

3-Funktionalisierte Tetronsäuren und Synthese von HIV-I-Protease Inhibitoren

vorgelegt von:

Ralf Stehle

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat)
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Bayreuth, 2008

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat)

Die Arbeiten zur vorliegenden Dissertation wurden im Zeitraum von August 2003 bis Dezember 2007 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Bayreuth unter der Leitung von Prof. Dr. Rainer Schobert durchgeführt.

Dissertation eingereicht am: 23.4.2008

Zulassung durch die Promotionskommission: 30.4.2008

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 8.10.2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. A. Müller

Prüfungsausschuss:

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Schobert

Zweitgutachter: Prof. Dr. K. Seifert

Vorsitzender: Prof. Dr. F. X. Schmid

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Rainer Schobert für die interessanten Themen, die gute Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

Bei Bertram, Andrea, Bernhard, Sandra, Alex und Stefanie möchte ich mich für das aufmerksame Korrekturlesen und die Verbesserungsvorschläge bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitarbeiterpraktikanten Sandra, Jens, Michael, Alexander, Markus, Thomas, Eva, Matthias, Philipp, Johannes, Frank, Berit, Vera, Mathias, Joachim und Daniela für ihre tatkräftige Unterstützung im Labor. Bei Werner möchte ich mich für die Hilfe bei allerlei technischen Problemen sowie für die vielen nützlichen Tipps bedanken.

Für zahlreiche NMR- und MS-Messungen bedanke ich mich bei Kerstin, Michael und Frau Dr. Lacher.

Bei Silvia und vor allem Rosi möchte ich mich für die schnelle unbürokratische Hilfe bei administrativen Angelegenheiten und für die Süßigkeiten bedanken.

Claus danke ich für die Unterstützung bei HPLC-Problemen und die schnelle Hilfe bei Problemen mit den Computern.

Bei allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern des Lehrstuhls möchte ich mich für den Austausch von Chemikalien und die vielen fachlichen und nichtfachlichen Diskussionen in- und außerhalb des Labors bedanken.

Großen Dank schulde ich auch meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums. Bei Stefanie möchte ich mich für die Unterstützung in den letzten Wochen des Zusammenschreibens bedanken und dass sie während dieser Zeit meine Launen ertragen hat.

Dank und Entschuldigung an alle, die ich vergessen habe.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Allgemeines	10
1.1 Einleitung	10
1.2 Synthesen von Tetransäuren	12
1.3 Synthese und Eigenschaften von Ketenylidetriphenylphosphoran	14
2 Spezieller Teil	17
2.1 Aufgabenstellung	17
2.2 Synthese ungesättigter δ -Lactone	19
2.2.1 Synthesen ungesättigter 4-Hydroxy- δ -lactone	20
2.2.2 Bisherige Synthesen von Kavain 29	21
2.2.3 Geplante Synthese von Kavain (<i>R</i>)- 29	23
2.2.4 Synthese von Vorstufen und Modellverbindungen	24
2.2.5 Versuche zum Ringschluss	25
2.2.6 Zusammenfassung	29
2.3 Synthese von Furanon-Endoperoxiden	30
2.3.1 Bisherige Synthesen von 3-Alkenylidenfuranidonen und ähnlicher Derivate	31
2.3.2 Pyrrolidinium-perchlorate	33
2.3.3 Synthese von 3-Alkenylidenfuranidonen	35
2.3.4 Photooxidation	42
2.3.5 Synthese des Endoperoxid-Bislactons (<i>1R,9S</i>)- 122	45
2.3.6 Biologische Tests	47
2.3.7 Zusammenfassung	47
2.4 Acylierung von Tetron- und Tetramsäuren	48
2.4.1 Synthese von Acylstannanen	49
2.4.2 Bromierung von Tetron- und Tetramsäuren	51
2.4.3 Experimente zur Stille-Kupplung bromierter Tetronate	52

2.4.4	Zusammenfassung	53
2.5	Stereochemische Untersuchungen von Tetronsäuren	54
2.5.1	Synthese chiraler Tetronate durch Additions-intra-Wittig-Reaktion	56
2.5.2	Stereochemische Aspekte der Claisen-Umlagerung von 4-O-Cinnamyl- Tetronaten	60
2.5.3	Zusammenfassung	63
2.6	Synthese HIV-I-Protease inhibierender Tetronsäure-Derivate	65
2.6.1	Einleitung	65
2.6.2	Bisherige Synthese	67
2.6.3	Geplante Synthese von HIV-I-Protease-Inhibitoren 156	67
2.6.4	Wege zur Synthese 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(<i>m</i> -arylsulfonanilino)methyl]- tetronsäuren 156	68
2.6.5	Synthese von 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(<i>m</i> -arylsulfonanilino)methyl]tet- ronsäuren 156	74
2.6.6	Biologische Tests	83
2.6.7	Zusammenfassung	84
2.7	Zusammenfassung	86
2.8	Summary	92
3	Experimenteller Teil	98
3.1	Materialien und Methoden	98
3.2	Synthese von Ketenylidetriphenylphosphoran 11	100
3.3	Versuche zur Synthese ungesättigter δ -Lactone	103
3.4	3-Alkenylierung von Tetronsäuren unter Verwendung von Pyrrolidinium Salzen	108
3.4.1	Synthese von Pyrrolidinium-tetrafluoroborat Salzen	108
3.4.2	Synthese von Pyrrolidinium-perchlorat Salzen ⁶⁰⁾	110
3.4.3	Synthese von 3-Alkylidenfuran-2,4[5 <i>H</i>]dionen	115
3.4.4	Synthese von Endoperoxiden	126

INHALTSVERZEICHNIS

3.4.5	Synthese des Bislactonendoperoxids 4,4,5-Trimethyl-2,3,8,12-tetraoxatricyclo[7.3.0.0]dodec-5-en-7,11-dion (9S,1R/S)- 122	128
3.5	Experimente zur Stille-Kupplung an Tetronaten	134
3.6	Stereochemische Untersuchungen an Tetronsäuren	138
3.6.1	Enantioselektive Additions-intra-Wittig-Reaktion	140
3.6.2	Claisen-Umlagerung ⁵¹⁾	143
3.7	Wege zur Synthese von 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(<i>m</i> -arylsulfonanilino)methyl]tetronsäuren	146
3.7.1	α -Hydroxycarbonsäureester	148
3.7.2	α -Hydroxycarbonsäurebenzylester	149
3.7.3	Synthese von Tetronaten mit Hilfe von Ketenylidetriphenylphosphoran 11	152
3.7.4	Debenzylierung	157
3.7.5	Kopplung von Tetronsäuren mit <i>m</i> -Nitrocinnamylbromid 182	160
3.7.6	Claisen-Umlagerung	165
3.7.7	Cyclopropanierung	171
3.7.8	Reduktion und Sulfonierung	178
3.7.9	Synthese von α -Hydroxycyclohexancarbonsäure- <i>p</i> -(<i>N</i> -tosyl)aminocinnamylester 178	186
	Literatur	190

Abkürzungsverzeichnis

δ	: chemische Verschiebung in ppm
äq	: äquivalent
Ac	: Acetyl
Ac ₂ O	: Acetanhydrid
Ar	: Aryl
ASV	: Allgemeine Synthesevorschrift
At	: Aceton
b	: breit
bp	: Siedepunkt
box	: Bisoxazolin
Bz	: Benzyl
Bzs	: Benzoesäure
Ch	: Cyclohexan
d	: Dublett
DBU	: Diazabicyclo[4.5.0]undec-7-en
DC	: Dünnschichtchromatographie
DCC	: <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	: Dichlorethan
DCM	: Dichlormethan
De	: Diethylether
DEAD	: Azodicarbonsäurediethylester
DIAD	: Azodicarbonsäurediisopropylester
dd	: dupliziertes Dublett
DMAP	: <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	: <i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	: Dimethylsulfat
DMSO	: Dimethylsulfoxid
ee	: Enantiomerentüberschuss

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ee	: Essigester
Ei	: Electron impact Ionisation (MS)
Et	: Ethyl
GC	: Gaschromatographie
g	: Gramm
H	: Hexan
h	: Stunden
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HV	: Hochvakuum
Hz	: Hertz [s ⁻¹]
HMDS	: Hexamethyldisilazan
HPLC	: High pressure liquid chromatography
hν	: Elektromagnetische Strahlung
IC ₅₀	: mittlere inhibitorische Konzentration
IR	: Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	: Kopplungskonstante, angegeben in Hertz
LDA	: Lithiumdiisopropylamid
m	: Multiplett
M	: molare Masse
<i>m</i> CPBA	: <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	: Methyl
mp	: Schmelzpunkt
MS	: Massenspektroskopie
MSTFA	: <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoroacetamid
Mw	: Mikrowellenstrahlung
NMR	: Nuclear magnetic resonance
P	: Pentan
Ph	: Phenyl
PMB	: <i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	: parts per million

q	: Quadruplett
R_f -Wert	: Retentionsfaktor (DC)
Rf	: Rückfluss
RT	: Raumtemperatur
s	: Singulett
sept	: Septett
TBAF	: Tetrabutylammoniumfluorid
Tf	: Triflat
TFA	: Trifluoressigsäure
TFAA	: Trifluoressigsäureanhydrid
THF	: Tetrahydrofuran
TMS	: Trimethylsilyl
TMSCl	: Trimethylsilylchlorid
TMSE	: Trimethylsilylethyl
Tos	: <i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	: Ultraviolett
ν	: Wellenzahl
w	: schwach

verwandten Pulvione **3**, welche in 1'-Position keine Carboxylgruppe tragen, haben in letzter Zeit das Interesse der Pharmazeuten auf sich gezogen, da sie zum einen anticoagulative Eigenschaften aufweisen, vor allem aber die Zellwandbildung antibiotikaresistenter humanpathogener Bakterienstämme wie *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pneumoniae* inhibieren können⁶⁾.

Die in Bezug auf die Seitenketten deutlich verschiedene Carlosische Säure **4** wurde 1934 von Smith aus dem Schimmelpilz *Penicillium charlesii* isoliert⁷⁾. Eine erste Synthese gelang 40 Jahre später 1974 Kappler⁸⁾.

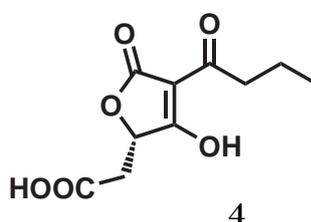


Abbildung 2: Carlosische Säure **4**, 1934 entdeckt⁷⁾, 1974 synthetisiert⁸⁾

Die eingangs erwähnte Uneinheitlichkeit von tetronsäurehaltigen Naturstoffen spiegelt sich auch in der sehr uneinheitlichen Biosynthese des Heterocyclus selbst wider. Die Carlosische Säure wird durch Kondensation von Aepfelsäure mit Malonyl-CoA aus Acetat bzw. Intermediaten des Glucosestoffwechsels synthetisiert⁹⁾ Die Vulpinsäure dagegen entsteht durch Ringverkleinerung aus dem Kondensationsprodukt zweier oxidativ desaminierter Thyrosine¹⁰⁾.

Obwohl die sehr vielseitige biologische Aktivität von Tetronsäurederivaten schon seit langem bekannt ist, werden immer wieder neue Anwendungsmöglichkeiten gefunden.

Das aus Bakterien der Gattung *Streptomyces*¹¹⁾ isolierte RK-682 **5** inhibiert unter anderem die HIV-I-Protease und Thyrosin-Kinasen und -Phosphatasen¹²⁾. Letztere Eigenschaft macht diesen Wirkstoff für die Therapie von Krebs sehr interessant¹³⁾. Bereits kommerzielle Bedeutung hat das synthetische Tetronsäurederivat Spiromesifen **6**, das von der Firma Bayer Crop Science als Insektizid entwickelt und vermarktet wird. Es wirkt gegen die schwer zu bekämpfende, vor allem in Gewächshäusern berüchtigte Weiße Fliege *Bemi-*

sia tabaci und gegen die nicht minder problematische Spinnmilbe *Tetranychus urticae*¹⁴⁾. Beide Schädlinge verursachen vor allem im Gemüse- und Zierpflanzenbau enorme Schäden und sind mittlerweile gegen viele andere Insektizide resistent.

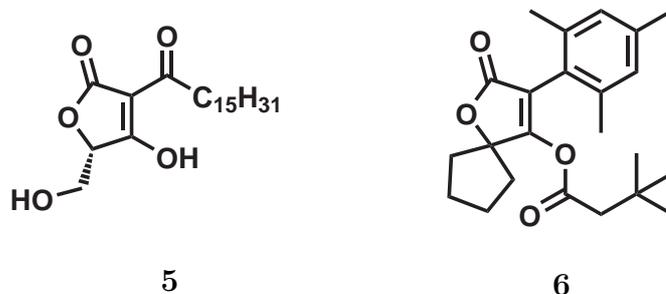


Abbildung 3: RK-682 **5**, potentieller Krebswirkstoff und Spiromesifen **6**, kommerziell erhältliches Insektizid

1.2 Synthesen von Tetronsäuren

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Synthesen für Tetronsäuren entwickelt, die synthetisch allerdings jeweils verschiedene Vor- und Nachteile aufweisen.

Die wohl einfachste Synthese nach Lacey verwendet α -Hydroxyester **7**, die zunächst mit

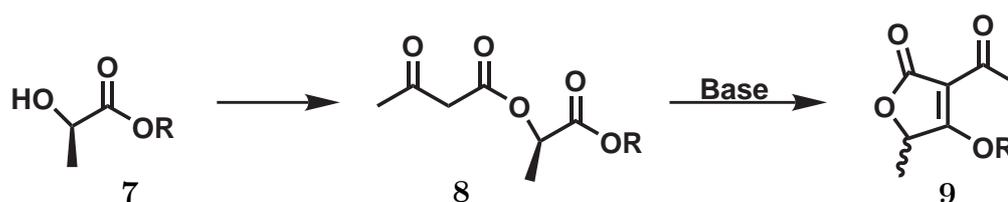


Abbildung 4: Tetronatsynthese **9** durch Dieckmann-Kondensation nach Lacey¹⁵⁾

α -CH-aciden Säuren verestert werden. Durch starke Basen induziert, können diese Ester **8** dann eine Dieckmann-Kondensation zur Tetronsäure **9** eingehen¹⁵⁾. Ein großer Nachteil dieser Reaktion ist allerdings, dass Tetronsäuren, die in 5-Position nur einfach substituiert sind, durch die bei der Cyclisierung verwendeten Basen meist racemisieren. Verringert werden kann diese Racemisierung teilweise durch Einsatz milder Basen.

Eine weitere Methode besteht in der Domino-Reaktion nach Schobert¹⁶⁾, bei der α -Hydroxyester **10** in einer Additions-intra-Wittig-Reaktion mit dem kumulierten Ylid Ketenylidetriphenylphosphoran **11** zur Reaktion gebracht werden.

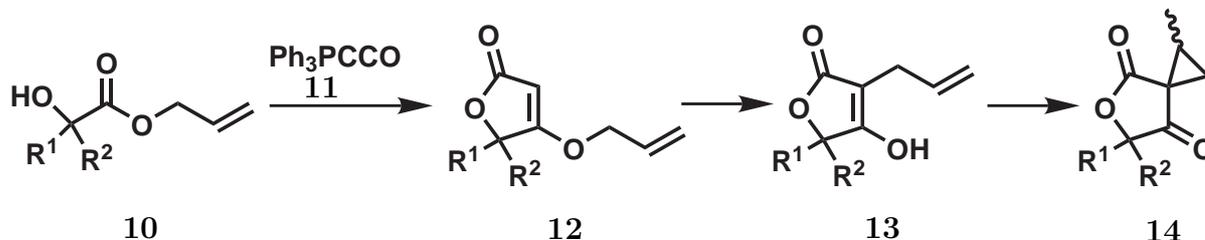


Abbildung 5: Durch Domino-Reaktion¹⁶⁾ herstellbare Tetronsäuren **12**, 3-Allyl-tetronsäuren **13** bzw. 3-Spirocyclopropylfurandione **14**

Säurekatalysiert addiert die Hydroxygruppe dabei zunächst an **11**. Durch eine anschließende Wittig-Reaktion wird der Ring geschlossen. Obwohl diese Reaktion ohne Zusatz von Basen durchgeführt wird racemisieren empfindliche Stereozentren einfach substituierter Tetronat-Produkte **12** trotzdem. Wird die Reaktion mit Allylestern durchgeführt, kann die Domino-Sequenz um eine Claisen-Umlagerung verlängert werden, wobei 3-Allyltetronate **13** entstehen. Diese können dann in einer Conia-Reaktion weiter zu 3-Spirocyclopropyl-furandionen **14** umgesetzt werden.

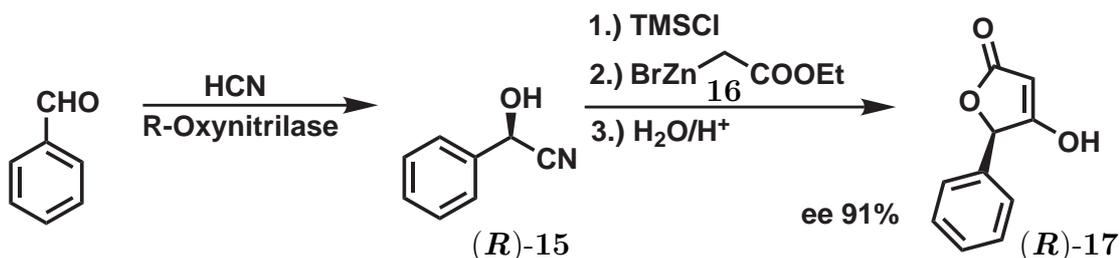


Abbildung 6: Blaise-Reaktion zur Synthese chiraler Tetronsäuren (*R*)-**17**¹⁷⁾

Durch eine Blaise-Reaktion lassen sich chirale Tetronsäuren aus chiralen Cyanhydrinen (*R*)-**15** und Reformatzky-Reagenzien **16** herstellen¹⁷⁾. Die chiralen Cyanhydrine (*R*)-**15** werden dabei aus Aldehyden und Cyanid durch enzymatisch gesteuerte asymmetrische

Addition synthetisiert. Saure Hydrolyse der Blaise-Reaktion führt zu β -Ketoestern, die nach Verseifung zu chiralen Tetronsäuren (*R*)-**17** lactonisieren. Die Reaktion ist dabei trotz des enzymatischen Schrittes relativ variabel in Bezug auf den Aldehyd.

1.3 Synthese und Eigenschaften von Ketenylidetriphenylphosphoran

Ketenylidetriphenylphosphoran **11** ist strukturell betrachtet sowohl ein Ylid als auch ein Keten, verhält sich chemisch gesehen zunächst aber weder wie das eine noch wie das andere.

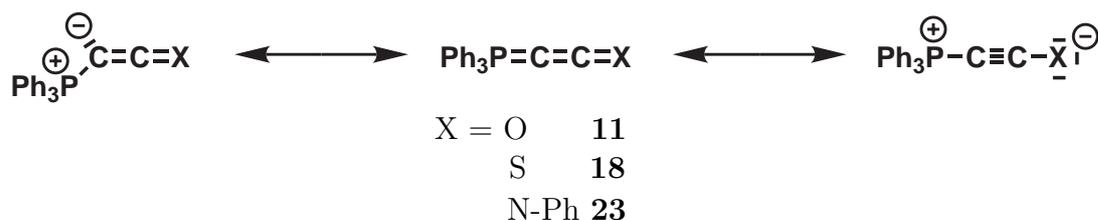
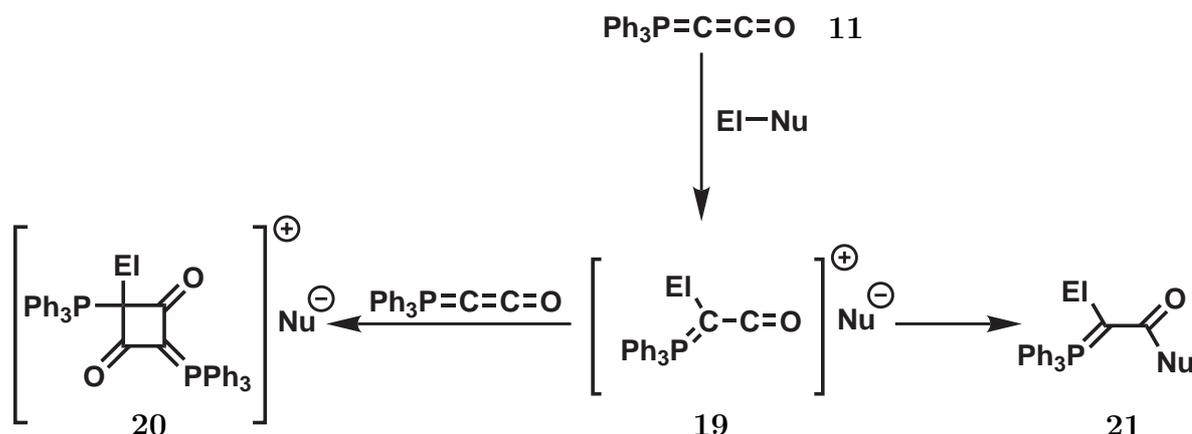


Abbildung 7: Grenzstrukturen der kumulierten Ylide **11**, **18** und **23**

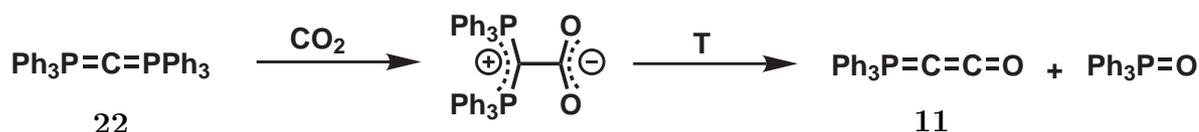
Wie in Abbildung 7 dargestellt, ist die Formulierung von Grenzstrukturen möglich. Inwieweit diese in der Realität zutreffend sind, zeigen unter anderem die Röntgenstrukturen von **11** und seinem Schwefelanalogen Thioketenylid **18**. Der P-C-C-Bindungswinkel ist in **11** mit 145° deutlich geknickt. Beim Thioketenylid **18** ist der Bindungswinkel mit 168° wesentlich linearer, die negative Ladung kann dadurch noch stärker delokalisiert werden, die Basizität und Nukleophilie sind daher noch geringer als bei **11**.

Anders als Ketene, die zwischen dem α - und β -Kohlenstoff einen starken Dipolcharakter aufweisen, besitzt **11** senkrecht aufeinander stehende π^4 -Elektronensysteme, die das Molekül ringsherum abschirmen und insgesamt eher nukleophil machen, so dass **11** im Gegensatz zu Ketenen nicht dimerisieren kann.

Abbildung 8: Reaktionen von Ketenylidetriphenylphosphoran **11**

Die Umsetzung mit einem Elektrophil führt zur Addition am elektronenreicheren ylidischen Kohlenstoff von **11**. Das Produkt dieser Addition **19** besitzt jetzt Ketencharakter und kann je nach Nukleophilie des Gegenions entweder an dieses addieren oder mit sich selbst ein Dimer bilden **20**¹⁸⁾ (Abbildung 8). Nach Addition an ein Nukleophil kann das entstandene Acylid **21** analog zu anderen stabilisierten Yliden Wittig-Reaktionen eingehen, wobei ebenfalls vorwiegend trans-Doppelbindungen gebildet werden¹⁹⁾. Durch diese doppelte Addition kann mit Hilfe von **11** und geeigneten Reagenzien sehr einfach eine Vielzahl an interessanten Heterocyclen synthetisiert werden²⁰⁾.

Erstmals beschrieben wurde **11** 1966 von Matthews *et al.*²¹⁾. Durch Umsetzung von CO_2 mit Hexaphenylcarbodiphosphoran **22** und anschließende Thermolyse ist **11** in mäßigen Ausbeuten zugänglich. Durch Umsetzung von **22** mit SO_2 bzw. Phenylisothiocyanat sind auf diesem Wege auch die Schwefel- **18** bzw. Stickstoffanalogen **23** zu **11** erhältlich.

Abbildung 9: Synthese von Ketenylidetriphenylphosphoran **11** nach Matthews *et al.*²¹⁾

Im molaren Maßstab zugänglich wurde **11** allerdings erst durch Arbeiten von Bestmann

1 ALLGEMEINES

*et al.*²²⁾. Ausgehend von Bromessigsäuremethylester und Triphenylphosphin wird dabei zunächst fast quantitativ das Phosphoniumsalz **24** erzeugt. Dieses wird anschließend in der Kälte in wässriger Lösung mit Base quantitativ zu **25** umgesetzt. Im letzten Schritt wird **25** mit $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ **26** deprotoniert. Dies führt zur Eliminierung der Methoxygruppe aus dem Ester und zu Ausbildung des kumulierten Doppelbindungssystems in **11**. Diese Reaktion muss als einzige unter Schutzgas mit trockenen Lösemitteln durchgeführt werden. Dabei kann **26** *in situ* aus NaNH_2 und Hexamethyldisilazan erzeugt werden, wobei Letzteres in katalytischer Menge zugesetzt werden kann²³⁾. Die Reaktionszeit dieser katalytischen Synthese kann trotzdem auf 12 h reduziert werden, was die Bildung von Nebenprodukten, die die Kristallisation am Ende der Aufreinigung stören können, verhindert.

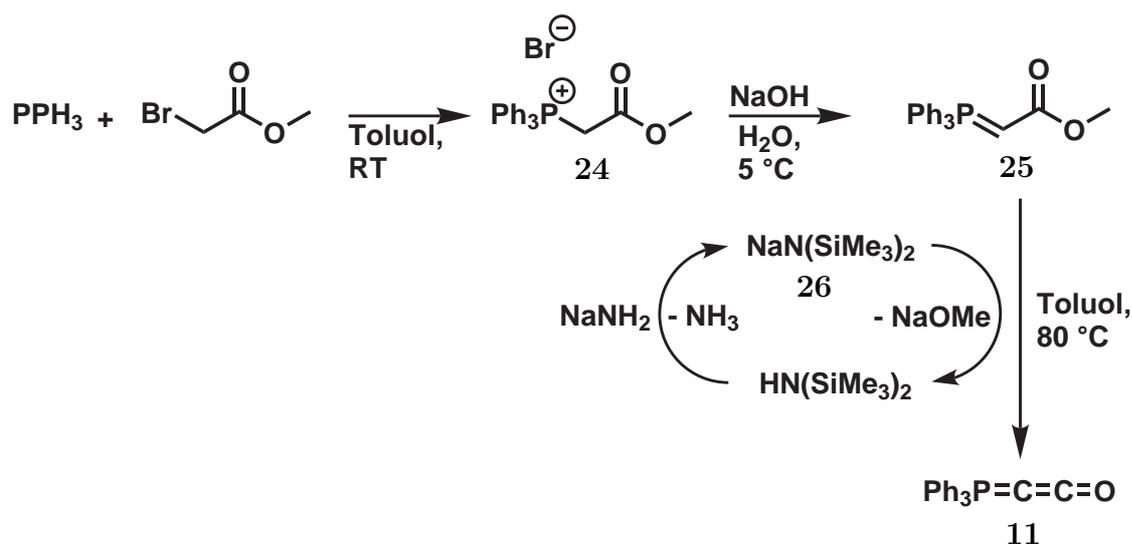


Abbildung 10: Vereinfachte Synthese von Ketenylidetriphenylphosphoran **11** nach Bestmann *et al.*^{22) 23)}

2 Spezieller Teil

2.1 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen pharmakologisch interessante ungesättigte γ - und δ -Lactone synthetisiert und funktionalisiert werden.

Analog zur Synthese von Tetronsäuren aus α -Hydroxyestern soll ein Weg gefunden werden, aus β -Hydroxyestern 4-Alkoxy- δ -lactone zu synthetisieren. Die Synthese soll anschließend dazu verwendet werden, den wirtschaftlich und pharmakologisch interessanten Naturstoff Kavain herzustellen.

Eine weitere pharmakologisch interessante Substanz-Gruppe sind Endoperoxid-Lactone von denen seit langem eine antiplasmodische Wirkung bekannt ist. Aus Tetronsäuren sind diese in zwei Stufen darstellbar. Erste pharmakologische Tests dieser Endoperoxide an der Charité Berlin haben vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Wirkung gegen *Plasmodium falciparum* ergeben. In der vorliegenden Arbeit sollen daher weitere Derivate, vor allem im Hinblick auf Substituenten in 3-Position hergestellt werden. Durch geeignete funktionelle Gruppen in 5-Position der Tetronsäure soll erreicht werden, dass eine Verknüpfung mit weiteren antiplasmodischen Wirkstoffen möglich ist.

Für die 3-Acylierung von Tetron- und Tetramsäuren stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die allerdings voraussetzen, dass sich in 5-Position und zusätzlich am Stickstoff von Tetramaten, Substituenten befinden. Um diese Einschränkungen zu umgehen soll getestet werden, ob 3-Brom-Tetron- bzw. -Tetramsäuren durch eine Stille-Kupplung mit Acylstannanen acyliert werden können.

Als HIV-Inhibitoren sind 3-(1'-Arylsulfonanilino-1'-cyclopropyl-methyl)-substituierte Tetronsäure-Derivate, ebenfalls von pharmakologischem Interesse. Für die Synthese dieser hoch funktionalisierten Tetronsäuren bietet sich die Domino-Additions-intra-Wittig-Reaktion von α -Hydroxycarbonsäure-nitrocinnamylestern und **11** an. Eine im Hinblick auf Substituenten flexible Synthese soll zum Aufbau einer Bibliothek erarbeitet werden. Die Aktivität der erhaltenen Derivate soll *in vitro* gegen HIV-I-Protease getestet werden um Struktur-Wirkungsbeziehungen erkennen zu können.

Die Untersuchung und Beeinflussung der Stereochemie der Additions-intra-Wittig-Reak-

2 SPEZIELLER TEIL

tion aber auch der Claisen-Umlagerung von 4-O-Cinnamyltetronaten ist im Hinblick auf die Synthese HIV-aktiver Tetronate von Interesse. Vor allem das bei der Claisen-Umlagerung neu entstehende Stereozentrum liegt dabei racemisch vor. Um einzelne Isomere für pharmakologische Tests zu erhalten soll nach einer Strategie gesucht werden die Domino-Additions-intra-Wittig-Reaktion stereoselektiv zu führen.

2.2 Synthese ungesättigter δ -Lactone

Die Synthese 4-O-alkylierter ungesättigter δ -Lactone eröffnet den Zugang zu interessanten Naturstoffen wie Cochleamycin **27**, das aus einem japanischen Bodenpilz der Gattung *Streptomyces* auf der Suche nach neuen Antitumorwirkstoffen isoliert wurde²⁴), Pestalotin **28**, einer Substanz aus dem phytopathogenen Pilz *Pestalotia cryptomeriaecola*²⁵), die die Wirkung von Phytohormonen verstärkt, oder Kavain **29**, das als Hauptwirkstoff der Pflanze *Piper methysticum* identifiziert wurde²⁶).

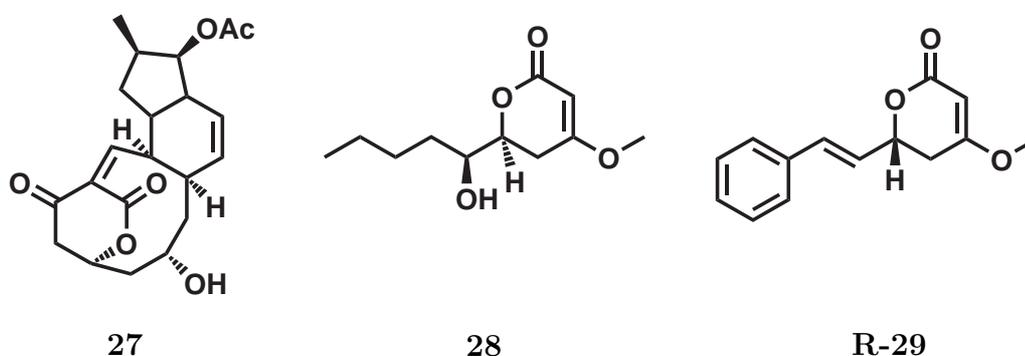


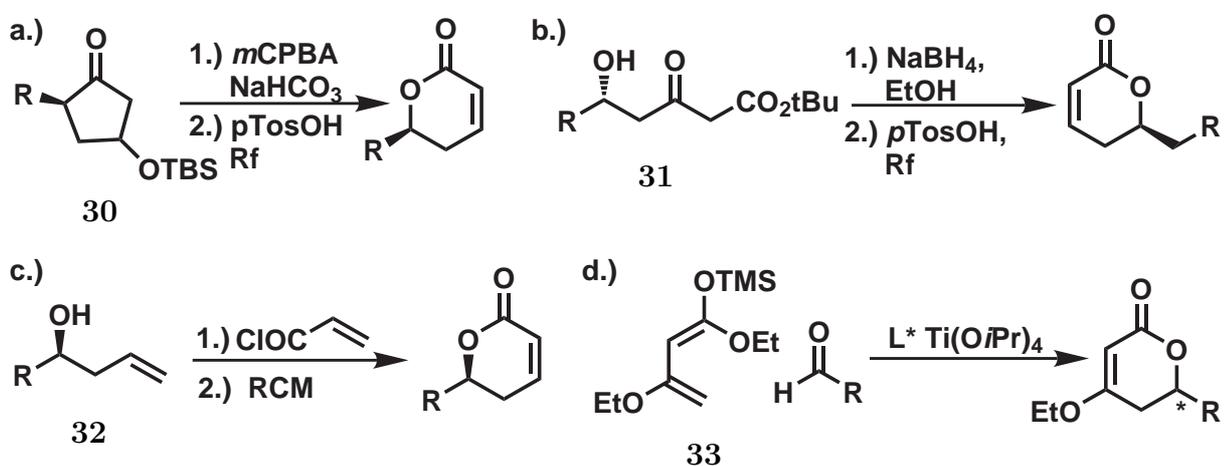
Abbildung 11: Ungesättigte δ -Lactone in Naturstoffen

Der leicht berauschend wirkende, nach Seife schmeckende Auszug dieser Pflanze, die bei uns unter dem Namen Ozeanischer Rauschpfeffer bekannt ist, wird im polynesischen Kulturkreis bei Feiern in ähnlicher Weise konsumiert wie alkoholische Getränke im europäischen Kulturkreis²⁶). Zudem sind bis 2002 in Deutschland Phytopharmaka mit Extrakten aus der Kava-Wurzel vertrieben worden, die vor allem gegen Spannungen und Angstzustände wirken. Trotz des Widerrufs der Zulassung für Kavain-haltige Arzneimittel durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) besteht weltweit weiterhin ein wirtschaftliches Interesse an den Wirkstoffen dieser Pflanze.

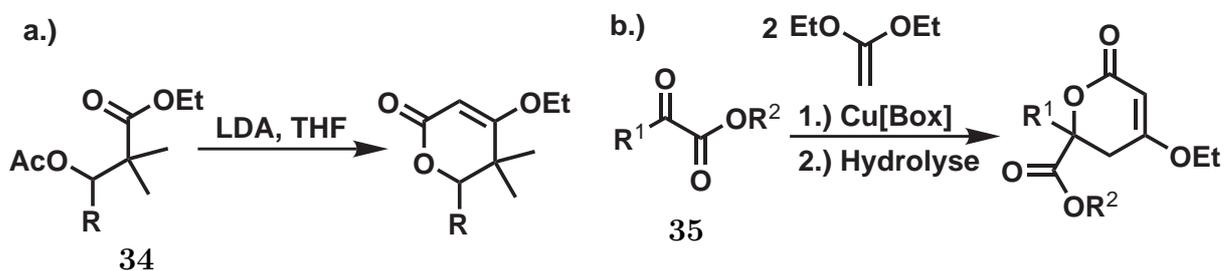
Seit Mitte der 90er Jahre haben ungesättigte 4-Hydroxy- δ -lactone als potente Inhibitoren der HIV-I-Protease zusätzlich die Aufmerksamkeit der pharmazeutischen Industrie auf sich gezogen.

2.2.1 Synthesen ungesättigter 4-Hydroxy- δ -lactone

Durch die weite Verbreitung von δ -Lactonen in Naturstoffen sind in der Vergangenheit unterschiedliche Synthesewege zum Aufbau des δ -Lacton-Ringes ausgearbeitet worden. Wie in Abbildung 12 gezeigt, beinhalten diese von der Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclopentanonen **30** (Abbildung 12 a) über Umesterung von δ -Hydroxy- β -ketoestern **31** (b) und Ringschlussmetathese von Homoallylkoholderivaten **32** (c) bis zu Hetero-Diels-Alder-Reaktionen β -ungesättigter Enolate **33** mit Aldehyden (d) ein sehr breites Spektrum der organischen Synthese²⁷⁾.

Abbildung 12: Synthesewege für δ -Lactone in Naturstoffen

Für die Synthese ungesättigter 3-Hydroxy- δ -lactone waren in der Vergangenheit vor allem folgende Synthesewege geeignet: Die Umesterung von β -Carbonyl- δ -hydroxyestern **31** (Abbildung 12 b) ist die wohl älteste und am häufigsten verwendete Methode. Die Aldolkondensation des β -O-Acetylcarbonsäureesters **34** (Abbildung 13 a) geht von einem synthetisch wesentlich einfacher zugänglichen Edukt aus²⁸⁾. Eine weitere Möglichkeit besteht in der in Abbildung 13 b gezeigten durch Kupfer-II-bisoxazol katalysierten doppelten Addition von Ketendiethylacetal an α -Carbonyl ester **35**²⁹⁾. 2006 wurde die erste asymmetrische durch Lewis-Säure katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion entwickelt, die vor allem aromatische Aldehyde und 3-Ethoxycrotonsäureester **33** cyclisiert³⁰⁾ (Abbildung 12 d).

Abbildung 13: Synthesen ungesättigter 3-Ethoxy- δ -lactone

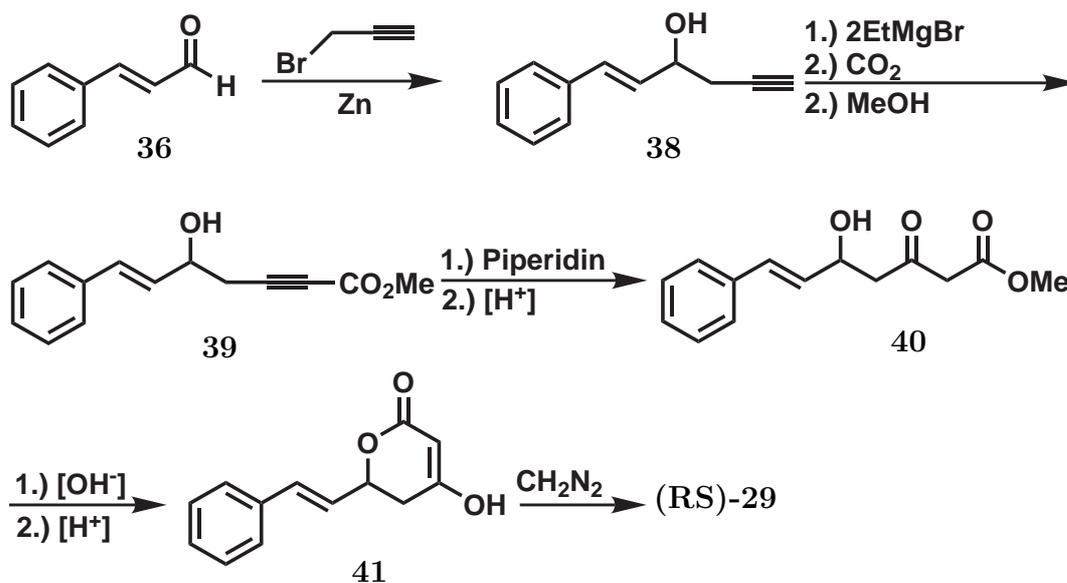
2.2.2 Bisherige Synthesen von Kavain **29**

Kavain **29** ist eine farblose, kristalline Substanz, die neben Methysticin, Desmethoxyan gonin, Yangonin, Dihydrokavain und Dihydromethysticin den Hauptwirkstoff der Kava-Droge darstellt. Isoliert wurde Kavain **29** erstmals 1930 von Borsche und Peitzsch³¹⁾, die nach erfolgreicher Isolation und Identifizierung der Methysticinsäure und des dazugehörigen Lactons Methysticin folgerten, dass die schon bekannte Kavasäure ebenfalls einem Lacton zuzuordnen sei, welches sie auch tatsächlich isolieren konnten.

Obwohl das strukturell ähnliche Yangonin bereits 1929 von Borsche und Bodenstein synthetisiert wurde³²⁾, gelangen die ersten Synthesen von Kavain erst 1950.

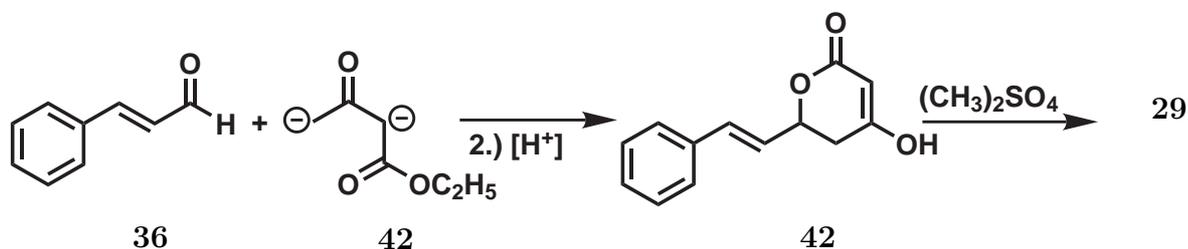
Fowler *et al.*^{33) 34)} gingen von Zimtaldehyd **36** aus, den sie wie in Abbildung 14 gezeigt, mit Propargylbromid **37** in einer Reformatzky-Reaktion zunächst zum Alkin **38** umsetzten. Dieses wurde über eine Grignard-Reaktion mit Kohlendioxid erst carboxyliert und anschließend mit Methanol zu **39** verestert. Durch Hydroaminierung mit Piperidin und anschließende saure Hydrolyse wurde die Dreifachbindung in eine β -Ketofunktion **40** überführt. Basische Esterspaltung und saure Lactonisierung führten zum Ringschluss und zur Enolisierung der Ketogruppe in **41**, die zum Schluss mit Diazomethan zu (**RS**)-**29** verethert wurde.

In einer zweiten Synthese verwendete Kostermans im gleichen Jahr 4-Brom-3-methoxycro tonsäureester anstatt Propargylbromid für die Reformatzky-Reaktion, konnte allerdings eigenen Angaben zufolge nur geringe Mengen an Produkt isolieren³⁵⁾.

Abbildung 14: Erste Kavainsynthese nach Fowler *et al.*³³⁾

In der 1959 publizierten Synthese von Klohs *et al.*³⁶⁾ wurde die Reformatzky-Reaktion ausgehend von Zimtaldehyd und γ -Brom- β -methoxycrotonester durchgeführt, was nach Hydrolyse der Methoxy- und der Estergruppe und saurer Cyclisierung direkt zum Lacton **41** führte.

Wesentlich einfacher gestaltete sich die 1974 von Seebach und Meyer für die Synthese von Pestalotin **28** entwickelte Cyclisierungsreaktion³⁷⁾, die 1976 von Reffstrup zur Synthese von **29** herangezogen wurde³⁸⁾. Aldolreaktion von Zimtaldehyd **36** mit dem Dianion von Acetessigester **42** lieferte dabei durch saure Aufarbeitung direkt das Lacton **41**, das mit DMS zu Kavain **29** verethert wurde.

Abbildung 15: Vereinfachte Kavainsynthese nach Reffstrup³⁸⁾

All diese Synthesen sowie weitere^{39) 40)} besitzen den entscheidenden Nachteil, dass sie

nicht stereoselektiv verlaufen und somit nur das Racemat des Naturstoffs ergeben. Die erste stereoselektive Synthese für (*R*)-Kavain (**(R)-29**) wurde erst 2004 von Smith *et al.*⁴¹⁾ veröffentlicht. Dabei wurde von einem chiralen Auxiliär **43** ausgegangen, das zunächst stereoselektiv an Zimtaldehyd **36** geknüpft wurde und zum (*R*)- β -Hydroxysäureamid (**(R)-44**), mit einem Diastereomerenüberschuss von 90:10, führte. **44** konnte direkt mit Monokaliummalonat zum chiralen β -Ketoester (**(R)-40**) umgesetzt werden. Esterspaltung, Lactonisierung und Methylierung führten dann zum Naturstoff (*R*)-Kavain (**(R)-29**).

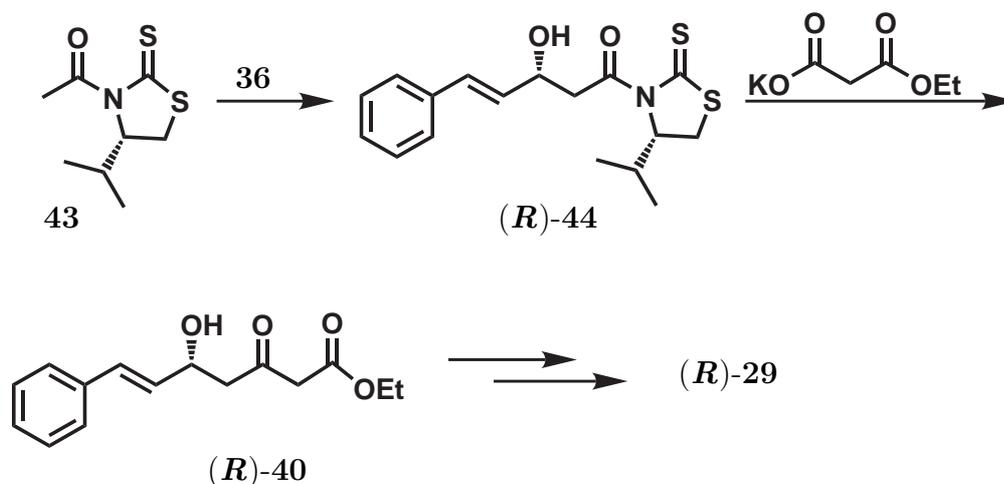
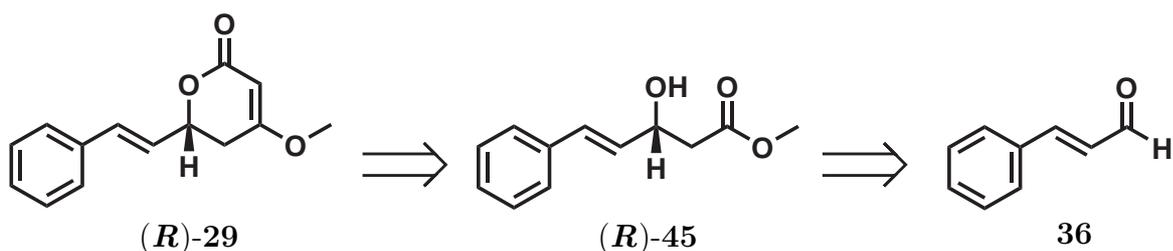


Abbildung 16: Stereoselektive Kavainsynthese nach Smith *et al.*⁴¹⁾

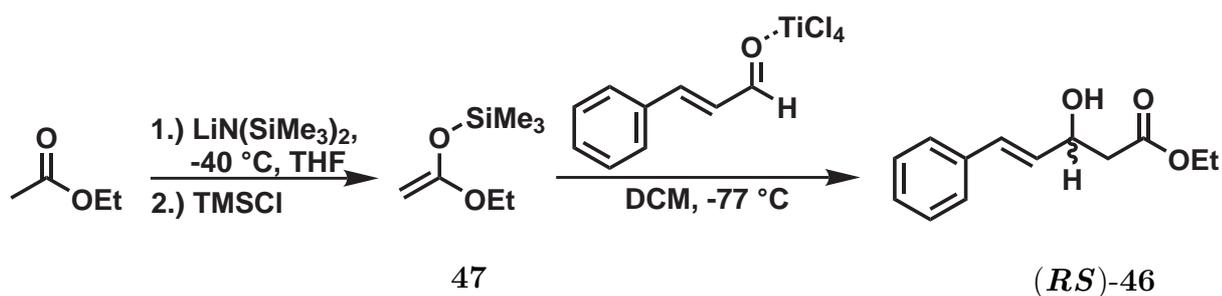
2.2.3 Geplante Synthese von Kavain (*R*)-29

Die bis dato erste stereoselektive Retrosynthese des Naturstoffs (*R*)-Kavain (**(R)-29**) mit Hilfe von Ketenylidetriphenylphosphoran **11** stellt sich in zwei bzw. drei Stufen folgendermaßen dar (Abbildung 17). Der Ringschluss zum ungesättigten δ -Lacton sollte, ausgehend vom (*R*)- β -Hydroxyester (**(R)-45**), auf bekannte Art und Weise über eine Additions-intra-Wittig-Reaktionssequenz erfolgen. Das Stereozentrum in β -Position bleibt dabei durch korrekte Wahl der Reaktionsbedingungen erhalten. Der (*R*)- β -Hydroxyester (**(R)-45**) ist über eine zweistufige enantioselektive Aldolreaktion aus Essigsäuremethylester und Zimtaldehyd **36** erhältlich.

Abbildung 17: Retrosynthese des Naturstoffs (*R*)-Kavain (*R*)-29

2.2.4 Synthese von Vorstufen und Modellverbindungen

Als Modell wird zunächst die vereinfachte Substanz (*RS*)-46 synthetisiert, wobei der Einfachheit halber von Essigsäureethylester anstatt von Methyl ester ausgegangen wird. Durch zweistufige Aldolreaktion über den Ethyltrimethylsilylessigsäureenolester⁴²⁾ 47 und TiCl_4 -aktivierten Zimtaldehyd 36 verläuft die Aldolreaktion selektiv zur Modellsubstanz (*RS*)-46. Durch die Erzeugung des stabilen Enols 47 in der ersten Stufe wird verhindert, dass, wie sonst bei Aldolreaktionen unterschiedlicher Carbonylverbindungen üblich, eine Mischung aus den verschiedenen Verknüpfungsprodukten und Oligomeren entsteht. Um den Angriff des stabilen Enols 47 zu erleichtern, muss der Aldehyd dabei allerdings mit Lewis-Säure aktiviert werden⁴³⁾.

Abbildung 18: Synthese der Modellverbindung (*RS*)-46

Das für die Synthese des Naturstoffs wichtige Stereozentrum in 3-Position liegt bei dieser Modellverbindung als Racemat vor. Die enantioselective Aldolreaktion zu (*R*)-46 ist nach Carreira *et al.* durch Verwendung eines chiralen Bisnaphthylliganden am Titan möglich⁴⁴⁾.

2.2.5 Versuche zum Ringschluss

Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass die Cyclisierung von β -Hydroxyaldehyden und Ketonen mit Hilfe von Ketenylidetriphenylphosphoran **11** mit Schwierigkeiten verbunden ist. Aus diesem Grund werden Versuche von Sieber⁴⁵⁾ zur Cyclisierung von β -Hydroxyketonen zunächst auf ein Mikrowellenprotokoll übertragen, um mildere Reaktionsbedingungen zu erhalten und die prinzipielle Machbarkeit dieser Reaktion unter Mikrowellenbedingungen zu untersuchen.

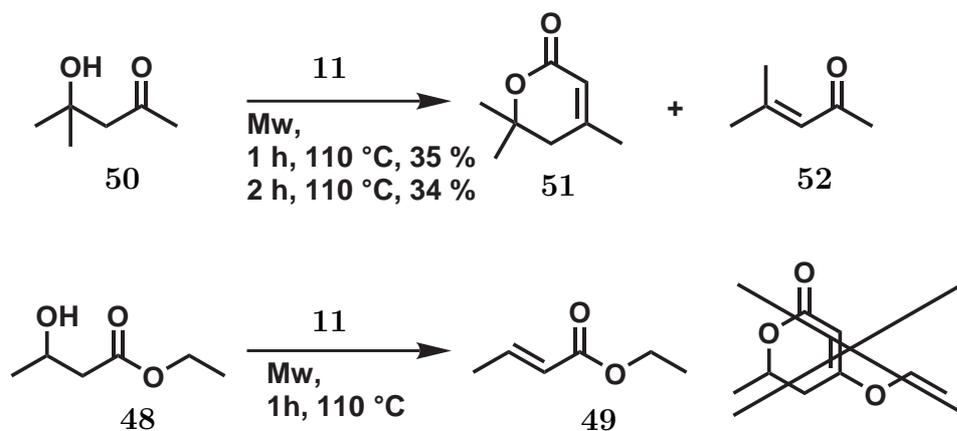


Abbildung 19: Reaktionen von **11** mit β -Hydroxy-Keton **50** und β -Hydroxybuttersäureethylester **48**

4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on **50** wird mit umkristallisiertem Ketenylidetriphenylphosphoran **11** in absolutem Toluol in einer Discover Mikrowelle der Firma CEM zur Reaktion gebracht (Abbildung 19). Bestrahlung für 1 Stunde bei 110°C und Bestrahlung für 2 Stunden bei 100°C und jeweils 300 W Maximalleistung ergeben trotz der niedrigeren Temperatur bzw. stark verkürzten Reaktionszeiten mit 35 % bzw. 34 % keine wesentlich höheren Ausbeuten an Dihydropyranon **51** als die Reaktion unter konventionellen Bedingungen. In beiden Fällen ist ebenfalls eine große Menge des Eliminierungsproduktes Mesityloxid **52** zu beobachten.

Wird unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen β -Hydroxybuttersäureethylester **48** mit Ketenylidetriphenylphosphoran **11** zur Reaktion gebracht, ist ausschließlich das Eliminierungsprodukt Crotonsäureethylester **49** zu beobachten (Abbildung 19). Die Verwendung verschiedener Lösungsmittel wie THF, DCE, Benzol, Xylol oder Dioxan hat ebenso wie Temperatur- und Reaktionszeitänderung keinen Einfluss auf den Reaktions-

verlauf.

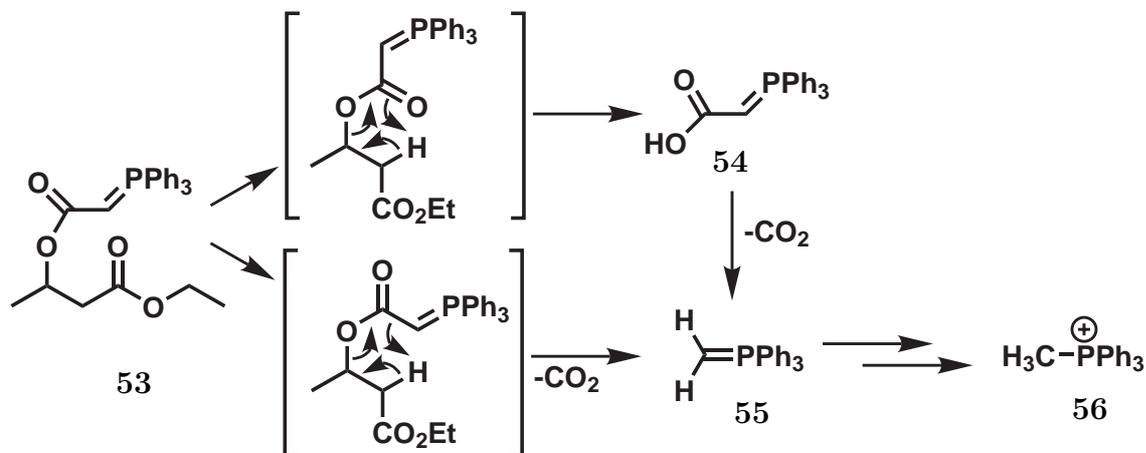


Abbildung 20: Möglicher Eliminierungsmechanismus des Esterylids **53**

Das bei der Addition von Ketenylidetriphenylphosphoran **11** an die Hydroxygruppe primär entstehende Esterylid **53** kann säulenchromatographisch über desaktiviertem Kieselgel (5% Wasser) gereinigt und charakterisiert werden. Durch diese Aufreinigung ist es möglich, überschüssiges Ketenylidetriphenylphosphoran **11**, das als Base die thermische Eliminierung fördert, zu entfernen. Trotz dieser Maßnahme führt Erhitzen des gereinigten Esterylids **53** nicht zur gewünschten intramolekularen Wittig-Reaktion, stattdessen tritt wieder nur Eliminierung auf.

Der Mechanismus der Eliminierung verläuft vermutlich, wie in Abbildung 20 gezeigt, über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, wobei entweder der Carbonylsauerstoff des Esters den Wasserstoff in 2-Position abstrahiert und zunächst das Ylid **54** entsteht oder der Wasserstoff unter Decarboxylierung direkt auf den Ylidkohlenstoff, unter Ausbildung des Ylids **55**, übertragen wird. Für letzteren Übergang spricht die Beobachtung, dass die Eliminierung im Autoklaven in Benzol bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ und 150 bar erst nach drei Tagen in nennenswertem Umfang zu beobachten ist. Die Säure **54** zerfällt ebenfalls unter CO_2 -Abspaltung relativ leicht, letztendlich entstehen dadurch in beiden Fällen salzartige, schwerlösliche Nebenprodukte **56**, die in allen Reaktionsansätzen als farblose Niederschläge zu beobachten sind.

Da bei der Umsetzung von Ketenylidtriphenylphosphoran **11** mit α -Hydroxyestern die intramolekulare Wittig-Reaktion in guten Ausbeuten abläuft, ist davon auszugehen, dass das Esterylid **53** eines β -Hydroxyesters ebenfalls wittigaktiv ist. Gezeigt werden kann dies durch Reaktion von **11** mit β -Hydroxybuttersäureethylester **48** in Gegenwart von Benzaldehyd **57**. Durch Erhitzen dieser Dreikomponentenreaktion unter Mikrowellenbedingungen kann das Wittig-Reaktionsprodukt 3-(3-Phenyl-acryloyloxy)buttersäureethylester **58** erhalten werden.

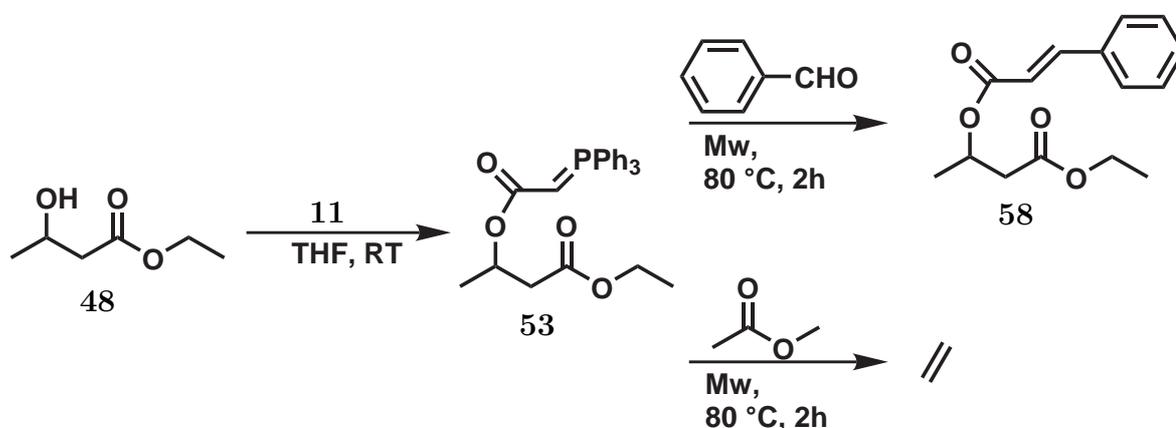
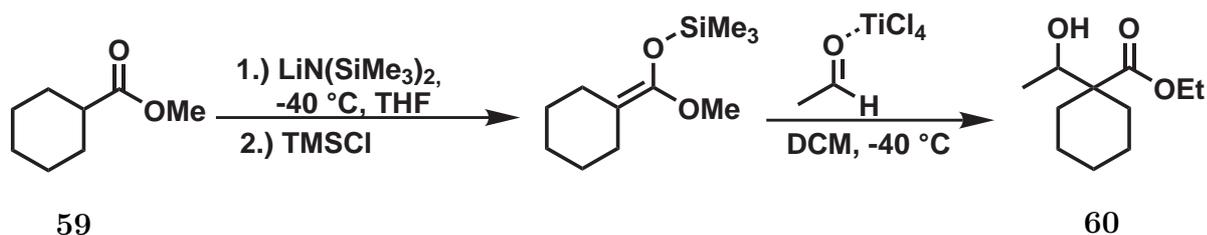


Abbildung 21: Reaktivität des Esterylids **53**

Trotz Zusatz eines relativ reaktiven Aldehyds tritt auch bei dieser Reaktion zum Teil Eliminierung des Esterylids **53** auf. Wird statt Benzaldehyd Essigsäuremethylester zur Dreikomponentenreaktion zugesetzt, ist keine Wittig-Reaktion zu beobachten. Stattdessen treten nur Eliminierungsprodukte auf, offensichtlich ist die Wittig-Reaktion mit Estern gegenüber der Eliminierung deutlich benachteiligt.

Um die α - β -Eliminierung zu unterbinden, werden daher die beiden α -Wasserstoffe durch einen Cyclohexylring substituiert. Die Synthese erfolgt ausgehend von Cyclohexancarbonsäuremethylester **59** analog der der Kavainvorstufe **46** durch zweistufige Aldolreaktion zum α -(1-Hydroxyethyl)-cyclohexylcarbonsäuremethylester **60**. Umsetzung mit **11** führt dabei allerdings zu einem Gemisch nicht trennbarer Produkte, deren $^1\text{H-NMR}$ allerdings darauf hindeutet, dass diesmal unter anderem der γ -Wasserstoff eliminiert wurde. In der Literatur sind bisher keine Beispiele für eine Aktivierung der Wittig-Reaktion durch

Abbildung 22: Synthese des α -disubstituierten Esters **60**

Katalysatoren wie Lewis-Säuren bekannt⁴⁶). Dennoch wird versucht, die Reaktivität der Estergruppe durch Zusatz von Lewis-Säuren dahingehend zu erhöhen, dass der Angriff des Ylids gegenüber der Eliminierung in β -Position eventuell begünstigt wird.

Tabelle 1: Zusatz verschiedener Lewis-Säuren zu Cyclisierungsreaktionen von **53**

Lewis-Säure	Lösemittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
TiCl ₄	THF	-79 °C	Nebenreaktionen
YbTf ₃	THF	Mw, 1 h 120 °C	nur 53 vorhanden
YbTf ₃	THF	Mw, 4 h 110 °C	wenig Eliminierung
YbTf ₃	Toluol	Mw, 3 h 170 °C	Eliminierung
YbTf ₃	Dioxan	Mw, 4 h 140 °C	keine Eliminierung
YbTf ₃	DCE	Mw, 1 h 140 °C	Zersetzung
BF ₃ ·Et ₂ O	Et ₂ O	Rf	Zersetzung
BF ₃ ·Et ₂ O	THF	-10 °C - Rf	Zersetzung
MgBr ₂ ·Et ₂ O	THF	Mw, 2 h, 140 °C	kein Umsatz
Kieselgel	(trocken)	Mw, 5 Min. 200W	Eliminierung
Alox N	(trocken)	Mw, 15 Min. 600W	Zersetzung

Auffallend ist, dass bei Zusatz von YbTf₃ die Eliminierungsreaktion stark unterdrückt wird bzw. erst bei langer Bestrahlung oder hohen Temperaturen auftritt. In Dioxan ist selbst nach 4 h Bestrahlung im ³¹P-NMR fast ausschließlich Esterylid **53** zu finden. Dies könnte auf eine Chelatisierung des Ytterbiums an die Carbonylgruppe des β -Hydroxyesters und den Sauerstoff in β -Stellung zurückzuführen sein. Der Zusatz von

YbTf_3 führt trotz längerer Reaktionsdauer und hoher Temperaturen nicht zur Bildung des Cyclisierungsproduktes. In keinem der GC-MS-Spektren der Ansätze ist das gewünschte Produkt zu finden. Stattdessen sind meist nicht trennbare Mischungen aus Eliminierungsprodukten zu beobachten.

2.2.6 Zusammenfassung

Die racemische Modellverbindung (***RS***)-**46** ist durch zweistufige Aldolreaktion aus Essigsäureethylester und Zimtaldehyd zugänglich. Auf die Synthese des chiralen (*R*)- β -Hydroxyesters (***R***)-**45** wird aufgrund der Probleme beim Ringschluss und der hohen Kosten des chiralen Liganden verzichtet. Die Synthese ungesättigter 3-Hydroxy- δ -lactone ist auf dem Wege einer Additions-intra-Wittig-Reaktion aus β -Hydroxyestern und Ketenylditriphenylphosphoran **11** weder unter konventionellen Bedingungen noch unter Mikrowellenbestrahlung möglich. Im Gegensatz zu α -Hydroxyestern ist hierbei die Eliminierung unter Bildung einer konjugierten Doppelbindung bevorzugt. Das durch Addition von **11** an die Hydroxygruppe entstehende Esterylid **53** kann zwar isoliert und charakterisiert werden und lässt sich mit Benzaldehyd zum Zimtsäureester **58** umsetzen, geht aber mit Essigsäuremethylester keine Wittig-Reaktion ein. Als einzige Lewis-Säure unterdrückt YbTf_3 die Eliminierung bei der Cyclisierungsreaktion, dennoch findet keine Wittig-Reaktion statt.

2.3 Synthese von Furanon-Endoperoxiden

Da klassische Malaria-Medikamente wie Chinin **61** oder Mefloquin **62** längst zu Resistenzen des Erregers *Plasmodium* geführt haben und teilweise erhebliche Nebenwirkungen verursachen, z.B. Schwarzfieber bei Chinin oder Scheinmalaria bei Mefloquin, wird seit langem nach besser verträglichen Alternativen gesucht. Erschwert wird diese Suche allerdings durch die Tatsache, dass sich die Hauptverbreitungsgebiete des Malariaerregers auf feuchte tropische Regionen beschränken, die gleichzeitig zu den ärmsten Ländern der Welt gehören. Da die Pharmaindustrie in diesen Ländern keine großen Gewinne erwartet, sind die Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet entsprechend gering.

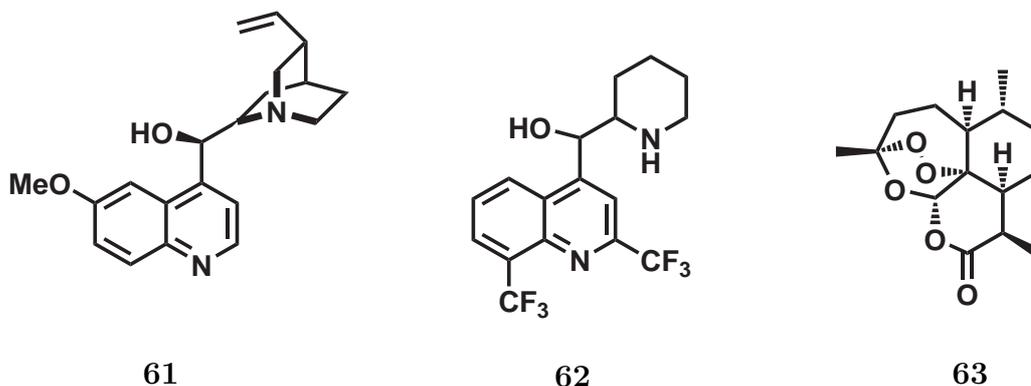


Abbildung 23: Antiplasmodische Wirkstoffe Chinin **61**, Mefloquin **62** und Artemisinin **63**

In den 70er Jahren wurde mit Artemisinin **63** ein neuartiger, chinolinfreier und besser verträglicher Wirkstoff gegen den Erreger gefunden⁴⁷⁾. Die Wirksamkeit dieses Sesquiterpenlactons beruht auf seiner Endoperoxid-Gruppe⁴⁸⁾. Wegen seiner sieben Stereozentren und dem 1,2,4-Trioxanring wird Artemisinin **63** allerdings bis heute nicht synthetisch hergestellt, sondern aus dem Beifußgewächs *Artemisia annua L.* isoliert. Der natürliche Artemisinin-Gehalt der Pflanze beträgt allerdings nur 0.01 - 0.8 %, was eine kommerzielle Gewinnung des Wirkstoffes teuer macht. Die Suche nach einfacheren synthetischen Endoperoxiden führte daher schnell zu einer Vielzahl aktiver Substanzen, die aber die Wirksamkeit des Naturstoffs und seiner semisynthetischen Derivate bis heute nicht deutlich übertrafen.

In der vorangegangenen Diplomarbeit⁴⁹⁾ wurden verschiedene Furanon-Endoperoxide **64** synthetisiert und erfolgreich gegen den Erreger *Plasmodium falciparum* getestet⁵⁰⁾. Aus synthetischen Gründen ist eine Derivatisierung aber nur in 5-Position der Furandion-Vorstufe **65** möglich, da die 3-Methylbut-2'-yliden-Gruppe in **65** nur durch eine sogenannte abnormale Claisen-Umlagerung mit nachgelagertem 1,3-H-shift aus dem 3-Methylbutenyl-Derivat **66** zugänglich ist (Abbildung 24). Bei allen anderen Allylverbindungen dieser Art bleibt die Umlagerung auf der Stufe des Claisen- oder Conia-Produktes stehen⁵¹⁾. Aufgrunddessen musste für die Synthese weiterer Verbindungen zunächst ein Weg zur direkten 3-Alkenylierung von Tetronsäuren gefunden werden.

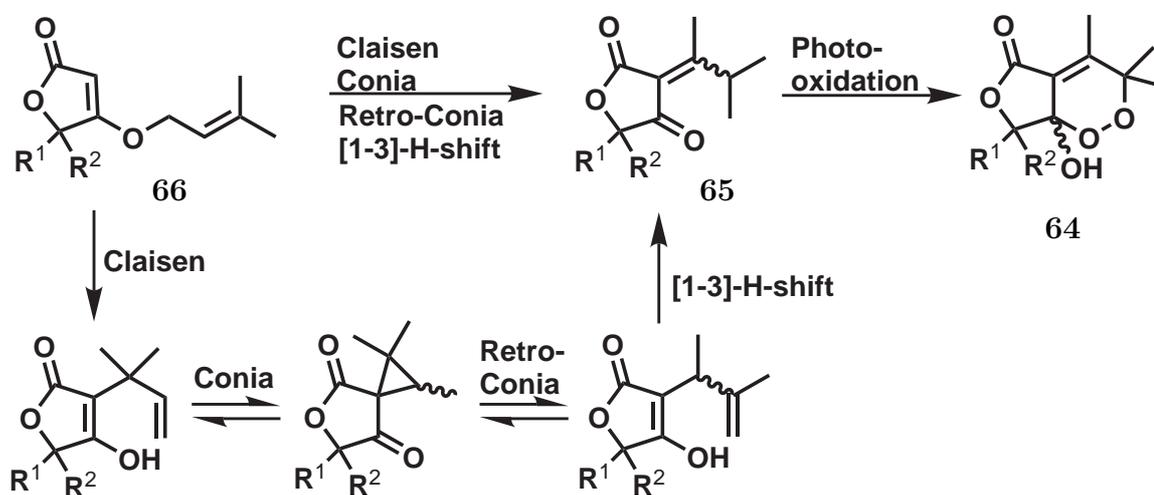


Abbildung 24: Synthese von Furanon-Endoperoxiden **64** aus Furandionen **65**, die nur aus den Tetronsäure Derivaten **66** durch Claisen-Conia-Retroconia-Umlagerung mit anschließendem H-shift zugänglich sind

2.3.1 Bisherige Synthesen von 3-Alkenylidenfurandionen und ähnlicher Derivate

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Beispiele für 3-Alkenylierungen von Tetronsäure. Obwohl sie formal eine 1,3-Dicarbonylstruktur besitzt, unterscheidet sie sich in ihrem Reaktionsverhalten deutlich von diesen Verbindungen. Zimmer *et al.* beobachteten, dass bei basisch oder sauer katalysierter Aldolkondensation aliphatischer Aldehyde mit Tetronsäure immer das Bisaddukt aus zwei Tetronsäureeinheiten und einem Aldehyd ent-

steht⁵²⁾. Ein solches Verhalten ist zwar auch von anderen 1,3-Dicarbonylverbindungen wie 4-Hydroxypyran-2-on bekannt, führt aber selten zur ausschließlichen Bildung des Bisadduktes. Bei Umsetzung mit Ketonen konnte nur im Falle von Aceton eine Alkenylierung beobachtet werden⁵³⁾. Aromatische Aldehyde ließen sich dagegen zum größten Teil zu 3-Arylidenfurandionen umsetzen. Eine modifizierte Variante dieser Reaktion, in der AlCl_3 anstatt HCl-Gas Verwendung findet, wurde zur Synthese HIV-aktiver Derivate zum Patent angemeldet⁵⁴⁾. Ein weiteres Patent beschreibt die Alkenylierung von Tetronsäuren mittels Amid⁵⁵⁾.

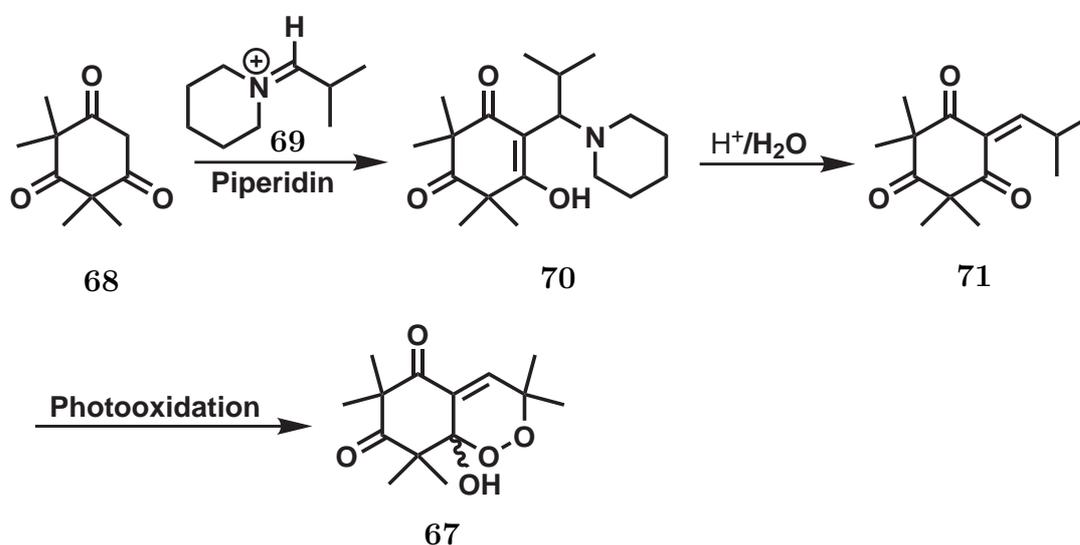


Abbildung 25: Selektive Alkenylierung eines Cyclohexantrions **68** mit Hilfe des Immoniumsalzes von Isobutyraldehyd **69** zur Synthese des G-Faktors **67** nach André-Barrès *et al.*⁵⁶⁾

Bei der Herstellung bicyclischer G-Faktoren **67**, die als Phytohormone bei der Schädlingsabwehr eine Rolle spielen und strukturell **64** recht ähnlich sind, verwendeten André-Barrès *et al.* Piperidin als Base zur Kopplung von Isobutyraldehyd an ein Cyclohexantrion **68**⁵⁶⁾. Um eine Bisaddition von **68** an Isobutyraldehyd zu vermeiden, wird dieser zunächst zum Piperidinium-Salz **69** umgesetzt. Die Reaktion von **69** mit **68** bleibt dabei auf der Stufe der Manich Base **70** stehen, so dass keine weitere Addition von **68** möglich ist. Das Michael-System, an dem normalerweise die zweite Addition stattfindet entsteht erst bei der sauren Hydrolyse **71**⁵⁷⁾.

2.3.2 Pyrrolidinium-perchlorate

Bei direkter Umsetzung von 5,5-Dimethyltetronsäure **72** mit Isopropylmethylketon unter basischen Bedingungen kann eine Alkenylierung nur unter Mikrowellenbestrahlung nach langer Reaktionszeit in Spuren beobachtet werden. Das in⁵⁴⁾ beschriebene Verfahren zur Kopplung mit aromatischen Aldehyden lässt sich auch nicht auf aliphatische Aldehyde übertragen. Diesbezügliche Versuche mit Propionaldehyd ergeben komplexe Mischungen aus mehrfach addierten Derivaten.

Die Reaktivität von Ketonen und Aldehyden lässt sich durch Bildung ihrer Immoniumsalze steigern, da diese wesentlich elektrophiler sind als die Ketone bzw. Aldehyde selbst. Als Amin wird dabei üblicherweise Pyrrolidin verwendet. Es ist wesentlich reaktiver als Piperidin, Morpholin und Dimethylamin⁵⁸⁾. Zusätzlich ist die sterische Interaktion zwischen dem Ring und dem N-Alkenylsubstituenten bei Pyrrolidin wesentlich geringer als bei Piperidin oder Morpholin. Je nach verwendetem Keton tritt trotzdem eine mehr oder weniger starke Umlagerung des Immoniumsalzes in das entsprechende Enamin auf⁵⁹⁾, was zum einen die stark unterschiedlichen Ausbeuten der Kopplungsreaktion mit Tetronsäuren bei Verwendung verschiedener Immoniumsalze und zum anderen die schlechter werdenden Ausbeuten bei längerer Lagerung der Salze erklärt.

Als Anionen eignen sich in diesen Salzen vor allem komplexe, sterisch anspruchsvolle Anionen wie ClO_4^- , BF_4^- oder SnCl_6^{2-} , da sie als schwache Nukleophile weniger zu Nebenreaktionen neigen als kompakte Anionen wie z.B. Cl^- . Ein großer Vorteil von Perchloraten ist zudem, dass die meisten Salze gut kristallisieren und nicht hygroskopisch sind⁶⁰⁾. Wegen ihrer oxidationsfördernden Eigenschaften werden für Experimente in der Mikrowelle aus Sicherheitsgründen allerdings BF_4^- -Salze an Stelle der ClO_4^- -Salze verwendet.

In einer zweistufigen Synthese (Abbildung 26) wird zunächst aus Pyrrolidin **73** und der entsprechenden Säure unter leichter Kühlung Pyrrolidinium-perchlorat **74** bzw. Pyrrolidinium-tetrafluoroborat **75** in Diethylether hergestellt. Das bräunlich ölige Perchlorat Salz **74** wird aus Isopropanol umkristallisiert, um Wasserreste zu entfernen, wobei es mit einem Äquivalent Isopropanol kokristallisiert. Auf dieser Stufe ist es lagerbar. Das Tetrafluoroborat Salz wird sofort weiter umgesetzt.

2 SPEZIELLER TEIL

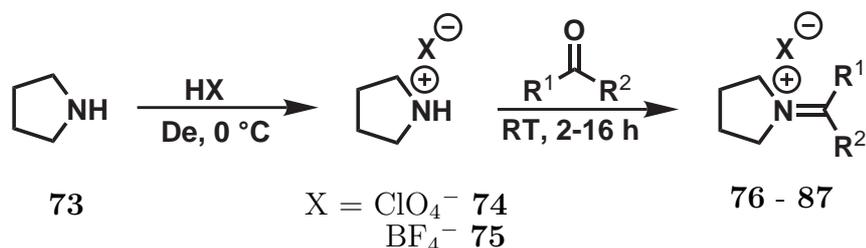


Abbildung 26: Synthese von Immoniumsalzen **76 - 87** aus Pyrrolidin **73**, Mineralsäure und Ketonen bzw. Aldehyden

Tabelle 2: Aus Pyrrolidinium-perchlorat **74** bzw. -Tetrafluorborat **75** mit Aldehyden und Ketonen synthetisierte Immonium Salze **76 - 87**

R ¹	R ²	X ⁻	%	Nr.	R ¹	R ²	X ⁻	%	Nr.
H	CH(CH ₃) ₂	ClO ₄ ⁻	85	76	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	ClO ₄ ⁻	87	77
H	Ph	ClO ₄ ⁻	81	78	-(CH ₂) ₄ -		ClO ₄ ⁻	99	79
CH ₃	CH ₃	ClO ₄ ⁻	99	80	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -		BF ₄ ⁻	30	81
CH ₃	CH ₂ CH ₃	ClO ₄ ⁻	95	82	-(CH ₂) ₅ -		ClO ₄ ⁻	99	83
CH ₃	CH(CH ₃) ₂	ClO ₄ ⁻	80	84	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	ClO ₄ ⁻	88	85	
		BF ₄ ⁻	55	86		BF ₄ ⁻	30	87	

Im zweiten Schritt wird das jeweilige Salz für einige Stunden mit dem entsprechenden Keton oder Aldehyd verrührt (Tabelle 2). Bei unpolaren Ketonen wie Cyclohexanon oder Heptan-4-on muss zur besseren Löslichkeit Dichlormethan zugesetzt werden. Im Gegensatz zu anderen Immoniumsalzen muss bei Pyrrolidinium-perchlorat weder unter Wasserentzug durch Zusatz von Molsieb noch am Wasserabscheider erhitzt werden⁶¹).

Die Rohprodukte werden anschließend aus Isopropanol umkristallisiert, wobei je nach Polarität des umgesetzten Ketons 20 % Diethylether zugesetzt werden muss, um die Kristallisation zu beschleunigen.

Die Perchlorat Salze ergeben durchgehend gute bis sehr gute Ausbeuten, während die

Tetrafluoroborat Salze eher geringe Ausbeuten ergeben und sich zudem durch ihre hygroskopischen Eigenschaften relativ schnell wieder zersetzen.

Da die alkenylierten Furandione anschließend Photooxidiert werden sollen, wird zunächst ein Immonium Salz mit der schon bekannten 3-Methylbut-2-yliden-Seitenkette als Leitstruktur synthetisiert. Mit den daraus erzeugten Furandionen soll die Photooxidation dann in Bezug auf Verträglichkeit unterschiedliche Syntheseprodukte bzw. Verunreinigungen getestet werden. Anschließend werden, hinsichtlich der Substituenten in 1'- bzw. 2'-Position der Seitenkette, geringfügig geänderte Derivate synthetisiert, um die Robustheit der Photooxidation in Bezug auf solche Substituenten zu untersuchen.

Bei der Synthese von Immoniumsalzen von Propionaldehyd und Crotonaldehyd **88** findet zwar eine Reaktion statt, man erhält aber keine kristallinen Produkte; vermutlich reagieren die gebildeten Salze mit noch nicht umgesetztem Aldehyd. Bei Benzaldehyd und Isobutyraldehyd tritt dieser Effekt nicht auf.

2.3.3 Synthese von 3-Alkenylidenfurandionen

Die Herstellung der für die Synthese von 3-Alkenylidenfurandionen verwendeten Tetronsäuren 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 4-Hydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **89** ist in Kapitel 2.5.5 beschrieben.

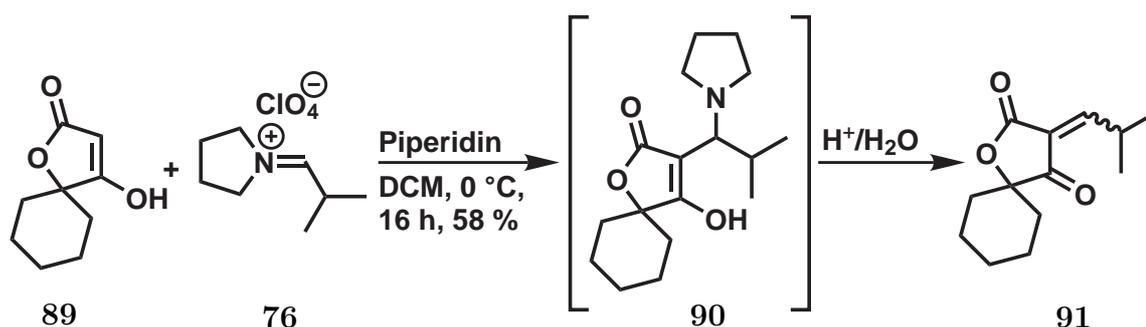


Abbildung 27: Reaktion der Tetronsäure **89** mit 2'-Methylpropyliden-pyrrolidinium-perchlorat **76** zum 3-(2'-Methylpropyliden)furanion **91**

In Anlehnung an die Syntheseroute von André-Barrès⁵⁶⁾ und Sielemann *et al.*⁶²⁾ wird 2'-Methylpropyliden-pyrrolidinium-perchlorat **76** mit Tetronsäure **89** und Piperidin als

2 SPEZIELLER TEIL

Katalysator bei 0 °C umgesetzt. Um eine mögliche Bisaddition zu vermeiden, wird das Perchlorat Salz in DCM vorgelegt und **89**, mit Hilfe des Piperidins ebenfalls in DCM gelöst, sehr langsam zugetropft. Anschließend wird über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Bei der Aufarbeitung zeigt sich, dass der in der Literatur⁵⁷⁾ beschriebene Hydrolyseschritt durch eine gesättigte Ammoniumchlorid/Salzsäure-Lösung nicht nötig ist. Offenbar bleibt die Reaktion bei Verwendung von Pyrrolidinium Salzen und Tetronsäuren nicht auf der Stufe der Mannich Base **90** stehen. Saures Ausschütteln des Rohproduktes zur Abtrennung organischer Salze erleichtert allerdings das anschließende Auftragen auf die Säule erheblich. Das *E/Z*-Verhältnis der Doppelbindung von 3-(2'-Methylpropyliden)furandion **91** beträgt 1:1.

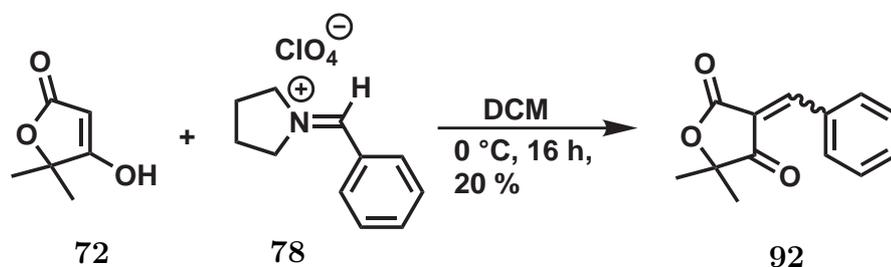


Abbildung 28: Umsetzung von *N*-Benzyliden-pyrrolidinium-perchlorat **78** mit **72**

Bei der Umsetzung von *N*-Benzyliden-pyrrolidinium-perchlorat **78** mit der Tetronsäure **72** ist die Ausbeute an Benzylidenfurandion **92** mit 20 % nicht besonders hoch. Aus diesem Grund wird die Umsetzung mit **89** bei 30 °C durchgeführt, um Temperatureinflüsse auf die Reaktion zu ermitteln. Die Ausbeute an Alkenylierungsprodukt **93** ist allerdings mit 11 % noch geringer (vgl. Tabelle 3). Das Verhältnis der Doppelbindungsisomere zueinander ist bei den Benzyliden-Derivaten mit 1:1.9 für **92** bzw. 1:1.8 für **93** deutlich zu einem Isomer hin verschoben.

Crotonaldehyd **88** lässt sich nicht durch die oben beschriebene Kondensation in sein Immoniumsalz überführen, daher wird eine Methode nach Hsung *et al.* für eine indirekte Kopplung verwendet⁶³⁾. Der Aldehyd wird dabei *in situ* mit Piperidin und Acetanhydrid umgesetzt. Das von Hsung postulierte Piperidiniumacetatsalz **94** wird direkt anschließend mit 4-Hydroxypyran-2-on umgesetzt, wobei als Folgereaktion zusätzlich ein intramolekularer Ringschluss stattfindet. Die Kondensation mit der Tetronsäure **72** zum Furandion **95**

ist unter den beschriebenen Bedingungen allerdings nur in sehr geringer Ausbeute möglich (Abbildung 29). Eine Cyclisierung der Seitenkette mit dem Sauerstoff in 4-Position zum Pyran findet dabei nicht statt.

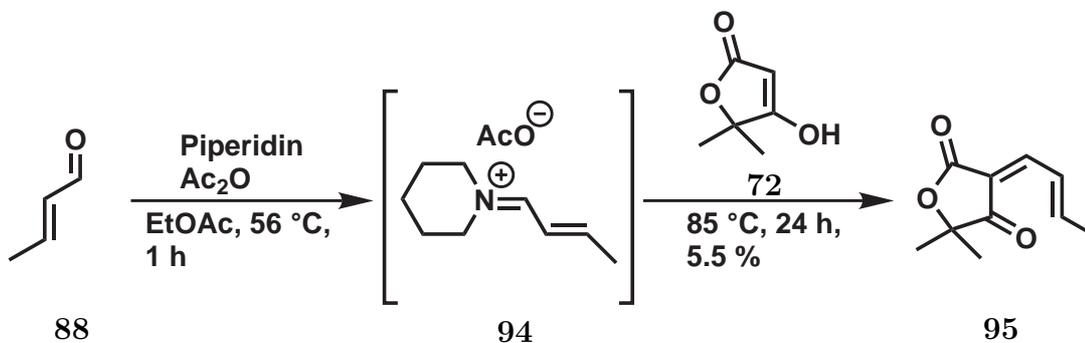


Abbildung 29: Kondensation der Tetronsäure **72** mit Crotonaldehyd **88** nach Hsung *et al.*⁶³⁾

Das Produkt wird in THF gelöst mit SeO₂ versetzt, um zu testen, ob der Kohlenstoff in 1'-Position leicht oxidierbar ist, was einen neuen Zugang zu 3-Acyltetronsäuren eröffnen würde. Die Verwendung stärkerer Oxidantien wie H₂O₂ oder *m*CPBA ist dabei nicht möglich, da diese unter Bildung des Epoxids als Zwischenstufe zur Ringerweiterung bzw. Abspaltung der Seitenkette unter Bildung der 3,4-Hydroxyverbindung führen⁶⁴⁾. Mit SeO₂ als Oxidationsmittel findet allerdings selbst nach einer Woche Reaktionszeit kein Umsatz statt. Auch Benzylidenfuranion **92** lässt sich auf diese Weise nicht oxidieren.

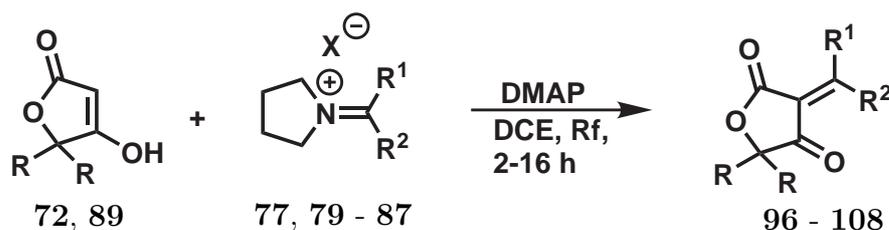


Abbildung 30: Kondensation der Tetronsäuren **72** und **89** mit Immoniumsalzen Salzen verschiedener Ketone **77**, **79** - **87** zur Synthese der Furandione **96** - **108**

Zur Kopplung von Ketonen mit den Tetronsäuren **72** und **89** wird die stärkere Base DMAP zur Aktivierung benötigt, außerdem muss der Reaktionsansatz erhitzt werden. Wegen des höheren Siedepunktes wird Dichlorethan als Lösemittel verwendet (Abbildung 30).

2 SPEZIELLER TEIL

Tabelle 3: Synthese verschiedener Furandione **91** - **93** und **96** - **108** aus den Tetronsäuren **89** und **72** mit Hilfe von Pyrrolidinium Salzen

R¹	R²	R	X⁻	Bed.	Ausbeute	Nr.
H	CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	0 °C	58 %	91
H	C ₆ H ₅	CH ₃	ClO ₄ ⁻	0 °C	20 %	92
		-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	30 °C	11 %	93
CH ₃	CH ₃	CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	19 %	96
		-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	rf	44 %	97
CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	41 %	98
		-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	rf	34 %	99
CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	40 %	100
			BF ₄ ⁻	rf/MW	54 % / 50 %	100
		-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	rf	65 %	101
			BF ₄ ⁻	rf/MW	- / 50 %	101
(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	25 %	102
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	58 %	103
-CHCH ₃ (CH ₂) ₃ -		CH ₃	BF ₄ ⁻	rf	32 %	104
-(CH ₂) ₅ -		CH ₃	ClO ₄ ⁻	rf	20 %	105
		-(CH ₂) ₄ -	ClO ₄ ⁻	rf	60 %	106
-CHCH ₃ (CH ₂) ₄ -		CH ₃	ClO ₄ ⁻	MW	-	107
		-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	rf	8 %	108
			BF ₄ ⁻	rf/MW	- / 26%	108

Da zumindest von 3-(3'-Methylbut-2'-yliden)-Furandion-Derivaten **65** bekannt ist, dass sie luftempfindlich sind, werden alle Kondensationsreaktionen unter Schutzgas durchgeführt. Das Perchlorat-Salz wird bei 83 °C in DCE analog zur oben beschriebenen Reaktion mit Aldehyden vorgelegt. Ähnlich wie in DCM sind Tetronsäuren in DCE nur mit Hilfe der Base einigermaßen löslich. Die Zugabe der Tetronsäure kann allerdings zügiger vonstatten gehen. Die Reaktionsdauer ist mit 16 h dennoch gleich lang wie die der Aldehydaddition. Saures Aufarbeiten ist ebenfalls nicht nötig, erleichtert aber die chromatographische Reinigung wie oben beschrieben erheblich.

Die *E/Z*-Verhältnisse schwanken je nach Substituenten und eingesetzter Tetronsäure. **100** liegt im Isomeren-Verhältnis 1:1 vor während **101**, bei gleicher Seitenkette in 3-Position, in einem Isomeren-Verhältnis von 1:1.6 vorliegt. Bei herkömmlicher Umlagerung liegt **101** dagegen in einem 1:1.3 Verhältnis vor⁴⁹).

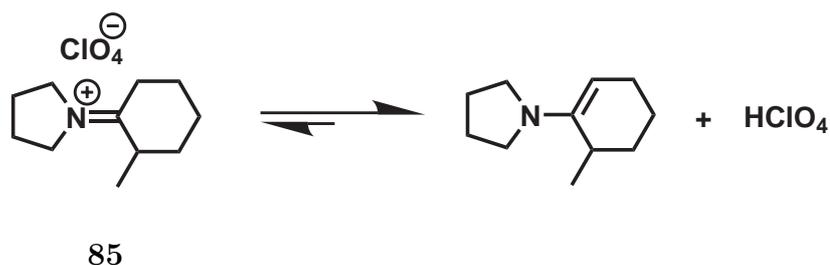


Abbildung 31: Umlagerung des Pyrrolidinium Salzes **85** in sein entsprechende Enamin

In Tabelle 3 wird deutlich, dass die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen stark schwanken. Interessanterweise sind die Ausbeuten bei den 3'-Methylbut-2'-yliden-Verbindungen trotz ihrer Luftempfindlichkeit am höchsten. Ein Grund für die starken Schwankungen ist die schon erwähnte Umlagerung der Pyrrolidinium Salze in ihre korrespondierenden Enamine. Die Tatsache, dass die Ausbeuten der Kondensationsreaktionen bei Verwendung von älteren *N*-Alkenyliden-pyrrolidinium Salzen geringer ausfallen, ist bei allen Salzen unabhängig vom Substituenten zu beobachten. Besonders stark tritt dies allerdings bei α -Methylcyclohexyliden- und α -Methylcyclopentyliden-Derivaten auf, die im Gegensatz zu ihren unmethylierten Analogen generell geringe Ausbeuten ergeben. Hier ist, bei Verwendung von ein bis zwei Wochen alten Salzen, manchmal gar keine Produktbildung mehr zu beobachten. Die generell geringen Ausbeuten mit diesen beiden Salzen lassen sich ebenfalls

2 SPEZIELLER TEIL

mit der Umlagerung in die entsprechenden Enamine erklären. Sie ist aufgrund der sterischen Abstoßung der α -Methylgruppe mit dem Pyrrolidinring noch stärker begünstigt⁶⁵). Durch Ausbildung der C-N-Einfachbindung wird das System dabei entspannt.

Um zu untersuchen, inwieweit der Pyrrolidinring die Nebenreaktion beschleunigt, wird zunächst *N,N*-Dimethylcyclohexylidenimmonium-tetrafluorborat **109** durch Einleiten von Dimethylamin in HBF_4 -Etherat und anschließende Umsetzung mit Cyclohexanon synthetisiert. Dieses sterisch ungehinderte Salz wird in der Mikrowelle mit 5,5-Dimethyltetronsäure **72** kondensiert. Die Ausbeute der Reaktion ist allerdings mit 22 % nur mäßig; offensichtlich ist Dimethylamin als Base, wie eingangs erwähnt, nicht stark genug. Zusätzlich erschwert die schlechte Löslichkeit des Dimethylimmoniumsalzes **109** die Reaktion.

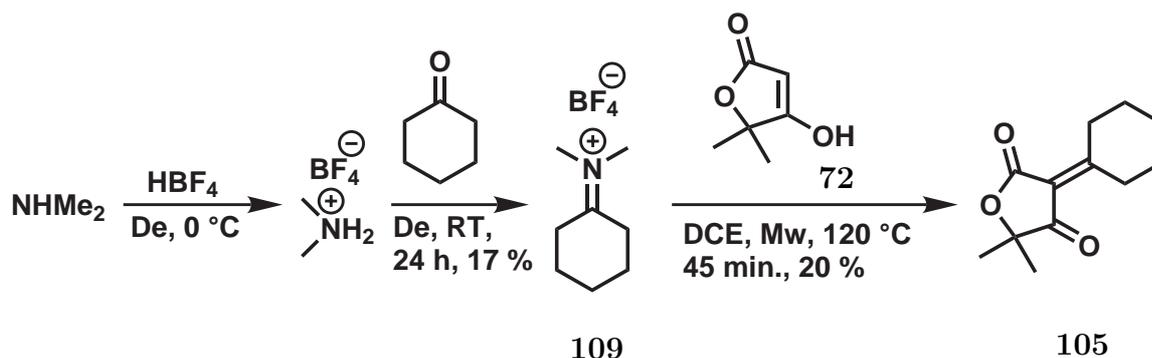


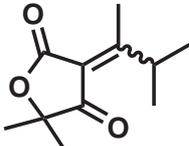
Abbildung 32: Verwendung von Dimethylimmonium-tetrafluorborat-Salz zur Alkenylierung der Tetronsäure **72**

Bei den Produkten **96**, **97**, **98** und **99** führt die Reaktion jeweils zu zwei nicht voneinander trennbaren Produkten mit ähnlicher Retentionszeit und gleicher molekularer Masse im GC-MS. Im Falle von **96** ist dabei im ^1H - bzw. J -mod-NMR eindeutig eine CH_2 -Gruppe zu beobachten, obwohl das gewünschte Produkt keine solche aufweist. Interessanterweise ist das Verhältnis dieser Produkte zueinander abhängig von der Substitution in 5-Position der eingesetzten Tetronsäure. Während bei Verwendung von **89** zu 80 % das gewünschte Prop-2'-yliden-Derivat **97** entsteht, bildet sich **96** bei Verwendung von 5,5-Dimethyltetronsäure **72** nur zu etwa 20 %. Umgekehrt verhält es sich bei den But-2'-yliden-Derivaten. Hier tritt bei **99** viel Nebenprodukt auf, während das 5,5-Dimethylderivat **98** fast ausschließ-

lich gebildet wird.

Da die Addition von Ketonen durch Hitze zusätzlich aktiviert werden muss, bietet sich eine Übertragung der Reaktion auf ein Mikrowellenprotokoll an. Hierbei müssen alle Edukte vor der Bestrahlung zunächst im Reaktionsgefäß gemischt werden; trotzdem konnte kein Bisaddukt gefunden werden. Aufgrund der geschlossenen Reaktoren kann in der Mikrowelle der Firma MLS die Temperatur bis 120 °C gesteigert und die Reaktionszeit dadurch auf 30 Minuten verkürzt werden. Wie in Tabelle 4 dargestellt, schwanken die Ausbeuten je nach verwendetem Lösungsmittel und der Bestrahlungszeit stark.

Tabelle 4: Einfluss von Temperatur, Lösungsmittel und Reaktionszeit auf die Ausbeute der 3-Alkenylierung von Tetronsäuren unter Mikrowellenbedingungen

Furandion	Äq. Salz	Temp.	Zeit	Lsm.	Ausbeute
 100	1.1	120 °C	60 min.	DCE	45 %
	1.1	120 °C	30 min.	DCE	48 %
	1.1	110 °C	30 min.	MeOH	–
	1.5	110 °C	15 min.	DCE	36 %
	2	120 °C	45 min.	THF	–
	2	120 °C	30 min.	DCE	50 %
	2	120 °C	15 min.	THF	29 %
	2	80 °C	10 min.	DCE	5 %
	2	90 °C	10 min.	THF	21 %
	2	120 °C	5 min.	THF	22 %
107	2	120 °C	45 min.	THF	–
	2	120 °C	45 min.	DCE	–
108	2	120 °C	5 min.	DCE	26 %

Die Verwendung eines Überschusses an Pyrrolidinium-tetrafluoroborat Salz hat keinen großen Einfluss auf die Ausbeuten. Diese liegen bei den Mikrowellenreaktionen auch nicht wesentlich höher als bei den konventionellen thermisch durchgeführten Reaktionen. Um das toxische DCE eventuell zu ersetzen, werden Versuche mit Methanol und THF durch-

geführt. In Methanol kann dabei keine Produktbildung beobachtet werden, in THF sind die Ausbeuten deutlich geringer.

Da die MLS-Mikrowellenreaktoren bauartbedingt nicht vollständig unter Schutzgas gesetzt werden können, tritt bei der Synthese von **100** Autoxidation mit Sauerstoffresten auf. Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel ist dieser Effekt sogar besonders stark. Durch geringfügigen Umbau eines Reaktorverschlusses kann dennoch erreicht werden, dass die Reaktoren in geschlossenem Zustand evakuierbar sind. Dadurch lassen sie sich vollständig unter Schutzgas setzen, wodurch die Autoxidation verhindert wird.

2.3.4 Photooxidation

Photooxidationen sind oft sehr empfindlich gegenüber Verunreinigungen. Speziell die Oxidation von 3-(3'-Methylbut-2'-yliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **101** reagiert empfindlich auf alkoholische Verunreinigungen des Lösungsmittels DCM⁴⁹⁾. Aus diesem Grund wird die Photooxidation zunächst mit durch direkte Kopplung synthetisiertem **101** getestet. Die Ausbeute an Endoperoxid **110** entspricht mit 57 % in etwa der der bisherigen Synthese. Die Unterschiede im Syntheseweg und daraus resultierende Verunreinigungen haben folglich keinen Effekt auf die Photooxidation.

Die Photooxidation von 5,5-Dimethyl-3-(3'-methylbut-2'-yliden)furan-2,4-dion **100** ergibt unter den Standardbedingungen mit 46 % eine etwas geringere Ausbeute an Endoperoxid **111**.

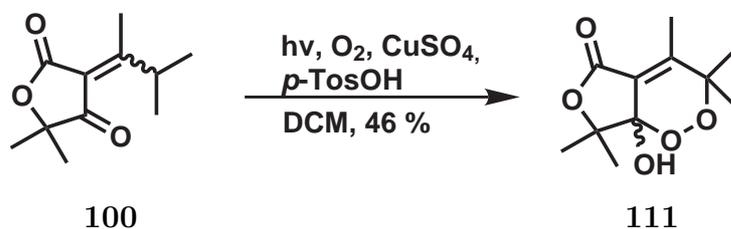


Abbildung 33: Photooxidation des Furandions **100**

Photooxidation der But-2'-yliden-Verbindung **98**, bei der im Vergleich zur Stammver-

bindung nur die Methylgruppe in 2'-Position fehlt, führt zu keiner Produktbildung. Bei längerer Bestrahlungszeit tritt allerdings Zersetzung des Eduktes auf (Abbildung 34).

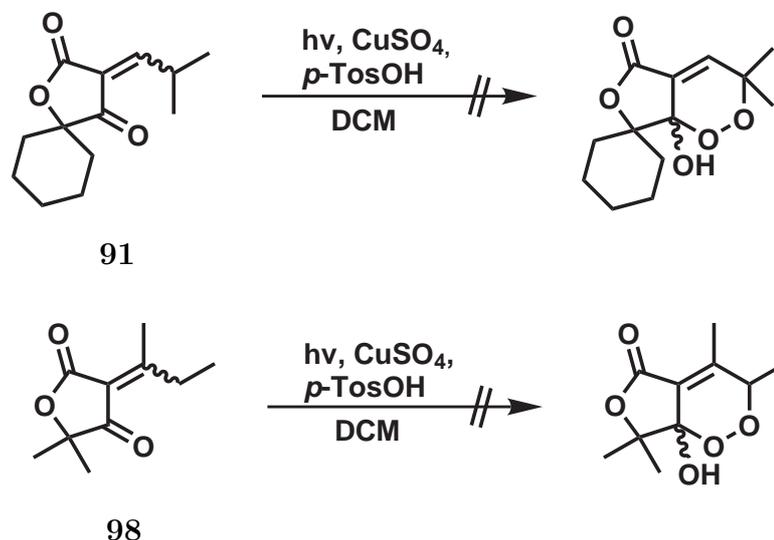
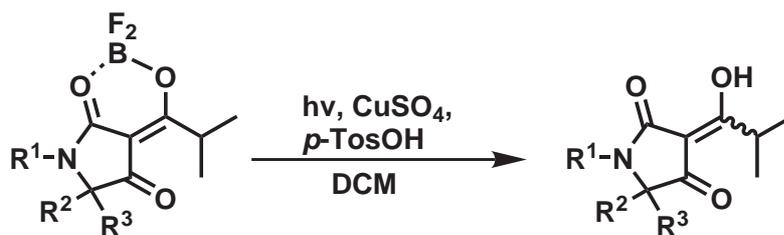


Abbildung 34: Photooxidation der Furandione **91** und **98**

Bei Bestrahlung der 2'-Methylpropyliden-Verbindung **91** bilden sich ebenfalls nur Zersetzungsprodukte. Allerdings bildet **91** im Gegensatz zu **98**, das in Lösung und an der Luft stabil ist, bereits im Dunklen in CDCl_3 -Lösung Umlagerungsprodukte. Die Photooxidation von 3-alkenylsubstituierten Furandionen funktioniert offenbar nur mit der 3'-Methylbut-2'-yliden-Seitenkette. Bei dieser Struktur der Seitenkette ist der 2'-Wasserstoff im $^1\text{H-NMR}$ mit 4.4 ppm ungewöhnlich weit tieffeldverschoben. Der Wasserstoff in **91** ist mit 3.87 ppm zwar ebenfalls relativ weit tieffeldverschoben; statt einer Endoperoxidierung findet bei dieser Substanz allerdings nur ein Zerfall in mindestens zwei Produkte statt, wobei das $^1\text{H-NMR}$ -Signal des 2'-Wasserstoffs verschwindet. Die Massenspektren zeigen, dass weder das Endoperoxid noch ein Hydroperoxid gebildet werden. Die beiden 2'-Wasserstoffe in **98** sind mit 3.0 ppm zwar ebenfalls etwas weiter tieffeldverschoben als zu erwarten wäre, trotzdem werden sie durch die Photooxidation nicht angegriffen. Dies kann auch auf die schwache Stabilisierung von Intermediaten durch die fehlende zweite Methylgruppe an dieser Position zurückzuführen sein.

Durch Belichtung der Tetramsäuren **112**, **113** und **114** soll überprüft werden, ob sich die

Photooxidation auch auf die strukturell verwandten Tetramsäuren anwenden lässt. Da die Seitenketten in 3-Position durch Acylierung nach einem Verfahren von Jones *et al.*⁶⁶⁾ an die 5-substituierten Tetramsäuren geknüpft werden, besitzen sie an 1'-Position statt einer Methylgruppe eine Hydroxyfunktion. Bei der Acylierung wird gleichzeitig ein BF₂-Rest an diese Hydroxygruppe und die Amidcarbonylgruppe des Ringes komplexiert. Belichtung dieser Chelatkomplexe führt allerdings weder unter den für **101** erfolgreich verwendeten Bedingungen (CuSO₄, *p*-Toluolsulfonsäure) noch unter Verwendung von Rose Bengale als Photosensibilisator zur Bildung der Endoperoxide, sondern lediglich zur Abspaltung der BF₂-Reste und Freisetzung der Tetramsäuren. Zusatz von *tert*-Butylhydroperoxid zum Reaktionsansatz führt bei **101** zur selektiven Bildung des 2'-Hydroperoxids⁴⁹⁾, bei Tetramsäure-BF₂-Komplexen unterdrückt es, selbst bei langen Bestrahlungszeiten von 30 h die Abspaltung der BF₂-Gruppe, führt aber nicht zur entsprechenden Peroxidbildung.



112, 113, 114

Nr.	R ¹	R ²	R ³
112	CH ₃	H	CH ₃
113	H	H	CHCH ₃ CH ₂ CH ₃
114	H		-(CH ₂) ₅ -

Abbildung 35: Photooxidation der Tetramate **112**, **113** und **114**

Durch dreistündiges Erhitzen in Methanol lassen sich die BF₂-Komplexe relativ einfach in die freien Tetramsäuren überführen. Photooxidation dieser Derivate unter den oben beschriebenen Bedingungen, führt allerdings ebenfalls nicht zur Bildung von Endoperoxiden. Die Substitution der Methylgruppe in 1'-Position durch eine Hydroxygruppe verhindert offensichtlich die Photooxidation, was mittlerweile durch weitere Arbeiten von Breyer

bestätigt wurde⁶⁷⁾.

Nishino *et al.* verwendeten Mn-Acetat in Eisessig zur Endoperoxidbildung mit strukturell verwandten Tetramaten, die synthetisch bedingt in 3-Position allerdings nur eine Carboxylgruppe tragen⁶⁸⁾. Analoge Versuche mit 3-unsubstituierter Tetramsäure **115** 3-Methylbut-2-enalkohol und Mn^{III}-Acetat bzw. **113** und Mn^{III}-Acetat ergeben allerdings keinen Umsatz.

2.3.5 Synthese des Endoperoxid-Bislactons (*1R,9S*)-**122**

Teilweise werden Medikamente als sogenannte Prodrugs mit Hilfe von Carriern in die Zielregion eines Organismus befördert. So wurden beispielsweise Antibiotika erfolgreich an Siderophore geknüpft, die von Bakterien dazu benutzt werden, Eisen aufzunehmen. Auf diese Weise werden die angeknüpften Antibiotika aktiv von den Bakterienzellen aufgenommen und in der Zelle freigesetzt⁶⁹⁾. Von Artemisinin **63** und verwandten Endoperoxiden ist bekannt, dass sie in plasmodiuminfizierten Erythrozyten stark angereichert werden⁷⁰⁾. Um diese Effekte ebenfalls ausnutzen zu können, wird in den Endoperoxiden eine funktionelle Gruppe benötigt, die am Ende der Synthese unter milden Bedingungen eine Verknüpfung mit einem anderen antiplasmodischen Stoff ermöglicht. Da eine Vielzahl an sehr milden Veresterungsmethoden existiert, scheint eine Säurefunktion besonders geeignet, zumal Ester und Amide im Innern von Zellen relativ leicht gespalten werden können.

Als Ausgangsmaterial dient die käuflich erhältliche (L)-Äpfelsäure (*L*)-**116**, die selektiv in 1-Position mit 3-Methylbut-2-enol verestert wird⁷¹⁾. Bei dieser zweistufigen Veresterung wird die Säure zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid zum gemischten Anhydrid umgesetzt, das, durch die Hydroxygruppe dirigiert, nur an der benachbarten Carboxylgruppe entstehen kann. Das gemischte Anhydrid reagiert in der zweiten Stufe mit dem Alkohol zum Monoester (*S*)-**117**. Die zweite Carboxylgruppe wird mittels DCC mit Trimethylsilylethanol (TMSE) verestert, da diese Schutzgruppe relativ stabil ist und sich am Ende der Synthese mittels TBAF unter sehr milden Bedingungen abspalten lässt. Der Alkohol wird dabei durch CuCl₂ katalysiert zunächst mit DCC umgesetzt, anschließend wird das Intermediat mit (*S*)-**117** zum Diester (*S*)-**118** umgesetzt. Der Ringschluss zum Tetronat

(*5S*)-119 erfolgt mit **11** unter Luftausschluss in trockenem THF, wobei der Zusatz von 20 mol% Benzoesäure zu einem ee von 94 % führt (vgl. Kapitel 2.5). Die anschließende Claisen-Conia-Retroconia-Umlagerung in absolutem Toluol ergibt 85 % des Furandions (*E/Z,5S*)-120 mit einem Z/E-Verhältnis von 1.1:1.

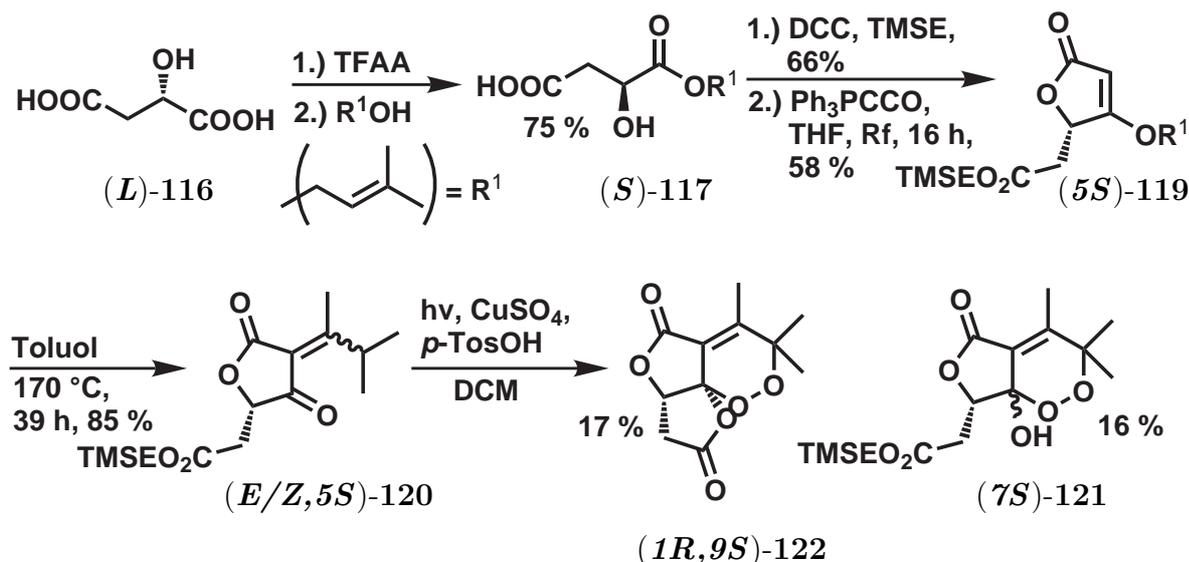


Abbildung 36: Synthese des Bislactonendoperoxids (*1R,9S*)-122

Die nachfolgende Photooxidation mit CuSO_4 und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysatoren ergibt zwei Hauptprodukte. Das polare Nebenprodukt ist der Endoperoxid-TMSE-Ester (*7S*)-121. Beim relativ unpolaren Hauptprodukt handelt es sich um das Bislacton (*1R,9S*)-122⁷²). Die Bildung dieses Produktes kommt durch die photolytische Abspaltung der TMSE-Schutzgruppe und Lactonisierung nach der Endoperoxidbildung zustande. Eine ähnliche photolytische Abspaltung einer TBDMS-Gruppe wurde von Snider ebenfalls beobachtet⁷³) und scheint für silylhaltige Schutzgruppen nicht ungewöhnlich zu sein. Die Entschützung des Endoperoxides (*7S*)-121 in wasserfreiem THF mit einem Überschuss an TBAF führt nach wässrigem Aufarbeiten ebenfalls zum Bislacton (*1R,9S*)-122. Dieses Bislacton ist im Vergleich zu Endoperoxiden mit freier Hydroxygruppe auch bei Raumtemperatur längere Zeit stabil.

2.3.6 Biologische Tests

Bei einem ersten Test, der im Tropeninstitut der Charité in Berlin an *P. falciparum* POW durchgeführt wurde, zeigten alle getesteten Endoperoxide antiplasmodische Aktivität. Vor allem die Wirkung von **110** war dabei fast identisch mit der von Artemisinin **63**⁷⁴). Die, mit Hilfe der direkten Kopplung synthetisierten Endoperoxide **110**, **111** und das Bis-lacton (**1R,9S**)-**122** wurden am Tropeninstitut der Universität Basel ebenfalls gegen *P. falciparum* getestet, zeigten dort aber keinerlei Wirkung gegen den Erreger. Um auszuschließen, dass Verunreinigungen aus den unterschiedlichen Synthesewegen das Ergebnis beeinflussen wurde ein weiterer Test mit herkömmlich synthetisiertem Endoperoxid **110** in Basel durchgeführt, der aber ebenfalls negativ verlief. Die Cytotoxizität von **111** wurde mittels MTT-Test an HL-60-Zellen mit einem IC₅₀ von 40 µmol und an 518AZ-Zellen mit einem IC₅₀ >50 µmol gemessen.

2.3.7 Zusammenfassung

Mit Hilfe ihrer Pyrrolidinium Salze lassen sich auch nicht aromatische Aldehyde und Ketone an Tetransäuren koppeln. Allerdings treten bei einfachen Ketonen wie Aceton, das säurekatalysiert leicht an Tetransäure geknüpft werden kann, Nebenreaktionen auf. Crotonaldehyd lässt sich mit Hilfe von Piperidin an Tetransäuren knüpfen, wobei, anders als bei Pyranonen, kein Ringschluss zu beobachten ist.

Die Photooxidation zu Endoperoxiden gelingt nur mit 3'-Methylbut-2'-yliden-Derivaten. Die 2'-Methylpropyliden-Verbindung **91** ist in Lösung instabil und zerfällt schon im Dunklen in zwei Hauptprodukte. Die But-2'-yliden-Verbindung **98** lässt sich ebenfalls nicht photooxidieren. Photooxidation von 3-acylierten Tetramsäure-BF₂-Komplexen führt zur Abspaltung des BF₂-Restes, nicht aber zur Bildung des Endoperoxides.

Bei der Synthese des Endoperoxides (**7S**)-**121**, welches in 7-Position eine TMSE-geschützte Carboxymethylfunktion trägt, kommt es bei der Photooxidation zur teilweisen Abspaltung der Schutzgruppe und zur Lactonisierung. Das dadurch entstandene Bis-lacton ist auch bei Raumtemperatur stabil.

Die biologischen Tests hinsichtlich antiplasmodischer Aktivität am Tropeninstitut der Universität Basel verliefen alle negativ.

2.4 Acylierung von Tetron- und Tetramsäuren

Für die Acylierung von Tetron- und Tetramsäuren stehen mehrere etablierte Verfahren zur Verfügung, zum Beispiel die Acylierung nach Jones *et al.*⁷⁶⁾ oder Yoshii *et al.*⁷⁷⁾. Diese Verfahren unterliegen allerdings gewissen Einschränkungen. So benötigt das Verfahren nach Jones BF_3 -Etherat als Lösungsmittel, was die Verwendung empfindlicher Säurechloride für die Acylierung ausschließt. Ein weiterer Nachteil ist, dass Tetramate in 1- und 5-Position funktionalisiert sein sollten.

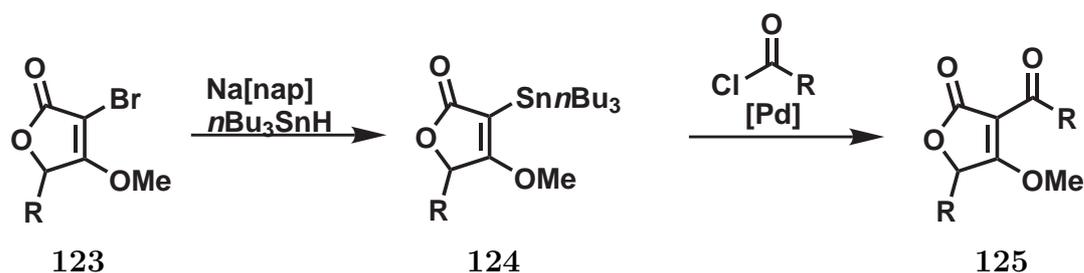


Abbildung 37: Synthese und Acylierung von Tributylzinn substituierter Tetronsäure **124** durch Stille-Kupplung⁷⁸⁾

Eine alternative Acylierungsmethode besteht darin, in 3-Bromtetronsäuren **123** zunächst eine Tributylzinngruppe einzuführen und das Produkt **124** via Stille-Kupplung mit Säurechlorid durch zu acylieren **125**⁷⁸⁾. Ein großer Nachteil dieser Synthese besteht in der Verwendung starker Base bei der Einführung der Tributylzinn-Gruppe (Abbildung 37). Ist die Tetronsäure in 5-Position einfach substituiert, kann das Stereozentrum dadurch leicht racemisieren.

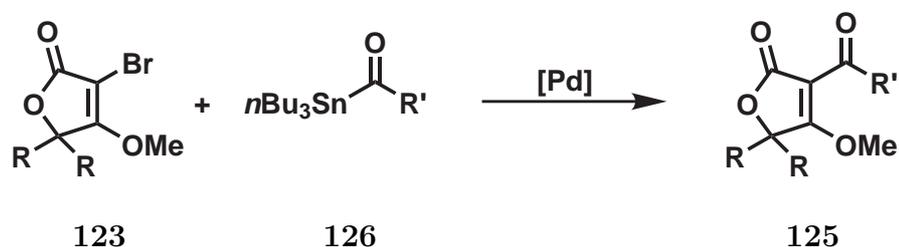


Abbildung 38: Geplante vereinfachte Stille-Kupplung zur Synthese von acylierten Tetronaten **125**

Eine wesentlich effizientere Acylierungsmethode besteht darin, die 3-Bromtetronsäure **123**

direkt für die Stille-Kupplung zu verwenden. Anstatt des Säurechlorids muss dann ein Acylstannan **126** eingesetzt werden.

2.4.1 Synthese von Acylstannanen

Aus der Literatur sind im Wesentlichen zwei Wege bekannt, Acylstannane **126** zu synthetisieren. Das Verfahren nach Quintard *et al.*⁷⁹⁾ geht von sterisch gehinderten Grignard-Verbindungen wie Cyclohexyl- **127** oder *tert*-Butylmagnesiumbromid aus. Diese werden zunächst äquimolar mit Bu_3SnH zum Bu_3SnMgBr **128** umgesetzt⁸⁰⁾, welches anschließend mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Alkylaldehyds zum Acylstannan **126** umgesetzt wird. Dabei dient ein Äquivalent Aldehyd als Oxidationsmittel (Abbildung 39).

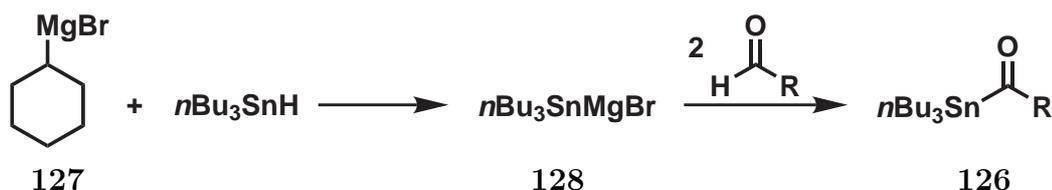


Abbildung 39: Synthese von Acylstannan via Grignard-Verbindungen

Ein großer Nachteil dieser Synthese ist allerdings, dass die AIBN-katalysierte radikalische Austauschreaktion zwischen Alkylgrignard und Bu_3SnH keine Alkylbromidreste toleriert und nur sehr unterschiedliche Ausbeuten liefert.

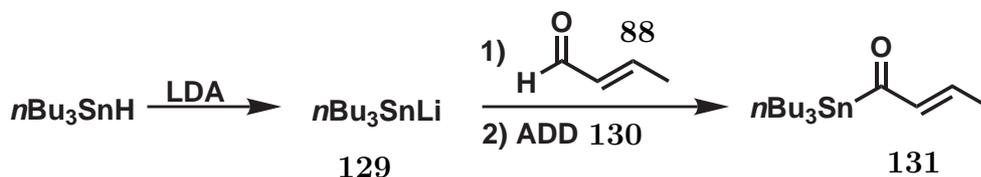


Abbildung 40: Synthese des Acylstannans **131** durch Addition des Zinns an den Aldehyd und anschließende Oxidation mittels ADD **130**⁸²⁾

Die zweite Syntheseroute für Acylstannane geht von Bu_3SnLi **129** aus, das leicht aus Bu_3SnH mit LDA bei 0 °C hergestellt werden kann⁸¹⁾ (Abbildung 40). Durch Umsetzung

2 SPEZIELLER TEIL

mit einem Äquivalent Crotonaldehyd **88** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließende Zugabe des Oxidationsmittels ADD (1,1'-Azodicarbonyldipiperidin) **130** erhält man nach Marshall *et al.*⁸²⁾ das gewünschte Acylstannan **131**.

Da Acylstannane sauerstoffempfindlich sind, wird sowohl die Synthese als auch die Aufreinigung vollständig unter Schutzgas durchgeführt⁸³⁾. Die Synthese über die Grignard-Verbindung führt allerdings nicht zum gewünschten Acylstannan, da die Bildung des Cyclohexylmagnesiumbromids **127** nicht quantitativ verläuft. Zusätzlich bilden sich größere Mengen des Wurtzschen Produktes. Dies führt dazu, dass die nachfolgenden Reaktionen nicht mehr stöchiometrisch verlaufen, vor allem die radikalische Austauschreaktion ist davon betroffen.

Bei der zweiten Methode wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst LDA durch langsames Zutropfen von *n*-BuLi zu einer Diisopropylamin-Lösung in trockenem THF erzeugt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Nach einer Viertelstunde wird Bu_3SnH ebenfalls tropfenweise hinzugefügt. Der Niederschlag löst sich unter Bildung einer leicht gelben Lösung auf. Die Reaktion wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und der zuvor getrocknete Crotonaldehyd **88**, in THF gelöst, zutropft. Das Oxidationsmittel ADD **130** kann nach einer Reaktionszeit von 5 Minuten als Feststoff zugegeben werden, gleichzeitig muss eine größere Menge THF zugefügt werden, um die Bildung eines zähen braunen Öls zu verhindern. Nach Zugabe des Oxidationsmittels wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für maximal eine Stunde gerührt. Bei längerer Reaktionszeit gehen die Ausbeuten drastisch zurück. Das Ausschütteln, Einengen und säulenchromatographische Aufreinigen wird ebenfalls unter Schutzgas durchgeführt. Da Acylstannane gelbe Öle sind, ist ihre Abtrennung von farblosem Nebenprodukt auf der Säule relativ einfach, dieses läuft bei der Synthese von Tri-*n*-butylstannyl-2-buten-1-on **131** in einer Cyclohexan-Diethylether-Mischung von 8:1 am weitesten voraus.

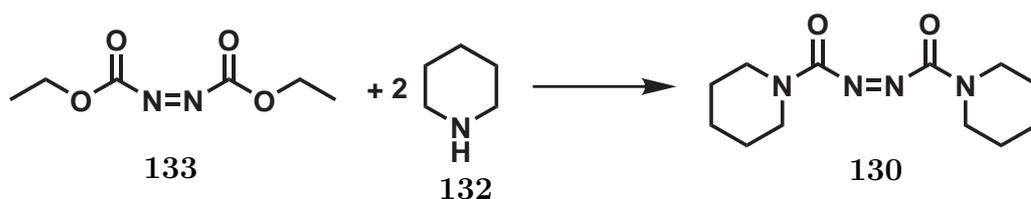


Abbildung 41: Synthese des Oxidationsmittels ADD **130**⁸⁴⁾

Da das für diese Synthese verwendete ADD **130** relativ teuer ist, kann es durch langsames Zutropfen einer Lösung von Piperidin **132** in Diethylether zu einer bei 0 °C gehaltenen Lösung von DEAD **133** in Ether relativ leicht selbst hergestellt werden⁸⁴⁾ (Abbildung 41). Das Produkt fällt in hellgelben Kristallen aus. Durch mehrmaliges Einengen der Reaktionslösung und Kristallisieren in Pentan/Diethylether kann die Ausbeute dabei deutlich erhöht werden.

2.4.2 Bromierung von Tetron- und Tetramsäuren

Für die Stille-Kupplung von Acylstannanen und Tetronsäuren müssen Letztere zunächst bromiert werden⁸⁵⁾. Dies ist allerdings nur möglich, wenn in 4-Position eine freie OH-Gruppe vorliegt. Die Doppelbindung von 4-O-benzyliertem Tetronat **134** wird selbst in der Hitze nicht von elementarem Brom angegriffen. Unsubstituierte Tetronsäure wie 5,5-Dimethyltetronsäuren **72** reagiert bei 0 °C unter Lichtausschluss mit Br₂ in Chloroform innerhalb von 15 Minuten (Abbildung 42). Wird die Reaktion bei Tageslicht durchgeführt, treten Nebenreaktionen auf und das Produkt **135** lässt sich nicht mehr aufreinigen. Durch seine starke Polarität kann **135** nicht säulenchromatographisch gereinigt werden. Vielmehr muss es aus Chloroform/Pentan-Mischungen fraktioniert kristallisiert werden.

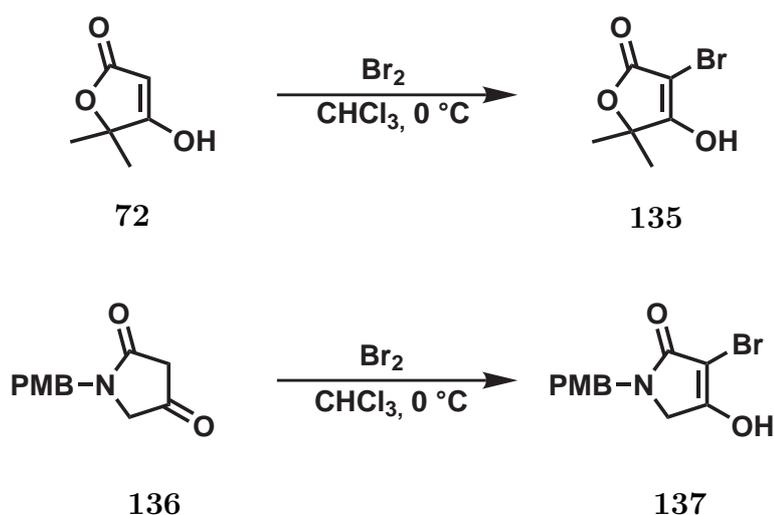


Abbildung 42: Synthese bromierter Tetron- und Tetramsäuren

Die N-PMB-geschützte Tetramsäure **136** lässt sich ebenfalls unter Lichtausschluss zu **137** bromieren. Für Tetramsäuren gilt ebenso wie für Tetronsäuren, dass 4-O-substituierte Derivate nicht reaktiv genug sind. Da **137** im Gegensatz zu bromierten Tetronsäuren in Chloroform gar nicht löslich ist, kann das Produkt sehr leicht durch Waschen mit Chloroform gereinigt werden.

Um zu verhindern, dass die reaktive Hydroxygruppe in 4-Position der 3-Bromtetronsäure **135** die Stille-Kupplung stört, wird diese verethert. Silylierung mit MSTFA gelingt erwartungsgemäß nicht. Eine Methylierung kann mit Trimethylsilyldiazomethan **138** in trockenem THF bei 30 °C zum Methylether **139** durchgeführt werden⁸⁶⁾. Die Zugabe geringer Mengen Methanol führt dabei zu deutlich höheren Ausbeuten. **138** hat den großen Vorteil, dass es gegenüber Diazomethan einfacher und sicherer zu handhaben ist, während die Reaktivität fast gleich ist.

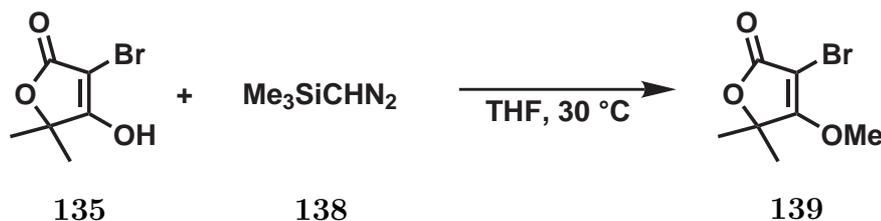
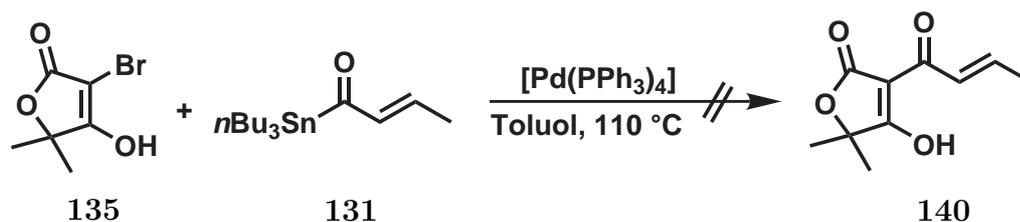


Abbildung 43: Methylierung der bromierten Tetronsäure **135**

2.4.3 Experimente zur Stille-Kupplung bromierter Tetronate

Stille-Kupplungen in 3-Position von Michael-Systemen sind im Gegensatz zu 2-Verknüpfungen in der Literatur häufig beschrieben⁸⁷⁾. Der Arbeitsgruppe von Fishwick⁸⁸⁾ gelang allerdings die Kopplung von Stannanen in 2-Position eines 1,2-Isothiazolin-3-ons, wobei dieses sterisch und elektronisch den Tetronsäuren relativ nahe kommt.

Aus diesem Grund wird versucht, die bromierten Tetronsäuren **135** bzw. **139** mit dem Acylstannan **131** unter den von Fishwick beschriebenen Bedingungen umzusetzen (Abbildung 44), wobei vor allem darauf geachtet werden muss, dass das Acylstannan langsam zur Reaktionslösung zugetropft wird, um eine mögliche Zerstörung des Katalysators durch zu hohe Stannan-Konzentrationen zu verhindern. Trotz mehrerer Versuche, Variation der

Abbildung 44: Stille-Kupplung von **135** bzw. **139** mit dem Acylstannan **131**

Reaktionszeit von 30 Minuten bis 16 Stunden, Verwendung von THF anstatt Toluol wegen der besseren Löslichkeit der Edukte und Austausch des $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalysators durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2PPh_3 kann das Kopplungsprodukt **140** nicht isoliert werden. Versuche mit dem 4-O-methylierten Tetronat **139** ergeben ebenfalls keine Kopplung.

2.4.4 Zusammenfassung

Die Synthese des Acylstannans **131** gelingt nur durch Deprotonierung von Bu_3SnH mit LDA, anschließende Kopplung an Aldehyd und Oxidation des Alkoholats mit ADD **130** zuverlässig.

In 4-Position ungeschützte Tetron- und Tetramsäuren lassen sich mit elementarem Brom unter Lichtausschluss in der Kälte schnell und einfach bromieren. Die Veretherung in 4-Position gelingt mit Trimethylsilyldiazomethan.

Eine Acylierung von Tetronsäuren ist durch Stille-Kupplung mit Acylstannanen unter den beschriebenen Bedingungen allerdings nicht möglich.

2.5 Stereochemische Untersuchungen von Tetronsäuren

Stereochemische Aspekte spielen bei der Chemie der Tetronsäuren eine eher untergeordnete Rolle. In vielen Naturstoffen ist das einzige potentiell stereogene Zentrum in 5-Position durch eine Alkyldengruppe substituiert, wie zum Beispiel bei Agglomerin A **141**⁸⁹⁾ oder der Vulpinsäure **2**. Bei der Carlosischen Säure **142** oder dem Fettsäurederivat **143**⁹⁰⁾ aus der karibischen Hornkoralle *Pterogorgia anceps* Pallas spielt die Stereochemie in 5-Position aber durchaus eine Rolle.

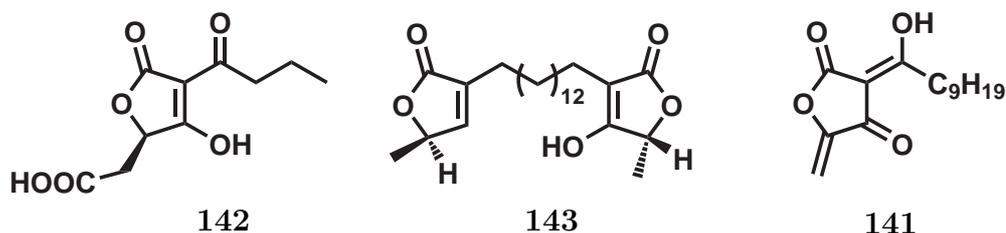


Abbildung 45: Naturstoffe **142** und **143** mit Stereozentrum in 5-Position des Tetronsäurerings und Agglomerin A **141** mit einer häufig zu findenden Doppelbindung

Der Wasserstoff der in 5-Position einfach substituierten Tetronsäuren ist relativ acide und kann durch Basen bei der Synthese des Tetronsäurerings leicht abgespalten werden, was zur Racemisierung des Stereozentrums führt und damit einige Ringschluss-Synthesen für die Naturstoffsynthese unbrauchbar macht. Die häufig verwendete Dieckmann-Kondensation¹⁵⁾ α -CH-acider Ketoester führt bei Verwendung zu starker Basen beispielsweise zu solcher Racemisierung in 5-Position (Abbildung 46).

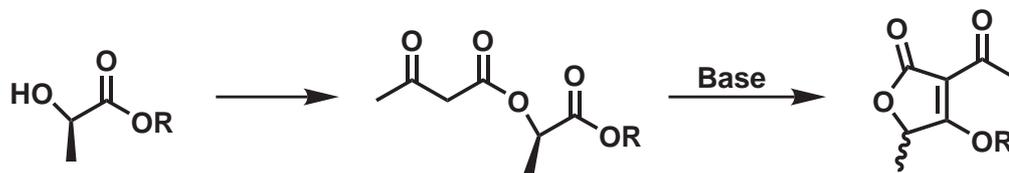


Abbildung 46: Tetrone-Synthese durch Dieckmann-Kondensation nach Lacey¹⁵⁾

Von einer ähnlichen Racemisierung bei der Ringschluss-Reaktion von Mandelsäureestern mit **11** berichtet Jonas Löffler⁹¹⁾, wobei er mechanistische Gründe für die Racemisierung anführt, ohne jedoch näher auf den Mechanismus einzugehen. In früheren Arbeiten wird

allerdings nur von teilweiser Racemisierung berichtet⁹²⁾.

Im Hinblick auf die Synthese HIV-aktiver Tetrensäurederivate mit Hilfe der Domino-Synthese-Sequenz (Kapitel 2.5) ist die stereochemische Analyse bzw. Kontrolle der Ringschluss-Reaktion von Interesse.

Zusätzlich wird bei der Claisen-Umlagerung ein Stereozentrum in 1'-Position der Seitenkette erzeugt. Eine enantioselektive Reaktionsführung an dieser Stelle hätte den Vorteil, dass gezielt enantiomerenreine Produkte hergestellt und pharmakologisch getestet werden können.

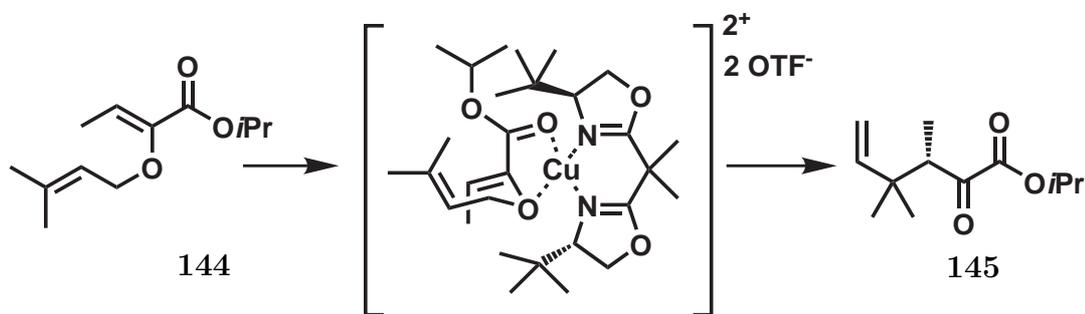


Abbildung 47: Katalytische asymmetrische Claisen-Umlagerung⁹⁵⁾

In der Literatur finden sich viele Beispiele für asymmetrische Claisen-Umlagerungen in Bezug auf *syn*- und *anti*-Produkte⁹³⁾. In einigen Umlagerungen werden chirale Auxiliare zur Induzierung stereochemischer Kontrolle benutzt⁹⁴⁾, es sind aber nur sehr wenige Reaktionen bekannt, bei denen die Umlagerung eines achiralen Allylvinylothers durch einen chiralen Katalysator enantioselektiv verläuft⁹⁵⁾. Bei der mit Kupfer-(II)-(bisoxazolin)-Komplex katalysierten Umlagerung eines 2-Alkoxy-carbonylallylvinylothers **144** entsteht je nach Stereokonfiguration des [box]-Liganden entweder das *R*- oder das *S*-Enantiomer des Produktes **145**. Entscheidend bei dieser Reaktion ist, wie in Abbildung 47 am Übergangszustand zu erkennen ist, dass sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Ethersauerstoffs eine Carboxylgruppe befindet. Sauerstoffe beider Gruppen bilden einen Chelatkomplex mit dem Kupfer, dessen Konfiguration durch die Konfiguration des [box]-Liganden bestimmt wird. Damit hängt die Konfiguration des Produktes **145** direkt von der Konfiguration des chiralen Liganden ab.

2.5.1 Synthese chiraler Tetronate durch Additions-intra-Wittig-Reaktion

Zur Untersuchung des Stereozentrums in 5-Position wird zunächst ein Analyseverfahren benötigt. Mit Hilfe von Shift-Reagenzien ist durch NMR-Analyse allerdings keine Aufspaltung zu beobachten. Selbst das Diastereomergemisch des (*5RS,1'RS*)-3-(1'-Phenylprop-2-enyl)-5-phenyltetronats (***5RS,1'RS***)-146 ergibt keine integrierbare Aufspaltung. HPLC-Trennungen auf den chiralen Phasen Grom-Chiral-DNBPG1 und Chiraspher (Hibar) führen ebenfalls nicht zur Auftrennung. Eine permethylierte β -Cyclodextrin-Phase trennt racemischen (*E*)-Mandelsäurecinnamylester (***RS,E***)-147 und (*5RS*)-4-O-(*E*)-Cinnamyl-5-Phenyltetronat (***5RS,E***)-148 basisliniengetrennt in beide Enantiomere (Abbildung 48), nicht aber (*5RS*)-4-O-(*E*)-Cinnamyl-5-Benzyltetronat (***5RS,E***)-149 und (*5RS*)-4-O-(*E*)-Cinnamyl-5-Methyltetronsäure (***5RS,E***)-150. Auch auf einer unmodifizierten Cyclodextrin-Phase ist keine Enantiomerentrennung der Tetronate (***5RS,E***)-149 und (***5RS,E***)-150 zu beobachten. Solche spezifischen Anforderungen an die Struktur der zu trennenden Substrate, vor allem die unmittelbare Nachbarschaft eines Phenylringes zum Stereozentrum sind für Cyclodextrine aber durchaus üblich⁹⁶).

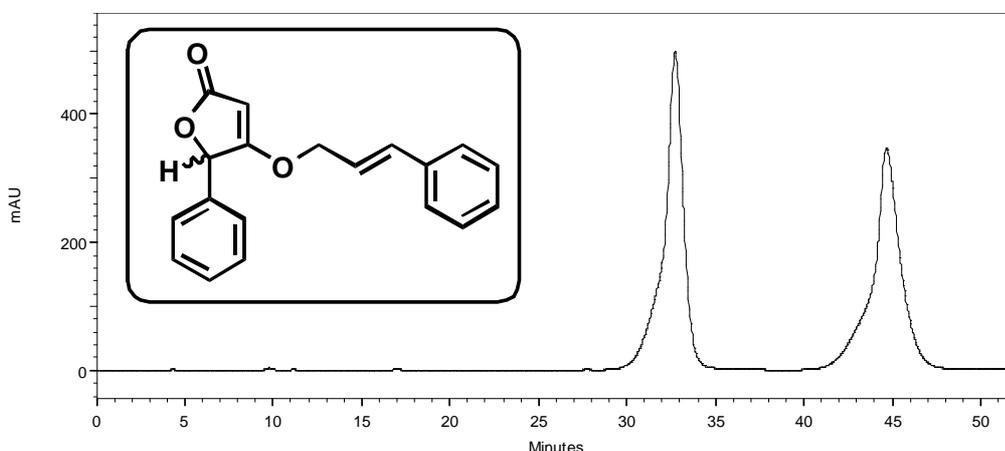


Abbildung 48: HPLC-Chromatogramm von racemischem (*5RS*)-4-O-(*E*)-Cinnamyl-5-phenyltetronat (***5RS,E***)-148. (β -Cyclodextrin-PM (Macherey-Nagel), MeOH : 0.3 % TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 251 nm)

Die Additions-intra-Wittig-Reaktion optisch reinen (*S,E*)-Mandelsäurecinnamylesters (***S,E***)-147 führt unter Standard-Reaktionsbedingungen in THF mit katalytischer Menge Benzoesäure und Rückfluss zur vollständigen Racemisierung des Stereozentrums (Abbil-

dung 49). Diese Racemisierung kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann der Mechanismus der Wittig-Reaktion bei α -monosubstituierten Estern anders verlaufen als bei α -disubstituierten. Zum anderen können Spuren von Basen in der Hitze zur Racemisierung führen. Die Basen stammen dabei aus der Synthese von **11** und wurden beim letzten Waschschrift des kristallinen Produktes **11** durch Diethylether nicht vollständig herausgelöst. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass überschüssiges **11** selbst als Nukleophil während der Reaktion das Stereozentrum in 5-Position der Produkte racemisiert.

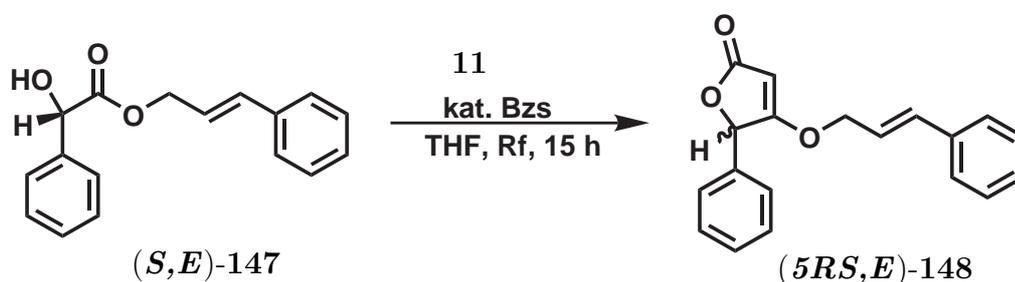


Abbildung 49: Das Stereozentrum in enantiomerenreinem (S,E) -Mandelsäurecinnamylester (S,E) -147 wird bei der Standard- Tetronatsynthese mit Hilfe von **11** racemisiert

Um zu prüfen, ob die Racemisierung durch Basen bedingt ist, werden beide Einzelschritte der Ringschluss-Reaktion getrennt durchgeführt. **11** wird zunächst in THF bei Raumtemperatur gelöst und vor der Zugabe des (S,E) -Mandelsäurecinnamylesters (S,E) -147 mit so viel Benzoesäure versetzt, bis der pH-Wert der Lösung neutral ist. Nach 1.5 Stunden Reaktionszeit wird der Ansatz in der Kälte im Vakuum eingengt und das entstandene Esterylid (S,E) -151 säulenchromatographisch über desaktiviertem Kieselgel gereinigt. (S,E) -151 lässt sich allerdings nicht via HPLC analysieren.

Die Wittig-Reaktion zum Tetronat findet dann unter Standard-Bedingungen in THF unter Rückfluss statt. Eine Analyse des Produktes mittels chiraler HPLC ergibt einen Enantiomerenüberschuss an $(5S)$ -148 von rund 89 %. Für die Racemisierung α -monosubstituierter Ester ist also kein besonderer Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion verantwortlich, Reste von Basen deprotonieren das Tetronat während der Reaktion in der Wärme.

Wird die Reaktion mit (S,E) -Phenylmilchsäurecinnamylester (S,E) -152 ohne Aufarbeitung des Esterylids mit 0.5 Äquivalenten Benzoesäure zur Neutralisation von Basen bei

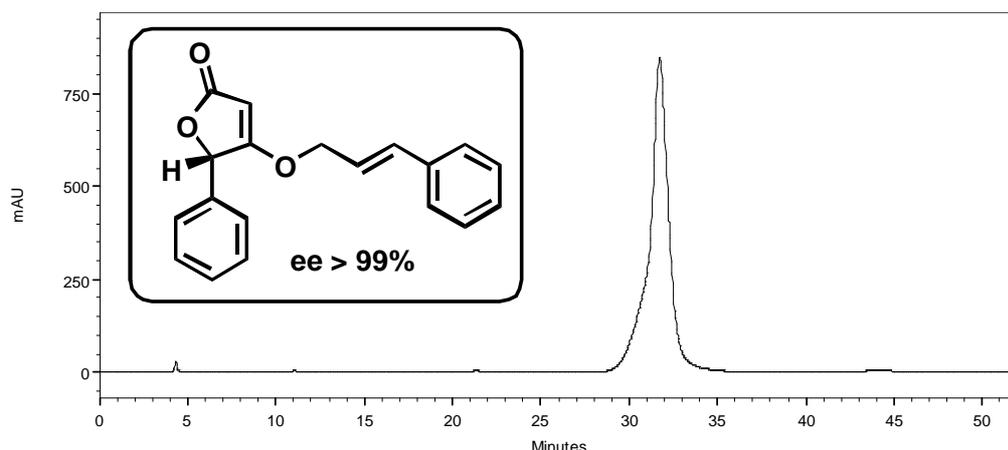
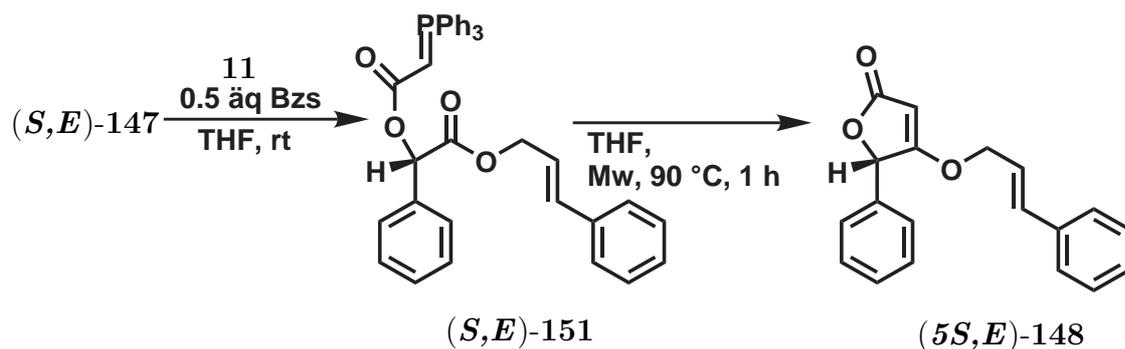


Abbildung 50: Optimierte Synthese von (*5S*)-4-*O*-(*E*)-Cinnamyl-5-Phenyltetronat (***5S,E***-148 durch zweistufige Additions- und Wittig-Reaktion. HPLC-Chromatogramm: (***5S,E***-148 mit einem Enantiomerenüberschuss größer 99 %. (β -Cyclodextrin-PM (Macherey-Nagel), MeOH : 0.3 % TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 251 nm)

110 °C in der CEM-Mikrowelle durchgeführt, beträgt der, aus den Drehwerten berechnete, Enantiomerenüberschuss des Produktes (***S,E***-149 nur 33 %, während bei Aufreinigung des Zwischenproduktes keine Racemisierung auftritt. Da die Menge an basischer Verunreinigung in **11** nicht mehr als 0.5 Äquivalente beträgt, ist höchstwahrscheinlich **11** selbst für die Deprotonierung verantwortlich. Diese tritt allerdings nur in der Hitze auf, da ein Überschuss an **11** bei der Additionsreaktion bei Raumtemperatur nicht zur Racemisierung führt.

Verschiedene Experimente mit unterschiedlichen Äquivalenten Benzoesäure und (***S,E***-147 zeigen, dass bei Verwendung von 0.5 Äquivalenten der Enantiomerenüberschuss an (***5S,E***-148 mit 97 % am höchsten ist. Bei Verwendung von 0.75 Äquivalenten fällt er

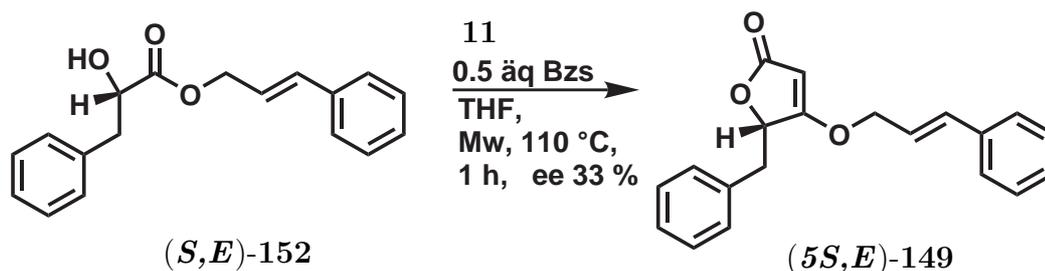


Abbildung 51: Das Stereozentrum in enantiomerenreinem (*S,E*)-Phenylmilchsäurecinnamylester (*S,E*)-152 wird bei der Tetronatsynthese ohne Aufreinigung der Zwischenstufe teilweise racemisiert.

auf 86 %. Vergleicht man die Enantiomerenüberschüsse einer Reaktion mit (*S,E*)-147, bei der ein Teil des gereinigten Esterylids für 1 Stunde bei 90 °C in der CEM-Mikrowelle bestrahlt und der andere für 15 Stunden konventionell erhitzt wird, zeigt sich, dass durch die verkürzte Reaktionszeit in der Mikrowelle der Enantiomerenüberschuss von (*5S,E*)-148 mit über 99 % geringfügig höher liegt als der der konventionell erhitzten Reaktion mit 98 % (Abbildung 50).

Die Ausbeuten bei dieser zweistufigen Synthese-Sequenz liegen deutlich unter denen der Eintopf-Reaktion. Eine längere Reaktionszeit zur Bildung des Esterylids bringt allerdings nur bedingt Verbesserung. Die Aktivierung von **11** durch die stärkere Anissäure führt zu keiner Ausbeutesteigerung. Im ^{31}P -NMR der Reaktionsansätze in THF sind dabei neben den Signalen von (*S,E*)-151 bei 17 und 19 ppm immer starke Signale bei 22 ppm zu beobachten, die auf salzartige Nebenprodukte hindeuten⁹⁷). Wird **11** zusammen mit dem Ester (*S,E*)-147 ohne Benzoessäure in THF gelöst, tritt bei Raumtemperatur selbst nach Stunden keine Bildung des Esterylids (*S,E*)-151 auf. Nach Zugabe der Säure ist das Signal von **11** bei 5 ppm allerdings verschwunden und die Signale von (*S,E*)-151 und die der Salze sind zu beobachten. Die Durchführung der Reaktion bei tiefer Temperatur ergibt, dass nach der Säurezugabe ebenfalls kein Signal von **11** mehr zu beobachten ist. Offensichtlich ist die Reaktionsgeschwindigkeit von **11** in Gegenwart größerer Mengen von Säure sehr hoch, so dass die Addition an Hydroxygruppen und die Dimerisierung in Konkurrenz treten.

Die Deprotonierung von (*5S,E*)-148 ist aufgrund der Stabilisierung des entstehenden Anions durch den benachbarten Phenylring gegenüber aliphatisch substituierten Tetronaten

besonders begünstigt. Die Enantiomerenüberschüsse bei zweistufiger Reaktionsführung mit diesem empfindlichen Tetronat liegen trotzdem bei 97 - 99 %. Aufgrund dessen sollte das Stereozentrum in 5-Position gerade bei weniger empfindlichen Tetronsäuren, die nicht so leicht deprotonieren, besser erhalten bleiben. Dies macht die Additions-intra-Wittig-Reaktion auch für die Synthese chiraler Naturstoffe geeignet, zumal die an sich enantioselektive Blaise-Reaktion bei der Synthese von (**5*S*,*E***)-**148** nur einen Enantiomerenüberschuss von 91 % ergibt¹⁷).

2.5.2 Stereochemische Aspekte der Claisen-Umlagerung von 4-O-Cinnamyl-Tetronaten

Die Struktur der 4-O-(*E*)-Cinnamyl-Tetronsäure (***E***)-**153** ist der von **144** entfernt verwandt. Die Estergruppe befindet sich allerdings in β -Position zum Ethersauerstoff und ist zusätzlich durch den Lactonring planar zur vinyllischen Doppelbindung fixiert. Bei Testreaktionen in DCM und Acetonitril mit 10 bzw. 25 mol% chiraalem Kupfer-(II)-(bisoxazolin)-Komplex unter Rückfluss und in der Mikrowelle ist allerdings keine Claisen-Umlagerung zu beobachten.

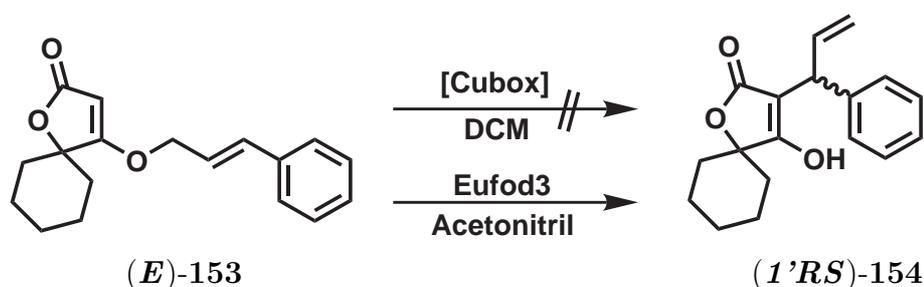


Abbildung 52: Versuche zur asymmetrischen-Claisen Umlagerung achiraler Tetronsäure (***E***)-**153**

Experimente mit EuFod₃ ergeben bei HPLC-Analyse auf der permethylierten Cyclodextrin-Phase, dass das Claisen-Produkt (***1'RS***)-**154** nach wie vor als Racemat vorliegt. Der Umstand, dass die Estergruppe in (***E***)-**153** nicht senkrecht zur Ebene des Übergangszustandes liegt, ist scheinbar entscheidend dafür, dass das Metall nicht an das Edukt komplexieren kann und die Reaktion nicht durch den chiralen Komplex steuerbar ist.

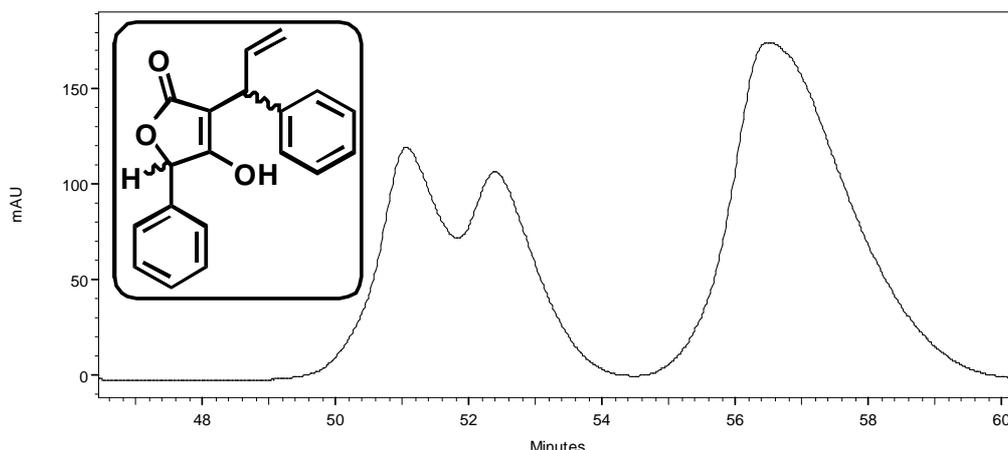


Abbildung 53: Auftrennung von drei der vier Isomeren von (**5RS,1'RS**)-**146**. (Cyclobond-1- β (Astec), MeOH : 0.3 % TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 262 nm)

Die Analyse der Umlagerungsprodukte von (**5RS,E**)-**148** und (**5S,E**)-**148** auf der unmodifizierten Cyclodextrin-Phase zeigen, dass die Claisen-Umlagerung zwar stereochemisch nicht intermolekular beeinflussbar ist, wohl aber intramolekular.

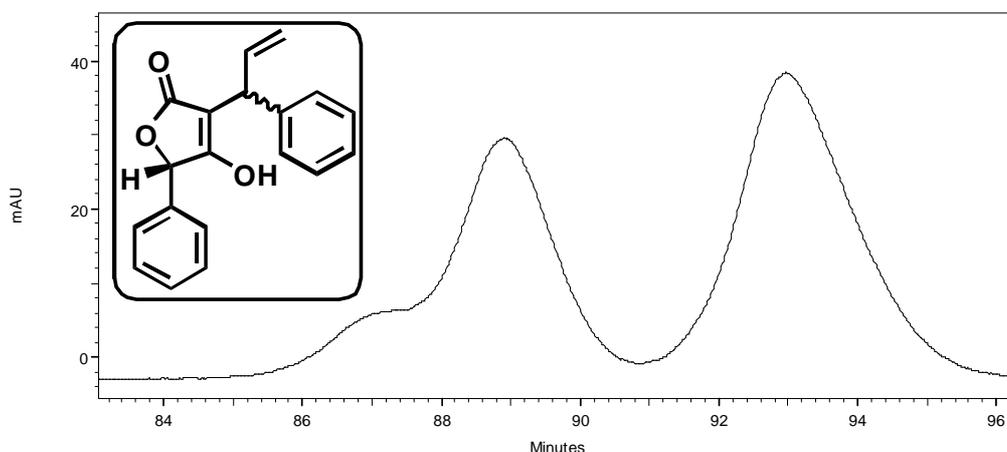


Abbildung 54: Auftrennung der Isomere von (**5S,1'RS**)-**146**, wobei der Enantiomerenüberschuss in 5-Position im Edukt zur Verdeutlichung der Peaks 89 % beträgt. (Cyclobond-1- β (Astec), MeOH : 0.1 % TEAA pH 4.5 50:50, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 262 nm)

Wie in Abbildung 53 deutlich zu erkennen ist, ist das Enantiomeren- und Diastereomeren-Verhältnis der Produkte (**5RS,1'RS**)-**146** bei der Umlagerung von (**5RS**)-**148** nicht 1:1:1:1. Das Verhältnis der Diastereomerenpaare zueinander beträgt etwa 2:3. Das Diastereomer, das in geringerer Menge vorliegt, ist zusätzlich im Verhältnis 1:1 in seine Enan-

tiomere aufgetrennt. Das 2:3-Verhältnis betrifft folglich das durch die Claisen-Umlagerung neu entstandene Stereozentrum in 1'-Position des Produktes, wobei sich das in größerer Menge vorliegende Diastereomer nicht in sein Enantiomerenpaar auf trennt.

Eine Zuordnung der Peaks zu einzelnen Isomeren ist durch Vergleich des Spektrums mit dem der Umlagerung von (**5S,E**)-148 möglich (Abbildung 54), wobei der Enantiomerenüberschuss im Edukt zur Verdeutlichung der Peaks nur 89 % beträgt. Der erste Peak ist hierin deutlich kleiner und entspricht somit einem (**5R**)-Isomer.

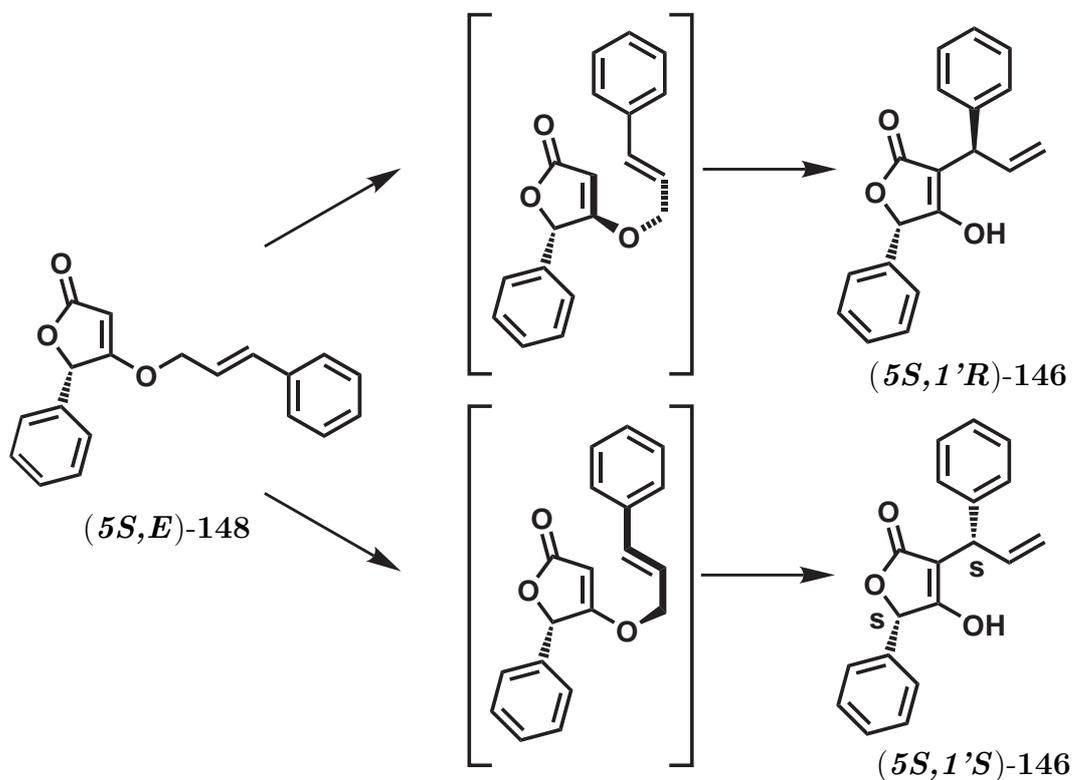


Abbildung 55: Übergangszustände bei der Claisen-Umlagerung von (**5S,E**)-148

Die wahrscheinliche Zuordnung des 1'-Stereozentrums ergibt sich aus der Betrachtung des Übergangszustandes der Umlagerung in Abbildung 55. Befinden sich der Phenylring und der 3-Phenylprop-2enylrest auf der gleichen Seite des Tetronsäurerings, kann es zu sterischer Abstoßung kommen. Somit bilden sich vermutlich bevorzugt die (*S,S*)- und (*R,R*)-Isomere, die dementsprechend dem größten Peak in den Chromatogrammen entsprechen.

Betrachtet man die Claisen-Umlagerung von (**5S,E**)-149, zeigen die Chromatogramme in

Abbildung 56, dass die Diastereomere des Claisen-Produktes (**5*S*,1'*RS***)-**155** im Verhältnis 1:1.8 entstehen. Eine Enantiomerenauftrennung ist allerdings weder auf der permethylierten noch auf der unmodifizierten Cyclodextrin-Phase möglich. Der sterisch noch anspruchsvollere Benzylsubstituent verschiebt das (*R,S*)-Verhältnis in 1'-Position bei dieser Umlagerung also noch stärker. Die gegenseitige Beeinflussung benachbarter Stereozentren ist zwar sehr häufig zu beobachten, aber eine dirigierende Wirkung über drei Bindungen hinweg ist in der Regel nicht so stark wie im vorliegenden Fall.

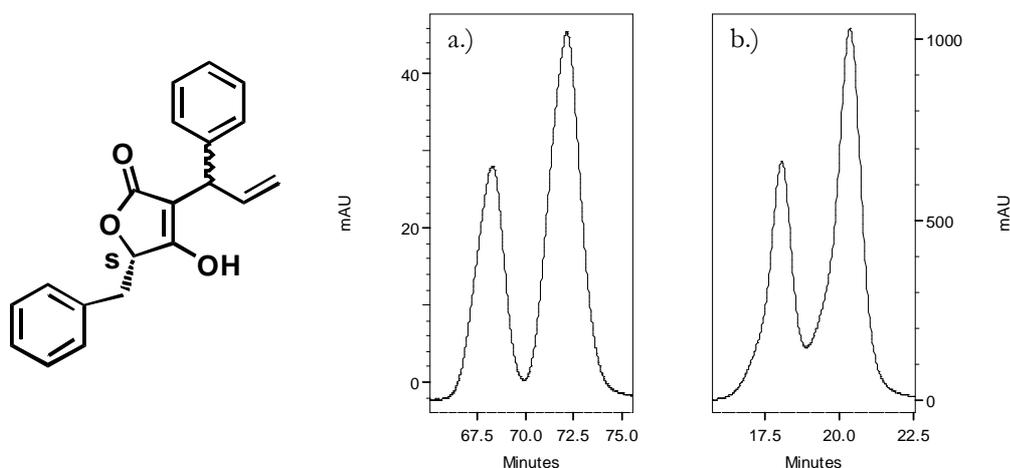


Abbildung 56: Diastereomerentrennung von (**5*S*,1'*RS***)-**155**. (a.) Cyclobond-1- β (Astec), MeOH : 0.1 % TEAA pH 4.0 50:50, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 262 nm); b.) β -Cyclodextrin-PM (Macherey-Nagel), MeOH : 0.3 % TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 ml/min., 10 μ g, 262 nm)

2.5.3 Zusammenfassung

Die Enantiomerentrennung racemischer Tetronate mittels HPLC ist auf Cyclodextrin-Phasen möglich, wobei diese erwartungsgemäß wenig tolerant bezüglich der chemischen Umgebung um das Stereozentrum herum sind. Eine asymmetrische Claisen-Umlagerung durch chirale Katalysatoren ist bei Tetronaten nicht möglich, allerdings wird die Umlagerung von Substituenten in 5-Position relativ stark beeinflusst.

Die Racemisierung von Stereozentren in 5-Position bei der Synthese von Tetronaten durch die Additions-intra-Wittig-Reaktion hat keine mechanistischen Ursachen, sondern wird alleine durch Basen, vermutlich sogar **11** selbst, in der Hitze verursacht. Durch geeigne-

te Reaktionsführung, vor allem Aufarbeitung des im ersten Reaktionsschritt entstandenen Esterylids, kann die Racemisierung fast vollständig unterdrückt werden. Das sehr racemisierungsempfindliche Tetronat (**5*S,E***)-**148** ist auf diese Weise mit Enantiomenüberschüssen von 97 bis 99 % darstellbar, was die Additions-Reaktion gefolgt von einer intra-Wittig-Reaktion auch für die Synthese empfindlicher Naturstoffe geeignet macht⁹⁸).

2.6 Synthese HIV-I-Protease inhibierender Tetronsäure-Derivate

2.6.1 Einleitung

Da eine Infektion mit dem HI-Virus trotz erster medikamentöser Behandlungserfolge noch immer unheilbar ist und sich das Virus trotz Aufklärungskampagnen in den letzten Jahren wieder verstärkt weiterverbreitet, ist die Suche nach neuen Wirkstoffen nach wie vor von großem Interesse, zumal ein einzelner Wirkstoff aufgrund der hohen Mutationsrate des Virus oft sehr schnell zu Resistenz führt.

Ein pharmakologisches Ziel ist dabei die HIV-I-Protease, mit ca. 21 kDa eines der kleinsten bekannten Enzyme, dessen Struktur aufgrund seiner Kompaktheit sehr gut untersucht ist. Es ist ein Homodimer aus jeweils 99 Aminosäuren und gehört zur Familie der Aspartatproteasen. Seine Aufgabe im Lebenszyklus des Virus besteht darin, das sogenannte Vorläuferprotein in die funktionellen Proteine des Virus zu spalten, aus denen neue Viren zusammengesetzt werden. Eine Blockade dieses Enzyms verhindert also die Produktion neuer Viren in der befallenen Zelle.

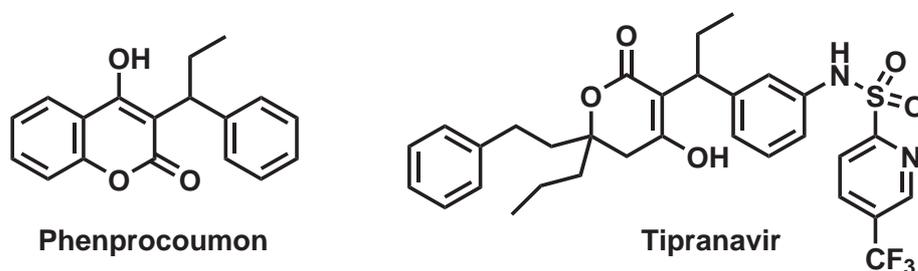


Abbildung 57: Nichtpeptidische HIV-I-Protease-Inhibitoren der zweiten Generation

Die ersten Wirkstoffe die dieses Enzym hemmen waren dementsprechend kurze Peptide, bzw. Peptidanaloga, welche die Erkennungssequenz des Enzyms imitieren, sich aber nicht spalten ließen bzw. bei der Spaltung kovalent ins aktive Zentrum binden. Diese Wirkstoffe haben allerdings den entscheidenden Nachteil, dass sie sehr schnell von Cytochrom-P450 in der Leber abgebaut werden. Anfang der 90er Jahre wurden Coumarin- und 4-Hydroxypyranon-Derivate sowie ihre Tetronsäureanaloga als nichtpeptidische HIV-I-Protease-Inhibitoren entdeckt. Ausgehend von Phenprocoumon erfolgte eine Optimier-

ung der Struktur in Bezug auf die Wirkung⁹⁹). Ende 2005 kam mit Tipranavir das erste Medikament dieser zweiten Wirkstoff-Generation auf den Markt, das allerdings erhebliche Nebenwirkungen aufweist.

Aufgrund der Ringgröße passt der Tetronsäurering sogar besser ins aktive Zentrum des Enzyms. Neben dem Heterocyclus ist allerdings vor allem die Seitenkette für die Wechselwirkung mit dem aktiven Zentrum verantwortlich, wie in Abbildung 58 anhand eines Tetronats **156** dargestellt. Der Arylring am Schwefel des Sulfonamides legt sich in die S3-Tasche des Enzyms, der Phenylring am Stickstoff in die S2-Tasche. Dieser muss *meta*-substituiert sein. Der Sauerstoff des Sulfons bindet an Asp-30b. Die Cyclopropylgruppe passt besser als eine Isopropyl-, Ethyl- oder Vinylgruppe in die S1-Tasche. Die Seitenkette muss in 3-Position des Tetronsäurerings stehen, außerdem darf der Sauerstoff in 4-Position nicht substituiert sein, da dieser an zwei Aspartate, Asp-25a und Asp-25b, komplexiert. Die Carbonylgruppe wechselwirkt mit Ile-50b, dessen Abstand zu den Aspartaten die optimale Ringgröße festlegt. Substituenten in 5-Position binden zwar in die S1'- und S2'-Tasche, unterliegen aber scheinbar keinen so großen räumlichen Restriktionen wie der übrige Teil des Moleküls¹⁰⁰).

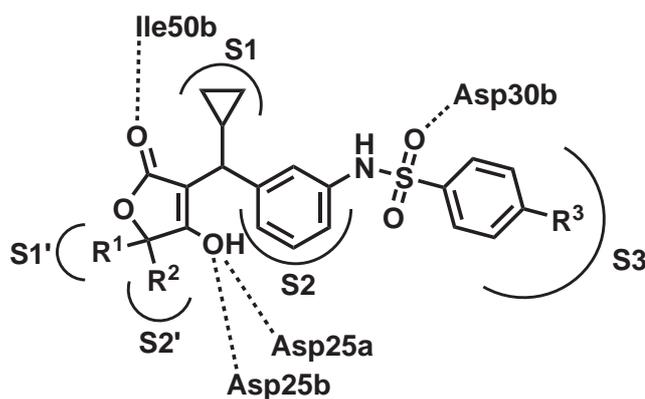


Abbildung 58: Wechselwirkung zwischen HIV-I-Protease und 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-arylsulfonanilino)methyl]tetronsäuren-Derivaten **156**

2.6.2 Bisherige Synthese

Die Synthese von 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-arylsulfonanilino)methyl]tetronsäuren-Derivaten **156** ist im Wesentlichen mit zwei Patenten beschrieben^{54) 101)}. Anders als bei 4-Hydroxypyranonen kann die Seitenkette nicht als fertiger Baustein an den Heterocyclus geknüpft werden¹⁰²⁾, da Tetronsäuren in Bezug auf 3-Alkylierungen gewissen Einschränkungen unterliegen (vgl. Kapitel 2.2). Die Tetronsäure **157** wird zunächst mit 3-Nitrozimtaldehyd alkenyliert **158**, wobei die im Patent⁵⁴⁾ beschriebenen Synthesebedingungen falsch sind. Anschließend wird der Cyclopropylring durch Grignardreaktion an den elektrophilen 1'-Doppelbindungskohlenstoff addiert **159**. Zum Schluss erfolgt die Reduktion und Sulfonierung der Nitrogruppe.

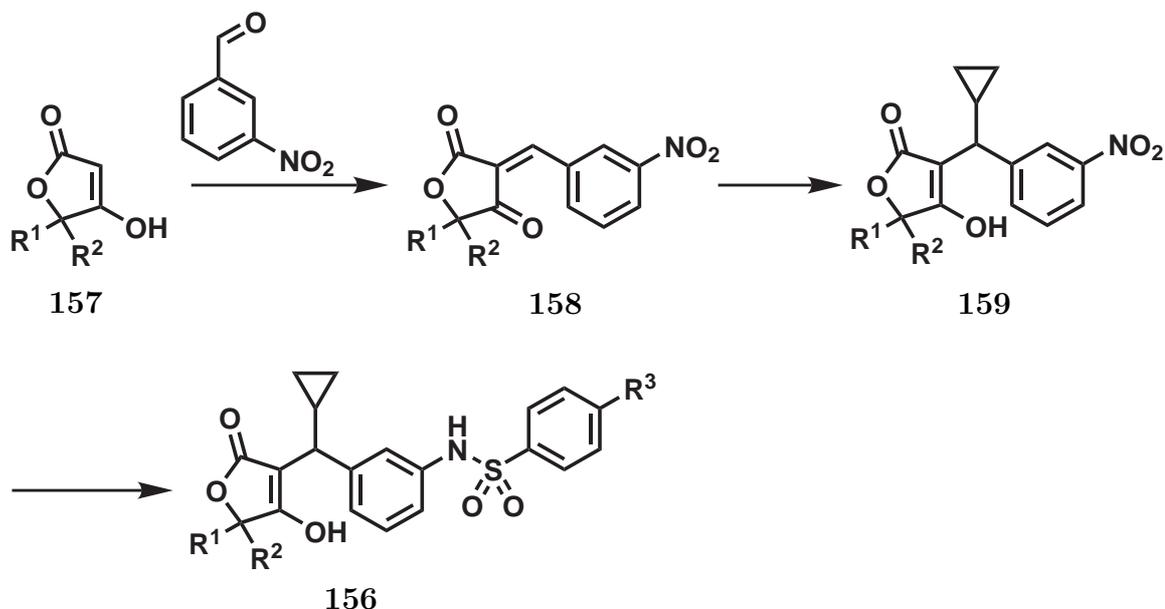


Abbildung 59: Synthese von HIV-Protease-Inhibitoren **156** nach Crusciel *et al.*⁵⁴⁾

2.6.3 Geplante Synthese von HIV-I-Protease-Inhibitoren **156**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich Modellsubstanzen von **156** aus α -Hydroxy-nitrocinnamylestern bzw. α -Hydroxy-cinnamylestern **160** via Domino-Reaktion mit **11** effizient synthetisieren lassen. Speziell die Cyclopropanierung von 3-[1'-

Arylprop-2'-enyl]-tetronsäure-Derivaten **161** zu **162** wird zunächst an unsubstituiertem **161** getestet, um zu zeigen, dass die Reaktion mit Tetronsäuren durchführbar ist. Die einzelnen Reaktionsschritte müssen eventuell durch Einsatz mikrowellengestützter Synthesen optimiert werden.

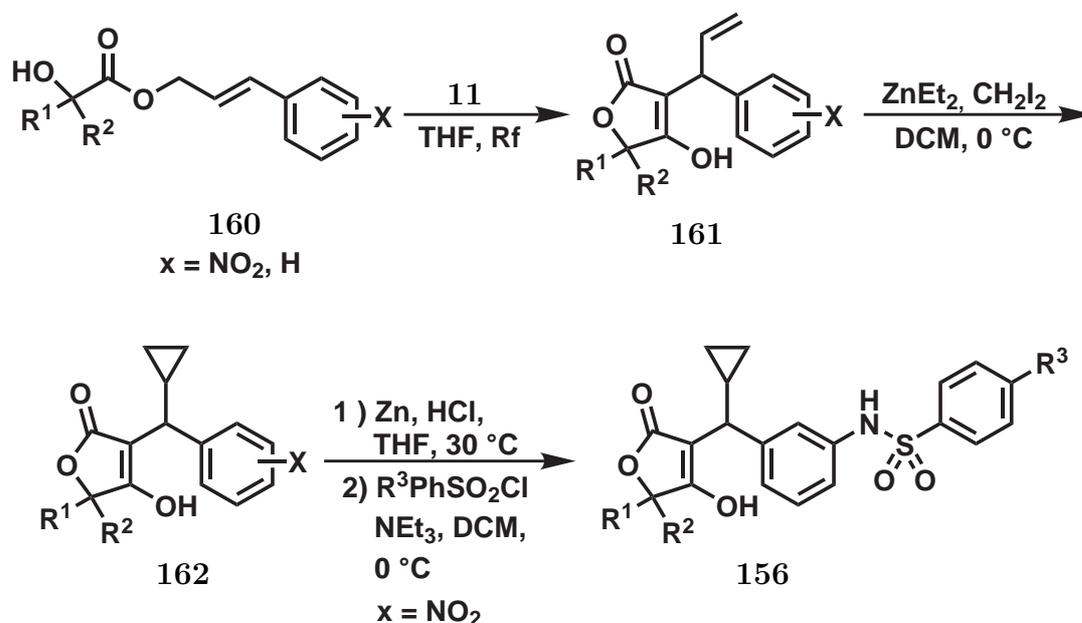


Abbildung 60: Geplante Synthese von HIV-I-Protease-Inhibitoren **156** bzw. Modellsubstanzen

2.6.4 Wege zur Synthese 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-arylsulfonanilino)methyl]-tetronsäuren **156**

Die Synthese von NO_2 -substituierten Tetronsäurederivaten ist im Gegensatz zur Synthese ihrer unsubstituierten oder halogenhaltigen Analoga mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. So lässt sich α -Hydroxycyclohexancarbonsäure-*p*-nitrocinnamylester **163** weder mit Hilfe des Mitsunobu-Protokolls¹⁰³⁾ noch durch DCC¹⁰⁴⁾ aus α -Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** und *p*-Nitrozimtalkohol **164** herstellen, nur die Synthese über *p*-Nitrocinnamylbromid **165** funktioniert. Die anschließende Additions-intra-Wittig-Reaktion mit Ketenylidetriphenylphosphoran **11** zum Tetronat **166** verläuft ebenfalls nur mit sehr geringen Ausbeuten.

Eine Möglichkeit, diese Probleme zu umgehen, besteht darin, den Stickstoff möglichst spät in der Synthese einzuführen. Palladium-katalysierter Chlor-Stickstoff-Austausch durch Buchwald-Hartwig-Reaktion auf der Stufe des Claisen-Produktes **167** oder des Tetronats **168** ergibt trotz verschiedener Stickstoffdonoren, Basen und Reaktionsbedingungen keinen Umsatz^{105) 106) 107) 108)}. Da Halogen-Stickstoff-Austausch-Reaktionen vor allem bei elektronenarmen Aromaten durchgeführt werden, ist der Aromat in **167** vermutlich noch zu elektronenreich für diese Reaktion.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, zunächst ein Allyl-substituiertes Tetronat **169** zu synthetisieren und anschließend den Cinnamoylrest via Heck-Reaktion mit arylsulfoniertem 3-Iodanilin **170** zu vervollständigen^{109) 110) 111) 112) 113)}. Die Reaktion führt allerdings zur selektiven Abspaltung des Allylrestes vom Tetronatsauerstoff **169** und zur Übertragung auf den Anilinstickstoff **171**.

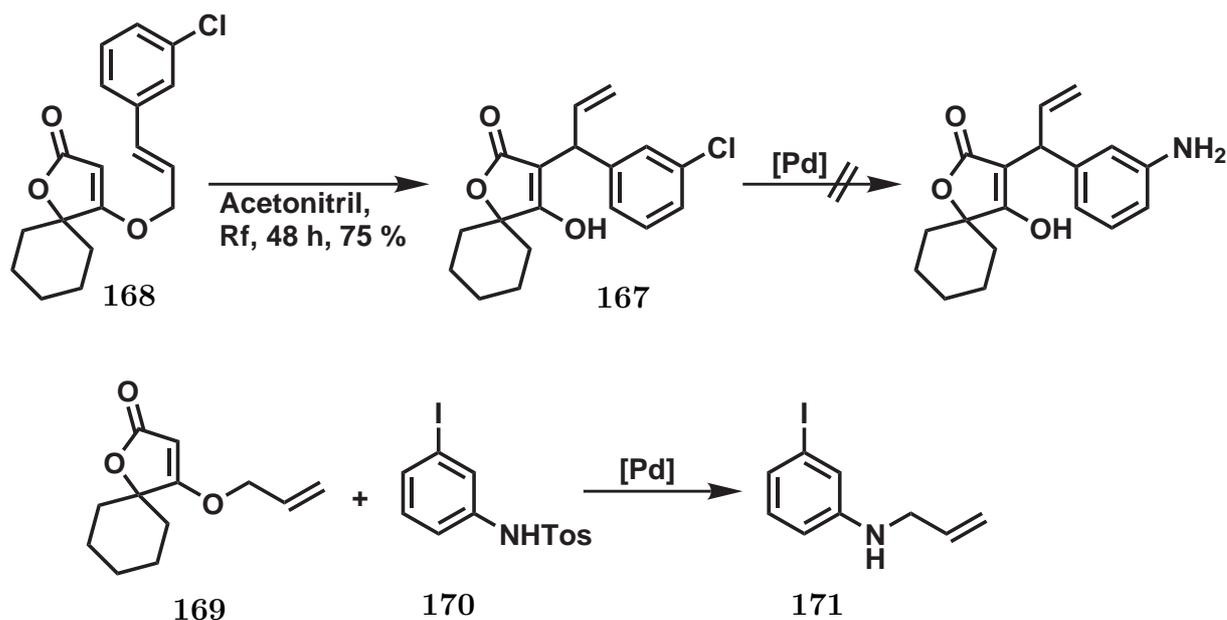


Abbildung 61: Palladium-katalysierte Austausch- bzw. Kopplungsversuche zur Einführung des Stickstoffs nach der Tetronatsynthese

Eine Reduktion und Tosylierung des Stickstoffs bereits vor der eigentlichen Synthese ist mit dem *para*-substituierten Modellsystem nur mit *p*-Nitrozimtsäuremethylester **172** möglich, Reduktion der *p*-Nitrozimtsäure **173** führt zur Dimerisierung, Reduktion von *p*-Nitrozimtalkohol **164** ergibt ein rotes unlösliches Betainsalz. Die Reduktion wird mit

Zn/HCl bei 35 °C in THF durchgeführt. Reduktion bei RT führt zusätzlich zur Reduktion der Doppelbindung. Der *p*-Aminozimtsäuremethylester **174** kann anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in DCM und Pyridin zum Sulfonamid **175** umgesetzt werden. Die Estergruppe in **175** wird mit DIBAL-H zum Alkohol **176** reduziert¹¹⁴). Extraktive Veresterung mit α -Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** zum Ester **178** verläuft mit relativ geringer Ausbeute, die Sulfonamid-Gruppe verhindert dann die anschließende Ringschluss-Reaktion mit **11**.

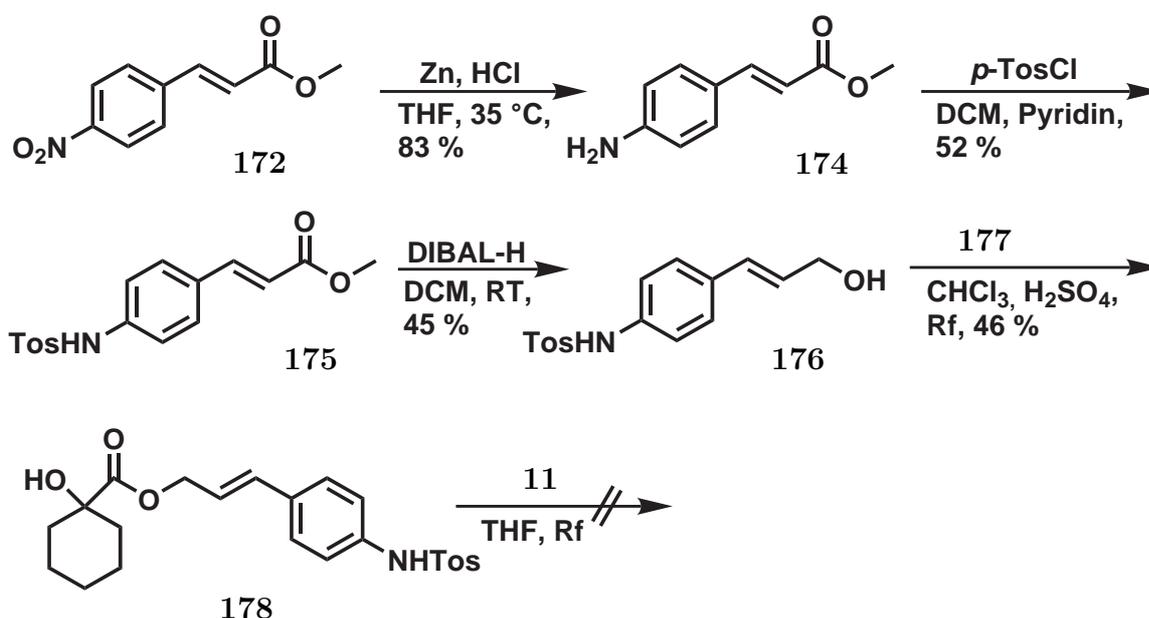


Abbildung 62: Reduktion und Tosylierung des Stickstoffs in *p*-Nitrozimtsäuremethylester **172** vor der Tetronatsynthese

In der Literatur finden sich Beispiele zur Veretherung 4-O-unsubstituierter Tetronsäuren. Paintner *et al.*¹¹⁵) aktivieren zunächst die Tetronsäure **157**, die mit Trifluoressigsäureanhydrid und Triphenylphosphinoxid in ein anhydridähnliches Intermediat **179** überführt wird (Abbildung 63), das wiederum mit dem Alkohol unter Rückbildung von Phosphinoxid zu **180** verethert. Beim zweiten Verfahren¹¹⁶) wird der Alkohol mit DCC aktiviert. Umsetzung dieses Isoharnstoffderivats **181** mit Tetronsäure **157** führt dann zur Veretherung. Beide Verfahren lassen sich allerdings nicht auf Nitrozimtalkohole anwenden, vermutlich ist die Desaktivierung des Alkohols durch die Nitrogruppe, wie auch schon bei der Veresterung mit Hilfe von DCC beobachtet, zu stark.

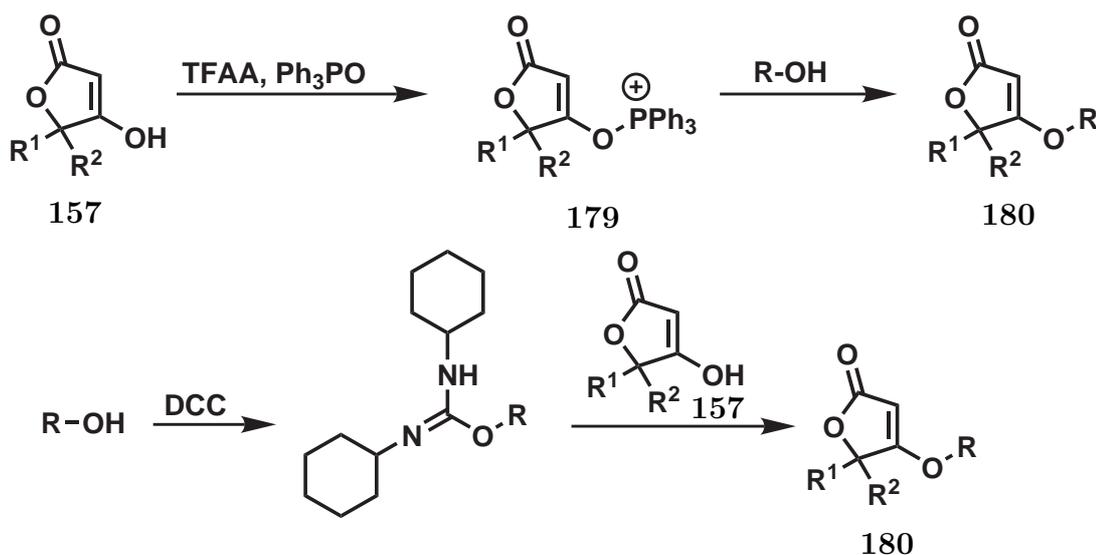


Abbildung 63: Veretherung von Tetronsäuren **157** über ein gemischtes Anhydrid **179** nach Paintner *et al.*¹¹⁵⁾

Eine Williamsche-Ether-Synthese mit 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und unsubstituiertem Cinnamylbromid führt hauptsächlich zur Addition in 3-Position und nur zum geringen Teil zur Bildung des Ethers. Bei Verwendung von *m*-Nitrocinnamylbromid **182** ist in der Mikrowelle eine hauptsächlichliche Bildung des gewünschten Ethers **183** zu beobachten.

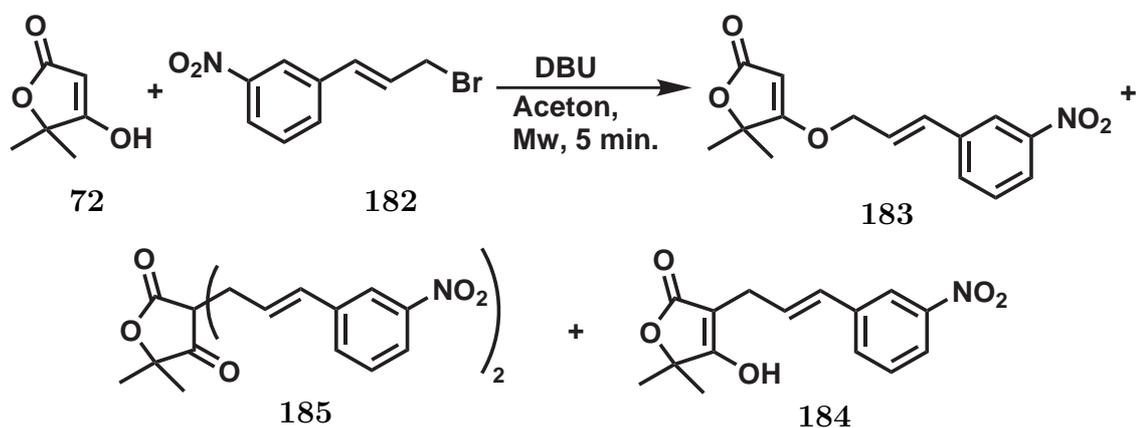


Abbildung 64: Mikrowellengestützte Veretherung von 5,5-Dimethyltetronsäure **72** mit *m*-Nitrocinnamylbromid **182**

Das Verhältnis zwischen **183**, 3-Additionsprodukt **184** bzw. 3-Bisadditionsprodukt **185** ist stark abhängig von der Base, dem Lösemittel und der Reaktionstemperatur. So sind

2 SPEZIELLER TEIL

die Ausbeuten an **183** bei Verwendung von DBU deutlich besser als bei Verwendung von DMAP. Der Einfluss verschiedener Lösemittel und Temperaturen auf die Produktverhältnisse ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Einfluss von Lösemitteln, Temperatur und Base auf die Produktverhältnisse der Kopplung von **182** an die Tetronsäure **72** unter Mikrowellenbedingungen

Lösemittel	Base	Temp.	Zeit	184	183	186
Ee	DBU	70 °C	20 min.	-	-	-
Dioxan	DBU	120 °C	10 min.	1	0	0
THF	DBU	80 °C	10 min.	1	2	1.4
An	DBU	80/150 °C	20/60 min.	1	0	0.45
An	DMAP	80/150 °C	20/45 min.	0	0	1*
An	DMAP	81 °C rf	60 min.	1	2.5	0
Aceton	DBU	90 °C	10 min.	1	1.25	0
Aceton	DBU	130 °C	5 min.	1	5	0.25

* bei unter 10 % Gesamtumsatz

Dabei zeigt sich, dass Aceton trotz der Möglichkeit, mit Tetronsäuren unter basischen Bedingungen Nebenreaktionen einzugehen, für diese Reaktion am besten geeignet ist. Unter konventionellen thermischen Bedingungen findet zwar auch eine Reaktion statt, allerdings bildet sich dabei wiederum verstärkt das nicht gewünschte 3-Additionsprodukt **184**, was vermutlich daran liegt, dass *m*-Nitrocinnamylbromid **182** mit Tetronsäuren in Gegenwart von DBU schon bei Raumtemperatur unter Bildung von **184** reagiert. Durch Verwendung von Mikrowellenstrahlung wird allerdings nicht nur das Produktverhältnis verbessert, die Reaktionszeit ist mit fünf Minuten auch deutlich kürzer als die der konventionellen thermischen Reaktion. Die Stellung der Nitrogruppe am Aromaten spielt bei der Veretherung keine Rolle, mit *p*-Nitrocinnamylbromid **165** entsteht das Kopplungsprodukt 4-O-[3'-(*p*-Nitrophenyl)prop-2'enyl]-5,5-dimethyltetronsäure **187** in fast der gleichen Ausbeute wie das *m*-Nitro-Produkt **183** bei Verwendung von **182**.

Da sowohl die Veretherung als auch die daran anschließende Claisen-Umlagerung in der

Mikrowelle stattfinden, können beide Reaktionen zusammen in Acetonitril als Eintopfreaktion bei 140 °C und einer Stunde Bestrahlungszeit in der CEM-Mikrowelle durchgeführt werden. Das für die Claisen-Umlagerung als Katalysator benötigte Ytterbiumtriflat kann bereits vor der Kopplung zugegeben werden. Es bildet zwar mit dem DBU einen farblosen Niederschlag, beeinträchtigt den Kopplungsschritt aber ansonsten nicht.

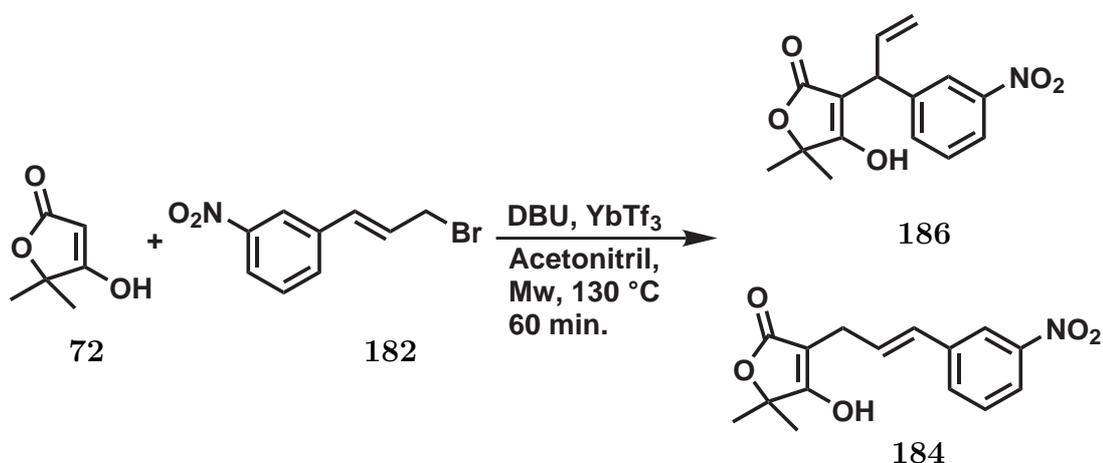


Abbildung 65: Durchführung der Veretherung von 5,5-Dimethyltetronsäure **72** mit *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und nachfolgende Claisen-Umlagerung zu **186** als Eintopfreaktion

Problematisch gestaltet sich allerdings die Aufreinigung dieser Reaktion, sowohl das Claisen-Produkt **186** als auch das unerwünschte 3-Additionsprodukt **184** sind sehr polar und schleppen auf der Säule nach, sodass eine vollständige Trennung nicht möglich ist. Um dennoch eine teilweise Trennung zu erzielen, hat sich als bestes Laufmittelgemisch eine Mischung aus DCM, Aceton und Cyclohexan im Verhältnis 20:2:1 mit 0.1 % Essigsäure als Modifikator herausgestellt. Die Essigsäure muss im Anschluss an die Säulenchromatographie mit Hilfe von Toluol azeotrop im Vakuum entfernt werden. In der Praxis hat sich allerdings gezeigt, dass eine Zwei-Stufen-Synthese im Hinblick auf die Verwendung von unterschiedlich substituierten Tetronsäuren wesentlich robuster ist. Die Aufreinigung des Claisen-Produktes gestaltet sich dabei wesentlich einfacher.

2.6.5 Synthese von 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-arylsulfonanilino)methyl]tetronsäuren **156**

Die für die Synthese von 4-O-(*m*-Nitrocinnamyl)tetronsäuren benötigten Ausgangsstoffe *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und unterschiedliche 5-substituierte Tetronsäuren lassen sich auf folgenden Wegen unabhängig voneinander relativ leicht herstellen. Die käuflich erhältliche *m*-Nitrozimtsäure **188** wird in CHCl₃-Lösung mit einem 30-fachen Überschuss an Methanol und H₂SO₄ zunächst zum Methylester **189** umgesetzt. Dieser wird im Anschluss durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter kalter NaOH-Lösung gereinigt und nach sorgfältiger Trocknung mit DIBAL-H in trockenem DCM oder THF zum Alkohol **190** reduziert¹¹⁴). Der **190** muss säulenchromatographisch gereinigt werden und wird dann in etherischer Lösung unter Kühlung mit PBr₃ zum Bromid **182** umgesetzt¹¹⁷). Nach Entfernung der Phosphorsäure wird das Bromid **182** über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, um Zimtalkohol-Spuren zu entfernen, eine anschließende Umkristallisation erhöht die Reinheit nochmals. Anders als Nitrozimtalkohol oder andere Allylbromide ist **182** bei RT an der Luft lange Zeit stabil.

Durch direkte Reduktion der *m*-Nitrozimtsäure **188** mit Hilfe von BH₃·THF ist *m*-Nitrozimtalkohol **190** zwar in nur einer Stufe erhältlich¹¹⁸), allerdings ist die Aufreinigung erheblich schwieriger und die Ausbeuten einzelner Ansätze schwanken stark.

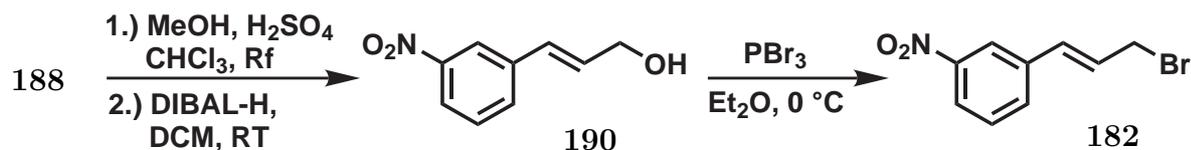


Abbildung 66: Herstellung von *m*-Nitrocinnamylbromid **182** aus der Zimtsäure **188**

Die Synthese von 5-substituierten Tetronsäuren erfolgt am effizientesten nach folgendem Schema: Die entsprechende α -Hydroxycarbonsäure Milchsäure **191**, α -Hydroxyisobuttersäure **192**, *D/L*-Mandelsäure **193**, α -Hydroxycyclopentancarbonsäure **194** bzw. α -Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** wird mit Benzylbromid und Kaliumhydrogencarbonat in Aceton unter Rückfluss über Nacht verestert. Nach Abtrennung des KBr-Niederschlags wird je nach Ester umkristallisiert bei Mandelsäurebenzylester **195** und α -Hydroxycyclo-

hexancarbonsäurebenzylester **196**, destilliert bei Milchsäurebenzylester **197** oder säulenchromatographisch gereinigt bei α -Hydroxycyclopentancarbonsäurebenzylester **198** und α -Hydroxyisobuttersäurebenzylester **199**. Die Ausbeuten der Reaktionen sind in der Regel mit über 95 % sehr gut, einzige Ausnahme bildet der Milchsäurebenzylester **197**, dessen Ausbeute durch Verluste bei der Destillation bei nur rund 80 % liegt. Die Methode hat allerdings den Vorteil, dass weder Lactid noch Polymilchsäure gebildet werden, die Reaktion wird im Gegensatz zu anderen Veresterungsmethoden auch nicht durch das in der Milchsäure enthaltene Wasser gestört.

Bei der Übertragung der Synthese von **196** auf ein Mikrowellenprotokoll sinkt die Ausbeute an **196** auf unter 70 % bei mindestens 4 Stunden Bestrahlungszeit, von daher ist die Reaktion zwar prinzipiell in der Mikrowelle durchführbar, die konventionelle Reaktionsführung liefert aber deutlich bessere Ergebnisse.

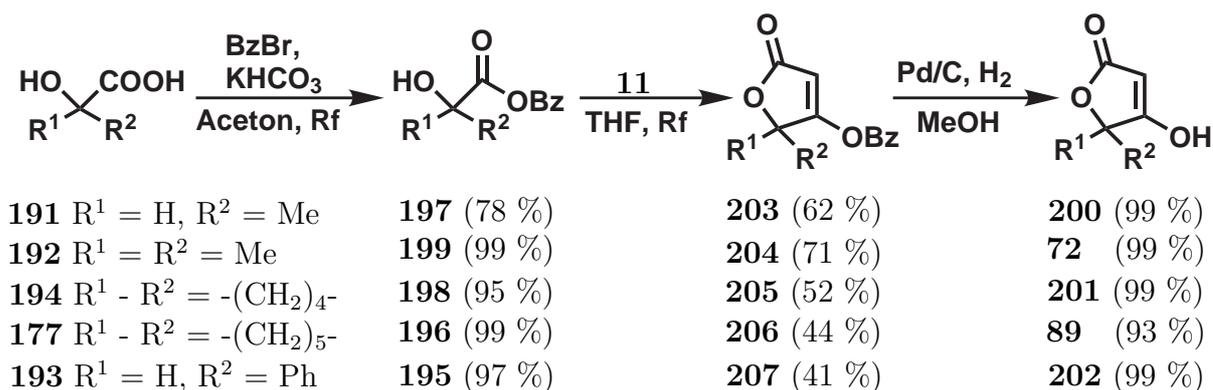


Abbildung 67: Synthese verschiedener Tetronsäuren aus α -Hydroxycarbonsäuren mit Ketenylditriphenylphosphoran **11**

Der Ringschluss erfolgt bei allen Derivaten über die bekannte Additions-intra-Wittig-Reaktion mit **11** in THF über Nacht. Bei der Aufreinigung empfiehlt es sich, die Produkte nach der Säulenchromatographie zusätzlich umzukristallisieren. Auf der Stufe der benzylierten Tetronate sind alle fünf Tetronsäuren 5-Methyl-4-oxybenzyl-[5*H*]furan-2-on **203**, 5,5-Dimethyl-4-oxybenzyl-[5*H*]furan-2-on **204**, 4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **205**, 4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **206** und 5-Phenyl-4-oxybenzyl-[5*H*]furan-2-on **207** über lange Zeit lagerbar. Die Ausbeuten sind mit 41 - 71 % zwar recht unterschiedlich, liegen aber deutlich höher als mit Nitrocinnamylestern zu erwarten wäre.

2 SPEZIELLER TEIL

Unmittelbar vor der Kopplung mit dem Cinnamylbromid werden die Tetronate in trockenem Methanol mit 5 % Pd auf Aktivkohle und H₂ debenzyliert. Bei allen Derivaten, bis auf 4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **206**, das eine Stunde benötigt, ist die Hydrierung nach 10 Minuten abgeschlossen. Da die schwer entfernbaren Methanolreste die Kopplung stören, sollten sie mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt werden. Die Tetronsäuren liegen dabei teilweise in der Diketoform vor, vor allem 5,5-Dimethyltetronsäure **72** liegt in Aceton gelöst ausschließlich in dieser Form vor.

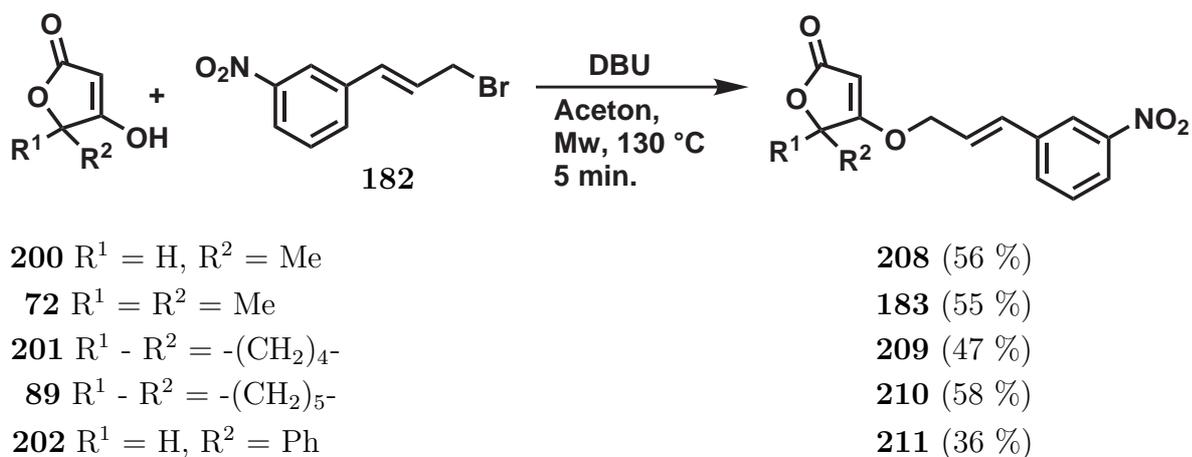


Abbildung 68: Veretherung freier Tetronsäuren mit *m*-Nitrocinnamylbromid **182**

Die Veretherung wird für alle Tetronsäuren nach dem gleichen Reaktionsprotokoll in der MLS-Mikrowelle in Aceton bei 130 °C und 5 Minuten Reaktionsdauer durchgeführt. Die maximal eingestrahelte Leistung ist mit 750 Watt für 20 Sekunden und anschließend von 700 Watt relativ hoch. Dabei wird das Reaktionsgemisch sehr schnell erhitzt, das DBU wird unmittelbar vor Einbau des Reaktors in die Mikrowelle zugesetzt, um die Bildung des 3-Additionsproduktes zu minimieren. Die Reaktionslösung wird im Anschluss in 10 %ige HCl gegossen, um das DBU zu entfernen, und mit Essigester extrahiert. Der Essigester-Extrakt wird fünf Mal mit NaHCO₃-Lösung extrahiert, die wässrigen Phasen werden dabei jeweils mit Essigester gegenextrahiert und der organische Überstand jedes Mal wieder der Hauptphase zugeführt. Durch diese Extraktion wird das 3-Additionsprodukt vom gewünschten Kopplungsprodukt quantitativ abgetrennt. Eine Analyse der wässrigen Phase zeigt, dass sie neben dem 3-Additionsprodukt geringe Mengen an Claisen-Produkt

enthält und diese Extraktion somit nicht auf die Eintopfvariante der Reaktionssequenz anwendbar ist. Das getrocknete Rohprodukt der Extraktion muss nicht säulenchromatographisch gereinigt werden, da es neben der 4-O-(*m*-Nitrocinnamyl)-tetronsäure vorwiegend *m*-Nitrocinnamylbromid **182** enthält, das nach der Claisen-Umlagerung wesentlich einfacher abtrennbar ist.

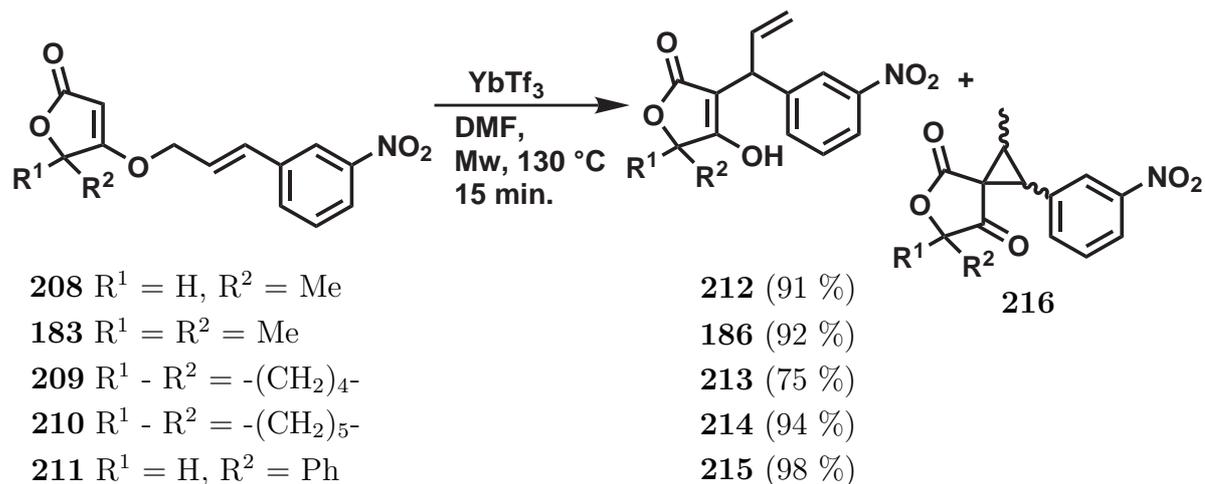


Abbildung 69: Optimierung der Claisen-Umlagerung in Bezug auf Reaktionszeit und Ausbeute durch Verwendung von DMF als Lösemittel

Wird die Umlagerung in DMF anstatt dem sonst üblichen Acetonitril in der CEM-Mikrowelle bei 130 °C durchgeführt, ist die Claisen-Umlagerung bereits nach 15 Minuten beendet, bei längeren Bestrahlungszeiten bilden sich größere Mengen des Conia-Folgeproduktes⁵¹⁾ **216**. Das bei NO₂-substituierten Derivaten benötigte Ytterbiumtriflat muss auch hier zugesetzt werden. Die Ausbeute steigt gleichzeitig von ca 60 % in Acetonitril auf über 90 % in DMF. Die Aufreinigung kann über eine kurze Kieselgelsäule erfolgen, auf der das *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und das in Spuren entstandene Conia-Produkt mit Cyclohexan, Essigester im Verhältnis 5:1 herausgewaschen werden kann (Abbildung 69). Das Claisen-Produkt wird anschließend mit einem Mischungsverhältnis von 1:1 eluiert. Das Reaktionsprotokoll lässt sich unverändert auf alle synthetisierten Tetronate anwenden, wobei beim 5-Methylderivat eine etwas höhere Menge an Conia-Produkt zu beobachten ist.

Bei allen in 5-Position symmetrisch substituierten Tetronaten liegt das neu entstandene

Stereozentrum in 1'-Position der Seitenkette als Racemat vor. Befindet sich in 5-Position ein Stereozentrum, wird bei einfach substituierten Derivaten je nach Größe des dortigen Substituenten mehr oder weniger stark das (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-Produkt bevorzugt gebildet (vgl. Kapitel 2.4). Pharmakologische Tests an enantiomerenreinen 4-Hydroxy-2-pyranonen mit analoger Struktur der Seitenkette haben allerdings gezeigt, dass beide Enantiomere wirksam sind¹⁰⁰).

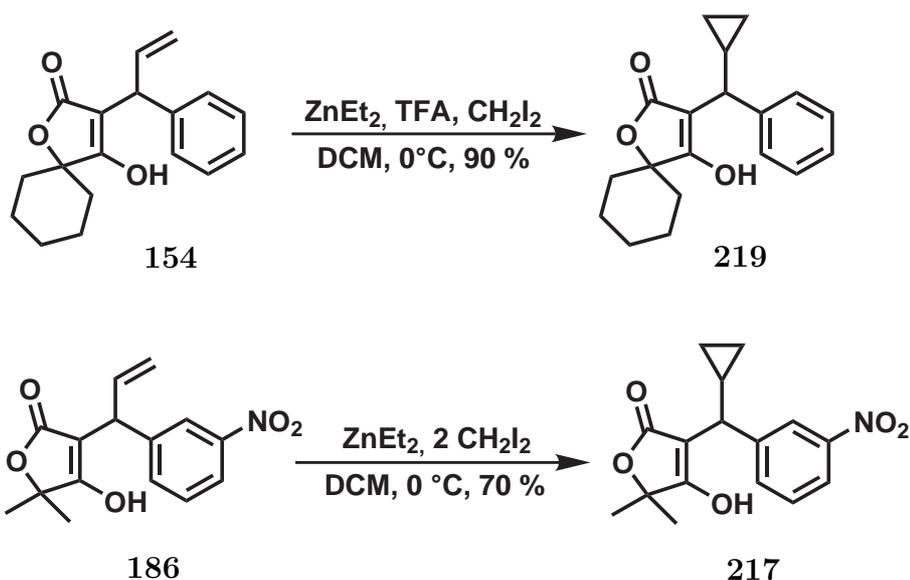


Abbildung 70: Cyclopropanierung von Claisen-Produkten unter Reaktionsbedingungen nach Charette *et al.*¹¹⁹) und nach Shi *et al.*¹²⁰)

Ein kritischer Schritt der gesamten Synthese ist die Cyclopropanierung der Claisen-Produkte. Um die prinzipielle Machbarkeit der Reaktion mit Tetronaten zu überprüfen, wird diese zunächst in zwei Varianten an der unsubstituierten Modellverbindung **154** getestet. Nach Charette *et al.* wird Diiodmethan zunächst mit Diethylzink **218** bei 0°C in DCM unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss aktiviert¹¹⁹), wobei der aktive Komplex oft als farbloser Feststoff ausfällt. Zu diesem wird die Modellsubstanz **154** in DCM-Lösung langsam zugetropft (Abbildung 70). Anders als bei Charette *et al.* beschrieben, darf zur zusätzlichen Aktivierung und Ausbeutesteigerung kein TiCl_4 zugesetzt werden. Letzteres führt zur Zersetzung von **154**. Die Ausbeute der Reaktion ist mit ca 70 % zwar einigermaßen gut, allerdings lassen sich das Produkt 4-Hydroxy-3-(1'-Phenyl-1'-cyclopropylmethyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **219** und **154** säulenchromatographisch wegen ihrer

hohen Polarität und geringen R_f -Wert-Unterschiede nicht sauber trennen. Einsatz eines größeren Überschusses an ZnEt_2 und CH_2I_2 erhöht die Ausbeute bei dieser Reaktion nicht. Einen Ausweg aus der Problematik bietet eine von Shi *et al.* modifizierte Variante der Reaktion¹²⁰), bei der frisch destillierte TFA anstatt TiCl_4 zur Aktivierung eingesetzt wird. Die TFA kann dabei entweder vor oder nach dem CH_2I_2 in DCM verdünnt sehr langsam zugetropft werden, sollte aber unmittelbar vor der Reaktion destilliert werden. Die von Shi *et al.* beobachtete deutliche Verkürzung der Reaktionszeit tritt bei **154** nicht auf. Die Ausbeute an **219** ist mit ca. 90 % so hoch, dass sich Eduktreste säulenchromatographisch deutlich besser abtrennen lassen. Die Ausbeute des chlosubstituierten Produktes 3-(1'-(*m*-Chlorphenyl)1'-cyclopropyl-methyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro-[4.5]dec-3-en-2-on **220** ist mit nur 62 % deutlich geringer. Beim *p*-nitrosubstituierten Produkt 4-Hydroxy-3-(*p*-nitrophenyl-cyclopropyl-methyl)1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **221** bricht sie auf 20 % ein und ist auch durch Einsatz eines großen Überschusses an ZnEt_2 , CH_2I_2 und TFA bei verkürzter Reaktionszeit nicht zu erhöhen¹²¹). Die Nitrogruppe stört die Cyclopropanierung nach Shi *et al.* erheblich, so dass trotz der niedrigeren Ausbeute letztendlich die Variante nach Charette *et al.* zum Einsatz kommt (Abbildung 70), die nicht ganz so empfindlich auf Nitrosubstituenten reagiert.

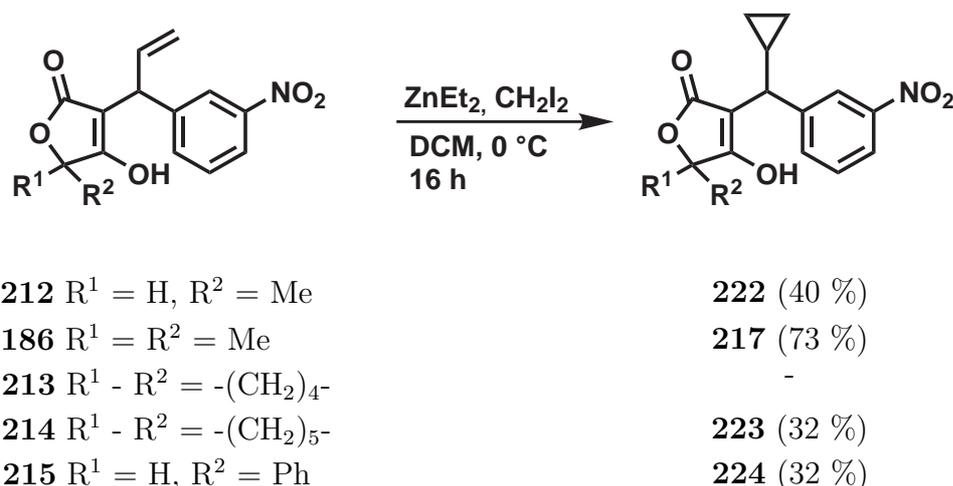


Abbildung 71: Cyclopropanierung verschiedener Claisen-Produkte nach Charette *et al.*¹¹⁹⁾

Wie zu erwarten reagiert Cyclopropanierung empfindlich auf Verunreinigungen, zusätzlich gehen die Ausbeuten auch bei Steigerung der Ansatzgrößen deutlich zurück. Cyclo-

2 SPEZIELLER TEIL

propanierung von 1 mMol 5,5-Dimethyl-3-(1'-*m*-nitrophenylprop-2'-enyl)tetrone **186** ergibt mit 70 % **217** eine deutlich höhere Ausbeute als die Cyclopropanierung von 4 mMol mit nur 30 % Ausbeute. Zurückzuführen ist dieser Rückgang vermutlich darauf, dass der aktive Komplex in größeren Ansätzen trotz Anpassung der Lösungsmittelmenge in relativ großen Klumpen ausfällt, die sich bei Zugabe des Claisen-Produktes nicht mehr auflösen. Die Reaktion ist sehr unempfindlich bezüglich Substituenten in 5-Position des Tetrone-Rings, sowohl Spirocyclohexyl-Derivate wie **214** lassen sich cyclopropanieren als auch Derivate wie **215** mit relativ aciden Protonen in 5-Position. Die einzige Ausnahme bildet das in 5-Position spirocyclopentyl-substituierte Derivat **213**. Dieses lässt sich weder durch Reaktionsbedingungen nach Charette *et al.* noch nach der Variante von Shi *et al.* cyclopropanieren.

Die Nitrogruppe lässt sich mit SnCl₂ in DMF reduzieren¹²²⁾, beim wässrigen Ausschütteln muss der pH-Wert allerdings auf 4 - 5 eingestellt werden, damit das Amin in die Essigesterphase gelangt. Bei diesem pH-Wert sind Zinnsalze allerdings ebenfalls recht gut in Essigester löslich. Durch anschließende Filtration des Extraktes über Kieselgel sind sie aber nicht abtrennbar. Eine säulenchromatographische Aufreinigung der Amine ist wegen ihrer Instabilität nicht möglich. Da die Zinnsalze die anschließende Sulfonierung behindern, muss die Nitrogruppe auf anderem Wege reduziert werden.

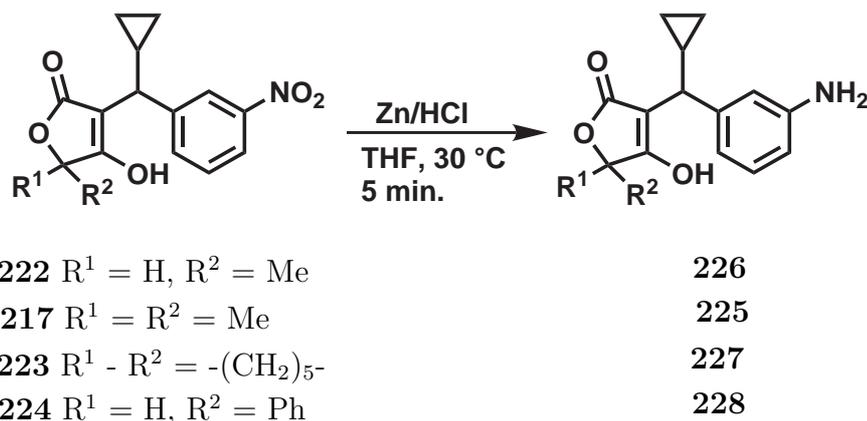


Abbildung 72: Reduktion der Nitrogruppe der cyclopropanierten Tetronate

Eine Alternative besteht darin, die Nitrogruppe mit Zink und konzentrierter Salzsäure in THF zu reduzieren. Das cyclopropanierte Tetronat wird dabei mit 1.1 Reduktionsäquiva-

lenten Zink in THF bei 30 °C vorgelegt. Die Salzsäure wird mit THF verdünnt innerhalb von einer Minute zugesetzt. Um eine Überreaktion bzw. die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern, wird der Ansatz nach 5 Minuten über Watte in Wasser filtriert und auf einen pH-Wert von 4 - 5 gebracht. Die Extraktion erfolgt wiederum mit Essigester. Da Zinkchlorid nicht in der organischen Phase löslich ist, ist hierbei eine Abtrennung möglich. Die Reduktion wird nicht von Substituenten in 5-Position der Tetronsäure beeinflusst, so dass alle vier cyclopropanierten Derivate gleich schnell reagieren. Nach sorgfältiger Trocknung muss das Rohprodukt der Reduktion direkt weiterverarbeitet werden.

Im letzten Schritt werden die vier reduzierten Tetronate mit verschiedenen Arylsulfonsäurechloriden umgesetzt. Neben *p*-Toluolsulfonsäurechlorid kommen dabei Phenylsulfonsäurechlorid, *p*-Fluorsulfonsäurechlorid und *p*-Chlorsulfonsäurechlorid zum Einsatz. Es werden ausschließlich *para*-substituierte Phenylsulfonsäurechloride verwendet, da aus Studien¹⁰⁰⁾ bekannt ist, dass diese eine bessere Wirkung gegenüber *meta*- oder *ortho*-substituierten Derivaten in *in vitro*-Tests zeigen. Bei Verwendung von Pyridin als Base¹²³⁾ in DCM entsteht unerwarteterweise aus **225** ausschließlich ein Bisadditionsprodukt **229**, wobei neben dem Aminstickstoff auch die freie OH-Gruppe in 4-Position des Tetronsäure-Ringes sulfoniert wird. Die Sulfonierung einer solchen Hydroxygruppe ist zwar ungewöhnlich, die deutliche chemische Verschiebung des zweiten Satzes an Arylsulfonyl-Atomen im ¹H- und im ¹³C-NMR gegenüber den einfach substituierten Produkten sowie die um eine Arylsulfoneinheit erhöhte Masse der Produkte legen allerdings nahe, dass es sich tatsächlich um eine solche 4-O-Addition handelt.

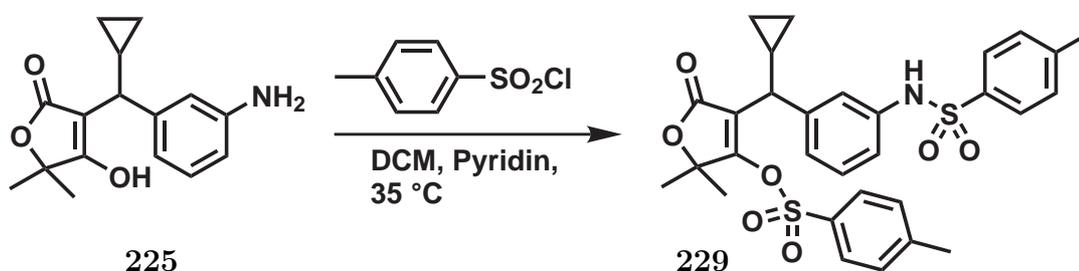
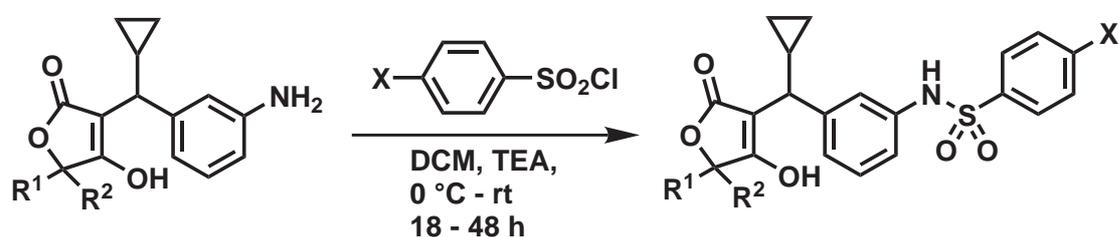


Abbildung 73: Umsetzung des reduzierten Tetronats **225** mit Toluolsulfonsäurechlorid in DCM und Pyridin führt zur Bissulfonierung **229**

2 SPEZIELLER TEIL

Wird die Sulfonierung unter milderer Bedingungen mit nur einem Äquivalent Sulfonsäurechlorid und einem Überschuss an Triethylamin in THF unter leichter Erwärmung durchgeführt entsteht das Bissulfonierungsprodukt **229** ebenfalls in einem großen Überschuss. Die Reaktion muss mit nur einem Äquivalent Triethylamin und Sulfonsäurechlorid bei 0 °C angesetzt, innerhalb von 5 Stunden auf RT aufgetaut und für insgesamt 18 - 48 Stunden gerührt werden, wobei zwar auch noch Bissulfonierungsprodukt entsteht, allerdings nicht in großer Menge.



226 R¹ = H, R² = Me

225 R¹ = R² = Me

227 R¹ - R² = -(CH₂)₅-

228 R¹ = H, R² = Ph

X = Me **234** (28 %)

X = H **230** (35 %), X = Me **231** (39 %)

X = F **232** (30 %), X = Cl **233** (24 %)

X = Me **235** (19 %)

X = H **236** (7 %), X = Me **237** (16 %)

X = F **238** (7 %)

Abbildung 74: Umsetzung der reduzierten Tetronate mit Arylsulfonsäurechloriden

Zur Entfernung der entstandenen Salze wird der Reaktionsansatz in verdünnte Salzsäure gegossen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Wird nur der Feststoff abfiltriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt, sind zuweilen Triethylammoniumsalz-Verunreinigungen zu beobachten. Wegen der geringen Ansatzgrößen werden die Produkte nicht durch Säulenchromatographie, sondern auf präparativen DC-Platten gereinigt. Dabei müssen mindestens zwei Läufe pro Substanz gemacht werden, um die Verunreinigungen und Nebenprodukte, vor allem bräunliche Verunreinigungen aus den Sulfonsäurechloriden, zu entfernen. Es werden entweder zwei Läufe mit dem Laufmittelgemisch THF und Cyclohexan im Verhältnis 2:1 gemacht, wobei das gewünschte Produkt in einem *R_f*-Wert-Bereich von 0.1 - 0.4 zu finden ist und nicht umgesetztes Arylsulfonsäurechlorid und

Bisaddukt in einem Bereich von 0.4 - 0.6 vorauslaufen, oder der erste Lauf wird mit einer Mischung aus DCM, Methanol und Cyclohexan im Verhältnis 20:1:1 durchgeführt, wobei das gewünschte Produkt fast ausschließlich auf der Basislinie verbleibt und mittels Aceton aus einem R_f -Wert-Bereich von 0 - 0.3 extrahiert werden muss. Das Bisadditionsprodukt und überschüssiges Sulfonsäurechlorid laufen zwischen einem R_f -Wert von 0.3 und 0.7. Der zweite Lauf kann dann mit einer THF-Cyclohexan-Mischung von 1:1 erfolgen.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktivität ergeben die verschiedenen Sulfonsäurechloride unterschiedliche Ausbeuten bzw. die Reaktionsansätze müssen unterschiedlich lange rühren. Unsubstituiertes Phenylsulfonsäurechlorid reagiert ähnlich wie *p*-Toluolsulfonsäurechlorid am besten und schnellsten, die halogenierten Sulfonsäurechloride, vor allem das fluorsubstituierte, benötigen eine deutlich längere Reaktionszeit bzw. ergeben deutlich niedrigere Ausbeuten.

Um die generell niedrigen Ausbeuten der Sulfonierung zum Teil zu kompensieren, ist eine frühere Reduktion und Sulfonierung in der Synthesesequenz denkbar, was allerdings den Aufbau von Bibliotheken stark erschwert. Eine Reduktion der 4-O-*p*-nitrocinnamylsubstituierten Tetronsäure **166** führt aufgrund des elektronenreichen Aromaten hauptsächlich zur Bildung von Nebenprodukten. Bei Durchführung der Reduktion und Sulfonierung auf der Stufe des Claisen-Produktes **186** ist das *p*-toluolsulfonierte 5,5-Dimethylderivat **239** allerdings in keinem für die abschließende Cyclopropanierung benötigten Lösungsmittel mehr löslich.

2.6.6 Biologische Tests

An der Universität Erlangen wurden die synthetisierten Derivate gegen zwei HIV-Stämme in Blut getestet. Dabei handelt es sich um die Stämme HIV-NL4-3 und pNL und ihre jeweiligen Protease-Inhibitor resistenten Klone 4lig7. Die IC_{50} -Messungen wurden dreifach durchgeführt, die IC_{50} -Berechnung bezieht sich auf die virale Aktivität des jeweiligen Virus ohne Substanz (100%). Sie ist in Tabelle 6 in μ M angegeben. Die IC_{50} -Werte der in 5-Position einfach mit Phenyl bzw. Methyl substituierten Tetronate sind deutlich schlechter als die der zweifach substituierten. In dieser Position werden also mindestens zwei

Substituenten benötigt, wobei der sperrigere Spirocyclohexylring in **235** sogar bei den Protease-Inhibitor resistenten Viren Wirkung zeigt. Im Hinblick auf Substituenten am Phenylring der Sulfonsäure scheint Chlor gegenüber Fluor günstiger zu sein. Das unsubstituierte Derivat **230** hat allerdings eine noch bessere Wirkung. Anscheinend spielt an dieser Stelle die Größe des Substituenten nicht die entscheidende Rolle.

Tabelle 6: Biologische Tests der Tetronsäuren an HI-Viren

Substanz	Einwaage mg	μM	μM	NL4-3	4lig7	pNL	4lig7
230	13,97	33,8	IC 50	11,4	>100	5,4	>100
232	21,27	49,3	IC 50	55,6	>100	21,7	>100
233	7,76	17,2	IC 50	8,8	>100	9,6	>100
236	11,73	25,4	IC 50	>100	>100	>100	>100
238	6,34	13,2	IC 50	>100	>100	>100	>100
237	9,34	19,6	IC 50	>100	>100	>100	>100
235	15,78	33,8	IC 50	8,3	72,3	8,5	70,1
234	10,47	24,3	IC 50	>100	>100	>100	>100

(4lig7 = Protease-Inhibitor-resistenter Klon)

Die gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen beruhen allerdings nur auf Tests sehr weniger Substanzen und sind von daher nur bedingt aussagekräftig, vor allem, da das Spirocyclohexyl-Derivat **235** bezüglich der Substitution des Sulfonsäurephenylringes keine Gemeinsamkeit mit den 5,5-Dimethylderivaten aufweist.

2.6.7 Zusammenfassung

Die Synthese von HIV-I-Protease-Inhibitoren durch Additions-intra-Wittig-Reaktion ist ausgehend von Nitrozimtalkohol bzw. α -Hydroxycarbonsäurenitrocinnamylestern nicht effizient, da vor allem die Wittig-Reaktion durch die Nitrogruppe gestört wird. Versuche, diese auf der Stufe des Claisen-Produktes durch Buchwald-Hartwig-Reaktion aus **167**

einzuführen, gelingen nicht. Reduktion und Sulfonierung des Stickstoffs auf der Stufe des Zimtsäureesters verlängern die Gesamtsynthese erheblich; diese scheitert letztendlich allerdings an der Additions-intra-Wittig-Reaktion.

Die Reaktion freier Tetronsäuren mit Nitrocinnamylbromiden führt anders als unsubstituiertem Cinnamylbromid in der Mikrowelle zur Veretherung in 4-Position. Damit können Tetronsäuren, die mit Hilfe der Benzylschutzgruppe aus α -Hydroxycarbonsäuren leicht zugänglich sind, zur Synthese von 4-O-Nitrocinnamyl-Tetronsäuren herangezogen werden. Die Effizienz der Claisen-Umlagerung lässt sich durch Einsatz eines Mikrowellenprotokolls und DMF als Lösungsmittel ebenfalls erhöhen.

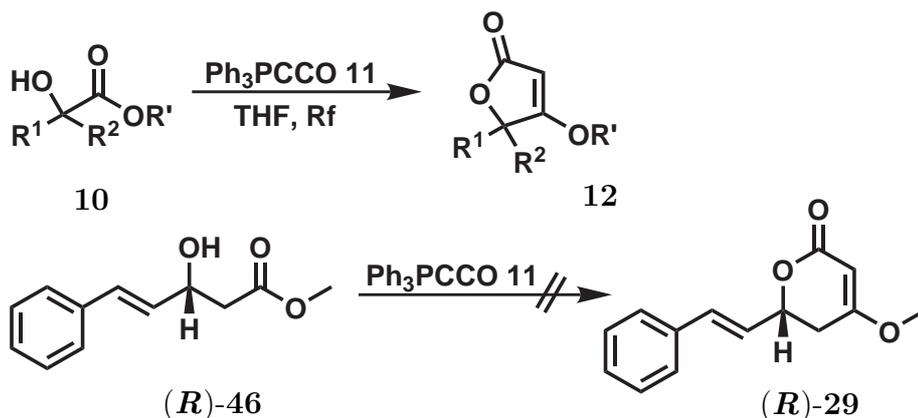
Eine Cyclopropanierung der vinylischen Seitenkette gelingt bei NO_2 -haltigen Derivaten, anders als bei unsubstituierten Derivaten, nur nach der Methode von Charette *et al.* ohne Zusatz von TiCl_4 .

Reduktion und Sulfonierung der Nitrogruppe ergeben die HIV-I-Protease-Inhibitoren, wobei die Reaktion ohne den sonst üblichen Überschuss an Base geführt werden muss, da die Hydroxygruppe ansonsten zusätzlich sulfoniert wird.

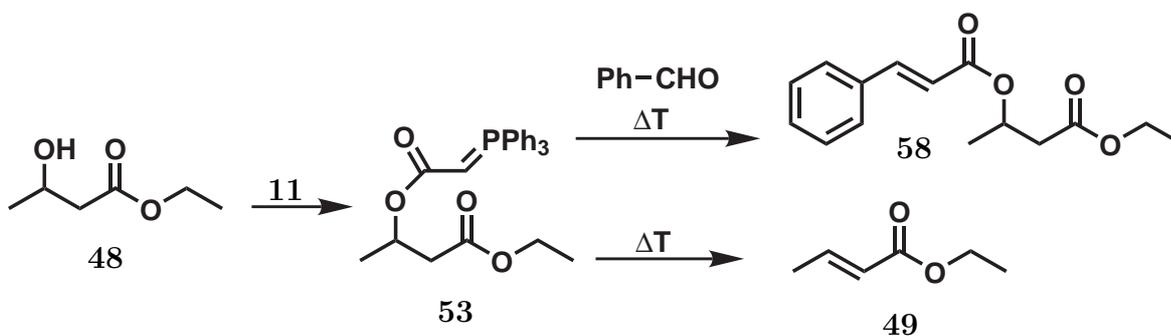
Erste biologische Tests an HI-Viren zeigen moderate Aktivität, wobei vor allem Substituenten in 5-Position einen großen Einfluss zu haben scheinen.

2.7 Zusammenfassung

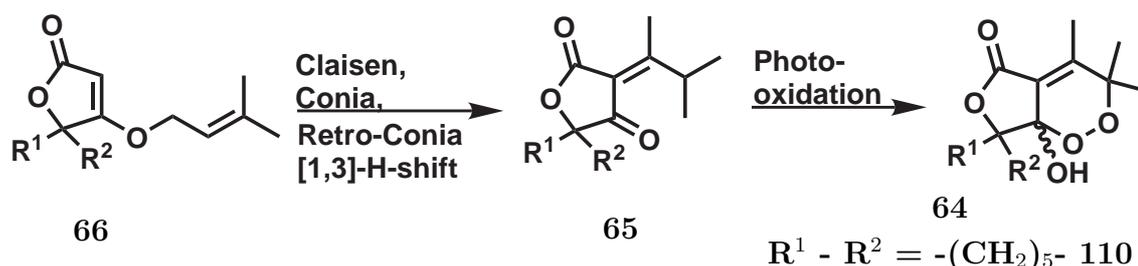
Kavain (*R*)-**29** ist ein wirtschaftlich und pharmakologisch bedeutender Naturstoff, der im Wesentlichen aus einem 3-Methoxy- δ -lacton besteht. Eine stereoselektive Synthese lag zu Beginn dieser Arbeit nicht vor. Analog zur Synthese von Tetronsäuren **12** aus α -Hydroxyestern **10** und Ketenylidetriphenylphosphoran **11** sollte aus dem β -Hydroxyester (*R*)-**46** Kavain (*R*)-**29** synthetisiert werden.



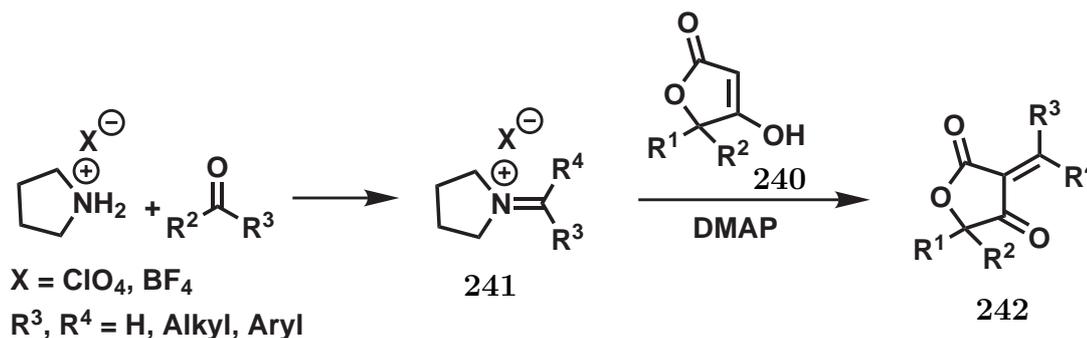
Versuche mit dem einfachen β -Hydroxyester **48** haben gezeigt, dass **11** an die β -Hydroxygruppe addiert, allerdings findet keine Wittig-Reaktion zum Lacton statt. Das Acylylid **53** geht nur mit einfachen Aldehyden wie Benzaldehyd eine Wittig-Reaktion zu **58** ein, nicht jedoch mit Estern. Stattdessen führt eine α - β -Eliminierung zur Ausbildung der konjugierten Doppelbindung in **49**. Selbst durch schonende Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle lässt sich dies nicht verhindern. Durch Zusatz der Lewis-Säure $YbTF_3$ lässt sich die Eliminierung zwar unterdrücken, allerdings nicht in ausreichendem Maße um dennoch eine Lactonisierung zu erreichen.



Eine weitere pharmakologisch interessante Substanzklasse stellen die aus Tetronsäuren **66** über die Furandione **65** in zwei Stufen zugänglichen Endoperoxid-lactone **64** dar. Das Derivat **110** wurde an der Charité in Berlin erfolgreich gegen *Plasmodium falciparum* getestet. Die Variabilität der Seitenkette in 3-Position von **65** ist, bedingt durch die Umlagerung, allerdings auf die 3-Methylbut-2-yliden-Gruppe beschränkt. Direkte 3-Alkenylierungen von Tetronsäuren sind laut Literatur nur mit aromatischen Aldehyden möglich⁵²).



In der vorliegenden Arbeit gelang die 3-Alkenylierung von Tetronsäuren **240** auch mit aliphatischen Aldehyden und Ketonen. Dabei werden Letztere zunächst zu ihren Pyrrolidiniumsalzen **241** umgesetzt. Die Kondensation mit Tetronsäuren **240** erfolgt anschließend basisch katalysiert, was einen flexiblen Zugang zu hochfunktionalisierten Furandionen **242** ermöglicht.



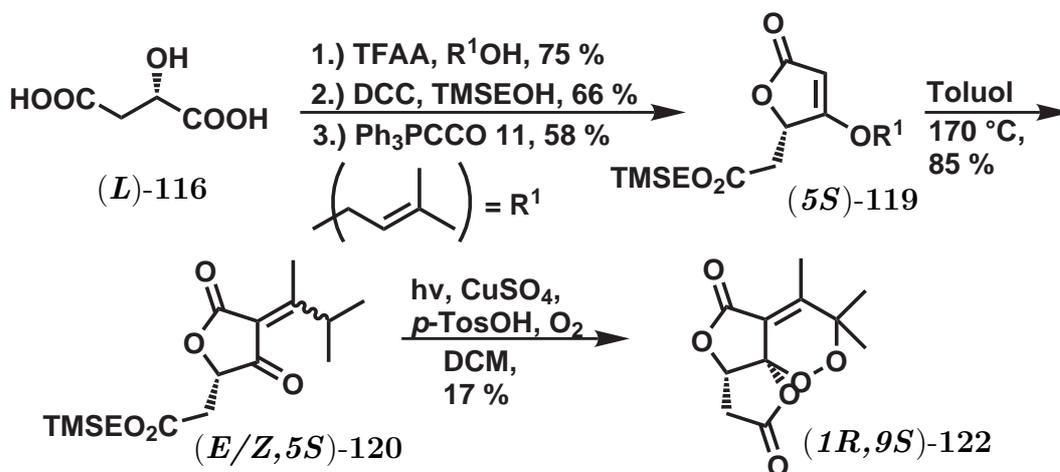
Die Photooxidation zu Endoperoxiden gelingt allerdings nur mit 3-Methylbut-2-yliden-Derivaten **65**, deren 2'-Wasserstoff am acidesten ist. Andere, geringfügig in 3-Position veränderte Derivate, haben sich als nicht reaktiv genug erwiesen.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Synthese von Endoperoxiden, die an weitere antiplasmodische Wirkstoffe gebunden werden können. Dazu wird (*L*)-Äpfelsäure (*L*)-**116** über

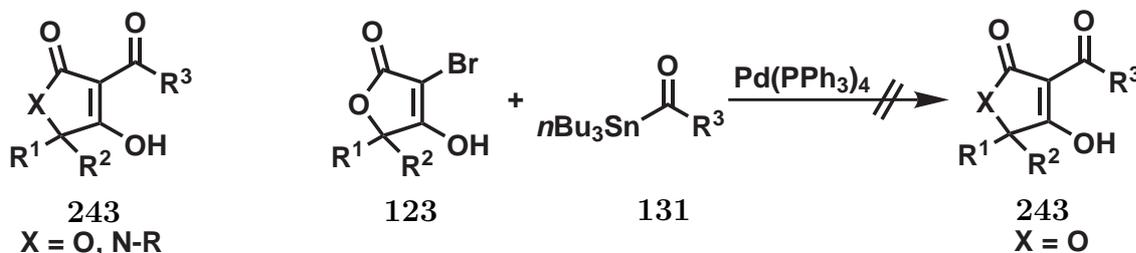
2 SPEZIELLER TEIL

das Tetronat (**5S**)-**119** zum Furandion (**E/Z,5S**)-**120** umgesetzt, welches in 5-Position eine TMSE-geschützte Carboxymethylen-Funktion besitzt. Bei der Photooxidation wird die Schutzgruppe allerdings unter Bildung des sehr stabilen Bislacton-Endoperoxids (**1R,9S**)-**122** abgespalten.

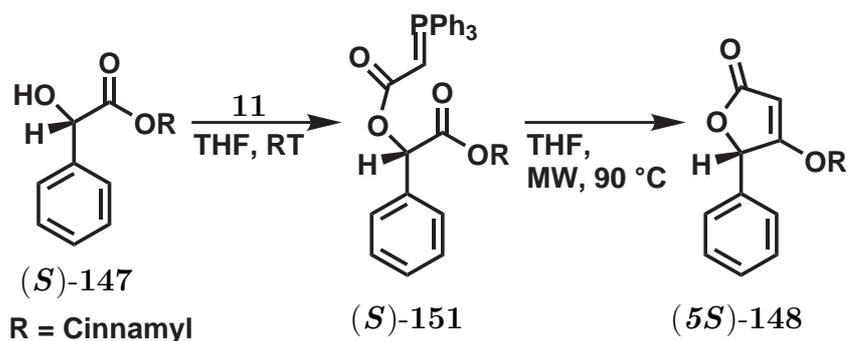
Bei pharmakologischen Tests am Tropeninstitut in Basel zeigten alle Endoperoxide, auch das schon erfolgreich an der Charité getestete **110**, keine Wirksamkeit gegen *Plasmodium falciparum*.



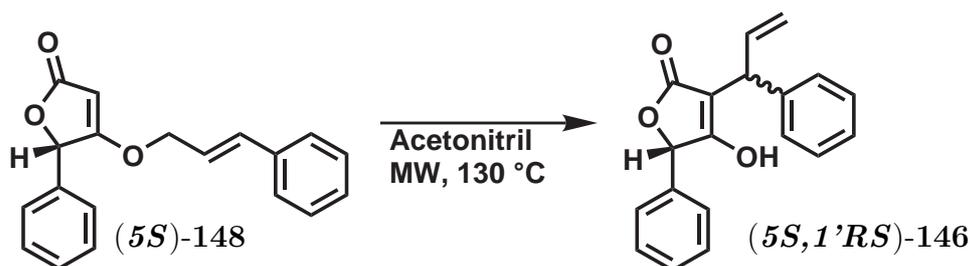
Eine weitere Gruppe pharmakologisch interessanter Stoffe stellen 3-Acyl-Tetron- und -Tetramsäuren **243** dar. Für die Acylierung stehen zwar unterschiedliche Reaktionen zur Verfügung, diese eignen sich allerdings nicht zur Synthese 5-unsubstituierter Derivate. In dieser Arbeit sollte daher untersucht werden, ob 3-Bromtetronsäuren **123** durch Stille-Kupplung mit Acylstannanen **131** umgesetzt werden können, um einen milden Zugang zu **243** zu erhalten. Allerdings führten entsprechende Reaktionen nicht zum Erfolg.



Ein ungeklärtes Phänomen stellte die Racemisierung von Stereozentren bei der Additions-intra-Wittig-Reaktion dar, welches diese Reaktion für die Synthese chiraler Naturstoffe ungeeignet machte. So racemisiert das Stereozentrum von (*S*)-**147** bei der Synthese von 5-Phenyltetronsäure-Derivaten **148** vollständig. Verursacht wird diese Racemisierung von Basenspuren, die bei der Herstellung von **11** anfallen, sie kann aber auch durch **11** selbst bei höheren Temperaturen erfolgen. Da die Additions-Reaktion von **11** bei Raumtemperatur stattfindet, kann das chirale Esterylid **151** isoliert und gereinigt werden.



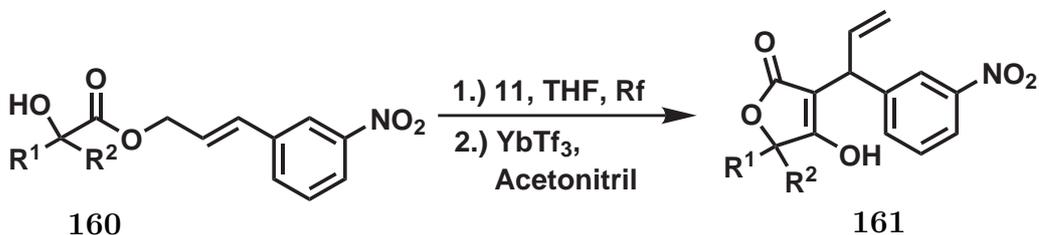
Die anschließende Wittig-Reaktion unter Ausschluss von überschüssigem **11** führt dann in der Mikrowelle unter Erhalt des sehr racemisierungsempfindlichen Stereozentrums zum (*5S*)-5-Phenyltetronat (*5S*)-**148** mit einem ee von >99%, was diese Reaktion nun auch für die Synthese chiraler Naturstoffe interessant macht.



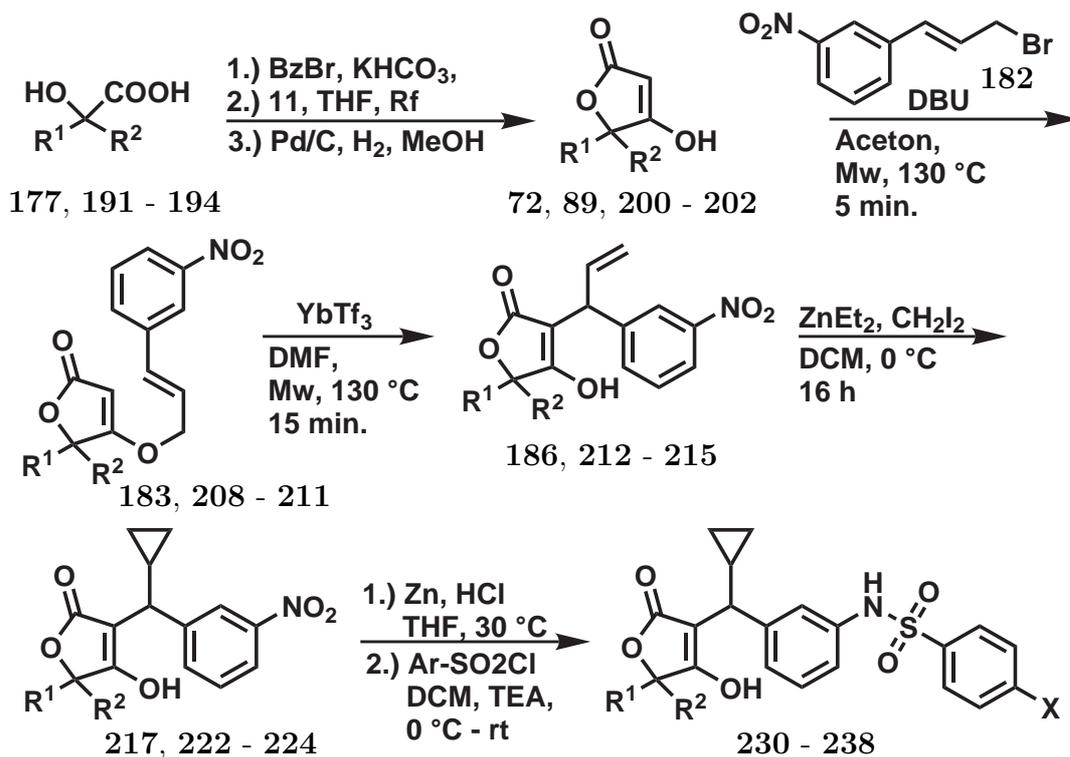
Im Hinblick auf die Synthese von HIV-I-Protease Inhibitoren **156** sind stereochemische Aspekte der Claisenumlagerung von cinnamyl-substituierten Tetronsäuren von Interesse. Dabei kann beobachtet werden, dass Substituenten in 5-Position der Tetronsäure das Enantiomerenverhältnis in 1'-Position über drei Bindungen hinweg beeinflussen. Dies führt beim Tetronsäure-Derivat (*5S,1'RS*)-**146** zu einem 1'*R/S*-Diastereomeren Verhältnis

2 SPEZIELLER TEIL

von 2:3. Zur Analyse und zur Trennung von Enantiomeren wurden mehrere chromatographische Methoden mit Cyclodextrin-Phasen auf der HPLC entwickelt.



Für die Synthese von HIV-I-Protease Inhibitoren **156** war, ausgehend von α -Hydroxycarbonsäure-*m*-nitrocinnamyl-estern **160**, eine Domino-Additions-intra-Wittig-Reaktion mit nachfolgender Claisen-Umlagerung zum Zwischenprodukt **161** geplant. Allerdings waren die Ausbeuten aller Reaktionsschritte durch die Nitrogruppe bedingt sehr niedrig.



Einen Ausweg bietet die Mikrowellen gestützte Veretherung der Tetransäuren **72**, **89** und **200 - 202** mit *m*-Nitrozimtbromid **182** zu **183** und **208 - 211**. Die Derivate **72**, **89** und **200 - 202** sind dabei aus den α -Hydroxycarbonsäuren **177** und **191 - 194** über ihre Benzylester, Reaktion mit **11** und anschließender Debenzylierung leicht zugänglich. Die

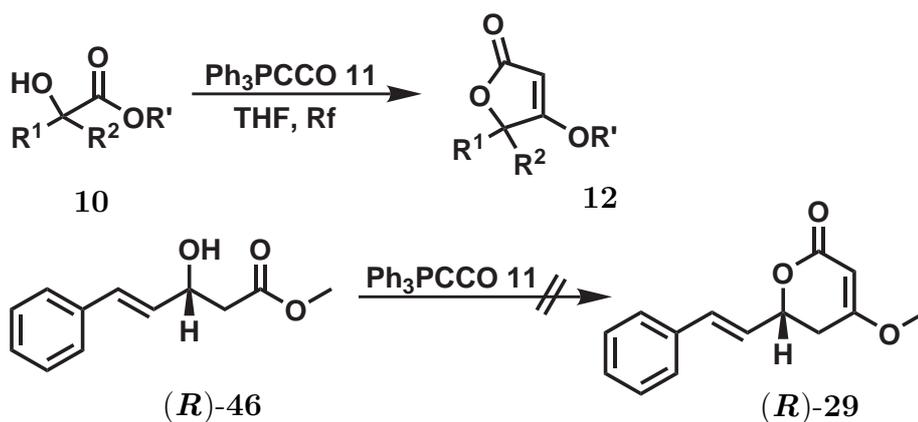
Effizienz der Claisenumlagerung zu den Derivaten **186** und **212 - 215** lässt sich durch Einsatz eines Mikrowellenprotokolls und DMF als Lösungsmittel deutlich erhöhen.

Die Cyclopropanierung der vinylischen Seitenkette zu **217** und **222 - 224** ist der empfindlichste Schritt der Synthese. Sie wird durch die Nitrogruppe ebenfalls beeinträchtigt, gelingt aber durch eine modifizierte Methode nach Charette *et al.*¹¹⁹⁾. Reduktion und Sulfonierung der Nitrogruppe ergeben die HIV-I-Protease Inhibitoren **230 - 238**, wobei die Reaktion ohne den sonst üblichen Überschuss an Base durchgeführt werden muss, da die Hydroxygruppe ansonsten zusätzlich sulfoniert wird.

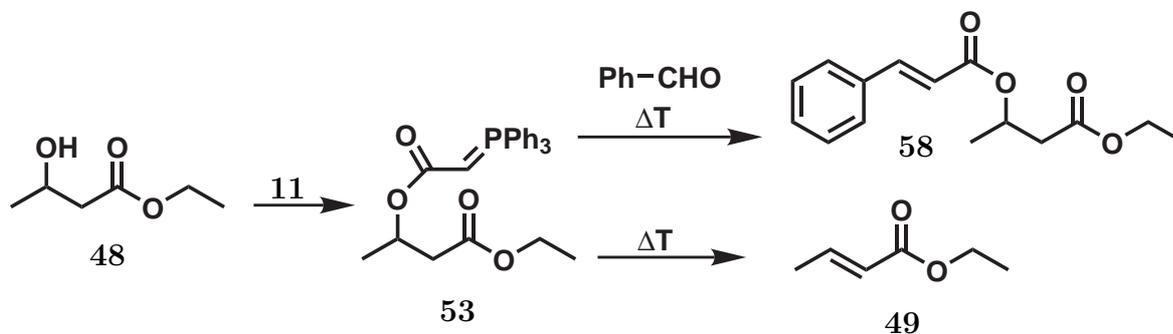
Erste biologische Tests der Derivate an HI-Viren zeigen moderate Aktivität, wobei vor allem Substituenten in 5-Position einen großen Einfluß zu haben scheinen.

2.8 Summary

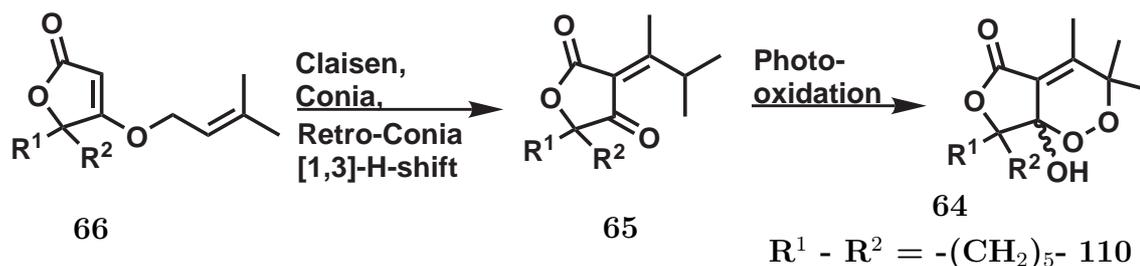
Kavain (**R**)-**29** is a financially and pharmacological rewarding natural product, which contains an 3-methoxy- δ -lactone ring. No stereoselective synthesis was known at the beginning of this work. A synthesis, analog to this of tetronic acids **12** from α -hydroxyesters **10** and ketenylidetriphenylphosphorane **11** should be worked out, starting from β -hydroxyester (**R**)-**46**.



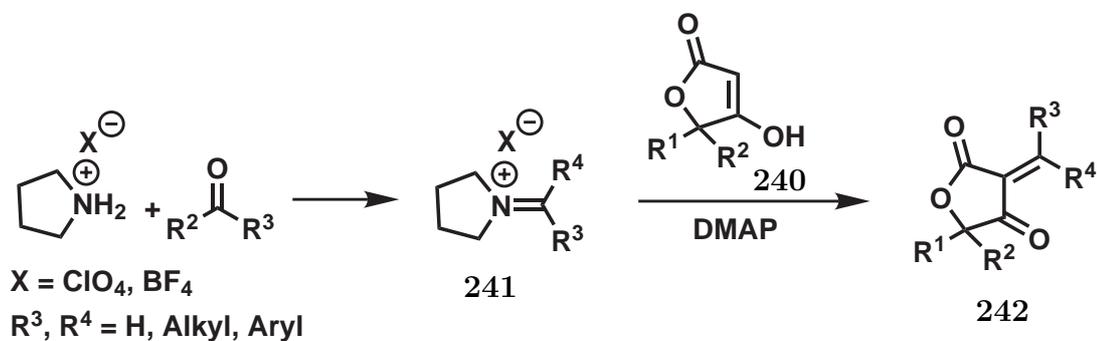
Reactions with β -hydroxy ester **48** showed, the addition of **11** with the β -hydroxy group, but no Wittig-reaction occurred. The acylide is able to form the olefin only with simple aldehydes such as benzaldehyde, but not with esters. Instead of Wittig-Reaction an α - β -elimination takes place to form the Michael-system in **49**. Even mild reaction conditions do not prevent elimination. Addition of Lewis-acid $YbTf_3$ inhibit elimination, however no Wittig-reaction takes place.



Another pharmacological interesting class of compounds are endoperoxide lactones **64**, which are feasible in two steps, starting from tetronic acids **66**. The intermediate is the furandione **65**. Compound **110** was tested against *Plasmodium falciparum* at Charité successfully. However due to the rearrangement the variability of the side chain in 3-position is limited to the 3-methylbut-2-yliden-group. Direct 3-alkenylation is only possible with aromatic aldehydes⁵²).



In this work 3-alkenylation of tetronic acids **240** succeeded with aliphatic aldehydes and ketones. The latter ones will be first of all converted to their pyrrolidinium salts **241**. Condensation with tetronic acids **240** takes then place under basic conditions. This opens a flexible access to highly functionalized furandiones **242**.

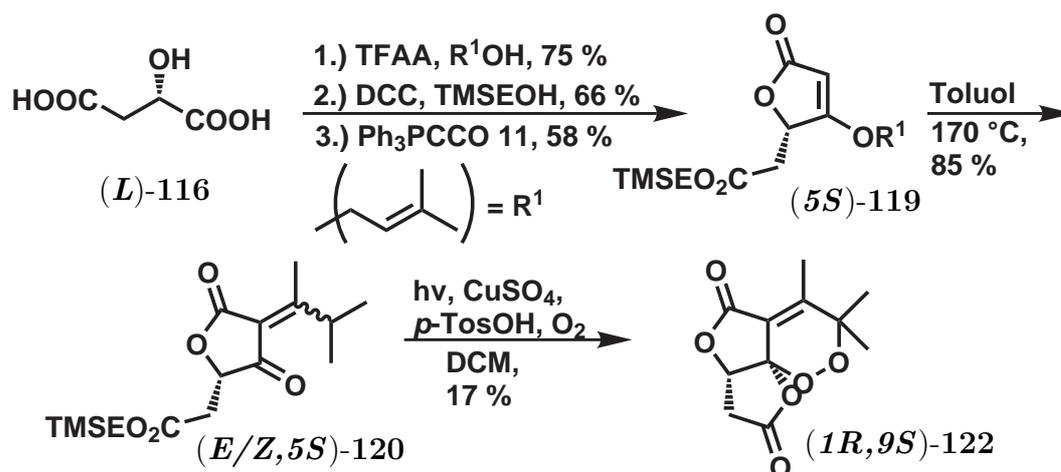


Photooxygenation succeeded only with 3-methylbut-2-ylidene-compounds **65**, whose 2'-hydrogen is most acidic. Compounds with minimal difference in 3-position are not reactive enough.

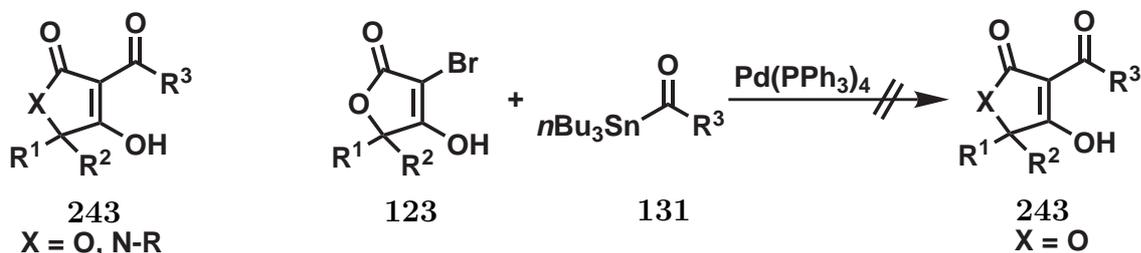
Another goal of this work was the synthesis of endoperoxides which can be linked to other antiplasmodic agents. Therefore (*L*)-malic acid (*L*)-**116** was converted to tetronate (*5S*)-**119** and then to furandione (*E/Z, 5S*)-**120**, which contains a TMSE-protected carboxymethylen group. During photooxygenation the protecting group demerged and a

second lactone ring was closed to form the very stable bislactone endoperoxide (**1R,9S**)-**122**.

The promising results of the first biological tests against *Plasmodium falciparum*, made by Charité in Berlin, could not be reproduced with the new compounds by the tropical institute in Basel.

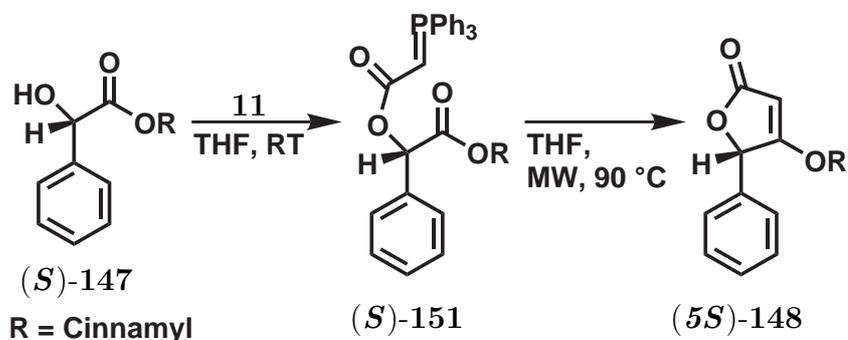


Yet another group of pharmacological rewarding compounds are 3-acyl tetronic- and Tetramic acids **243**. Several acylation methods are available, but non of this is able to functionalize 5-unsubstituted derivatives. During this work a Stille-coupling reaction of 3-bromo tetronic acids **123** and acylstannanenes **131** was tested. On success it would have been an mild reaction for 3-acylation.



Racemisation of stereo centers during addition-intra-Wittig-reaction is a unsolved phenomenon, which makes this reaction useless for the synthesis of chiral natural products. The stereo center in (**5S**)-**147** racemises completely during the synthesis of 5-phenyl tetronic

acids **148**. Racemisation is being caused by traces of base, from the synthesis of **11**, and possibly, also in the heat by **11** itself. As addition reaction of **11** takes place at room temperature, the chiral ester ylide **151** can be isolated and purified.

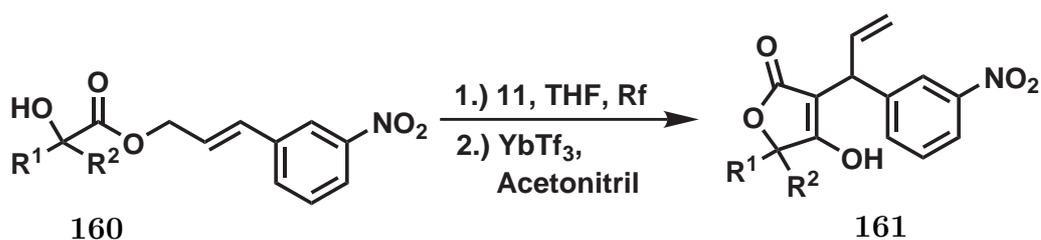


A subsequent Wittig-reaction free from excess of **11** leaves the sensitive steric center untouched and leads to (*5S*)-5-phenyltetronic acid (*5S*)-**149** with an enantiomeric excess of >99%.

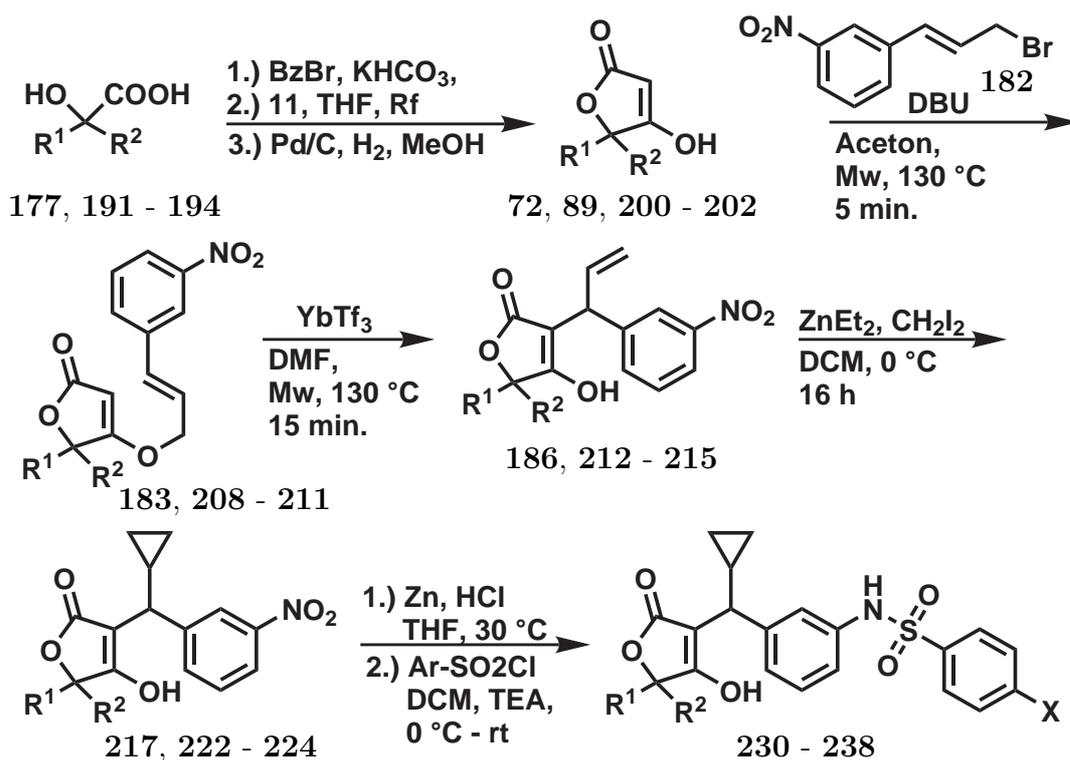


With regard to the synthesis of HIV inhibitory compounds **156**, the stereochemistry of the Claisen rearrangement of cinnamyl tetronic acids is of particular interest. Functional groups in 5-position of the tetronic acids affect the enantiomeric ratio in 1'-position. Due to this the *1'R/S*-ratio in (*5S,1'RS*)-**146** is 2:3. Several HPLC-methods with cyclodextrine phases were developed to separate the enantiomers of these tetronic acids.

For the synthesis of HIV-I protease inhibitors **156**, starting from *m*-nitrocinnamyl α -Hydroxycarboxylic acid esters **160**, a Domino-addition-intra-Wittig-reaction followed by Claisen rearrangement was intended. But the nitro group lowered all yields.



Microwave assisted etherification of tetronic acids **72**, **89** and **200 - 202** with *m*-nitrocinnamylbromide **182** give *m*-nitrocinnamyl tetronates **183** and **208 - 211**. Those Tetronates are easily accessible from α -hydroxycarboxylic acids **177** and **191 - 194** via benzylic esters, followed by reaction with **11** and debenylation. The efficiency of the Claisen rearrangement to **186** and **212 - 215** can be increased by use of DMF and a microwave protocol.



Cyclopropanation of the vinylic side chain is the most sensitive step of the synthesis and is compromised by the nitrogroup as well. A wee bit modification of the reaction protocol of Charette *et al.*¹¹⁹⁾ leads to **217** and **222 - 224** in moderate yields. The final reduction and sulfonation leads to the HIV I protease inhibitory derivatives **230 - 238**. The latter

reaction has to be done without the common excess of base due to additional sulfonation of the hydroxy group of the product.

Biological tests were made in Erlangen against HI-viruses with moderate results. Especially substitution in 5-position seems to have great influence on the activity.

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien und Methoden

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Diethylether und THF wurden über NaOH gelagert. Wasserfreie Lösungsmittel wurden vor Gebrauch unter Schutzgasatmosphäre über Na/K-Legierung getrocknet. Methylenchlorid wurde zuerst mit konz. Schwefelsäure, dann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und über CaH_2 vordestilliert. Anschließend wurde noch einmal über CaH_2 destilliert. 1,2-Dichlorethan und DMF wurden über CaH_2 getrocknet, Essigester und Aceton über P_2O_5 .

Für die Chromatographie wurden destillierte Lösungsmittel verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Die Kontrolle der Reaktionen und der säulenchromatographischen Aufreinigung erfolgte auf DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ bzw. DC-Alufolien RP-18 F₂₅₄ S (Schichtdicke 0.25 mm) der Firma Merck. Der Nachweis der Substanzflecken erfolgte durch UV-Licht (254 nm) oder mittels Anfärben durch Behandlung mit Cer(IV)sulfat-Molybdätophosphorsäure-Lösung (6%-ige schwefelsaure Lösung). Endperoxide wurden mit Kaliumiodid-Stärke-Lösung angefärbt.

Chromatographie: Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel Si 60 Korngröße 63-200 μm , (Fa. Macherey-Nagel oder Merck) eingesetzt. Präparative DC-Platten wurden mit Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Fa. Merck) in 1.75 mm Schichtdicke gegossen und durch einen Vorlauf in Methanol gereinigt.

NMR-Spektroskopie: NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 300 Spektrometer bei 25 °C aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten CDCl_3 ($\delta = 7.24, 77.0$), Aceton- d_6 ($\delta = 2.05; 29.92, 206.6$) oder Methanol- d_4 ($\delta = 3.21, 4.86; 49.0$). Die chemischen Verschiebungen (δ) werden relativ zum Signal des Lösungsmittels bestimmt und sind in [ppm] angegeben, Kopplungskonstanten (J) sind in Hz angegeben.

IR-Spektroskopie: Spektren wurden mit einem Perkin Elmer Spectrum One FT-IR-Spektrometer aufgenommen. Für die Aufnahme der Lösungsspektren wurde ein Perkin Elmer 1420 Ratio Recording Spektrometer verwendet. Als Lösungsmittel wurde CH_2Cl_2 oder CDCl_3 verwendet. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie: Die massenspektrometrischen Analysen wurden durch Direkt-einlass-Massenspektrometrie mit einem Finnigan MAT 8500 mit Datensystem MAT SS 300, Ionisierungsenergie: 70 eV, durchgeführt. Die relative Signalintensität bezogen auf den Basispeak (100 %) ist in Prozent in Klammern angegeben. Bei bromierten Verbindungen wird ausschließlich der Peak mit ^{79}Br -Isotop angegeben.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden in einem Electrothermal AZ9003 Gerät gemessen. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Drehwerte: Die Drehwerte der chiralen Verbindungen wurden an einem Perkin Elmer 241 Polarimeter bei 589 nm bestimmt. Das Volumen der Küvetten betrug 1 bzw. 3.2 mL, die Länge 10 cm. Alle Drehwerte wurden in CH_2Cl_2 oder MeOH bestimmt.

Belichtung: Zur Belichtung wurde eine Heraeus Niederdruck-Lampe mit 150 Watt und Solidex Kühlmantel verwendet. Die Lampeneinheit befindet sich in einem vollständig mit Alufolie ausgekleideten Gefäß von 14 cm Durchmesser und 15 cm Höhe, das mit Wasser gefüllt ist. Die zu belichtenden Lösungen werden in Schlenkrohren mit 2.5 cm Durchmesser und 20 cm Länge 8 cm von der Lampe entfernt ins Wasser gehängt, so dass sich der mit Flüssigkeit gefüllte Bereich vollständig unter Wasser befindet. Während der Belichtung wurden die Lösungen stark gerührt. Unmittelbar vor der Belichtung wurden die maximal zur Hälfte mit Lösung gefüllten Schlenkrohre mit Sauerstoff geflutet.

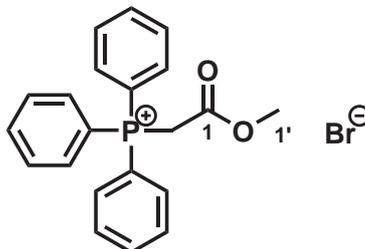
Mikrowellensysteme: Mikrowellenunterstützte Synthesen wurden in einer Synthesemikrowelle Microchemist der Firma MLS mit faseroptischer Temperaturkontrolle oder in einer CEM Discover Mikrowelle mit IR-Temperaturkontrolle durchgeführt. Die angegebenen Wattzahlen beziehen sich dabei auf die maximal eingestrahlteten Leistungen.

HPLC: Für die HPLC wurde ein Beckman System-Gold Anlage mit Softwareversion Karat5.0, Solventmodul 126 und dem Diodenarray 168 verwendet. Chirale Trennungen wurden mit einer Nucleodex CD- β -PM Säule (4.6x25 mm) der Firma Macherey-Nagel, bzw. Cyclobond-I- β (4.6x25 mm) der Firma Astec durchgeführt. Die Pufferlösungen wurden folgendermaßen hergestellt (Beispiel: 0.3 % TEAA pH 4.5): 1.5 mL Triethylamin wird in 500 mL bidestilliertem Wasser gelöst und unter ständiger Kontrolle des pH-Wertes so lange mit Eisessig versetzt, bis ein pH-Wert von 4.5 erreicht ist. Zur Sterilisation wird eine Spatelspitze NaN_3 zugesetzt und vor Gebrauch unter Vakuum im Ultraschall entgast.

3.2 Synthese von Ketenylidetriphenylphosphoran 11

Carbomethoxymethyltriphenylphosphoniumbromid 24¹²⁵⁾C₂₁H₂₀O₂PBr

M : 415 g/mol

mp : 162 °C (Lit. mp: 163¹²⁵⁾)

262 g (1.0 mol) Triphenylphosphin wird in 1200 mL Toluol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 152 g (1.0 mol) Bromessigsäuremethylester versetzt. Nach weiteren 12 h Rühren wird der farblose, kristalline Feststoff abfiltriert mit 200 mL Toluol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 404 g (0.97 mol) Carbomethoxymethyltriphenylphosphoniumbromid **24** in einer Ausbeute von 97 %.

IR (KBr; $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3053 (w), 2794 (w), 2729 (w), 1721 (s), 1439 (m), 1317 (s), 1197 (s), 1109 (s), 996 (m), 890 (m), 876 (s), 747 (s), 727 (m).

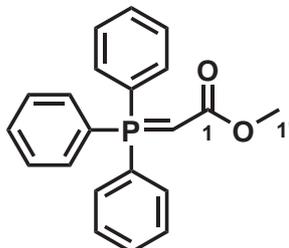
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 3.59 (s, 3H, H-1'), 5.56 (d, $^2J_{PH} = 13.43$ Hz, 2H, H-2), 7.7 - 7.9 (m, 15H, Ph).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 32.9 (d, $^1J_{PC} = 58.09$ Hz, C-2), 53.4 (C-1'), 117.9 (d, $^1J_{PC} = 83.67$ Hz, C-*ipso* Phenyl), 130.3 (d, $^3J_{PC} = 12.93$ Hz, C-*meta* Phenyl), 133.9 (d, $^2J_{PC} = 10.79$ Hz, C-*ortho* Phenyl), 135.2 (C-*para* Phenyl), 165.1 (C_q, C-1).

³¹P-NMR (101.25 MHz); $\delta(\text{ppm})$: 21.8.

Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran 25¹²⁵⁾C₂₁H₁₉O₂P

M : 334 g/mol

mp : 162 °C (Lit. mp: 163¹²⁵⁾)

208 g (0.5 mol) Carbomethoxymethyltriphenylphosphoniumbromid **24** werden in 2000 mL Wasser gelöst und in einen 4 L Zweihalskolben filtriert. Die Lösung wird mit einem KPG-Rührer gerührt und innerhalb von 30 Min. langsam mit 19.5 g (0.5 mol) NaOH, gelöst in

300 mL Wasser, versetzt. Nach 10 weiteren Minuten werden 600 mL DCM zugesetzt um den entstandenen Feststoff vollständig zu lösen. Beide Phasen werden im Schütteltrichter getrennt und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend werden 100 mL Cyclohexan hinzugefügt, dann wird im Vakuum eingeeengt. Sobald der entstehende Feststoff an der Glaswand antrocknet wird er mit dem Spatel gelöst und zerkleinert. Das farblose Pulver wird 12 h im Hochvakuum bei 35 °C getrocknet und ergibt 161 g (0.48 mol) Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran **25** in einer Ausbeute von 96 %.

IR (KBr; $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3058 (w), 2956 (w), 2941 (w), 1616 (s), 1482 (m), 1434 (m), 1346 (s), 1180 (w), 1120 (s), 1101 (s), 922 (w), 883 (s), 746 (s), 710 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.92 (s, breit, 1H, H-2), 3.53 (s, 3H, H-1'), 7.4 - 7.7 (m, 15H, Ph).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 29.6 (d, $^1J_{PC} = 129.30$ Hz, C-2), 49.9 (C-1'), 127.69 (d, $^1J_{PC} = 91.88$ Hz, C-*ipso* Phenyl), 128.7 (d, $^3J_{PC} = 12.14$ Hz, C-*meta* Phenyl), 131.9 (C-*para* Phenyl), 132.9 (d, $^2J_{PC} = 10.10$ Hz, C-*ortho* Phenyl), 171.9 (d, $^2J_{PC} = 14.78$ Hz, C_q C-1).

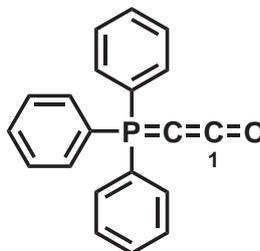
³¹P-NMR (101.25 MHz); $\delta(\text{ppm})$: 17.7, 19.6 (Rotamere).

Ketenylidetriphenylphosphoran **11**¹²⁶⁾

C₂₀H₁₅OP

M : 302 g/mol

mp : 174 °C (Lit. mp: 173¹²⁷⁾)



In einen ausgeheizten und unter Ar-Srom gekühlten 2l Rundkolben werden 29.0 g (0.76 mol) NaNH₂ eingewogen und mit 1100 mL trockenem Toluol und 115 mL HMDS (0.56 mol) versetzt. Der Ansatz wird unter Schutzgas am Rückfluss für 2.5 h bei 80 °C gerührt. Entstandener Amoniak wird von Zeit zu Zeit mit Argon abgeblasen. Nach Abkühlung werden 255 g (0.75 mol) Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran **25** zugegeben. Anschließend wird weitere 14 h lang bei 70 °C gerührt. Der Ansatz wird heiß in einer beheizten Fritte über Alox N III filtriert. die Fritte wird drei mal mit warmem Toluol nachgespült. Das Filtrat wird im Hochvakuum auf etwa 2/3 des Ausgangsvolumens eingeeengt

3 EXPERIMENTELLER TEIL

und unter Schutzgas über Nacht im Küklschrank auskristallisiert. Das hellgelbe Ylid wird unter Argon abfiltriert, 3 mal mit absolutem Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Mutterlauge wird nochmals eingeeengt und zur Kristallisation in den Küklschrank gestellt. Man erhält 131 g (0.43 mol) **11** als hellgelben kristallinen Feststoff, Ausbeute 58%.

Zur Entfernung restlicher Nebenprodukte kann aus Toluol bei 80 °C umkristallisiert werden.

IR (KBr; $\nu(\text{cm}^{-1})$): 2099 (s), 1625 (m), 1436 (m), 1110 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 7.5 - 7.7 (m).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: -10.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 186.9$ Hz, $\alpha\text{-C}$), 128.7 (d, $^3J_{\text{PC}} = 12.9$ Hz, C3-Phenyl), 129.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 98.9$ Hz, C1-Phenyl), 132.1 (d, C4-Phenyl), 132.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.7$ Hz, C2-Phenyl), 145.6 (d, $^2J_{\text{PC}} = 43.0$ Hz, βC).

³¹P-NMR (101.25 MHz); $\delta(\text{ppm})$: 5.4 (CDCl₃), 3.1 (THF).

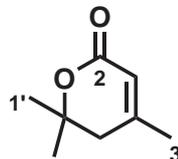
3.3 Versuche zur Synthese ungesättigter δ -Lactone

4,6,6-Trimethyl-5,6-dihydropyran-2-on **51**⁴⁵⁾

$C_9H_{12}O_2$

M : 140 g/mol

R_f : 0.60 (Ch:THF, 1:1)



In einem CEM-Mikrowellengefäß werden unter Schutzgas 800 mg umkristallisiertes Ketonylid **11** (2.64 mmol) eingewogen, mit 7 ml trockenem Toluol und 250 μ l 4-Methyl-4-hydroxypentan-2-on **50** (2.02 mmol) versetzt und 3 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird für 1 Stunde in der CEM-Mikrowelle unter Rühren und Kühlen bei 110 °C mit 130 W Maximalleistung bestrahlt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das gelbliche Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, Säule 1.5x20 cm, Laufmittel Ch:THF 2:1. Man erhält 112 mg des Pyranons **51** (0.81 mmol) als farbloses Öl, Ausbeute 35 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3671 (w), 3381 (w), 3155 (m), 2979 (s), 2930 (s), 2253 (s), 1702 (s), 1471 (m), 1433 (m), 1385 (s), 1294 (s), 1181 (s), 1122 (s), 993 (s), 907 (s), 853 (s), 735 (s), 643 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.25, 1.27 (s, 6H, H-1', H-2'), 1.82 (s, 3H, H-3'), 2.20 (s, 2H, H-5), 5.6 (s, 1H, H-3).

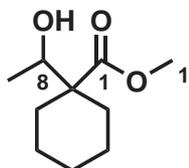
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 22.9 (C-3'), 27.5 (C-1', C-2'), 40.4 (C-5), 79.1 (C-6), 115.4 (C-3), 155.4 (C-4), 164.4 (C-2).

α -(1-Hydroxyethyl)cyclohexylcarbonsäuremethylester **60**

$C_{10}H_{18}O_3$

M : 186 g/mol

R_f : 0.18 (Ch:De, 2:1)



1 mL Cyclohexancarbonsäuremethylester **59** (6.0 mmol) wird in einem trockenen, unter Argon stehenden Schlenkkolben in 4 mL THF vorgelegt und auf -40 °C (Trockeneis/Acetonitril) gebracht. 6.1 mL Natriumbis(trimethylsilyl)amid (1M in THF) werden unter Rühren zugetropft, 30 Minuten später werden 870 μ L TMSCl zugetropft. Nach einer

3 EXPERIMENTELLER TEIL

weiteren Stunde Rühren wird der Reaktionsansatz in Wasser/Hexan verteilt und mit Hexan extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt.

In einem trockenen, unter Argon stehenden Schlenkkolben werden 10 mL DCM und 380 μL Acetaldehyd (6.6 mmol) auf $-77\text{ }^\circ\text{C}$ (Trockeneis/Aceton) gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 760 μL TiCl_4 versetzt. Nach 10 Minuten wird der Enolester aus dem vorigen Schritt in 4 mL DCM gelöst zugetropft. Nach 6 Stunden Rühren wird der Reaktionsansatz mit Wasser hydrolysiert, mit Diethylether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (5% H_2O), Laufmittel P:De 2:1, später De. Man erhält 317 mg des β -Hydroxyesters **60** (1.7 mmol) als farbloses Öl, Ausbeute 28 %.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, 3H, H-9), 1.1 -1.4, 1.5 - 1.7, 2.05, 2.17 (m, 10H, H-3 - H-7), 3.61 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{ Hz}$, 1H, H-8), 3.19 (s, 3H, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 18.5 (C-9), 32.0, 32.1 (C-4, C-6), 25.6 (C-5), 30.2, 31.1 (C-3, C-7), 51.5 (C-1'), 73.3 (C-8), 176.0 (C-1).

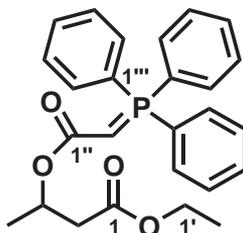
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 187 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 171 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 168 (17) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 155 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 153 (15) [$168^+ - \text{CH}_3$], 142 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$], 127 (18), 113 (49) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}^+$], 110 (65) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}^+$], 87 (18), 81 (32) [C_6H_9^+], 74 (28), 67 (38) [C_5H_6^+], 55 (17), 45 (15), 43 (13).

3-(3-Triphenylphosphoranacryloyloxy)buttersäureethylester **53**

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$

M : 434 g/mol

R_f : 0.18 (Ch:THF, 1:1)



In einen trockenen, unter Schutzgas stehenden Schlenkkolben werden 248 mg Ketenylidetriphenylphosphoran **11** (0.82 mmol) eingewogen und mit 15 mL trockenem THF versetzt. 160 μL des β -Hydroxyesters **48** (1.24 mmol) und eine Spatelspitze Benzoesäure werden unter Rühren zugesetzt. Nach 4 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (5 % H_2O), Laufmittel: Ch:THF

1:1, gereinigt. Man erhält 160 mg des Esterylids **53** (0.36 mmol) als hellgelbes Wachs, Ausbeute 44 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3059 (w), 2981 (w), 1731 (m), 1617 (m), 1437 (m), 1368 (w), 1310 (w), 1185 (m), 1103 (s), 1068 (m), 1025 (w), 910 (w), 885 (w), 730 (s), 690 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 0.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H, H-4), 1.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, H-2'), 2.12 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 1H, H-2a), 2.39 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H, H-2b), 3.98 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2H, H-1'), 5.08 (m, 1H, H-3), 6.86 (b, 1H, H-2''), 7.2 - 7.7, 7.95 (m, 15H, H-10 - H-12).

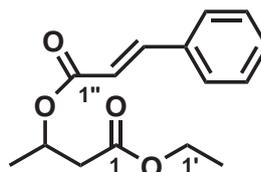
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 13.9 (C-4), 19.8 (C-2'), 30.7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 106.9$ Hz, C-2''), 40.9 (C-2), 60.1 (C-1'), 65.6 (C-3), 125.2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 90.8$ Hz, C-1''), 129.0 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12.6$ Hz, C-2''), 132.5 (C-4''), 133.0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10.3$ Hz, C-3''), 168.6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.5$ Hz, C-1''), 170.5 (C-1).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 18.4.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 435 (2) [$\text{M}^+ + 1$]; 434 (6) [M^+], 389 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 361 (4) [$389^+ - \text{CO}$], 319 (10) [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{P}^+$], 303 (41) [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OP}^+$], 302 (40) [$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OP}^+$], 301 (100) [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{OP}^+$], 276 (37) [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{P}^+$], 275 (57) [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{P}^+$], 183 (39), 165 (28), 152 (12), 107 (7) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{P}^+$], 77 (13) [C_6H_5^+], 51 (10), 45 (8) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$], 43 (9).

3-(*E*-Cinnamoyl)buttersäureethylester **58**

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$
 M : 262 g/mol
 R_f : 0.85 (Ch:THF, 1:1)



In ein CEM-Mikrowellengefäß werden unter Schutzgas 300 mg Ketenylid **11** (0.99 mmol) eingewogen und mit 7 ml trockenem THF, 132 μl 3-Hydroxybuttersäureethylester **48** (1.01 mmol) und 110 μl Benzaldehyd (1.08 mmol) versetzt. Anschließend wird 2h bei 80 °C, 300 W Maximalleistung unter Rühren und Kühlen in der CEM-Mikrowelle erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt auf eine präparative DC-Platte übertragen, die mit Ch:THF 3:2 entwickelt wird. Das Produkt befindet sich in der zweiten Hauptbande von oben, wird mit THF extrahiert und im Vakuum eingeeengt.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

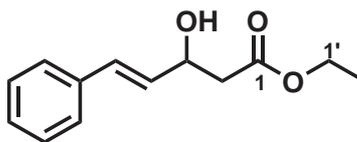
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.18 (t, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 3H, H-2'), 1.31 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 3H, H-4), 2.53 (dd, ²J_{HH} = 15.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-2a), 2.68 (dd, ²J_{HH} = 15.3 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-2b), 4.11 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 5.4 (m, 1H, H-3), 6.37 (d, ³J_{HH} = 15.3 Hz, 1H, H-2''), 7.3 - 7.6 (m, 5H, H-5'' - H-7''), 7.63 (d, ³J_{HH} = 15.3 Hz, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 14.1 (C-2'), 19.9 (C-4), 40.9 (C-2), 60.5 (C-1'), 67.4 (C-1'), 119.7 (C-2''), 127.9, 128.8, 130.3 (C-5'' - C-7''), 134.3 (C-4''), 156.9 (C-1), 170.2 (C-1'').

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 263 (4) [M⁺ + H], 262 (14) [M⁺], 217 (4) [M⁺ - C₂H₅O], 148 (47) [C₉H₈O₂⁺], 147 (34) [C₉H₇O₂⁺], 131 (100) [C₉H₇O⁺], 104 (32) [C₈H₈⁺], 103 (48) [C₈H₇⁺], 85 (11), 77 (35) [C₆H₅⁺], 69 (12), 51 (9), 43 (8).

3-Hydroxy-5-phenylpent-4-(*E*)-ensäureethylester (*RS*)-46

C₁₃H₁₆O₃
M : 220 g/mol
R_f : 0.18 (Ch:Ee, 4:1)



In einen Schlenkkolben werden unter Argon 791 μl Essigester (8.08 mmol) in 1 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wird auf -40°C (Acetonitril/Trockeneis) gekühlt. Anschließend werden unter Rühren langsam 8 mL Lithiumbistrimethylsilylamid (1M in THF) hinzuge tropft. Nach 30 Minuten werden 1.22 mL (9.60 mmol) Trimethylsilylchlorid hinzugefügt. Nach weiteren 30 Minuten wird die Lösung für eine Stunde bei RT weitergerührt. Anschließend werden 36 mL Hexan und 16 mL Wasser hinzugegeben, das Produkt mit Hexan extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.90 g Ethyltrimethylsilylessigsäureenolester **47** als farbloses Öl.

755 mg Zimtaldehyd **36** (5.7 mmol) werden in 10 mL DCM gelöst, auf -77°C (Trockeneis/Aceton) gekühlt und unter Rühren mit 658 μl TiCl₄ (5,7 mmol) versetzt. Daraufhin wird der Enolester **47** aus dem vorherigen Schritt, in DCM gelöst, hinzugefügt und ca. 1 h weitergerührt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (5 % H₂O), Laufmittel H:Ee 4:1, gereinigt. Man erhält 278 mg des β-Hydroxyesters (*RS*)-**46** (1.26 mmol) als farbloses Öl, Ausbeute: 16 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.1 - 1.2 (m, 3H, H-2'), 2.55 (dd, $^4J_{HH} = 4.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 2H, H-2), 4.0 - 4.2 (m, 4H, H-1'), 5.65 (d, $^3J_{HH} = 6.2$ Hz, 1H, H-3), 6.20 (ddd, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^3J_{HH} = 5.4$ Hz, $^3J_{HH} = 0.7$ Hz, 1H, H-4), 6.62 (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-5), 7.1 - 7.3 (m, 5H, H-7 - H-9).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 13.9, 13.9 (C-2'), 41.6 (C-2), 60.6 (C-1'), 68.7 (C-3), 126.3 (C-4'), 127.5 (C-3', C-5'), 129.3 (C-2', C-6'), 130.0 (C-4), 130.4 (C-5), 136.3 (C-6), 170.9 (C-1).

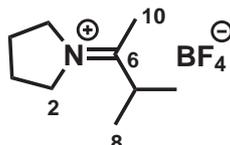
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 220 (4) [M⁺], 219 (17) [M⁺ - H], 202 (10) [M⁺ - H₂O], 175 (3) [M⁺ - C₂H₅O], 157 (12) [202⁺ - C₂H₅O], 129 (57) [C₁₀H₉⁺], 128 (38) [C₁₀H₈⁺], 115 (14), 102 (14), 77 (26) [C₆H₅⁺], 51 (41), 43(100), 39 (23).

3.4 3-Alkenylierung von Tetronsäuren unter Verwendung von Pyrrolidinium Salzen

3.4.1 Synthese von Pyrrolidinium-tetrafluoroborat Salzen

N-(3'-Methylbut-2'-yliden)pyrrolidinium-tetrafluoroborat **86**

$C_9H_{18}BF_4N$
 M : 227 g/mol
 mp : 193 °C



1.07 mL (12.95 mmol) Pyrrolidin **73** werden in 10 mL Diethylether gelöst. Bei 0 °C werden unter starkem Rühren 1.68 mL (12.95 mmol) HBF_4 (57 %, in Diethylether) hinzuge tropft. Man lässt auf RT erwärmen und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Das erhaltene Salz wird in 10 mL DCM gelöst und mit 5.57 mL (52 mmol) Methylisopropylketon versetzt. Man lässt für 16 Stunden bei RT rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das entstandene Rohprodukt in Isopropanol/Diethylether 8:2 umkristallisiert. Man erhält 1.61 g **86** (7.12 mmol) als farblosen Feststoff, Ausbeute 55 %.

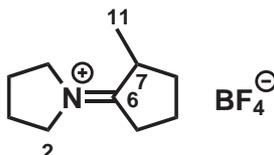
IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2983 (w), 2888 (w), 2266 (w), 1667 (w), 1473 (w), 1444 (w), 1373 (w), 1243 (w), 1091 (m), 1049 (s), 1036 (s), 914 (m), 848 (w), 728 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$); $\delta(\text{ppm})$: 1.23 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 6H, H-8, H-9), 2.19 (m, 4H, H-3, H-4), 2.31 (s, 3H, H-10), 3.09 (q, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 1H, H-7), 3.95 (m, 4H, H-2, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$); $\delta(\text{ppm})$: 18.1 (C-8, C-9), 18.7 (C-10), 23.9, 24.3 (C-3, C-4), 36.0 (C-7), 53.4, 54.8 (C-2, C-5), 191.4 (C-6).

N-(2'-Methylcyclopentyliden)pyrrolidinium-tetrafluoroborat **81**

$C_{10}H_{18}BF_4N$
 M : 239 g/mol
 mp : 205 °C



In 10 mL Diethylether werden bei 0 °C 1.1 mL (12.95 mmol) Pyrrolidin **73** gelöst und unter starkem Rühren langsam mit 1.68 mL (12.95 mmol) HBF_4 (57 %ig in Diethylether)

versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Feststoff einige Stunden im HV getrocknet.

Das Salz wird in 15 mL DCM suspendiert und mit 2.07 mL (19.4 mmol) 2-Methylcyclopentanon versetzt. Nach 16 Stunden Rühren wird die tiefrote Lösung eingengt und aus 40 mL Isopropanol/Diethylether 8:2 umkristallisiert. Man erhält 1.73 g des Tetrafluorborat Salzes **81** (7.25 mmol) als farblose Nadeln, Ausbeute 56 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2978 (w), 2885 (w), 1697 (m), 1455 (w), 1272 (w), 1050 (s), 1033 (s), 911 (s), 723 (s), 647 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 3H, H-11), 1.7 -1.8 (m, 1H, H-8a), 2.0 - 2.1 (m, 2H, H-9), 2.1 - 2.4 (m, 5H, H-3, H-4, H-8b), 2.90 (m, 2H, H-10), 3.22 (m, 1H, H-7), 3.93 (m, 1H, H-5a), 4.11 (m, 1H, H-5b).

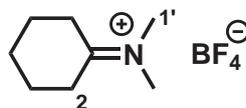
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 14.2 (C-11), 21.8 (C-9), 24.2 (C-3), 24.8 (C-4), 33.0 (C-8), 35.5 (C-10), 46.6 (C-7), 54.2 (C-5), 55.4 (C-2), 199.4 (C-6).

N-(Cyclohexyliden)dimethylimmonium-tetrafluorborat **109**⁶⁰⁾

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{N}$

M : 213 g/mol

mp : 215 °C (Lit. mp: 220 °C⁶⁰⁾)



1.6 mL (13 mmol) HBF_4 -Etherat (57 %ig) werden in 70 mL trockenem Diethylether bei 0 °C in einer Gaswaschflasche vorgelegt. Anschließend wird so lange Dimethylamin durch die Lösung geleitet, bis kein Feststoff mehr ausfällt. Das Produkt wird mit trockenem Methanol aus dem Reaktionsgefäß gelöst. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zugabe von wenig Diethylether beschleunigt die Kristallisation des Produktes. Anschließend wird das Dimethylimmonium-tetrafluorborat im Hochvakuum getrocknet. Das trockene Produkt wird in 10 mL DCM suspendiert, mit 2.1 mL (20 mmol) Cyclohexanon versetzt und 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das farblose Produkt im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 469 mg *N*-(Cyclohexyliden)dimethylimmonium-tetrafluorborat **109** (2.2 mmol), 17 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3243 (m), 2950 (m), 2878 (m), 1665 (s), 1638 (w), 1472 (m), 1272 (m), 1024 (s, b), 857 (m), 766 (m), 723 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.6 - 1.7 (m, 2H, H-4), 1.7 - 1.9 (m, 4H, H-3), 2.7 - 2.9 (m, 4H, H-2), 3.62 (s, 6H, H-1').

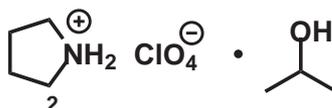
3.4.2 Synthese von Pyrrolidinium-perchlorat Salzen⁶⁰⁾

Pyrrolidinium-perchlorat **74**⁶⁰⁾



M : 231 g/mol

mp : 235 °C (Lit. mp: 240 °C⁶⁰⁾)



Zu einer Lösung von 9 mL (110 mmol) Pyrrolidin **73** in 200 mL Diethylether werden unter Rühren und Kühlen langsam 11 mL (100 mmol) Perchlorsäure (67 %ig), in 50 mL Ethanol gelöst, zugetropft. Es wird so lange weitere Säure zugegeben, bis ein pH-Wert von 3 erreicht ist. Dann wird noch 1 mL Pyrrolidin **73** hinzugefügt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird vorsichtig in 100 mL Diethylether erwärmt. Zur warmen Lösung wird so lange Isopropanol hinzugefügt, bis sich ein farbloser Niederschlag bildet (50-100 mL). Das Lösungsmittel wird abdekantiert und der Rückstand aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 27 g (116 mmol), 96 % (**74** kokristallisiert mit Isopropanol. Wird aus THF umkristallisiert, kokristallisiert **74** mit 0.75 THF. Aus DCM lässt sich **74** Lösungsmittel frei umkristallisieren.)

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3221 (m), 3139 (m), 2986 (w), 2819 (w), 1597 (m), 1462 (m), 1377 (m), 1043 (s, b), 927 (m), 912 (m), 870 (m), 619 (s).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.07 (m, 4H, H-3, H-4), 3.55 (m, 4H, H-2, H-5).

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 24.4 (C-3, C-4), 46.7 (C-2, C-5).

Kupplung von Pyrrolidinium-perchlorat **74** an Ketone und Aldehyde⁶⁰⁾

Allgemeine Synthesevorschrift A: 3 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** werden unter Rühren mit 20.0 mmol des Ketons versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des überschüssigen Ketons im Vakuum wird je nach Polarität des Ketons aus Isopropanol oder Isopropanol/Diethylether umkristallisiert. Der kristalline Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

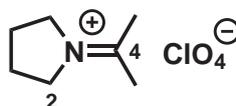
Allgemeine Synthesevorschrift B: In 10 mL DCM werden 3 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** gelöst, unter Rühren mit 13.0 mmol des Ketons versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Isopropanol/Diethylether umkristallisiert. Der farblose Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

***N*-(Prop-2'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat **80**⁶⁰⁾**



M : 211 g/mol

mp : 230 °C (Lit. mp: 232 °C⁶⁰⁾)



Nach ASV A werden 3 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** mit 3.5 mL (47.0 mmol) Aceton umgesetzt, nach einer Stunde Rühren eingeeengt und aus 500 mL Isopropanol umkristallisiert. Die Ausbeute an **80** beträgt 2.77 g (13.0 mmol) 99 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3229 (w), 2992 (w), 2964 (w), 1685 (m), 1441 (m), 1373 (m), 1299 (m), 1067 (s, b), 1037 (s), 922 (m), 838 (m), 732 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.27 (m, 4-H, H-3), 2.58 (s, 6H, H-5), 4.03 (m, 4H, H-2).

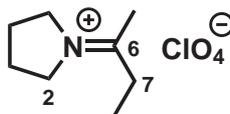
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 24.6 (C-5), 25.8 (C-3), 54.6 (C-2), 185.7 (C-2).

***N*-(But-2'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat **82**⁶⁰⁾**



M : 225 g/mol

mp : 212 °C (Lit. mp: 214 °C⁶⁰⁾)



Nach ASV A erhält man aus 5.8 g (20.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** und 3.57 mL (40.0 mmol) Methylethylketon nach 16 Stunden Rühren und Umkristallisation aus 700 mL Isopropanol 4.2 g des Perchlorat Salzes **82** (19.0 mmol) als farblosen Feststoff, Ausbeute 95 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2992 (w), 2961 (w), 1674 (m), 1456 (w), 1439 (m), 1371 (w), 1072 (s), 1044 (s), 981 (m), 923 (m), 839 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 1.28 (s, 3H, H-9), 2.18 (m, 4H, H-3, H-4), 3.49 (q, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 2H, H-7), 2.96 (m, 4H, H-2, H-5).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

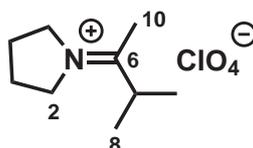
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 9.2 (C-9), 15.5 (C-8), 25.3 (C-3), 25.5 (C-4), 46.9 (C-7), 54.9 (C-2), 55.7 (C-5), 190.7 (C-6).

N-(3'-Methylbut-2'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat **84**

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$

M : 239 g/mol

mp : 213 °C (Lit. mp: 214 °C⁶⁰)



Nach ASV A werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** mit 2.1 mL (20.0 mmol) 3-Methylbutanon umgesetzt und aus 200 mL Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 2.48 g **84** (10.3 mmol) als farblosen Feststoff, Ausbeute 80 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2986 (w), 2878 (w), 2021 (w), 1666 (m), 1475 (m), 1437 (m), 1367 (m), 1239 (w), 1073 (s, b), 1040 (s), 1018 (m), 1005 (m), 973 (m), 924 (m), 846 (m), 620 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 6H, H-8, H-9), 2.19 (m, 4H, H-3, H-4), 2.31 (s, 3H, H-10), 3.09 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1H, H-7), 3.95 (m, 4H, H-2, H-5).

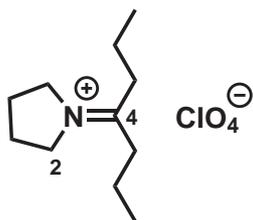
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 18.1 (C-8, C-9), 18.7 (C-10), 23.9, 24.3 (C-3, C-4), 36.0 (C-7), 53.4, 54.8 (C-2, C-5), 191.4 (C-6).

N-(Hept-4'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat **77**

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$

M : 267 g/mol

mp : 238 °C



Nach ASV B werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** und 3.65 mL (26.0 mmol) Heptan-4-on in 10 mL DCM über Nacht umgesetzt und aus Isopropanol/Diethylether 8:2 umkristallisiert. Die Ausbeute an **77** beträgt 3.03 g (11.3 mmol) 87 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3233 (m), 3153 (w), 2970 (w), 1739 (w), 1586 (m), 1459 (m), 1374 (m), 1066 (s, b), 1048 (s), 912 (m), 872 (m), 814 (m), 619 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 6H, H-7), 1.60 (m, 4H, H-6), 2.22 (m, 4H, H-3), 2.67 (m, 4H, H-5), 4.0 (m, 4H, H-2).

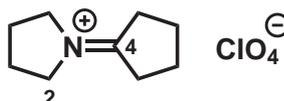
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 14.3 (C-7), 18.7 (C-6), 25.3 (C-3), 38.5 (C-5), 54.4 (C-2), 190.9 (C-4).

N-(Cyclopentyliden)pyrrolidinium-perchlorat **79**

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$

M : 237 g/mol

mp : 243 °C



Nach ASV B werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** mit 2.3 mL (26.0 mmol) Cyclopentanon in 10 mL DCM umgesetzt und aus Isopropanol/Diethylether 8:2 umkristallisiert. Die Ausbeute an **79** beträgt 3.72 g (13.0 mmol) 99 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2952 (w), 2870 (w), 1664 (m), 1438 (m), 1077 (s), 1067 (s), 1000 (w), 854 (m), 844 (m), 734 (m), 620 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 2.06 (m, 4H, H-6), 2.21 (m, 4H, H-3), 2.83 (m, 4H, H-5), 3.91 (m, 4H, H-2).

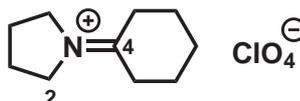
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 24.6 (C-3, C-6), 36.2 (C-5), 55.0 (C-2), 197.2 (C-4).

N-(Cyclohexyliden)pyrrolidinium-perchlorat **83**⁶⁰⁾

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$

M : 251 g/mol

mp : 236 °C (Lit. mp: 239 °C⁶⁰⁾)



Nach ASV B werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** mit 2.1 mL (21.0 mmol) Cyclohexanon in 20 mL DCM umgesetzt und aus 500 mL Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 3.25 g **83** (13.0 mmol), Ausbeute 99 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2953 (w), 2880 (w), 1663 (m), 1448 (m), 1079 (s), 910 (m), 855 (w), 726 (s).

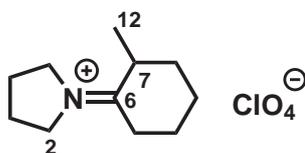
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.71 (m, 2H, H-7), 1.94 (m, 4H, H-3), 2.22 (m, 4H, H-6), 2.81 (m, 4H, H-5), 4.00 (m, 4H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 22.9 (C-7), 23.9 (C-6), 24.2 (C-3), 33.9 (C-5), 53.8 (C-2), 189.6 (C-4).

***N*-(2'-Methylcyclohexyliden)pyrrolidinium-perchlorat 85**

M : 265 g/mol

mp : 220 °C



Nach ASV B werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** in 20 mL DCM gelöst, mit 3.1 mL (30.0 mmol) 2-Methylcyclohexanon versetzt und nach 5 Stunden Reaktionsdauer aus 100 mL Isopropanol/Diethylether 2:8 umkristallisiert. Man bekommt 3.03 g **85** (11.4 mmol), Ausbeute 88 %.

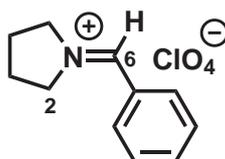
IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3226 (w), 2950 (w), 1656 (m), 1454 (m), 1375 (w), 1071 (s), 978 (m), 925 (m), 914 (m), 870 (w), 621 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.33 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, H-12), 1.65 (m, 2H, H-10), 1.7 - 1.9 (m, 2H, H-8a, H-9a), 2.04 (m, 2H, H-8b, H-9b), 2.1 - 2.3 (m, 4H, H-3, H-4), 2.5 - 2.7 (m, 1H, H-11a), 2.81 (m, 1H, H-11b), 3.11 (m, 1H, H-7), 2.8 - 4.2 (m, 4H, H-2, H-5).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 16.5 (C-12), 18.3 (C-10), 23.9, 24.1 (C-3, C-4), 24.9 (C-9), 31.1, 31.2 (C-8, C-11), 36.9 (C-7), 53.3, 54.2 (C-2, C-5), 192.9 (C-6).

***N*-(Phenylmethyliden)pyrrolidinium-perchlorat 78⁶⁰⁾**

M : 259 g/mol

mp : 152 °C (Lit. mp: 159 °C⁶⁰⁾)

Nach ASV A werden 3.0 g (13.0 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat **74** zusammen mit 3.6 mL (25.0 mmol) Benzaldehyd 6 Stunden gerührt. Anschließend wird aus 50 mL Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 2.73 g des Salzes **78** (10.5 mmol), Ausbeute 81 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3214 (w), 2997 (w), 1655 (s), 1595 (m), 1449 (m), 1221 (m), 1069 (s), 916 (m), 855 (w), 758 (m), 682 (m), 620 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.1 - 2.3 (m, 4H, H-3, H-4), 4.35, 4.22 (m, 4H, H-2, H-5), 7.5 - 7.7 (m, 2H, H-8, H-12), 7.74 (m, 1H, H-10), 7.88 (m, 2H, H-9, H-11), 9.08 (s, 1H, H-6).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 23.3, 25.5 (C-3, C-4), 54.2, 60.4 (C-2, C-5), 129.7, 129.8 (C-8, C-12), 133.5 (C-9, C-11), 136.3 (C-10), 168.1 (C-6).

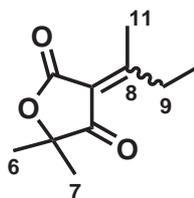
3.4.3 Synthese von 3-Alkylidenfuran-2,4[5*H*]dionen

Allgemeine Synthesevorschrift A: 1 mmol der Tetronsäure wird zusammen mit 127 mg DMAP (1.0 mmol) in 20 mL trockenem DCE gelöst und langsam unter Rühren und Schutzgas zu einer schwach siedenden Lösung von 1.05 mmol des Pyrrolidinium-perchlorat- oder -tetrafluoroborat Salzes in 20 mL DCE getropft. Der Ansatz wird über Nacht in der Hitze gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 mL gesättigter NH₄Cl/HCl (1M) Lösung versetzt, drei Mal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, Laufmittel Ch:Ee 5:1, gereinigt. Die (*E/Z*)-Verhältnisse sind mittels ¹H-NMR bestimmbar, allerdings nur als relative Verhältnisse der zwei Isomere zueinander.

Allgemeine Synthesevorschrift B: In einem MLS-Mikrowellendruckreaktor wird 1.0 mmol des Tetrafluoroborat Salzes in 6 mL trockenem DCE gelöst. Zu dieser Lösung werden 0.5 mmol der Tetronsäure und 59 mg DMAP (0.5 mmol), gelöst in 6 mL DCE, gegeben. Die Mischung wird für 30 Minuten in der MLS-Mikrowelle bei maximal 500 Watt und 120 °C bestrahlt. Man versetzt die erkaltete Lösung mit einer gesättigten NH₄Cl/HCl (1M) Lösung und extrahiert anschließend drei mal mit DCM. Die organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt, analog zu Methode A, säulenchromatographisch über Kieselgel, Laufmittel, Ch:Ee 5:1. Die (*E/Z*)-Verhältnisse sind mittels ¹H-NMR bestimmbar, allerdings nur als relative Verhältnisse der zwei Isomere zueinander.

(*E/Z*)-5,5-Dimethyl-3-(but-2'-yliden)furan-2,4(5*H*)-dion **98**

C₁₀H₁₄O₃
M : 182 g/mol



112 mg (0.49 mmol) *N*-(But-2'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat Salz **82** werden in 15 mL DCE gelöst mit 58 mg (0.45 mmol) 5,5-Dimethyltetronat **72** und 55 mg (0.45 mmol)

3 EXPERIMENTELLER TEIL

DMAP, in 15 mL DCE gelöst nach ASV A zur Reaktion gebracht. Nach 16 Stunden wird aufgearbeitet und das Rohprodukt über eine Säule von 0.5x10 cm im Laufmittel Ch:Ee 1:1 gereinigt. Man erhält 34 mg (*E/Z*)-5,5-Dimethyl-3-(but-2'-yliden)furan-2,4(5*H*)-dion **98** (0.19 mmol) als hellgelbes Wachs, mit dem (*E/Z*)-Verhältnis von 1:1, Ausbeute 41 %.

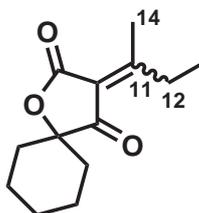
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.11, 1.16 (t, ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, 7.41 Hz, 3H, (*E/Z*) H-10), 1.40 (s, 6H, H-6, H-7), 2.51, 2.54 (s, 3H, (*E/Z*) H-11), 2.93, 2.98 (q, ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, 7.41 Hz, 2H, (*E/Z*) H-9).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 12.1, 12.3 (C-10), 21.7, 21.9 (C-11), 23.8 (C-6, C-7), 29.8, 20.0 (C-9), 85.0, 85.1 (C-5), 114.9, 115.1 (C-3), 166.4, 167.1 (C-8), 187.1, 187.4 (C-2), 201.3, 203.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 182 (35) [M⁺], 167 (24) [M⁺ - CH₃], 164 (47) [M⁺ - H₂O], 149 (23) [164⁺ - CH₃], 137 (14), 121 (7), 96 (100) [C₆H₈O⁺], 95 (59), 81 (77), 68 (36) [C₅H₈⁺], 67 (57), 53 (23), 43 (37) [C₃H₇⁺], 41 (28), 39 (23).

(*E/Z*)-3-(But-2'-yliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **99**

C₁₃H₁₈O₃
M : 222 g/mol



Nach ASV A werden 131 mg (0.58 mmol) *N*-(But-2'-yliden)pyrrolidinium-perchlorat Salz **82** in 10 mL DCM suspendiert und mit 90 mg (0.53 mmol) 4-Hydroxy-1-oxaspiro[4.5]-dec-3-en-2-on **89** und 33 mg (0.27 mmol) DMAP gelöst in 10 mL DCM unter Rückfluss tropfenweise versetzt. Nach 22 h wird die Lösung extrahiert, eingeeengt und über Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt, Laufmittel Ch:Ee 1:1. Man erhält 40 mg (*E/Z*)-3-(But-2'-yliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **99** als farbloses Wachs mit dem (*E/Z*)-Verhältnis von 0.83:1, Ausbeute 34 %

IR (ν (cm⁻¹): 2936 (s), 2863 (m), 1714 (s), 1652 (m), 1393 (s), 1377 (m), 1274 (m), 968 (m).

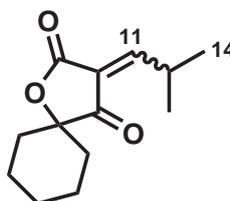
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.17 (t, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 3H, H-13), 1.21 (t, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 3H, H-13), 1.5 - 1.9 (m, 10H, H-6 - H-10), 2.57 (s, 3H, H-14), 2.60 (s, 3H, H-14), 2.99 (q, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-12), 3.03 (q, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-12).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 12.2, 12.4 (C-13), 21.2, 21.4 (C-7, C-9), 21.9, 22.0 (C-14), 24.4 (C-8), 29.9, 30.1 (C-12), 31.1, 32.3 (C-6, C-10), 68.6 (C-5), 100.5, 100.6 (C-11), 169.3, 170.0 (C-3), 174.1, 174.8 (C-2), 200.8, 200.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 223 (10) [M⁺ + H], 222 (30) [M⁺], 204 (35) [M⁺ - H₂O], 189 (17) [204⁺ - CH₃], 176 (12), 161 (8), 122 (11), 96 (100) [C₆H₈O⁺], 81 (55) [C₆H₉⁺], 67 (35), 41 (28).

(*E/Z*)-3-(2'-Methylpropyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion 91

C₁₃H₁₈O₃
M : 222 g/mol



In einem trockenen Rundkolben werden 232 mg (1.03 mmol) *N*-(2'-Methylpropyliden)-pyrrolidinium-perchlorat bei 0 °C unter Rühren in 30 mL trockenem DCM gelöst. 171 mg (1.02 mmol) der Tetronsäure **89** werden zusammen mit 5 mol% Piperidin in 30 mL trockenem DCM gelöst, innerhalb einer Stunde hinzugegossen. Nach 16 Stunden Rühren bei 0 °C werden 20 mL gesättigte NH₄Cl/HCl-(1M) Lösung zugesetzt und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingedampft und über eine kurze Kieselgelsäule 2.5x5 cm mit Ch:Ee, 5:1 als Laufmittel filtriert. Man erhält die beiden Doppelbindungsisomere (*E/Z*)-**91** als hellgelbes Wachs im Verhältnis 1:1. 133 mg (0.59 mmol), Ausbeute 58 %.

IR (ν (cm⁻¹): 2937 (m), 2867 (m), 1773 (m), 1726 (s), 1653 (m), 1366 (w), 1179 (w), 960 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.15, 1.17 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 5.45 Hz, 6H, H-13, H-14), 1.6 - 1.9 (m, 10H, H-6 - H-10), 3.8 - 4.0 (m, 1H, H-12), 7.35, 7.38 (d, ³J_{HH} = 10.6 Hz, 10.40 Hz, 1H, H-11).

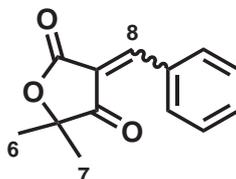
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 20.9, 21.0; 21.3, 21.4 (C-13, C-14), 24.4 (C-8), 27.6, 27.8 (C6, C-10), 32.0, 32.1 (C-7, C-9), 88.1, 88.3 (C-5), 119.2, 119.3 (C-3), 168.8, 168.9 (C-11), 170.6 (C-2), 199.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 223 (10) [M⁺ + H], 222 (30) [M⁺], 204 (35) [M⁺ - H₂O], 189 (17) [204⁺ - CH₃], 176 (12), 161 (8), 122 (11), 96 (100) [C₆H₈O⁺], 81 (55) [C₆H₉⁺], 67 (35), 41 (28).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

(*E/Z*)-5,5-Dimethyl-3-benzylidenfuran-2,4[5*H*]dion **92**

$C_{13}H_{12}O_3$
M : 216 g/mol



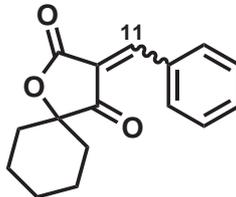
Bei 0 °C werden 647 mg (2.5 mmol) des Perchlorat Salzes **78** in 15 mL trockenem DCM vorgelegt. 128 mg (1.0 mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 110 μ L Piperidin werden, in 15 mL DCM gelöst, unter Rühren langsam zugetropft. Nach 16 Stunden Rühren wird mit gesättigter NH_4Cl/HCl -(1M) Lösung und DCM ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatoraphische Aufreinigung erfolgt über Kieselgel, Säule 3x25 cm, Laufmittel Ch:Ee 5:1. Man erhält 63 mg (0.29 mmol) des Kopplungsproduktes (*E/Z*)-5,5-Dimethyl-3-benzylidenfuran-2,4(5*H*)-dion **92** als gelbes Öl, das einen Tag am HV getrocknet wird. Das Verhältnis der (*E/Z*)-Isomere beträgt laut 1H -NMR 1:1.9, die Ausbeute 29 %.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 1.48 (s, 6H, H-6, H-7), 7.48 (m, 2H, H-11, H-13), 7.15 (m, 1H, H-12), 7.91, 7.96 (s, 1H, (*E/Z*) H-8) 8.38, 8.45 (d, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 7.41 Hz, 2H, H-10, H-14).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 23.7, 23.8 (C-6, C-7), 85.4, 86.5 (C-5), 116.4, 116.5 (C-3), 128.7, 128.8 (C-11, C-13), 134.2, 134.4 (C-12), 134.6, 135.3 (C-10, C14), 135.0, 136.2 (C-9), 154.4, 156.4 (C-8), 168.6 (C-2), 198.9, 200.6 (C-4).

(*E/Z*)-3-Benzyliden-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **93**

$C_{16}H_{16}O_3$
M : 256 g/mol



In einem trockenen Rundkolben werden 223 mg (1.4 mmol) N-Benzyliden-pyrrolidinium-perchlorat **78** bei 30 °C unter Rühren in 30 mL trockenem DCM vorgelegt. 240 mg (1.4 mmol) der 5,5-Dimethyltetronsäure **72** werden zusammen mit 171 mg (1.4 mmol) DMAP in 20 mL trockenem DCM gelöst, über 2 Stunden hinweg hinzugeotropft. Nach

weiteren 2 Stunden wird mit Wasser und DCM ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel, Säule 3x25 cm, Laufmittel Ch:Ee 5:1 gereinigt. Man erhält 40 mg (0.16 mmol) (*E/Z*)-3-Benzyliden-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **93** als hellgelbes Wachs, Ausbeute 11 %. Das Verhältnis der Isomere beträgt 1:1.8.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2937 (m), 2862 (w), 1762 (s), 1570 (s), 1452 (m), 1383 (m), 1270 (w), 1168 (s), 1138 (m), 1114 (m), 1062 (m), 965 (m), 683 (w).

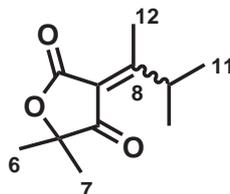
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.3 - 1.9 (m, 10H, H-6 - H-10), 7.45 (m, 2H, H-14, H-16), 7.65 (m, 1H, H-15), 7.99, 8.09 (s, 1H, (*E/Z*) H-11) 7.43, 7.50 (d, ³*J*_{HH} = 6.1 Hz, 6.14 Hz, H-13, H-17).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 21.0, 21.1 (C-7, C-9), 24.5 (C-8), 32.4, 32.5 (C-6, C-10), 87.5, 88.6 (C-5), 117.4, 117.5 (C-3), 129.0 (C-14, C-16), 129.9 (C-15), 134.4, 134.5 (C-13, C-17), 136.1, 136.4 (C-12), 154.3, 156.5 (C-11), 168.8 (C-2), 198.8 (C-4).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 256 (33) [M⁺], 238 (1) [M⁺ - H₂O], 2283 (1) [M⁺ - CO], 214 (4) [M⁺ - C₃H₆], 201 (4) [M⁺ - C₄H₇], 158 (63), 130 (100) [C₉H₆O⁺], 102 (45) [C₈H₆⁺], 76 (6), 55 (7), 41 (7).

(*E/Z*)-5,5-Dimethyl-3-(3'-methylbut-2'-yliden)furan-2,4[5*H*]dion **100**

C₁₁H₁₆O₃
M : 196 g/mol



1195 mg (5.6 mmol) des Pyrrolidinium-perchlorat Salzes **84** werden in 30 mL trockenem DCE unter Argon nach ASV A mit 256 mg (2.0 mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 269 mg (2.0 mmol) DMAP in 20 ml DCE zur Reaktion gebracht. Nach 16 h wird mit Wasser und DCM ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und unter Inertbedingungen säulenchromatographisch über Kieselgel filtriert, Säule 2.5x20 cm, Ch:Ee 5:1. Man erhält 203 mg (1.05 mmol) des Furandions **100** als hellgelbes luftempfindliches Wachs mit dem *E/Z*-Verhältnis von 0.9:1, Ausbeute 54 %.

Nach ASV B werden 62 mg (0.48 mmol) des Tetronats **72** und 59 mg (0.48 mmol) DMAP

3 EXPERIMENTELLER TEIL

in 6 mL DCE gelöst, mit 218 mg (0.96 mmol) des Tetrafluoroborat Salzes **86**, gelöst in 6 mL DCE, in der MLS-Mikrowelle bestrahlt. Nach der Extraktion erfolgt die säulen-chromatographische Aufreinigung unter Inertbedingungen in einer 2.5x20 cm Säule über Kieselgel, Laufmittel, Ch:Ee 5:1. Man erhält 47 mg (0.24 mmol) des luftempfindlichen Furandions **100** als hellgelbes Wachs mit einem *E/Z*-Verhältnis von 1:1, Ausbeute 50 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2925 (m), 1762 (m), 1714 (s), 1610 (m), 1559 (w), 1464 (w), 1365 (w), 1229 (m), 1150 (w), 1079 (m), 1019 (w), 932 (w), 805 (w).

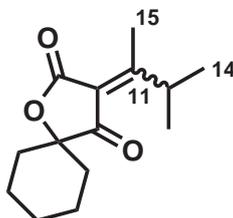
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.12, 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, 6H, H-10, H-11), 1.48 (s, 6H, H-6, H-7), 2.48, 2.52 (s, 3H, H-12), 4.4 - 4.5 (m, 1H, H-9).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 15.9 (C-12), 20.0 (C-10, C-11), 23.9 (C-6, C-7), 31.0, 31.1 (C-9), 84.7, 84.8 (C-5), 114.3, 114.6 (C-3), 166.4, 167.4 (C-8), 191.5, 192.0 (C-2), 200.5, 201.6 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 196 (25) [M⁺], 181 (56) [M⁺ - CH₃], 163 (70) [181⁺ - H₂O], 135 (20), 95 (100) [C₆H₁₁⁺], 67 (45), 41 (30).

(*E/Z*)-3-(3'-Methylbut-2'-yliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **101**

C₁₄H₂₀O₃
M : 236 g/mol



Nach ASV A werden 263 mg (0.96 mmol) des Pyrrolidinium-perchlorat Salzes **84** gelöst in 30 mL trockenem DCE mit 147 mg (0.87 mmol) des Oxaspirodecanons **89** und 107 mg (0.87 mmol) DMAP in 20 mL DCE zur Reaktion gebracht. Nach der Extraktion wird unter Inertbedingungen über 3x5 cm Kieselgel mit Ch:Ee 5:1 filtriert. Man erhält 133 mg (0.56 mmol) des Kopplungsproduktes **101** als farbloses Wachs mit einem *E/Z*-Verhältnis von 0.59:1, Ausbeute 65 %.

IR (KBr; $\nu(\text{cm}^{-1})$): 2938 (m), 2869 (w), 1759 (s), 1711 (s), 1607 (s), 1449 (m), 1366 (m), 1347 (w), 1217 (m), 1085 (m), 964 (m).

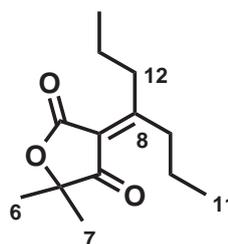
¹H-NMR (500 MHz, TMS_{int.}, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.10, 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 6H, H-13, H-14), 1.4 - 1.8 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 2.44, 2.48 (s, 3H, H-15), 4.39, 4.45 (sept., $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, $\text{TMS}_{\text{int.}}$, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 15.9, 16.0, 20.1, 20.6 (C-13, C-14, C-15), 21.2, 21.4 (C-7, C-9), 24.4 (C-8), 24.6 (C-12), 31.1, 32.3 (C-6, C-10), 68.6 (C-5), 115.1, 115.4 (C-3), 166.8, 167.8 (C-11), 191.3, 191.8 (C-2), 200.2, 201.4 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 236 (41) $[\text{M}^+]$, 218 (30) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 203 (40) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 190 (11) $[\text{M}^+ - \text{CO}]$, 175 (19) $[\text{M}^+ - \text{CO}]$, 153 (15), 136 (13), 110 (30) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_7]$, 95 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_7]$, 67 (36).

5,5-Dimethyl-3-(hept-4'-yliden)furan-2,4[5H]dion **102**

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$
M : 224 g/mol



133 mg (1.03 mmol) des Tetronats **72** werden zusammen mit 127 mg (1.03 mmol) DMAP in 10 mL DCE nach ASV A mit einer Lösung von 554 mg (2.06 mmol) des Pyrrolidinium-perchlorat Salzes **77** in 10 mL DCE umgesetzt. Nach 20h Reaktionsdauer wird direkt im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie, Laufmittel Ch:Ee 5:1, gereinigt. Man erhält 58 mg (0.26 mmol) des Furandions **102** als gelbes Wachs, Ausbeute 25 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2964 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1761 (s), 1715 (s), 1665 (m), 1606 (s), 1523 (w), 1463 (m), 1380 (m), 1365 (m), 1337 (w), 1257 (s), 1214 (s), 1162 (m), 1093 (s), 1033 (w), 1005 (m), 953 (w), 932 (m), 806 (m), 749 (w), 593 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.00, 1.05 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 6H, H-11, H-14), 1.40 (s, 6H, H-6, H-7), 1.4 - 1.6 (m, 4H, H-10, H-13), 2.80 (m, 4H, H-9, H-12).

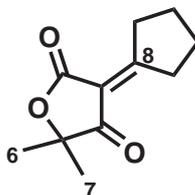
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 14.4 (C-11, C-14), 22.2 (C-10, C-13), 23.9 (C-6, C-7), 36.9 (C-9, C-12), 84.8 (C-5), 115.1 (C-3), 166.2 (C-8), 190.6 (C-2), 200.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 224 (15) $[\text{M}^+]$, 206 (70) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 191 (65) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 177 (50) $[\text{M}^+ - \text{CH}_2]$, 123 (45), 110 (58), 95 (45) $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+]$, 82 (100) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+]$, 67 (25), 41 (54).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3-Cyclopentyliden-5,5-dimethylfuran-2,4[5H]dion 103

$C_{11}H_{14}O_3$
M : 194 g/mol



Zu einer siedenden Lösung von 509 mg (2.13 mmol) des Perchlorat Salzes **79**, in 10 mL DCE, wird unter Rühren und Schutzgas langsam eine Lösung von 137 mg (1.06 mmol) Tetronat **72** und 131 mg (1.06 mmol) DMAP, gelöst in 10 mL DCE, getropft. Es wird für 18h unter Rückfluss erhitzt. Man versetzt die erkaltete Lösung mit einer gesättigten $NH_4Cl:HCl$ -(1M) 1:1-Lösung und lässt für 30 min rühren. Danach wird sechsmal mit DCM extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie, Laufmittel Ch:Ee 5:1, gereinigt. Man erhält 119 mg des Furandions **103** (0.62 mmol), Ausbeute 58 %.

IR (ν (cm^{-1})): 2976 (w), 2934 (w), 2878 (w), 1759 (m), 1709 (s), 1672 (w), 1625 (s), 1457 (w), 1381 (w), 1295 (m), 1229 (s), 1170 (m), 1125 (s), 1022 (m), 1002 (s), 937 (s), 915 (m), 837 (w), 802 (w), 768 (w), 668 (w), 594 (m), 505 (m).

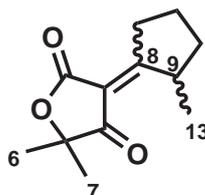
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 1.75 (s, 6H, H-6, H-7), 1.90 (m, H-10, H-11), 3.10 (m, 4H, H-9, H-12).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 23.1 (C-6, C-7), 24.6 (C-10, C-11), 36.1 (C-9, C-12), 85.0 (C-5), 113.1 (C-3), 166.9 (C-8), 192.4 (C-2), 200.4 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 194 (35) [M^+], 176 (15) [$M^+ - H_2O$], 108 (100) [$C_7H_8O^+$], 79 (50) [$108^+ - C_2H_5$], 43 (18) [$C_3H_7^+$].

(*E/Z*)-3-((*R/S*)-2'-Methylcyclopentyliden)-5,5-dimethylfuran-2,4[5H]-dion 104

$C_{12}H_{16}O_3$
M : 208 g/mol



Aus 186 mg (0.8 mmol) Tetrafluoroborat Salz des 2-Methylcyclopentanons **81**, 50 mg (0.39

mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 47 mg (0.39 mmol) DMAP erhält man nach ASV A nach säulenchromatographischer Aufreinigung über Kieselgel, Säule 2.5x20 cm, Laufmittel Ch:Ee 5:1 26 mg (0.13 mmol) des 3-(2-Methylcyclopentyliden)-5,5-dimethylfuran-2,4(5*H*)-dions **104** als gelbes Wachs mit dem (*E/Z*)-Isomerenverhältnis 1:1.07, Ausbeute 32 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2974 (w), 2934 (w), 2872 (w), 1765 (m), 1709 (s), 1629 (s), 1549 (w), 1461 (w), 1365 (w), 1226 (s), 1129 (s), 1014 (m), 998 (m), 935 (w), 911 (w), 822 (w), 802 (w), 593 (m).

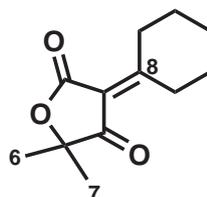
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.12, 1.19 (d, $^3J_{HH} = 7.3 \text{ Hz}$, 7.32 Hz, 3H, (*E/Z*) H-13), 1.45, 1.46, 1.48 (s, 6H, (*E/Z*) H-6, H-7), 1.71 (m, 1H, H-10a), 1.8 - 2.0 (m, 3H, H-10b, H-11), 2.8 - 3.0 (m, 1H, H-12a), 3.30, 3.37 (m, 1H, (*E/Z*) H-12b), 3.7 - 3.9 (m, 1H, H-9).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 17.2, 17.4 ((*E/Z*) C-13), 22.1, 22.3 ((*E/Z*) C-11), 23.7, 23.8, 23.9 ((*E/Z*) C-6, C-7), 32.8, 33.1 ((*E/Z*) C-12), 35.1, 35.2 ((*E/Z*) C-10), 40.5, 40.6 ((*E/Z*) C-9), 85.8 (C-5), 112.4, 112.6 ((*E/Z*) C-3), 166.2, 167.3 ((*E/Z*) C-8), 197.0, 197.3 ((*E/Z*) C-2), 199.4, 201.0 ((*E/Z*) C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 209 (7) [M⁺ + H], 208 (42) [M⁺], 193 (5) [M⁺ - CH₃], 191 (18) [209⁺ - H₂O], 190 (92) [M⁺ - H₂O], 180 (9) [M⁺ - CO], 175 (35), 162 (13), 147 (25), 122 (100) [C₈H₁₀O⁺], 107 (38) [122⁺ - CH₃], 94 (75) [122⁺ CO], 79 (71) [94⁺ - CH₃], 66 (27) [C₅H₆⁺], 53 (17), 43 (34) [C₃H₇⁺], 41 (30), [C₃H₅⁺], 39 (24).

3-Cyclohexyliden-5,5-dimethyl-furan-2,4[5*H*]-dion **105**

C₁₂H₁₆O₃
M : 208 g/mol



In einem MLS-Mikrowellendruckreaktor werden 234 (1.1 mmol) mg *N*-(Cyclohexyliden)-dimethylammonium-tetrafluoroborat **109**, 70 mg (0.55 mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 67 mg DMAP in 12 mL trockenem DCE nach ASV B 45 Minuten lang bestrahlt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, Säule 2x20 cm, Laufmittel Ch:Ee 5:1, erhält man 22 mg (0.11 mmol) 5,5-Dimethyl-3-(cyclohexyliden)furan-2,4(5*H*)-dion **105** als gelbes Wachs, Ausbeute 20 %.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

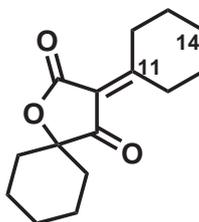
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.42 (s, 6H, H-6, H-7), 1.4 - 2.2 (m, 6H, H-10 - H-12), 3.1 - 3.2 (m, 4H, H-9, H-13).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 24.0 (C-6, C-7), 28.2 (C-11), 31.7, 32.1 ((*E/Z*) C-10, C-12), 34.6, 35.0 ((*E/Z*) C-9, C-13), 84.8 (C-5), 112.5 (C-3), 174.0 (C-8), 190.0 (C-2), 205.1 (C-4).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 209 (12) [M⁺ + H], 208 (39) [M⁺], 190 (45) [M⁺ - H₂O], 175 (20) [190⁺ - CH₃], 163 (22) [191⁺ - CHO], 147 (12), 134 (11), 122 (100) [C₈H₁₀O⁺], 94 (20), 79 (42), 66 (15), 43 (18).

3-(Cyclohexyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **106**

C₁₅H₂₀O₃
M : 248 g/mol



In einem trockenen Rundkolben werden 122 mg (0.48 mmol) *N*-(Cyclohexyliden)pyrrolidinium-perchlorat **83** in 20 mL trockenem DCE mit 74 mg (0.44 mmol) 1-Oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **89** und 54 mg (0.44 mmol) DMAP nach ASV A zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung, Säule 0.5x20 cm, Laufmittel Ch:Ee 2:1, erhält man 79 mg (0.32 mmol) 3-(Cyclohexyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **106** als hellgelbes Wachs, Ausbeute 72 %.

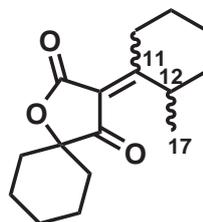
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.4 - 2.2 (m, 16H, H-6 - H-10, H-13 - H-15), 3.1 - 3.2 (m, 4H, H-12, H-16).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 21.3, 21.6 (C-7, C-9), 24.9 (C-8), 28.2 (C-14), 31.2, 31.7, 32.1, 32.3 (C-6, C-10, C-13, C-15), 34.6, 35.0 (C-12, C-16), 84.6 (C-5), 112.6 (C-3), 174.3 (C-11), 189.8 (C-2), 205.2 (C-4).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 248 (25) [M⁺], 230 (55) [M⁺ - H₂O], 202 (18) [230⁺ - CO], 188 (9), 162 (9), 122 (100) [C₈H₁₀O⁺], 94 (13), 79 (28), 66 (8), 55 (9), 41 (7).

3-(2'-Methylcyclohexyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion 108

$C_{16}H_{22}O_3$
 M : 262 g/mol



Nach ASV A werden 290 mg (1.1 mmol) *N*-(2'-Methylcyclohexyliden)pyrrolidinium-perchlorat **85** mit 167 mg (1.0 mmol) 1-Oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **89** und 122 mg (1.0 mmol) DMAP in 30 mL trockenem DCE zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung erhält man 22 mg (0.08 mmol) 3-(2'-Methylcyclohexyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **108**, Ausbeute 8 %.

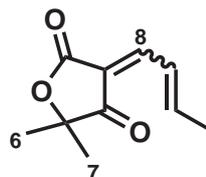
In einem MLS-Mikrowellendruckreaktor werden 985 mg (2 mmol) *N*-(2'-Methylcyclohexyliden)pyrrolidinium-tetrafluoroborat **87** mit 168 mg (1.0 mmol) 1-Oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **89** und 122 mg (1.0 mmol) DMAP in 15 mL trockenem DCE nach ASV B 5 Minuten lang bestrahlt. Nach Aufarbeitung, Säule 2x20 cm, Laufmittel Ch:Et 5:1 erhält man 64 mg (0.24 mmol) 3-(2'-Methylcyclohexyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan-2,4-dion **108** als gelbes Wachs, Ausbeute 24 %.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 1.05, 1.07 (d, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 6.55 Hz, 3H, H-17), 1.2 - 2.2 (m, 16-H, H-6 - H-10, H-13 - H-15), 2.35 (m, 2H, H-16), 4.2 (m, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 14.6 (C-17), 21.1, 21.2, 21.3, 21.4 (C-7, C-9), 24.4 (C-8), 28.1 (C-14), 31.1 (C-12), 31.3, 31.5, 32.0, 32.0 (C-6, C-10, C-13, C-15), 34.0 (C-16), 84.4 (C-5), 113.6 (C-3), 167.0 (C-11), 194.7 (C-2), 205.5 (C-4).

3-(But-2'-enyliden)-5,5-dimethylfuran-2,4[5H]dion 95

$C_{10}H_{12}O_3$
 M : 180 g/mol



140 mg (2.0 mmol) Crotonaldehyd **88** werden unter Schutzgas in 5 mL trockenem Essig-

3 EXPERIMENTELLER TEIL

ester in einem Bombenrohr auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (Eis/Aceton) und tropfenweise mit 340 mg (4.0 mmol) Piperidin versetzt. Nach 5 min. Rühren werden sehr langsam 408 mg (4.0 mmol) Acetanhydrid hinzugefügt. Das Rohr wird unter Schutzgas verschlossen und für 1 h auf $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. 132 mg (1.0 mmol) Tetronsäure **72** werden, in 10 mL trockenem Essigester gelöst, unter Schutzgas zur noch warmen Lösung des Piperidiniumsalzes **94** hinzugefügt. Anschließend wird der Ansatz weitere 24 h auf $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt über Kieselgel gereinigt, Säule $2.5 \times 25\text{ cm}$, Laufmittel, Ch:Et 1:1. Man erhält 10 mg (0.05 mmol) des Additionsproduktes als gelbes Öl, Ausbeute 5.5 %.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.49 (s, 6H, H-6, H-7), 2.21 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 6.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.5\text{ Hz}$, 1H, H-11), 6.7 - 6.8 (m, 1H, H-10), 7.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.9\text{ Hz}$, 1H, H-8), 7.6 - 7.7 (m, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 20.1 (C-11), 23.7 (C-6, C-7), 86.4 (C-5), 114.5 (C-3), 128.1 (C-9), 154.3 (C-8), 157.4 (C-10), 168.5 (C-2), 200.7 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 180 (70) $[\text{M}^+]$, 165 (15) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 162 (8) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 148 (9) $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6]$, 122 (55) $[\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2^+]$, 94 (95) $[\text{122}^+ - \text{CO}]$, 66 (100) $[\text{C}_5\text{H}_6^+]$, 43 (30), 39 (25).

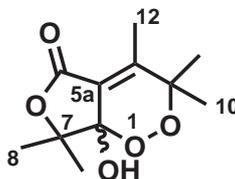
3.4.4 Synthese von Endoperoxiden

7,7a-Dihydro-7a-hydroxy-3,3,4,7,7-pentamethylfuro[3,4c][1,2]dioxin-5[3H]on **111**

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$

M : 228 g/mol

R_f -Wert : 0.51 (Ch/THF 1:1)



44.5 mg (0.22 mmol) des Furandions **100** werden in einem Schlenkrohr mit 3 cm Durchmesser mit 10 mg wasserfreiem CuSO_4 und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 30 mL trockenem, alkoholfreiem DCM gelöst. Die Lösung wird mit O_2 überschichtet und für 1 h unter starkem Rühren mit einer Quecksilberniederdrucklampe bestrahlt. Anschließend wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstandene Rohprodukt wird mit-

tels Säulenchromatographie über Silikagel, Laufmittel Ch:THF 2:1 gereinigt. Man erhält 23 mg (0.10 mmol) des Endoperoxides **111** als farblosen stechend riechenden Feststoff, Ausbeute 46 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3383 (w), 2981 (w), 1736 (s), 1686 (m), 1436 (w), 1374 (m), 1264 (m), 1124 (m), 1089 (s), 1031 (s), 902 (m), 786 (w), 611 (w).

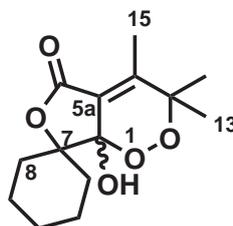
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.22 (s, 3H, H-10), 1.35 (s, 3H, H-11), 1.45 (s, 3H, H-8), 1.52 (s, 3H, H-9), 2.15 (s, 3H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 12.5 (C-10), 20.3 (C-11), 21.7 (C-12), 23.0, 23.2 (C-8, C-9), 80.4 (C-3), 85.4 (C-7), 99.2 (C-7'), 122.2 (C-5'), 153.6 (C-4), 166.2 (C-5).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 228 (1) [M^+], 196 (45) [$\text{M}^+ - \text{O}_2$], 181 (17) [$196^+ - \text{CH}_3$], 178 (27) [$196^+ - \text{H}_2\text{O}$], 163 (12), 153 (7) [$196^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 137 (43), 127 (4) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3$], 84 (19), 67 (28), 59 (26), 43 (100), 39 (17).

3',7'a-Dihydro-7'a-hydroxy-3',3',4'-trimethyl-spiro[cyclohexan-1,7'[5'H]furo-[3,4-c][1,2]Dioxin]-5'-on **110**

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$
 M : 268.17 g/mol
 mp. : 140 °C (zers.)
 R_f -Wert : 0.47 (Ch/De 1:4)



Zwei 50-mL-Schlenkrohre werden mit je 12 mg wasserfreiem CuSO_4 und je 12 mg *p*-TosOH befüllt. Anschließend werden jeweils 30 mL wasser- und alkoholfreies DCM zugegeben und 230 mg 3-(1,2-Dimethylpropyliden)-1-oxaspiro[4.5]decan- 2,4-dion **101** auf beide Rohre verteilt. Die Lösungen werden mit O_2 -Gas überschichtet und unter starkem Rühren 1 h im UV-Licht bestrahlt. Danach wird filtriert, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, Säule 2.5x25 cm, Laufmittel Ch:THF 2:1. Man erhält 150 mg (0.55 mmol) des Endoperoxids **110** als farblosen stechend riechenden Feststoff, Ausbeute 57 %.

IR (CDCl_3 -Lsg.; $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3683 (w), 3154 (s), 2989 (m), 2895 (w), 2249 (s), 1813 (m), 1789 (m), 1472 (s), 1378 (s), 1096 (s), 902 (s), 732 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.4 - 1.8 (m, 10H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 1.33, 1.43 (s, 6H, H-13, H-14), 2.17 (s, 3H, H-15), 5.00 (s, b, 1H, OH) .

3 EXPERIMENTELLER TEIL

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 12.6, 21.4 (C-13, C-14), 21.4, 21.8 (C-9, C-11), 23.1 (C-15), 24.8 (C-10), 28.9, 31.8 (C-8, C-12), 80.4 (C-7), 87.0 (C-3), 99.3 (C-7a), 122.3 (C-5a), 153.7 (C-4), 166.7 (C-5).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 251 (1) [MH⁺ - H₂O], 236 (50) [M⁺ - O₂], 218 (32) [236⁺ - H₂O], 203 (20) [218 - CH₃], 181 (11), 155 (20), 153 (22), 137 (98), 127 (12), 111 (14), 99 (40), 84 (31), 81 (42), 67 (27), 59 (34), 43 (100).

3.4.5 Synthese des Bislactonendoperoxids 4,4,5-Trimethyl-2,3,8,12-tetraoxatricyclo[7.3.0.0]dodec-5-en-7,11-dion (*9S,1R/S*)-122

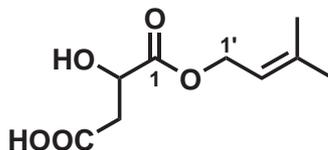
(*L*)-Äpfelsäure-1-(3-methylbut-2-enyl)ester (*S*)-117

C₉H₁₄O₅

M : 202 g/mol

R_f-Wert : 0.16 (Ch/Ee 1:1)

[α]_D²⁵ : -10.7 (CHCl₃, c=4.971)



3.62 g (27.0 mmol) (*L*)-Äpfelsäure (*L*)-116 werden in einem trockenen Schlenkkolben mit 15.0 mL (107.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Trifluoressigsäureanhydrid wird im Vakuum entfernt und das gemischte Anhydrid 1 h bei 30 °C im Vakuum getrocknet.

Anschließend werden 8.1 mL (81.0 mmol) 3-Methyl-2-butenol zugesetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Lösung wird im Vakuum bei 40 °C eingengt und säulenchromatographisch, Säule 4x30 cm, Ch:Ee:AcOH 2,5:1:0,5 %, gereinigt. Essigsäure bzw. TFA-Reste werden durch mehrmaliges Einengen mit Toluol azeotrop entfernt. Man erhält 4.1 g (20.3 mmol) (*L*)-Äpfelsäure-1-(3-methylbut-2-enyl)ester (*S*)-117 als farbloses Öl, Ausbeute 75 %.

IR (CDCl₃-Lsg.; ν(cm⁻¹)): 3442 (w, b), 3207 (w, b), 2974 (w), 2936 (w), 2605 (w, b), 1715 (s), 1442 (w), 1405 (w), 1380 (w), 1263 (m), 1180 (s), 1101 (s), 1045 (w), 926 (m).

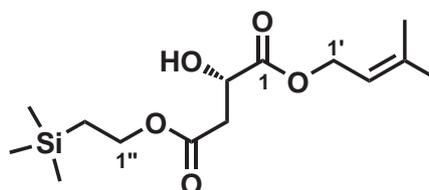
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.64, 1.69 (s, 6H, H-4', H-5'), 2.7 (dd, ³J_{HH} = 16.6 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-3a), 2.84 (dd, ³J_{HH} = 16.6 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-3b), 4.47 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-2), 4.62 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-1'), 5.2 - 5.3 (m, 1H, H-2').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 17.8, 25.5 (C4', C5'), 38.4 (C3), 62.7 (C1'), 67.0 (C2), 117.6 (C2'), 140.1 (C3'), 173.2 (C1), 175.0 (C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 202 (2) [M⁺], 187 (1) [M⁺ - CH₃], 157 (2) [M⁺ - CO₂], 85 (60), 71 (14), 69 (100) [C₅H₉⁺], 53 (14), 41 (32), 39 (13).

(S)-1-(3'-Methylbut-2'-enyl)-4-(2-trimethylsilylethyl)malat (S)-118

C₁₄H₂₆O₅Si
 M : 302 g/mol
 R_f-Wert : 0.50 (Ch/Ee 3:1)
 [α]_D²⁷ : -8.78 (CHCl₃, c=6.94)



3.6 g (17.4 mmol) DCC werden unter Schutzgas mit 2.9 mL (20.3 mmol) Trimethylsilylethanol und einer katalytischen Menge CuCl₂ für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 100 mL trockenes THF und 4.1 g (20.3 mmol) (*S*)-Äpfelsäuremonoester (**S**)-117 zugesetzt und das Gemisch 14 h unter Rückfluss und Schutzgas erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der farblose Isoharnstoff abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird per Säulenchromatographie, Säule 4x30 cm, Laufmittel Ch:Ee 5:1, gereinigt. Man erhält 4.04 g (13.4 mol) (*S*)-1-(3'-Methylbut-2'-enyl)-4-(2-trimethylsilylethyl)malat (**S**)-118 als farbloses Öl, Ausbeute 66 %.

IR (CDCl₃-Lsg.; ν(cm⁻¹)): 3491 (w, b), 2954 (w), 1734 (s), 1676 (w), 1625 (w), 1449 (w), 1411 (w), 1382 (w), 1354 (w), 1249 (s), 1165 (s), 1102 (m), 1044 (m), 939 (m), 857 (s), 832 (s, Silylschwingung), 762 (m, Silylschwingung), 694 (m), 663 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 0.01 (s, 9H, H-3'' - H-5''), 0.9 - 1.0 (m, 2H, H-2''), 1.68, 1.73 (s, 6H, H-4', H-5'), 2.72 (dd, ³J_{HH} = 16.3 Hz, 6.0 Hz, 1H, Ha-3), 2.81 (dd, ³J_{HH} = 16.3 Hz, 4.5 Hz, 1H, Hb-3), 3.20 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.1 - 4.2 (m, 2H, H-1''), 4.4 - 4.5 (m, 1H, H-2), 4.68 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 5.31 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, H-2').

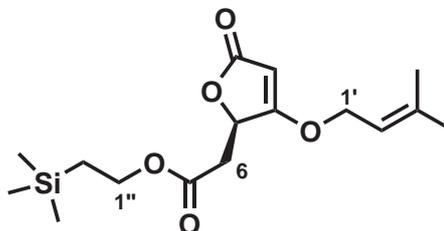
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ(ppm): -1.5 (C3'' - C5''), 17.3 (C2''), 18.0, 25.7 (C4', C5'), 38.9 (C3), 62.8 (C1'), 63.2 (C1''), 67.4 (C2), 117.8 (C2'), 140.1 (C3'), 170.6 (C4), 173.4 (C1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 302 (1) [M⁺], 277 (5), 259 (5) [M⁺ - C₃H₇], 207 (15), 161 (17), 143 (13), 85 (17), 69 (100) [C₅H₉⁺], 39 (18).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

(5*S*)-5-(2''-Trimethylsilyl-ethyl)carboxy-methyl-4-(3'-methylbut-2'-enyloxy)-[5*H*]furan-2-on (5*S*)-119

C₁₆H₂₆O₅Si
M : 326 g/mol
R_f-Wert : 0.34 (Ch/Ee 3:1)
[α]_D²⁶ : -19.49 (CHCl₃, c=3.258)



3.49 g (11.5 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** werden unter Argon in einen 250 ml Schlenkkolben gewogen, mit 100 mL trockenem THF versetzt und unter Rühren mit 2.69 g (8.91 mmol) (*S*)-Äpfelsäurediester (**S**)-**118**, in 20 mL trockenem THF gelöst, vermischt. Anschließend werden noch 282.5 mg (2.32 mmol) Benzoesäure zugegeben und das Gemisch 16 h bei 50 °C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch, Säule 4x25 cm, Laufmittel Ch:Ee 3:1, aufgearbeitet. Man erhält 1.69 g (5.18 mmol) (*S*)-5-(2''-Trimethylsilyl-ethyl)-carboxy-methyl-4-(3'-methylbut-2'-enyloxy)-[5*H*]-furan-2-on (**5S**)-**119** als farbloses Öl, Ausbeute 58 %.

Eine Enantiomerentrennung via HPLC (250x4 mm, Nucleodex-β-PM, Eluenten MeOH:TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 mL/min., 10 μg) ergibt eine Antrennung mit einer Auflösung von α:1.049, (**5R**)-**119** k:4.85, (**5S**)-**119** k:5.09, woraus sich ein ee von etwa 94 % errechnen lässt.

IR (CDCl₃-Lsg.; ν(cm⁻¹)): 2954 (w), 2899 (w), 1761 (s, Ester), 1734 (s, Ester), 1624 (s, Michaelsystem), 1452 (w), 1379 (w), 1363 (w), 1349 (w), 1312 (m), 1263 (w), 1249 (m), 1230 (m), 1166 (s), 1150 (s), 1098 (w), 1039 (m), 973 (w), 927 (m), 858 (s), 834 (s), 802 (m), 761 (w), 693 (w), 663 (w).

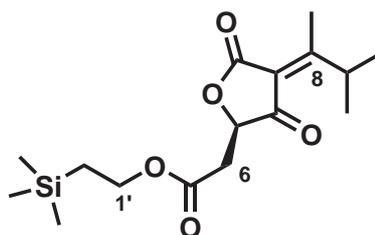
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): -0.02 (s, 9 H, H-3'' - H-5''), 0.94 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H, H-2''), 1.67, 1.74 (s, 6H, H-4', H-5'), 2.51 (dd, ³J_{HH} = 16.3 Hz, 8.4 Hz, 1H, Ha-6), 2.78 (dd, ³J_{HH} = 16.1 Hz, 3.8 Hz, 1H, Hb-6), 4.14 (t, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1''), 4.49 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 5.00 (s, 1H, H-3), 5.05 - 5.14 (m, 1H, H-5), 5.33 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1 H, H-2').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ(ppm): -1.7 (C3'' - C5''), 17.2 (C2''), 18.1, 25.6 (C4', C5'), 37.2 (C6), 63.4 (C1'), 69.5 (C1''), 75.1 (C5), 89.0 (C3), 116.7 (C2'), 141.3 (C3'), 168.8 (C2), 172.0 (C7), 179.9 (C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 326 (1) [M⁺], 283 (38) [M⁺ - C₃H₇], 239 (22), 208 (42), 181 (26), 164 (42), 149 (62), 137 (23), 110 (14), 95 (23), 91 (8), 73 (100), 69 (33) [C₅H₉⁺], 55 (16), 41 (22).

(5*S*,*E*/*Z*)-5-(2''-Trimethylsilylethyl)-carboxymethyl-3-(3'-methylbut-2'-yliden)-[5*H*]furan-2,4-dion (E/*Z*,5*S*)-120

C₁₆H₂₆O₅Si
 M : 326 g/mol
 R_f-Wert : 0.59 (Ch/Ee 2:1)



200 mg (0.61 mmol) des Tetronats (**5*S*)-119** werden in 7 mL trockenem Toluol gelöst in ein Druckgefäß überführt, welches mehrmals evakuiert, mit Argon begast und danach verschlossen wird. Der Umlagerungsansatz wird 39 h im Ölbad bei 180 °C gerührt. Nach Abkühlung und Entfernung des Lösungsmittels wird das gelbliche Rohprodukt durch Säulenchromatographie unter Inertbedingungen aufgearbeitet, Säule 3x25 cm, Ch:Ee 4:1. 169.3 mg (0.52 mmol) (*E*/*Z*,5*S*)-5-(2''-Trimethylsilylethyl)-carboxymethyl-3-(3'-methylbut-2'-yliden)[5*H*]furan-2,4-dion (**E/*Z*,5*S*)-120** können als gelbliches Öl gewonnen werden, Ausbeute 85 %.

IR (CDCl₃-Lsg.; ν(cm⁻¹)): 3441 (w), 2955 (w), 2900 (w), 1764 (m), 1718 (s), 1648 (w), 1612 (m), 1465 (w), 1391 (m), 1358 (m), 1335 (w), 1249 (s), 1170 (s), 1117 (w), 1090 (m), 1063 (s), 1041 (m), 1005 (m), 978 (w), 936 (m), 857 (s), 834 (s), 760 (m), 693 (m), 667 (w).

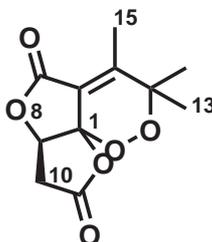
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): - 0.01 (s, 9H, H-3'' - H-5''), 0.8 - 1.0 (m, 2H, H-2''), 1.09, 1.13 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 7.7 Hz, 6H, H-10, H-11), 2.45, 2.48 (s, 3H, (*E*/*Z*) H-12), 2.9 - 3.0 (m, 2H, H-6), 4.0 - 4.2 (m, 2H, H-1''), 4.46 (sept, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-9), 4.68, 4.69 (t, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 1 H, (*E*/*Z*) H-5).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ(ppm): -1.6 (C3'' - C5''), 15.9 (C9), 17.2 (C2''), 19.8 (C10, C11), 31.1 (C12), 36.0 (C6), 63.7 (C1''), 77.7 (C5), 115.7, 116.0 ((*E*/*Z*), C-8), 168.9, 169.0 ((*E*/*Z*), C-3), 189.6 (C2), 197.0 (C7), 202.1 (C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 326 (1) [M⁺], 283 (32), 239 (20), 208 (35), 181 (22), 164 (39), 149 (65), 137 (13), 95 (25), 93 (6), 75 (33), 73 (100), 67 (12), 43 (8), 39 (2).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

(*9S,1R/S*)-4,4,5-Trimethyl-2,3,8,12-tetraoxa-tricyclo[7.3.0.0]dodec-5-en-7,11-dion (*9S,1R/S*)-122



$C_{11}H_{12}O_6$

M : 240 g/mol

R_f -Wert : 0.75 (Ch/THF 1:2)

169.19 mg (0.52 mmol) des Furandions (*E/Z,5S*)-120 werden zusammen mit 12 mg *p*-TosOH und 8 mg wasserfreiem $CuSO_4$ in 50 mL trockenem und alkoholfreiem DCM in einem 70-mL-Schlenkrohr suspendiert. Das Gemisch wird mit O_2 begast und unter starkem Rühren 3 h in der UV-Bestrahlungsapparatur bestrahlt. Anschließend wird filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird durch zweifache Säulenchromatographie über Kieselgel (5 % Wasser) gereinigt, 1. Säule 0.5x15 cm, Laufmittel Ch:THF 1:1, 2. Säule 3x20 cm, Laufmittel Ch:THF 2:1. Man erhält 32 mg (0.09 mmol) Bislactonendoperoxid (*9S,1R/S*)-122 als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 17 %. Das TMSE-geschützte Endoperoxid (*7S*)-121 erhält man mit 31 mg (0.08 mmol) als zweite Fraktion mit einer Ausbeute von 16 % ebenfalls als farbloses Öl.

IR ($CDCl_3$ -Lsg.; ν (cm^{-1}): 3362 (w, b), 2984 (w), 2931 (w), 2870 (w), 1795 (s), 1772 (s), 1762 (s), 1685 (m), 1428 (w), 1399 (m), 1375 (m), 1304 (m), 1242 (s), 1188 (m), 1171 (m), 1132 (m), 1105 (m), 1062 (s), 1016 (s), 955 (s), 923 (s), 909 (s), 877 (m), 799 (m), 774 (m), 726 (s).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 1.41, 1.50 (s, 6H, H-13, H-14), 2.25 (s, 3H, H-15), 2.99 (m, 2H, H-10), 4.73 (m, 1H, H-9).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 14.0 (C-15), 21.3, 23.2 (C-13, C-14), 34.4 (C-10), 76.6 (C-9), 81.3 (C-4), 105.6 (C-1), 115.6 (C-6), 158.9 (C-5), 164.4 (C-7), 171.3 (C-11).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 240 (3) [M^+], 208 (32) [$M^+ - O_2$], 193 (12) [$208^+ - CH_3$], 169 (13), 165 (13), 153 (10), 147 (2), 137 (22) [$165^+ - CO$], 119 (1), 111 (4), 97 (4), 81 (11), 67 (19), 57 (9), 43 (100), 39 (13).

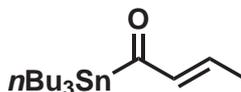
(9*S*,1*R*/*S*)-4,4,5-Trimethyl-2,3,8,12-tetraoxa-tricyclo[7.3.0.0]dodec-5-en-7,11-dion (9*S*,1*R*/*S*)-122 durch Entschützung von (5*S*)-121

In einem trockenen, unter Schutzgas stehenden Schlenkkolben werden 31 mg (0.08 mmol) des Endoperoxids (7*S*)-121 in 5 mL trockenem THF gelöst und unter Rühren mit 135 μ L (0.13 mmol) TBAF-Lösung (1M) versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT werden nochmals 135 μ L (0.13 mmol) TBAF-Lösung zugegeben. 30 min. später werden 10 mL Wasser zugegeben und mit 20 ml De extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 3 Tropfen verdünnter HCl auf pH 3 gebracht und zweimal mit Ee extrahiert. Die Essigesterphasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. 11.6 mg (0.045 mmol) des Bis-lactonendoperoxids (9*S*,1*R*/*S*)-122 können als farbloses Öl erhalten werden, Ausbeute 50 %.

3.5 Experimente zur Stille-Kupplung an Tetronaten

Tri-*n*-butylstannyl-2-buten-1-on **131**⁸²⁾C₁₆H₃₂OSn

M : 359 g/mol

R_f : 0.65 (Ch:De, 8:1)

736 μ L Diisopropylamin (5.2 mmol) werden unter Schutzgas bei 0 °C in 10 mL trockenem THF unter Rühren tropfenweise mit 2.5 mL Buli (5 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten werden 1325 μ L Bu₃SnH zugetropft. 30 Minuten später wird der Ansatz auf –78 °C gekühlt. 350 mg (5 mmol) getrockneter Crotonaldehyd **88** wird, in 2 mL THF gelöst, zugetropft. Anschließend werden 1.26 g (5 mmol) ADD **130** und 40 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird auf 0 °C aufgetaut und 1 Stunde lang gerührt.

Der braune Ansatz wird in Ether gelöst, mit 100 mL gesättigter entgaster Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und unter Schutzgas drei Mal mit 200 mL 3 %iger HCl, gesättigter NaHCO₃- und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, alle Lösungen werden vor Zugabe im Ultraschall unter Vakuum entgast. Die wässrigen Phasen werden jeweils zweimal mit Diethylether nachextrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird unter Schutzgas säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, Säule 3x30 cm, Ch:De 8:1. Das orange Produkt eluiert dabei unmittelbar nach einem farblosen Nebenprodukt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 964 mg (2.69 mmol)(Tri-*n*-butylstannyl)-2-buten-1-on **131** als oranges Öl. Ausbeute 53 %.

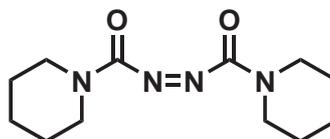
IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3154 (w), 2931 (m), 2249 (s), 1795 (m), 1637 (w), 1591 (m), 1466 (m), 1378 (s), 1096 (m), 908 (s), 732 (s), 649 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 0.8 - 1.5 (m, 27H, Butyl), 1.99 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 3H, H-4), 6.09 (dq, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.56 (dq, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 6.72 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 11.1 (CH₃, Butyl), 13.6 (CH₂, Butyl), 18.6 (CH₃, C-4), 27.2 (CH₂, Butyl), 29.0 (CH₂, Butyl), 142.0 (CH, C-2), 149.9 (CH, C-3), 245.6 (C_q, C-1).

1,1'-Azodicarbonyldipiperidin 130⁸⁴⁾

$C_{12}H_{20}O_2N_4$
M : 252 g/mol



4.5 mL (10 mmol, 40 %ige Lösung in Toluol) DEAD **133** wird bei 0 °C in 10 mL trockenem Diethylether gelöst. Unter Rühren werden 2.7 mL (10 mmol) Piperidin **132**, in 10 mL Diethylether gelöst, zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei 0 °C wird der Ansatz für einige Stunden in den Gefrierschrank gestellt, anschließend werden die gelben Kristalle abfiltriert, mit kaltem Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und nochmals mit wenig Pentan/Diethylether im Gefrierschrank kristallisiert. Man erhält nach mehrmaligem Kristallisieren 1.65 g (6.5 mmol) ADD **130** als gelben kristallinen Feststoff. Ausbeute 65 %.

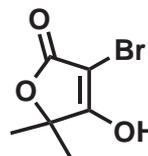
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.5 - 1.6 (m, 4H, H-4), 1.6 - 1.7 (m, 8H, H-3, H-5), 3.4 - 3.5 (m, 4H, H-2), 3.6 - 3.7 (m, 4H, H-6).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 24.0 (C-4), 25.2 (C-3), 25.7 (C-5), 44.5 (C-2), 45.6 (C-6), 160.3 (C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 252 (1) [M⁺], 169 (2) [C₇H₁₀N₃O₂⁺], 140 (2) [C₆H₁₀N₃O⁺], 112 (100) [C₆H₁₀NO⁺], 69 (72) [C₅H₉⁺].

3-Brom-5,5-dimethyltetronsäure 135

$C_6H_7O_3Br$
M : 207 g/mol
mp : 164 °C



383 mg (3 mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** werden in 20 mL CHCl₃ gelöst und unter Lichtausschluss auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden langsam 478 mg (3 mmol) Br₂, in 30 mL CHCl₃ gelöst, hinzugegeben. Nach 15 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das braune Öl aus Pentan/CHCl₃ im Gefrierschrank in mehreren Durchläufen auskristallisiert. Man erhält 554 mg (2.68 mmol) bromiertes Tetronat **135** als farblosen Feststoff. Ausbeute 89 %.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2995 (m, b), 1720 (s), 1648 (s), 1369 (s), 1291 (s), 1147 (m), 1050 (s), 926 (m), 823 (s), 751 (s), 666 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 1.52 (s, 6H, H-6, H-7).

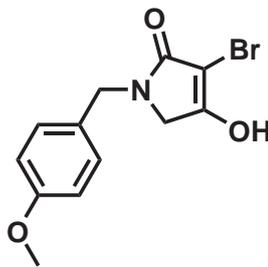
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 24.4 (C-6, C-7), 79.8 (C-3), 83.1 (C-5), 167.6 (C-2), 179.5 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 206 (30) [M^+], 191 (25) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 178 (11) [$\text{MH}^+ - \text{CO}$], 163 (48) [$178^+ - \text{CH}_3$], 127 (4) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 122 (41) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{OBr}^+$], 69 (19) [C_3HO_2^+], 59 (21), 43 (100).

Exakte Masse : 205.95790, berechnet : 205.95786, entspricht : $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3^{79}\text{Br}$

3-Brom-*N*-(*p*-methoxybenzyl)tetransäure **137**

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Br}$
M : 298 g/mol

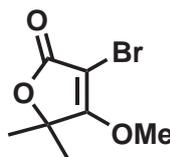


50 mg (0.22 mmol) *N*-(*p*-Methoxybenzyl)tetransäure **136** werden in 10 mL CHCl_3 gelöst und unter Lichtausschluss auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden langsam 36 mg (0.22 mmol) Br_2 , in 10 mL CHCl_3 gelöst, hinzuge tropft. Nach 20 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der braune Feststoff mit CHCl_3 gewaschen. Man erhält 30 mg (0.10 mmol) bromiertes Tetramat **137** als farblosen Feststoff. Ausbeute 45 %.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 298 (1) [M^+], 297 (22) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 218 (100) [$297^+ - \text{Br}$], 176 (4) [$218^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$], 162 (17) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}^+$], 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$], 91 (12) [C_7H_8^+], 78 (24), 77 (18) [C_6H_5^+].

3-Brom-4-O,5,5-trimethyltetronsäure **139**

$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$
M : 221 g/mol



116 mg (0.56 mmol) 3-Brom-5,5-dimethyltetronsäure **135** werden in 5 mL trockenem THF

gelöst und auf 30 °C erwärmt. Unter starkem Rühren werden langsam 365 μL (1.3 Äquivalente) Trimethylsilyldiazomethan **138** (2M Lösung in Diethylether) zugetropft. Anschließend werden 100 μL trockenes Methanol hinzugefügt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Ch/Ee 3:1 aufgenommen, durch eine 3 cm hoch mit Kieselgel gefüllte Pasteurpipette filtriert und mit 20 mL Lösungsmittelgemisch nachgespült. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 86 mg (0.38 mmol) methyliertes Tetronat **139** als farbloses Öl. Ausbeute 70 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2985 (w), 1763 (m), 1633 (s), 1589 (m), 1322 (m), 1257 (s), 1141 (m), 1013 (s), 966 (m), 925 (m), 846 (m), 755 (m), 660 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.44 (s, 6H, H-6, H-7), 4.33 (s, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 24.3 (C-6, C-7), 72.2 (C-3), 83.4 (C-5), 168.6 (C-2), 179.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 220 (63) [M^+], 205 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 177 (90) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 163 (48) [$205^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 147 (17) [$177^+ - \text{C}_2\text{H}_6$], 127 (4) [$205^+ - \text{Br}$], 119 (41) [C_2OBr^+], 83 (53), 69 (25) [C_3HO_2^+], 59 (16), 53 (18), 43 (68).

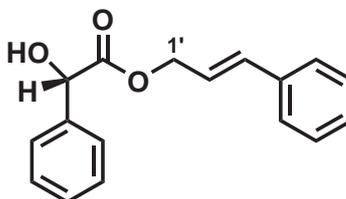
3.6 Stereochemische Untersuchungen an Tetronsäuren

(S,E)-Mandelsäurecinnamylester (*(S,E)*-147¹²⁸)C₁₇H₁₆O₃

M : 268 g/mol

R_f : 0.23 (Ch:De, 1:1)[α]_D²⁵ : 25.5 (CHCl₃, c=1.00)

mp : 75 °C



In einen trockenen Rundkolben werden 6.59 g (32 mmol) DCC und 4.31 g (32 mmol) Zimtalkohol eingewogen. Die Lösung wird mit wasserfreiem CuCl₂ als Katalysator unter Argon bei RT 24 h gerührt. Dann werden 100 mL trockenes THF und 4.9 g (32 mmol) (*D*)(+)-Mandelsäure (*(S)*-**193**) hinzugefügt. Die Lösung färbt sich dabei von grün nach blau. Es wird wiederum 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird anschließend im Eisbad gekühlt, um den Isoharnstoff auszufällen. Dieser wird abfiltriert und die Lösung eingengt. Der Ester (*(S,E)*-**147**) wird mittels Säulenchromatographie gereinigt, Säule 4.5x20 cm, Laufmittel Ch:Ee 4:1. Es entsteht ein flockiger, farbloser Feststoff, der im HV getrocknet wird. Ausbeute 64 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3437 (s), 3031 (m), 2931 (m), 1732 (s), 1631 (w), 1494 (w), 1451 (m), 1397 (w), 1268 (m), 1180 (s), 1088 (m), 1064 (s), 961 (s), 745 (s), 692 (s).

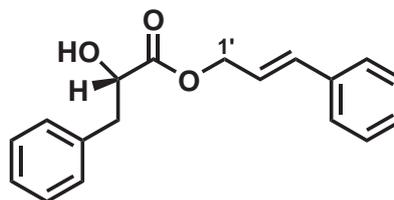
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 3.47 (d, ³*J*_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-2), 4.75 (ddd, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-1a'), 4.83 (ddd, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-1b'), 5.21 (d, ³*J*_{HH} = 4.5 Hz, 1H, OH), 6.15 (ddd, ³*J*_{HH} = 15.9 Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H, H-2'), 6.49 (ddd, ³*J*_{HH} = 15.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-3'), 7.1 - 7.5 (m, 10H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 66.7 (C-1'), 73.2 (C-2), 122.2 (C-2'), 126.5, 126.8, 127.3, 127.9, 127.9, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 128.8 (Phenyl), 134.8 (C-3'), 136.1 (C-4', Phenyl-ipso), 138.5 (C-3, Phenyl-ipso), 173.7 (C-1).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 269 (2) [M⁺ + H], 268 (4) [M⁺], 250 (11) [M⁺ - H₂O], 232 (11) [250⁺ - H₂O], 215 (5), 206 (13) [250⁺ - CO₂], 191 (7), 178 (14) [M⁺ - C₇H₇], 165 (8) [M⁺ - C₈H₈], 152 (3) [M⁺ - C₉H₈], 132 (2) [152⁺ - H₂O], 118 (36) [C₉H₁₀⁺], 117 (100) [C₉H₉⁺], 116 (64), 107 (78), 105 (24), 91 (36), 90 (14), 79 (46), 77 (43) [C₆H₆⁺], 63 (14), 51 (21).

(*S,E*)-3-Phenylmilchsäurecinnamylester (*S,E*)-152C₁₈H₁₈O₃

M : 282 g/mol

R_f : 0.28 (Ch:Ee, 5:1)[α]_D²⁵ : -38.4 (CHCl₃, c=1.375)

200 mg (1.20 mmol) (*S*)-3-Phenylmilchsäure wird mit 1.2 Äquivalenten 285 mg (1.44 mmol) Cinnamylbromid in 20 mL Aceton gelöst. Nach Zugabe von 139 mg (1.38 mmol) KHCO₃ wird im abgedunkelten Kolben für 18 h bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene KBr wird abfiltriert, die organische Phase eingengt und mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, Laufmittel Ch:Ee 5:1, gereinigt. Man erhält 335 mg (1.20 mmol) (*S,E*)-3-Phenylmilchsäurecinnamylester (***S,E***-152 als farbloses Öl, Ausbeute 99 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 3061 (w), 3027 (w), 2932 (w), 1729 (s), 1657 (w), 1603 (w), 1577 (w), 1495 (m), 1453 (m), 1374 (w), 1256 (m), 1188 (s), 1090 (s), 1070 (s), 1030 (m), 964 (s), 831 (w), 743 (s), 692 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 3.01 (dd, ²*J*_{HH} = 14.0 Hz, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-3a), 3.05 (s, 1H, OH), 3.16 (dd, ²*J*_{HH} = 14.0 Hz, ³*J*_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-3b), 4.4 - 4.5 (m, 1H, H-2), 4.69 (dd, ²*J*_{HH} = 13.9 Hz, ³*J*_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-1a'), 4.73 (dd, ²*J*_{HH} = 13.9 Hz, ³*J*_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-1b'), 6.25 (ddd, ³*J*_{HH} = 15.9 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-2'), 6.66 (d, ³*J*_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-3'), 7.2 - 7.4 (m, 10H, H-5 - H-7, H-5' - H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 40.5 (CH₂, C-3), 66.1 (CH₂, C-1'), 71.2 (CH, C-2), 122.1 (CH, C-2'), 126.6, 126.8, 128.2, 128.3, 128.6, 129.5 (CH, C-5 - C-7, C-5' - C-7'), 135.2 (CH, C-3'), 136.2, 135.8 (C_q, C-4, C-4'), 173.9 (C_q, C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 282 (6) [M⁺], 134 (18) [C₉H₁₀O⁺], 121 (35) [C₈H₉O⁺], 117 (100) [C₉H₉⁺], 103 (29) [C₈H₇⁺], 91 (56) [C₇H₇⁺], 77 (26) [C₆H₅⁺], 65 (16) [C₅H₅⁺], 51 (13) [C₄H₃⁺], 39 (18) [C₃H₃⁺].

3.6.1 Enantioselektive Additions-intra-Wittig-Reaktion

(5*S*,*E*)-5-Phenyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5*S*,*E***)-148

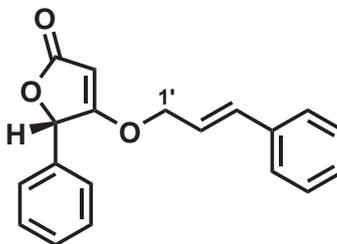
C₁₉H₁₆O₃

M : 292 g/mol

R_f : 0.13 (Ch:De, 1:1)

[α]_D²⁰ : +43.6 (MeOH, c=0.50)

mp : 127 °C



161 mg (0.53 mmol) an umkristallisiertem Ketenylidetriphenylphosphoran **11** wird unter Schutzgas in 15 mL trockenem THF gelöst, mit 0.5 Äquivalenten 32 mg (0.62 mmol) Benzoesäure und direkt anschließend mit 0.75 Äquivalenten 100 mg (0.35 mmol) (*5*S*,*E**)-Mandelsäurecinnamylester (**5*S*,*E***)-147 versetzt. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt und das Esterylid (**5*S*,*E***)-53 säulenchromatographisch über Kieselgel (5 % Wasser), Säule 2x10 cm, Laufmittel Ch:THF 1:1, gereinigt. Das erhaltene Esterylid wird in 20 mL trockenem THF gelöst.

A

15 mL dieser Lösung werden für 15 h bei 80 °C im Ölbad erhitzt. Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel, Säule 2x25 cm, Laufmittel Ch:De 1:1, erhält man 27 mg (*5*S*,*E**)-5-Phenyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5*S*,*E***)-148 als farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 34 % und einem Enantiomerenüberschuss von 98 % (HPLC: 4x250 mm Nucleodex-β-PM (Macherey-Nagel), MeOH: 0.3 % TEAA pH 4.5 60:40, Fluss 0.4 mL/min., 212 nm, (*S*) k₁ 5.97, (*R*) k₂ 8.71 α 1.46).

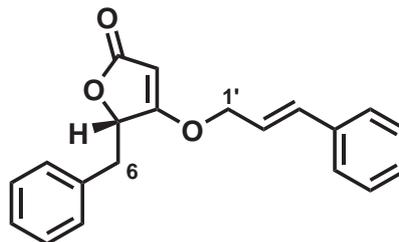
B

5 mL der THF-Lösung werden in der CEM-Mikrowelle bei 80 °C (25 W) eine Stunde erhitzt. Nach erneutem Aufarbeiten mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, Säule 0.5x15 cm, Laufmittel Ch:De 1:1, erhält man 6 mg (*5*S*,*E**)-5-Phenyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5*S*,*E***)-148 als farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 23 % und einem Enantiomerenüberschuss von über 99 % (HPLC: 4x250 mm Nucleodex-β-PM (Macherey-Nagel), MeOH: 0.3 % TEAA pH 4.5 60:40, Fluss 0.4 mL/min., 212 nm, (*S*) k₁ 5.96, (*R*) k₂ 8.61 α 1.44).

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3025 (w), 2928 (w), 1740 (s), 1618 (s), 1449 (m), 1327 (m), 1283 (w), 1229 (m), 1158 (m), 1046 (m), 971 (m), 936 (m), 899 (w), 750 (s), 691 (m).
- $^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.6 - 4.6 (m, 2H, H-1'), 5.19 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-5), 5.70 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 6.19 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 6.29 Hz, 1H, H-2'), 6.59 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.2 - 7.4 (m, 10H, Phenyl).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 73.3 (CH_2 , C-1'), 80.4 (CH , C-3), 88.9 (CH , C-5), 120.7 (CH , C-2'), 126.6, 126.7, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3 (CH , C-7 - C-11, C-5' - C-7'), 134.1 (C_q , C-6), 135.4 (C_q , C-4'), 135.7 (CH , C-3'), 172.6 (C_q , C-4), 180.2 (C_q , C-2).
- MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 293 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 292 (5) [M^+], 274 (5) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 248 (2) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 230 (1) [$274^+ - \text{CO}_2$], 217 (1), 157 (6), 129 (12), 118 (37), 117 (100) [C_9H_9^+], 116 (8), 115 (24) [C_9H_7^+], 105 (17) [C_8H_9^+], 91 (19) [C_7H_7^+], 77 (6) [C_6H_6^+], 51 (3) [C_4H_3^+], 39 (2) [C_3H_3^+].

(5*S*,*E*)-5-Benzyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (5*S*,*E*)-149

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 M : 306 g/mol
 R_f : 0.38 (Ch:Ee, 2:1)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -52.6 (MeOH, $c=1.354$)



A

562 mg (1.86 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** wird in 20 mL trockenem THF gelöst, mit 0.5 Äquivalenten, 107 mg (0.88 mmol) Benzoesäure und 0.75 Äquivalenten 335 mg (1.19 mmol) (*S*,*E*)-3-Phenylmilchsäurecinnamylester (**S**,**E**)-**152** versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelsäule 0.5x15 cm (Kieselgel 5 % Wasser), Laufmittel Ch:THF 1:1, gereinigt. Das erhaltene Esterylid wird in 20 mL trockenem THF 14 h bei 80°C unter Rückfluss erhitzt und anschließend erneut über eine Kieselgelsäule 2.5x20 cm, Ch:Ee 2:1, gereinigt. Man erhält 188 mg (*5S*,*E*)-5-Benzyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5S**,**E**)-**149** in einer Ausbeute von 52 %. Daneben können noch 36 mg Ester (**S**,**E**)-**152** zurückgewonnen werden.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

B

In einem CEM-Mikrowellenreaktor werden zu 286 mg (0.95 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** in 5 mL trockenem THF, 56 mg (0.46 mmol) Benzoesäure und 171 mg (0.61 mmol) (*S,E*)-3-Phenylmilchsäurecinnamylester (***S,E***-**152**) hinzugefügt. Anschließend wird der Reaktor verschlossen, zwei mal evakuiert und mit Argon versetzt und für 30 min. bei 110 °C in der CEM-Mikrowelle bestrahlt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt, Säule 2.5x25 cm, Laufmittel Ch:Et 2:1. Man erhält 55 mg (*5S,E*)-5-Benzyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (***5S,E***-**149**) in einer Ausbeute von 29 %, neben 44 mg Ester (***S,E***-**152**). Der Drehwert beträgt $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -17.2$ (MeOH, c=3.30) was zu einem errechneten ee von 33 % führt.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3084 (w), 3028 (w), 2928 (w), 1744 (s), 1618 (s), 1496 (m), 1449 (m), 1362 (m), 1304 (m), 1231 (m), 1151 (m), 1070 (m), 1016 (m), 966 (s), 934 (m), 853 (w), 832 (w), 802 (m), 733 (s), 691 (s), 661 (m).

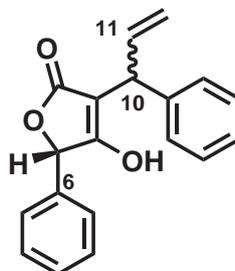
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.99 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.30 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, 1H, H-6b), 4.63 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.02 (s, 1H, H-3), 5.04 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1H, H-5), 6.35 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^6.5$ Hz, 1H, H-2'), 6.73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-3'), 7.2 - 7.6 (m, 10H, Phenyl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 37.7 (CH₂, C-6), 73.2 (CH₂, C-1'), 79.0 (CH, C-5), 90.2 (CH, C-3), 121.0 (CH, C-2'), 126.5, 126.8, 127.1, 128.4, 128.8, 129.7 (CH, Phenyl), 134.6, 135.6 (Cq, C-7, C-4'), 135.9 (CH, C-3'), 172.6 (Cq, C-4), 180.0 (Cq, C-2).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 306 (27) [M⁺], 288 (42) [M⁺ - H₂O], 273 (6), 260 (11), 245 (3), 232 (4), 215 (22) [M⁺ - C₇H₇], 197 (72), 184 (23), 169 (11), 158 (29), 141 (17), 129 (39), 117 (86) [C₉H₉⁺], 115 (56) [C₉H₇⁺], 104 (15) [C₈H₈⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (15) [C₆H₅⁺], 65 (12) [C₅H₅⁺].

3.6.2 Claisen-Umlagerung⁵¹⁾**(5*S*,1'*RS*)-4-Hydroxy-5-phenyl-3-(1'-phenylprop-2'-enyl)-[5*H*]-furan-2-on**
(5*S*,1'*RS*)-146

C₁₉H₁₆O₃
 M : 292 g/mol
 R_f : 0.30 (Ch:Ee, 1:1)
 mp : 201 °C (Lit. mp: 202 °C¹²⁸⁾)



100 mg (0.34 mmol) (*5S,E*)-5-Phenyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5*S,E*-148** (mit einem Enantiomerenüberschuss von 89 %) werden unter Argon in 10 mL inertem Acetonitril gelöst und unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Nach ca. 30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl mittels Säulenchromatographie gereinigt, Säule 2.5x20 cm, Laufmittel Ch:Ee 1:1. Man erhält 63 mg (0.21 mmol) (*5S,1'RS*)-4-Hydroxy-5-phenyl-3-(1'-phenylprop-2'-enyl)-[5*H*]-furan-2-on (**5*S,1'RS*-146** als farblosen Feststoff der Ausbeute 63 %. Die Isomerentrennung mittels chiraler HPLC (4x250 mm, Cyclobond I β (Astec), MeOH: 0.1 % TEAA pH 4.0 50:50, Fluss 0.4 mL/min., 213 nm) ergibt eine Trennung in 3 Peaks: k₁ 14.41, k₂ 14.78, k₃ 15.51 mit dem Integrationsverhältnis 1:5.4:8.4 und der Auflösung α_1 2.103, α_2 3.104, woraus sich folgende Zuordnung ergibt: k₁ (*5R,1'S*), k₂ (*5S,1'R*), k₃ (*5S,1'S*) und (*5R,1'R*). Das Verhältnis von (*1'R*) zu (*1'S*) beträgt 1:1.3.

IR (KBr); (ν (cm⁻¹)): 3327 (s, OH), 3033 (m), 2929 (s), 2854 (m), 1733 (s), 1631 (s), 1580 (s), 1495 (m), 1450 (m), 1391 (s), 1271 (s), 1088 (m), 1008 (m), 918 (w), 846 (w), 729 (w), 698 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 4.55 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 1H, H-10), 5.10 (ddd, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ²J_{HH} = 2.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H-12a), 5.2 (dd, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-12b), 5.45 (s, 1H, H-5), 6.3 - 6.4 (m, 1H, H-11), 7.1 - 7.2 (m, 10H, Phenyl).

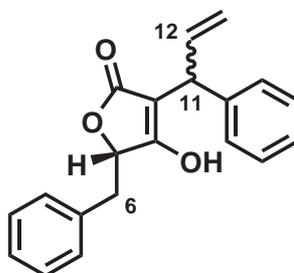
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 43.1, 43.2 (C-10), 79.9 (C-5), 102.9, 102.9 (C-3), 116.9 (C-12), 126.9, 126.9, 127.3, 127.4, 127.8, 127.8, 128.6, 128.7, 128.7, 128.8, 129.5 (Phenyl), 133.7 (Phenyl-ipso), 136.8, 137.0 (C-11), 140.4 (Phenyl-ipso), 174.4 (C-4), 175.10 (C-2).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 293 (7) [M⁺ + H], 292 (28) [M⁺], 275 (7) [293⁺ – H₂O], 276 (35) [M⁺ – H₂O], 246 (12) [276⁺ – C₂H₄], 224 (50), 201 (11), 183 (12), 158 (15), 157 (21), 143 (32), 130 (27), 121 (29), 117 (82) [C₉H₉⁺], 115 (36), 99 (41), 98 (24), 90 (19) [C₇H₆⁺], 77 (17) [C₆H₅⁺], 70 (17), 61 (28), 56 (100) [C₄H₈⁺], 55 (21) [C₄H₇⁺], 41 (12) [C₃H₅⁺].

(5*S*,1'*RS*)-4-Hydroxy-5-benzyl-3-(1'-phenylprop-2'-enyl)-[5*H*]-furan-2-on
(5*S*,1'*RS*)-155

C₂₀H₁₈O₃
M : 306 g/mol
mp : 201 °C
R_f : 0.31 (Ch:Ee, 1:1)



188 mg (0.61 mmol) (*5S,E*)-5-Benzyl-4-[(3'-phenylprop-2'-enyl)oxy]-[5*H*]-furan-2-on (**5*S,E***)-149 werden unter Argon in 10 mL trockenem Acetonitril gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Nach ca. 48 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf eine präparative DC-Platte übertragen. Die Entwicklung erfolgt in Ch:Ee 1:1. Aus der sehr breiten untersten Bande erhält man 86 mg (0.28 mmol) (*5S,1'RS*)-4-Hydroxy-5-benzyl-3-(1'-phenylprop-2'-enyl)-[5*H*]-furan-2-on (**5*S,1'RS***)-155 als farbloses Öl der Ausbeute 46 %. HPLC-Analyse mit chiraler Säule (4x250 mm, Nucleodex-β-PM (Macherey-Nagel), MeOH: 0.3 % TEAA pH 4.5 40:60, Fluss 0.4 mL/min., 213 nm) ergibt eine Trennung der beiden Diastereomere: k₁ 2.48, k₂ 2.92 mit einem Integrationsverhältnis von 1:1.87 und einer Auflösung von α 1.17, wobei k₁ (*5S,1'R*) und k₂ (*5S,1'S*) entspricht.

IR (KBr); (ν(cm⁻¹)): 3061 (w), 3029 (w), 2672 (w, b), 1714 (m), 1635 (s), 1494 (m), 1398 (s), 1344 (m), 1279 (m), 1182 (w), 1053 (m), 1030 (m), 908 (s), 777 (w), 728 (s), 692 (s).

- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2.95 (m, 1H, H-6a), 3.1 - 3.3 (m, 1H, H-6b), 4.36 (d, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-11 (*R*)), 4.40 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H-11 (*S*)), 4.84 (m, 1H, H-13b), 4.89 (dd, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5(*1'S*)), 4.91 (dd, $^3J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H-5(*1'R*)), 5.08 (ddd, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, $^2J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H-13b (*1'S*)), 5.11 (ddd, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^2J_{HH} = 1.4$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, 1H, H-13b (*1'R*)), 6.13 (ddd, $^3J_{HH} = 17.3$ Hz, 10.2 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-12 (*1'S*)), 6.17 (ddd, $^3J_{HH} = 17.2$ Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, H-12 (*1'R*)), 6.90, 7.1 - 7.3 (m, 10H, Phenyl).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 36.7 (C-6), 42.6, 43.1 (C-11), 78.3, 78.4 (C-5), 103.2, 103.4 (C-3), 116.5 (C-13), 126.5, 126.6, 127.0, 127.4, 127.6, 128.3, 128.4, 129.8, 129.9 (Phenyl), 133.9, 134.0 (Phenyl-*ipso*), 136.7, 137.0 (C-12), 140.1, 140.2 (Phenyl-*ipso*), 175.5, 175.6, 175.7, 175.8 (C-2, C-4).
- MS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 307 (2) [M⁺ + H], 306 (8) [M⁺], 289 (1) [307⁺ - H₂O], 288 (8) [M⁺ - H₂O], 260 (3) [288⁺ - CO], 215 (12) [M⁺ - C₇H₇], 197 (25) [215⁺ - H₂O], 184 (7), 175 (7), 158 (13), 141 (7), 129 (23), 117 (100) [C₉H₉⁺], 115 (45) [C₉H₇⁺], 103 (14), 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (13) [C₆H₅⁺], 65 (19) [C₅H₅⁺], 51 (12), 39 (11).

3.7 Wege zur Synthese von 3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-arylsulfonanilino)methyl]tetronsäuren

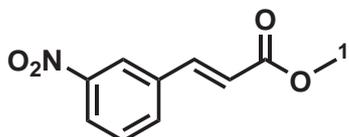
m-Nitrozimtsäuremethylester **189**

$C_{10}H_9NO_4$

M : 207 g/mol

R_f : 0.82 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 124 °C (Lit. mp: 124 °C¹²⁹)



8.0 g (41 mmol) *m*-Nitrozimtsäure **188** werden in einem 500 mL Rundkolben mit 30 mL Methanol und 200 mL Chloroform versetzt. Anschließend werden unter Rühren 3 mL 96 %-ige Schwefelsäure zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 3 Tage unter Rückfluss bei 80 °C erhitzt. Anschließend wird drei mal mit kalter verdünnter Natronlauge extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 7.8 g (37.7 mmol) **189** als hellgelben Feststoff in einer Ausbeute von 92 %, der ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

IR (ν (cm^{-1})): 3094 (w), 1706 (s), 1637 (m), 1522 (s), 1439 (m), 1352 (s), 1097 (m), 984 (s), 747 (s), 662 (m).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 3.81 (s, 3H, H-1'), 6.55 (d, $^3J_{HH} = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 7.58 (m, 1H, H-8), 7.70 (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 7.81 (m, 1H, H-9), 8.20 (m, 1H, H-7), 8.34 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 51.9 (C-1'), 120.9 (C-5), 122.4 (C-7), 124.5 (C-2), 129.9 (C-8), 133.6 (C-3), 136.0 (C-4), 141.9 (C-9), 148.6 (C-6), 166.5 (C-1).

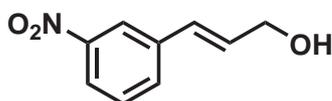
m-Nitrozimtalkohol **190**

$C_9H_9NO_3$

M : 179 g/mol

R_f : 0.42 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 55 °C (Lit: mp: 54 °C¹³⁰)



7.9 g (38 mmol) *m*-Nitrozimtsäureester **189** werden unter Schutzgas in 250 mL trockenem Chloroform gelöst. Unter Rühren werden 81 mL DIBAL-H (1M Lösung in Hexan) innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur zugetropft. Die Farbe wechselt dabei von gelb nach rot-braun. Nach der Zugabe wird 3 h weiter gerührt. Der Ansatz wird mit 200 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und der $Al(OH)_3$ -Niederschlag mit verdünnter

Salzsäure aufgelöst. Die organische Phase wird im Scheidetrichter abgetrennt und die Wässrige zwei mal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über Kieselgel, Säule 4x30 cm, Lösungsmittelgemisch Ch:Ee 2:1. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 5.1 g (29 mmol) **190** als hellgelben mäßig stabilen Feststoff. Ausbeute 76 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3353 (w), 2865 (w), 1520 (s), 1479 (w), 1346 (s), 1093 (w), 966 (m), 814 (w), 730 (s), 672 (m).

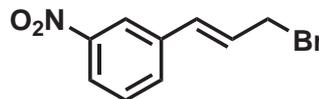
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-1), 6.51 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.64$ Hz, 7.5 Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (m, 1H, H-8), 7.66 (m, 1H, H-9), 8.10 (m, 1H, H-7), 8.22 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 31.9 (C1), 121.2 (C5), 122.7 (C7), 128.4 (C2), 129.5 (C8), 131.8 (C3), 132.2 (C9), 137.5 (C4), 148.5 (C6).

m-Nitrophenyl-cinnamylbromid **182**

$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2\text{Br}$

M : 242 g/mol
 R_f : 0.80 (Ch:Ee, 1:1)
 mp : 74 °C



1.6 g (8.99 mmol) *m*-Nitrozimtalkohol **190** werden in 150 mL trockenem Diethylether gelöst und unter Rühren und Kühlen langsam mit 285 μL (2.99 mmol) PBr_3 versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend drei mal mit Wasser extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Diethylether 1:1 über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, Säule 3x10 cm, um Säure- und Alkoholreste zu entfernen und anschließend aus Diethylether umkristallisiert. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 2.14 g (8.82 mmol) **182** in 98 % Ausbeute als hellgelben Feststoff.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3085 (w), 1735 (w), 1522 (s), 1478 (w), 1347 (s), 1202 (m), 962 (m), 801(m), 732 (s), 674 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.13 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, 2H, H-1), 6.51 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 7.48 (m, 1H, H-8), 7.66 (m, 1H, H-9), 8.09 (m, 1H, H-7), 8.21 (m, 1H, H-5).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

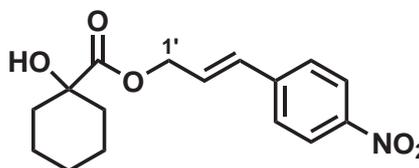
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 31.9 (C1), 121.2 (C5), 122.7 (C7), 128.4 (C2), 129.3 (C8), 131.8 (C3), 132.3 (C9), 137.5 (C4), 148.5 (C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 242 (2) [M⁺], 162 (54) [M⁺ - Br], 115 (100) [162⁺ - NO₂], 89 (18), 63 (8).

3.7.1 α-Hydroxycarbonsäureester

α-Hydroxycyclohexancarbonsäure-*p*-nitrocinnamylester **178**

C₁₆H₁₉NO₅
M : 305 g/mol
R_f : 0.80 (Ch:Ee, 1:1)



A

571 mg (3.2 mmol) *p*-Nitrozimtalkohol **164** werden mit 459 mg (3.1 mmol) α-Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** in 90 mL Chloroform und 0.25 mL H₂SO₄ unter Rückfluss für zwei Tage gerührt. Der Ansatz wird anschließend mit NaHCO₃-Lösung und DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel 2.5x20 cm Ch:Ee 2:1 v:v gereinigt. Ausbeute 527 mg (1.73 mmol), 54 %.

B

Man löst 640 mg (2.65 mmol) *p*-Nitrocinnamylbromid **165**, 432 mg (3 mmol) α-Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** und 264 mg (2.65 mmol) KHCO₃ in Aceton und erhitzt 2 Tage lang unter Rückfluss. Das entstandene KBr wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel Ch:Ee 3:1 v:v. Die Ausbeute an **178** beträgt 767 mg (2.52 mmol) 95 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 3515 (br, OH), 2935 (m), 2860 (w), 1728 (s, C=O), 1597 (m), 1517 (s), 1343 (s), 1231 (m), 1154 (m), 1056 (w), 966 (m), 863 (m), 740 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.18 - 1.97 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 2.78 (s, 1H, OH), 4.79 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-1'), 6.39 (dt, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 5.9 Hz, 1H, H-2'), 6.65 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-3'), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-6'), 8.12 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-5').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 21.1 (CH₂, C-4, C-6), 25.1 (CH₂, C-5), 34.7 (CH₂, C-3, C-7), 65.2 (CH₂, C-1'), 73.4 (C_q, C-2), 123.9 (CH, C-2'), 127.3, 127.9 (CH, C-5', C-6'), 131.7 (CH, C-3'), 142.4 (C_q, C-4'), 147.3 (C_q, C-7'), 176.9 (C_q, C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 306(1) [M⁺ + 1], 305 (3) [M⁺], 287 (1) [M⁺ - H₂O], 221 (1), 179 (17) [C₉H₉NO₃⁺], 163 (15), 146 (4), 116 (37), 110 (14), 99(100) [C₆H₁₁O⁺], 82 (2), 81 (56), 55 (3), 43 (3).

3.7.2 α -Hydroxycarbonsäurebenzylester

Allgemeine Synthesevorschrift: 19.2 mmol der α -Hydroxycarbonsäure werden zusammen mit 21 g (21 mmol) KHCO₃, 23.9 mL (20 mmol) Benzylbromid und 100 mL Aceton 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das entstandene KBr wird abfiltriert und das Aceton im Vakuum entfernt. Anschließend wird in Diethylether gelöst, mit kalter NaHCO₃-Lösung extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird je nach Ester destilliert, umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

L-Milchsäuresäurebenzylester (*R*)-197

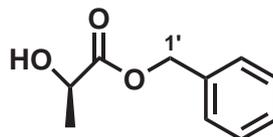
C₁₀H₁₂O₃

M : 180 g/mol

R_f : 0.75 (Ch:Ee, 1:1)

bp : 190 °C (20 Torr)

(Lit. Bp: 139 °C (14 Torr)¹³¹)



5 mL (ca. 90 %ig, 60 mmol) L-Milchsäure (*R*)-191, 5.5 g (55.0 mmol) KHCO₃ und 6 mL (50.0 mmol) Benzylbromid ergeben nach Extraktion und Destillation im Kugelrohr 7.02 g (39.0 mmol) L-Milchsäurebenzylester (*R*)-197 als farbloses Öl. Ausbeute 78 %.

IR (ν (cm⁻¹): 3452 (s), 1731 (s), 1455 (w), 1260 (w), 1198 (m), 1120 (s), 1043 (m), 953 (w), 749 (m), 736 (m), 696 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.42 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-3), 4.31 (q, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-2), 5.18 (s, 2H, H-1'), 7.32 (m, 5H, H-3' - H-5').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 20.2 (C-3), 67.1 (C-2), 67.3 (C-1'), 128.0, 128.6, 128.7 (C-3' - C-5'), 134.9 (C-2'), 175.5 (C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 180 (6) [M⁺], 107 (6) [C₇H₇O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 79 (8), 77 (14) [C₆H₆⁺], 65 (25) [C₅H₅⁺], 51 (8) [C₄H₄⁺], 45 (93) [C₂H₄O⁺].

3 EXPERIMENTELLER TEIL

α -Hydroxyisobuttersäurebenzylester **199**

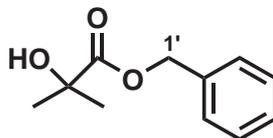
$C_{11}H_{14}O_3$

M : 194 g/mol

R_f : 0.70 (Ch:Ee, 1:1)

bp : 186 °C (20 Torr)

(Lit. Bp. 125 °C (10 Torr)¹³²)



20.0 g (192 mmol) 2-Hydroxyisobuttersäure **192**, 21 g (210 mmol) $KHCO_3$ und 24 mL (210 mmol) Benzylbromid ergeben nach säulenchromatographischer Aufreinigung, 5x20 cm, Ch:De 4:1, 37.4 g (192 mmol) des Esters **199** als farbloses Öl in 99 % Ausbeute. Alternativ kann destillativ im Kugelrohr aufgereinigt werden.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3484 (b), 2980 (w), 1726 (s), 1455 (w), 1265 (m), 1139 (s), 975 (m), 907 (m), 731 (s), 690 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.42 (s, 6H, H-3, H-4), 3.35 (s, 1H, OH), 5.18 (s, 2H, H-1'), 7.32 (m, 5H, H-3' - H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 26.7 (C-3, C-4), 67.0 (C-1'), 71.8 (C-2), 127.7, 128.2, 128.4 (C-3' - C-5'), 135.3 (C-2'), 176.9 (C-1).

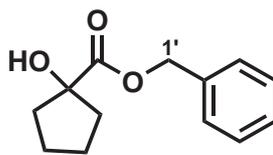
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 195 (3) [$M^+ + H$], 194 (7) [M^+], 179 (2) [$M^+ - \text{CH}_3$], 176 (8) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 167 (2) [$195^+ - \text{CO}$], 136 (10), 119 (12), 107 (4) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 92 (22), 91 (79) [C_7H_7^+], 77 (13), 65 (18), 59 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 43 (12), 41 (14), 39 (10).

α -Hydroxycyclopentancarbonsäurebenzylester **198**

$C_{13}H_{16}O_3$

M : 220 g/mol

R_f : 0.75 (Ch:Ee, 1:1)



Aus 3.33 g (25.6 mmol) α -Hydroxycyclopentancarbonsäure **194**, 2.56 g (25.6 mmol) $KHCO_3$ und 4.2 mL (28.1 mmol) Benzylbromid. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel 3x25 cm, Ch:Ee 5:1. Man erhält 5.36 g (24.3 mmol) α -Hydroxycyclopentancarbonsäurebenzylester **198** als farbloses Öl. Ausbeute 95 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3482 (b, OH), 2957 (m), 1725 (s), 1498 (w), 1455 (m), 1236 (m), 1176 (s), 1027 (m), 745 (m), 696 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.6 - 1.8 (m, 8H, H-3 - H-6), 2.95 (s, b, 1H, OH), 5.12 (s, 2H, H-1'), 7.3 - 7.4 (m, 5H, H-3' - H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 24.8 (C-4, C-5), 39.6 (C-3, C-6), 67.2 (C-1'), 81.8 (C-2), 128.0, 128.4, 128.6 (C-3' - C-7'), 135.4 (C-2'), 177.2 (C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 220 (8) [M⁺], 202 (14) [M⁺ - H₂O], 292 (2) [M⁺ - CO], 179 (11) [M⁺ - C₃H₅], 157 (12), 136 (14), 91 (87) [C₇H₇⁺], 85 (100) [C₅H₉O⁺], 67 (58) [C₅H₇⁺], 65 (26) [C₅H₅⁺], 55 (19), 41 (33) [C₃H₅⁺].

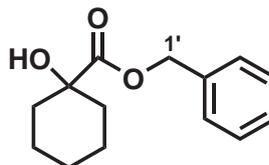
α-Hydroxycyclohexancarbonsäurebenzylester 196

C₁₄H₁₈O₃

M : 234 g/mol

R_f : 0.72 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 50 °C (Lit. mp: 51 °C¹³³)



Mit 5.0 g (34.7 mmol) α-Hydroxycyclohexancarbonsäure **177**, 3.80 g (38.2 mmol) KHCO₃ und 5.9 ml (34.7 mmol) Benzylbromid in 200 mL Aceton erhält man nach säulenchromatographischer Aufreinigung über Kieselgel, 4x25 cm, Ch:De 3:1, 8.07 g (24.5 mmol) α-Hydroxycyclohexancarbonsäurebenzylester **196** als farblosen Feststoff. Ausbeute 99 %. Alternativ kann nach Ausschütteln mit verdünnter kalter NaOH-Lösung durch Umkristallisation aus Pentan/Diethylether aufgereinigt werden.

IR (ν(cm⁻¹)): 3090 (w), 3032 (w), 2942 (s), 2920 (s), 2856 (m), 1715 (s), 1465 (m), 1281 (s), 1261 (s), 1248 (s), 1225 (s), 1160 (s), 1140 (s), 1040 (s), 998 (s), 908 (m), 753 (m).

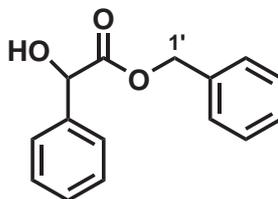
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.7 - 1.9 (m, 10H, H-3 - H-7), 5.19 (s, 2H, H-1'), 7.1 - 7.4 (m, 5H, H-3' - H-5').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 21.1 (CH₂, C-4, C-6), 25.2 (CH₂, C-5), 34.6 (CH₂, C-3, C-7), 67.2 (CH₂, C-1'), 73.7 (Cq, C-2), 128.1, 128.5, 129.1 (CH, C-3' - C-5'), 135.6 (Cq, C-2'), 177.2 (Cq, C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 235 (60) [M⁺ + H], 217 (41) [235⁺ - H₂O], 199 (10), 181 (56), 155 (6), 127 (11), 110 (20), 105 (98) [C₇H₅O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 85 (93), 65 (65), 55 (63).

D/L-Mandelsäurebenzylester (*RS*)-195C₁₅H₁₄O₃

M : 242 g/mol

R_f : 0.80 (Ch:Ee, 1:1)mp : 89 °C (Lit. mp: 92 °C¹³⁴)

Aus 4.56 g (30.0 mmol) racemischer Mandelsäure (*RS*)-**193**, 3.0 g (30.0 mmol) KHCO₃ und 3.6 ml (30.3 mmol) Benzylbromid. Die Aufreinigung erfolgt durch mehrmaliges Ausschütteln mit kalter verdünnter NaOH-Lösung, Trocknen mit NaSO₄ und Einengen im Vakuum. Der farblose Feststoff wird anschließend im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 7.03 g (29.0 mmol) (*RS*)-Mandelsäurebenzylester (*RS*)-**195**. Ausbeute 97 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3443 (m), 1739 (m), 1726 (s), 1497 (w), 1445 (m), 1392 (w), 1258 (w), 1209 (m), 1179 (s), 1098 (m), 1068 (m), 1026 (w), 981 (w), 723 (s), 691 (s).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 3.49 (s, 1H, OH), 5.14 (s, 1H, H-2), 5.21 (s, 2H, H-1'), 7.1 - 7.4 (m, 10H, H-4 - H-6, H-3' - H-5').

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 67.6 (CH₂, C-1'), 72.9 (CH, C-2), 126.6, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6 (CH, C-4 - C-6, C-3' - C-5'), 135.0 (C_q, C-2'), 138.1 (C_q, C-3), 173.5 (C_q, C-1).

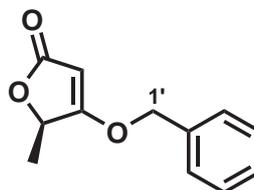
MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 242 (1) [M⁺], 108 (21) [C₇H₈O⁺], 107 (100) [C₇H₇O⁺], 92 (19) [C₇H₈⁺], 91 (71) [C₇H₇⁺], 79 (70) [C₆H₇⁺], 77 (47) [C₆H₅⁺], 65 (22) [C₅H₅⁺], 51 (14) [C₄H₃⁺], 39 (7) [C₃H₃⁺].

3.7.3 Synthese von Tetronaten mit Hilfe von Ketenylidetriphenylphosphoran **11**

Allgemeine Synthesevorschrift: In einen ausgeheizten unter Argon stehenden Schlenkkolben werden 10.1 g (33.3 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** eingewogen und in trockenem THF suspendiert, 33.5 mmol α -Hydroxyester und eine Spatelspitze Benzoesäure werden hinzugefügt. Anschließend wird 16 h unter Rückfluss und Luftausschluss erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel adsorbiert. Die Aufreinigung erfolgt zuerst säulenchromatographisch, Säule 5x30 cm, Ch:De 1:1 v:v, das erhaltene Produkt wird anschließend aus Pentan/Diethylether umkristallisiert.

(R)-5-Methyl-4-oxybenzyl-[5H]furan-2-on (R)-203C₁₂H₁₂O₃

M : 204 g/mol

R_f : 0.66 (Ch:Ee, 1:1)mp : 84 °C (Lit. mp: 72 °C¹³⁵)[α]_D²⁸ : -21.7 (MeOH, c=1.33)

Mit 15.2 g (50.0 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** und 9.0 g (50.0 mmol) L-Milchsäurebenzylester (**R**)-**197** erhält man 6.3 g (31.0 mmol) (*R*)-5-Methyl-4-oxybenzyl-[5*H*]furan-2-on (**R**)-**203** als farblosen Feststoff, Ausbeute 62 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1727 (s), 1626 (s), 1454 (w), 1352 (w), 1293 (m), 1210 (w), 1126 (m), 1083 (m), 949 (w), 806 (w), 736 (m), 692 (s).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.48 (d, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-6), 4.87 (q, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-5), 5.06 (s, 2H, H-1'), 5.12 (s, 1H, H-3), 7.39 (m, 5H, H-3' - H-5').

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 17.8 (C-6), 74.6 (C-1'), 75.5 (C-5), 89.3 (C-3), 127.9, 128.9, 129.1 (C-3' - C-5'), 133.8 (C-2'), 172.2 (C-2), 182.2 (C-4).

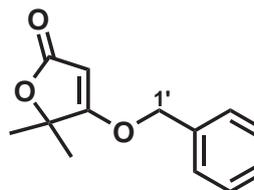
MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 204 (3) [M⁺], 186 (2) [M⁺ - H₂O], 159 (2) [M⁺ - CO], 132 (14) [M⁺ - C₃H₄O₂], 91 (100) [C₇H₇⁺], 69 (19) [159⁺ - C₇H₇O], 65 (30) [C₅H₅⁺].

5,5-Dimethyl-4-oxybenzyl-[5H]furan-2-on 204C₁₃H₁₄O₃

M : 218 g/mol

R_f : 0.65 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 70 °C



5.2 g (24.2 mmol) Tetronat **204** werden in 71 % Ausbeute aus 10.34 g (34.2 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** und 9.9 g (51 mmol) 2-Hydroxyisobuttersäurebenzylester **199** als farbloser Feststoff erhalten.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2984 (s), 1744 (s), 1623 (s), 1499 (m), 1455 (m), 1342 (s), 1255 (s), 1223 (s), 1195 (s), 1111 (m), 981 (m), 934 (s), 805 (s), 741 (s), 696 (s).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.36 (s, 6H, H-6, H-7), 4.91 (s, 1H, H-3), 4.93 (s, 2H, H-1'), 7.34 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 24.3 (C-6, C-7), 74.2 (C-1'), 82.3 (C-5), 87.6 (C-3), 127.7, 128.8, 128.9 (C-3', C-4', C-5'), 134.1 (C-2'), 171.5 (C-2), 184.5 (C-4).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 218 (1) [M⁺], 203 (1) [M⁺ - CH₃], 200 (1) [M⁺ - H₂O], 190 (1) [M⁺ - CO], 174 (1) [M⁺ - CO₂], 159 (1) [203⁺ - CO₂], 132 (9), 91 (100) [C₇H₇⁺], 69 (10), 65 (20), 59 (7), 43 (6) [C₃H₇⁺].

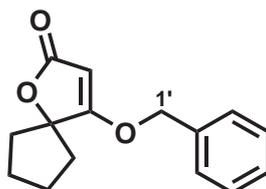
4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **205**

C₁₅H₁₆O₃

M : 244 g/mol

R_f : 0.68 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 98 °C (Lit. mp: 99 °C¹³³)



Mit 5.36 g (24.3 mmol) α -Hydroxycyclopentancarbonsäurebenzylester **198**, 8.90 g (29.1 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** und einer Spatelspitze Benzoesäure in 125 mL THF erhält man nach Aufreinigung 3.71 g (15.20 mmol) 4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **205** (15.20 mmol) in 52 % Ausbeute.

IR (ν (cm⁻¹)): 3962 (w), 1748 (s), 1625 (s), 1355 (m), 1326 (w), 1220 (m), 1208 (m), 1146 (w), 1003 (m), 941 (m), 747 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.7 - 2.1 (m, 8H, H-6 - H-9), 5.04 (s, 2H, H-1'), 5.04 (s, 1H, H-3), 7.3 - 7.4 (m, 5H, H-3' - H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 25.0 (C-4, C-5), 36.2 (C-3, C-6), 74.1 (C-1'), 88.9 (C-3), 92.2 (C-5), 127.6, 128.8, 128.9 (C-3' - C-7'), 134.1 (C-2'), 171.8 (C-2), 182.0 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 244 (17) [M⁺], 226 (14) [M⁺ - H₂O], 216 (2) [M⁺ - CO], 200 (8), 172 (11), 153 (7) [C₈H₉O₃⁺], 132 (91), 92 (99), 91 (100) [C₇H₇⁺], 89 (20), 69 (77) [C₅H₉⁺], 65 (93) [C₅H₅⁺], 55 (13), 41 (22) [C₃H₅⁺], 39 (31).

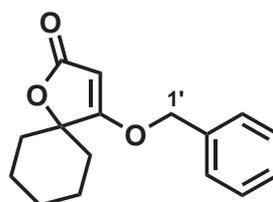
4-Oxybenzyl-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **206**

C₁₆H₁₈O₃

M : 258 g/mol

R_f : 0.71 (Ch:Ee, 1:1)

mp : 93 °C (Lit. mp: 94 °C¹³⁶)

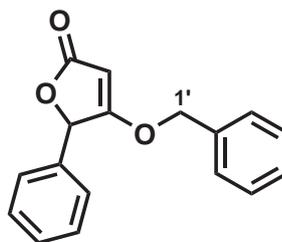


Aus 7.60 g (24.1 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran **11** und 4.50 g (19.3 mmol) Ester **196** erhält man 2.79 g (11 mmol) Tetronat **206** in 44 % Ausbeute als farblosen Feststoff.

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3121 (m), 2937 (s), 2856 (m), 1747 (s), 1620 (s), 1450 (m), 1440 (m), 1340(s), 1322 (m), 1240 (m), 1193 (s), 1134 (m), 981 (s), 942 (s), 917 (m), 907 (s), 850 (s).
- $^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.2 - 2.0 (m, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.00 (s, 1H, 3-H), 5.04 (s, 2H, H-1'), 7.2 - 7.4 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3); 21.7 (C-7, C-9), 24.4 (C-8), 33.13 (C-6, C-10), 74.1 (C-1'), 84.0 (C-5, spiro), 88.1 (C-3), 127.7, 128.5, 129.0 (C-3', C-4', C-5'), 134.2 (C-2'), 172.1, (C-2), 184.9 (C-4).
- MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 258 (7) [M^+], 167 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 132 (28), 91 (100) [C_7H_7^+], 81(7), 64 (21), 55 (9).

4-Oxybenzyl-5-phenyl-[5H]furan-2-on **207**

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 M : 266 g/mol
 R_f : 0.69 (Ch:Ee, 1:1)
 mp : 93 °C

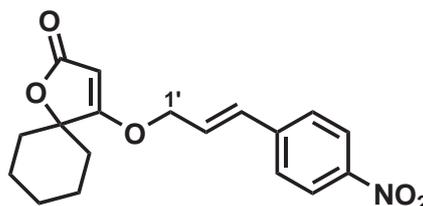


Aus 8.75 g (28.9 mmol) Ketenylditriphenylphosphoran **11** und 7.03 g (29.1 mmol) Mandelsäurebenzylester **195** erhält man 3.15 g (12 mmol) Tetronat **207** in 41 % Ausbeute als farblosen Feststoff.

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1786 (w), 1746 (s), 1622 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1331 (m), 1285 (m), 1232 (m), 1151 (m), 1022 (m), 977 (w), 894 (m), 803 (m), 737 (m), 695 (s).
- $^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.98 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H, H-1'a), 5.06 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H, H-1'b), 5.17 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 5.71 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H5), 7.1 - 7.4 (m, 10H, H-7 - H-9, H-3' - H-5').
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 74.4 (CH_2 , C-1'), 80.3 (CH, C-5), 89.3 (CH, H-3), 126.6, 127.5, 128.7, 128.9, 129.3 (CH, C-7, C-8, C-9, C-3', C-4', C-5'), 133.7 (Cq, C-2'), 134.0 (Cq, C-6), 172.5 (Cq, C-2), 180.1 (Cq, C-4).
- MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 266 (21) [M^+], 248 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 222 (5) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 180 (17), 175 (48) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 148 (20), 132 (13), 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 105 (46) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 92 (97) [C_7H_8^+], 91 (100) [C_7H_7^+], 79 (59), 77 (76) [C_6H_5^+], 69 (100) [C_3HO_2^+], 65 (96) [C_5H_5^+], 51 (39) [C_4H_3^+], 39 (31) [C_3H_3^+].

4-Oxy[-3'-(*p*-Nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **166**C₁₈H₁₉NO₅

M : 329 g/mol

R_f : 0.46 (Ch:Ee, 1:1)mp : 155 °C (Lit. mp: 156 °C¹²⁸)

Methode A

Analog der allgemeinen Synthese werden unter Argon 4.31 g (14.24 mmol) Ketenylidtriphenylphosphoran **11**, 3.35 mg (10.99 mmol) α -Hydroxyester **163** sowie eine Spatelspitze Benzoesäure in 120 mL trockenem THF 24 h lang unter Rückfluss gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, 5x30 cm, Ch:De 2:1 v:v, erhält man 375 mg (1.14 mmol) des Tetronats **166**, Ausbeute 10 %.

Methode B

In einen CEM-Mikrowellendruckreaktor werden 764 mg (2.5 mmol) **11**, 983 mg (3.25 mmol) α -Hydroxyester **163** sowie eine Spatelspitze Benzoesäure eingewogen und mit trockenem THF versetzt. Der Ansatz wird 30 Minuten bei 90 °C in der CEM-Mikrowelle bestrahlt (Aufheizphase: 1 Minute, Maximalleistung: 250W). Dann werden nochmals 450 mg (1.48 mmol) CCO **11** hinzugefügt und weitere 30 Minuten bestrahlt. Anschließend wird das Rohprodukt an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch, 3x25 cm, Ch:De 1:1 v:v, gereinigt. Ausbeute 223 mg, 0.67 mmol, 26 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2927 (m), 2853 (w), 1732 (s), 1621 (s, C=O), 1513 (m, NO₂), 1336 (s, NO₂), 1201 (m), 1105 (w), 970 (w), 858 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.2 - 1.8 (m, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 4.70 (dd, ³J_{HH} = 5.85 Hz, ⁴J_{HH} = 1.37 Hz, 2H, H-1'), 4.99 (s, 1H, CH-3), 6.46 (dt, ³J_{HH} = 16.00 Hz, 5.85 Hz, 1H, H-2'), 6.75 (d, ³J_{HH} = 6.75 Hz, 1H, H-3'), 7.53 (d, ³J_{HH} = 8.83 Hz, 2H, H-6'), 8.19 (d, ³J_{HH} = 8.83 Hz, 2H, H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 21.7 (CH₂, C-7, C-9), 24.4 (CH₂, C-8), 33.1 (CH₂, C-6, C-10), 72.1 (CH₂, C-1'), 84.0 (CH, C-3), 88.0 (C^q, C-5-spiro), 124.1 (CH, C-6'), 126.1 (CH, C-2'), 127.3 (CH, C-5'), 132.5 (C^q, C-4'-ipso), 147.5 (C^q, C-7'), 171.8 (C^q, C-2), 184.6 (C^q, C-4).

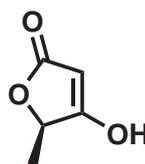
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 330 (1) [M⁺ + 1], 329 (2) [M⁺], 311 (1) [M⁺ - H₂O], 163 (3), 162 (40), 117 (28), 116 (100), 115 (25), 110 (16), 69 (2).

3.7.4 Debenzylierung

Allgemeine Synthesevorschrift: In einen trockenen Schlenkkolben werden 1 mmol Benzyltetronat und 10 mg Pd/C (5 %) eingewogen. Dann werden 10 mL trockenes Methanol hinzugefügt. Der Kolben wird fest verschlossen mehrmals evakuiert und mit Argon begast. Anschließend wird unter starkem Rühren mehrmals evakuiert und mit H₂ begast. Nach Beendigung der Reaktion (10 min - 1 h) wird über 1 cm Celite abfiltriert, gut nachgewaschen und im Vakuum eingengt. Methanolreste werden mit 2 mL Toluol azeotrop im Vakuum entfernt.

(R)-5-Methyltetronsäure (R)-200C₅H₆O₃

M : 114 g/mol

R_f : 0.20 (Ee)mp : 118 °C (Lit. mp: 118 °C¹³⁵)[α]_D²⁸ : +20.4 (MeOH, c=1.22)

408 mg (2.0 mmol) Tetronat (**R**)-**203** und 20 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) in 20 mL MeOH ergeben 225 mg (1.98 mmol) Tetronsäure (**R**)-**200** in einer Ausbeute von 99 % als farblosen Feststoff. Das Produkt liegt in Aceton im ¹H-NMR im Diketo-Enol-Verhältnis von 1:3.6 vor.

IR (ν(cm⁻¹)): 2988 (w), 2937 (w), 2688 (w), 1701 (s), 1591 (s), 1481 (w), 1452 (w), 1405 (w), 1320 (m), 1268 (m), 1237 (m), 1166 (m), 1075 (m), 962 (w), 808 (m), 704 (w).

¹**H-NMR** (300 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 1.42 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-6), 3.32, 3.33 (s, 2H, H-3, Diketo), 4.87 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-5), 4.91 (s, 1H, H-2, Enol).

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 17.4 (C-6), 74.9 (C-5), 88.2 (C-3), 175.0 (C-1), 182.2 (C-2).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 114 (21) [M⁺], 99 (7) [M⁺ - CH₃], 86 (39) [M⁺ - CO], 69 (3) [M⁺ - CHO₂], 43 (79) [C₂H₃O⁺], 42 (100) [C₂H₂O⁺].

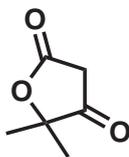
5,5-Dimethyltetronsäure **72**

$C_6H_8O_3$

M : 128 g/mol

R_f : 0.20 (Ee)

mp : 119 °C (Lit. mp: 117 °C¹³⁷)



Mit 440 mg (2.01 mmol) Tetronat **204** und 20 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) in 20 mL MeOH erhält man 258 mg (2.01 mmol) Tetronsäure **72** mit einer Ausbeute von 99 % als farblosen Feststoff. Das Produkt liegt in Aceton im ¹H-NMR in der Diketoform vor.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1695 (w), 1675 (w), 1650 (w), 1484 (w), 1461 (w), 1448 (w), 1282 (s), 1233 (m), 1190 (m), 1107 (m), 984 (m), 953 (w), 935 (w), 798 (s), 693 (w).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 1.6 (s, 6H, H-6, H-7), 3.5 (s, 2H, H-3, Diketo).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 23.8 (C-6, C-7), 36.6 (C-3), 89.8 (C-5), 169.1 (C-2), 207.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 128 (3) [M^+], 120 (3), 113 (3) [$M^+ - \text{CH}_3$], 105 (3), 100 (35) [$M^+ - \text{CO}$], 84 (1) [$M^+ - \text{CO}_2$], 72 (18) [$C_4H_8O^+$], 59 (11) [$C_3H_7O^+$], 58 (6) [$C_3H_6O^+$], 43 (100) [$C_2H_3O^+$], 42 (64) [$C_3H_6^+$], 41 (14) [$C_3H_5^+$], 39 (8).

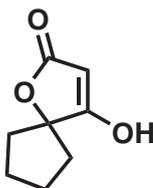
4-Hydroxy-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **201**

$C_8H_{10}O_3$

M : 154 g/mol

R_f : 0.21 (Ee)

mp : 152 °C



244 mg (1.0 mmol) Tetronat **205** und 10 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) in 10 mL MeOH ergeben 153 mg (0.99 mmol) der Tetronsäure **201** in 99 % Ausbeute als farblosen Feststoff. Das Diketo-Enol-Verhältnis beträgt in Aceton- d_6 im ¹H-NMR 1:2.9.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3927 (w), 2879 (w), 1688 (s), 1618 (m), 1560 (s), 1486 (m), 1292 (s), 1223 (m), 1155 (w), 986 (m), 966 (m), 906 (w), 812 (m), 665 (w).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 1.6 - 2.2 (m, 8H, H-6 - H-9), 3.37 (s, 2H, H-3 Diketo), 4.90 (s, 1H, H-3 Enol), 11.2 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 25.8 (C-4, C-5), 36.8 (C-3, C-6), 89.2 (C-3), 92.4 (C-5), 173.0 (C-2), 182.8 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 154 (2) [M⁺], 126 (32) [M⁺ – CO], 98 (3), 84 (100) [C₅H₈O⁺], 67 (5), 55 (52), 42 (22), 41 (18), 39 (14).

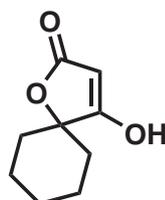
4-Hydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **89**

C₉H₁₂O₃

M : 168 g/mol

R_f : 0.22 (Ee)

mp : 191 °C (Lit. mp: 198 °C¹³⁸)



497 mg (2.05 mmol) Tetronat **206** und 25 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) in 25 mL MeOH ergeben 321 mg (1.91 mmol) der Tetronsäure **89** in 93 % Ausbeute als farblosen Feststoff. Das Diketo-Enol-Verhältnis beträgt in Aceton-d₆ im ¹H-NMR 1:2.9.

IR (ν(cm⁻¹)): 2939 (m), 2862 (w), 2530 (w), 1684 (s), 1673 (s), 1546 (s), 1443 (m), 1312 (s), 1293 (s), 1267 (s), 1242 (s), 1206 (s), 1201 (s), 1134 (m), 981 (s), 951 (m), 912 (s), 853 (m), 802 (s), 770 (m), 669 (m).

¹**H-NMR** (300 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 1.1 - 1.9 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 3.47 (s, 2H, H-3, Diketo), 4.84 (s, 1H, H-3, Enol), 11.19 (s, 1H, OH).

¹³**C-NMR** (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 21.7 (C-9, C-7), 24.3 (C-8), 32.8 (C-6, C-10), 82.7 (C-5), 87.4 (C-3), 171.4 (C-2), 184.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 169 (3) [M⁺ + H], 168 (1) [M⁺], 142 (26), 141 (20) [169⁺ – CO], 125 (1) [169⁺ – CO₂], 98 (100) [C₆H₁₀O⁺], 83 (12) [98⁺ – CH₃], 80 (20), 69 (35) [C₃HO₂⁺], 55 (50) [C₃H₃O⁺], 42 (30), 41 (20).

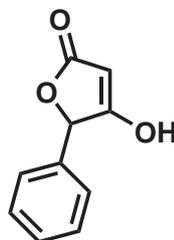
5-Phenyltetronsäure **202**

C₁₀H₈O₃

M : 176 g/mol

R_f : 0.22 (Ee)

mp : 119 °C (Lit. mp: 142 °C¹³⁵)



Aus 133 mg (0.5 mmol) Tetronat **207** und 5 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) in 10 mL MeOH erhält man 88 mg (0.5 mmol) der Tetronsäure **202** in 99 % Ausbeute als farblosen Feststoff. Das Keto-Enol-Verhältnis beträgt in Aceton-d₆ im ¹H-NMR 1:9.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2887 (w), 2674 (w), 2533 (w), 1700 (m), 1577 (s), 1455 (m), 1276 (s), 1235 (s), 1156 (s), 1001 (s), 915 (m), 769 (m), 697 (s).
- $^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 3.36 (s, 2H, H-3 Diketo), 5.13 (s, 1H, H-3 Enol), 5.85 (s, 1H, H-5), 7.3 - 7.5 (m, 5H, H-7, H-8, H-9).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75.4 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 80.4 (C-5), 88.6 (C-3), 127.0, 128.7, 129.1 (C-7 - C-9), 135.2 (C-6), 173.4 (C-2), 180.6 (C-4).
- MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 176 (13) [M^+], 148 (35) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 120 (15), 106 (24) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}^+$], 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 77 (28) [C_6H_5^+], 51 (18) [C_4H_3^+], 42 (18) [$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}^+$].

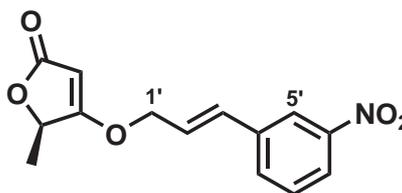
3.7.5 Kopplung von Tetrensäuren mit *m*-Nitrocinnamylbromid **182**

Allgemeine Synthesevorschrift: 254 mg (1.05 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** werden in einen MLS-Mikrowellenreaktor eingewogen. 1 mmol Tetrensäure und 20 mL Aceton werden hinzugefügt. Unmittelbar bevor der Reaktor in der Mikrowelle platziert wird, werden 150 μL (1 mmol) DBU hinzugefügt, um die Bildung des 3-Additionsproduktes zu minimieren. Der Reaktionsansatz wird 30 Sekunden lang mit 750 W bestrahlt, um möglichst schnell 130 °C zu erreichen. Anschließend wird weitere 5 Minuten lang mit 700 W Maximalleistung bestrahlt. Daraufhin wird in 10%ige HCl gegossen und 2 Mal mit Essigester extrahiert.

Um die säulenchromatographische Aufreinigung auf dieser Stufe zu umgehen, kann 3 - 5 Mal mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt werden, wobei die basische Phase jeweils mit Essigester nachextrahiert wird. Nach Trocknung über NaSO_4 wird im Vakuum eingengt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über Kieselgel, 2x25 cm, Ch:Ee 3:1 v:v.

(*R*)-4-Oxy[3'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5-methyl-furan-[5*H*]-2-on (*R*)-**208**

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$
M : 275 g/mol
 R_f : 0.56 (Ch:Ee, 1:1)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -11.1 (MeOH, c=1.44)



Durch 8-minütige Bestrahlung von 119 mg (1.04 mmol) Tetronsäure (**R**)-**200**, 254 mg (1.04 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und 150 μ L (1.0 mmol) DBU in der MLS-Mikrowelle erhält man nach säulenchromatographischer Aufreinigung 153 mg (0.55 mmol) des Kopplungsproduktes (**R**)-**208** als gelbes Öl in 56 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2958 (w), 1748 (m), 1624 (s), 1525 (s), 1348 (s), 1291 (m), 1233 (w), 1160 (m), 1082 (m), 962 (m), 907 (m), 802 (m), 729 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3H, H-6), 4.71 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2H, H-1'), 4.82 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1H, H-5), 5.08 (s, 1H, H-3), 6.42 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-2'), 6.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H, H-8'), 7.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-9'), 8.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-7'), 8.19 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 17.6 (C-6), 72.2 (C-1'), 75.3 (C-5), 88.7 (C-3), 121.1 (C-5'), 122.8 (C-7'), 124.5 (C-2'), 129.6 (C-8'), 132.4 (C-3', C-9'), 137.2 (C-4'), 148.4 (C-6'), 172.2 (C-2), 181.8 (C-4).

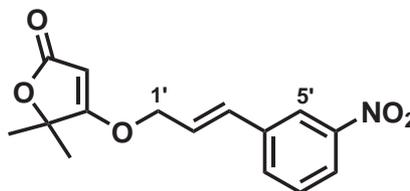
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 275 (1) [M^+], 257 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 162 (26) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2^+$], 116 (100) [$162^+ - \text{NO}_2$], 115 (95) [C_9H_8^+], 89 (9), 69 (3) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$], 43 (79) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

4-Oxy[3'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5,5-dimethyl-furan-[5*H*]-2-on **183**

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

M : 289 g/mol

R_f : 0.55 (Ch:Ee, 1:1)



Durch Bestrahlen von 123 mg (0.97 mmol) Tetronsäure **72**, 242 mg (1.0 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und 150 μ L (1.0 mmol) DBU in der Mikrowelle erhält man nach säulenchromatographischer Aufreinigung 159 mg (0.55 mmol) Kopplungsprodukt **183** als gelbes Öl in 55 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1744 (s), 1624 (s), 1525 (s), 1343 (s), 1261 (w), 1219 (m), 1197 (m), 1112 (w), 981 (m), 962 (m), 938 (m), 909 (m), 804 (m), 727 (s), 674 (m), 657 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.48 (s, 6H, H-6, H-7), 4.75 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2H, H-1'), 5.04 (s, 1H, H-3), 6.47 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.79 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-8'), 7.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-9'), 8.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-7'), 8.25 (m, 1H, H-5').

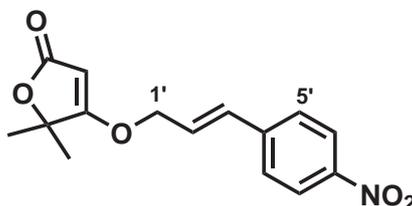
3 EXPERIMENTELLER TEIL

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 24.4 (C-6, C-7), 72.3 (C-1'), 82.3 (C-5), 87.2 (C-3), 121.2 (C-5'), 123.6 (C-7'), 124.6 (C-2'), 130.8 (C-8'), 132.6 (C-3', C-9'), 137.3 (C-4'), 148.6 (C-6'), 171.4 (C-2), 184.4 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 289 (42) [M⁺], 276 (14) [M⁺ - CH₃], 271 (40) [M⁺ - H₂O], 256 (22) [271⁺ - CH₃], 203 (23), 175 (17), 163 (100) [C₉H₉NO₂⁺], 145 (15), 129 (55) [C₆H₉O₃⁺], 128 (95) [C₆H₈O₃⁺], 117 (45) [C₉H₉⁺], 115 (68) [C₉H₇⁺], 102 (18) [C₈H₆⁺], 91 (27) [C₇H₇⁺], 77 (16), 69 (19) [C₃HO₂⁺], 59 (8) [C₃H₇O⁺], 43 (35) [C₃H₇⁺], 41 (20) [C₃H₅⁺], 39 (11) [C₃H₃⁺].

4-O-[3'-(*p*-Nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5,5-dimethyltetronsäure **187**

C₁₅H₁₃NO₅
M : 287 g/mol
R_f : 0.54 (Ch:Ee, 1:1)



32 mg (0.25 mmol) 5,5-Dimethyltetronsäure **72** und 90 mg (0.37 mmol) *p*-Nitrocinnamylbromid **165** werden in 5 mL Aceton mit 50 μl (0.33 mmol) DBU versetzt und in der MLS-Mikrowelle zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird auf eine Präparative DC-Platte aufgetragen, die in Ch/Ee 1:1 entwickelt wird. Die Isolation der dritten Hauptbande von oben gerechnet, ergibt 35 mg (0.12 mmol) Kopplungsprodukt **187** als braunes Öl. Ausbeute 48 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 3128 (w), 2979 (w), 1746 (s), 1622 (s), 1594 (m), 1507 (s), 1265 (m), 1225 (s), 1196 (m), 1106 (m), 979 (m), 937 (m), 861 (m), 744 (m).

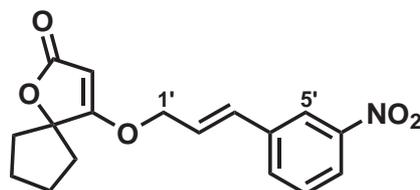
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.51 (s, 6H, H-6, H-7), 4.75 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-1'), 5.03 (s, 1H, H-3), 6.49 (dt, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 5.9 Hz, 1H, H-2'), 6.80 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-3'), 7.56 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-5', H-9'), 8.21 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-6', H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 24.5 (C-6, C-7), 72.2 (C-1'), 82.3 (C-5), 87.5 (C-3), 124.4 (C-5', C-9'), 125.9 (C-2'), 127.6 (C-6', C-8'), 132.6 (C-3'), 143.9 (C-4'), 147.4 (C-7'), 173.3 (C-2), 184.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 289 (48) [M⁺], 274 (17) [M⁺ - CH₃], 271 (57) [M⁺ - H₂O], 259 (11) [M⁺ - 2x CH₃], 256 (33) [271⁺ - CH₃], 244 (18), 203 (36), 186 (31), 175 (21), 163 (85) [C₉H₉NO₂⁺], 156 (27), 128 (100) [C₆H₈O₃⁺], 115 (57) [C₉H₈⁺], 91 (23) [C₇H₇⁺], 70 (34), 43 (36).

4-Oxy[3'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **209**

C₁₇H₁₇NO₅
 M : 315 g/mol
 R_f : 0.61 (Ch:Ee, 1:1)



Bestrahlung von 153 mg (0.99 mmol) Tetronsäure **201**, 252 mg (1.05 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und 150 μ L (1.0 mmol) DBU in der Mikrowelle ergibt nach säulenchromatographischer Aufreinigung 150 mg (0.47 mmol) Kopplungsprodukt **209** als braunes Öl in 47 % Ausbeute.

IR (ν (cm⁻¹): 2964 (w), 1742 (s), 1622 (s), 1526 (s), 1348 (s), 1325 (m), 1213 (m), 1147 (w), 999 (m), 940 (m), 909 (m), 802 (m), 729 (s).

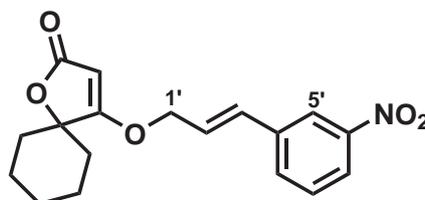
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.7 - 2.2 (m, 8H, H-6 - H-9), 4.72 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-1'), 5.05 (s, 1H, H-3), 6.44 (dt, ³J_{HH} = 16.0 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-2'), 6.75 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-3'), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-8'), 7.69 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-9'), 8.10 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-7'), 8.23 (m, 1H, H-5').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 25.0 (C-7, C-8), 36.2, 36.4 (C-6, C-9), 72.1 (C-1'), 88.7 (C-5), 92.1 (C-3), 121.1 (C-5'), 122.9 (C-7'), 124.6 (C-2'), 129.6 (C-8'), 132.4 (C-3', C-9'), 137.2 (C-4'), 148.5 (C-6'), 171.7 (C-2), 181.8 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 316 (1) [M⁺ + H], 315 (2) [M⁺], 292 (1) [316⁺ - H₂O], 285 (3), 271 (3) [M⁺ - CO₂], 203 (4) [C₁₀H₈O₃⁺], 186 (2), 262 (97) [C₉H₈NO₂⁺], 145 (13), 132 (8), 116 (100) [C₉H₈⁺], 115 (94) [C₉H₇⁺], 96 (18), 89 (7), 69 (25) [C₅H₉⁺], 55 (8), 41 (8), 39 (7).

4-Oxy[3'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **210**

C₁₈H₁₉NO₅
 M : 329 g/mol
 R_f : 0.64 (Ch:Ee, 1:1)



167 mg (0.99 mmol) Tetronsäure **89**, 254 mg (1.05 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und 149 μ L (1.0 mmol) DBU werden in der Mikrowelle bestrahlt. Nach säulenchroma-

3 EXPERIMENTELLER TEIL

tographischer Aufreinigung erhält man 191 mg (0.58 mmol) Kopplungsprodukt **210** als braunes Öl, Ausbeute 58 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1741 (s), 1622 (s), 1525 (s), 1348 (s), 1338 (s), 1267 (w), 1240 (w), 1189 (s), 978 (m), 961 (m), 937 (w), 908 (m), 803 (m), 729 (s), 681 (m), 673 (m).

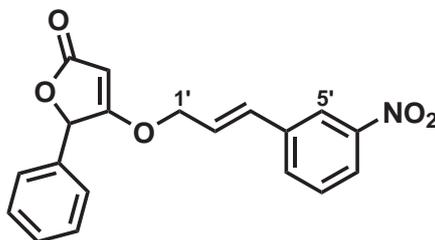
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.5 - 1.8 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 4.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.90$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.37$ Hz, 2H, H-1'), 4.98 (s, 1H, H-3), 6.41 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 16.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.90$ Hz, 1H, H-2'), 6.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.4 - 7.5 (m, 1H, H-8'), 7.6 - 7.7 (m, 1H, H-9'), 8.0 - 8.1 (m, 1H, H-7'), 8.1 - 8.2 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 21.5 (C-7, C-9), 24.2 (C-8), 32.9 (C-6, C-10), 72.0 (C-1'), 83.8 (C-5), 87.7 (C-3), 121.0 (C-5'), 122.8 (C-7'), 124.6 (C-2'), 129.6 (C-8'), 132.2 (C-3'), 132.4 (C-9'), 137.2 (C-4'), 148.4 (C-6'), 171.7 (C-2), 184.5 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 330 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 329 (2) [M^+], 312 (1) [$330^+ - \text{H}_2\text{O}$], 285 (1) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 203 (5), 186 (2), 162 (88) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2^+$], 145 (8), 116 (100) [C_9H_8^+], 115 (73) [C_9H_7^+], 110 (10), 82 (8), 69 (11) [C_3HO_2^+], 41 (5) [C_3H_5^+].

4-Oxy[3'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5-phenyl-furan-[5*H*]-2-on **211**

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$
M : 337 g/mol
 R_f : 0.61 (Ch:Ee, 1:1)



Aus 175 mg (0.99 mmol) Tetronsäure **202**, 254 mg (1.0 mmol) *m*-Nitrocinnamylbromid **182** und 150 μL (1.0 mmol) DBU erhält man in 20 mL Aceton nach säulenchromatographischer Aufreinigung 121 mg (36 mmol) Kopplungsprodukt **211** als gelbes Öl in 36 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1152 (m), 3036 (w), 1748 (s), 1624 (s), 1524 (s), 1348 (s), 1285 (w), 1019 (w), 966 (m), 897 (m), 803 (m), 725 (s), 699 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.66 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-1'a), 4.75 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-1'b), 5.21 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-3), 5.71 (s, 1H, H-5), 6.31 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1H, H-2'), 5.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.2 - 7.4 (m, 5H, H-7 - H-9), 7.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-8'), 7.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-9'), 8.07 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-7'), 8.11 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 72.3 (C-1'), 80.3 (C-5), 88.9 (C-3), 121.1 (C-5'), 122.8 (C-7'), 124.2 (C-2'), 126.5, 128.7 (C-7, C-9), 129.3 (C-8), 129.6 (C-8'), 132.2 (C-3'), 132.3 (C-9'), 133.8 (C-6), 137.1 (C4'), 148.4 (C-6'), 172.4 (C-2), 179.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 338 (1) $[\text{M}^+ + \text{H}]$, 337 (6) $[\text{M}^+]$, 320 (1) $[338^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 319 (1) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 310 (2) $[338^+ - \text{CO}]$, 309 (2) $[\text{M}^+ - \text{CO}]$, 260 (1) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6]$, 215 (100), 187 (17), 175 (9) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^+]$, 162 (56) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2^+]$, 116 (78) $[162^+ - \text{NO}_2]$, 115 (90) $[\text{C}_9\text{H}_7^+]$, 105 (100) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+]$, 89 (12), 77 (45) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 69 (13), 67 (12).

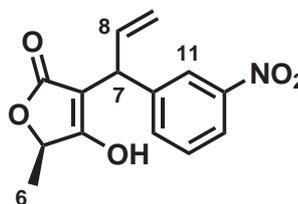
3.7.6 Claisen-Umlagerung

Allgemeine Synthesevorschrift: 3.01 mmol *m*-Nitrocinnamoyltetronat werden in insgesamt 6 mL DMF, gelöst in ein CEM-Mikrowellenröhrchen überführt und mit einer Spatelspitze Ytterbiumtriflat versetzt. Der Ansatz wird bei 300 W Maximalleistung 15 Minuten lang unter Rühren und Kühlen auf 140 °C erhitzt. Anschließend wird die schwarzbraune Lösung in Essigester gegossen, drei Mal mit verdünnter Salzsäure extrahiert, über NaSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Wurde auf der vorhergehenden Stufe gut aufgereinigt, wird das Rohprodukt auf 2.5x10 cm Kieselgel aufgetragen. Mit Ch:Ee 5:1 v:v wird das Coniaproduct herausgewaschen und anschließend mit Ch:Ee 1:1 v:v das Claisen-Produkt eluiert. Anderenfalls wird säulenchromatographisch aufgereinigt, 2.5x20 cm, Ch:At 3:1 v:v 0.1 % AcOH, nach Einengen im Vakuum wird die Essigsäure mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt.

4-Hydroxy-3-[1'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5-methyl-furan[5*H*]-2-on 212

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$
 M : 275 g/mol
 R_f : 0.25 (Ch:At, 1:1)



981 mg (3.56 mmol) des *m*-Nitrocinnamoyltetronats (**R**)-**208** werden in 4 mL DMF gelöst, mit 1 Spatel YbTf_3 versetzt und 15 Minuten in der CEM-Mikrowelle bestrahlt. Ausschütteln mit Ee in verdünnter Salzsäure und anschließende Filtration über 3x5 cm

3 EXPERIMENTELLER TEIL

Kieselgel ergeben 892 mg (3.24 mmol) des Claisen-Produktes **212** als braunes Öl, Ausbeute 91 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2985 (w), 1617 (m), 1526 (s), 1450 (w), 1396 (m), 1347 (s), 1077 (m), 1056 (m), 925 (w), 783 (w), 731 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 1.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3H, H-6), 4.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 4.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1H, H-5), 5.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, 1H, H-9a), 5.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1H, H-9b), 6.29 (m, 1H, H-8), 7.40 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H, H-14), 7.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-15), 8.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-13), 8.08 (m, 1H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 17.8 (C-6), 42.5 (C-7), 75.3 (C-5), 101.0 (C-3), 117.7 (C-9), 121.7 (C-13), 122.7 (C-11), 129.3 (C-14), 134.1 (C-15), 135.8 (C-8), 143.2 (C-10), 148.2 (C-12), 175.4 (C-2), 178.2 (C-4).

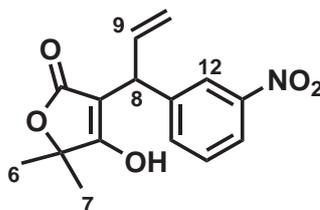
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 276 (2) $[\text{M}^+ + \text{H}]$, 275 (15) $[\text{M}^+]$, 258 (55) $[276^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 247 (5) $[\text{M}^+ - \text{CO}]$, 228 (10), 220 (11), 203 (14) $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2]$, 186 (30) $[203^+ - \text{C}_2\text{H}_3]$, 162 (90) $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2^+]$, 128 (55), 116 (100) $[162^+ - \text{NO}_2]$, 115 (95) $[\text{C}_9\text{H}_8^+]$, 102 (21) $[\text{C}_8\text{H}_7^+]$, 89 (15), 77 (5), 69 (4) $[\text{C}_5\text{H}_9^+]$, 51 (10), 39 (8).

4-Hydroxy-3-[1'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5,5-dimethyl-furan[5*H*]-2-on **186**

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

M : 289 g/mol

R_f : 0.27 (Ch:At, 1:1)



872 mg (3.01 mmol) *m*-Nitrocinnamoyltetronat **183** ergeben in 6 mL DMF gelöst mit 1 Spatel YbTf_3 nach 15 Minuten Bestrahlung in der CEM-Mikrowelle, Ausschütteln mit Ee in verdünnter Salzsäure und anschließender Filtration über 3x10 cm Kieselgel, 801 mg (2.77 mmol) des Claisen-Produktes **186** als braunes Wachs, Ausbeute 92 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2983 (w), 1713 (m), 1636 (m), 1524 (s), 1347 (s), 1194 (m), 1086 (m), 993 (w), 924 (m), 785 (w), 730 (m).

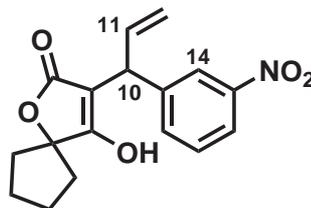
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.49 (s, 3H, H-7), 1.50 (s, 3H, H-6), 4.61 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-8), 5.10 (d, ³J_{HH} = 16.8 Hz, 1H, H-10a), 5.29 (d, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-10b), 6.28 (m, 1H, H-9), 7.43 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-15), 7.63 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-16), 7.99 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-14), 8.07 (m, 1H, H-12).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 23.9 (C-7), 24.0 (C-6), 42.3 (C-8), 82.3 (C-5), 99.4 (C-3), 118.3 (C-10), 121.8 (C-14), 122.6 (C-12), 129.4 (C-15), 134.1 (C-16), 136.2 (C-9), 142.8 (C-11), 148.3 (C-13), 173.8 (C-2), 180.5 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 289 (18) [M⁺], 272 (13) [290+ - H₂O], 271 (9) [M⁺ - H₂O], 256 (6) [271+ - CH₃], 203 (14) [M⁺ - C₄H₆O₂], 186 (30), 162 (90) [C₉H₉NO₂⁺], 128 (55) [C₆H₈O₃⁺], 116 (100) [162+ - NO₂], 115 (95) [C₉H₈⁺], 70 (38) [C₄H₆O⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺], 41 (25) [C₃H₅⁺].

4-Hydroxy-3-[1'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-on **213**

C₁₇H₁₇NO₅
 M : 315 g/mol
 R_f : 0.25 (Ch:At, 1:1)



Durch Umlagerung von 1.05 g (3.34 mmol) *m*-Nitrocinnamoyltetronat **209** in 6 mL DMF mit 1 Spatel YbTf₃ erhält man nach 15-minütiger Bestrahlung in der CEM-Mikrowelle, Ausschütteln mit Ee in verdünnter Salzsäure und anschließender Filtration über 3x10 cm Kieselgel 799 mg (2.52 mmol) des Claisen-Produktes **213** als braunes Wachs. Ausbeute 75 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 2959 (w), 2930 (w), 1707 (w), 1617 (s), 1524 (s), 1395 (w), 1348 (s), 1242 (w), 1096 (w), 992 (m), 908 (m), 730 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.7 - 2.2 (m, 8H, H-6 - H-9), 4.60 (d, ³J_{HH} = 7.41 Hz, 1H, H-10), 5.07 (dd, ³J_{HH} = 17.15 Hz, ²J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-12a), 5.19 (dd, ³J_{HH} = 10.15 Hz, ²J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-12b), 6.28 (m, 1H, H-11), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 5.2 Hz, 1H, H-17), 7.68 (d, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-18), 8.0 - 8.1 (m, 1H, H-14, H-16).

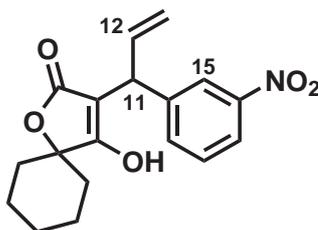
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 24.9 (C-7, C-8), 36.9 (C-6, C-9), 42.5 (C-10), 92.1 (C-5), 100.8 (C-3), 117.7 (C-12), 121.6 (C-14), 122.7 (C-16), 129.2 (C-17), 134.1 (C-18), 136.1 (C-11), 143.2 (C-13), 148.1 (15), 177.5 (C-2), 183.0 (C-4).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 315 (20) [M⁺], 298 (1) [M⁺ - H₂O], 270 (6) [298⁺ - CO], 203 (38) [C₁₁H₉NO₃⁺], 186 (39) [C₁₁H₈NO₂⁺], 262 (53) [C₉H₈NO₂⁺], 157 (16), 128 (69), 116 (92) [C₉H₈⁺], 115 (100) [C₉H₇⁺], 96 (34), 69 (15) [C₅H₉⁺], 55 (23), 41 (23), 39 (15).

4-Hydroxy-3-[1'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.5]undec-3-en-2-on 214

C₁₈H₁₉NO₅
M : 329 g/mol
R_f : 0.24 (Ch:At, 1:1)
mp : 143 °C



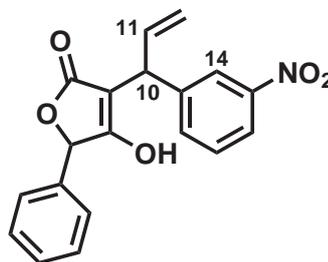
Bestrahlung von 190 mg (0.57 mmol) *m*-Nitrocinnamoyltetronat **210** in 4 mL DMF mit einer Spatelspitze YbTf₃ ergibt nach Ausschütteln und Filtration 180 mg (0.54 mmol) Claisen-Produkt **214** als braunes Wachs, Ausbeute 94 %.

IR (ν (cm⁻¹): 1738 (w), 1705 (w), 1617 (m), 1526 (s), 1390 (w), 1347 (s), 1312 (w), 1262 (w), 1228 (w), 1096 (w), 965 (m), 908 (m), 727 (s), 683 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.9 - 2.1 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 4.59 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-11), 5.06 (d, ³J_{HH} = 17.1 Hz, 1H, H-13a), 5.19 (d, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-13b), 6.2 - 6.3 (m, 1H, H-12), 7.36 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-18), 7.53 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-19), 7.98 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-17), 8.11 (m, 1H, H-15).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 21.6 (C-7, C-9), 24.1 (C-8), 32.5 (C-6, C-10), 42.3 (C-11), 83.7 (C-5), 99.7 (C-3), 117.7 (C-13), 121.6 (C-17), 122.6 (C-15), 129.2 (C-18), 134.1 (C-19), 136.2 (C-12), 143.2 (C-14), 148.2 (C-16), 174.2 (C-2), 180.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 330 (8) [M⁺ + H], 329 (36) [M⁺], 312 (17) [330⁺ - H₂O], 311 (11) [M⁺ - H₂O], 301 (1) [M⁺ - CO], 294 (7), 285 (5) [M⁺ - CO₂], 268 (8), 230 (9), 203 (76) [C₁₁H₉NO₃⁺], 186 (55), 175 (14), 167 (9) [M⁺ - C₉H₈NO₂], 162 (61) [C₉H₈NO₂⁺], 128 (80), 116 (89) [C₉H₈⁺], 115 (100) [C₉H₇⁺], 109 (24), 81 (27), 55 (26) [C₃H₃O⁺], 41 (27) [C₃H₅⁺].

4-Hydroxy-3-[1'-(*m*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-5-phenyl-furan[5*H*]-2-on **215**

$C_{19}H_{15}NO_5$

M : 337 g/mol

R_f : 0.22 (Ch:At, 1:1)

616 mg (1.82 mmol) des *m*-Nitrocinnamoyltetronats **211** werden in 4 mL DMF gelöst, mit 1 Spatel $YbTf_3$, versetzt und 15 Minuten in der CEM-Mikrowelle bestrahlt. Nach Ausschütteln mit Ee in verdünnter Salzsäure und anschließender Filtration über 3x7 cm Kieselgel erhält man 608 mg (1.80 mmol) des Claisen-Produktes **215** als braunes Wachs in 98 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3070 (w), 3034 (w), 2957 (w), 2926 (w), 1718 (m), 1638 (m), 1524 (s), 1456 (w), 1391 (m), 1346 (s), 1094 (m), 1001 (m), 913 (m), 847 (w), 807 (w), 767 (w), 729 (s), 698 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 4.59 (d, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 5.09 (d, $^3J_{HH} = 17.1$ Hz, 1H, H-12a), 5.22 (d, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, H-12b), 5.59 (s, 1H, H-5), 6.2 - 6.3 (m, 1H, H-11), 7.1 - 7.3 (m, 5H, H-7 - H-9), 7.35 (dd, $^3J_{HH} = 5.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H, H-17), 7.54 (d, $^3J_{HH} = 5.2$ Hz, 1H, H-18), 7.95 (d, $^3J_{HH} = 5.2$ Hz, 1H, H-16), 8.08 (s, 1H, H-14).

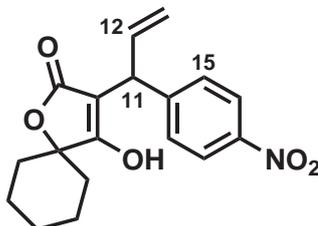
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 42.7 (CH, C-10), 80.2 (CH, C-5), 102.2 (Cq, C-3), 118.1 (CH₂, C-12), 121.8 (CH, C-16), 122.6 (CH, C-14), 127.4 (CH, C-17), 129.0, 129.4, 129.8 (CH, C-7 - C-9), 133.1 (CH, C-18), 134.2 (Cq, C-6), 135.8 (CH, C-11), 142.9 (Cq, C-13), 148.3 (Cq, C-15), 174.7 (Cq, C-2), 175.0 (Cq, C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 337 (43) [M^+], 319 (9) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 246 (9) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 215 (17) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$], 203 (66), 186 (35) [$203^+ - \text{OH}$], 176 (13) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3^+$], 175 (32) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^+$], 163 (63) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2^+$], 162 (12) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2^+$], 157 (25) [$175^+ - \text{H}_2\text{O}$], 145 (10), 129 (58), 128 (99), 127 (39), 118 (37), 116 (57) [$162^+ - \text{NO}_2$], 115 (100) [C_9H_7^+], 105 (72) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 90 (20) [C_7H_6^+], 77 (40) [C_6H_5^+], 49 (13), 51 (8) [C_4H_3^+].

3 EXPERIMENTELLER TEIL

4-Hydroxy-3-[1'-(*p*-nitrophenyl)prop-2'-enyl]-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **161**

$C_{18}H_{19}NO_5$
M : 329 g/mol
 R_f : 0.26 (Ch:Ee, 1:1)



Methode A

In einem Druckreaktor werden 100 mg (0.30 mmol) des Tetronates **166** in 15 mL trockenem Acetonitril gelöst. Der Reaktor wird unter Argon verschlossen und 42 h bei 100 °C im Ölbad erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird über Kieselgel säulenchromatographisch 0.5x15 cm, Ch:Ee 1:1 v:v, gereinigt. Man erhält 53 mg (0.16 mmol) Edukt **166** und 38 mg (0.12 mmol) Claisen-Produkt **161** 38 %.

Methode B

In einem MLS-Mikrowellenreaktor werden 223 mg (0.67 mmol) Tetronat **166** und eine Spatelspitze Ytterbiumtriflat in 15 mL Acetonitril gelöst. Bei 140 °C und 500 W wird 1h bestrahlt. Anschließend wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel 2.5x20 cm Ch:Ee, 1:1, v:v gereinigt. Ausbeute 76 mg (0.23 mmol) **161** braunes Wachs, 34 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3077 (br, OH), 2939 (s), 2862 (m), 1706 (s), 1638 (s, NO₂), 1520 (s, NO₂), 1447 (w), 1392 (m), NO₂), 1346 (s), 1151 (w), 1106 (m), 968 (w), 910 (m), 856 (w), 733 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 1.1 - 1.8 (m, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 4.57 (d, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 5.05 (d, $^3J_{HH} = 17.1$ Hz, 1H, H-13a), 5.12 (d, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, H-13b), 6.24 (ddd, $^3J_{HH} = 17.1$ Hz, 10.13 Hz, 7.3 Hz, 1H, H-12), 7.35 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H, H-16), 8.02 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, H-15).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 21.7 (CH₂, C-7, C-9), 24.1 (CH₂, C-8), 32.5 (CH₂, C-6, C-10), 42.5 (CH, C-11), 84.1 (C_q, C-5), 99.3 (C_q, C-3), 117.8 (CH₂, C-13), 123.5 (CH, C-16), 128.6 (CH, C-15), 136.0 (CH, C-12), 146.5 (C_q, C-14), 149.0 (C_q, C-17), 174.9 (C_q, C-2), 181.8 (C_q, C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 330 (8) [M⁺ + 1], 329 (43) [M⁺], 311 (5) [M⁺ - H₂O], 285 (3) [M⁺ - CO], 204 (7), 203 (100), 186 (21), 163 (13), 162 (22), 156 (9), 128 (44), 116 (81), 115 (24), 110 (26), 99 (7), 81 (14), 69 (7), 55 (13), 41 (9).

3.7.7 Cyclopropanierung

Allgemeine Synthesevorschriften: A

In einem ausgeheizten, unter Argon stehenden, mit Septum verschlossenen, 100-mL-Schlenkkolben werden 10 mL trockenes DCM und 2 mmol ZnEt_2 (2-molar in Hexan) vorgelegt. Bei 0°C und unter starkem Rühren wird eine Lösung von 150 μL TFA in 4 mL trockenem CH_2Cl_2 sehr langsam, tropfenweise hinzugefügt. Man lässt 20 min. unter Kühlung rühren, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Anschließend tropft man eine Lösung von 160 μL CH_2I_2 in 2 ml CH_2Cl_2 hinzu und lässt weitere 25 Minuten rühren, wobei der Feststoff wieder in Lösung geht. Nach langsamer Zugabe von 1 mmol des Claisen-Produktes, gelöst in 5 mL CH_2Cl_2 , lässt man über Nacht unter Rühren auftauen. Der entstandene Feststoff wird in gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgelöst und der Ansatz viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das gelbliche Rohprodukt wird über Kieselgel (5 % H_2O) säulenchromatographisch gereinigt. Säule 2.5x30 cm, Laufmittel zuerst DCM:At:H, 14:1:2, später 7:1:1.

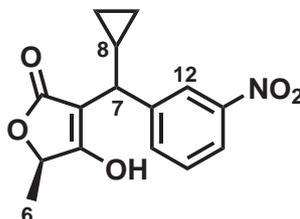
B

Bei 0°C werden 4 mL ZnEt_2 (2-molar in Hexan) in 150 mL DCM in einem ausgeheizten unter Argon stehenden 250-mL-Schlenkkolben mit Septum vorgelegt. Anschließend werden sehr langsam 644 μL (8 mmol) CH_2I_2 , gelöst in 5 mL DCM, zugetropft. Es bildet sich ein farbloser Niederschlag. Nach 10 Minuten werden 2 mmol Claisen-Produkt, gelöst in 20 mL DCM, zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht unter Rühren aufgetaut. Mit NH_4Cl -Lösung oder HCl wird der Feststoff aufgelöst und dann die DCM-Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird 5 Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Säule 3x30 cm, DCM:At:H 40:1:1.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

4-Hydroxy-3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-nitrophenyl)methyl]-5-methyl-furan[5*H*]- 2-on **222**

$C_{15}H_{15}NO_5$
M : 289 g/mol
 R_f : 0.21 (DCM:At:Ch, 20:2:1)



341 mg (1.16 mmol) Claisen-Produkt **212** ergeben mit einem fünffachen Überschuss an $ZnEt_2$ (5.80 mmol) und $934 \mu L$ (11.6 mmol) CH_2I_2 nach Variante B 133 mg (0.46 mmol) Produkt **222** als braunes Wachs in 40 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2987 (w), 1714 (w), 1646 (m), 1528 (s), 1399 (m), 1348 (s), 1279 (w), 1208 (w), 1100 (w), 1078 (w), 1060 (m), 807 (w), 785 (w), 733 (w).

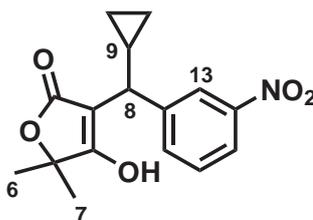
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$); $\delta(\text{ppm})$: 0.2 - 0.3 (m, 2H, H-9a, H-10a), 0.5 - 0.7 (m, 2H, H-9b, H-10b), 1.47 (m, 3H, H-6), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-8), 3.08 (d, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, H-7), 4.84 (m, 1H, H-5), 7.42 (dd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-15), 7.76 (dd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H, H-16), 8.04 (d, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, 1H, H-14), 8.27 (d, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$); $\delta(\text{ppm})$: 4.7 (CH_2 , C-9), 5.7 (CH_2 , C-10), 13.3 (CH_3 , C-6), 17.8 (CH , C-8), 43.7 (CH , C-7), 75.4 (CH , C-5), 102.2 (C_q , C-3), 121.4 (CH , C-14), 122.7 (CH , C-12), 129.0 (CH , C-15), 134.0 (CH , C-16), 144.8 (C_q , C-11), 148.0 (C_q , C-13), 176.3 (C_q , C-2), 178.6 (C_q , C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 290 (1) [MH^+], 289 (20) [M^+], 272 (66) [$MH^+ - H_2O$], 259 (41), 248 (51), 176 (99) [$C_{10}H_{10}NO_2^+$], 130 (100) [$176^+ - NO_2$], 115 (90) [$C_9H_7^+$], 55 (27), 43 (36).

4-Hydroxy-3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-nitrophenyl)methyl]-5,5-dimethylfuran- [5*H*]-2-on **217**

$C_{16}H_{17}NO_5$
M : 303 g/mol
 R_f : 0.20 (DCM:At:Ch, 20:2:1)



Cyclopropanierung von 277 mg (0.96 mmol) Claisen-Produkt **186** mit einem vierfachen

Überschuss an ZnEt_2 (3.84 mmol) und $619 \mu\text{L}$ (7.68 mmol) CH_2I_2 nach Variante B ergibt 213 mg (0.70 mmol) Produkt **217** als braunes Wachs in 73 % Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1743 (w), 1702 (m), 1645 (m), 1524 (s), 1376 (w), 1346 (s), 1307 (m), 1246 (s), 1195 (w), 1156 (w), 1083 (m), 1068 (m), 784 (m), 724 (m), 685 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 0.2 - 0.3 (m, 2H, H-10a, H-11a), 0.5 - 0.7 (m, 2H, H-10b, H-11b), 1.45 (s, 3H, H-6), 1.51 (s, 3H, H-7), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-9), 3.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, H-8), 7.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 8.1 Hz, 1H, H-16), 7.87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-17), 8.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-15), 8.29 (m, 1H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 5.0 (CH_2 , C-10), 6.2 (CH_2 , C-11), 14.4 (CH, C-9), 24.5 (CH_3 , C-6, C-7), 44.6 (CH, C-8), 81.1 (C_q , C-5), 102.1 (C_q , C-3), 122.0 (CH, C-15), 123.2 (CH, C-13), 130.2 (CH, C-16), 135.1 (CH, C-17), 146.7 (C_q , C-12), 149.1 (C_q , C-14), 172.7 (C_q , C-2), 179.3 (C_q , C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 303 (13) [M^+], 285 (21) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 262 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$], 245 (5), 230 (4), 216 (7) [$262^+ - \text{NO}_2$], 189 (22), 176 (56) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$], 158 (36) [$176^+ - \text{H}_2\text{O}$], 141 (23), 130 (41) [$176^+ - \text{NO}_2$], 128 (91) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3^+$], 115 (100) [C_9H_7^+], 89 (16), 70 (22), 59 (18) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 43 (56) [C_3H_7^+], 41 (35) [C_3H_5^+].

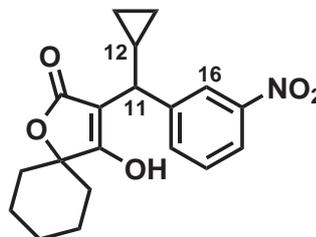
4-Hydroxy-3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-nitrophenyl)methyl]-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **223**

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

M : 343 g/mol

R_f : 0.26 (DCM:At:Ch, 20:2:1)

mp : 179 °C



195 mg (0.59 mmol) Claisen-Produkt **214** werden mit 2.37 mmol ZnEt_2 und $379 \mu\text{L}$ (4.74 mmol) Diiodmethan in 130 mL trockenem DCM nach der Variante B cyclopropaniert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, Säule 2.5x25 cm, Laufmittel DCM:MeOH:Ch 10:1:1, erhält man 63 mg (0.19 mmol) 4-Hydroxy-3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-nitrophenyl)-methyl]-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on **223** in 32 % Ausbeute als braunen Feststoff.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 1692 (w), 1588 (m), 1518 (s), 1450 (w), 1346 (s), 1295 (m), 1267 (m), 1255 (m), 1232 (s), 1149 (m), 1098 (m), 980 (m), 908 (w), 816 (m), 784 (w), 733 (m), 685 (m).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

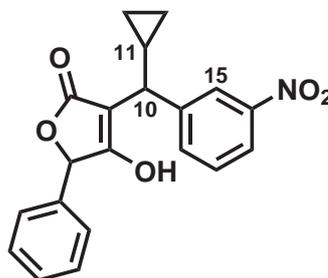
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 0.1 - 0.3 (m, 2H, H-13a, H-14a), 0.4 - 0.7 (m, 2H, H-13b, H-14b), 1.4 - 1.8 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 1.8 - 2.0 (m, 1H, H-12), 3.15 (d, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-11), 7.55 (m, 1H, H-19), 7.89 (d, ³J_{HH} = 7.9, 1H, H-20), 8.07 (dd, ³J_{HH} = 7.9, ⁴J_{HH} = 1.3, 1H, H-18), 8.33 (d, ⁴J_{HH} = 1.3, 1H, H-16).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 5.0 (CH₂, C-13), 6.2 (CH₂, C-14), 14.5 (CH₂, C-12), 22.7 (CH, C-7, C-9), 25.1 (CH₂, C-8), 33.7 (CH₂, C-6), 33.8 (CH₂, C-10), 44.7 (CH, C-11), 82.4 (Cq, C-5), 102.7 (Cq, C-3), 122.0 (CH, C-18), 123.2 (CH, C-16), 130.2 (CH, C-19), 135.2 (CH, C-20), 146.9 (Cq, C-15), 149.2 (Cq, C-17), 172.5 (Cq, C-2), 179.0 (Cq, C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 344 (5) [M⁺ + H], 343 (33) [M⁺], 326 (16) [344⁺ - H₂O], 302 (18) [M⁺ - C₃H₅], 256 (6) [302⁺ - NO₂], 187 (21), 176 (53) [C₁₀H₁₀NO₂⁺], 158 (31) [176⁺ - H₂O], 130 (41) [176⁺ - NO₂], 146 (18), 128 (58) [C₆H₈O₃⁺], 115 (100) [C₉H₇⁺], 83 (32), 69 (69), 59 (7) [C₃H₇O⁺], 43 (52) [C₃H₇⁺], 41 (66) [C₃H₅⁺].

4-Hydroxy-3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-nitrophenyl)methyl]-5-phenyl-furan[5*H*]- 2-on **224**

C₂₀H₁₇NO₅
M : 351 g/mol
R_f : 0.22 (DCM:At:Ch, 20:2:1)



Cyclopropanierung von 206 mg (0.61 mmol) Claisen-Produkt **215** mit einem vierfachen Überschuss an ZnEt₂ (2.44 mmol) und 394 μL (4.88 mmol) CH₂I₂ nach Variante B, ergibt 68 mg (0.19 mmol) Produkt **224** in 32 % Ausbeute als braunes Wachs.

IR (ν(cm⁻¹)): 2928 (w), 1722 (m), 1649 (m), 1630 (m), 1524 (s), 1347 (s), 1018 (m), 967 (w), 906 (m), 805 (w), 779 (w), 770 (w), 728 (s), 697 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 0.2 - 0.3 (m, 2H, H-12a, H-13a), 0.5 - 0.7 (m, 2H, H-12b, H-13b), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-11), 3.05 (d, ³J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, H-10), 5.50, 5.52 (s, 1H, H-5), 7.12 (m, 2H, H-7), 7.24 (m, 1H, H-9), 7.32 (m, 2H, H-8), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1H, H-18), 7.70 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-19), 8.01 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H-17), 8.25 (m, 1H, H-15).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 4.5 (CH₂, C-12), 5.7 (CH₂, C-13), 13.2, 13.5 (CH, C-11), 43.8 (CH, C-10), 80.0 (C_q, C-5), 103.6 (C_q, C-3), 121.4 (CH, C-17), 122.5 (CH, C-15), 127.4 (CH, C-7), 127.8 (CH, C-9), 128.7 (CH, C-8), 129.6 (CH, C-18), 133.6 (CH, C-19), 134.0, 134.1 (C_q C-6), 144.7, 144.8 (C_q, C-14), 148.0 (C_q, C-16), 174.9, 175.3 (C_q, C-2), 182.8 (C_q, C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 352 (19) [MH⁺], 351 (35) [M⁺], 334 (7) [MH⁺ - H₂O], 333 (7) [M⁺ - H₂O], 323 (12) [M⁺ - CO], 307 (8) [M⁺ - CO₂], 278 (11), 265 (13), 254 (11), 217 (22), 202 (18), 189 (19), 176 (41) [C₁₀H₁₀NO₂⁺], 158 (25) [176⁺ - H₂O], 149 (22), 130 (41) [176⁺ - NO₂], 118 (77) [C₈H₆O⁺], 115 (76) [C₉H₇⁺], 105 (100) [C₇H₆O⁺], 91 (62), 77 (75) [C₆H₅⁺], 69 (53), 51 (22), 41 (37) [C₃H₅⁺], 39 (27).

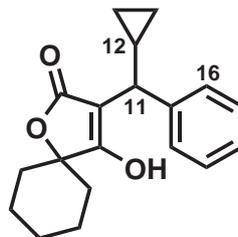
4-Hydroxy-3-(1'-cyclopropyl-1'-phenyl-methyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on 219

C₁₉H₂₂O₃

M : 298 g/mol

R_f : 0.35 (DCM:At:Ch, 20:2:1)

mp : 188 °C (Lit. mp: 186 °C¹²⁸)



A

2 mmol ZnEt₂ (2-molar in Hexan) in 10 mL trockenem DCM, 150 μL TFA in 4 mL trockenem DCM, 160 μL CH₂I₂ in 2 ml DCM und 245 mg (0.86 mmol) des Claisen-Produktes **154**, in 4 mL DCM gelöst, werden nach ASV A zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von NH₄Cl-Lösung und viermaliger Extraktion mit DCM, Trocknung über Na₂SO₄ und Einengen im Vakuum erhält man ein gelbliches Rohprodukt, das über Kieselgel (5 % H₂O) säulenchromatographisch gereinigt wird. Säule 2.5x30 cm, Laufmittel DCM:At:H, zuerst 14:1:2, später 7:1:1. Die Ausbeute an Cyclopropanierungsprodukt **219** beträgt 291 mg (0.98 mmol), 92 %.

B

Mit 1 mL ZnEt₂ (2-molar in Hexan) in 4 mL DCM, 320 μL CH₂I₂ in 3 mL DCM und 245 mg (0.86 mmol) Claisen-Produkt **154**, gelöst in 10 mL DCM, erhält man nach Hydrolyse mit NH₄Cl-Lösung und viermaliger Extraktion mittels DCM, Trocknung über Na₂SO₄, Entfernung des Lösungsmittels in Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung

3 EXPERIMENTELLER TEIL

über Kieselgel, Säule 2.5x30 cm, DCM:At:H 14:1:2, 220 mg (0.74 mmol) Produkt **219** in 74% Ausbeute.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 2942 (s), 2860 (m), 1691 (s), 1642 (s), 1600 (s), 1495 (w), 1451 (m), 1352 (w), 1270 (s), 1231 (s), 1152 (m), 1099 (m), 1019 (w), 977 (m), 909 (w), 821 (w), 771 (w), 721 (m), 696 (s).

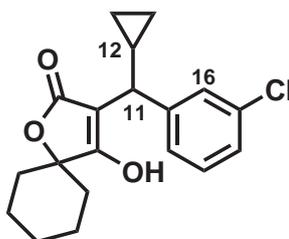
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Aceton- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 0.1 - 0.3 (m, 2H, H-13a, H-14a), 0.4 - 0.5 (m, 1H, H-13b), 0.6 - 0.7 (m, 1H, H-14b), 1.1 - 1.8 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 1.8 - 1.9 (m, 1H, H-12), 2.95 (d, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, H-11), 7.1 - 7.5 (m, 5H, H-16, H-17, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$: 5.3 (C-13), 6.9 (C-14), 15.3 (C-12), 21.8 (C-7, C-9), 23.1 (C-8), 34.1, 34.2 (C-6, C-10), 45.6 (C-11), 82.4 (C-5), 104.3 (C-3), 127.3, 129.0, 129.4 (C-16, C-17, C-18), 144.9 (C-15), 173.0 (C-2), 178.4 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 299 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 298 (2) [M^+], 280 (2) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 131 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}^+$], 115 (14), 110 (1) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}^+$], 103 (10), 91 (29) [C_7H_7^+], 81 (8) [C_6H_9^+], 77 (10) [C_6H_5^+], 53 (5), 41 (12) [C_3H_5^+].

3-(1'-(*m*-Chlorophenyl)-1'-cyclopropyl-methyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro-[4.5]dec-3-en-2-on **220**

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}$
M : 332 g/mol
 R_f : 0.8 (Ch:Ee, 1:1)

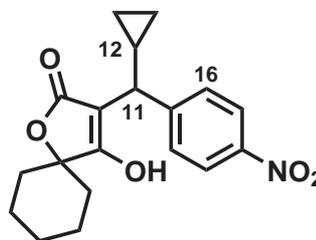


Nach ASV A werden 2 mL ZnEt_2 (2-molar in Hexan) in 2 mL DCM, 160 μL TFA in 5 mL DCM, 161 μL CH_2I_2 in 2 mL DCM und 150 mg (0.47 mmol) des Tetronats **167** gelöst in 3 mL DCM zur Reaktion gebracht. Nach Extraktion wird das Rohprodukt auf präparative DC-Platten aufgetragen, Laufmittel DCM:At:Ch 11:1:0.5, und die Produktbande wird mit Aceton extrahiert. Man erhält 97 mg **220** als hell orangefarbenes Wachs mit einer Ausbeute von 62 %.

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 0.1 - 0.3 (m, 2H, H-13), 0.4 - 0.5 (m, 1H, H-14a), 0.6 - 0.7 (m, 1H, H-14b), 1.1 - 1.9 (m, 11H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12), 3.05 (d, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-11), 7.15 (ddd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-20), 7.23 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-19), 7.39 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-18), 7.55 (dd, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-16).
- ¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 5.1 (C-13), 6.4 (C-14), 14.7 (C-12), 22.7 (C-7), 22.8 (C-9), 25.3 (C-8), 33.7 (C-6), 33.8 (C-10), 44.8 (C-11), 82.9 (C-5), 100.4 (C-3), 126.7 (C-20), 127.3 (C-16), 128.7 (C-18), 130.5 (C-19), 134.2 (C-15), 148.2 (C-17) 174.7 (C-2), 183.9 (C-4).

4-Hydroxy-3-(1'-cyclopropyl-1'-(p-nitrophenyl)methyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on 221

C₁₉H₂₁NO₅
 M : 343 g/mol
 R_f : 0.8 (Ch:Ee, 1:1)



Werden 2 mL ZnEt₂ (2-molar in Hexan) in 2 mL DCM, 150 μL frisch destillierte Trifluoressigsäure in 5 mL DCM, 161 μL CH₂I₂ in 2 mL DCM und 141 mg (0.43 mmol) Claisen-Produkt **244** via ASV A, zur Reaktion gebracht, erhält man nach Extraktion und Aufreinigung mittels präparativer DC, Laufmittelgemisch DCM:At:Ch 22:2:1, nach Extraktion der Produktbande 28 mg (0.082 mmol) **221** in 19 % Ausbeute.

IR (ν(cm⁻¹)): 3191 (w), 3075 (w), 3000 (w), 2934 (m), 2862 (w), 1701 (m), 1701 (m), 1516 (s), 1342 (s), 1152 (m), 967 (m), 851 (m), 755 (w), 695 (w).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 0.18 (m, 1H, H-13a), 0.28 (m, 1H, H-14a), 0.49 (m, 1H, H-14b), 0.59 (m, 1H, H-13b), 1.1 - 2.0 (m, 11H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12), 3.17 (d, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-11), 7.67 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-16), 8.07 (d, ³J_{HH} = 8.8, 2H, H-17).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ(ppm): 5.2 (CH₂, C-14), 6.3 (CH₂, C-13), 14.6 (CH, C-12), 22.9 (CH₂, C-7, C-9), 25.4 (CH₂, C-8), 33.8, 33.9 (CH₂, C-6, C-10), 44.9 (CH, C-11), 83.0 (C_q, C-5), 98.7 (C_q, C-3), 123.8 (CH, C-17), 129.8 (CH, C-16), 147.1 (C_q, C-15), 154.2 (C_q, C-18), 175.0 (C_q, C-2), 185.7 (C_q, C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 343 (7) [M⁺], 325 (2) [M⁺ - H₂O], 189 (5), 176 (13) [C₁₀H₁₀NO₂⁺], 141 (7), 128 (31), 115 (47), 109 (13), 102 (14), 81 (22), 67 (20), 55 (40) [C₄H₇⁺], 41 (100) [C₃H₅⁺].

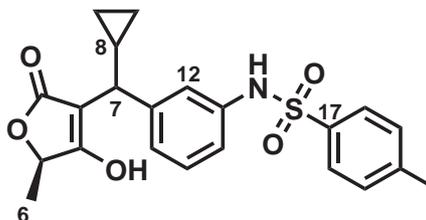
3.7.8 Reduktion und Sulfonierung

Allgemeine Synthesevorschrift: 1.38 mmol Cyclopropanierungsprodukt werden zusammen mit 451 mg (6.94 mmol) Zn-Pulver bei 28 °C in 50 mL THF suspendiert. 1 mL konzentrierte Salzsäure (ca. 11 mmol) wird in 5 ml THF gelöst, unter Rühren innerhalb von einer Minute hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion (5 Minuten) wird das überschüssige Zink über Watte abfiltriert, der Ansatz in 200 mL Wasser gegossen und der pH-Wert mittels gesättigter NaHCO₃-Lösung auf 4 - 6 eingestellt. Anschließend wird fünfmal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet, vereinigt und im Vakuum eingeeengt.

Das rohe Amin wird in trockenem THF gelöst. Davon werden 0.57 mmol mit 20 mL trockenem THF verdünnt und in einem 50-mL-Rundkolben mit Septum auf 0 °C gekühlt. 0.51 mmol des entsprechenden Sulfonsäurechlorides werden in 2 mL THF gelöst und unter Rühren zugetropft. Anschließend werden 71 µL (0.51 mmol) Triethylamin in 3 mL THF gelöst und innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Das entstandene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit 5 %iger Salzsäure ausgeschüttelt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer DC gereinigt, zweimal Laufmittel Ch:At 2:1, v:v, (Produkt: dritte Hauptbande von oben) oder einmal DCM: MeOH:Ch 20:1:1 v:v:v, und Ch:At 1:1, v:v.

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-tosylanilino)methyl]5-methyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **234**

C₂₂H₂₃NO₅S
M : 413 g/mol
R_f : 0.27 (Ch:At, 1:1)



Aus 89 mg (0.34 mmol) Amin **226**, 50 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.26 mmol) und 40 µL Triethylamin (0.28 mmol) erhält man nach Aufreinigung 31 mg (0.075 mmol)

sulfonierte Tetronsäure **234**, Ausbeute 28 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3197 (w), 3077 (w), 2984 (m), 2933 (w), 1722 (m), 1693 (s), 1591 (s), 1451 (w), 1397 (m), 1332 (s), 1255 (s), 1155 (s), 1091 (s), 1051 (s), 949 (w), 813 (w), 705 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 0.1 - 0.2 (m, 2H, H-9a, H-10a), 0.4 - 0.6 (m, 1H, H-9b, H-10b), 1.39, 1.41 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 6.86 Hz, 3H, H-6), 1.6-1.7 (m, 1H, H-8), 2.38 (s, 3H, H-21), 2.82, 2.84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 9.8 Hz, 1H, H-7), 4.68, 4.70 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 6.8 Hz, 1H H-5), 6.98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, H-15), 7.15 (m, 1H, H-16), 7.28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 2H, H-19), 7.32 (m, 1H, H-12), 7.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 2H, H-18), 9.00 (b, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 5.0, 5.1 (C-9), 6.2, 6.3 (C-10), 14.5, 14.7 (C-8), 18.8, 18.9 (C-6), 21.4 (C-21), 45.1, 45.4 (C-7), 74.3, 74.6 (C-5), 102.2 (C-3), 119.1 (C-14), 120.9 (C-12), 124.7 (C-16), 128.1 (C-18), 129.4 (C-15), 130.3 (C-19), 137.9 (C-20), 138.5 (C-11), 144.2 (C-17), 146.4 (C-13), 174.6 (C-2), 177.7 (C-4).

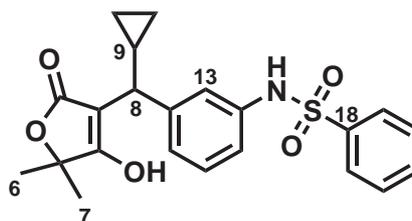
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 413 (8) $[\text{M}^+]$, 344 (9) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{O}]$, 295 (13) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4]$, 276 (7), 272 (8), 241 (4), 212 (17), 195 (9), 183 (17), 167 (16) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3^+]$, 139 (15), 130 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}^+]$, 105 (12) $[\text{C}_7\text{O}^+]$, 91 (10), 85 (14) $[\text{113}^+ - \text{CO}]$, 77 (10) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 63 (30) $[\text{C}_5\text{H}_3^+]$, 43 (35), 41 (15).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-benzolsulfonanilino)methyl]5,5-dimethyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **230**

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$

M : 413 g/mol

R_f : 0.26 (Ch:At, 1:1)



Aus 156 mg (0.57 mmol) Amin **225**, 65 μL Benzolsulfonsäurechlorid (0.51 mmol) und 71 μL Triethylamin (0.51 mmol) erhält man nach Aufreinigung 82 mg (0.2 mmol) sulfonierte Tertronsäure **230**, Ausbeute 35 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3249 (w), 3236 (w), 1761 (s), 1661 (m), 1605 (m), 1466 (w), 1381 (w), 1333 (s), 1158 (w), 1093 (s), 943 (m), 814 (m), 704 (m), 667 (s).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR (300 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 0.1 - 0.2 (m, 2H, H-10a, H-11a), 0.4 - 0.5 (m, 1H, H-10b), 0.5 - 0.6 (m, 1H, H-11b), 1.45, 1.47 (s, 6H, H-6, H-7), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-9), 3.88 (d, ³J_{HH} = 10.15 Hz, 1H, H-8), 6.98 (m, 1H, H-15), 7.0 - 7.2 (m, 2H, H-16, H-17), 7.35 (m, 1H, H-13), 7.4 - 7.6 (m, 3H, H-20, H-21) 7.80 (m, 2H, H-19), 8.98 (b, 1H, NH).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 4.6 (C-10), 6.5 (C-11), 14.5 (C-9), 24.6, 24.7 (C-6, C-7), 44.8 (C-8), 80.7 (C-5), 103.0 (C-3), 119.4 (C-15), 120.8 (C-13), 124.6 (C-17), 127.9 (C-19), 129.6 (C-16), 129.8 (C-20), 133.5 (C-21), 138.5 (C-12), 140.8 (C-18), 145.5 (C-14), 172.5 (C-2), 178.3 (C-4).

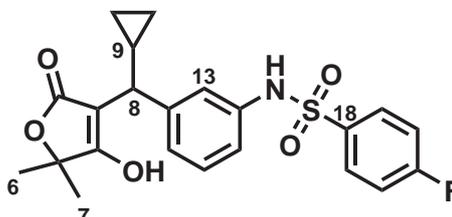
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 413 (75) [M⁺], 395 (59) [M⁺ - H₂O], 385 (18) [M⁺ - CO], 372 (14) [M⁺ - C₃H₅], 367 (16) [385⁺ - H₂O], 354 (15), 343 (9), 322 (12), 302 (16) [M⁺ - C₅H₇O₂], 286 (31) [C₁₆H₁₆NO₂S⁺], 272 (83) [M⁺ - C₆H₅SO₂], 254 (56) [272⁺ - H₂O], 226 (41) [254⁺ - CO], 214 (38), 186 (38), 172 (31), 158 (39), 144 (100) [C₁₀H₁₀N⁺], 130 (47) [C₁₀H₁₀⁺], 117 (32), 89 (19) [C₇H₅⁺], 77 (33) [C₆H₅⁺], 69 (21), 43 (14), 39 (11).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-(*p*-fluorphenyl)sulfonanilino)methyl]-5,5-dimethyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **232**

C₂₂H₂₂FNO₅S

M : 431 g/mol

R_f : 0.26 (Ch:At, 1:1)



Aus 124 mg (0.45 mmol) Amin **225**, 81 mg (0.42 mmol) *p*-Fluorophenylsulfonsäurechlorid und 58 μL (0.42 mmol) Triethylamin erhält man 59 mg (0.14 mmol) sulfonierte Te-tronsäure **232**, Ausbeute 30 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 3190 (w), 3070 (w), 2978 (w), 2931 (w), 1710 (s), 1655 (m), 1600 (m), 1475 (w), 1397 (m), 1333 (s), 1249 (w), 1160 (w), 1095 (s), 1081 (m), 1014 (m), 936 (w), 827 (m), 750 (m), 699 (s).

¹H-NMR (300 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 0.0 - 0.2 (m, 2H, H-10a, H-11a), 0.3 - 0.6 (m, 2H, H-10b, H-11b), 1.40, 1.43 (s, 6H, H-6, H-7), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-9), 3.94 (d, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-8), 6.96 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-15), 7.11 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H, H-16), 7.20 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-17), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HF} = 8.7 Hz, 2H, H-20), 7.35 (m, 1H, H-13), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ⁴J_{HF} = 5.2 Hz, 2H, H-19), 8.90 (b, 1H, NH).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 3.9 (C-10), 5.5 (C-11), 13.7 (C-9), 23.8, 23.9 (C-6, C-7), 43.9 (C-8), 80.2 (C-5), 99.4 (C-3), 116.0 (²J_{CF} = 23.0 Hz, C-20), 118.5 (C-15), 120.4 (C-13), 124.3 (C-17), 128.5 (C-16), 130.1 (³J_{CF} = 9.2 Hz, C-19), 136.1 (C-18), 137.2 (C-12), 145.9 (C-14), 164.8 (¹J_{CF} = 251 Hz, C-21), 173.2 (C-2), 181.4 (C-4).

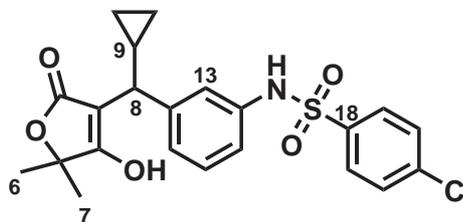
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 431 (33) [M⁺], 413 (8) [M⁺ - H₂O], 403 (6) [M⁺ - CO], 387 (6) [M⁺ - CO₂], 341 (4), 330 (16), 303 (11) [C₁₆H₁₄FNO₂S⁺], 286 (14), 272 (19) [M⁺ - C₆H₄FO₂S], 254 (35) [272⁺ - H₂O], 239 (12), 208 (8), 198 (16), 185 (10), 144 (100) [C₁₀H₁₀N⁺], 130 (38) [C₁₀H₁₀⁺], 117 (24), 95 (14), 91 (9), 77 (4), 65 (9), 55 (12), 41 (8).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-(*p*-chlorphenyl)sulfonanilino)methyl]-5,5-dimethyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **233**

C₂₂H₂₂ClNO₅S

M : 447 g/mol

R_f : 0.26 (Ch:At, 1:1)



Aus 124 mg (0.45 mmol) Amin **225**, 88 mg (0.42 mmol) *p*-Chlorphenylsulfonsäurechlorid und 58 μL (0.42 mmol) Triethylamin erhält man 48 mg (0.11 mmol) sulfonierte Tetransäure **233**, Ausbeute 24 %.

IR (ν(cm⁻¹)): 3185 (w), 3076 (w), 2979 (m), 2932 (w), 1699 (s), 1653 (m), 1605 (w), 1588 (w), 1477 (m), 1396 (w), 1334 (m), 1247 (s), 1161 (s), 1083 (s), 1014 (m), 939 (m), 826 (m), 754 (s), 696 (m).

¹H-NMR (300 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 0.1 - 0.3 (m, 2H, H-10a, H-11a), 0.4 - 0.6 (m, 2H, H-10b, H-11b), 1.45, 1.48 (s, 6H, H-6, H-7), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-9), 2.89 (d, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-8), 6.92 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-15), 7.1 - 7.2 (m, 1H, H-16, H-17), 7.29 (s, 1H, H-13), 7.47 (m, 2H, H-20), 7.93 (m, 2H, H-19), 9.09 (b, 1H, NH).

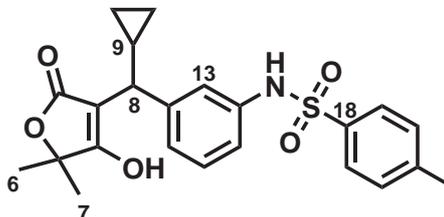
¹³C-NMR (75.4 MHz, Acetone-d₆); δ(ppm): 4.7 (C-10), 6.4 (C-11), 14.5 (C-9), 24.6, 24.7 (C-6, C-7), 44.8 (C-8), 80.6 (C-5), 103.0 (C-3), 119.8 (C-15), 121.2 (C-13), 125.1 (C-17), 129.7 (C-16), 129.9, 130.0 (C-19, C-20), 138.2 (C-12), 139.2, 139.6 (C-18, C-21), 145.8 (C-14), 172.3 (C-2), 178.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 447(38) [M⁺], 429 (11) [M⁺ - H₂O], 406 (6) [M⁺ - C₃H₅], 401 (11) [429⁺ - CO], 388 (6), 362 (10), 319 (13) [M⁺ - C₆H₈O₃], 302 (6), 297 (7), 272 (16) [M⁺ - C₆H₄ClO₂S], 254 (13) [272⁺ - H₂O], 226 (12) [254⁺ - CO], 202 (11), 186 (10), 175 (11), 159 (11) [C₆H₄ClOS⁺], 144 (100) [C₁₀H₁₀N⁺], 130 (13) [C₁₀H₁₀⁺], 117 (16), 111 (23) [C₆H₄Cl⁺], 91 (15), 69 (13), 41 (5).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-tosylanilino)methyl]-5,5-dimethyl-4hydroxyfuran[5*H*]-2-on **231**

$C_{23}H_{25}NO_5S$
M : 427 g/mol
 R_f : 0.24 (Ch:At, 1:1)



Aus 72 mg (0.23 mmol) reduziertem Tetronsäurederivat **225** erhält man mit 47.9 mg (0.25 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 32 μ L (0.23 mmol) Triethylamin 38.7 mg (0.09 mmol) sulfoniertes Amin **231**, Ausbeute 39 %.

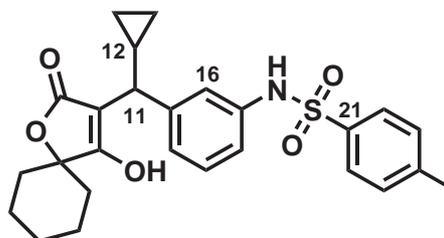
IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3237 (m), 1758 (m), 1662 (w), 1604 (m), 1465 (w), 1380 (w), 1333 (s), 1159 (s), 1092 (s), 943 (m), 814 (w), 704 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 0.1 - 0.2 (m, 2H, H-10a, H-11a), 0.4 - 0.6 (m, 2H, H-10b, H-11b), 1.40, 1.43 (s, 6H, H-6, H-7), 1.6 - 1.8 (m, 1H, H-9), 2.34 (s, 3H, H-22), 2.90 (d, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H, H-8), 6.96 (dd, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $^4J_{HH} = 0.8$ Hz, 1H, H-15), 7.08 (dd, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H, H-16), 7.18 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-17), 7.26 (m, 2H, H-19), 7.34 (m, 1H, H-13), 7.68 (m, 2H, H-20), 8.85 (b, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 4.9 (C-10), 6.4 (C-11), 14.7 (C-9), 21.4 (C-22), 24.8, 24.9 (C-6, C-7), 40.0 (C-8), 80.8 (C-5), 100.2 (C-3), 119.0 (C-15), 121.1 (C-13), 124.9 (C-17), 128.1 (C-20), 129.3 (C-16), 130.3 (C-19), 138.2 (C-21), 138.5 (C-12), 144.1 (18), 146.9 (C-14), 173.7 (C-2), 184.2 (C-4).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-tosylanilino)methyl]-1-oxaspiro[4.5]undec-3-en-2-on **235**

$C_{26}H_{29}NO_5S$
M : 467 g/mol
 R_f : 0.44 (Ch:At, 1:1)



167 mg (0.53 mmol) der reduzierten Spiroverbindung **227**, werden mit 102 mg (0.53 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 81 μ L (0.53 mmol) Triethylamin 48 h gerührt.

Nach Extraktion mit Wasser (pH 4 - 5), Vorreinigung über zwei präparative DC-Platten, Ch:At 1:1, wird auf einer weiteren Platte, DCM:Ch:At 18:2:1, noch einmal gereinigt. Man erhält 46 mg (0.098 mmol) des Sulfonamins **235**, Ausbeute 19 %, zusätzlich können bei der zweiten Aufreinigung 12 mg der bistosylierten Verbindung gewonnen werden.

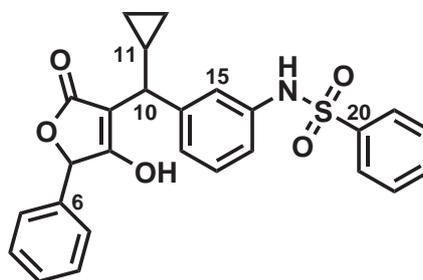
IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3208 (w), 2936 (m), 1700 (s), 1648 (s), 1605 (w), 1390 (m), 1336 (m), 1256 (s), 1246 (s), 1158 (s), 1091 (s), 965 (m), 813 (m), 706 (m) 699 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 0.1 - 0.2 (m, 2H, H-13a, H-14a), 0.45 (m, 1H, H-13b), 0.60 (m, 1H, H-14b), 1.4 - 2.0 (m, 11H, H-6 - H-10, H-12), 2.32 (s, 3H, H-25), 2.89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H, H-11), 6.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-18), 7.1 - 7.2 (m, 2H, H-19, H-20), 7.28 (m, 2H, H-23), 7.31 (m, 1H, H-16), 7.68 (m, 2H, H-22), 8.91 (b, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 4.7 (C-13), 6.6 (C-14), 14.5 (C-12), 21.4 (C-25), 22.6, 22.7 (C-7, C-9), 25.2 (C-8), 33.6, 33.8 (C-6, C-10), 44.8 (C-11), 82.1 (C-5), 103.3 (C-3), 119.1 (C-18), 120.6 (C-16), 124.5 (C-20), 128.1 (C-22), 129.5 (C-19), 130.3 (C-23), 138.1 (C-24), 138.7 (C-15), 144.2 (21), 145.5 (C-17), 172.6 (C-2), 178.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 468 (12) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 467 (16) [M^+], 453 (5) [$468^+ - \text{CH}_3$], 450 (6) [$468^+ - \text{H}_2\text{O}$], 422 (8), 411 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 387 (6), 367 (7), 341 (4), 314 (10), 270 (9), 242 (7), 230 (6), 180 (9), 155 (21), 144 (43) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+$], 115 (35), 91 (100) [C_7H_7^+], 81 (31) [$\text{C}_6\text{H}_{11}^+$], 65 (29) [C_5H_5^+], 55 (27), 41 (57) [C_3H_5^+].

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-phenylsulfonanilino)methyl]-5-phenyl-4-hydroxyfuran-[5*H*]-2-on **236**



$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$

M : 461 g/mol

R_f : 0.38 (Ch:At, 1:1)

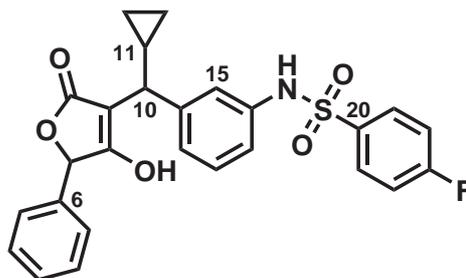
Aus 112 mg (0.35 mmol) reduziertem Tetronsäurederivat **228** erhält man mit 45 μL (0.35 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid und 48 μL (0.35 mmol) Triethylamin 11 mg (0.024 mmol) sulfoniertes Amin **236**, Ausbeute 7 %.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3242 (w), 3066 (w), 2926 (w), 1724 (s), 1685 (s), 1605 (m), 1497 (w), 1448 (m), 1389 (m), 1330 (s), 1257 (m), 1155 (s), 1092 (s), 1019 (m), 946 (w), 754 (m), 699 (m), 688 (m).
- $^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 0.1 - 0.3 (m, 2H, H-12a, H-13a), 0.5 - 0.7 (m, 2H, H-12b, H-13b), 1.7 - 1.9 (m, 1H, H-11), 2.92, 2.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 8.23 Hz, 1H, H-10), 5.45, 5.46 (s, 1H, H-5), 7.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-17), 7.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 8.1 Hz, 1H, H-18), 7.2 - 7.4 (m, 9H, H-7 - H-9, H-19, H-22, H-23), 7.43 (s, 1H, H-15), 7.82 (m, 2H, H-21), 8.95 (b, 1H, NH).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75.4 MHz, Acetone- d_6); $\delta(\text{ppm})$: 5.1 (C-12), 6.3 (C-13), 14.8 (C-11), 45.5 (C-10), 80.1 (C-5), 102.9 (C-3), 119.4 (C-17), 121.3 (C-15), 125.1 (C-19), 128.1 (C-21), 128.6 (C-7), 129.4 (C-18), 129.5, 129.7, 129.8 (C-8, C-9, C-22), 133.5 (C-23), 137.1 (C-6), 138.5 (C-14), 141.1 (C-20), 146.5 (C-16), 174.7 (C-2), 176.7 (C-4).
- MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 461 (19) $[\text{M}^+]$, 427 (5), 337 (14), 327 (15), 303 (6) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}]$, 283 (25) $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}^+]$, 256 (21), 228 (28) $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3^+]$, 215 (25) $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3^+]$, 207 (28), 186 (28) $[\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_3^+]$, 178 (44), 167 (21), 156 (31) $[\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_2\text{S}^+]$, 152 (32), 144 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}^+]$, 128 (57), 115 (34) $[\text{C}_9\text{H}_7^+]$, 105 (34) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+]$, 91 (13) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 82 (16), 77 (15) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 63 (11), 55 (3).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-(*p*-fluorophenyl)sulfonanilino)methyl]-5-phenyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **238**

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{S}$
M : 479 g/mol
 R_f : 0.36 (Ch:At, 1:1)



Aus 112 mg (0.35 mmol) reduziertem Tetransäurederivat **228** erhält man mit 68 mg (0.35 mmol) *p*-Fluorophenylsulfonsäurechlorid und 48 μL (0.35 mmol) Triethylamin 12 mg (0.024 mmol) sulfoniertes Amin **238**, Ausbeute 7 %.

- IR** ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3226 (w), 3071 (w), 2978 (w), 1716 (s), 1700 (m), 1591 (s), 1494 (s), 1389 (m), 1338 (m), 1239 (m), 1169 (s), 1153 (s), 1091 (m), 1014 (m), 838 (w), 764 (w), 699 (m).

¹H-NMR (300 MHz, Acetone-d₆); δ (ppm): 0.0 - 0.3 (m, 2H, H-12a, H-13a), 0.5 - 0.6 (m, 2H, H-12b, H-13b), 1.7 - 1.9 (m, 1H, H-11), 2.92, 2.94 (d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 5.25, 5.29 (s, 1H, H-5), 7.00 (m, 1H, H-17), 7.11 (dd, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H, H-18), 7.2 - 7.6 (m, 7H, H-7 - H-9, H-15, H-19), 7.41 (m, 2H, H-21), 7.68 (dd, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HF} = 8.7$ Hz, 2H, H-22), 8.96 (b, 1H, NH).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Acetone-d₆); δ (ppm): 5.2 (C-12), 6.2 (C-13), 14.9 (C-11), 45.5 (C-10), 80.4 (C-5), 102.0 (C-3), 116.9 (d, $^2J_{CF} = 22.5$ Hz, C-21), 119.5 (C-17), 121.6 (C-15), 125.5 (C-19), 128.4 (C-7), 129.2 (C-18), 129.3, 129.4 (C-8, C-9), 131.1 (d, $^3J_{CF} = 9.2$ Hz, C-22), 137.3 (C-6), 138.2 (C-14), 145.0 (C-20), 147.4 (C-16), 166.1 (d, $^1J_{CF} = 207$ Hz, C-23), 174.1 (C-2), 176.5 (C-4).

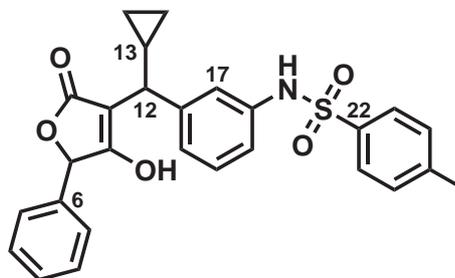
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 479 (34) [M⁺], 461 (5) [M⁺ - H₂O], 451 (4) [M⁺ - CO], 343 (7) [C₁₇H₁₀FNO₄S⁺], 320 (9) [M⁺ - C₆H₄FO₂S], 304 (24) [M⁺ - C₁₀H₇O₃], 277 (14) [C₁₄H₁₂FNO₂S⁺], 246 (7), 202 (9), 184 (8), 158 (13), 144 (100) [C₁₀H₁₀N⁺], 130 (35) [C₁₀H₁₀⁺], 118 (29), 105 (62) [C₇H₅O⁺], 95 (38) [C₆H₄F⁺], 91 (30) [C₇H₇⁺], 77 (31) [C₆H₅⁺], 69 (25), 43 (4), 39 (3).

3-[1'-Cyclopropyl-1'-(*m*-tosylanilino)methyl]-5-phenyl-4-hydroxyfuran[5*H*]-2-on **237**

C₂₇H₂₅NO₅S

M : 475 g/mol

R_f : 0.29 (Ch:At, 1:1)



Aus 68 mg (0.19 mmol) reduziertem Tetronsäurederivat **228** erhält man mit 36 mg (0.19 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 20 μ L (0.19 mmol) Triethylamin 15 mg (0.032 mmol) sulfoniertes Amin **237**, Ausbeute 16 %.

IR (ν (cm⁻¹): 3242 (w), 3066 (w), 2933 (w), 1734 (s), 1653 (s), 1606 (m), 1456 (w), 1384 (m), 1331 (s), 1156 (s), 1092 (s), 1019 (m), 813 (w), 702 (m), 662 (w).

¹H-NMR (300 MHz, Acetone-D₆); δ (ppm): 0.0 - 0.3 (m, 2H, H-12a, H-13a), 0.4 - 0.6 (m, 2H, H-12b, H-13b), 1.7 - 1.9 (m, 1H, H-11), 2.30, 2.31 (s, 3H, H-24), 2.90, 2.94 (d, $^3J_{HH} = 9.4$ Hz, 1H, H-10), 5.25, 5.28 (s, 1H, H-5), 6.9 - 7.4 (m, 10H, H-7 - H-9, H-17, H-18, H-19, H-21), 7.41 (m, 1H, H-15), 7.69 (m, 2H, H-22), 8.90 (b, 1H, NH).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

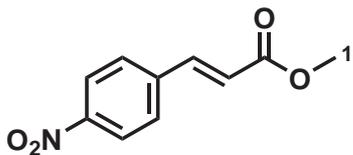
¹³C-NMR (75.4 MHz, Acetone-D₆); δ(ppm): 4.2 (C-12), 5.3 (C-13), 14.0 (C-11), 21.9 (C-24), 44.3, 44.5 (C-10), 79.5 (C-5), 100.1 (C-3), 117.9, 118.0 (C-17), 120.2 (C-15), 124.1 (C-19), 127.1, 127.2 (C-21), 127.5 (C-7), 128.2, 128.3 (C-9, C-18), 129.3, 129.5 (C-8, C-22), 136.9, 137.0 (C-6), 137.2 (C-23), 137.5 (C-14), 143.2 (C-20), 146.2 (C-16), 174.7 (C-2), 177.9 (C-4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 475 (19) [M⁺], 447 (2) [M⁺ – CO], 351 (4), 321 (5), 302 (8), 272 (8) [C₁₅H₁₄NO₂S⁺], 259 (10), 229 (8) [C₁₄H₁₃O₃⁺], 178 (12), 155 (17) [C₇H₇O₂S⁺], 144 (32) [C₁₀H₁₀N⁺], 130 (49) [C₁₀H₁₀⁺], 115 (29), 105 (36) [C₇H₅O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (42) [C₆H₅⁺], 65 (21), 41 (19), 39 (25).

3.7.9 Synthese von α-Hydroxycyclohexancarbonsäure-*p*-(*N*-tosyl)aminocinnamylester **178**

p-Nitrozimtsäuremethylester **172**

C₁₀H₉NO₄
M : 207 g/mol
R_f : 0.8 (Ch:Ee, 1:1)
mp : 159 °C (Lit. mp: 161 °C¹³⁹)



Es werden 3 g (15.5 mmol) *p*-Nitrozimtsäure **173** in 30 mL CHCl₃ vorgelegt und mit 25 mL (155 mmol) MeOH und 2mL konz. H₂SO₄ versetzt. Der Ansatz wird für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wird dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Silikagel, Laufmittel: Ch/Ee 3:1, gereinigt, man erhält **172** als hellgelben Feststoff.

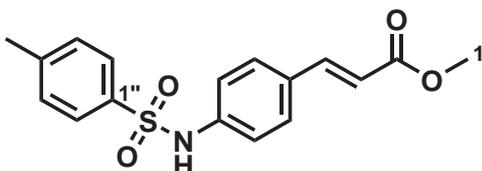
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 4.80 (s, 3H, H-1'), 6.55 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-2), 7.65 (m, 2H, H-5, H-9), 7.70 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-3), 8.25 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 2H, H-6, H-8).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 52.0 (C-1'), 122.1 (C-2), 124.1 (C-6, C-8), 128.6 (C-5, C-9), 140.4 (C-4), 141.8 (C-3), 148.5 (C-7), 171.8 (C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 207 (55) [M⁺], 176 (100) [M⁺ – CH₃], 160 (28), 130 (27), 125 (47), 102 (23), 89 (25).

***p*-(*N*-Tosyl)-aminozimtsäuremethylester 175**C₁₇H₁₇NO₄S

M : 331 g/mol

R_f : 0.7 (Ch:Ee, 1:1)

200 mg (0.96 mmol) *p*-Nitrozimtsäuremethylester **172** und 631 mg (9.65 mmol) Zn-Pulver werden bei 35 °C in 20 mL THF suspendiert. Unter starkem Rühren werden langsam 2 mL konz. HCl, gelöst in 10 mL THF, hinzugesetzt. Die grünliche Lösung verfärbt sich dabei von gelb bis farblos. Nach 1h wird mit 1N NaOH-Lösung neutralisiert, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe Amin wird in 25 mL DCM gelöst und mit 501 mg (2.63 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Es werden 4.2 mL (5.25 mmol) Pyridin hinzugesetzt und für 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das entstandene Rohprodukt dann mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, Laufmittel Ch:Ee 1:1, gereinigt.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3215 (w), 2924 (w), 1723 (m), 1691 (m), 1633 (m), 1604 (m), 1512 (m), 1458 (m), 1431 (m), 1342 (s), 1323 (s), 1286 (m), 1196 (s), 1155 (s), 1120 (m), 1090 (s), 985 (m), 918 (s), 828 (s), 817 (s), 663 (s), 555 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.40 (s, 3H, H-7''), 3.80 (s, 3H, H-1'), 6.35 (d, ³*J*_{HH} = 16.0 Hz, H-2), 7.10 (dd, ³*J*_{HH} = 4.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.9 Hz, 2H, H-6, H-8), 7.25 (dd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.8 Hz, 2H, H-5, H-9), 7.40 (dd, ³*J*_{HH} = 4.7 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.9 Hz, 2H, H-3'a, H-5''), 7.60 (d, ³*J*_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-3), 7.75 (dd, ³*J*_{HH} = 4.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, H-2'', H-6'').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 21.6 (C-1'), 51.7 (C-7''), 117.3 (C-2), 119.1 (C-6, C-8), 126.2 (C-5, C-9), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.8 (C-3'', C-5''), 131.0 (C-4), 135.9 (C-7), 138.4 (C-4''), 143.7 (C-3), 144.2 (C-1''), 167.3 (C-1).

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 331 (100) [M⁺], 300 (10) [M⁺ - CH₃O], 176 (100), 161 (23) [C₁₀H₁₀O₂⁺], 155 (13) [C₇H₇SO₂⁺], 116 (34), 91 (53) [C₇H₇⁺], 65 (16).

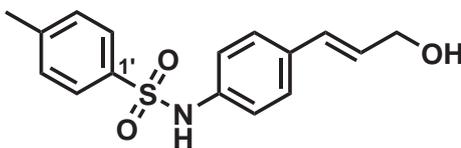
3 EXPERIMENTELLER TEIL

p-(*N*-Tosyl)-aminozimtalkohol **176**

C₁₆H₁₇NO₃S

M : 303 g/mol

R_f : 0.3 (Ch:Ee, 1:1)



363 mg (1.097 mmol) des Esters **175** werden in ca. 5 mL DCM gelöst. Dazu werden 2.2 mL (2.2 mmol, 2 Äquivalente) DIBAL-H, gelöst in ca. 10 mL DCM, innerhalb von 30 min. hinzuge tropft. Danach lässt man das Reaktionsgemisch eine Stunde rühren. Die Reaktion wird zuerst mit 3 mL Methanol und danach mit wenig Wasser hydrolysiert. Das dabei entstehende Aluminiumoxid wird mit wenig HCl gelöst und das Rohprodukt mit DCM extrahiert, getrocknet und eingengt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie über Kieselgel, Säule 3x25 cm, Laufmittel Ch:Ee 1:1. Ausbeute 45.6 %.

IR ($\nu(\text{cm}^{-1})$): 3054 (w), 2321 (w, b), 1511 (w), 1264 (m), 1159 (m), 913 (w, b), 814 (w), 732 (s), 702 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 2.29 (s, 3H, H-5'), 4.25 (d, 2H, H-1), 6.16 (td, 1H, H-2), 6.43 (d, 1H, H-3), 7.5 - 7.7 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.9 - 7.2 (m, 4H, H-6, H-5, H-8, H-9).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); $\delta(\text{ppm})$: 21.4 (C-5'), 63.4 (C-1), 121.3 (C-8, C-6), 127.2 (C-2), 128.2 (C-9, C-5), 129.1 (C-3), 129.5 (C-3' C-5'), 130.1 (C6', C-2'), 134.3 (C-4), 135.9 (C-7), 136.1 (C-7), 138.9 (C-4'), 143.6 (C-1'), 143.8 (C-1').

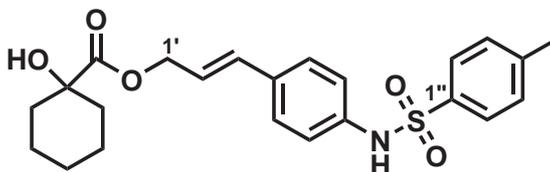
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 303 (100) [M⁺], 260 (93), 247 (24) [M⁺ - C₃H₅O], 208 (1), 176 (3), 148 (16), 120 (8), 91 (29) [C₇H₇C⁺], 77 (4), 55 (2).

α -Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure- *p*-(*N*-tosyl)aminocinnamylester **178**

C₂₃H₂₇NO₅S

M : 429 g/mol

R_f : 0.6 (Ch:Ee, 1:1)



151 mg (0.5 mmol) **176** werden mit 72 mg (0.5 mmol) α - Hydroxycyclohexancarbonsäure **177** in 90 mL Chloroform und 0.25 mL H₂SO₄ unter Rückfluss für zwei Tage gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter NaHCO₃ und DCM extrahiert, getrocknet und eingengt.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, Säule 2.5x20cm, Laufmittel CH:Et 2:1, gereinigt. Ausbeute: 46.6 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.4 - 1.8 (m, 10-H, H-3 - H-7), 2.25 (s, 3-H, H-5''), 4.03 (m, 1-H, H-1'), 6.09 (td, $^3J_{HH} = 15.2$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1-H, H-2'), 6.40 (d, $^3J_{HH} = 15.9$ Hz, 1-H, H-3'), 6.8 - 7.1 (m, 6H, H-5', H-6', H-3''), 7.57 (m, 2H, H-2'').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14.1 (C-5''), 21.1 (C-4, C-6), 25.2 (C-5), 34.9 (C-3, C-7), 68.8 (C-2), 73.6 (C-1'), 121.0 (C-2'), 121.1, 125.9, 127.0, 129.5 (C-3', C-5', C-6', C-2''), 129.5 (C-3''), 135.0 (C-4'), 135.5 (C-7'), 136.2 (C-4''), 143.5 (C-1''), 171.2 (C-1).

Literatur

- [1] H. Schweppe, *Handbuch der Naturfarbstoffe*, Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg, **1993**, Seite 100.
- [2] L. Roth, M. Dauderer, K Kornmann, *Giftpflanzen Pflanzengifte*, Sonderausgabe Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg, 4. Auflage **1984**, Seite 453.
- [3] J. Volhard, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1894**, 282, 1.
- [4] A. Spiegel, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1883**, 219, 1.
- [5] H. Schweppe, *Handbuch der Naturfarbstoffe*, Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg, **1993**, Seite 517.
- [6] a.) D. Bernier, F. Moser, R. Brückner, *Synthesis*, **2007**, 15, 2240. b.) D. Bernier, R. Brückner, *Synthesis*, **2007**, 15, 2249.
- [7] P. W. Clutterbuck, W. N. Haworth, H. Raistrick, G. Smith, M. Stacey, *Biochem J.*, **1934**, 28, 94.
- [8] J. L. Bloomer, F. E. Kappler, *J. Org. Chem.*, **1974** 39, 1, 113.
- [9] R. Bentley, D. S. Bhate, J. G. Keil, *J. Biol. Chem.*, **1962**, 237, 3, 859.
- [10] M. Gill, W. Steglich, *Progress in the Chemistry of organic Natural Products*, Springer-Verlag, Berlin, **1987**, Band 51, Seite 50.
- [11] B. E. Roggo, F. Petersen, R. Delmendo, H.-B. Jenny, H. H. Peter, J. J. Roesel, *Antibiot.*, **1994**, 47, 136.
- [12] T. Hamaguchi, T. Sudo, H. Osada, *FEBS Lett.*, **1995**, 372, 55.
- [13] H. Osada, S. Shimizu, M. Sodeoka, T. Hirai, K. Ishida, *Jpn. Kokai Tokyo Koho, JP* 2005023048, **2005**.
- [14] R. Nauen, T. Brettschneider, A. Elbert, R. Fischer, R. Tiermann, *Pesticide Outlook*, **2003**, 12, 243.
- [15] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 832.
- [16] R. Schobert, S. Siegfried, G. J. Gordon, M. Nieuwenhuyzen, S. Allenmark, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1951.

- [17] J. J. Duffield, A. C. Regan, *Tetrahedron Ass.*, **1996**, 7, 3, 663.
- [18] D. Sandmeier, *Darstellung und Reaktionen von Ketenylidetriphenylphosphoran und Thioketenylidetriphenylphosphoran*, Dissertation, Universität Erlangen, **1977**.
- [19] N. J. Lawrence, J. M. J. Williams, *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*, Oxford University Press, London, **1996**.
- [20] J. Westman K. Orrling, *Combinatorial Chem. High Thr. Scr.*, **2002**, 5, 571.
- [21] N. C. Matthews, G. H. Birum, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5707.
- [22] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angewandte Chemie*, **1975**, 87, 17, 630.
- [23] W. Haas, *Darstellung hochreaktiver Carbonylverbindungen durch Oxidation von Alkyliden-triphenylphosphoranen : ein Beitrag zur Chemie der Acrylsilane unter besonderer Berücksichtigung des Bis-(trimethylsilyl)-ketons*, Dissertation, Universität Erlangen, **1992**.
- [24] K. Shindo, H. Kawai, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 241.
- [25] Y. Kimura, K. Katagiri, S. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3137.
- [26] M. J. Balick, P. A. Cox, *Drogen Kräuter und Kulturen*, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, **1996**, 179.
- [27] V. Boucard, G. Broustal, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 225.
- [28] P. Kocienski, R. Narquizian, P. Raubo, C. Smith, L. J. Farrugia, K. Muir, F. T. Boyleb, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 2357.
- [29] H. Audrain, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11543.
- [30] J. Liu, X. Li, J. Wang, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 939.
- [31] W. Borsche, W. Peitzsch, *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 2414.
- [32] W. Borsche, C. Bodenstein, *Chem. Ber.*, **1929**, 62, 2515.
- [33] E. Fowler, H. Henbest, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3642.
- [34] J. Brown, H. Henbest, E. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3634.
- [35] D. Kostermans, *Nature*, **1950**, 788.

LITERATUR

- [36] M. Klohs, F. Keller, R. Williams, *J. Org. Chem.*, **1959**, 1829.
- [37] D. Seebach, H. Meyer, *Angew. Chem.*, **1974**, 86, 40.
- [38] T. Reffstrup, P. Boll, *Acta Chem. Scand.*, **1976**, 30B, 613.
- [39] Z. H. Israili, E. E. Smissman, *J. Org. Chem.*, **1976**, 4070.
- [40] S. Castellino, J. J. Sims, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4059.
- [41] T. E. Smith, M. Dijang, A. Velander, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 14, 2317.
- [42] D. Harman, F. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13080.
- [43] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7503.
- [44] M. Carreira, R. Singer, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 927.
- [45] W. Sieber, *Beiträge zur Chemie des Ketenylidetriphenylphosphorans*, Dissertation, Universität Erlangen, **1998**.
- [46] A. T. Blomquist, A. W. Johnson, *Organic Chemistry A series of monographs, Ylid Chemistry*, Academic Press, London, **1966**.
- [47] *Chem. Abstr.*, **1977**, 87, 98788g.
- [48] a.) G. H. Posner, C. H. Oh, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1256; b.) Y. Wu, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 255; c.) G. H. Posner, J. N. Cumming, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5885. d.) W. M. Wu, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3316; e.) J. Cazellers, B. Meunier, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1954; f.) D. Y. Wang, Y. L. Wu, *Chem. Commun.*, **2000**, 2193.
- [49] R. Stehle, *Beiträge zur Oxofunktionalisierung von Tetronsäuren Synthesen und Eigenschaften von Endoperoxid-Laktonen*, Diplomarbeit, Universität Bayreuth **2002**.
- [50] R. Schobert, R. Stehle, W. Milius, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9827.
- [51] R. Schobert, G. Gordon, G. Mullen, R. Stehle, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6, 1121.
- [52] H. Zimmer, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 8, 1541.
- [53] M. Haas, *Synthese und Eigenschaften von 5-Aryliden-Tetronsäuren* Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München, **1974**, 50.

- [54] R. A. Crusciel, L. L. Maggiora, S. Thaisrivongs, J. M. Tustin, C. W. Smith, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, H. I. Skulnik, W. J. Howe, G. L. Bundy, L. Gordon, (Upjohn Co.) PCT Int. Appl. WO 9507,901, 23.3.1995. *Chem. Abstr.*, **1995**, 123, 55683p.
- [55] S. Mikiko, H. Go, O. YukoD. Kosuke, PCT Int. Appl. WO 2007102368.
- [56] F. Najjar, M. Baltas, L. Gorrichon, Y. Moreno, T. Tzedakis, H. Vial, C. André-Barrès, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3335.
- [57] M. Gavrilan, C. André-Barrès, M. Baltas, T. Tzedakis, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2456.
- [58] a.) J. Stanley, J. Beasley, I. Mathison, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 23, 3746; b.) G. Stork, A. Brizzolara, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207.
- [59] Fieser, Fieser, *Reagents for organic Synth.* Vol. 1, New York, **1967**, 972.
- [60] N. Leonard, J. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3021.
- [61] K. Therani, N. De Kimpe, *Science of Synthesis*, Stuttgart, **2004**, Vol. 27, 313.
- [62] D. Sielemann, R. Keuper, N. Risch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 543.
- [63] H. C. Shen, J. Wang, K. P. Cole, M. J. McLaughlin, C. D. Morgan, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1729.
- [64] H.-D. Stachel, H. Poschenrieder, H. Burghard, *Z. Nat. F.*, **1979**, 35b, 724.
- [65] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Org. Chem.*, **1963**, 85, 207.
- [66] R. C. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. J. Sumaria, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1959.
- [67] Die Nichtphotooxidierbarkeit von 1'-Hydroxy-2'-Methylpropyliden-Derivate wurde von Sandra Breyer für Tetronsäuren in ihrer Diplomarbeit belegt. Matthias Dietrich gelang die Bildung des Endoperoxids eines 1,2-Dimethylpropyliden-substituierten Tetramates in der Zulassungsarbeit.

LITERATUR

- [68] H. Nishino, F. A. Chowdhury, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7931.
- [69] R. Schobert, A. Stangl, K. Hannemann, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7799.
- [70] S. R. Meshnik, T. E. Taylor, *Microbiol. Rev.*, **1997**, 37, 301.
- [71] K. Danielmeier, E. Steckhan, *Tetrahedron Asym.*, **1995**, 6, 1181.
- [72] Der Beweis für das Vorhandensein des zweiten Lactonringes wurde durch ESI-MS und Röntgenstruktur von Matthias Dietrich im Rahmen seiner Zulassungsarbeit erbracht.
- [73] B. B. Snider, Z. J. Shi, *Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1790.
- [74] R. Schobert, R. Stehle, W. Milius, S. Dietrich, 9th International Symposium: Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation ADHOC, Poster, 2005, Köln.
- [75] K. Shindo, H. Kawai, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 241.
- [76] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. J. Sumaria, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 1959.
- [77] K. Nomamure, K. Hori, M. Ara, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 5188.
- [78] S. V. Ley, M. L. Trudell, D. J. Wadsworth, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 38, 8285.
- [79] J. P. Quintard, B. Elissondo, D. Mouko-Mpenga, *J. Organomet. Chemistry*, **1983**, 251, 175.
- [80] W. P. Neumann, H. J. Albert, *Synthesis*, **1980**, 942.
- [81] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1481.
- [82] J. A. Marshall, G. S. Welmaker, B. W. Gung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 647.
- [83] J. M. Chong, P. C. M. Chang, *J. Org. Chem.*, **1988**, 58, 5584.
- [84] A. K. Bose, M. S. Manhas, D. P. Sahu, *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2498.
- [85] T. P. C. Mulholland, R. Forster, D. B. Haydock, *Perkin I*, **1972**, 1225.
- [86] H. Norio, A. Toyohiro, S. Takayuki, *Chem Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 5, 1475.
- [87] J. K. Stille, M. P. Sweet, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3645.

- [88] W. G. Fishwick, A. S. Bell, J. E. Reed, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 35, 6551.
- [89] J. Shoji, R. Sakazaki, T. Hattori, K. Matsumoto, N. Uotani, T. Yoshida, *J. Antibiot.*, **1989**, 42, 1729.
- [90] Y.-W. Guo, M. Gavagnin, E. Mollo, E. Trivellone, G. Cimino, *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 1194.
- [91] J. Löffler, *Domino-Synthesen von O-, N- und S-Heterocyclen durch Reaktion funktionalisierter Carbonsäurederivate mit Ketenyldentriphenylphosphoran*, Dissertation, Universität Erlangen, **1998**.
- [92] R. Schobert, S. Müller, H.-J. Bestmann, *Synlett*, **1995**, 425.
- [93] M. Hiersemann, L. Abraham, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1461.
- [94] H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 43.
- [95] L. Abraham, R. Czerwonka, L. Hiersemann, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 24, 4835.
- [96] L. R. Snider, J. J. Kirkland, J. L. Glajch, *Practical HPLC Method Development*, Wiley, Weinheim, **1997**, 2. Auflage, Seite 600.
- [97] D. Sandmeier, *Darstellung und Reaktionen von Ketenyldentriphenylphosphoran und Thioketenyldentriphenylphosphoran*, Dissertation, Universität Erlangen, **1977**.
- [98] R. Schobert, C. Jagusch, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6129.
- [99] S. R. Turner, J. W. Strohbach, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, H. I. Skulnick, L. A. Dolak, E. P. Seest, P. K. Tomich, M. J. Bohanon, M. M. Horng, J. C. Lynn, K. T. Chong, R. R. Hinshaw, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, S. Thaisrivongs, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 18, 3467.
- [100] S. Thaisrivongs, M. N. Janakiraman, K.-T. Chong, P. K. Tomich, L. A. Dolak, S. R. Turner, J. W. Strohbach, J. C. Lynn, M.-M. Horng, R. R. Hinshaw, K. D. Watenpaugh, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2400.
- [101] R. A. Chrusciel, L. L. Maggiora, S. Thaisrivongs, J. M. Tustin, C. W. Smith, R. Tommasi, P. A. Aristoff, H. I. Skulnick, W. J. Howe, (Upjohn) PCT Int. Appl. (1996), WO 9629333.

LITERATUR

- [102] H. I. Skulnick, P. D. Johnson, P. A. Aristoff, J. K. Morris, K. D. Lovasz, W. J. Howe, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, D. J. Anderson, R. J. Reischer, T. M. Schwartz, L. S. Banitt, P. K. Tomich, J. C. Lynn, M.-M. Horng, K.-T. Chong, R. R. Hinshaw, L. A. Dolak, E. P. Seest, F. J. Schwende, B. D. Rush, G. M. Howard, L. N. Toth, K. R. Wilkinson, T. J. Kakuk, C. W. Johnson, S. L. Cole, R. M. Zaya, G. L. Zipp, P. L. Possert, R. J. Dalga, W.-Z. Zhong, M. G. Williams, K. R. Romines, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1149.
- [103] O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, 40, 2380.
- [104] I. J. Mathias, *Synthesis*, **1979**, 561.
- [105] S. Lee, M. Jørgensen, F. Hartwig, *Org. Letters*, **2001**, 3, 17, 2729.
- [106] P. J. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 36, 6367.
- [107] P. J. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7215.
- [108] B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, St. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11559.
- [109] G. Dylar, P. Grundt, *Tetrah. Lett.*, **1996**, 37, 5, 619.
- [110] F. Toda, H. Akai, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 11, 3447.
- [111] K. Sagi, T. Nakagawa, M. Yamanashi, M. Shoji, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1845.
- [112] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4, 1133.
- [113] A. Spencer, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 270, 115.
- [114] G. A. Pinna, *Il Farmaco*, **2000**, 55, 553.
- [115] F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, *Synlett*, **2003**, 1, 83.
- [116] R. Schobert, S. Siegfried, *Synlett*, **2000**, 5, 686.
- [117] N. Dodic, B. Dumaitre, M. Daugan, P. Pianetti, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2418.
- [118] A. S. Kende, P. Fludzinski, *Organic Synthesis Collective Volumes*.
- [119] A. B. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11367.

- [120] Z. Yang, J. C. Lorenz, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8621.
- [121] Persönliche Empfehlung durch Prof. Shi.
- [122] P. J. Connolly, K. N. Beers, S. K. Wetter, W. V. Murray, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5187.
- [123] A. Natarajan, Y. Guo, F. Harbinski, Y. Fan, H. Chen, L. Luus, J. A. Halpertin, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 21, 4981.
- [124]
- [125] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta.*, **1957**, 40, 1242.
- [126] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, 14, 634.
- [127] D. Sandmeier, Dissertation, Universität Erlangen, **1977**.
- [128] G. J. Gordon, *Ketenylidenetriphenylphosphorane as a Versatile C-2 Building Block Leading to Tetrionic Acids with Potential Herbicidal and anti-HIV Activity*, Dissertation, Universität Bayreuth, **2004**.
- [129] D. F. Biggs, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 4, 472.
- [130] J. Penjisevic, *Archiv der Pharmazie*, **2007**, 340, 456.
- [131] B. F. Gisin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2691.
- [132] O. V. Kuzmichev, *J. Org. Chem. USSR (Engl.)*, **1968**, 4, 445.
- [133] S. Siegfried, *Ketenylidenetriphenylphosphorane as a Dipolar C2-Building Block. A Flexible Domino Approach to Heterocycles.*, Dissertation, Universität Belfast, **2001**.
- [134] C. Chen, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 21, 8625.
- [135] P. Pollet, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 10, 1453.
- [136] R. Hirsekorn, *Liebigs Annalen der Chemie*, **1990**, 883.
- [137] R. E. Damon, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 32, 2749.
- [138] F. Effenberger, J. Syed, *Tetrahedron Assym.*, **1998**, 9 5, 817.

LITERATUR

[139] M. M. Ramana, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 47, 8681.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, dass ich nicht diese oder eine gleichartige Doktorprüfung an einer anderen Hochschule endgültig nicht bestanden habe.

Bayreuth, den 20.4.2008

(Ralf Stehle)