünschte Produkt (1.6 g, 9 mmol, 11 %) als farbloses Öl.

¹H NMR (CDCl₃) δ (CDCl₃) = 3.28 (s, 12 H), 1.295 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 103.0 (C_q-O); 49.3 (O-CH₃); 19.0 (CH₃) ppm.

(R)-8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,8,8a-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonsäuremethylester **9 (miar303a) ^[40]**



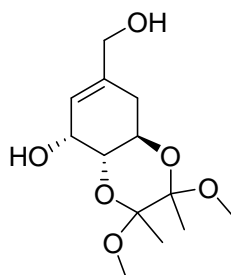
900 mg (4.8 mmol) Shikimisäuremethylester **2** wurden in eine Lösung von 978 mg (5.5 mmol) TMB, 2 g Trimethylorthoformiat (18.8 mmol) und 25 ml Methanol gegeben und 46 mg (0.2 mmol) CSA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung rot färbte. Die abgekühlte Mischung wurde anschließend mit 0.5 g NaHCO₃ versetzt und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Petrolether/Aceton 5:1), wobei 700 mg eines farblosen Feststoffes (**9**) und 500 mg eines farbloses Öls (Gemisch aus 3,4- und 4,5-DMB-**2**) erhalten wurden.

Das Öl wurde nochmals in 20 ml MeOH gelöst, mit 20 mg CSA versetzt und über Nacht unter Stickstoff-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet und es wurden weitere 270 mg **9** als farbloser Feststoff isoliert. Die NMR-Spektroskopischen Daten entsprachen den Literaturdaten. Gesamtausbeute: 970 mg (3.2 mmol, 67%).

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.90 (dd; 1H; *J* = 5.1; 2.7 Hz; =CH); 4.39 (t; 1H; *J* = 4.8 Hz; C3H); 4.10 (m; 1H; C5H); 3.76 (s; 3H; OCH₃); 3.62 (dd; 1H; *J* = 10.8; 4.5 Hz; C4H); 3.28 (s; 3H; OCH₃); 3.26 (s; 3H; OCH₃); 2.84 (dd; 1H; *J* = 17.7; 5.7 Hz; CH₂); 2.84 (ddd; 1H; *J* = 17.7; 7.5; 2.7 Hz; CH₂); 1.34 (s; 3H; CH₃); 1.31 (s; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 166.6 (C=O); 135.0 (=CH); 131.8 (=C); 100.0 ($\text{C}_q\text{-O}$); 99.2 ($\text{C}_q\text{-O}$); 70.5 (CH); 65.0 (CH); 62.4 (CH); 52.1 (OCH_3); 48.0 (OCH_3); 47.9 (OCH_3); 30.0 (CH_2); 17.8 (C- CH_3); 17.7 (C- CH_3) ppm.

(R)-2,3-Dimethoxy-7-methoxymethyl-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,8,8a-hexahydrobenzo[1,4]dioxin-5-ol 10 (miar139c)

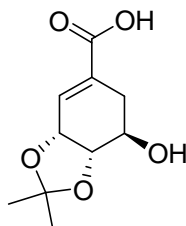


In einem 50 ml Kolben wurden 115 mg (3 mmol) LiAlH_4 in 20 ml Diethylether vorgelegt und 470 mg (1.55 mmol) **9** in 15 ml Diethylether zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h lang unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gehalten und nach dem Abkühlen wurden 10 ml EE zugegeben und die Lösung über Celite filtriert und mit EE eluiert. Das Lösungsmittel wurde daraufhin unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 4:1). Das Produkt konnte nicht sauber isoliert werden. Es wurden 320 mg (Rohausbeute < 1.10 mmol, < 70 %) **10** als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 5.80 (m; 1H; =CH); 4.24 (t; 1H; J = 3.5 Hz; C1H); 4.01 (m; 2H; CH_2OH); 3.76 (s; 3H; OCH_3); 3.65 (m; 1H; C6H); 3.45 (m; 1H; C5H); 3.28 (s; 3H; OCH_3); 3.26 (s; 3H; OCH_3); 2.33 (dd; 1H; J = 16.7; 6.4 Hz; CH_2); 2.08 (m; 1H; CH_2); 1.27 (s; 3H; CH_3); 1.24 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 141.3 (=C $_q$); 120.7 (=CH); 131.8 (=C); 99.5 ($\text{C}_q\text{-O}$); 99.2 ($\text{C}_q\text{-O}$); 73.2 (CH); 67.7 (CH); 67.4 (CH_2); 62.4 (CH); 48.2 (OCH_3); 47.4 (OCH_3); 30.6 (CH_2); 17.2 (C- CH_3); 17.1 (C- CH_3) ppm.

(3aR,7R,7aS)-7-Hydroxy-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure **15 (miar292)**



Zu einer Lösung von 350 mg (1.53 mmol) **3** in 2 ml THF und 8.7 ml Wasser wurden 228 mg (9.5 mmol) Lithiumhydroxid gegeben. Die Lösung wurde eine Stunde bei RT gerührt, mit 20 ml Wasser und 40 ml Diethylether verdünnt und dann mit (vorher mit MeOH gewaschenen) Dowex 50 Ionentauscher angesäuert. Nach weiteren fünfzehn Minuten rühren wurde das Reaktionsgemisch filtriert und zweimal mit 65 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 240 mg (1.05 mmol, 67 %) **15** als farbloses Öl erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten sind mit den Literaturdaten identisch.^[81]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.02 (m; 1H; =CH); 4.75 (m; 1H; CHOH); 4.09 (m; 1H; CHOH); 3.93 (m; 1H; CHOH); 2.76 (dd; 1H; J = 17.4; 4.4 Hz; CH_2); 2.23 (ddt; 1H; J = 17.4; 8.3; 1.8 Hz; CH_2); 1.43 (s; 3H; CH_3); 1.38 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 173.1 (C=O); 132.3 (=CH); 129.7 (=C_q); 98.5 (CMe₂); 79.8 (CHOH); 74.6 (CHOH); 70.3 (CHOH); 32.6 (CH_2); 26.3 (CH_3) ppm.

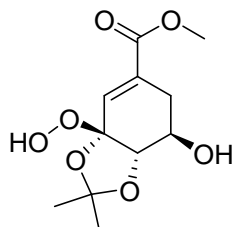
8.3.1 Direkte Photooxygenierungen

Nach **AAV4** wurden jeweils durch Umsetzen mit (R)-1-Phenylethylamin aus Shikimisäure **1** das entsprechende Salz **14** und aus **15** das Salz **16** hergestellt. Sie wurden ebenso wie **7** und **8** nach **AAV2** unter den unten angegebenen Bedingungen belichtet. Anhand von charakteristischen Signalen der NMR-Spektren der rohen Reaktionslösung wurde überprüft, ob eine Reaktion stattgefunden hatte. Es konnte keinem Fall Umsatz festgestellt werden.

Verbindung	Versuch	Menge	Lösungsmittel, Sens.	Dauer
14	miar202	100 mg	MeOH, BR	3 d
16	miar217	100 mg	MeOH, BR	2 d
7	miar119	100 mg	CCl ₄ , TTP	18 h
8	miar165a	100 mg	CCl ₄ , TTP	18 h

Belichtung von **3**

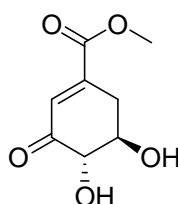
(3aS,7R,7aS)-3a-Hydroperoxy-2,2,7-trimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäuremethylester **5** (miar120)



Nach **AAV3** wurden 200 mg (0.87 mmol) **3** 7 Tage lang belichtet. NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigte 30 % Umsatz zu **5**. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde das Zersetzungsprodukt **6** erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.07 (s; 1H; =CH); 4.15 (d; 1H; *J* = 6.6 Hz; CHOH); 3.90 (m; 1H; CHOH); 3.76 (s; 3H; CH₃); 2.69 (ddd; 1H; *J* = 17.0; 4.4; 1.0 Hz); 2.39 (ddd; 1H; *J* = 17.0; 7.7; 1.9 Hz); 1.55 (s; 3H; CH₃); 1.42 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.8 (C=O); 131.9 (=CH); 130.4 (=C); 112.4 (COOH); 107.8 (CMe₂); 81.4 (CH); 69.7 (CH); 52.4 (OCH₃); 28.7 (CH₂); 28.4 (CH₃); 27.3 (CH₃) ppm.

(4S,5R)-4,5-Dihydroxy-3-oxocyclohex-1-enecarbonsäuremethylester 6 (miar83b)

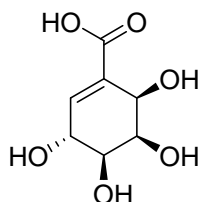
Das Rohprodukt aus **5** (miar120) wurde säulenchromatographisch (EE/Cyclohexan 1:1) aufgearbeitet. Dabei lagerte sich **5** um und es wurden 20 mg (0.1 mmol, 11 %) **6** als farbloses Öl erhalten. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[82]

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.86 (d; 1H; J = 3.0 Hz; =CH); 4.10 (m; 1H; CHOH); 3.84 (s; 3H; CH₃); 3.74 (m; 1H; CHOH); 3.20 (dd; 1H; J = 18.9; 5.2 Hz; CH); 2.58 (ddd; 1H J = 18.8; 13.2; 3.2 Hz) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 199.0 (C=O); 165.9 (C=O); 147.4 (=CH); 131.0 (=C); 79.6 (CH); 72.4 (CH); 53.4 (OCH₃); 32.7 (CH₃) ppm.

Belichtung von 14

100 mg (0.3 mmol) (R)-1-Phenylethylammoniumshikimat **14** wurden in 10 ml MeOH gelöst, 2 mg BR zugegeben, die Lösung in eine Petrischale gegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Die Probe wurde 5 Tage lang mit einer Halogenlampe belichtet. Es konnte NMR-spektroskopisch kein Umsatz festgestellt werden.

Belichtung von 17**(3R,4S,5R,6R)-3,4,5,6-Tetrahydroxycyclohex-1-encarbonsäure 18 (miar149)**

56 mg (0.32 mmol) Shikimisäure **1** wurden in 3 ml Wasser gelöst und 0.4 ml einer 1N methanolischen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxyd (Bu₄NOH) (0.32 mmol) zugetropft. Dann wurden 2 mg BR zugefügt, die Lösung wurde in eine Petrischale gegeben und das Wasser über Nacht abdampfen gelassen. Die Probe wurde dann 7 Tage lang mit einer Halogenlampe belichtet. Im Rohspektrum der Reaktionsmischung wurden 5 % Umsatz zu einem Produkt

beobachtet, bei dem es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um **18** beobachtet. Das Produkt konnte aufgrund der geringen Menge nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ ($\text{d}_4\text{-MeOD}$) = 6.56 (m; 1H; =CH); 4.47 (d; 1H; $J = 4.4$ Hz; CH); 4.30 (m; 1H; CH); 3.94 (m; 1H; CH); 3.80 (dd; 1H; $J = 6.4; 2.4$ Hz; CH); 3.51 (dd; 1H; $J = 8.1; 2.1$ Hz; CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 175.0 (C=O); 137.8 (C_q); 135.6 (=CH); 74.5 (CH); 74.0 (CH); 71.7 (CH); 70.4 (CH) ppm.

8.3.2 Photooxygenierungen in Zweiphasengemischen

100 mg (0.57 mmol) Shikimisäure **1** wurden in 5 ml MeOH gelöst und 0.4 ml einer 1N methanolischen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxyd (Bu_4NOH) (0.32 mmol) zugetropft. Das LM wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst, eine Lösung von 2 mg TTP in 10 ml CCl_4 zugegeben und die Mischung unter starkem Rühren mit einem Halogenstrahler 3 Tage lang belichtet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand wurde nicht weiter aufgearbeitet. Es konnte NMR-spektroskopisch keine Bildung eines Peroxides festgestellt werden. (miar144)

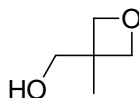
Derselbe Versuch wurde mit 100 mg **14** wiederholt, auch hier konnte NMR-spektroskopisch kein Umsatz festgestellt werden.

Belichtung von **10**

110 mg (0.4 mmol) **10** wurden nach **AAV1** belichtet. Nach 6 h wurde kein Sauerstoff mehr aufgenommen, es wurden 0.4 mmol Sauerstoff verbraucht. Die Reaktionslösung wurde nicht weiter aufgearbeitet. NMR-spektroskopische Untersuchung und Dünnschichtchromatographie der Reaktionslösung zeigte vollständigen Umsatz zu einem untrennbaren Gemisch an Produkten, die nicht weiter identifiziert werden konnten.

8.3.3 Orthoester

(3-Methyl-oxetan-3-yl)-methanol **21** (miar157) ^[42]

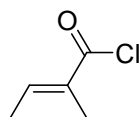


100 g (1.79 mmol) Kaliumhydroxyd wurden in 0.5 ml EtOH gelöst und zu einer Mischung aus 12 g (0.1 mol) 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethan, 11.8 g (0.1 mol) Diethylcarbonat gegeben. Die Lösung wurde 15 min unter Stickstoffatmosphäre bei 110°C erhitzt. Danach wurde EtOH abdestilliert (die Temperatur wurde langsam auf 140°C gesteigert, bis ca. 0.18 mmol EtOH übergegangen sind). Dann wurde der Druck auf 65 mbar gesenkt und die Temperatur auf 250°C gesteigert, wobei das Produkt **21** bei 120-140°C Kopftemperatur übergang. Es wurden 3.1 g (30 mmol, 33%) **21** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) δ (d₄-MeOD) = 4.55 (d; 2H; J = 5.9 Hz; OCH₂); 4.27 (d; 2H; J = 5.9 Hz; CH₂OH); 3.54 (s; 2H; CH₂); 1.31 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (d₄-MeOD) = 80.9 (OCH₂); 68.0 (CH₂OH); 58.3 (C_q); 42.0 (CH₂); 21.2 (CH₃) ppm.

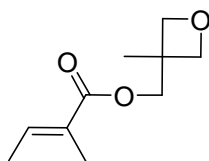
Tiglinsäurechlorid **20** (miar192)



1 g (10 mmol) Tiglinsäure wurde mit 2 g (17 mmol) Thionylchlorid versetzt und 2 h lang auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. 1.2 g (10 mmol) Tiglinsäurechlorid **20** wurden als gelbes Öl erhalten.

Das Produkt wurde direkt weiter umgesetzt.

(E)-2-Methyl-but-2-ensäure-3-methyl-oxetan-3-ylester **22** (miox57c)



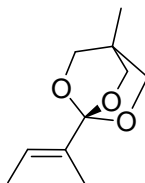
Nach einer Methode von Corey^[42] wurden 265 mg (2.23 mmol) Tiglinsäurechlorid **20** wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurde eine Lösung aus 180 mg

(2.23 mmol) Pyridin, 230 mg (2.23 mmol) 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan **21** in 5 ml Dichlormethan hergestellt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 265 mg (2.23 mmol) Tiglinsäurechlorid **20** in 5 ml Dichlormethan zugetropft und die Reaktionsmischung 5 h lang bei 0°C gerührt. Nach Aufwärmen auf RT wurden 10 ml Dichlormethan zugefügt und die organische Phase mit 1N NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rest wurde säulenchromatographisch gereinigt (n-Hexan/EE 4:1, R_{uf} = 0.35) und es wurden 300 mg eines farbloses Öl erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass neben dem Produkt **22** (Rohausbeute < 1.63 mmol, < 73 %) geringe Mengen des Oxetanylalkohols **21** im Rohprodukt enthalten waren.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.87 (q; 1H; J = 7.3 Hz; =CH); .453 (d; 2H; J = 6.0 Hz; OCH₂); 4.37 (d; 2H; J = 6.0 Hz; CH₂); 4.17 (s; 2H; OCH₂); 1.82 (s; 3H; CH₃); 1.78 (d; 3H; J = 7.3 Hz; CH₃); 1.37 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 168.1 (C=O); 137.8 (=CH); 128.4 (=C_q); 79.6 (OCH₂); 68.5 (OCH₂); 39.3 (C_q); 21.3 (CH₃); 14.4 (CH₃); 12.0 (CH₃) ppm.

1-((E)-But-2-en-2-yl)-4-methyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]octan **23** (miar227c)

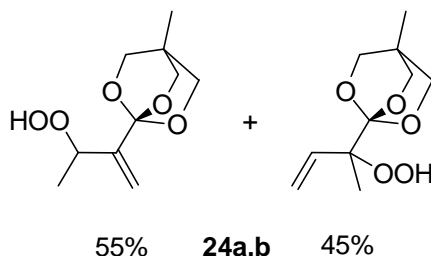


Nach einer Methode von Corey^[42] wurden 270 mg des Rohproduktes **22** (< 1.47 mmol) in 5 ml Dichlormethan gelöst, auf -15°C gekühlt und 50 mg (0.04 ml; 0.36 mmol) Bortrifluoridetherat zugegeben. Nach 8 h war alles Ausgangsmaterial verbraucht (DC-Kontrolle) und es wurden 153 mg (0.21 ml; 1.5 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach Aufwärmen auf RT wurde die Lösung mit 15 ml Diethylether verdünnt und der Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rest säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 20:1). Es wurden 216 mg eines farblosen Öls erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass das Produkt **23** nicht vollständig von geringen Mengen Zersetzungsprodukten gereinigt werden konnte (Rohausbeute < 1.17 mmol, < 80 %).

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.55 (q; 1H; J = 6.6 Hz; =CH); .3.93 (s; 6H; OCH₂); 1.6 (s; 3H; CH₃); 1.61 (d; 3H; J = 6.9 Hz; CH₃); 0.79 (s; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 137.8 ($=\text{C}_q$); 127.4 ($=\text{CH}$); 123.4 (CO_3); 73.5 (OCH_2); 30.2 (C_q); 14.4 (CH_3); 13.0 (CH_3); 11.4 (CH_3) ppm.

1-(3-Hydroperoxybut-1-en-2-yl)-4-methyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]octan 24a,
1-(2-Hydroperoxybut-3-en-2-yl)-4-methyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]octan 24b (miar227c)



Nach **AAV1** wurden 30 mg (< 0.16 mmol) des Rohproduktes von **23** in einer analytischen Belichtungsapparatur belichtet. Der Sauerstoffverbrauch war nach 5 h abgeschlossen. Die Produkte **24a** und **24b** wurden neben Zersetzungsprodukten in signifikanten Mengen (> 80%) aus dem Rohspektrum des verbleibenden gelben Öls NMR-spektroskopisch identifiziert, der Umsatz war vollständig.

24a:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) δ (CDCl_3) = 6.32 (d; 1H; J = 1.0 Hz; $=\text{CH}_2$); .5.89 (dd; 1H; J = 0.9 Hz; $=\text{CH}_2$); 4.96 (dq; 1H; J = 6.5; 0.9 Hz; CHOOH); 3.77 (s; 6H; OCH_2); 1.50 (d; 3H; J = 6.3 Hz; CH_3); 1.32 (s; 3H; CH_3) ppm.

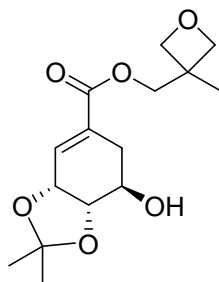
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 140.0 ($=\text{C}_q$); 128.4 (CO_3); 127.8 ($=\text{CH}_2$); 79.4 (C-OOH); 60.0 (O-CH_2); 30.1 (C_q); 18.4 (CH_3); 13.0 (CH_3) ppm.

24b:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) δ (CDCl_3) = 6.28 (dd; 1H; J = 2.7; 0.6 Hz; $=\text{CH}_2$); 5.69 (dd; 1H; J = 2.5; 0.6 Hz; $=\text{CH}_2$); 5.38 (m; 1H; $=\text{CH}$); 3.71 (s; 6H; OCH_2); 1.81 (s; 3H; CH_3); 1.30 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 139.8 ($=\text{C}_q$); 127.4 ($=\text{CH}$); 122.4 (CO_3); 81.3 (OCH_2); 63.1 (O-CH_2); 26.8 (C_q); 17.9 (CH_3); 13.0 (CH_3) ppm.

(3aR,7R,7aS)-7-Hydroxy-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäure-3-methyl-oxetan-3-ylmethylester **25 (miar343b)**



200 mg (0.93 mmol) **15** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, 0.95 g (9.3 mmol) 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan **21** und 23 mg (0.02 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und es wurde eine Lösung von 230 mg (1.11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach Aufwärmen auf RT wurde die Lösung 18 h bei RT gerührt, anschließend mit 15 ml 1 %iger wässriger NH₄Cl-Lösung und dann mit 15 ml 5 %iger wässriger NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (EE/Cyclohexan 1:1) gereinigt. Es wurden als Rohprodukt 190 mg eines farblosen Öls erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass das Produkt **25** nicht vollständig von geringen Mengen Dicyclohexylharnstoff getrennt werden konnte. (Rohausbeute < 0.65 mmol; < 68 %).

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.93 (dd; 1H; *J* = 5.2; 2.7 Hz; =CH); 4.53 (d; 2H; *J* = 6.0 Hz; OCH₂); 4.48 (m; 1H; CH); 4.37 (d; 2H; *J* = 6.0 Hz; CH₂); 4.21 (s; 2H; O-CH₂); 4.10 (m; 1H, CH); 3.61 (dd; 1H; *J* = 10.6; 4.3 Hz; CH); 2.82 (dd; 1H; *J* = 17.8; 6.0 Hz; CH₂); 2.26 (ddd; 1H *J* = 17.8; 10.9; 2.7 Hz; CH₂); 1.32 (s; 6H; CH₃); 1.29 (s; 3H; CH₃) ppm.

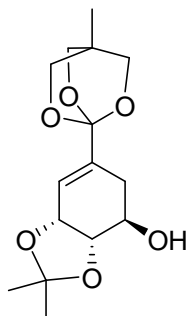
¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.7 (C=O); 134.1 (=CH); 130.3 (=C); 110.5 (CMe₂); 79.6 (OCH₂); 77.6 (CH); 72.2 (CH); 68.5 (OCH₂); 68.2 (CHOH); 39.3 (C_q); 29.2 (CH₂); 27.9 (CH₃); 25.7 (CH₃); 12.0 (CH₃) ppm.

IR ν_{\max} [cm⁻¹]: 3445, 2872, 1715, 1372, 1231, 1050, 976.

m/z HRMS (ESI): [M + H⁺]⁺ 299.150, berechnet: 299.1494.

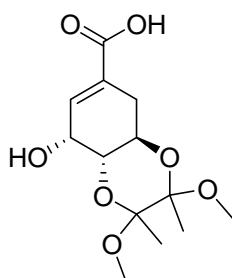
Anal. Berechnet für C₁₅H₂₂O₆: C, 60.39; H 7.43. Gefunden: C 60.05; H 7.77.

(3aS,4R,7aR)-3a,4,5,7a-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)benzo[d][1,3]dioxol-4-ol



Das Rohprodukt von **25** (190 mg, < 0.64 mmol) wurde nach einer Vorschrift von Corey^[42] in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Schutzgasatmosphäre wurden 50 mg (0.04 ml; 0.36 mmol) Bortrifluoridetherat zugegeben und die Lösung bei 0°C gerührt. Nach 18 h konnte durch Dünnschichtchromatographie keine Produktbildung beobachtet werden. Nach Zugabe von weiteren 50 mg (0.04 ml; 0.36 mmol) Bortrifluoridetherat und weiteren 18 h Rühren wurden 150 mg (0.20 ml; 1.48 mmol) Triethylamin zugegeben, nach Aufwärmen auf RT über Silicagel filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Im NMR-Spektrum des Rohproduktes wurde vollständiger Umsatz zu mehreren nicht vollständig identifizierten Produkten festgestellt, Der Orthoester wurde nicht gebildet.

(3S,4S,5R)-4,5-(2,3-Dimethoxybutan-2,3-dioxy)-3-hydroxycyclohex-1-en-1-carbonsäure (4,5-DMB-Shikimisäure) 26 (miar342c)



Zu einer Lösung von 200 mg (0.66 mmol) **9** in 2 ml THF und 5 ml Wasser wurden 190 mg (7.9 mmol) Lithiumhydroxid gegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden lang bei RT gerührt, mit 20 ml Wasser und 40 ml Diethylether verdünnt und dann mit (vorher mit MeOH gewaschenen) Dowex 50 Ionentauscher angesäuert. Nach weiteren fünfzehn Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch filtriert und zweimal mit 65 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 110 mg (0.38 mmol; 58 %) **15** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.99 (dd; 1H; J = 5.1; 2.7 Hz; =CH); 4.39 (t; 1H; J = 4.6 Hz; C3H); 4.09 (m; 1H; C5H); 3.62 (dd; 1H; J = 10.8; 4.2 Hz; C4H); 3.25 (s; 3H; OCH₃); 3.24 (s; 3H; OCH₃); 2.80 (dd; 1H; J = 17.6; 5.8 Hz; CH₂); 2.24 (ddd; 1H; J = 17.7; 7.5; 2.7 Hz; CH₂); 1.32 (s; 3H; CH₃); 1.29 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.6 (C=O); 135.0 (=CH); 131.8 (=C); 100.0 (Cq -O); 99.2 (Cq -O); 70.5 (CH); 65.0 (CH); 62.4 (CH); 48.0 (OCH₃); 47.9 (OCH₃); 30.0 (CH₂); 17.8 (C-CH₃); 17.7 (C-CH₃) ppm.

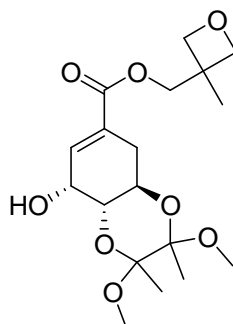
Schmp.: 105-108°C.

IR ν_{\max} [cm⁻¹]: 3393, 2948, 1714, 1643, 1376, 1216, 1116, 1076, 1030, 940, 880, 853, 736.

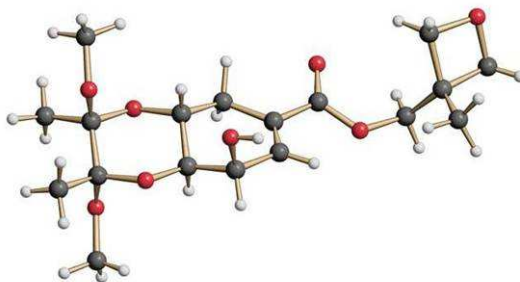
m/z HRMS (ESI): [M + Na⁺]⁺ 311.110, berechnet: 311.1107.

Anal. Berechnet für C₁₃H₂₀O₇: C, 54.16; H 6.99. Gefunden: C 51.02; H 7.36.

(4aR,8R,8aR)-8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,8,8a-hexahydrobenzo[1,4]dioxine-6-carbonsäure-3-methyl-oxetan-3-ylmethylester **27 (miar288,342b)**



110 mg (0.38 mmol) **26** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, 300 mg (3.4 mmol) (3-Methyl-oxetan-3-yl)-methanol **21** und 10 mg (0.01 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und es wurde eine Lösung von 94 mg (0.46 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach Aufwärmen auf RT wurde die Lösung 18 h bei RT gerührt, anschließend mit 15 ml 1 %iger wässriger NH₄Cl-Lösung und dann mit 15 ml 5 %iger wässriger NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (EE/Cyclohexan 1:1; Silicagel mit Net₃ vorbehandelt) gereinigt. Das Produkt **27** (130 mg, 0.35 mmol, 85 %) wurde als farbloses Öl erhalten. Nach Kristallisation aus EtOH wurden farblose Kristalle erhalten. Die Struktur konnte per Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.



¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.93 (dd; 1H; J = 5.1; 2.7 Hz; =CH); 4.53 (d; 2H; J = 6.0 Hz; OCH₂); 4.39 (m; 1H; CH); 4.37 (d; 2H; J = 6.0 Hz; CH₂); 4.21 (s; 2H; O-CH₂); 4.09 (m; 1H; CH); 3.62 (dd; 1H; J = 10.8; 4.2 Hz; C4H); 3.25 (s; 3H; OCH₃); 3.24 (s; 3H; OCH₃); 2.80 (dd; 1H; J = 17.6; 5.8 Hz; CH₂); 2.24 (ddd; 1H; J = 17.7; 7.5; 2.7 Hz; CH₂); 1.32 (s; 6H; CH₃); 1.29 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 164.6 (C=O); 135.0 (=CH); 131.8 (=C); 100.0 (C_q-O); 99.2 (C_q-O); 79.6 (OCH₂); 70.5 (CH); 69.1 (O-CH₂); 65.0 (CH); 62.4 (CH); 48.0 (OCH₃); 47.9 (OCH₃); 39.3 (C_q); 30.0 (CH₂); 17.8 (C-CH₃); 17.7 (C-CH₃); 12.0 (CH₃) ppm.

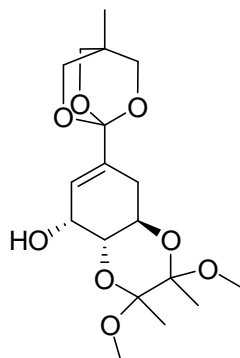
Schmp.: 133-136°C.

IR ν_{\max} [cm⁻¹] 3362, 2929, 2876, 1711, 1239, 1137, 1045, 1034, 966, 944, 856.

m/z HRMS (ESI): [M + Na⁺]⁺ 395.167, berechnet: 395.1682.

Anal. Berechnet für C₁₈H₂₈O₈: C 58.05; H 7.58. Gefunden: C 57.97; H 7.81.

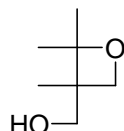
(4aR,5R,8aR)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-7-(4-methyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2,3,4a,5,8,8a-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-5-ol



80 mg **27** (0.21 mmol) wurde nach einer Vorschrift von Corey^[42] in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Schutzgasatmosphäre wurden 25 mg (0.02 ml; 0.18 mmol) Bortrifluoridetherat zugegeben und die Lösung bei 0°C gerührt. Nach 18 h konnte durch Dünnschichtchromatographie keine Produktbildung beobachtet werden. Dies änderte sich

auch nach Zugabe von weiteren 50 mg (0.04 ml; 0.36 mmol) Bortrifluoridetherat und weiteren 18 h Rühren nicht. Dann wurden 150 mg (0.20 ml; 1.48 mmol) Triethylamin zugegeben, nach Aufwärmen auf RT über Silicagel filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Im NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte neben geringen Mengen Zersetzungsprodukten kein Umsatz zum Orthoester festgestellt werden.

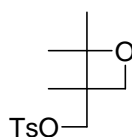
(2,2,3-Trimethyloxetan-3-yl)methanol 28



Methallylalkohol und Aceton wurden in verschiedenen Mengenanteilen unter den angegebenen Bedingungen mit UV-Licht (300 nm) bei 10°C bestrahlt. Vor der Belichtung wurde 10 min. lang Stickstoff durch die Lösung geleitet. Nach der Belichtung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der verbleibende Rest durch Kugelrohrdestillation (1.3 mbar, 80°C) gereinigt und anschließend säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/EE 1:4). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Die NMR-Spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[45]

LM (50ml)	Konz. Allylalk.	Verh. Aceton/Methallyl.	Dauer	Ausbeute
Aceton	0.4 M	20/1	3d	Spuren
Aceton	1.6 M	5/1	3d	3%
Aceton	8 M	1/1	2d	Spuren
Ethanol	0.6 M	5/1	1d	Spuren
Benzol	0.6 M	4/1	18h	1%
Benzol	0.07 M	10/1	2d	Spuren
Benzol	0.09 M	0.5/1	3d	8%

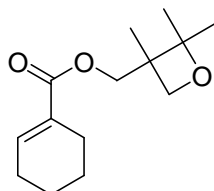
p-Toluolsulfonsäure((2,2,3-trimethyloxetan-3-yl)methyl)ester **29 (miar338)**



Nach einer Vorschrift von Rademann^[83] wurden 255 mg (1.96 mmol) (2,2,3-Trimethyloxetan-3-yl)methanol **28** in 1 ml trockenem DCM gelöst. Diese Lösung wurde bei RT zu einer Lösung von 560 mg (2.94 mmol) Tosylchlorid in 1 ml trockenem Pyridin unter Stickstoffatmosphäre getropft und einen Tag lang bei RT gerührt. Dann wurden 10 ml DCM hinzugefügt und die organische Phase mit 10 ml Wasser gewaschen, anschließend mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rest wurde mehrmals mit trockenem Toluol versetzt und zur Trockne eingengt. Es verblieben 400 mg eines farblosen Feststoffes. NMR-spektroskopische Analyse zeigte, dass neben signifikanten Mengen **29** geringe Mengen aromatischer Substanzen im Rohprodukt vorhanden waren, die nicht abgetrennt werden konnten. (Rohausbeute < 1.4 mmol, < 72 %)

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.76 (d; 2H; Ar); 7.33 (d; 2H; Ar); 4.25 (d; 1H; J = 9.4 Hz; OCH₂); 4.12 (s; 3H; CH₂OS); 4.09-3.97 (m; 1H; OCH₂); 2.32 (s; 3H; CH₃); 1.31 (s; 3H; CH₃); 1.21 (s; 3H; CH₃); 1.17 (s; 3H; CH₃) ppm.

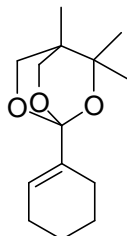
Cyclohex-1-encarbonsäure((2,2,3-trimethyloxetan-3-yl)methyl)ester **32 (miar337)**



Nach einer Vorschrift von Spatola^[81] wurden 97 mg (0.77 mmol) Cyclohexensäure in 1 ml MeOH gelöst, 126 mg (0.34 mmol) Caesiumcarbonat zugegeben und die Suspension 20 min. bei RT gerührt. Danach wurde die Suspension unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Zu dem verbleibenden farblosen Feststoff wurde nach einer Vorschrift von Blaskovich^[44] eine Lösung von 250 mg (< 0.88 mmol) des Rohproduktes von **29** und 23 mg (0.15 mmol) NaI in 4 ml DMF hinzugefügt und die Mischung bei RT unter Argonatmosphäre 48 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (EE/Cyclohexan 1:5). Es wurden 48 mg eines gelben Öls erhalten. NMR-spektroskopische Analyse zeigte, dass die Verunreinigung aus dem Rohprodukt von **29** auch hier vorhanden war. Aufgrund der geringen Menge wurde von einer weiteren Aufarbeitung abgesehen. (Rohausbeute < 0.2 mmol, < 26 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 6.93 (m; 1H; =CH); 4.34 (d; 1H; OCH_2); 4.22 (s; 2H; CH_2O); 4.21-4.02 (m; 1H; CH_2O); 2.46-2.12 (m; 4H; CH_2); 1.60-1.54 (m; 4H; CH_2); 1.31 (s; 3H; CH_3); 1.21 (s; 3H; CH_3); 1.17 (s; 3H; CH_3) ppm.

1-Cyclohex-1-enyl-3,3,4-trimethyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]octan 33 (miar340b)

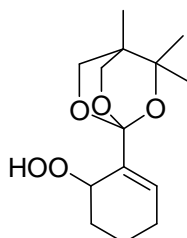


Nach einer Vorschrift von Giner^[45] wurden 40 mg des Rohproduktes von **32** (< 0.17 mmol) in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, 0.1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hinzugefügt und die Lösung 20 min bei RT gerührt, wonach das Ausgangsmaterial verbraucht war (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (EE/n-Hexan 1:1). Es wurden 31 mg eines leicht gelben Öls erhalten. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte neben Signifikanten Mengen **33** geringe Mengen der Verunreinigung aus der Vorstufe. (Rohausbeute < 0.26 mmol, < 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 6.08 (m; 1H; =CH); 4.14-4.04 (m; 2H; OCH_2); 3.76-3.58 (m; 2H; OCH_2); 1.35 (s; 6H; CH_3); 1.21 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 129.8 (=C_q); 127.9 (CO_3); 125.5 (=CH); 70.3 (OCH_2); 60.4 (C_qO); 34.7 (C_q); 24.7 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.2 (CH_2); 22.4 (CH_2); 21.9 (CH_2); 14.2 (CH_3); 13.5 (CH_3) ppm.

2-(3,3,4-Trimethyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-cyclohex-2-enyl-hydroperoxid (miar345b)



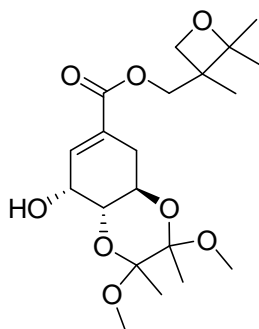
Nach **AAV3** wurden 28 mg (< 0.11 mmol) des Rohproduktes von **33** 18 h lang bei 5°C in PS belichtet. Das NMR-Spektrum der Rohlösung zeigte neben geringen Mengen Verunreinigungen

aus der Vorstufe vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials **33**. Das Produkt wurde NMR-spektroskopisch aus der Reaktionslösung bestimmt und konnte nicht isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.10 (m; 1H; =CH); 4.49 (d; 1H; J = 6.4 Hz; CH-OOH); 4.36 (d; 1H; J = 6.4 Hz; CH-OOH); 4.14-4.04 (m; 2H; OCH₂); 3.76-3.58 (m; 2H; OCH₂); 1.35 (s; 6H; CH₃); 1.21 (s; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 129.8 (=C_q); 127.9 (CO₃); 125.5 (=CH); 78.9 (CH-OOH); 70.3 (OCH₂); 60.4 (C_q-O); 34.7 (C_q); 24.7 (CH₂); 23.8 (CH₂); 23.2 (CH₂); 14.2 (CH₃); 13.5 (CH₃) ppm.

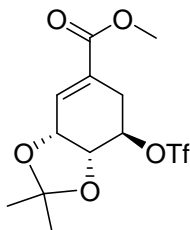
(4aR,8R,8aR)-8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,8,8a-hexahydrobenzo[1,4]dioxine-6-carbonsäure-2,2,3-trimethyl-oxetan-3-ylmethylester 35 (miar347)



Nach einer Vorschrift von Spatola^[84] wurden 130 mg (0.45 mmol) **26** in 2 ml MeOH gelöst, 88 mg (0.27 mmol) Caesiumcarbonat zugegeben und die Suspension 20 min. bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeeengt. Zu dem verbleibenden farblosen Feststoff wurde nach einer Vorschrift von Blaskovich^[44] eine Lösung von 142 mg des Rohproduktes von **29** (< 0.50 mmol) und 15 mg (0.10 mmol) NaI in 4 ml DMF zugefügt und die Mischung bei RT unter Argonatmosphäre 48 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurden 250 mg. eines farblosen Feststoffes erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (EE/Cyclohexan 1:1) konnte kein Produkt isoliert werden.

8.3.4 [4+2]-Cycloaddition

(3aR,7R,7aS)-7-Acetoxy-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäuremethylester^[49] (miar324)

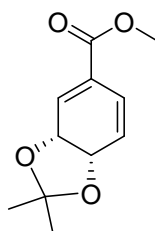


In einem 50 ml Rundkolben wurden 1.84 g (8.09 mmol) des Acetonids **3** mit 1.96 ml (24.27 mmol) Pyridin und 89.0 mg (0.73 mmol) DMAP in 15 ml Dichlormethan vorgelegt. Nach Zutropfen von 2.72 ml (16.18 mmol) Trifluormethylsulfonsäureanhydrid bei -50°C wurde die Lösung eine Stunde bei -40°C gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Dichlormethan und 80 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase 3mal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur des Wasserbades am Rotationsverdampfer 40°C nicht überschritt, und das erhaltene gelbe Öl säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Diethylether 3:1). Das Produkt wurde als schwach gelbes Öl erhalten. Ausbeute: 2.52 g (7.00 mmol, 87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 6.99 (q; 1H; $J = 1.3$ Hz; =CH); 5.01 (dt; 1H; $J = 7.9$; 4.6 Hz; CH); 4.81-4.85 (m; 1H; CH); 4.31 (dd; 1H; $J = 7.6$; 6.3 Hz; CHOTf); 3.80 (s; 3H; CH_3); 3.05 (dd; 1H; $J = 17.8$; 4.6 Hz; CH_2); 2.62 (ddt; 1H $J = 17.8$; 8.6; 2.0 Hz; CH_2); 1.46 (s; 3H; CH_3); 1.42 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 165.4 (C=O); 134.0 (=CH); 128.9 (=C); 111.0 (CMe_2); 85.4 (CHOTf); 74.2 (CH); 72.2 (CH); 52.4 (OCH_3); 28.0 (CH_2); 27.4 (CH_3); 25.7 (CH_3) ppm.

(3aR,7aS)-2,2-Dimethyl-3a,7a-dihydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäuremethylester **36**^[49] (miar92)



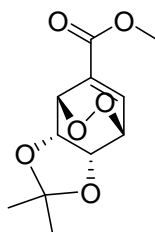
In einem 50 ml Rundkolben wurden 2.52 g (7.00 mmol, 1.00 eq) des Triflats **42** in 4 ml DMF aufgenommen, 1.90 g (1.90 mmol, 1.1 eq) Cäsiumacetat zugegeben und im Ultraschallbad

behandelt. Die Lösung wurde daraufhin 2 h lang bei RT gerührt und anschließend 60 ml Wasser und 60 ml Petrolether zugegeben. Nach Trennen der Phasen wurden die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Petrolether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur des Wasserbades am Rotationsverdampfer 40°C nicht überschritt. Das verbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (Petrolether/Diethylether 3:1) gereinigt und das Produkt (1.15 g 5.48 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten.

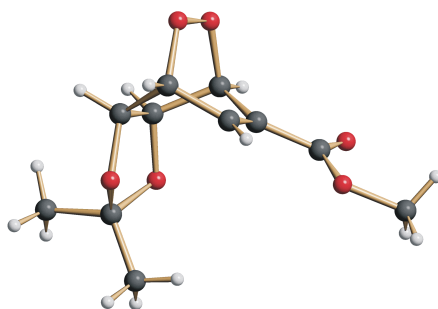
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 6.78 (dt; 1H; J = 3.7; 1.2 Hz; =CH); 6.46 (dt; 1H; J = 9.9; 0.9 Hz; =CH); 5.95 (ddq; 1H; J = 9.9; 4.0; 0.4; =CH); 3.72 (s; 3H; CH_3); 1.33 (s; 3H; CH_3); 1.31 (s; 3H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 165.5 (C=O); 133.4 (C_2); 127.3 (C_q); 125.4 (C_6); 122.2 (C_5); 105.5 (CMe_2); 70.6 ($\text{C}_3\text{-O}$); 69.4 ($\text{C}_4\text{-O}$); 52.0 (OCH_3); 26.7 (CH_3); 24.5 (CH_3) ppm.

(2S,6R)-4,4-Dimethyl-3,5,8,9-tetraoxa-tricyclo[5.2.2.0*2,6*]undec-10-en-10-carbonsäuremethylester 39 (miar93)



a) 130 mg Dien **36** (0.53 mmol) wurden in 25 ml CCl_4 gelöst, 2 mg TTP zugegeben und bei 10°C in einer Kinetikapparatur belichtet. Nach 7 h wurde kein Sauerstoff mehr verbraucht. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das NMR-Spektrum der Reaktionslösung zeigte quantitativen Umsatz. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht gereinigt werden, da hierbei Zersetzung eintrat. Beim Versetzen des Rohproduktes mit PE/EE 4:1 fiel das Produkt als farblose Nadeln aus. Die Struktur konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



b) Die folgenden Belichtungen wurden nach **AAV2** in einem Belichtungsschacht unter den in der Tabelle angegebenen Bedingungen durchgeführt. Lichtquelle war hier eine Halogenlampe. Weiterhin wurde Luft durch einen Teflonschlauch durch die Lösung geleitet.

Ansatz [mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temperatur	Umsatz
300	CCl ₄	2 d	0°C	Zers., Spuren 39
100	Toluol (100 ml)	24 h	0°C	< 5 %
100	CHCl ₃ (100 ml)	1 d	0°C	45 %
300	CHCl ₃ (100 ml)	2 d	0°C	Zers. Spuren 39

c) Die folgenden Belichtungen wurden nach **AAV2** unter den Bedingungen in der Tabelle wurden wie oben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass keine Luft durch die Lösung geleitet wurde, sondern das die Belichtung unter Sauerstoffatmosphäre stattfand.

Ansatz [mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temperatur	Umsatz
195	CCl ₄ (40 ml)	2 d	0°C	quant.
150	CHCl ₃ (100 ml)	18 h	-5°C	42 %
145	CHCl ₃ (100 ml)	3 d	2°C	80 %
300	MeOH (300 ml)	1 d	0°C	20 %

d) In PS (**AAV3**): 100 mg Dien **36** (0.48mmol) wurden zusammen mit 2 mg TTP in 20 ml DCM gelöst und in eine Petrischale mit 500 mg PS gegeben. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft war wurde 8 h lang mit einer Halogenlampe belichtet, bis alles Edukt aufgebraucht war (DC-Kontrolle).

e) Nach **AAV2** wurde eine Probe mit 1.26 g (6.0 mmol) **36** in 50 ml Diethylether vorbereitet und dann auf eine Kühlplatte gestellt. Zum Schutz gegen Kondenswasser wurde die Probe unter Sauerstoffatmosphäre in eine PE-Folie eingeschweißt und dann bei 5°C 30 h lang belichtet: Ausbeute: 1.36 g (4.63 mmol, 94 %).

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.30 (ddd; 1H; J = 6.3; 1.8; 0.6 Hz; =CH); 5.38 (dt; 1H; J = 4.6; 1.8 Hz; C-O); 4.98 (m; 1H; C-O); 4.54 (m; 2H; C-O); 3.77 (s; 3H; CH₃); 1.24 (s; 3H; CH₃); 1.19 (s; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 163.0 (C=O); 138.0 (C₅); 133.8 (C_q); 111.6 (CMe₂); 71.32; 71.31; 71.15; 71.05; 52.3 (OCH₃); 25.6 (CH₃); 25.1 (CH₃) ppm.

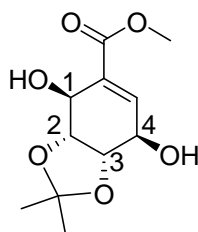
IR ν_{\max} [cm^{-1}] 2956; 2930; 2871; 2795; 2455; 1717; 1592; 1457; 1378; 1260; 1028.

***m/z* HRMS (ESI):** $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$ 265.069, berechnet 265.0688.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$: C 54.54; H 5.83. Gefunden: C 54.52; H 5.98.

Schmp.: 101-102°C.

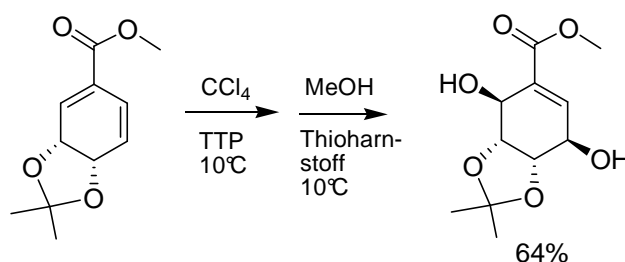
(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-Dihydroxy-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäuremethylester 40



a) Nach Cherifi mit $\text{KI}^{[54]}$ (miar332)

85 mg Endoperoxid **39** (0.35 mmol) wurden in 10 ml Et_2O gelöst, 120 mg KI (0.72 mmol) in 1 ml Wasser und 4 Tropfen Eisessig zugegeben und das ganze 4 h bei RT gerührt. Da hiernach immer noch laut DC Ausgangsmaterial vorhanden war, wurden noch eine Spatelspitze KI und 3 Tropfen Eisessig zugegeben. Nach weiteren 2 h Rühren war alles Ausgangsmaterial verbraucht und es wurden 2 ml ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben, dann festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bis sich die Lösung entfärbte. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase 3mal mit 10 ml Et_2O gewaschen, die vereinten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieben 81 mg (0.33 mmol, 94 %) eines farblosen Öls zurück.

b)



350 mg des Diens **36** (1.66 mmol) wurden mit 2 mg TTP in 100 ml CCl_4 gelöst und 24 h lang bei 10°C mit einer Halogenlampe belichtet bis alles Ausgangsmaterial verbraucht war (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, in 100 ml MeOH aufgenommen und mit 200 mg Thioharnstoff (2.6 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 2 d lang bei 10°C gerührt, das Lösungsmittel nach Zugabe von 1 g Silicagel unter reduziertem Druck

entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/H 1:1) gereinigt. Es wurden 260 mg (1,06 mmol, 64 %) eines farblosen Öls erhalten.

c) *in Situ* Reduktion in MeOH mit Thioharnstoff

Das Dien **36** wurde in den in der Tabelle angegebenen Mengen in MeOH gelöst und nach Zugabe von 10 mg Bengalrosa unter den angegebenen Bedingungen mit einer Halogenlampe belichtet. Nach Zugabe von 1 g Silicagel wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/H 1:1) gereinigt.

Ansatz[mg]	Lösungsmittel	Dauer	Temp.	Umsatz	Ausbeute
100	100ml MeOH, 35 mg (1 eq) Thio.	8h	10°C	50 %,Zers.	10 %
440	150ml MeOH, 190 mg (1,2 eq) Thio.	5d	-10°C	70 %,Zers.	30 %

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.20 (d; 1H; J = 5.3 Hz; =CH); 4.69 (d; 1H; J = 2.6 Hz; C1HOH); 4.55 (dd; 1H; J = 7.0; 2.8 Hz; C2HOH); 4.47 (dd; 1H; J = 7.0; 3.2 Hz; C3HOH); 4.33 (dd; 1H; J = 5.0; 3.0 Hz; C4HOH); 3.78 (s; 3H; CH₃); 1.29 (s; 3H; CH₃); 1.28 (s; 3H; CH₃) ppm.

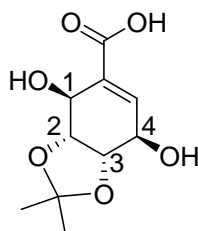
¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.4 (C=O); 142.1 (=CH); 134.5 (C_q); 108.7 (CMe₂); 77.7 (C₁); 77.2 (C₄); 66.2 (C₂); 65.1 (C₃); 52.3 (OCH₃); 26.2 (CH₃); 24.2 (CH₃) ppm.

IP ν_{\max} [cm⁻¹]: 2982; 2935; 1720; 1435; 1381; 1254; 1208; 1164; 1055; 1032.

m/z HRMS (ESI): Gefunden [M + Na⁺]⁺ 267.084, C₁₁H₁₆O₆, berechnet 267.06845.

$[\alpha]_D = -19.9$ (c 0.61; CHCl₃)

(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-Dihydroxy-2,2-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-benzo[1,3]dioxole-5-carbonsäure **40a** (miar332)



81 mg (0.36 mmol) **40** wurden in einem Gemisch aus 0.5 ml THF und 2 ml Wasser gelöst und 67 mg (2.79 mmol) LiOH zugegeben. Nach Rühren der Lösung über 1 h bei RT, wurde mit

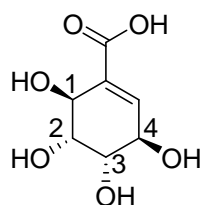
10 ml Wasser und 20 ml EE verdünnt und mit (mit MeOH gewaschenem) Amberlite IR120 Ionentauscher angesäuert. Nach weiterem Rühren über 15 min wurde die Lösung filtriert und das Filtrat mit 2x 30 ml EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, über Silicagel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt verblieb als leicht oranger Feststoff (75 mg; 0.32 mmol, 90 %).

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.31 (d; 1H; *J* = 5.1 Hz; =CH); 4.71 (d; 1H; *J* = 2.5 Hz; C1HOH); 4.55 (dd; 1H; *J* = 6.8; 2.7 Hz; C2HOH); 4.51 (dd; 1H; *J* = 6.8; 4.9 Hz; C3HOH); 4.37 (dd; 1H; *J* = 4.8; 2.8 Hz; C4HOH); 1.30 (s; 6H; CH₃).

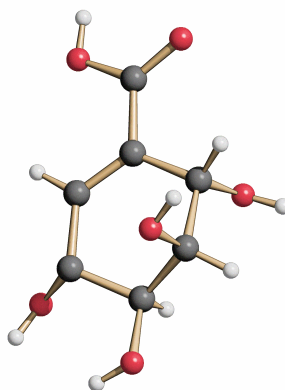
¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 169.6 (C=O); 143.9 (=CH); 133.9 (C_q); 108.9 (CMe₂); 77.6 (C₁); 77.1 (C₄); 66.2 (C₂); 64.9 (C₃); 26.2 (CH₃); 24.2 (CH₃).

IR ν_{\max} [cm⁻¹] 2989; 2918; 1697; 1432; 1376; 1262; 1211; 1162; 1058; 1024.

(3R,4S,5R,6S)-3,4,5,6-Tetrahydroxycyclohex-1-encarbonsäure 41 (miar333)



60 mg (0.26 mmol) **40a** wurden in einer Lösung aus 2.5ml Wasser und 2.5ml MeOH gelöst und 2 Tropfen konz. HCl zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 18 h bei RT gerührt und unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rest wurde mehrere Male mit trockenem EtOH versetzt und bis zur Trockne eingengt um das Produkt **41** (45 mg; 0.24 mmol; Ausbeute 91 %) als weißen Feststoff zu ergeben. Die absolute Konfiguration konnte mit einer Kristallstrukturanalyse (Kristallisation aus Isopropanol) gesichert werden.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ ($\text{d}_4\text{-MeOD}$) = 6.75 (d; 1H; J = 2.4 Hz; =CH); 4.39 (d; 1H; J = 3.1 Hz; C1HOH); 4.23 (dd; 1H; J = 8.0; 1.9 Hz; C2HOH); 3.86 (dd; 1H; J = 3.1; 2.4 Hz; C2HOH); 3.51 (dd; 1H; J = 8.1; 2.1 Hz; C3HOH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 169.5 (C=O); 143.5 (=CH); 131.6 (C_q); 75.3 (C_2); 72.1 (C_3); 69.9 (C_4); 69.2 (C_1) ppm.

m/z HRMS (ESI): $[\text{M-H}^+]^-$ 189.26, berechnet: 189.14.

IR ν_{max} [cm^{-1}] = 3308, 2936, 1692, 1636, 1415, 1259, 1092, 1072, 1028, 797.

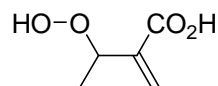
Schmp.: 140-141°C

Anal. Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_6$: C 44.21; H 5.30. Gefunden: C 42.91; H 5.75.

8.4 Carbonsäuresalze

8.4.1 Synthese der Ausgangsverbindungen und Referenzsubstanzen

3-Hydroperoxy-2-methylenbutansäure **43** (miox46a) ^[35]

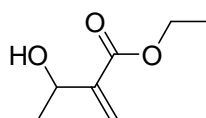


Nach **AAV2** wurden 100 mg (0.1 mmol) Tiglinsäure 18 h lang belichtet. Das Rohspektrum der Reaktionslösung zeigt quantitativen Umsatz zu **43**.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.48 (s; 1H; =CH); 6.01 (s; 1H; =CH); 4.96 (q; 1H; J = 6.5 Hz; CH-OOH); 1.32 (d; 3H; J = 6.4 Hz; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 170.9 (C=O); 139.9 (=C_q); 127.7 (=CH); 79.1 (CH-OOH); 18.3 (CH₃) ppm.

3-Hydroxy-2-methylenbutansäureethylester **57** (miox5) ^[63]

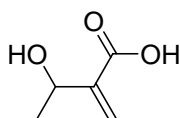


In einem 20 ml Kolben wurden 1.5 g (34 mmol) Acetaldehyd, 2.86 g (51 mmol) Acrylsäureethylester und 380 mg (3.6 mmol) DABCO 7 Tage lang bei RT gerührt. Dann wurde die Lösung mit 10 ml Dichlormethan versetzt, mit 10 %iger HCl gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Über eine Vakuumdestillation der organischen Phase erhielt man bei 80°C (2.6 mbar) 1.07 g (7.4 mmol, 27 %) 3-Hydroxy-2-methylenbutansäureethylester **57** als farbloses Öl. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.14 (s; 1H; =CH); 5.74 (s; 1H; =CH); 4.54 (m; 1H; CHOH); 4.21 (q; 2H; J = 7.1 Hz; CH₂); 1.33 (d; 3H; J = 6.5 Hz; CH₃-CHOH); 1.27 (t; 3H; J = 7.1 Hz; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.6 (C=O); 147.8 (=C_q); 123.8 (=CH); 67.2 (CHOH); 60.8 (OCH₂); 22.0 (CH₃-CH); 14.1 (CH₃-CH₂) ppm.

3-Hydroxy-2-methylenbutansäure **50** (miox41)

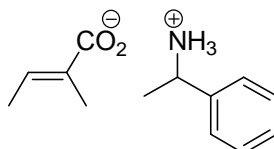


200 mg (1.55 mmol) **57** wurden in einer Mischung aus 1 ml THF und 4 ml Wasser gelöst, es 470 mg (11.9 mmol) LiOH zugegeben und die Lösung wurde 1 h lang bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser und 40 ml Diethylether verdünnt und unter Rühren Dowex 50 Ionentauscher zugegeben bis der pH-Wert der wässrigen Phase im sauren Bereich war. Dann wurde weitere 15 min gerührt, filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Ausbeute 100 mg (0.86 mmol; 55%). Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[86]

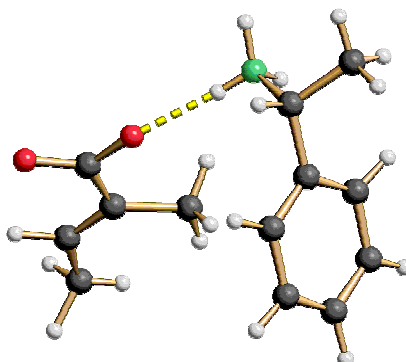
¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.36 (s; 1H; =CH); 5.93 (s; 1H; =CH); 4.63 (q; 1H; J = 6.5 Hz; CHOH); 1.40 (d; 3H; J = 6.5 Hz; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 166.6 (C=O); 147.8 (=C_q); 123.8 (=CH); 67.2 (CHOH); 22.0 (CH₃-CH) ppm.

(R)-1-Phenylethylammoniumtiglat **45d** (miar172b)



Nach **AAV4** wurde aus 300 mg Tiglinsäure und 330 mg (R)-1-Phenylethylamin 470 mg (R)-1-Phenylethylammonium-3-Cyclopentencarbonat **64** hergestellt. Es wurden 488 mg (0.22 mmol, 74 %) (R)-1-Phenylethylammoniumtiglat als farblose Kristalle erhalten. Die Struktur konnte durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.



¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.39 (m; 5H; Ar); 6.45 (q; 1H; J = 6.8 Hz; =CH); 4.26 (q; 1H; J = 6.8 Hz; CHNH₃⁺); 1.67 (s; 3H; =CCH₃); 1.66 (d; 3H; J = 6.8 Hz; =CHCH₃); 1.55 (d; 3H; J = 6.8 Hz; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 174.9 (C=O); 139.7 (=CH); 132.9 (Ar); 132.8 (=C_q); 128.6 (Ar); 127.7 (Ar); 126.3 (Ar); 50.9 (CHNH₃⁺); 22.3 (CH₃); 14.1 (CH₃); 12.6 (CH₃) ppm.

Schmp.: 102°C.

Anal. Berechnet für C₁₃H₁₉NO₂: C 70.56; H 8.65; N 6.33. Gefunden: C 70.52; H 8.75; N 6.30.

IR ν_{\max} [cm⁻¹] = 2908, 2552, 1508, 1392, 1364, 759, 701, 658.

8.4.2 Photooxygenierungen

Photooxygenierung von Tiglinsäuresalzen 45a-e

Nach **AAV4** wurden die Salze von Tiglinsäure mit verschiedenen Basen hergestellt. 1 mmol dieser Salze wurde jeweils unter den unten angegebenen Bedingungen a)-d) photooxygeniert. Die Umsätze wurden ohne weitere Aufarbeitung direkt aus den charakteristischen C-C-Doppelbindungs-Signalen der Tiglinsäure bzw. des Peroxides NMR-spektroskopisch bestimmt.

a) 1 mmol (100 mg) Tiglinsäure wurde in 2 ml Wasser gelöst, 1 Äquivalent (55 mg) KOH und 2 mg BR zugegeben, die Lösung in eine Petrischale gegeben und das Wasser über Nacht im dunkeln abdampfen gelassen. Dann wurde die Probe mit einer Halogenlampe belichtet.

b) Belichtung nach **AAV1**

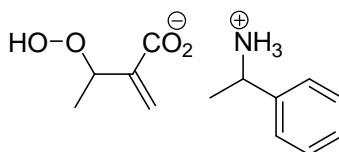
c) Zweiphasenbelichtung: 100 mg des Salzes wurden in 10 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 2 mg TTP in 10 ml CCl₄ zugegeben und die Mischung unter starkem Rühren mit einem Halogenstrahler belichtet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand nicht weiter aufgearbeitet.

d) Wie (c) aber Tiglinsäure wurde in Wasser gelöst und 20 mol% TEBA in die Reaktionsmischung gegeben

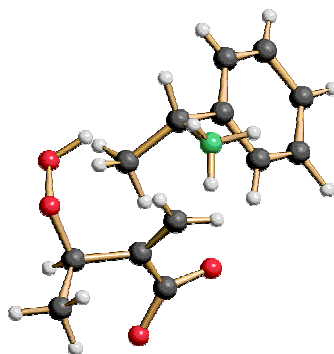
Versuchsnummer	Base	LM	Dauer	Umsatz
(miar154)	45a) K	(Feststoff) ^(a)	7 d	50%
(miar164)	45a) K	H ₂ O ^(b)	7 h	5 %
(miar163)	45a) K	CCl ₄ /H ₂ O ^(c)	7 h	< 5 %
(miar168)	45b) ⁺ NBu ₄	CCl ₄ /H ₂ O ^(c)	7 h	< 5 %

(miar224)	TEBA	CCl ₄ /H ₂ O ^(d)	3 d	< 5 %
(miar175)	45c Spartein	CCl ₄ ^(b)	1.5 h	30 %
(miar172)	45d Phenylethylamin	CCl ₄ ^(b)	1.5 h	40 %
(miar225)	45e Phenylglycin- isopropylester	CCl ₄ ^(b)	1.5 h	40 %
(miar183)	Tiglinsäuremethylester	CCl ₄ ^(b)	5 h	55 %

(R)-1-Phenylethylammonium-3-hydroperoxy-2-methylenbutanat 46d (miar230)



Nach **AAV1** wurden 100 mg (R)-1-Phenylethylammoniumtiglat **45d** belichtet. Nach 7 h wurde kein Sauerstoff mehr verbraucht und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigt neben geringen Mengen an Zersetzungsprodukten vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials. Das Produkt wurde mit EtOH als farblose Nadeln kristallisiert und die Struktur konnte durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die charakteristischen Signale der diastereomeren Produkte konnten NMR-spektroskopisch nicht vollständig zugeordnet werden.



¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.39 (m; 5H; Ar); 5.73 (d; 1H; J = 4.1 Hz; =CH); 5.35 (d; 1H; J = 3.6 Hz; =CH); 4.77 (m; 1H; CH-OOH); 4.26 (q; 1H; J = 6.8 Hz; CHNH₃⁺); 1.55 (d; 3H; J = 6.8 Hz; CH₃CHNH₃); 1.38 (d; 3H; 2. diast. J = 6.5 Hz; CH₃-CHOOH); 1.38 (d; 3H; 1. diast. J = 6.5 Hz; CH₃-CHOOH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 173.8 (C=O); 146.4 (C_q); 139.7 (Ar); 128.6 (Ar); 126.3 (Ar); 121.8 (2.diast. =CH); 121.7 (1.diast. =CH); 80.8 (1.diast. C-OOH); 80.2 (2.diast. C-OOH); 50.9 (CHNH₃⁺); 22.3 (CH₃); 17.5 (1.diast. CH₃); 17.5 (2.diast. CH₃) ppm.

Schmp.: 91°C

IR ν_{\max} [cm^{-1}] = 3350, 2976, 2934, 1548, 1508, 1399, 1370, 1121, 1087, 771, 701.

Photooxygenierung von **45d** bei verschiedenen Temperaturen

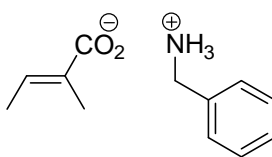
(S)- und (R)-1-Phenylethylammoniumtigliate **45d** wurden in verschiedenen Medien bei unterschiedlichen Temperaturen Photooxygeniert. Aus den Rohspektren der Reaktionslösung wurden die Intensitätsverhältnisse der charakteristischen C-OOH Signale im ^{13}C -NMR bei 81 ppm bestimmt.

Versuchsnummer	Reaktionsmedium	Temperatur	Base	$\Delta\text{Int.}$
(miar179c9)	CA ^(a)	RT	L(-)-Phe	1 : 0.9
(miar179d)	CA ^(a)	RT	D(+)-Phe	0.9 : 1
(miar172)	CCl ₄ ^(b)	10°C	L(-)-Phe	1 : 0.9
(miar182)	CCl ₄ ^(b)	-10°C	L(-)-Phe	1 : 0.6
(miar198)	CFCI ₃ ^(b)	-78°C	L(-)-Phe	1 : 0,5
(miar191)	PS ^(c)	-78°C	L(-)-Phe	1 : 0.5

a) 1 g Celluloseacetat (CA) wurden unter Rühren in 40 ml EE aufgelöst und das in wenig EE gelöste Substrat mit 2 mg TTP unter Rühren dazugegeben. Die Lösung wurde dann auf eine Petrischale gegeben und stehen gelassen, bis das Lösungsmittel verdampft war und mit einer Halogenlampe belichtet. Dann wird der Film zerkleinert, in 30 ml EtOH aufgenommen und 5 min gerührt. Schließlich wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

b) **AAV1**

c) **AAV3**

Benzylammoniumtiglat 47 (miar205)

Nach **AAV4** wurden 300 mg Tiglinsäure und 350 mg Benzylamin miteinander umgesetzt. Es wurden 450 mg (2.07 mmol, 69%) L- Benzylammoniumtiglat **47** als farbloser Feststoff erhalten.

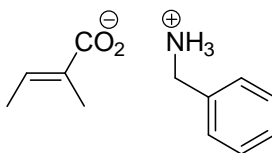
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 7.29-7.17 (m; 5H; Ar); 6.37 (q; 1H; J = 6.4 Hz; =CH); 3.84 (s; 2H; CH_2Ar); 1.56 (s; 3H; CH_3); 1.55 (d; 3H; J = 6.8 Hz; =CH CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 174.7 (C=O); 136.3 (=CH); 133.1 (Ar); 132.5 (=C $_q$); 128.6 (Ar); 128.1 (Ar); 127.8 (Ar); 43.8 (CHNH_3^+); 14.1 (CH_3); 12.6 (CH_3) ppm.

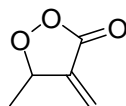
Anal. Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C 69.54; H 8.27; N 6.76. Gefunden: C 69.38; H 8.22; N 6.73.

Schmp.: 105-106°C.

IR ν_{max} [cm^{-1}] = 2915, 2641, 1655, 1504, 1388, 1356, 1222, 750, 698, 661.

Photooxygenierung von Benzylammoniumtiglat 47 (miar252)

100 mg (0.48 mmol) **47** wurden nach **AAV1** belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden im NMR-Spektrum des Rohproduktes neben geringen Mengen an Zersetzungsprodukten Tiglinsäure und Benzaldehyd identifiziert.

5-Methyl-4-methylen-1,2-dioxolan-3-on 52 (miar232,244) ^[85]

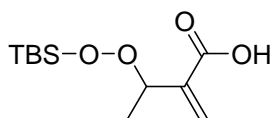
180 mg (0.71 mmol) **46d** wurden in 8 ml CHCl_3 gelöst und bei 0°C ein Tropfen H_2SO_4 zugefügt. Nach Aufwärmen auf RT wurde die Lösung 18 h bei RT gerührt und anschließend mit 5 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10 ml Chloroform extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Es wurden 30 mg (0.27 mmol, 38 %) eines farblosen Öls erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ (CDCl_3) = 6.30 (dd; 1H; J = 3.0 Hz; =CH); 5.77 (dd; 1H; J = 2.5; 0.7 Hz; =CH); 5.42 (ddq; 1H; J = 6.2; 3.0; 2.5 Hz; CH-OO); 1.53 (d; 3H; J = 6.2 Hz; CH_3) ppm.

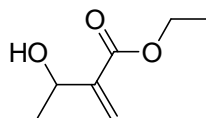
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) δ (CDCl_3) = 168.5 (C=O); 138.6 (=CH); 122.1 (=CH); 81.3 (CH-OO); 17.7 (CH_3) ppm.

3-(tert-Butyl-dimethyl-silanylperoxy)-2-methylen-buttersäure **54**

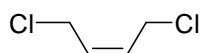


Nach einer Vorschrift von Dussault^[87] wurden 220 mg (0.87 mmol) (R)-1-Phenylethylammonium-3-hydroperoxy-2-methylenbutanat **46d** in einer Mischung aus 5 ml DCM und 1 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurden 65 mg (0.95 mmol) Imidazol und 195 mg (1.3 mmol) TBSCl hinzugefügt und die Lösung wurde gerührt, bis das Ausgangsmaterial umgesetzt war (DC-Kontrolle). Zum Reaktionsgemisch wurden 10 ml Wasser gegeben und die Lösung mit Hexan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dünnschichtchromatographie und NMR-spektroskopische Analyse der Reaktionslösung zeigten die Bildung von mehreren nicht identifizierbaren Produkten. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung des Rohproduktes (EE/n-Hexan 1:4) konnte das Produkt **54** nicht isoliert werden.

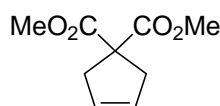
3-Hydroxy-2-methylenbutansäureethylester **57** aus **45d** (miox53)



300 mg (1.36 mmol) **45d** wurden nach **AAV3** 12 h lang belichtet. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der verbleibende Rest in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 320 mg (1.4 mmol) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und 18 h lang bei RT gerührt. Dann wurden 15 ml EtOH und 15 mg CSA hinzugefügt und die Lösung 18 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 4:1; R_f = 0.51). Es wurden 100 mg (0.7 mmol, 51 %) **57** als farbloses Öl erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[63]

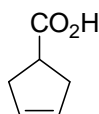
cis-1,4-Dichlorbuten 62 (miar208a) ^[88]

Eine Lösung von 10.8 g (0.122 mol) *cis*-2-Buten-1,4-diol in 20 ml trockenem Pyridin wurden auf 0°C gekühlt und 25 ml Thionylchlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C und 4 h bei RT gerührt und dann aus Eis gegossen. Das abgeschiedene Öl wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Öl und organische Phase wurden zusammengegeben und erst mit 20 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Nachdem die organische Phase mit Calciumchlorid getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das verbleibende gelbe Öl über eine kurze Kolonne im Vakuum destilliert. Das Produkt (6 g, 48.7 mmol, 40 %) wurde bei 59-62°C (22 mbar) erhalten und wurde direkt weiter verwendet.

3-Cyclopenten-1,1-dicarbonsäuredimethylester 63 (miar208b) ^[89]

Es wurde eine Lösung von 5.44 g (40 mmol) Dimethylmalonat in 60 ml DMF zubereitet, auf 0°C gekühlt und unter Stickstoffatmosphäre 800 mg (100 mmol) Lithiumhydrid zugegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung aufgehört hatte (2 h), wurden 5.67 g *cis*-1,4-Dichlorbuten **62** zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung 72 h lang bei RT gerührt, mit 30 ml einer Diethylether/n-Hexan-Mischung (1:4) verdünnt und auf 50 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit jeweils 20 ml Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **63** (6.5 g, 30.6 mmol; 76%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 5.55 (s; 2H; =CH); 3.69 (s; 6H; CH₂); 2.94 (s; 6H; CH₃) ppm.

3-Cyclopentencarbonsäure 58 (miar208c) ^[89]

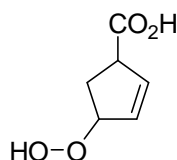
In 70 ml einer Mischung aus EtOH und Wasser (4:1) wurden 6.6 g (35.8 mmol) **63** gelöst und 6.3 g (112.5 mmol) KOH zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h lang bei 50°C

gerührt und daraufhin EtOH unter reduziertem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit 40 ml einer Mischung aus Diethylether/n-Hexan (1:4) gewaschen, dann wurden 25 g Eis zugegeben und 6 ml H₂SO₄ zugetropft. Dann wurde die Lösung dreimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende farblose Feststoff wurde 1 h lang bei 180°C erhitzt, bis die Gasentwicklung aufgehört hatte, und das verbleibende Öl im Vakuum destilliert. Das Produkt **58** wurde bei 70°C (1.3 mbar) erhalten. Ausbeute 1.8 g (16 mmol; 45 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 5.63 (s; 2H; =CH); 2.90-3.35 (m; 1H; CH-CO₂H); 2.68 (s; 2H; CH₂); 2.65 (s; 2H; CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 179.5 (C=O); 128.9 (=CH); 41.3 (CH); 36.2 (CH₂) ppm.

4-Hydroperoxycyclopent-2-enecarbonsäure **59,60** (miox56a)



Nach **AAV1** wurden 120 mg (1.07 mmol) **58** 8 h lang belichtet. Die Produkte wurden aus dem Rohspektrum der Reaktionslösung identifiziert und wurden nicht isoliert. Die relevanten Signale wurden mit Hilfe von NOE-Experimenten der *cis*- (**59**) und der *trans*-Verbindung (**60**) zugeordnet. Der Umsatz betrug 80 % und es wurden **59** und **60** im Verhältnis 3:1 gebildet.

59

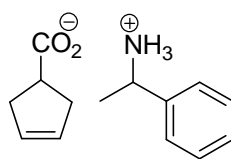
¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.09 (s; 1H; =CH); 5.93 (s; 1H; =CH); 5.12 (m; 1H; CH-OOH); 3.72 (m; 1H; CH); 2.45-2.09 (m; 2H; CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 179.5 (C=O); 136.3 (=CH); 131.4 (=CH); 90.1 (CH-OOH); 49.6 (CH); 31.6 (CH₂) ppm.

60

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.09 (s; 1H; =CH); 5.93 (s; 1H; =CH); 5.07 (m; 1H; CH-OOH); 3.49 (m; 1H; CH); 2.45-2.09 (m; 2H; CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 178.8 (C=O); 135.1 (=CH); 131.4 (=CH); 89.3 (CH-OOH); 48.8 (CH); 30.8 (CH₂) ppm.

(R)-1-Phenylethylammonium-3-Cyclopentencarboxylat 64 (miar213f)

Nach **AAV3** wurden 330 mg 3-Cyclopentensäure **58** und 400 mg (R)-1-Phenylethylamin miteinander umgesetzt. Das Produkt (R)-1-Phenylethylammonium-3-cyclopentencarboxylat **64** (500 mg, 2.04 mmol, 68%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 8.02-7.73 (m; 5H; Ar); 6.18 (s; 2H; =CH); 4.67 (q; 1H; J = 6.8 Hz; CH-NH₃); 3.54-3.38 (m; 1H; CH-CO₂H); 3.05 (m; 4H; CH₂); 1.89 (d; 3H; J = 6.8 Hz; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 179.5 (C=O); 138.8 (Ar); 137.8 (Ar); 136.4 (Ar); 135.7 (Ar); 125.7 (=CH); 51.0 (CH-NH₃); 45.2 (CH); 33.7 (CH₂); 17.0 (CH₃) ppm.

Anal. Berechnet für C₁₄H₁₉NO₂: C 72.07; H 8.21; N 6.00. Gefunden: C 71.69; H 8.26; N 5.90.

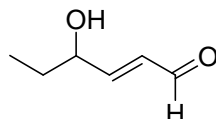
Schmp.: 94°C.

IR ν_{\max} [cm⁻¹] = 2925, 2849, 2763, 2557, 1634, 1519, 1390, 1093, 765, 696.

8.5 Dienamine

8.5.1 Synthese der Referenzsubstanzen und Substrate

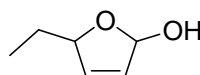
(E)-4-Hydroxyhex-2-enal **83** (miox22)



In einem 20 ml Kolben wurden 195 mg (3.48 mmol) Acrylaldehyd und 100 mg (1.16 mmol) 1-Penten-3-ol in 10 ml Dichlormethan gelöst und 30 mg Hoveyda-Grubbs-Katalysator II zugefügt und die Lösung 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rest säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 2:1). Es wurden 85 mg (0.75 mmol; 64 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Die NMR-Spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[90]

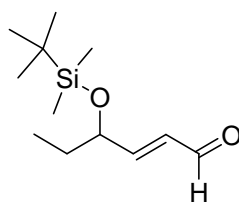
¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 9.56 (d; 1H; J = 8.0 Hz; CHO); 6.79 (dd; 1H; J = 15.7; 4.6 Hz; =CH); 6.29 (ddd; 1H; J = 15.8; 7.7; 1.6 Hz; =CH); 4.36 (dt; 1H; J = 10.8; 5.4 Hz; CHOH); 1.74-1.54 (m; 2H; CH₂); 0.98 (t; 3H; J = 7.3 Hz; CH₃) ppm.

5-Ethyl-2,5-dihydrofuran-2-ol **75**



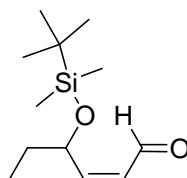
3 mg (0.03 mmol) **83** wurden in 0.7 ml d₆-Benzol gelöst, in ein NMR-Röhrchen gegeben und in einem Rayonet-Photoreaktor bei 300 nm 2 h lang belichtet. Analyse durch GC/MS zeigte vollständigen Umsatz zu zwei Produkten mit gleichem Zerfallsmuster im Verhältnis 1:1. Die NMR-Spektroskopischen Daten des Diastereomergemisches sind mit den Literaturdaten identisch.^[71]

¹H-NMR (300 MHz) δ (d₆-Benzol) = 6.02-5.94 (m; 1H; =CH); 5.63-5.49 (m; 1H; =CH); 4.78-4.68 (m; 1H; CHOH); 4.53-4.44 (m; 1H; CH₂); 1.54-1.34 (m; 1H; CH₂); 0.87 (1.diast. t; 3H; J = 7.6 Hz; CH₃); 0.83 (1.diast. t; 3H; J = 7.6 Hz; CH₃) ppm.

(E)-4-Hydroxyhex-2-enal-tert.-butyldimethylsilylether 84 (miox30)

20 mg (0.18 mmol) **83** wurden in 1 ml DMF gelöst und mit und mit 30 mg (0.19 mmol) TBSCl und 13 mg (0.44 mmol) versetzt und 6 h lang bei RT gerührt, bis das Ausgangsmaterial verbraucht war (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde mit 4 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rest säulenchromatographisch aufgearbeitet (n-Hexan/EE 2:1). Es wurden 24 mg (0.1 mmol; 57%) **84** als farbloses Öl erhalten. Die NMR-Spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[91]

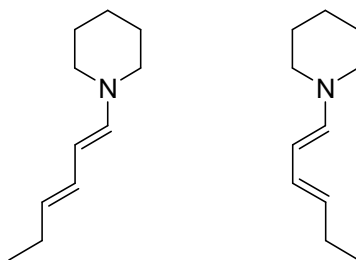
¹H-NMR (300 MHz) δ (d_6 -Benzol) = 9.39 (d; 1H; J = 7.6 Hz; CHO); 6.28 (ddd; 1H; J = 15.5; 7.6; 1.5 Hz; =CH); 6.12 (dd; 1H; J = 15.6; 4.4; =CH); 3.97-3.86 (m; 1H; CHOH); 1.31 (dq; 2H; J = 5.9; 1.5 CH₂); 0.74 (t; 3H; J = 7.3 Hz; CH₃); -0.02 (s; 9H; tBu); -0.03 (s; 3H; CH₃Si); -0.06 (s; 3H; CH₃Si).

(Z)-4-Hydroxyhex-2-enal-tert.-butyldimethylsilylether 85 (miox30a)

5 mg (0.02 mmol) **83** wurden in 0.7 ml d_6 -Benzol gelöst, in ein NMR-Röhrchen gegeben und in einem Rayonet-Photoreaktor bei 300 nm 2 h lang belichtet. Gaschromatographisch konnte ein Umsatz von 50 % zum einem einzigen Produkt festgestellt werden. Dies änderte sich auch nach längerer Belichtungsdauer nicht. Das Produkt **85** wurde im NMR-Spektrum der Reaktionslösung identifiziert.

¹H-NMR (300 MHz) δ (d_6 -Benzol) = 9.95 (d; 1H; J = 7.6 Hz; CHO); 6.00 (dd; 1H; J = 11.7; 8.1 Hz; =CH); 5.70 (ddd; 1H; J = 11.5; 6.9; 1.2; =CH); 4.75-4.64 (m; 1H; CHOH); 1.31 (dq; 2H; J = 5.9; 1.5 CH₂); 0.74 (t; 3H; J = 7.3 Hz; CH₃); -0.02 (s; 9H; tBu); -0.03 (s; 3H; CH₃Si); -0.06 (s; 3H; CH₃Si).

1-((1E,3E)-Hexa-1,3-dienyl)piperidin 86a und 1-((1E,3Z)-Hexa-1,3-dienyl)piperidin 86b (miox63b)

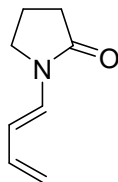


98 mg (1.0 mmol) *trans*-2-Hexenal und 85 mg (1.0 mmol) Piperidin wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst. Dann wurden 2 g Molsieb (4Å) zugegeben und die Lösung 3 h lang gerührt. Das Molsieb wurde mit einer Glasfritte abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde ein Gemisch von **86a** und **86b** als farbloses Öl erhalten. Durch Untersuchung mit GC/MS konnte vollständiger Umsatz zu zwei Produkten mit gleichem Zerfallsmuster im Verhältnis **86a:86b** 3:1 festgestellt werden. Die Spektroskopischen Daten sind mit den Literaturdaten identisch.^[92] Die Signale konnten den Isomeren nicht eindeutig zugeordnet werden.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 6.02 (d; 1H; *J* = 14.0 Hz; =CH); 5.98 (d; 1H; *J* = 14.0 Hz; =CH); 5.93-5.74 (m; 2H; =CH); 5.32-5.14 (m; 2H; =CH); 5.07 (dd; 1H; *J* = 14.0; 10.3 Hz; =CH); 4.93-4.81 (m; 1H; =CH); 2.89-2.70 (m; 4H; CH₂N); 2.01 (m; 4H; CH₂); 1.59-1.33 (m; 6H; CH₂); 0.91 (t; 3H; *J* = 7.5 Hz; CH₃); 0.90 (t; 3H; *J* = 7.5 Hz; CH₃) ppm

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 143.4 (=CH); 141.9 (=CH); 128.7 (=CH); 127.5 (=CH); 126.2 (=CH); 123.9 (=CH); 101.1 (=CH); 96.4 (=CH); 46.6 (CH₂N); 25.3 (CH₂); 24.3 (CH₂); 21.4 (CH₂); 21.0 (CH₂); 14.5 (CH₃); 14.3 (CH₃) ppm.

1-((E)-Buta-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-one 91 (miox75)

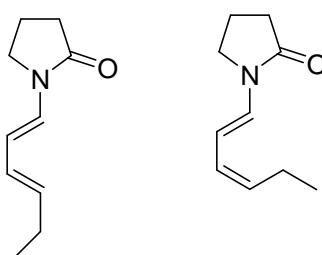


140 mg (2 mmol) Crotonaldehyd und 210 mg (2.2 mmol) 2-Pyrrolidon wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und es wurden 2 g Molsieb (4Å) und 10 mg (0.06 mmol) pTSA zugegeben. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach abkühlen auf RT über Silicagel filtriert, das Produkt mit 30 ml Diethylether eluiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 80 mg (0.6 mmol; 30%) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Die Spektroskopischen Daten sind mit den Literaturdaten identisch.^[73]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 7.04 (d; 1H; J = 14.3 Hz; =CH); 6.28 (ddd; 1H; J = 16.7; 10.4 Hz; =CH); 5.55 (dd; 2H; J = 14.2; 10.6 Hz; =CH); 5.07 (d; 2H; J = 16.7 Hz; =CH₂); 4.92 (d; 1H; J = 10.9 Hz; =CH₂); 3.49 (t; 2H; J = 7.3 Hz; CH₂C=O); 2.45 (t; 2H; J = 7.9 Hz; CH₂N); 2.05 (m; 2H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 171.7 (C=O); 133.8 (=CH); 125.5 (=CH); 112.7 (=CH); 111.2 (=CH); 43.7 (CH₂N); 29.8 (CH₂); 19.4 (CH₂) ppm.

**1-((1E,3E)-Hexa-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-on und
1-((1E,3Z)-Hexa-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-on 89 (miox76)**

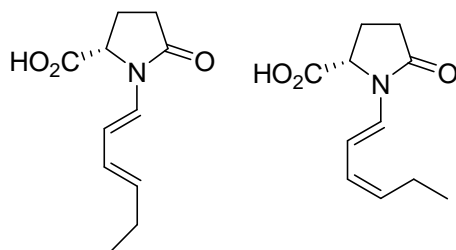


196 mg (2 mmol) 2-Hexenal und 210 mg (2.2 mmol) 2-Pyrrolidon wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und es wurden 2 g Molsieb (4Å) und 10 mg (0.06 mmol) pTSA zugegeben. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach abkühlen auf RT über Silicagel filtriert, das Produkt mit 30 ml Diethylether eluiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 110 mg (0.66 mmol; 33%) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Durch GC/MS-Analyse konnte vollständiger Umsatz zu zwei Produkten mit gleichem Zerfallsmuster im Verhältnis 3:1 festgestellt werden. Die Spektroskopischen Daten sind mit den Literaturdaten identisch.^[73] Die Signale konnten den Isomeren nicht eindeutig zugeordnet werden. Die Isomere liegen im Verhältnis *trans,trans/trans,cis* 3:1 vor.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 7.02-6.98 (m; 1H; =CH); 6.01-5.83 (m; 1H; =CH); 5.79-5.66 (m; 1H; =CH); 5.64-5.32 (m; H; =CH); 3.54-3.41 (m; 4H; CH₂N); 2.47-2.37 (m; 2H; CH₂); 2.16-1.96 (m; 4H; CH₂); 0.91 (m; 3H; CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 172.9 (C=O); 134.2 (=CH); 131.8 (=CH); 128.9 (=CH); 128.1 (=CH); 126.7 (=CH); 124.2 (=CH); 112.7 (=CH); 107.9 (=CH); 45.2 (CH₂N); 45.1 (CH₂N); 31.1 (CH₂); 25.7 (CH₂); 14.1 (CH₃); 13.6 (CH₃) ppm.

**(S)-1-((1E,3E)-Hexa-1,3-dienyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure und
(S)-1-((1E,3Z)-Hexa-1,3-dienyl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure 94a,b (miox82)**



390 mg (3 mmol) (S)-Pyroglutaminsäure und 314 mg (3 mmol) *trans*-2-Hexenal wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und es wurden 2 g Molsieb (4Å) und 10 mg (0.06 mmol) pTSA zugegeben. Die Lösung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT filtriert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Et₂O, 1% AcOH). Es wurden 90 mg (0.42 mmol; 14 %) des Produktes als farbloses Öl erhalten. Die Spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[75] Die Signale konnten den Isomeren nicht eindeutig zugeordnet werden. Die Isomere liegen im Verhältnis *trans,trans/trans,cis* 3:1 vor.

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.02-6.98 (m; 1H; =CH); 6.01-5.83 (m; 1H; =CH); 5.79-5.66 (m; 1H; =CH); 5.64-5.32 (m; H; =CH); 4.51-4.34 (m; 1H; CHCO₂H); 3.54-3.41 (m; 4H; CH₂N); 2.47-2.37 (m; 2H; CH₂); 2.16-1.96 (m; 4H; CH₂); 0.91 (m; 3H; CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 177.4 (CO₂H); 172.9 (C=O); 135.3 (=CH); 126.4 (=CH); 123.2 (=CH); 113.4 (=CH); 29.6 (CH₂); 25.7 (CH₂); 20.7 (CH₂); 13.6 (CH₃) ppm.

8.5.2 Photooxygenierungen

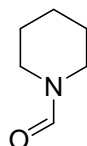
98 mg (1 mmol) *trans*-2-Hexenal wurden mit verschiedenen Mengen L-Prolin in DMF mit einem Sensibilisator unter den unten angegebenen Bedingungen belichtet. Die Versuche (a) nach **AAV1** wurden nicht aufgearbeitet. Bei den Experimente mit 1 ml Lösungsmittel (b) (Belichtung mit Halogenlampen) wurden nach der Belichtung 100 mg (1.3 mmol) Thioharnstoff zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 12 h im Dunkeln gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit 10 ml ges. wässriger NaCl-Lösung versetzt und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde in allen Fällen (> 80 mg) 2-Hexenal zurück gewonnen.

No.	Lösungsmittel	Prolin	Lampe	Temp.	Dauer	Umsatz/Produkt
278	DMF 25ml, BR	8%	Hg ^(a)	10°C	2x8h	40% O ₂ Verbrauch
280	DMF 25ml, BR	100%	Hg ^(a)	10°C	1x8h	75% O ₂ Verbrauch
18	DMSO 1ml	20%	Halogen ^(b)	10°C	4h	Rohls. mit NaBH ₄ Reduziert → 2-Hexenol
32	DMF 1ml, TTP	10%	Halogen ^(b)	RT	2h	Mit Thioharnstoff → Aldehyd
34	DMF 1ml, TTP	10%	Halogen ^(b)	RT	18h	Mit Thioharnstoff → Aldehyd

70 mg (1 mmol) **Crotonaldehyd** wurde mit verschiedenen Mengen L-Prolin in DMF mit einem Sensibilisator unter den unten angegebenen Bedingungen belichtet. Die Belichtung (a) wurde mit einer Halogenlampe als Lichtquelle durchgeführt. Die Versuche (b) wurden in einer modifizierten Apparatur nach Paur^[76] durchgeführt (s. **AAV1**). Bei den Experimenten in DMF wurde die Reaktionslösung nach der Belichtung mit 10 ml ges. wässriger NaCl-Lösung versetzt und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde in allen Fällen Crotonaldehyd (> 55 mg) zurück gewonnen.

No.	LM	Menge Pro	Lampe	Temp.	Dauer	Umsatz/Produkt
33	DMF 1ml, TTP	10%	Halogen ^(a)	RT	20h	Red. mit Thioharnstoff → Aldehyd
35	CHCl ₃ /CCl ₄ , TTP	10%	Hg ^(b)	10°C	8h	kein O ₂ -Verbrauch
36	DMF 4ml, TTP	10%	Hg ^(b)	10°C	3x8h	50% O ₂ verbraucht
37	DMF 3ml, TTP	50%	Hg ^(b)	10°C	8h	50% O ₂ verbraucht

Photooxygenierungen von 1-((1E,3E)-Hexa-1,3-dienyl)piperidin 86a und 1-((1E,3Z)-Hexa-1,3-dienyl)piperidin 86b (miox68c,d)

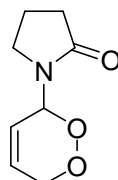


Nach **AAV1** wurden 160 mg (1.0 mmol) **86** in CCl₄ mit TTP als Sensibilisator 8 h lang belichtet. NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohlösung zeigte ca. 70% Umsatz zu aromatischen Produkten und Piperidin-1-carbaldehyd **88**. Die Spektroskopischen Daten sind mit den Literaturdaten identisch.^[72]

¹H-NMR (300 MHz) δ (CDCl₃) = 7.93 (s; 1H; CH=O); 3.45-3.35 (m; 2H; CH₂-N); 3.28-3.17 (m; 2H; CH₂-N); 1.67-1.36 (m; 6H; CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz) δ (CDCl₃) = 160.5 (C=O); 46.5 (CH₂-N); 40.4 (CH₂-N); 26.6 (CH₂); 25.2 (CH₂); 24.7 (CH₂) ppm.

Photooxygenierungen von 1-((E)-buta-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-one 91 (miox75a)

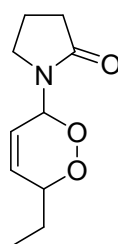


Nach **AAV2** wurden 80 mg (0.6 mmol) **91** in CCl₄ mit TTP als Sensibilisator 18 h lang belichtet. NMR-Spektroskopische Untersuchung der Rohlösung zeigte vollständigen Umsatz zu 1-(3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-yl)pyrrolidin-2-on **92**. Das Produkt wurde nicht weiter aufgearbeitet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.33-6.23 (m; 1H; =CH); 6.09-6.02 (m; 1H; CH-N); 5.82-5.71 (m; 1H; =CH); 4.74 (d; 1H; $J = 16.9$ Hz; $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.30 (d; 1H; $J = 16.9$ Hz; $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.73-3.58 (m; 1H; $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.46-3.32 (m; 1H; $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.46-2.31 (m; 2H; $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2.12-1.82 (m; 2H; CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 175.8 (C=O); 129.4 (=CH); 124.0 (=CH); 77.2 (CH-OO); 69.2 ($\text{CH}_2\text{-OO}$); 45.5 (CH_2N); 31.1 (CH_2); 18.3 (CH_2) ppm.

Photooxygenierungen von 1-((1E,3E)-Hexa-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-on und 1-((1E,3Z)-Hexa-1,3-dienyl)pyrrolidin-2-on 89(miox84a)

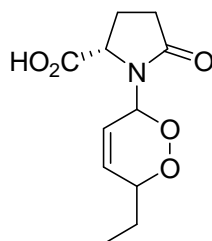


Nach **AAV2** wurden 80 mg (0.6 mmol) **91** in CCl_4 mit TTP als Sensibilisator 18 h lang be-lichtet. NMR-Spektroskopische Untersuchung der Rohlösung zeigte neben geringen Mengen an Zersetzungsprodukten vollständigen Umsatz zu 1-(6-Ethyl-3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-yl)-pyrrolidin-2-on **93**. Die NMR-Signale konnten den Diastereomeren nicht vollständig zugeordnet werden. Das Produkt wurde nicht weiter aufgearbeitet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.17 (d; 1H; $J = 10.5$ Hz; =CH); 6.09-6.02 (m; 1H; CH-N); 5.82-5.71 (m; 1H; =CH); 4.66-4.58 (m; 1H; CH-O); 3.73-3.58 (m; 1H; $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.46-3.32 (m; 1H; $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.46-2.31 (m; 2H; $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2.12-1.82 (m; 2H; CH_2); 1.65-1.48 (m; 2H; CH_2CH_3); 0.94 (t; 3H; 7.6 Hz; CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 175.8 (C=O); 133.3 (=CH); 122.3 (=CH); 78.3 (CH-OO); 76.8 ($\text{CH}_2\text{-OO}$); 45.5 (CH_2N); 31.1 (CH_2); 24.9 (CH_2); 18.3 (CH_2).

Photooxygenierungen von (S)-1-((1E,3E)-hexa-1,3-dienyl)-5-oxopyrrolidine-2-carbonsäure und (S)-1-((1E,3Z)-hexa-1,3-dienyl)-5-oxopyrrolidine-2-carbonsäure 94a,b (miox84c)



Nach **AAV2** wurden 90 mg (0.37 mmol) **94** in CCl_4 mit TTP als Sensibilisator 18 h lang be-lichtet. NMR-Spektroskopische Untersuchung der Rohlösung zeigte vollständigen Umsatz zu (S)-1-(6-Ethyl-3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure **95**. Die NMR-Sig-nale konnten den Diastereomeren nicht eindeutig zugeordnet werden.

1. Diastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.15-6.06 (m; 1H; =CH); 6.06 (m; 1H; CH-N); 5.84-5.74 (m; 1H; =CH); 4.70-4.53 (m; 1H; CH-CO₂H); 2.46-2.31 (m; 2H; CH₂C=O); 2.12-1.82 (m; 2H; CH₂); 1.65-1.48 (m; 2H; CH₂CH₃); 0.94 (t; 3H; 7.6 Hz; CH₃).

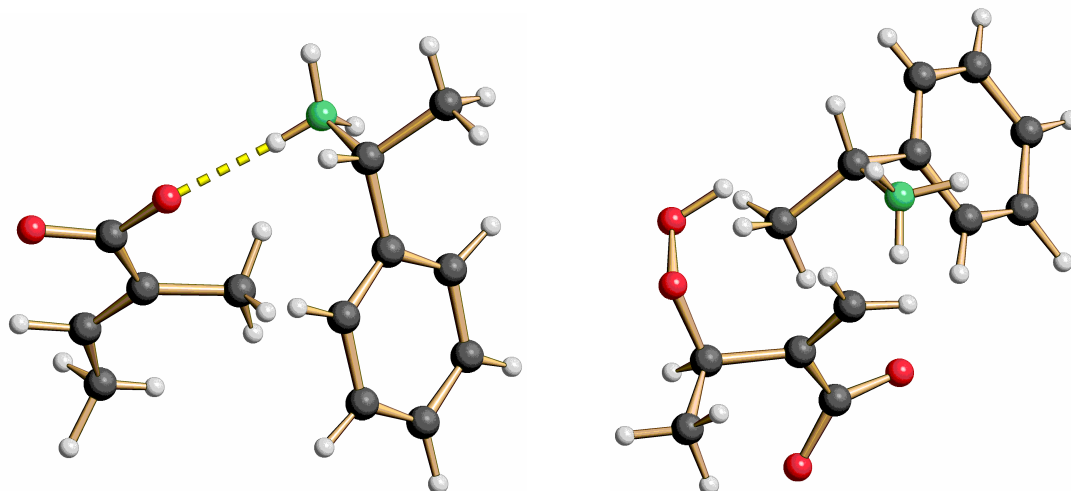
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 176.5 (C=O); 133.4 (=CH); 121.6 (=CH); 78.7 (CH-OO); 77.2 (CH-N); 58.6 (CH₂CO₂H); 29.7 (CH₂); 24.9 (CH₂); 24.0 (CH₂); 9.24 (CH₃).

2. Diastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 6.18 (d; 1H; J = 10.3 Hz; =CH); 6.07 (m; 1H; CH-N); 5.65-5.47 (m; 1H; =CH); 4.30-4.15 (m; 1H; CH-CO₂H); 2.46-2.31 (m; 2H; CH₂C=O); 2.12-1.82 (m; 2H; CH₂); 1.65-1.48 (m; 2H; CH₂CH₃); 0.94 (t; 3H; 7.6 Hz; CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 176.7 (C=O); 133.4 (=CH); 121.6 (=CH); 78.7 (CH-OO); 77.2 (CH-N); 57.9 (CH₂CO₂H); 29.4 (CH₂); 29.9 (CH₂); 24.0 (CH₂); 9.24 (CH₃).

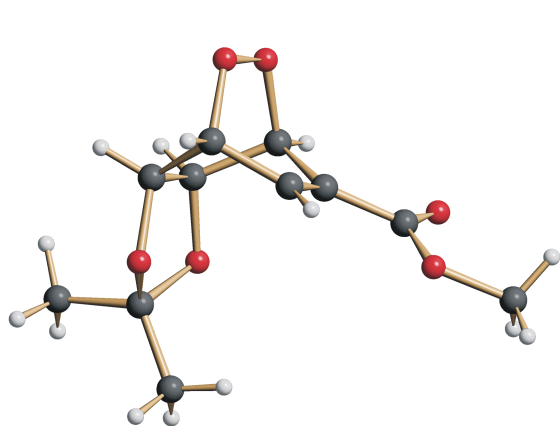
8.6 Anhang - Kristalldaten



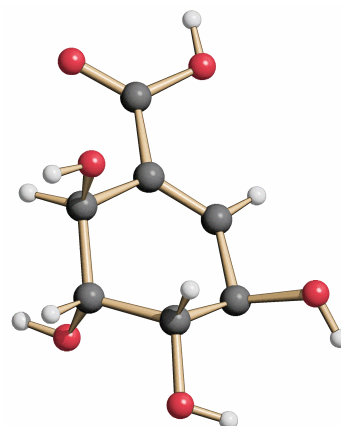
45d (miar199)

46d (miar230)

Crystal data	miar199	miar230
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	C ₁₃ H ₁₉ N O ₄
Formula weight	221.29	253.29
Temperature [°K]	100(2)	100(2)
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	P212121	P21
a [Å]	6.1651(9)	9.617(2)
b [Å]	13.333(3)	5.7185(7)
c [Å]	16.042(4)	12.822(3)
α [°]	90	90
β [°]	90	108.170(7)
γ [°]	90	90
Volume [Å ³]	1318.6(5)	670.0(2)
Z	4	2
d _{calcd} [g cm ⁻³]	1.115	1.256
Crystal size [mm]	0.3 x 0.09 x 0.06	0.1 x 0.1 x 0.03
No. Refl. collected	4876	3368
No. unique Refl.	1606	1534
No. obs. Refl. ^a	801	867
R1 ^a	0.0595	0.0466
wR2 ^a	0.1074	0.0859
Largest diff. peak / hole[e/Å ⁻³]	0.186 / -0.219	0.225 / -0.251

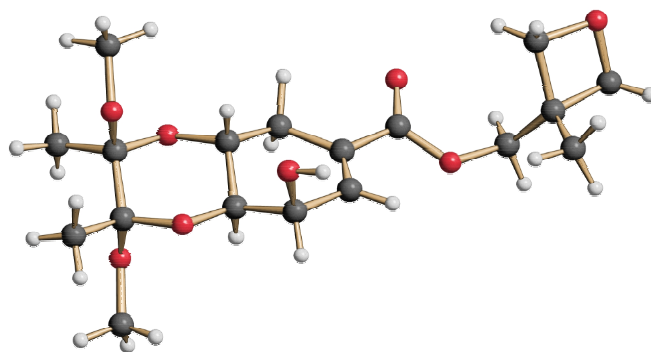


39 (miar99)



41 (miar333)

Crystal data	miar99	miar333
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₄ O ₆	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₉
Formula weight	242.22	588.47
Temperature [°K]	100(2)	100(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P21	P21
a [Å]	16.6869(6)	11.2561(17)
b [Å]	5.93000(10)	7.7049(11)
c [Å]	23.9425(9)	13.9688(14)
α [°]	90	90
β [°]	105.0562(10)	91.672(8)
γ [°]	90	90
Volume [Å ³]	2369.1(5)	1211.0(3)
Z	8	2
d _{calcd} [g cm ⁻³]	1.410	1.614
Crystal size [mm]	0.1 x 0.09 x 0.06	0.2 x 0.2 x 0.05
No. Refl. collected	11353	5630
No. unique Refl.	9253	4598
No. obs. Refl. ^a	5377	2260
R1 ^a	0.0654	0.0682
wR2 ^a	0.1590	0.1235
Largest diff. peak / hole [e/Å ⁻³]	1.758 / -0.747	0.321 / -0.366



35 (miar346b)

Crystal data	346b
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₄ O ₆
Formula weight	242.22
Temperature [°K]	100(2)
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
a [Å]	6.9872(2)
b [Å]	9.3899(4)
c [Å]	28.005(1)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volume [Å ³]	1837.38
Z	4
d _{calcd} [g cm ⁻³]	1.346
Crystal size [mm]	0.2 x 0.1 x 0.05
No. Refl. collected	8697
No. unique Refl.	3901
No. obs. Refl. ^a	2596
R1 ^a	0.0437
wR2 ^a	0.0784
Largest diff. peak / hole [e/Å ⁻³]	0.355 / -0.340

9 Literatur

- [1] P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [2] H. H. Wasserman, R. W. Murray, *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.
- [3] C. Schweitzer, R. Schmidt *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1757.
- [4] A. L. Baumstark, A. Rodriguez, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Eds.: 1995, 335-345. W. M. Horspool, F. Lenci), CRC Press: Boca Raton,
- [5] W. Adam, S. Bosio, A. Bartoschek, A. G. Griesbeck, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Eds.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC Press: Boca Raton, 2004, 25/1-25/19.
- [6] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, W. Adam, O. Krebs, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Eds.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC Press: Boca Raton 2004, 8/1-8/20.
- [7] E. L. Clennan *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 875-884.
- [8] G. O. Schenck, H. Eggert, W. Denk *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 177-198.
- [9] W. Adam und M. Prein *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.
- [10] W. Adam, A. G. Griesbeck *Synthesis* **1986**, 1050-1052.
- [11] L. M. Stephenson, D. E. McClure, P. K. Sysak *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7888-7889.
- [12] W. Adam and B. Nestler *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549-6550.
- [13] a) Y. Kuroda, T. Hiroshige, T. Sera, Y. Shiroywa, H. Tanaka, H. Ogoshi *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1912-1213. b) Y. Kuroda, T. Sera, H. Ogoshi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2793-2794.
- [14] A. Joy, R. J. Robbins, K. Pitchumany, V. Ramamurthy *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8825-8828.
- [15] A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas *J. Am. Chem. Soc.* **2004** *126*, 8914-8915.
- [16] K. Gollnick, A. Griesbeck *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3303-3306.
- [17] J. Motoyoshiya, Y. Okuda, I. Matsuoka, S. Hayashi, Y. Takaguchi, H. Aoyama *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 493-497.
- [18] a) E. L. Clennan, M. E. Mehrsheikh-Mohammadi *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5932-5933. b) E. L. Clennan, M. E. Mehrsheikh-Mohammadi *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1321-1322. c) E. L. Clennan, M. E. Mehrsheikh-Mohammadi *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7112-7118.
- [19] A. G. Griesbeck, A. Bartoschek *Chem. Commun.* **2002**, 1594-1595.
- [20] E. Paternó, G. Chieffi *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341-361.
- [21] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327-4331.
- [22] E. Haslam, *Shikimic Acid: Metabolism and Metabolites*, John Wiley, Chichester, 1993.
- [23] G. M. Kishore, D. M. Shah *Ann. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 627-663.
- [24] <http://www.roundup-turbo.de/> (November 2006)

- [25] R. A. Relyea *Ecological Applications* **2005**, *15*, 1118–1124.
- [26] F. Roberts, C. W. Roberts, J. J. Johnson, D. E. Kyle, T. Krell, J. R. Coggins, G. H. Coombs, W. K. Milhous, S. Tzipori, D. J. P. Ferguson, D. Chakrabarti, R. McLeod, *Nature* **1998**, *393*, 801-805.
- [27] a) G. M. Davies, K.-J. Barrett-Bee, D. A. Jude, M. Lehan, W. W. Nichols, P. E. Pinder, J. L. Thain, W. J. Watkins, R. G. Wilson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 403-406; b) C. D. C. Ewart, D. A. Jude, J. L. Thain, W. Nichols, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 87-93; c) D. A. Jude, C. D. Ewart, J.-L. Thain, G. M. Davies, W. W. Nichols, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1279*, 125-129.
- [28] a) Usami, Y.; Horibe, Y.; Takaoka, I.; Ichikawa, H.; Arimoto, M., *Synlett* **2006**, 1598-1600. Originalarbeit mit falscher Konfiguration: Numata, A.; Iritani, M.; Yamada, T.; Minoura, K.; Matsumura, E.; Yamori, T.; Tsuruo, T., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8215-8218. b) L. Sanchez-Abella, S. Fernández, N. Armesto, M. Ferrero, V. Gotor *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5396-5399.
- [29] C. A. Mims, H. M. Dockrell, R. V. Goering *Medizinische Mikrobiologie – Infektiologie*, Urban & Fischer bei Elsevier, München/Jena 2006, 2. Aufl.
- [30] a) http://www.roche.de/pharma/indikation/grippe/flu_vogel_who.htm (November 2006); b) Leneva *et al. Antiviral Res.* **2000**, *48*, 101-115.
- [31] http://www.who.int/csr/don/2004_02_12a/en/ (November 2006).
- [32] Übersichtsartikel über aktuelle Syntheserouten von Tamiflu: S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz und U. Zutter *Chimia* **2004**, *58*, 621-629.
- [33] M. Karpf und R. Trussardi *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044-2051.
- [34] (a) Y.-Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310-6311. (b) Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. J. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312-6313.
- [35] W. Adam, A. Griesbeck *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1070-1071.
- [36] R. Grewe, W. Lorenzen *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 928-938.
- [37] H. Adams, N. A. Bailey, R. Brettell, R. Cross, M. Frederickson, E. Haslam, F. S. MacBeath, G. M. Davies *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8565-8580.
- [38] a) E. Haslam *J. Chem. Soc. (EN)* **1971**, 1489-1495. b) N. Ran, K. M. Draths, J. W. Frost *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6856-6857.
- [39] R. Grewe, Jeschke *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2080-2087.
- [40] A. Liu, Z. Liu, Z. M. Zou, S. Z. Chen, L. Z. Xu und S. L. Yang *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2689-2694.
- [41] Aubry, J.-M.; Bouttemy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5286-5294.
- [42] E. J. Corey und N. Raju *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5571-5574.
- [43] A. G. M. Barrett, T. E. Barta, J. A. Flygare, M. Sabat und C. D. Spilling *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2409-2414.
- [44] M. A. Blaskovich, G. Evindar, N. G. W. Rose, S. Wilkinson, Y. Luo und G. A. Lajoie *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3631-3646.
- [45] J.-L. Giner *Org. Lett.* **2005**, *7*, 499-501.
- [46] a) P. Wipf, W. Xu, H. Kim, H. Takahashi *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16575-16596. b) P. Wipf, T. Tsuchimoto, H. Takahashi *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 415-421.
- [47] H. A. J. Carless *Tetrahedron Letters* **1973**, 3173-3174.

- [48] W. Adam, V. R. Stegmann *Synthesis* **2001**, 1203-1214.
- [49] C. Song, S. Jiang und G. Singh *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2833-2838.
- [50] L. Chahoua, M. Baltas, L. Gorrichon, P. Tisnès und C. Zedde *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5698-5801.
- [51] A. Bartoschek, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2006**.
- [52] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
- [53] G. O. Schenck, E. D. Dunlap *Angew. Chem.* **1952**, *68*, 248.
- [54] Rio G. Cherifi *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3585-3593.
- [55] M. Orphanopoulos, M. Stratakis *Tetrahedron Lett.* **1991**, 7321-7324.
- [56] K. L. Stensaas, J. A. Payne, A. N. Ivancic und A. Bajaj *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 25-27.
- [57] M. Orphanopoulos, M. B. Grdina, L. M. Stephenson *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275-276.
- [58] Für eine Übersicht über chirale Reagenzien zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen: T. J. Wenzel, J. D. Wilcox *Chirality* **2003**, *15*, 256-270.
- [59] D. Enders, CR Thomas, J. Runsink *Tetrahedron Lett.* **1999**, *10*, 323-326.
- [60] Angaben der Firma RAPP-POLYMERE: www.rapp-polymere.com (November 2006)
- [61] W. Adam, A. G. Griesbeck *Synthesis* **1986**, 1050-1052.
- [62] J. P. Kociensky *Protecting Groups*, Thieme; Stuttgart, New York 1994, 1. Aufl.
- [63] S. E. Drewes, N. D. Emslie *J. Chem. Soc. Perk. Tans I* **1982**, 2079-2083.
- [64] E. J. Corey, H. E. Ensley *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.
- [65] E. F. J. de Vries, L. Ploeg, M. Colao, J. Brussee, A. J. Van der Gen *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1123.
- [66] C. S. Foote *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104.
- [67] H. Sundén, M. Engquist, J. Casas, I. Ibrahim, A. Córdova *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6694-6697.
- [68] S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809.
- [69] H. Sundén, I. Ibrahim, L. Erikson, A. Córdova *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4955-4958.
- [70] B. B. Snider, Z. Shi *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1790-1800.
- [71] B. W. Greatrex, D. K. Taylor *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 470-476.
- [72] K. Blau, U. Kapst, V. Voerckel *J. Prakt. Chem.* **1989**, 671-676.
- [73] C. A. Zezza und M. B. Smith *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161-1167.
- [74] R. F. Menezes, C. A. Zezza, J. Sheu, M. B. Smith *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3295-3298.
- [75] J.-B. Behr, A. Defoin, J. Pires, J. Streith, L. Macko, M. Zehnder *Tetrahedron EN* **1996**, *52* (9), 3283-3302.
- [76] O. Sadlek, *Dissertation*, LMU München, **1995**.
- [77] AutoNom 2000 Add-in 4.0 SP2, MDL Information Systems, Inc. 2006.
- [78] C. D. Snyder, H. Rapoport *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7821-7827.

-
- [79] K. Hiroya, K. Ogasawara *Chem. Commun.* **1998**, 18, 2033-2034.
- [80] J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, J. W. Frost *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3897-3899.
- [81] S. Jiang, K. J. McCullough, B. Mekki, G. Singh, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Perk. Trans 1* **1997**, 12, 1805-1814.
- [82] M. G. Banwell, A. J. Edwards, M. Essers, K. A. Jolliffe *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6839-6841.
- [83] J. Rademann, M. Groetli, M. Meldal, K. Bock *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5459-5466.
- [84] A. F. Spatola, M. K. Mohamed, A. L. Rockwell, L. M. Gierasch *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 825-831.
- [85] W. Adam, A. Griesbeck *Synth. Commun.* **1986**, 1050-1052.
- [86] R. Detterbeck, M. Hesse *Tetrahedron* **2002**, 58, 6887-6894.
- [87] P. H. Dussault, I. Q. Lee, H.-J. Lee, R. J. Lee, Q. J. Niu, J. A. Schultz, U. R. Zope *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8407-8414.
- [88] L. H. Amundsen, R. H. Mayer, L. S. Pitts, L. A. Malentacchi *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2118-2119.
- [89] J.-P. Depres, A.E. Greene *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 928-931.
- [90] S. Bouzbouz, E. de Lemos, J. Cossy, J. Saez, X. Franck, B. Figadère *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2615-2617.
- [91] B. W. Gung, M. S. Gerdeman, R. A. Fouch, M. A. Wolf *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4255-4261.
- [92] A. R. Katritzky, Q.-H. Long, P. Lue *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3597-3600.

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Axel. G. Griesbeck betreut worden.

Lebenslauf

Name: Claus Miara
Anschrift: Luxemburger Str. 325
50939 Köln
Tel.: 0221 / 9751532
E-Mail: claus.miara@uni-koeln.de
geboren: 22.11.1974 in Bremerhaven

1981 – 1994 Schulausbildung in Oldenburg
Abschluss Abitur am Alten Gymnasium Oldenburg

1.Juli 1994 – 31.Sept. 1995 Zivildienst
Seniorenstift am Küstenkanal, Oldenburg

1.Okt. 1995 – 31.März 1998 Studium im Studiengang Chemie, Diplom
an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Vordiplom am 18.12.1997 mit der Gesamtnote: gut

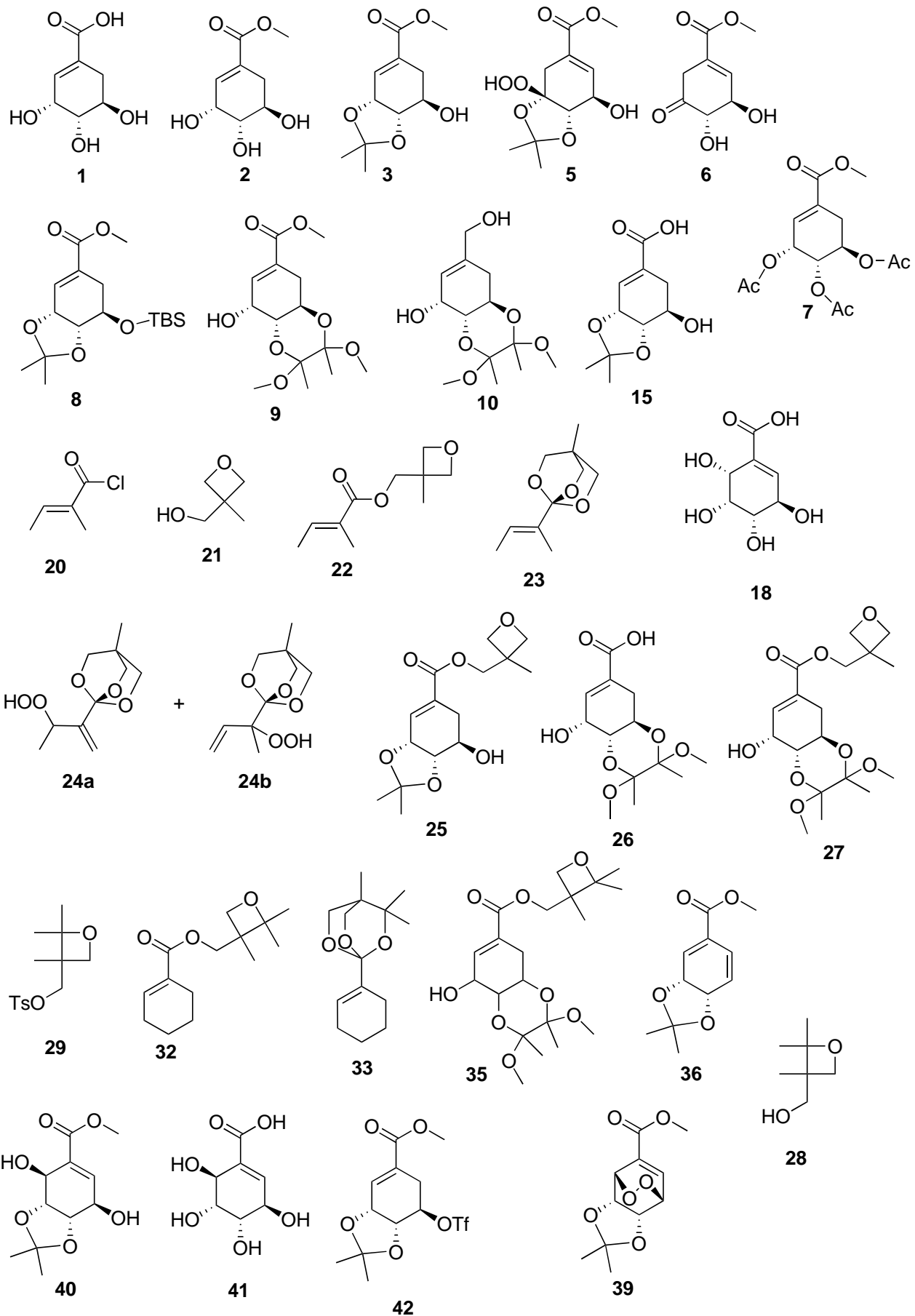
1.Apr. 1998 – 18.Dez. 2002 Hauptstudium im Studiengang Chemie Diplom
an der Universität zu Köln

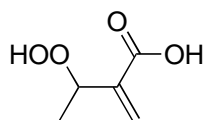
1.Mär. 2002 – 18.Dez. 2002 Diplomarbeit im Bereich organische Chemie im Arbeitskreis
von
Prof. Dr. A. G. Griesbeck
Abschluss: Diplom mit der Gesamtnote gut

1.Jan. 2003 Beginn Promotionsstudium an der Universität zu Köln
Institut für Organische Chemie;
im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. G. Griesbeck

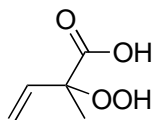
Köln, den 29.November 2006

Claus Miara

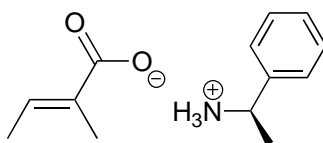




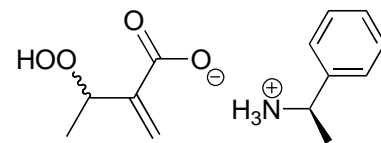
43



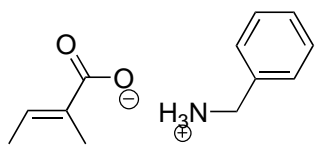
44



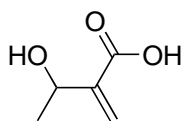
45d



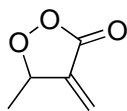
46d



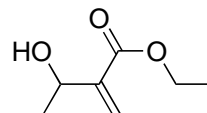
47



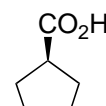
50



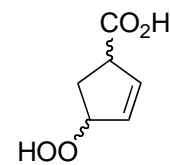
52



57



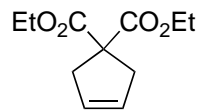
58



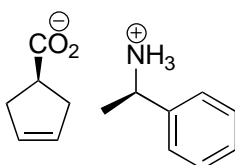
59a,b



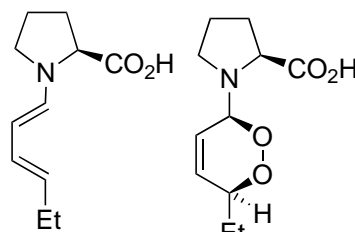
62



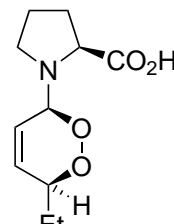
63



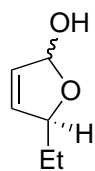
64



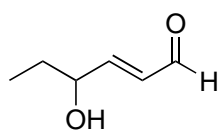
66



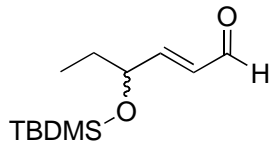
67



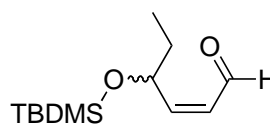
75



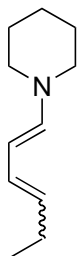
83



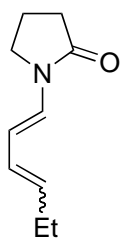
84



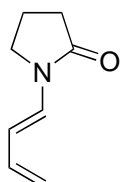
85



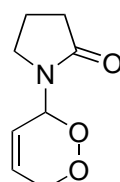
86a,b



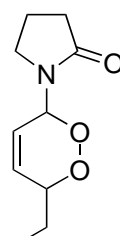
89



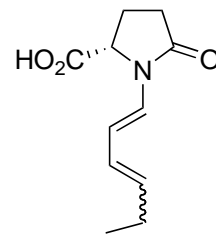
91



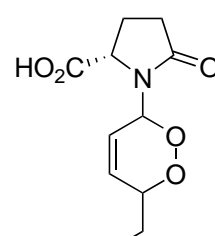
92



93



94a,b



95