

# STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON OXASPIRODION



Dissertation zur Erlangung des Grades  
„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

Im Promotionsfach Chemie  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

von

**Isabelle Netz**

geboren in Wiesbaden

Mainz, Juli 2018



Dekan:

Prof. Dr. [REDACTED]

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung:

31.08.2018



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum  
von September 2014 bis Juli 2018  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Anleitung von Prof. Dr. [REDACTED] angefertigt.



*Für meine Familie*





---

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung	XV
Zusammenfassung	XVII
Erklärung	XIX
Abkürzungsverzeichnis	XXI
1. Einleitung	1
1.1 Tetronsäuren	1
1.1.1 Struktur der Tetronsäuren	1
1.1.2 Synthese von Tetronsäuren	2
1.1.2.1 Synthese über eine DIECKMANN-Kondensation	2
1.1.2.2 Synthese über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion	3
1.1.2.3 Synthese über eine BLAISE-Kondensation	3
1.2 Spiroverbindungen	4
1.2.1 Allgemein	4
1.2.2 Synthese von Spiroverbindungen	4
1.2.3 Tetronsäuren in Spiroverbindungen	6
1.3 Oxaspirodion	7
1.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung	8
1.3.2 Wirkung	9
1.3.3 Bisheriger Forschungsstand	11
2. Zielsetzung	15
2.1 Retrosynthese	15
2.2 Syntheseplan	16

---

2.2.1	Synthese des Schlüsselintermediats 81	16
2.2.1.1	Syntheseplan 1a	17
2.2.1.2	Syntheseplan 1b	17
2.2.1.3	Syntheseplan 1c	18
2.2.1.4	Syntheseplan 2	18
2.2.2	Aufbau des Spirozentriums	18
2.2.3	Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons	19
3.	Ergebnisse und Diskussion	21
3.1	Synthese der ( <i>S</i> )-5-Methyltetronsäure (72)	21
3.2	Synthese von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)	21
3.2.1	Synthese von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (88)	21
3.2.2	Reduktion zu ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)	23
3.2.2.1	Racemische Reduktion	23
3.2.2.2	COREY-BAKSHI-SHIBATA Reduktion	23
3.2.2.3	MOSHER-Analyse von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)	27
3.3	Syntheseplan 1a	29
3.3.1	Versuche zur STEGLICH-Veresterung	29
3.3.2	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung nach PAINTNER	30
3.3.3	Versuche zur Kupplung über ein Säurechlorid	32
3.3.4	Versuche zur Palladium-katalysierten <i>C</i> -Allylierung	33
3.4	Syntheseplan 1b	35
3.4.1	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung mit alternativen, sekundären Alkoholen	35
3.4.2	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung mit primären Alkoholen	37
3.5	Syntheseplan 1c	37
3.5.1	Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem TBS-Lactat 160	38

---

3.5.2	Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem SEM-Lactat 164	40
3.6	Synthesepan 2	43
3.6.1	Versuche zur CLAISEN-Umlagerung des Alkohols 83	43
3.6.1.1	Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Alkohols 83	43
3.6.1.2	Versuche zur JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung des Alkohols 83	45
3.6.2	Versuche zur Synthese des Milchsäureesters 175	47
3.6.2.1	Versuche zur Verseifung des Ethylesters 173	47
3.6.2.2	Versuche zur STEGLICH-Veresterung der Carbonsäure 86	47
3.7	Versuche zum Aufbau des Spirozenters	49
3.7.1	Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests nach der DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure 81	49
3.7.1.1	Versuche zur Synthese der Tetronsäure 81 über eine DIECKMANN-Kondensation	49
3.7.1.2	Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests	51
3.7.2	Versuche zur Aktivierung des Furanrests mit anschließender DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure	53
3.7.2.1	Versuche zur Aktivierung des Furans mittels ACHMATOWICZ-Reaktion	53
3.7.2.2	Versuche zur DIECKMANN-Kondensation mit anschließendem Aufbau des Spirozenters	56
3.7.3	Versuche zur Schätzung des Isooxaspirodions (79)	58
3.8	Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons 189	64
3.8.1	Versuche zur Isomerisierung über eine TSUJI-TROST-Reaktion	64
3.8.2	Versuche zur Isomerisierung über eine WHARTON-Olefinierung	68
3.8.3	Versuche zur Isomerisierung über eine PUMMERER-Umlagerung	70
3.8.4	Versuche zur Isomerisierung über eine DAVIS-Hydroxylierung	76
4.	Zusammenfassung und Ausblick	81

---

4.1	Versuche zur Synthese des Schlüsselintermediats	82	81
4.2	Synthese des geschützten Isooxaspirodions	189	82
4.3	Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons	189	84
4.4	Ausblick		84
5.	Experimenteller Teil		87
5.1	Allgemeines und Messgeräte		87
5.1.1	Reaktionen		87
5.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien		87
5.1.3	Chromatographie		87
5.1.3.1	Dünnschichtchromatographie		87
5.1.3.2	Säulenchromatographie		88
5.1.3.3	HPLC		88
5.1.4	Massenspektrometrie		88
5.1.5	NMR-Spektroskopie		88
5.1.6	Schmelzpunkte		89
5.1.7	IR-Spektroskopie		89
5.1.8	Drehwert-Bestimmung		89
5.1.9	Kristallstrukturanalyse		89
5.2	Synthesen		90
5.2.1	Synthese von ( <i>S</i> )-5-Methyltetronsäure (72)		90
5.2.2	Synthese von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)		92
5.2.2.1	Versuche zur Synthese von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (88)		92
5.2.2.2	Versuche zur Synthese von ( <i>E</i> )-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-ol (83)		94
5.2.2.3	COREY-BAKSHI-SHIBATA Katalysator (112)		95
5.2.2.4	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der ( <i>R</i> )-MTPA-Ester	124	99

---

5.2.3	Versuche zu Syntheseplan 1a	100
5.2.3.1	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung nach PAINTNER	100
5.2.3.2	Versuche zur Palladium-katalysierten <i>C</i> -Allylierung	102
5.2.4	Versuche zu Syntheseplan 1b	104
5.2.4.1	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung mit alternativen, sekundären Alkoholen	104
5.2.4.2	Versuche zur <i>O</i> -Alkylierung mit primären Alkoholen	108
5.2.5	Versuche zu Syntheseplan 1c	110
5.2.5.1	Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem TBS-Lactat 160	111
5.2.5.2	Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem SEM-Lactat 164	114
5.2.6	Versuche zu Syntheseplan 2	117
5.2.6.1	Versuche zur CLAISEN-Umlagerung des Alkohols 83	117
5.2.6.2	Versuche zur Synthese des Milchsäureesters 175	119
5.2.7	Versuche zum Aufbau des Spirozentriums	125
5.2.7.1	Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests nach der DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure 81	125
5.2.7.2	Versuche zur Aktivierung des Furanrests mit anschließender DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure	127
5.2.7.3	Versuche zur Schützung des Isooxaspirodions (79)	136
5.2.8	Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons 189	140
5.2.8.1	Versuche zur Isomerisierung über eine TSUJI-TROST-Reaktion	140
5.2.8.2	Versuche zur Isomerisierung über eine PUMMERER-Umlagerung	144
5.2.8.3	Versuche zur Isomerisierung über eine DAVIS-Hydroxylierung	153
6.	Literaturverzeichnis	161
7.	Anhang	169
7.1	Kristalldaten	169



---

## Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. [REDACTED], für sein Vertrauen und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe danken. Bedanken möchte ich mich vor allem für das interessante Forschungsthema und die stete Hilfe bei allen fachlichen Fragen. Die Atmosphäre in der Gruppe war immer angenehm und ich habe mich sehr wohl gefühlt.

Herrn Dr. [REDACTED] und Frau [REDACTED] danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Herrn Dr. [REDACTED] und Herrn Dr. [REDACTED] und seinen Mitarbeitern danke ich für die Messungen hochaufgelöster Massen.

Herrn Dr. [REDACTED] danke ich für die Analyse von Röntgenkristallstrukturen.

[REDACTED] möchte ich für alle HPLC-Trennungen danken. [REDACTED] gilt mein Dank für die fachliche Beratung sowie jegliche Späße im Labor.

Weiterhin danke ich allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises für ihre Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre. [REDACTED] und [REDACTED] haben die Laborarbeit zu einer schönen Zeit gemacht und sind wahre Freunde geworden.

Bei [REDACTED] und Dr. [REDACTED] möchte ich mich für die schnelle und gründliche Durchsicht des vorliegenden Manuskripts bedanken.

Mein großer Dank gilt [REDACTED], für die zahlreichen Diskussionen und die Unterstützung während der Doktorarbeit sowie in allen Lebenslagen.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern und Geschwistern, vor allem [REDACTED], für die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit danken.





---

## Zusammenfassung

Aus der Fermentationsbrühe der Ascomycete *Chaetomium subspirale* wurde Oxaspirodion als eine nicht-trennbare Mischung von vier Diastereomeren isoliert. Durch seine hemmende Wirkung auf TNF- $\alpha$  sowie NF- $\kappa$ B ist es ein mögliches Therapeutikum zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Daher wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit Versuche zur Totalsynthese von Oxaspirodion durchgeführt.

Das Spirozentrum der Zielsubstanz sollte über eine Aldol-Reaktion aufgebaut werden. Dafür wurde eine Tetronsäure mit einem Furanylmethylrest an Position C-3 benötigt, welcher oxidativ zu einem Aldehyd geöffnet werden sollte.

Es wurden verschiedene Reaktionssequenzen zur Kupplung der (*S*)-5-Methyltetronsäure mit dem (*E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol getestet. Letztlich wurde das Schlüsselintermediat durch eine JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung des Allylalkohols mit anschließender Umesterung zum L-Milchsäureester synthetisiert. Die Aktivierung des Furanrests gelang über eine ACHMATOWICZ-Reaktion. Die Tetronsäure wurde durch eine DIECKMANN-Kondensation aufgebaut, die anschließende saure Aufarbeitung führte zur Öffnung des Furanrests mit anschließender Aldol-Reaktion, welche das Spirozentrum bildete. Durch eine MOM-Schutzgruppe am Alkohol konnte die Retro-Aldol-Reaktion unterdrückt werden. Das geschützte Isooxaspirodion konnte so mit 12% Ausbeute über 9 Stufen synthetisiert werden. Mittels chiraler HPLC konnten die Enantiomere des (*E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol getrennt und ebenfalls zum Isooxaspirodion umgesetzt werden. Der Aufbau des Spirozenters zeigte dabei eine Stereoselektivität von >3:1 bis >4:1 für jeweils ein Diastereomer gegenüber den drei anderen, möglichen Stereoisomeren.

Die Isomerisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons zum Oxaspirodion wurde über eine TSUJI-TROST-Reaktion, eine Epoxidierung des Enons mit anschließender WHARTON-Olefinierung, eine PUMMERER-Umlagerung sowie über eine DAVIS-Hydroxylierung probiert. Diese führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt.



---

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.



A handwritten signature in black ink that reads "I. Netz". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.

---

(Isabelle NETZ)



---

## Abkürzungsverzeichnis

(R)-MTPA	(R)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
acac	Acetylaceton
AG	Abgangsgruppe
BEA	Boran- <i>N,N</i> -Diethylanilin-Komplex
ber.	berechnet
BMS	Boran-Dimethylsulfid-Komplex
brsm.	<i>engl.</i> based on recovered starting material
bzw.	beziehungsweise
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA
COSY	<i>engl.:</i> correlated spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
d	Tage
d. h.	das heißt
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan

---

DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
E	Edukt
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
ee	<i>engl.</i> : enantiomeric excess
EE	Ethyllactat
eq.	Äquivalente
ERK	extracellular-signal regulated Kinase
ESI	Elektrospray-Ionisation
g	groß
gef.	gefunden
Hex	<i>n</i> -Hexan
HMBC	<i>engl.</i> : heteronuclear multiple bond correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	<i>engl.</i> : high pressure liquid chromatography
HRMS	<i>engl.</i> : high resolution mass spectrometry
HSQC	<i>engl.</i> : heteronuclear single quantum coherence
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>i</i> PrOH	<i>i</i> -Propanol
IR	Infrarot
IκB	Inhibitor von κB
JNK	c-Jun <i>N</i> -terminale Kinase
k	klein
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
L	Ligand
lat.	lateinisch

---

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid
LM	Lösungsmittel
MAPK	Mitogen-aktivierte Kinasen
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Mesyl	Methansulfonyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Molsieb
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NF- $\kappa$ B	nuclear factor ' $\kappa$ -light-chain-enhancer' von aktivierten B-Zellen
NMR	<i>engl.</i> : nuclear magnetic resonance
NOESY	<i>engl.</i> : nuclear overhauser enhancement spectroscopy
P	Produkt
p. A.	<i>lat.</i> : pro analysi
PE	Petrolether (40 – 70° C)
py	Pyridin
quant.	Quantitativ
rac	racemisch
$R_f$	Retentionsfaktor
$R_t$	Retentionszeit
RI	<i>engl.</i> : refractive index
RT	Raumtemperatur
$R_t$	Retentionszeit

---

SAPK	<i>engl.</i> : stress-activated protein kinase
SEM	(2-Trimethylsilyl-ethoxy)-methoxy
SG	Schutzgruppe
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TPP	5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel



# 1. Einleitung

Die Neu- und Weiterentwicklung von Wirkstoffen ist ein wichtiger Forschungsbereich, da die Menschheit stark auf deren unterschiedliche Wirkung angewiesen ist. Beeinflussen diese die Körperfunktionen im menschlichen Organismus, so können sie als Medikamente verwendet werden.<sup>[1]</sup> Ebenso kann ein Wirkstoff z. B. eine herbizide Wirkung<sup>[2]</sup> aufweisen und somit als Pflanzenschutzmittel Anwendung finden.

Viele Wirkstoffe wurden und werden aus Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen gewonnen.<sup>[3]</sup> Diese sind meist Sekundärmetabolite und somit für das Überleben des Organismus nicht zwingend erforderlich. Allerdings haben sie oft eine biologische Aktivität, welche dem Organismus einen Vorteil verschafft. Ist diese Wirkung für den Menschen interessant, so kann diese Substanz isoliert und getestet werden. Oft werden auch Derivate untersucht, diese können potenter sein, geringere Nebenwirkungen aufweisen oder besser transportiert sowie langsamer verstoffwechselt werden.

Da durch die Isolierung meist nur geringe Mengen gewonnen werden, ist ein synthetischer Zugang zu diesen Substanzen von Vorteil. Aufgrund dessen ist die Entwicklung von Totalsynthesen ausgehend von einfachen, kostengünstigen Verbindungen von großer Bedeutung. Dies ermöglicht zusätzlich die Synthese einer Vielzahl von Derivaten.

## 1.1 Tetronsäuren

Tetronsäuren sind eine interessante Substanzklasse, welche als Strukturmotiv in vielen Naturstoffen zu finden sind.<sup>[4]</sup> Dabei reicht ihr Wirkungsspektrum von antimykotischen, antibiotischen, cytotoxischen bis hin zu antiviralen Eigenschaften.<sup>[5]</sup>

### 1.1.1 Struktur der Tetronsäuren

Der Grundkörper aller Tetronsäuren ist ein 4-Hydroxyfuran-(5H)-2-on-System (siehe Abbildung 1), bei welchem die Substituenten an C-3 und C-5 variieren können.

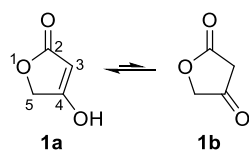


Abbildung 1: Grundstruktur der Tetronsäuren.

Es liegt eine Keto-Enol-Tautomerie vor, wobei das Gleichgewicht meist auf Seiten der vinylogenen Carbonsäure **1a** liegt. Die an C-3 zweifach substituierten Vertreter liegen nur in der Ketoform vor und haben dadurch keine sauren Eigenschaften.

Der wahrscheinlich bekannteste Vertreter dieser Substanzklasse ist die an beiden Positionen substituierte L-Ascorbinsäure (**2**)<sup>[6]</sup> (siehe Abbildung 2). Sie ist ein essentielles Vitamin, welches beispielweise als Antioxidans wirkt und zum Aufbau von Kollagen benötigt wird.

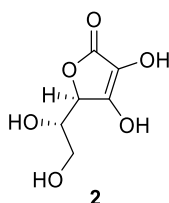


Abbildung 2: L-Ascorbinsäure (**2**).

## 1.1.2 Synthese von Tetronsäuren

Es gibt eine Vielzahl an Synthesemöglichkeiten zum Aufbau von Tetronsäuren.<sup>[5]</sup> In diesem Kapitel wird auf drei dieser Möglichkeiten genauer eingegangen.

### 1.1.2.1 Synthese über eine DIECKMANN-Kondensation

Die bekannteste Methode zur Synthese von Tetronsäuren ist die DIECKMANN-Kondensation, eine basenkatalysierte Cyclisierung (siehe Abbildung 3).<sup>[7]</sup> Hierfür wird ein acylierter  $\alpha$ -Hydroxyester **3** benötigt. Dieser wird in  $\alpha$ -Stellung zum Acylrest neben  $R^1$  deprotoniert, sodass es unter Kondensation zum Ringschluss kommt. Die Deprotonierung muss selektiv verlaufen, da es bei Substituenten an Position C-5 ( $R^2 \neq H$ ) andernfalls zur Epimerisierung kommen kann.

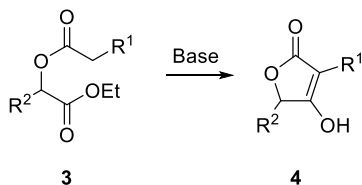


Abbildung 3: DIECKMANN-Kondensation.

Durch die Verwendung verschiedener Acylverbindungen sowie  $\alpha$ -Hydroxyester können die Reste  $R^1$  und  $R^2$  variiert werden. Die Cyclisierung mit Natrium in Toluol verläuft bei substituierten

Acylresten ( $R^1 \neq H$ ) mit hohen Ausbeuten.<sup>[8]</sup> Wird jedoch ein acetylierter Hydroxyester umgesetzt, so werden harschere Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit Alkalimetallen benötigt. Alternativ können beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)<sup>[9]</sup> oder Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid (LiHMDS)<sup>[10]</sup> als Base verwendet werden.

### 1.1.2.2 Synthese über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion

Eine alternative Möglichkeit zur Synthese von Tetronsäuren ist die Verwendung eines Phosphorylidenketens in einer Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion (siehe Abbildung 4).<sup>[11]</sup>

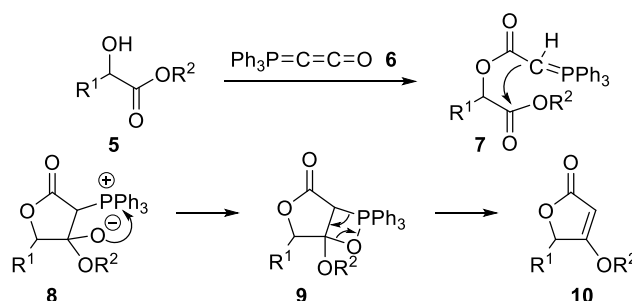


Abbildung 4: Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion.

Hierfür wird das Bestmann-Ylid 6, ein Phosphorylidenketen, mit einem  $\alpha$ -Hydroxyester 5 umgesetzt. Nach der Veresterung der Hydroxygruppe erfolgt der Ringschluss durch eine WITTIG-Reaktion<sup>[12]</sup>, wodurch Ester ( $R^2 \neq H$ ) der vinylogenen Carbonsäure gewonnen werden.

### 1.1.2.3 Synthese über eine BLAISE-Kondensation

Eine weitere Synthesemöglichkeit ist die BLAISE-Reaktion mit dem REFORMATZKI-Reagenz 12 (siehe Abbildung 5).<sup>[13]</sup> Hier wird ein Cyanhydrin mit dem Reagenz, einer Organozinkverbindung, zur Reaktion gebracht. Dabei entsteht das Enamin 13, welches durch die anschließende Hydrolyse und Lactonisierung zur Tetronsäure 4 reagiert.

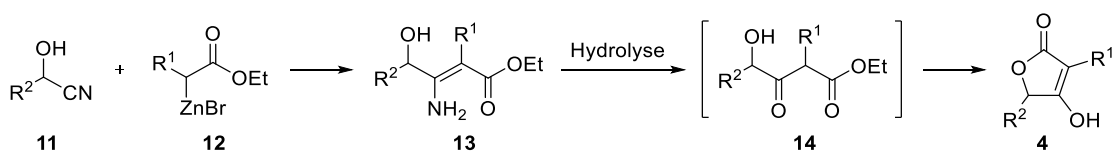
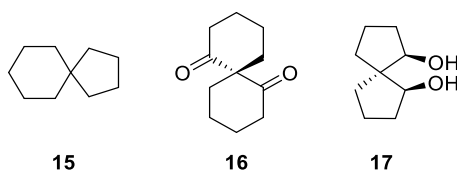


Abbildung 5: BLAISE-Reaktion.

## 1.2 Spiroverbindungen

### 1.2.1 Allgemein

Spiroverbindungen, auch Spirane genannt (lat.: spira = Windung, Spirale), sind Bicyclen, welche an nur einem Atom miteinander verknüpft sind (siehe Abbildung 6).<sup>[14]</sup> Dieses ist in den meisten Fällen ein Kohlenstoffatom, kann jedoch ebenfalls ein Heteroatom sein. Durch verschiedene Substitutionsmuster in  $\alpha$ -Stellung zu diesem Atom liegt häufig ein Chiralitätszentrum vor. Besteht das Spiran aus zwei identischen Ringen kann es durch ein unsymmetrisches Substitutionsmuster im Ringsystem zu einer axialen Chiralität kommen (siehe **16**, Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Beispiele von Spiroverbindungen: Spiro[4.5]decan (**15**), (*R*)-Spiro[5.5]undecan-1,7-dion (**16**) und cis,cis-(-)-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol (**17**).

Das Spiromotiv findet sich in vielen pharmazeutisch wirksamen Substanzen wieder. So lässt es sich in Wirkstoffen gegen humane Krebszellen<sup>[15]</sup>, zur Behandlung von Depressionen<sup>[16]</sup> sowie gegen die Parkinson-Krankheit<sup>[17]</sup> finden. Auch herbizide Wirkungen sind beschrieben.<sup>[18]</sup> Ebenfalls interessant ist die Anwendung von Spirocyclen in chiralen Reagenzien, welche z. B. bei der asymmetrischen Reduktion von Phenylalkylketonen mit Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt werden (siehe **17**, Abbildung 6).<sup>[19]</sup>

### 1.2.2 Synthese von Spiroverbindungen

Zur Synthese von Spiroverbindungen gibt es verschiedene Strategien (siehe Abbildung 7, Seite 5).<sup>[14]</sup>

Eine Möglichkeit ist die Verknüpfung zweier Cyclen (**A**). Dies könnte beispielsweise über eine Pinakol-Kupplung<sup>[20]</sup> zweier cyclischer Ketone **18** mit anschließender Pinakol-Umlagerung<sup>[21]</sup> durchgeführt werden.

Als Ausgangsverbindung kann ebenfalls ein substituierter Ring **21** oder **25** dienen, welcher mit einem zweiten Molekül zur Reaktion gebracht wird (**B**). Dies könnte eine Cycloaddition

(beispielsweise [2+3]-Cycloaddition<sup>[22]</sup> oder DIELS-ALDER-Reaktion<sup>[23]</sup>) mit einem Azid **22** oder einem Dien **24** sein.

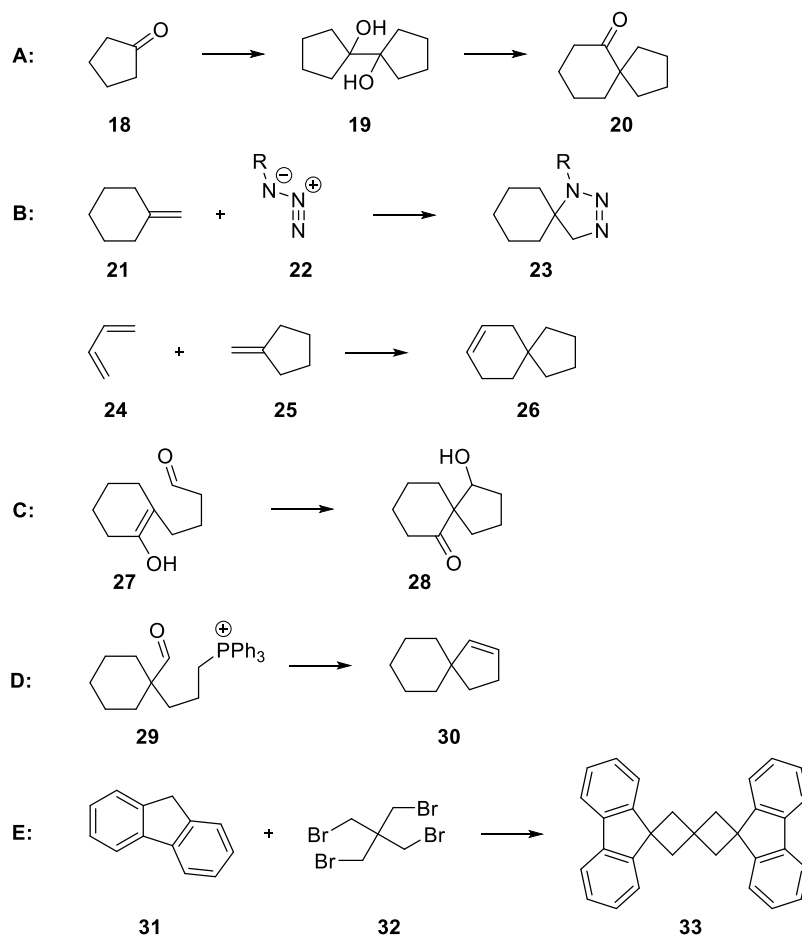


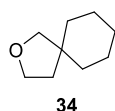
Abbildung 7: Möglichkeiten zum Aufbau eines Spirozenters.

Weiterhin gäbe es die Möglichkeit, das Spirozentrum ausgehend von einem Aldehyd **27** oder **29**, z. B. über eine Aldolreaktion oder eine WITTIG-Olefinierung<sup>[12]</sup>, aufzubauen (**C** und **D**). Auch die Synthese ausgehend von drei Substanzen, wobei eine ein quartäres Kohlenstoffatom (**32**) beinhaltet, wäre umsetzbar (**E**).<sup>[24]</sup>

Dies sind nur einige wenige Strategien, wie die Synthese von Spiranen verwirklicht werden kann.

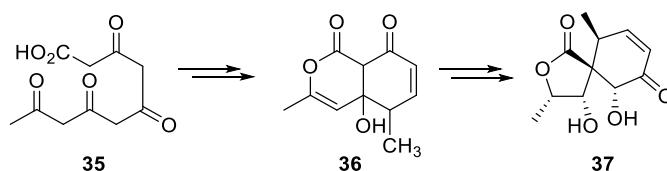
### 1.2.3 Tetronsäuren in Spiroverbindungen

In der Natur finden sich einige Spiro-Tetronsäureverbindungen mit einem 2-Oxaspiro[4.5]decan-Grundgerüst (**34**) wieder (siehe Abbildung 8). Sie sind meist Sekundärmetabolite aus Pilzen und weisen interessante Wirkprofile auf.



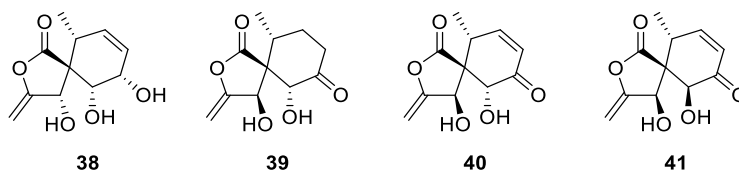
**Abbildung 8:** 2-Oxaspiro[4.5]decan-Grundgerüst (**34**) einiger Naturstoffe.

So konnte aus *Mycosphaerella rosigena* beispielsweise Rosigenin (**37**) isoliert werden.<sup>[25]</sup> Es wird angenommen, dass der Biosyntheseweg über das Pentaketid **35** verläuft und das Spirozentrum über eine Umlagerung aufgebaut wird (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Rosigenin (**37**) und der vermutete Biosyntheseweg.

In dem Frischwasserpilz *Massarina tunicata* konnten vier Analoga des Rosigenin gefunden werden.<sup>[26]</sup> Diese wurden Massarigenin A – D (**38** – **41**) benannt und zeichnen sich durch ihre antibiotische Wirkung auf Gram-positive Bakterien aus (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Massarigenin A – D (**38** – **41**).

Ein weiterer, strukturell verwandter Spirozyklus ist das Paecilospiroon (**42**) (siehe Abbildung 11, Seite 7).<sup>[27]</sup> Es wurde aus *Paecilomyces sp.* isoliert und wirkt als Antibiotikum gegen den *Bacillus subtilis*. Ähnliche Verbindungen sind die Oxaspirole A – D (**43** – **46**), welche sich strukturell nur leicht unterscheiden (siehe Abbildung 11, Seite 7).<sup>[28]</sup>

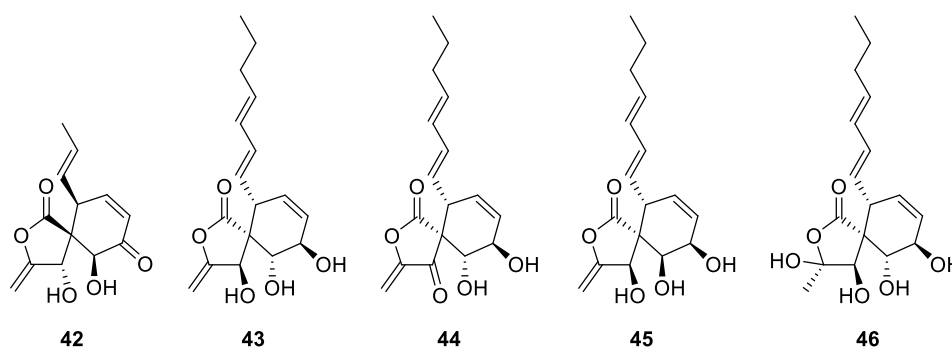


Abbildung 11: Paecilospiron (42) und die Oxaspirole A – D (43 – 46).

Aus *Arthrospis truncata* wurden die Arthrospolide A – D (47 – 50) isoliert (siehe Abbildung 12), wobei Arthrospolid A (47) und Paecilospiron (42) identisch sind.<sup>[29]</sup>

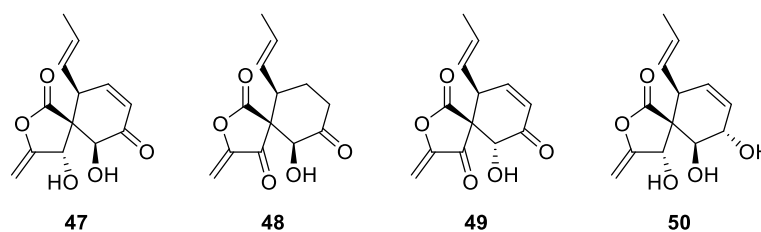


Abbildung 12: Arthrospolid A – D (47 – 50).

Die bisherigen Veröffentlichungen zu den genannten Verbindungen beziehen sich lediglich auf die biologische Wirkung und Strukturaufklärung, Totalsynthesen sind nicht bekannt.

Alle beschriebenen Spiro-Tetronsäureverbindungen sind verwandt mit dem Oxaspirodion (51), welches Thema dieser Arbeit ist (siehe Abbildung 13, Seite 8). Im folgenden Kapitel wird dessen Isolierung, Strukturaufklärung sowie die biologische Wirkung näher beleuchtet.

## 1.3 Oxaspirodion

Oxaspirodion (51) wurde 2004 auf der Suche nach neuen Therapeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen als eine nicht-trennbare Mischung von vier Diastereomeren aus der Ascomycete *Chaetomium subspirale* isoliert (siehe Abbildung 13, Seite 8).<sup>[30]</sup> Es besitzt vier Stereozentren, wobei die Positionen C-6 und C-10 beide eine feste Konfiguration aufweisen. Für das Spirozentrum C-5 und das Lactonzentrum C-2 wurden demgegenüber alle relativen Anordnungen gefunden.

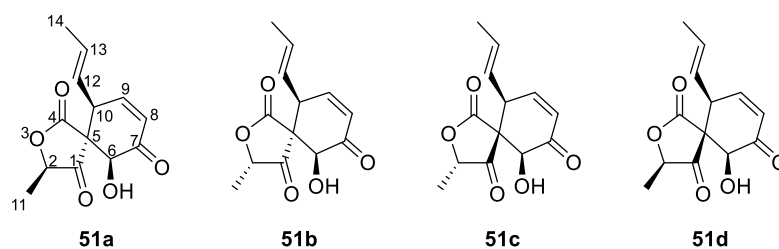


Abbildung 13: Oxaspirodion (51).

### 1.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Der Ascomyceten-Stamm D99007 wurde aus Hirschdung isoliert und als *Chaetomium subspirale* identifiziert.<sup>[31]</sup> Nach der Kultivierung für 50 Stunden wurde mit Ethylacetat extrahiert und 950 mg Rohprodukt wurden chromatographisch gereinigt und aufgetrennt, sodass 16.1 mg reines Oxaspirodion (51) als eine Mischung der Diastereomere erhalten werden konnten.<sup>[30a]</sup>

Die Konstitution wurde dann mittels NMR-Spektroskopie und HR-Massenspektrometrie aufgeklärt. Das Verhältnis der Diastereomere konnte spektroskopisch als 34, 28, 22 zu 16% bestimmt werden. Über eine massenspektrometrische Analyse wurde die Summenformel  $C_{13}H_{14}O_5$  berechnet, welche sich mit dem vierfachen Satz von 13 Kohlenstoffsignalen im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum deckt.

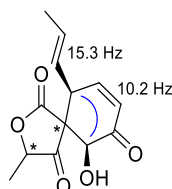


Abbildung 14: Kopplungskonstanten der Doppelbindungsprotonen und NOESY-Kontakt (blau) von Oxaspirodion (51).

Durch die Verschiebung der  $^{13}C$ -Signale konnte ermittelt werden, dass die Verbindung drei Carbonylkohlenstoffe (C-1, C-4 und C-7) sowie zwei Doppelbindungen enthält. Eine der Doppelbindungen (H-12/H-13) ist mit einer  $CH_3$ -Gruppe (H-14) verbunden (COSY Korrelation), ihre Kopplungskonstante ( $^3J = 15.3$  Hz) weist auf eine *E*-Geometrie hin (siehe Abbildung 14). Über eine CH-Gruppe (H-10) ist diese mit der anderen Doppelbindung (H-8/H-9) verknüpft, welche eine *Z*-Anordnung ( $^3J = 10.2$  Hz) besitzt. Die Verschiebung von  $\sim 6.7$  ppm und  $\sim 6.3$  ppm sowie die Kopplung zum Carbonylkohlenstoff C-7 deutet auf ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton hin. Die CH-Gruppe (H-10) korreliert ebenfalls, zu sehen mittels HMBC, mit den Carbonylzentren C-1 und C-4 sowie dem quartären Kohlenstoff C-5. Dieser ist über H-6 mit dem Carbonylkohlenstoff



C-7 verknüpft. Die zweite Methylgruppe (*H*-11) spaltet als Dublett auf und ist zu den Carbonylzentren C-1 und C-4 benachbart. Dies alles deutet auf zwei Ringe, verknüpft über den quartären Kohlenstoff C-5, hin.

Die Regiochemie ist in allen Isomeren identisch, ebenfalls die Anordnung der Doppelbindungen. Daraus lässt sich schließen, dass es sich um vier Diastereomere handelt. Im NOE-Spektrum kann in allen vier Diastereomeren ein starker Kontakt von *H*-6 zu *H*-10 beobachtet werden, diese Zentren haben somit die gleiche 1,3-*cis H*-Anordnung (siehe Abbildung 14, Seite 8). Lediglich die Stereozentren an C-2 und C-5 variieren in ihrer relativen Konfiguration. Der Drehwert von  $[\alpha]_D = +19^\circ$  weist ebenfalls darauf hin, dass insgesamt kein Racemat vorliegt.

### 1.3.2 Wirkung

Oxaspirodion wurde, wie bereits erwähnt, auf der Suche nach neuen Therapeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen gefunden. Es wirkt nicht antibakteriell oder antimykotisch, auch besitzt es nur eine schwache cytotoxische Wirkung gegen Tumorzellen. Jedoch hemmt es den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ein proinflammatorisches Cytokin, mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 2.5  $\mu\text{g/mL}$  (10  $\mu\text{M}$ ).<sup>[30a,30b]</sup> Dieser wird vor allem in Makrophagen, T- und B-Lymphozyten in einem frühen Stadium der Entzündung gebildet und beeinflusst die Ausschüttung weiterer Cytokine. Dabei ist der Zeitpunkt sowie die Dauer der TNF- $\alpha$  Ausschüttung entscheidend für den weiteren Verlauf der Immunantwort. Er ist somit beteiligt an der Regulierung der Immunreaktion und der Entstehung von Entzündungsprozessen, weiterhin spielt er eine Rolle bei der Zelldifferenzierung, Zellproliferation sowie der Apoptose.<sup>[32]</sup>

Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Rheumatoide Arthritis oder Morbus Crohn werden auf das fehlerhafte Verhalten des Immunsystems, welches eine Immunreaktion auf körpereigene Stoffe auslöst, zurückgeführt.<sup>[33]</sup> Dabei kommt es unter anderem zu einer Überproduktion von TNF- $\alpha$  in T-Zellen und dadurch zu Entzündungsprozessen. Zur Therapie werden daher Immunsuppressiva wie z. B. der monoklonale Antikörper Infliximab, welcher hemmend auf TNF- $\alpha$  wirkt, eingesetzt.<sup>[34]</sup>

Da die Herstellung von monoklonalen Antikörpern aufwendig ist und es bei deren Anwendung oft zu starken Nebenwirkungen kommt, besteht ein großes Interesse, niedermolekulare Substanzen zur Hemmung von TNF- $\alpha$  zu finden bzw. zu entwickeln. Daher entwickelte das Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung e.V. (IBWF) ein zellbasiertes Screening-System, um die hemmende Wirkung verschiedener Fermentationsbrühen von Pilzen auf die TNF- $\alpha$  Expression zu

testen.<sup>[30a]</sup> Hierfür wurden Jurkat-Zellen<sup>[35]</sup>, immortalisierte T-Zellen, verwendet, deren TNF- $\alpha$  Expression durch einen extrazellulären Stimulus aktiviert wurde. Durch den Einbau von Luciferase Reportergenen wurde die Aktivierung des TNF- $\alpha$  Promotors durch Biolumineszenz sichtbar gemacht.<sup>[36]</sup> Wirkt eine Zellkultur hemmend, so wird die Biolumineszenz geringer. Mit diesem Screening-System wurden 1700 Kulturen getestet, dabei wurde Oxaspirodion (**51**) aus der Fermentationsbrühe der Ascomycete *Chaetomium subspirale* entdeckt.

Die Transkription von TNF- $\alpha$  in T-Zellen kann durch drei verschiedene, über Mitogen-aktivierte Kinasen (MAP-Kinasen) verlaufende Wege aktiviert werden.<sup>[37]</sup> Diese wurden jeweils nach dem letzten beteiligten MAPK-Protein des Signalwegs benannt und heißen JNK/SAPK-, p38- und ERK-Weg.<sup>[38]</sup> Um den Wirkmechanismus nun genauer zu erforschen, wurden Tests mit weiteren Zelllinien durchgeführt. So konnte herausgefunden werden, dass die hemmende Wirkung von Oxaspirodion (**51**) auf TNF- $\alpha$  im ERK-Weg über die Blockierung der Phosphorylierung der ERK1 und ERK2 Kinasen (extracellular-signal regulated Kinasen) in T-Zellen verläuft. Der Phosphorylierung der ERK folgt normalerweise die Promotoraktivierung, sodass es zur Transkription von TNF- $\alpha$  kommt. Wird diese durch Oxaspirodion gehemmt, so bleibt die Ausschüttung von TNF- $\alpha$  aus.

Oxaspirodion wirkt ebenfalls hemmend auf den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, welcher die Expression von proinflammatorischen Genen, wie beispielsweise TNF- $\alpha$ , induziert.<sup>[39]</sup> Diese Wirkung kommt durch die Hemmung der Phosphorylierung des Inhibitors von  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) zustande. I $\kappa$ B bildet einen Komplex mit NF- $\kappa$ B, wodurch der Transkriptionsfaktor in der inaktiven Form vorliegt. Wird I $\kappa$ B phosphoryliert, so wird es ubiquitinyliert und NF- $\kappa$ B kann seiner Funktion nachgehen.<sup>[38,40]</sup> Durch die fehlende Phosphorylierung bleibt NF- $\kappa$ B in seiner inaktiven Form. Zusätzlich zu der Hemmung der ERK1 und ERK2 Kinasen, führt dies dazu, dass keine TNF- $\alpha$  Ausschüttung stattfindet.

Über die oben beschriebenen Wirkungen hinaus hemmt Oxaspirodion die induzierbare Expression der Cyclooxygenase 2 (COX-2) und weiterer proinflammatorischer Enzyme.<sup>[30b]</sup>

Aufgrund der potenten Wirkung von Oxaspirodion auf das Immunsystem sowie entzündliche Prozesse ist es ein vielversprechendes Therapeutikum zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Da bisher keine Totalsynthese von Oxaspirodion literaturbekannt ist, ist die Arbeit daran, zur Bildung eines besseren Zugangs für weitere Testungen und Untersuchungen der Wirkung der verschiedenen Diastereomere, von großem Interesse.

### 1.3.3 Bisheriger Forschungsstand

In der Forschungsgruppe von Prof. Dr. [REDACTED] wurde schon zuvor von [REDACTED] [41] und [REDACTED] [42] an der Totalsynthese von Oxaspirodion gearbeitet. Die Strategie sah vor, eine 3-*exo*-alkylden Tetronsäure **56** zu synthetisieren und diese mit einem geeigneten Dien **57** in einer DIELS-ALDER-Reaktion<sup>[23]</sup> zum Spirozyklus umzusetzen (siehe Abbildung 15).

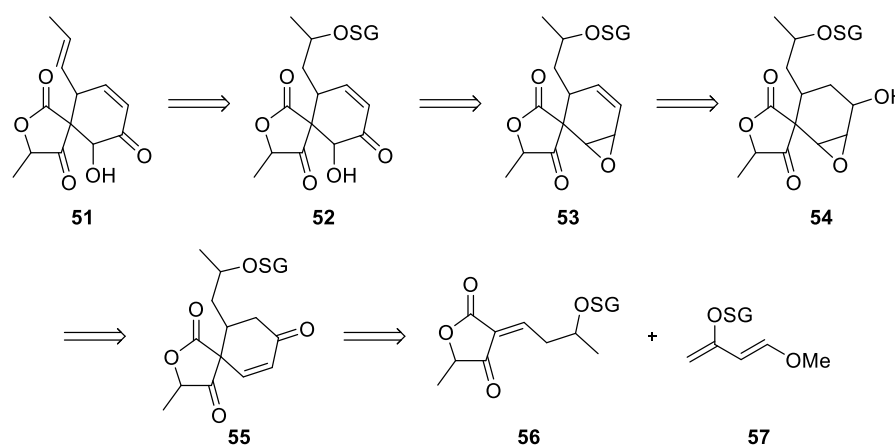


Abbildung 15: Retrosynthese von [REDACTED].

Folgende retrosynthetische Überlegungen standen im Vordergrund: Die *E*-Doppelbindung in der Seitenkette des Oxaspirodions (**51**) sollte durch Entschützen und Eliminieren des Alkohols **52** gebildet werden. Das  $\alpha$ -Hydroxyketon könnte aus dem Epoxid **53** durch den nukleophilen Angriff einer Hydroxygruppe und anschließender Oxidation synthetisiert werden. Durch die Reduktion und anschließende Eliminierung des Ketons **55** kann die Doppelbindung im Ring aufgebaut werden. Zuvor könnte das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **55** epoxidiert werden. Den Schlüsselschritt, der Aufbau des Spirozentriums, sollte, wie bereits erwähnt, eine DIELS-ALDER-Reaktion des DANISHEFSKY-Diens<sup>[43]</sup> **57** mit der Tetronsäure **56** darstellen. Aus diesem Dien kann selektiv das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **55** erhalten werden.

Im Rahmen ihrer Doktorarbeit synthetisierte [REDACTED] daher Tetronsäurederivate auf unterschiedlichen Wegen, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

Zunächst wurde versucht, über eine Acyltetronsäure **60** einen Zugang zur ungesättigten Tetronsäure **63** zu schaffen (siehe Abbildung 16, Seite 12). Die Synthese der Tetronsäure verlief erfolgreich, jedoch schlugen die Versuche zur Reduktion fehl.

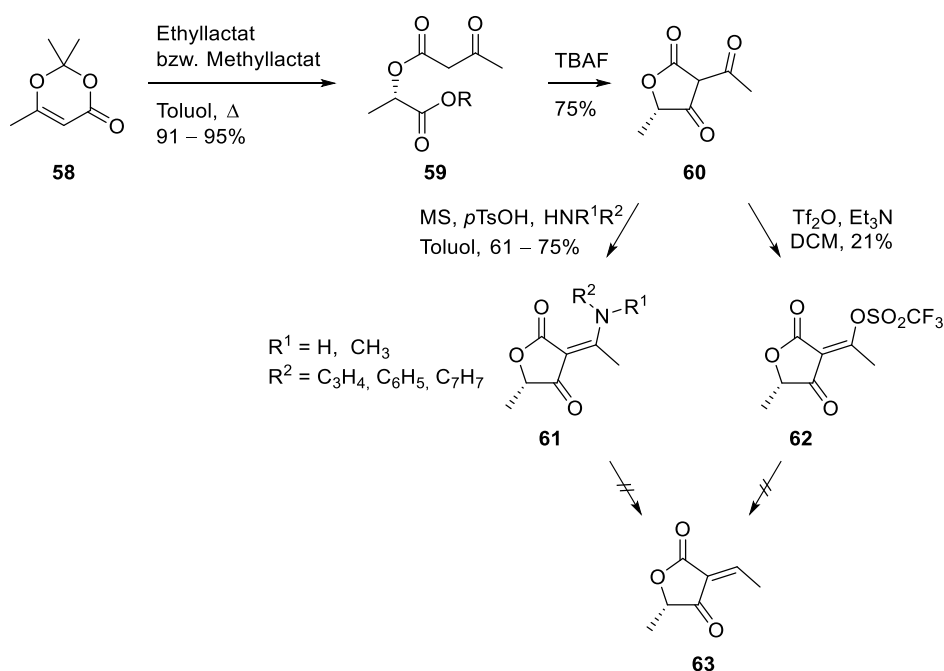


Abbildung 16: Synthese über eine Acyltetronsäure **60**.

Weiterhin wurde der Weg über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion getestet (siehe Abbildung 17). Dafür wurde die D-Äpfelsäure (**64**) zunächst mit dem Allylalkohol **65** verestert und geschützt. Die Umsetzung mit dem BESTMANN-Ylid **6** führte dann zur alkylierten Tetronsäure **68**, welche über eine CLAISEN-Umlagerung das gewünschte Produkt **69** lieferte.

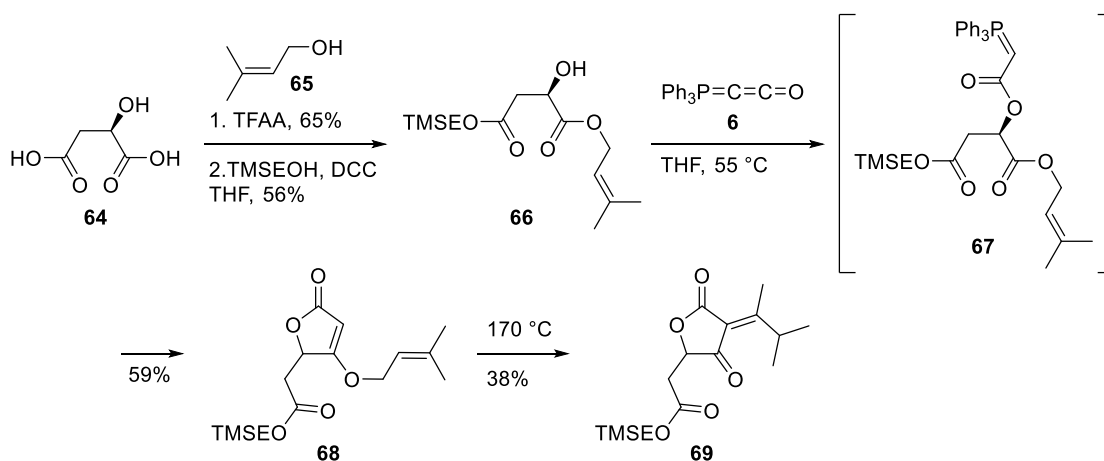
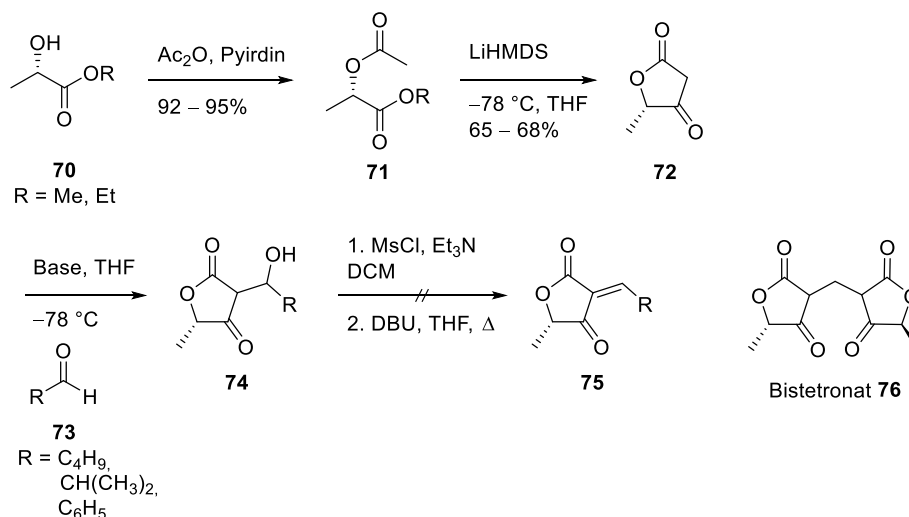


Abbildung 17: Synthese über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion.

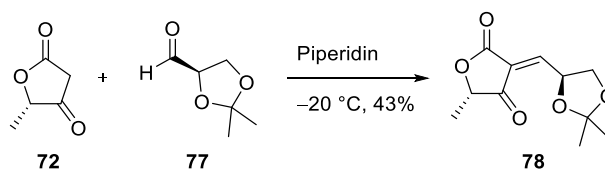
Ebenfalls wurde die Umsetzung der 5-Methyltetronsäure (**72**) in einer Aldolreaktion getestet (siehe Abbildung 18, Seite 13), doch die Eliminierung des Alkohols über die Bildung des Mesylats führte nicht zum gewünschten Produkt. Vielmehr war unter den basischen Bedingungen eine

Retro-KNOEVENAGEL-Reaktion zu verzeichnen, die so freigesetzte Tetransäure addierte an das *exo*-Alkylidenderivat unter Bildung des Bistetronats **76**.



**Abbildung 18:** Aldolreaktion zur Einführung der Doppelbindung.

Eine weitere Synthesestrategie sah eine KNOEVENAGEL-Kondensation vor. Hier kam es in den meisten Fällen ebenfalls zur Bildung von Bis-Addukten. Ist die MICHAEL-Addition der noch unumgesetzten Tetransäure an das Kondensationsprodukt schneller als die KNOEVENAGEL-Kondensation, so kann es zu dieser Nebenreaktion kommen. Jedoch konnte mit einem der verwendeten Aldehyde die Umsetzung zur ungesättigten Tetransäure **78** erreicht werden (siehe Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Synthese der ungesättigten Tetransäure über eine KNOEVENAGEL-Kondensation.

In der Examensarbeit von [REDACTED] wurden weitere Aldehyde und Reaktionsbedingungen für die KNOEVENAGEL-Kondensation getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung von aromatischen Aldehyden am vielversprechendsten ist. Der sterische Anspruch spielte hierbei eine geringere Rolle. Die eigentlich notwendigen Aliphaten lieferten nur unbefriedigende Resultate.

[REDACTED] führte noch weitere, teils erfolgreiche Versuche zur Synthese einer ungesättigten Tetransäure durch, welche hier nicht weiter aufgeführt werden. Die DIELS-ALDER-Reaktion des so erhaltenen Dienophils mit dem DANISHEFSKY-Dien wurde jedoch nicht durchgeführt.

Insgesamt scheiterte die anvisierte Synthese an der schwierigen Zugänglichkeit der *exo*-Alkyldentetronsäurederivate.

## 2. Zielsetzung

Da bisher keine Arbeiten zum Aufbau des Grundgerüsts von Oxaspirodion (**51**) veröffentlicht sind, ist das primäre Ziel dieser Arbeit die Entwicklung einer Strategie zur Synthese des komplexen Spirozentrums. Das Fernziel ist die Totalsynthese von Oxaspirodion. Dieses besitzt vier Stereozentren, dessen relative Konfiguration in der Natur zum Teil variiert. Daher sollte hier zunächst der Grundstein zur Synthese ohne Rücksicht auf die in der Natur vorkommende absolute Konfiguration gelegt werden. Verlaufen die verschiedenen Schritte diastereoselektiv, so kann später über die Variation der Reaktionsbedingungen die gewünschte absolute Konfiguration eingestellt werden.

### 2.1 Retrosynthese

Oxaspirodion (**51**) soll aus dem Isooxaspirodion **79**, welches sich lediglich durch den Platztausch der Cyclohexendoppelbindung und der Ketogruppe auszeichnet, hergestellt werden (siehe Abbildung 20). Der Schlüsselschritt der Synthese ist der Aufbau des Spirozentrums und soll zu dem beschriebenen Isomer **79** führen.

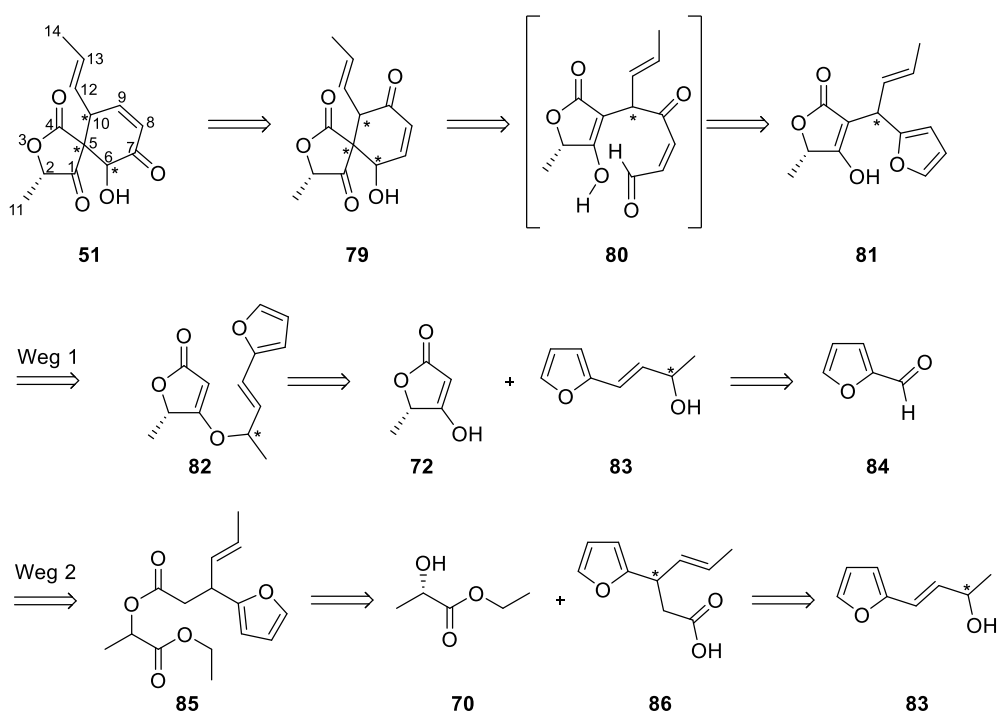


Abbildung 20: Retrosynthese von Oxaspirodion (**51**).

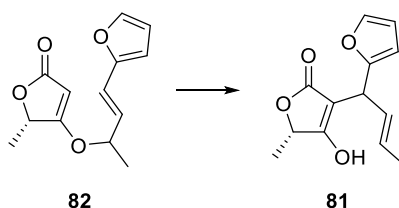
Dieser Ringschluss ist ausgehend von einer Tetronsäure und einem Furanrest geplant. Dabei kann durch die oxidative Ringöffnung des Furanrests ein Aldehyd erhalten werden (siehe **80**), so dass eine Aldol-Reaktion mit dem Enol der Tetronsäure realisiert werden kann. Dafür gilt es zunächst den Schlüsselbaustein **81** aufzubauen.

Dieser soll aus L-Ethyllactat (**70**) und dem Alkohol **83** synthetisiert werden. Hierbei wird durch die L-Milchsäure, entsprechend der „ex-chiral-pool“ Strategie, die Konfiguration an Position C-2 des Oxaspirodions (**51**) geliefert. Für den Aufbau der Tetronsäure ist eine DIECKMANN-Kondensation nötig.<sup>[7]</sup> Ebenfalls müssen die Säure **70** und der Alkohol **83** miteinander über eine Veresterung gekuppelt werden. Letztlich muss eine CLAISEN-Umlagerung<sup>[44]</sup>, zur Darstellung des Alkylrestes in Position C-10, realisiert werden. Die Reihenfolge dieser Schritte ist variabel (siehe Weg 1 und 2 in Abbildung 20, Seite 15), sie wird in Kapitel 2.2 näher betrachtet und diskutiert. Der Alkohol **83** soll schließlich ausgehend von Furfural hergestellt werden.

## 2.2 Syntheseplan

### 2.2.1 Synthese des Schlüsselintermediats **81**

Zur Synthese des Schlüsselmediates **81** sollen die in Abbildung 20 (Seite 15) gezeigten Wege getestet werden. Weg 1 stellt eine konvergente Synthese dar, bei der zunächst der Alkohol **83** und die Tetronsäure **70** synthetisiert und dann gekoppelt werden sollen. Anschließend soll über eine CLAISEN-Umlagerung<sup>[44]</sup> das Intermediat **81** hergestellt werden (siehe Abbildung 21). Die Kapitel 2.2.1.1, 2.2.1.2 und 2.2.1.3 erläutern daher die Syntheserouten 1a bis 1c.



**Abbildung 21:** Aufbau des Schlüsselbausteins **81** über eine CLAISEN-Umlagerung.

Der Syntheseplan 2 wird in Kapitel 2.2.1.4 beschrieben, hier soll eine lineare Strategie befolgt werden, bei der die CLAISEN-Umlagerung in einem früheren Schritt durchgeführt und anschließend die Tetronsäure aufgebaut werden soll.



## 2.2.1.1 Syntheseplan 1a

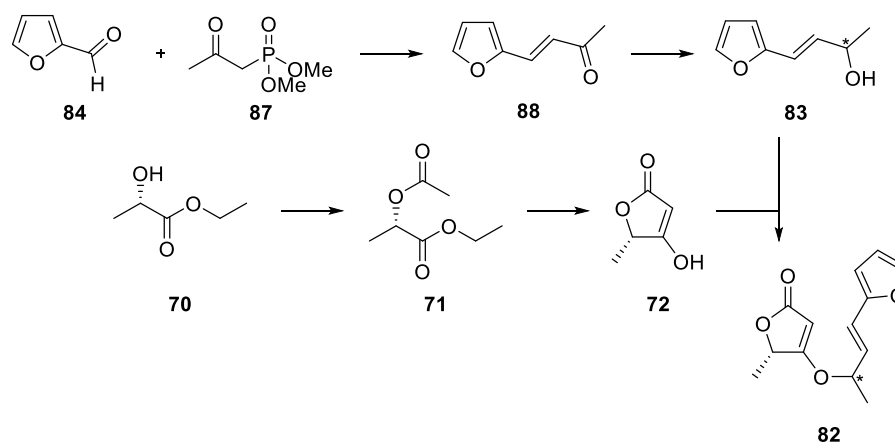


Abbildung 22: Syntheseplan 1a: Direkte Kupplung der Tetransäure **72** mit dem Alkohol **83**.

Die 5-Methyltetronsäure (**72**) kann aus dem Ethylester der L-Milchsäure synthetisiert werden (siehe Abbildung 22). Der Alkohol **83** soll aus Furfural über eine HORNER-Reaktion<sup>[45]</sup> und anschließende Reduktion dargestellt werden. Die Tetransäure kann auch als vinyloge Carbonsäure gesehen werden, und soll so mit dem Alkohol über eine Veresterung gekuppelt werden.

## 2.2.1.2 Syntheseplan 1b

Die Kupplung der Tetransäure **72** kann auch, wenn es in Plan 1a durch den Furanrest zu Nebenreaktionen kommt, zunächst mit einem einfachen Alkohol, wie z. B. 3-Buten-2-ol (**89**) durchgeführt werden (siehe Abbildung 23). Der Furanrest könnte anschließend über eine Ozonolyse der Doppelbindung und anschließender WITTIG-Reaktion<sup>[12]</sup> eingeführt werden.

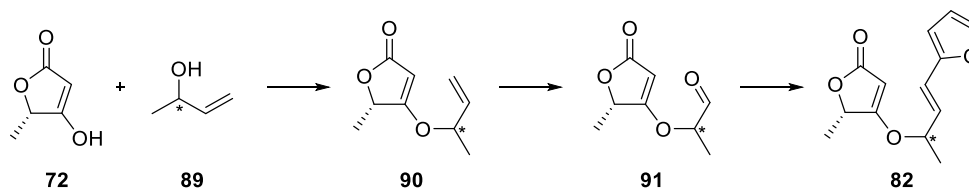
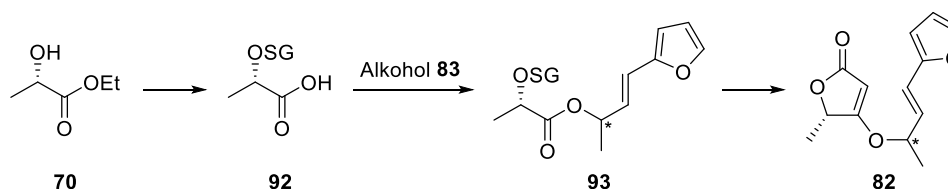


Abbildung 23: Syntheseplan 1b: Kupplung der Tetransäure **72** mit 3-Buten-2-ol (**89**), anschließende Ozonolyse und WITTIG-Reaktion.

### 2.2.1.3 Syntheseplan 1c

Ist die Kupplung der Tetrensäure mit einem Alkohol nicht erfolgreich, ist es ebenfalls möglich, zunächst die L-Milchsäure **70** mit dem Alkohol **83** zu verestern (siehe Abbildung 24).

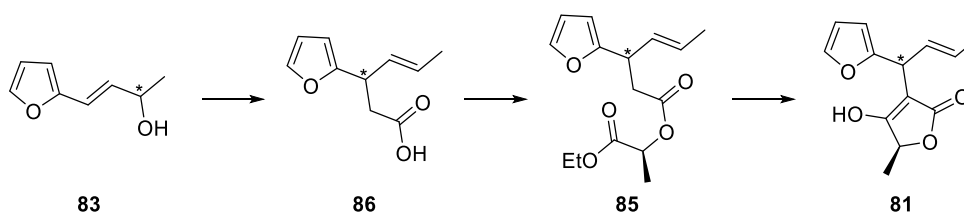


**Abbildung 24:** Syntheseplan 1c: Veresterung des Alkohols **83** mit der L-Milchsäure und anschließende Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion.

Der Aufbau der Tetrensäure kann dann nach Abspaltung der Schutzgruppe durch eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion mit einem Ketenylidenphosphoran verwirklicht werden.<sup>[11]</sup>

### 2.2.1.4 Syntheseplan 2

Ein alternativer Weg zur Synthese des Schlüsselbausteins **81** ist es, die CLAISEN-Umlagerung schon zu Beginn mit dem Allylalkohol **83** durchzuführen (siehe Abbildung 25). Dadurch wird die Carbonsäure **86** erhalten, welche durch Veresterung mit der L-Milchsäure und anschließende DIECKMANN-Kondensation zur Tetrensäure und somit dem gewünschten Baustein **81** umgesetzt werden kann.



**Abbildung 25:** Syntheseplan 2: CLAISEN-Umlagerung des Alkohols **83**, Veresterung mit der L-Milchsäure und DIECKMANN-Kondensation.

## 2.2.2 Aufbau des Spirozenters

Der Aufbau des Spirozenters soll, wie schon im Kapitel 2.1 erläutert, über eine Aldol-Reaktion verwirklicht werden. Hierfür muss zunächst der Furanrest des Schlüsselintermediats **81** oxidativ

zum Aldehyd geöffnet werden (siehe Abbildung 26). Es ist anzunehmen, dass dieser Aldehyd direkt vom Enol der Tetronsäure angegriffen wird und zum Isooxaspirodion (**79**) reagiert.

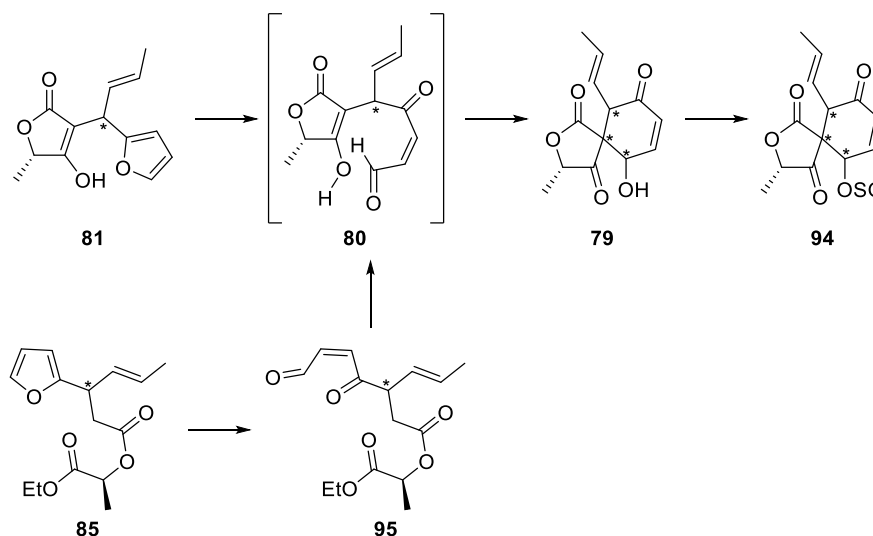


Abbildung 26: Aufbau des Spirozentriums.

Ist diese Route nicht zielführend, kann auch vom Milchsäureester **85** ausgehend zunächst der Furanrest aktiviert werden und anschließend die Cyclisierung zur Tetronsäure durchgeführt werden. Die Reihenfolge dieser Schritte gilt es zu testen.

Um die Retro-Aldol-Reaktion zu unterdrücken, ist es anschließend wichtig, eine geeignete Schutzgruppe für den Alkohol in  $\alpha$ -Stellung zum Spirozentrum zu finden.

### 2.2.3 Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons

Zuletzt muss das Enon im geschützten Isooxaspirodion **94** isomerisiert werden. Wichtig dabei ist, dass sowohl die Tetronsäure, als auch die Seitenkette und der geschützte Alkohol unangetastet bleiben. Hierfür gibt es mehrere Möglichkeiten, welche in Abbildung 27 (Seite 20) aufgeführt sind.

Möglichkeit **A** ist die Reduktion des Ketons **94** zu einem Allylalkohol **96** und anschließende Allylinversion, z. B. über eine TSUJI-TROST-Reaktion.<sup>[46]</sup> Das resultierende allylinvertierte Allylacetat wäre durch eine Hydrolyse mit nachfolgender Oxidation in das Produkt **100** zu überführen.

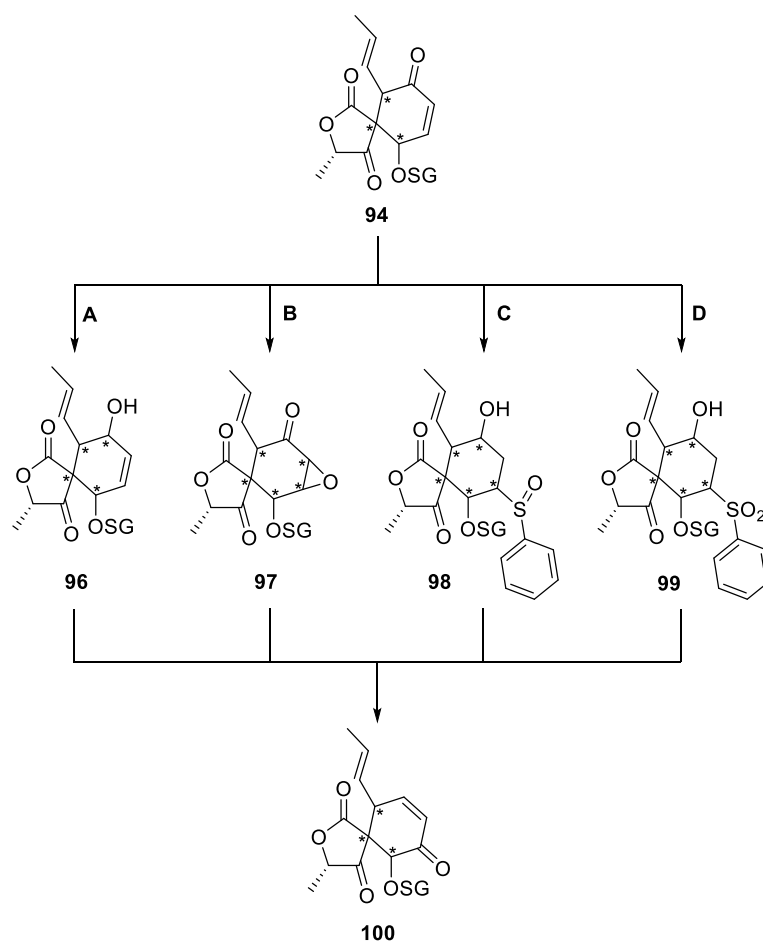


Abbildung 27: Möglichkeiten zur Isomerisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **94**.

Die nukleophile SCHEFFER-WEITZ-Epoxidierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons und eine anschließende WHARTON-Olefinierung stellen eine alternative Syntheseroute (Möglichkeit **B**) dar.<sup>[47]</sup>

In Strategie **C** und **D** soll ein Thiophenol am MICHAEL-System angreifen, anschließend wird das Keton zum Alkohol reduziert, um in einem späteren Schritt eliminiert zu werden. Die Herausforderung ist nun, den Sauerstoff an C-7 einzuführen. Hierfür kann der Thioether zum Sulfoxid **98** oxidiert werden und in einer PUMMERER-Umlagerung zum Keton umgesetzt werden (Möglichkeit **C**).<sup>[48]</sup> Alternativ ist die Oxidation zum Sulfon **99** möglich, so dass das Keton durch eine DAVIS-Hydroxylierung eingeführt werden kann (Möglichkeit **D**).<sup>[49]</sup>

Der finale Schritt in den beschriebenen Synthesepänen wäre letztlich die Abspaltung der Schutzgruppe.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Synthese der (S)-5-Methyltetronsäure (72)

Die Synthese des Schlüsselbausteins **82** sollte zunächst über die direkte Kupplung der Tetronsäure **72** mit dem Alkohol **83** verwirklicht werden. Dafür wurde die Tetronsäure in zwei Stufen ausgehend von L-Ethyllactat (**70**) hergestellt (siehe Abbildung 28).

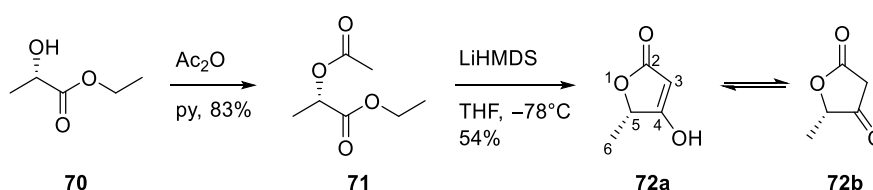


Abbildung 28: Synthese der Methyltetronsäure **72**.

Zuerst wurde die Hydroxyfunktion des Milchsäureesters acetyliert. Anschließend wurde in einer DIECKMANN-Kondensation<sup>[7]</sup> mittels LiHMDS in  $\alpha$ -Position des Acetylrests deprotoniert, so dass es zu einem Ringschluss mit anschließender Kondensation kam. Die Tetronsäure **72** liegt im Gleichgewicht zwischen Enol- und Ketoform vor.

### 3.2 Synthese von (E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)

#### 3.2.1 Synthese von (E)-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (88)

Zur Synthese des Butenons **88** musste zunächst das Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**87**) hergestellt werden. Dieses kann in einer MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion ausgehend von Chloraceton mit Trimethylphosphit und Kaliumiodid gewonnen werden (siehe Abbildung 29).<sup>[50]</sup>

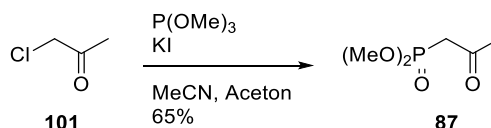


Abbildung 29: Synthese von Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**87**).<sup>[51]</sup>

Die Olefinierung sollte, um eine *E*-Selektivität zu erhalten, durch eine HORNER-Reaktion realisiert werden (siehe Abbildung 30).<sup>[45]</sup> Durch die elektronenziehende Carbonylgruppe ist der Kohlenstoff in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphor *C-H*-Acide und kann deprotoniert werden und somit das Furfural (**84**) angreifen. Es wird ein Vierring-Übergangszustand gebildet, bei dem sich die großen Substituenten in *trans*-Stellung zueinander ausrichten. Daher wird bevorzugt das *E*-Olefin gebildet.<sup>[52]</sup>

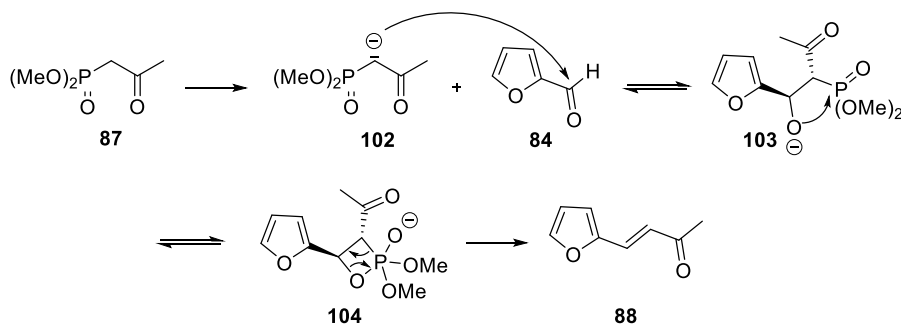


Abbildung 30: Mechanismus der HORNER-Reaktion.

Zunächst wurde die Umsetzung mit Bariumhydroxid in Tetrahydrofuran (THF) versucht (siehe Abbildung 31).<sup>[53]</sup>

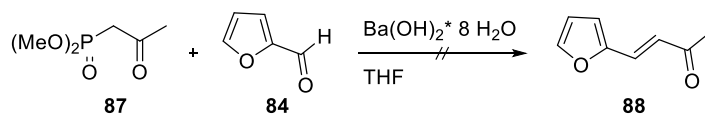


Abbildung 31: HORNER-Olefinierung mit Bariumhydroxid.

Dafür wurde das Bariumhydroxid im Hochvakuum für 2 Stunden auf 140 °C geheizt und anschließend mit den Edukten in THF<sup>[54]</sup>, THF mit 2% Wasser<sup>[55]</sup> oder in Dioxan mit 2% Wasser<sup>[56]</sup> versetzt. Es konnten jedoch, auch nach Rühren bei Raumtemperatur für mehrere Tage oder beim Erhitzen auf 70 °C, jeweils nur die Edukte reisoliert werden.

Daraufhin wurde die Reaktion unter MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen getestet.<sup>[57]</sup> Durch die Zugabe von Lithiumchlorid wird aus dem Phosphonat **87** ein Chelat-Komplex **105** gebildet (siehe Abbildung 32), wodurch die Acidität in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe stark erhöht ist.

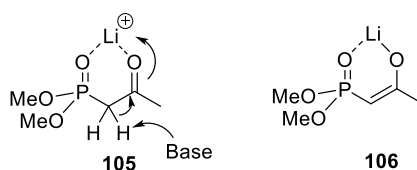


Abbildung 32: Komplexierung des Phosphonats **87** mit Lithiumchlorid.

Dadurch ist die Reaktion zum deprotonierten Lithium-Ketophosphonat **106** schon mit relativ schwachen Basen wie Diisopropylethylamin (DIPEA) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) möglich und stellt somit eine sehr milde Reaktionsvariante dar (siehe Abbildung 33).

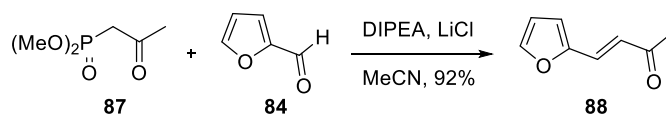


Abbildung 33: HORNER-Olefinierung mit DIPEA und Lithiumchlorid nach MASAMUNE-ROUSH.

Die Reaktion wurde in Acetonitril bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wurden  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gemessen, da der Retentionsfaktor bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle von Furfural (**84**) und dem Produkt **88** identisch war. So konnte das Keton **88** mit 92% Ausbeute und einer vollständigen *E*-Selektivität erhalten werden.

## 3.2.2 Reduktion zu (E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)

### 3.2.2.1 Racemische Reduktion

Der Alkohol rac-**83** wurde zunächst racemisch mit Natriumborhydrid in Methanol synthetisiert (siehe Abbildung 34).<sup>[58]</sup>

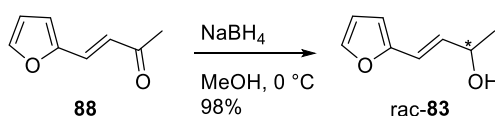


Abbildung 34: Racemische Reduktion zum Alkohol rac-83.

### 3.2.2.2 COREY-BAKSHI-SHIBATA Reduktion

Die von COREY, BAKSHI und SHIBATA entwickelte CBS-Reduktion kann zur stereoselektiven Reduktion von Ketonen zu Alkoholen sowie  $\alpha,\beta$ -Enonen zu Allylalkoholen eingesetzt werden.<sup>[59]</sup> Hierfür wurde zunächst das CBS-Reagenz **112** in fünf Stufen über eine literaturbekannte Synthese ausgehend von (*S*)-Prolin (**107**) hergestellt (siehe Abbildung 35, Seite 24).<sup>[59]</sup> Zunächst wurde das Amin als Carbamat **108** geschützt. Die Carbonsäure wurde dann verestert und in einer GRIGNARD-Reaktion<sup>[60]</sup> zum Diphenylmethanol **110** umgesetzt. Nach dem Entschützen desamins wurde der

reaktive Katalysator **112** durch die Reaktion mit Trimethylboroxin unter wasserentziehenden Bedingungen gewonnen.

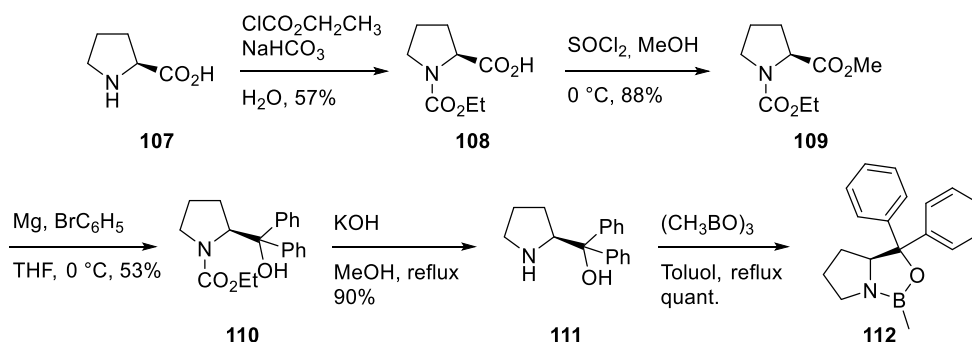


Abbildung 35: Synthese des CBS-Katalysators **112**.

Für die Reaktion wurde nun das enantiomerenreine Oxazaborolidin **112** in katalytischen Mengen und Boran als stöchiometrisches Reduktionsmittel eingesetzt (siehe Abbildung 36). Das Boran koordiniert zunächst reversibel an den Stickstoff (**113**). Dadurch wird der nukleophile Angriff des Ketons an das Bor-Atom des Katalysators ermöglicht und es kann sich ein bootsförmiger Übergangszustand bilden. Dabei lagert sich das Carbonylzentrum so an, dass der größere Rest von den Phenylresten des Reagenzes abgewandt ist.

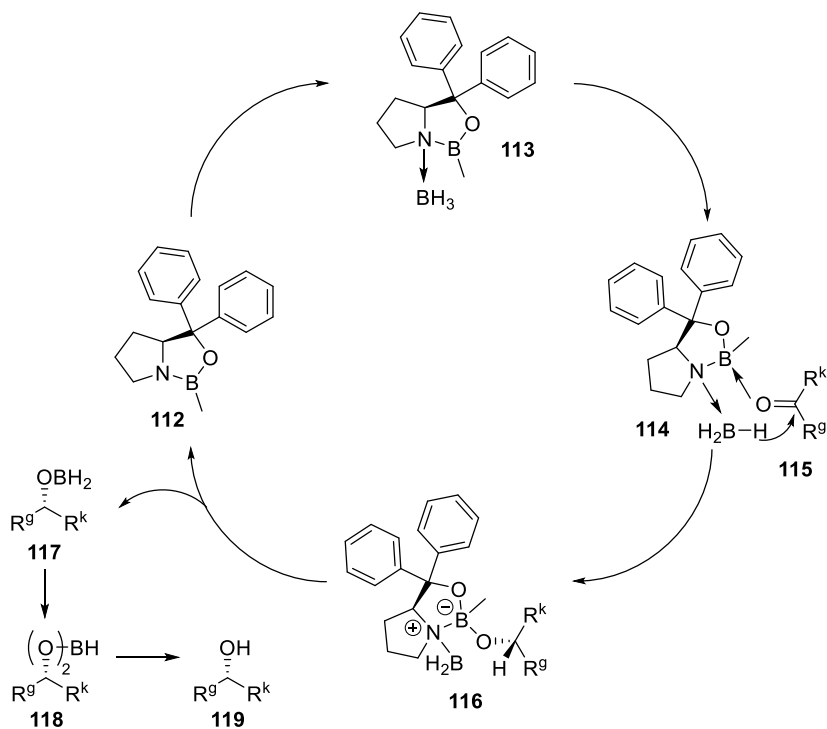


Abbildung 36: Mechanismus der CBS-Reduktion.



Der Hydridtransfer vom Boran auf den Carbonylkohlenstoff erfolgt dann nur von der Vorderseite, die Reaktion verläuft also diastereoselektiv. Schließlich spaltet sich das Borinat **117** ab, disproportioniert und es kann Boran sowie das Produkt **119** gewonnen werden.<sup>[59a]</sup>

Durch die Variation der Gruppe am Boran sowie den Tausch der Phenylreste z. B. gegen Naphthylreste kann die Selektivität beeinflusst werden. Ebenfalls können Catecholboran oder andere Reduktionsmittel statt Boran verwendet werden, um die Diastereoselektivität der Reduktion zu erhöhen.

Die Reaktion wurde zunächst mit Catecholboran (**120**) und dem CBS-Reagenz versucht (siehe Abbildung 37).<sup>[61]</sup>

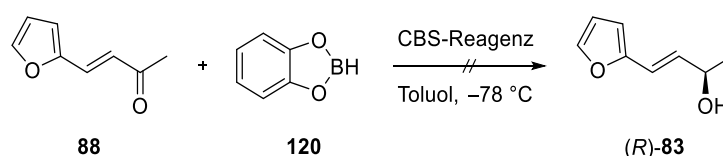
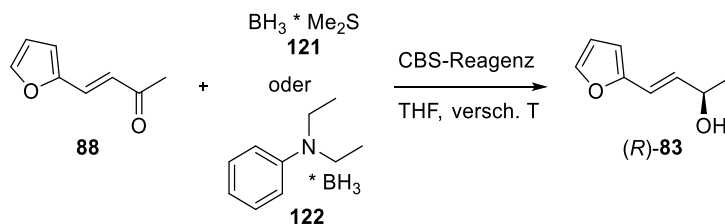


Abbildung 37: CBS-Reduktion mit Catecholboran.

Jedoch konnte hierbei kein Umsatz, auch nicht beim Erhöhen der Temperatur bis auf Raumtemperatur, erreicht werden.

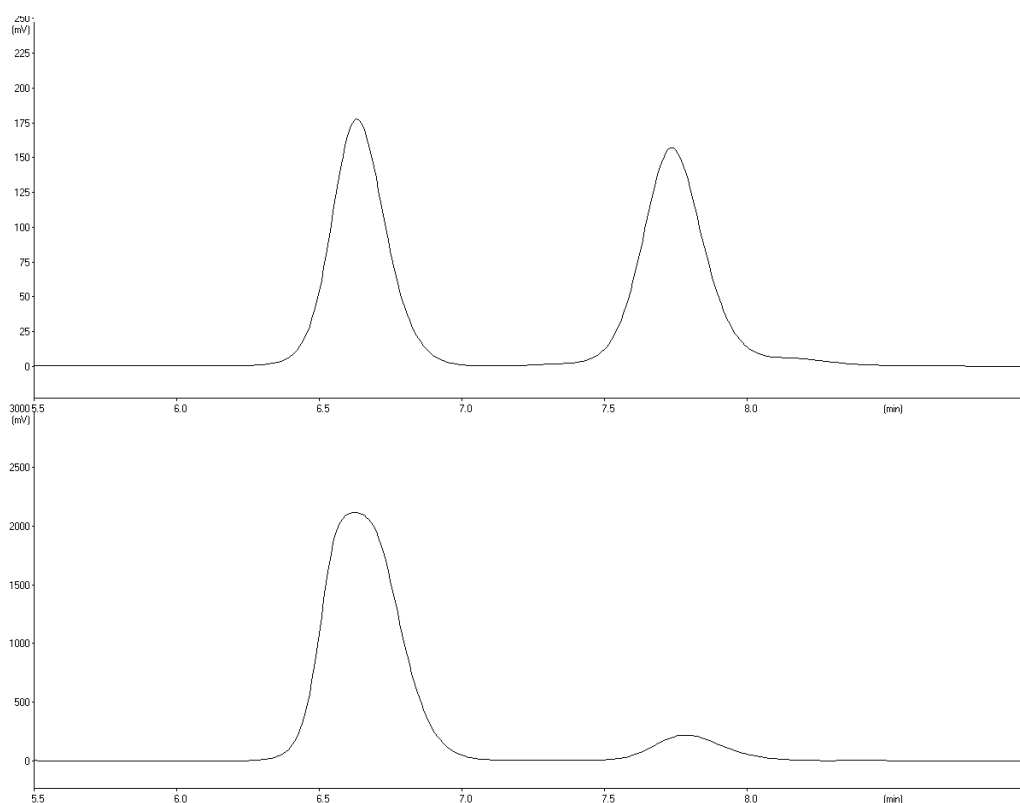
Daher wurden nun Versuche mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex (BMS) und dem Boran-Diethylanilin-Komplex (BEA) bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (siehe Tabelle 1, Seite 26).<sup>[59f]</sup>

Der Umsatz war vor allem bei niedrigen Temperaturen, auch nach langen Reaktionszeiten, sehr gering, was auf eine niedrige Reaktionsgeschwindigkeit zurückzuführen sein könnte. Dabei wäre jedoch eine höhere Stereoselektivität zu erwarten, was hier nicht der Fall war. Die Selektivität wurde stattdessen gleichzeitig mit dem Umsatz bei steigender Temperatur höher. Der höchste Enantiomerenüberschuss von 83% konnte bei Raumtemperatur mit BEA als Reduktionsmittel erreicht werden.

**Tabelle 1:** CBS-Reduktion mit BMS und BEA als Reduktionsmittel.

Ansatz	Reagenz	Temperatur	Zeit	Umsatz	ee
1	BMS, 1.2 eq	-60 °C	6 d	3:1 (E/P)	10%
2	BEA, 0.7 eq	-60 °C	4 d	9:1 (E/P)	5%
3	BMS, 1.0 eq	-40 °C	6 d	4:1 (E/P)	4%
4	BEA, 0.7 eq	-40 °C	6 d	30:1 (E/P)	5%
5	BMS, 1.0 eq	-20 °C	26 h	100%	53%
6	BEA, 1.0 eq	-20 °C	24 h	100%	74%
7	BMS, 1.0 eq	0 °C	3.5 h	100%	60%
8	BEA, 1.0 eq	0 °C	22 h	100%	61%
9	BMS, 1.0 eq	RT	1.5 h	100%	75%
<b>10</b>	<b>BEA, 1.0 eq</b>	<b>RT</b>	<b>1.5 h</b>	<b>100%</b>	<b>83%</b>

Die Bestimmung des ee-Werts wurde mittels analytischer, chiraler HPLC (Whelk-O<sup>®</sup>-1-(*S,S*) Säule, siehe Kapitel 5.1.3.3) durchgeführt. In Abbildung 38 (Seite 27) sind die Chromatogramme des racemischen Alkohols rac-**83** sowie des enantiomeren-angereicherten Alkohols (*R*)-**83** (Ansatz 10, Tabelle 1) dargestellt. Durch Integration der Signale konnte somit ein Enantiomerenverhältnis von 91.5:8.5 und ein Enantiomerenüberschuss von 83% bestimmt werden.



**Abbildung 38:** UV-Chromatogramme der chiralen HPLC Trennung. Oben: Racemat. Unten: Ansatz 10 mit einem Enantiomerenverhältnis von 91.5:8.5 (83% ee).

Oxaspirodion (**51**) wurde als eine Mischung von mehreren Diastereomeren isoliert, daher ist das Interesse groß, einzelne Vertreter gezielt zu synthetisieren und zu vergleichen. Folglich wurde der Alkohol im weiteren Verlauf dieser Doktorarbeit stets racemisch hergestellt und die beiden Enantiomere mittels präparativer, chiraler HPLC voneinander getrennt. So können beide Konfigurationen des Oxaspirodions (**51**) an C-10 unabhängig voneinander synthetisiert werden.

### 3.2.2.3 MOSHER-Analyse von (E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)

Da es in der Literatur keine Angaben zu absoluter Konfiguration und Drehwert des Alkohols **83** gab, wurde die Konfiguration mittels MOSHER-Analyse untersucht.<sup>[62]</sup> Hierbei wird der Alkohol kovalent über eine Veresterung an (*R*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)-phenylessigsäure (**123**) ((*R*)-Moshersäure, (*R*)-MTPA) gebunden (siehe Abbildung 39, Seite 28). Somit werden aus den Enantiomeren Diastereomere, deren <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unterschiedlich sind und verglichen werden können.

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

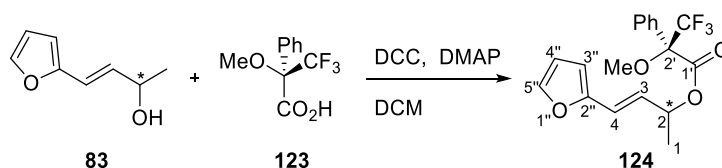


Abbildung 39: STEGLICH-Veresterung<sup>[63]</sup> des Alkohols **83** mit der (*R*)-Mosher'säure **123**.

Es wurden sowohl der enantiomerenangereicherte (hier 58% ee) als auch der racemische Alkohol mit (*R*)-MTPA verestert (Vorschrift siehe Kapitel 5.2.2.4) und NMR-Spektren aufgenommen (siehe Abbildung 40).

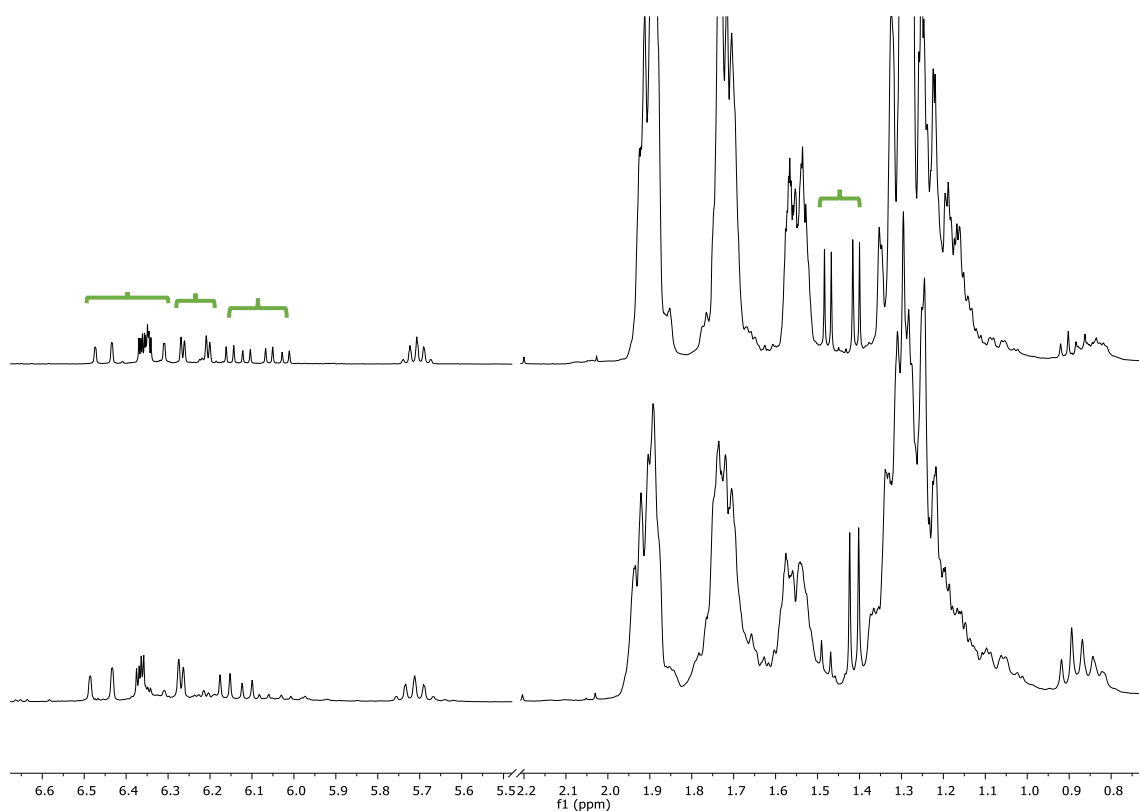


Abbildung 40: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Mosheresters des racemischen Alkohols **124** (oben) und des enantiomerenangereicherten Mosherester (*2R,2'R*)-**124** (unten). Die entscheidenden Signale sind grün markiert.

Theoretisch ist es nötig, die Ester des enantiomerenreinen Alkohols der (*R*)- und der (*S*)-Mosher'säure zu vergleichen. Da der (*S*)-MTPA-Ester jedoch enantiomer zu (*2S,2'R*)-**124** ist, sind die NMR-Spektren identisch. Somit sind im Spektrum des (*R*)-Mosheresters des racemischen Alkohols der (*R*)-MTPA-Ester und der (*S*)-MTPA-Ester des (*R*)-Alkohols zu sehen. Die relativen Verschiebungen der Signale zueinander sind nun für die beiden am Alkohol gebundenen Substituenten entweder positiv oder negativ (siehe Abbildung 40 und Abbildung 41, Seite 29).

Dies liegt an den unterschiedlichen geometrischen Anordnungen der beiden Diastereomere bei den dargestellten Vorzugskonformationen.

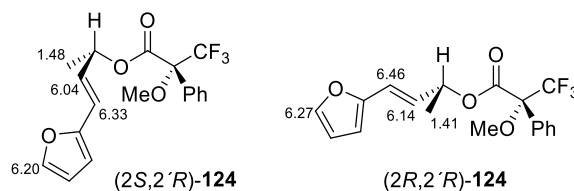


Abbildung 41: Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **124** (in ppm).

Es wurde empirisch gefunden, dass durch die Nachbarschaft zum Aromaten die Verschiebungen zu niedrigeren ppm-Werten stattfindet.<sup>[62b]</sup> Daraus lässt sich schließen, dass die Methylgruppe in räumlicher Nähe zum Phenylring steht. Die Signale des Vinylsubstituenten sind in den Tieffeldbereich verschoben, er liegt somit in Nachbarschaft zu der Methoxygruppe. Diese Ergebnisse deuten auf eine (*R*)-Konfiguration des Stereozentrums hin.

### 3.3 Syntheseplan 1a

Wie in Kapitel 2.2.1.1 beschrieben, sollte die Synthese des Schlüsselintermediats **82** zuerst über die direkte Kupplung der Tetronsäure **72** mit dem Alkohol **83** durchgeführt werden (siehe Abbildung 42). Im Folgenden werden die durchgeführten Versuche beschrieben.

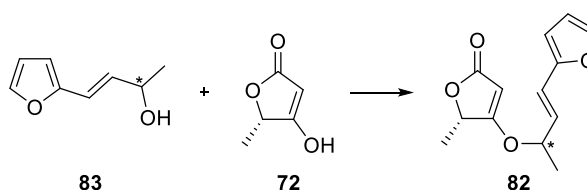


Abbildung 42: Kupplung des Alkohols **83** mit der Tetronsäure **72**.

#### 3.3.1 Versuche zur STEGLICH-Veresterung

Zunächst wurde die Kupplung der beiden Bausteine **72** und rac-**83** über eine STEGLICH-Veresterung versucht (siehe Abbildung 43, Seite 30).<sup>[63]</sup> Hierbei wird eine Säure **125** mit Dicyclohexyl-carbodiimid (**126**) (DCC) zum *O*-Acyliso-harnstoff **127** umgesetzt. Um die Reaktivität des Carbonyls weiter zu steigern, wird 4-(Dimethylamino)-pyridin (**128**) (DMAP) zugegeben und das *N*-Acylpyridiniumion **130** gebildet.

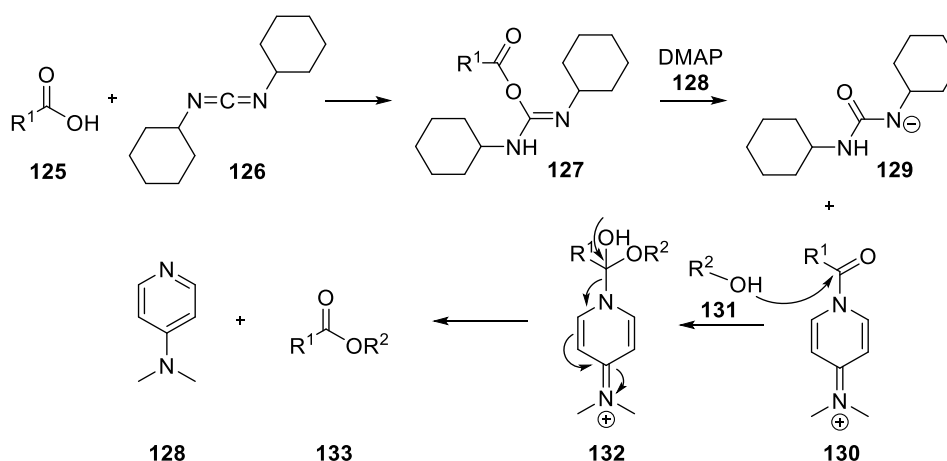


Abbildung 43: Mechanismus der STEGLICH-Veresterung.

Dieses reagiert nun mit einem Alkohol **131** unter Bildung des Esters **133** und Rückgewinnung von DMAP, welches somit nur in katalytischen Mengen benötigt wird. Der Vorteil dieser Veresterung gegenüber herkömmlichen Reaktionsführungen mit DCC als Kupplungsreagenz ist eine kürzere Reaktionszeit aufgrund der gesteigerten Reaktivität und damit die Vermeidung von Nebenprodukten wie dem *N*-Acylharnstoff.

Da die Tetrensäure **72** eine vinyloge Carbonsäure darstellt, wurden diese Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit dem Alkohol *rac*-**83** versucht (siehe Abbildung 44). Mit 1.1 Äquivalenten DCC und 0.1 Äquivalenten DMAP konnte nach 2 Tagen kein Umsatz festgestellt werden. Auch mit 0.4 Äquivalenten DMAP konnten lediglich die Edukte zurückgewonnen werden.

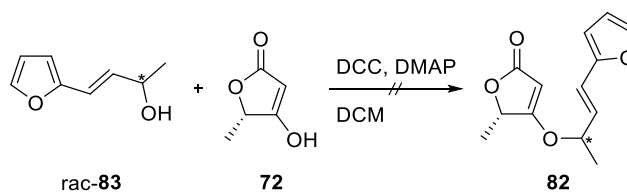


Abbildung 44: STEGLICH-Veresterung des Alkohols *rac*-**83** mit der Tetrensäure **72**.

### 3.3.2 Versuche zur *O*-Alkylierung nach PAINTNER

Alternativ wurde die Kupplung nach einer Vorschrift von PAINTNER versucht.<sup>[64]</sup> Die Tetrensäure **72** wird hier zunächst mit DIPEA, Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt, um das Oxyphosphoniumsalz **134** zu bilden (siehe Abbildung 45,

Seite 31). Nach der Zugabe eines Alkohols und DIPEA kann die alkylierte Tetronsäure **135** erhalten werden.

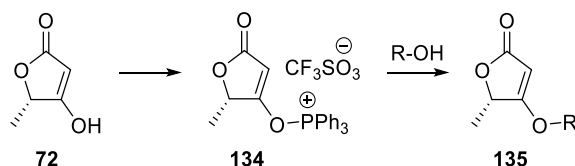


Abbildung 45: O-Alkylierung nach PAINTNER.

Diese Reaktionsführung wurde, wie in Abbildung 46 beschrieben, versucht, jedoch färbte sich die Reaktionslösung bei der Zugabe des Alkohols stets dunkelrot/schwarz. Nach der Aufarbeitung konnten weder Edukte noch Produkt isoliert werden. Daher wurde vermutet, dass der Alkohol bei der Zugabe zur Reaktionsmischung eliminiert wurde.

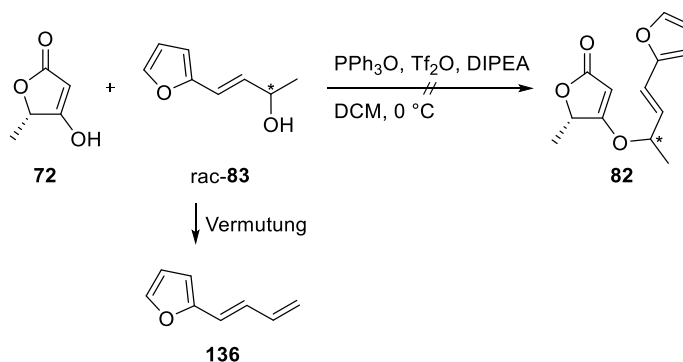


Abbildung 46: O-Alkylierung nach PAINTNER mit dem Alkohol rac-83.

Um die Reaktionsführung zu testen, wurde die Umsetzung mit Allylalkohol (**137**) versucht, da es hier zu keiner Eliminierung kommen kann (siehe Abbildung 47).

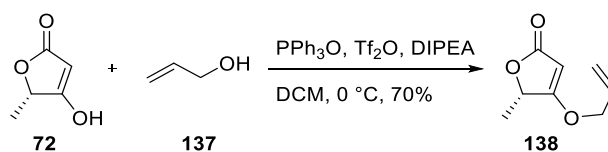
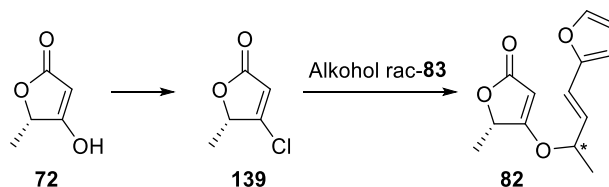


Abbildung 47: O-Allylierung nach PAINTNER mit Allylalkohol.

Hierbei konnte das gewünschte Produkt **138** mit 70% Ausbeute isoliert werden. Da die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung des Alkohols **83** identisch waren, ist davon auszugehen, dass es, wahrscheinlich durch den elektronenreichen Furanrest, ausschließlich zu ungewünschten Nebenreaktionen kommt.

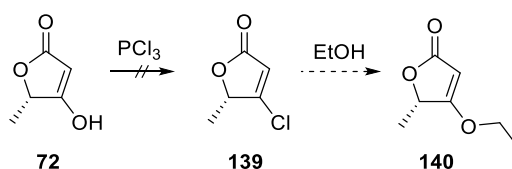
### 3.3.3 Versuche zur Kupplung über ein Säurechlorid

Weiterhin wurde versucht, durch Umwandlung der Tetrensäure in ein Säurechlorid, eine Veresterung mit dem Alkohol rac-**83** zu erzielen (siehe Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Kupplung über die Bildung des Säurechlorids **139** aus der Tetrensäure **72**.

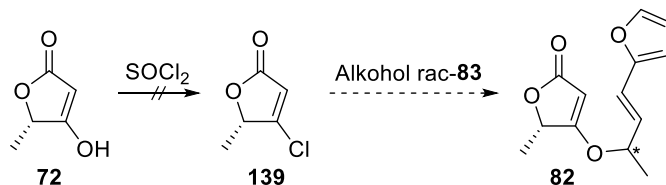
Bei der Reaktion mit Phosphortrichlorid konnte kein Säurechlorid isoliert werden (siehe Abbildung 49).<sup>[65]</sup>



**Abbildung 49:** Umsetzung mit Phosphortrichlorid.

Die Reaktion wurde erneut versucht, durch die Zugabe von Ethanol sollte nun der Ethylester der Tetrensäure **140** erhalten werden (siehe Abbildung 49). Doch nach der Aufarbeitung konnte weder das gewünschte Produkt, noch das Edukt gefunden werden.

Auch die Reaktion mit Thionylchlorid<sup>[66]</sup> und direkte Umsetzung mit dem Alkohol rac-**83** führte nicht zum gewünschten Produkt, es konnte lediglich der unumgesetzte Alkohol rac-**83** isoliert werden (siehe Abbildung 50).



**Abbildung 50:** Reaktion mit Thionylchlorid und direkte Umsetzung mit dem Alkohol rac-**83**.

Um auszuschließen, dass die Reaktion des Alkohols mit einem Säurechlorid das Problem dieser Reaktion war, wurde die Umsetzung mit Acetylchlorid als Modell versucht (siehe Abbildung 51, Seite 33).<sup>[67]</sup> Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt **141** in hoher Ausbeute.



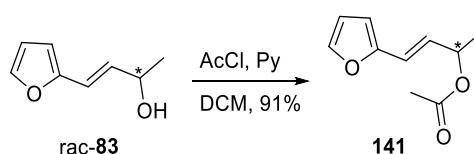


Abbildung 51: Versuch zur Acetylierung des Alkohols rac-83.

Daraus lässt sich schließen, dass die Bildung des Säurechlorids unter keinen der getesteten Bedingungen stattfand.

Die einzigen, in der Literatur beschriebenen, Synthesen von Säurechloriden aus Tetrensäuren werden mit an Position C-3 substituierten Tetrensäuren durchgeführt.<sup>[65,68]</sup> Möglicherweise ist der Substituent an dieser Position für eine erfolgreiche Chlorierung notwendig, da ansonsten diese nukleophile Position mit einem Säurechlorid intermolekular Bis-Addukte bilden kann.

### 3.3.4 Versuche zur Palladium-katalysierten C-Allylierung

Eine letzte Variante, welche die direkte Kupplung der beiden Bausteine ermöglichen sollte, war die C-Allylierung mittels Palladium-Katalyse (siehe Abbildung 52).<sup>[69]</sup> Dies sollte aufgrund der C-H-Acidität an Position C-3 der Tetrensäure möglich sein, welches dann als Nukleophil das zuvor gebildete Allylkation angreifen kann (Mechanismus siehe Abbildung 90, Kapitel 3.8.1, Seite 65). Der Vorteil hierbei ist, dass eine CLAISEN-Umlagerung nicht mehr nötig wäre, da schon der Schlüsselbaustein **81** erhalten werden würde.

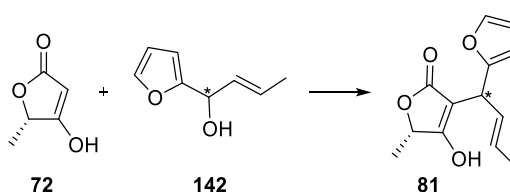


Abbildung 52: Palladium-katalysierte C-Allylierung der Tetrensäure **72**.

Zunächst wurde der Alkohol **142** ausgehend von Furan (**143**) und Crotonaldehyd (**144**) synthetisiert (siehe Abbildung 53).<sup>[70]</sup>

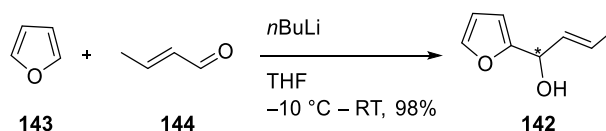
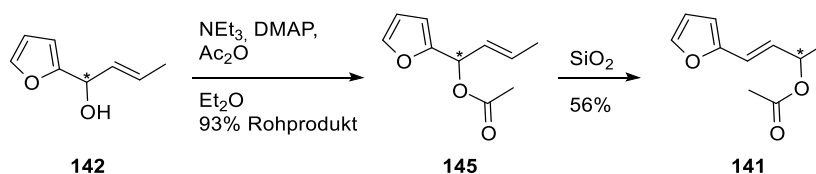


Abbildung 53: Synthese von (2-Furyl)-2-butenol (**142**).

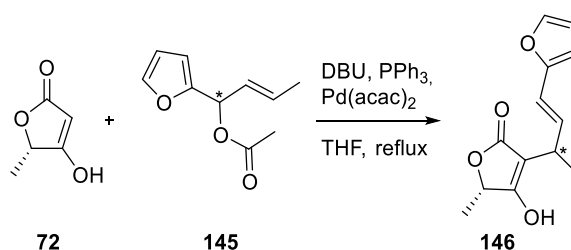
Für die Allylierung war es nun wichtig, den Alkohol **142** in eine geeignete Abgangsgruppe zu überführen, daher wurde zunächst die Acetylierung versucht (siehe Abbildung 54).



**Abbildung 54:** Acetylierung des Allylalkohols **142** und Umlagerung zum Acetat **141**.

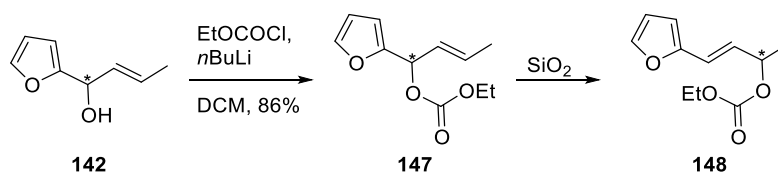
Diese lieferte 93% des Rohprodukts, jedoch wurde bei der säulenchromatographischen Aufreinigung des Produkts festgestellt, dass es zur Umlagerung neigt. Daher wurde für die Palladium-katalysierte Allylierung das Rohprodukt, welches eine hohe Reinheit aufwies, verwendet.

Die Tetronsäure **72** wurde zunächst mit DBU versetzt, nach kurzer Zeit wurden  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ , dann Triphenylphosphin und letztlich das Acetat **145** zugegeben (siehe Abbildung 55). Nach 4 Tagen Rühren unter Rückfluss konnte das Regioisomer des gewünschten Kupplungsprodukts **146** in Spuren isoliert werden. Ob die Umlagerung des Acetats **145** unter den Reaktionsbedingungen passierte, oder der nukleophile Angriff der Tetronsäure an der falschen Position des Allylkations stattfand, konnte nicht geklärt werden.



**Abbildung 55:** Palladium-katalysierte C-Allylierung mit dem Acetat **145**.

Da jedoch das unerwünschte Isomer isoliert wurde, wurde nach einer geeigneteren Abgangsgruppe gesucht. Doch auch die Synthese des Ethylcarbonats führte zu einem umgelagerten Produkt **148** (siehe Abbildung 56).<sup>[71]</sup>



**Abbildung 56:** Synthese von (*E*)-Ethyl-(4-(furan-2-yl)-but-3-en-2-yl)-carbonat (**148**).

Nun sollten Abgangsgruppen getestet werden, welche nicht zur ungewünschten Allylverbindung umlagern können. Die Umsetzung zur Methansulfonylgruppe (Mesylgruppe) mit Mesylchlorid und Triethylamin war nicht erfolgreich.<sup>[72]</sup> Ebenso der Versuch, den Alkohol durch Brom zu substituieren, blieb erfolglos. Getestet wurden die Umsetzung mit Acetylbromid<sup>[73]</sup>, sowie mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin<sup>[74]</sup>.

Wahrscheinlich ist, dass die Allylierung auch mit einer geeigneten Abgangsgruppe durch die Ausbildung des Allylkations und den dadurch möglichen Angriff an der ungewünschten Position das falsche Produkt liefern würde, da dieses ein größeres konjugiertes System bildet und somit stabiler ist. Daher wurde nun eine neue Synthesestrategie verfolgt.

## 3.4 Syntheseplan 1b

### 3.4.1 Versuche zur *O*-Alkylierung mit alternativen, sekundären Alkoholen

Da die direkten Kupplungsversuche der Tetronsäure **72** mit dem Alkohol **83** nicht erfolgreich verliefen, wurde nun eine andere Reaktionssequenz versucht. Die Tetronsäure sollte mit alternativen Alkoholen, wie 3-Buten-2-ol (**89**) oder (*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (**153**) umgesetzt werden. Der Furanrest sollte dann über eine Ozonolyse<sup>[75]</sup> mit anschließender WITTIG-Reaktion<sup>[12]</sup> eingeführt werden.

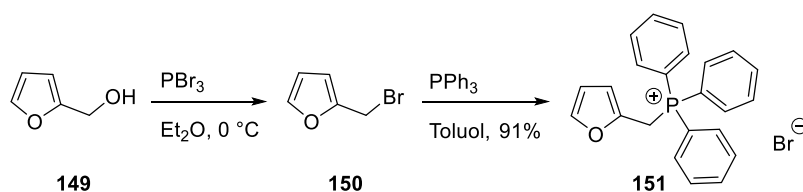


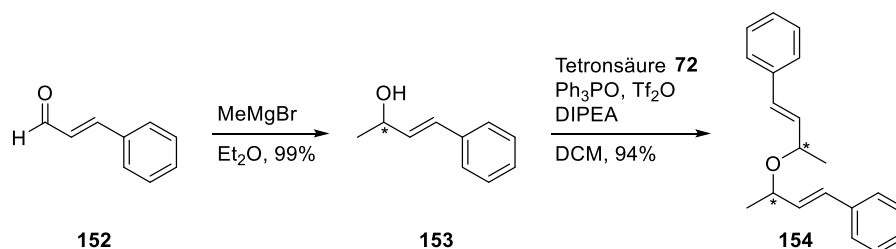
Abbildung 57: Synthese des WITTIG-Salzes **151**.

Das hierfür benötigte WITTIG-Salz wurde aus Furfurylalkohol (**149**) hergestellt (siehe Abbildung 57). Dafür wurde zunächst mit Phosphortribromid bromiert, wobei die Aufarbeitung unter strengem Luftausschluss stattfand. Anschließend wurde mit Triphenylphosphin in Toluol zum Phosphoniumbromid **151** umgesetzt.<sup>[76]</sup>

Als erstes sollte die Umsetzung von (*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (**153**) mit der Tetronsäure **72** versucht werden. Der Allylalkohol wurde ausgehend von Zimtaldehyd (**152**) in einer GRIGNARD-

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Reaktion mit Methylmagnesiumbromid hergestellt (siehe Abbildung 58).<sup>[77]</sup> Die anschließende Allylierung führte jedoch nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt mit der Tetronsäure, sondern zur Kondensation zweier Alkohole zum Ether **154**.



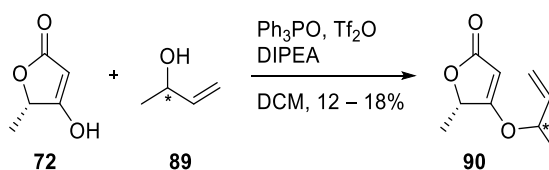
**Abbildung 58:** Synthese von (*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (**153**) und der Versuch zur Allylierung nach PAINTNER.

Auch der Versuch, die Reaktion der beiden Bausteine **72** und **153** unter MITSUNOBU-Bedingungen durchzuführen, lief erfolglos, es konnte lediglich eine untrennbare Mischung undefinierbarer Substanzen isoliert werden.<sup>[78]</sup>

Die Alkylierungsansätze mit 3-Buten-2-ol (**89**) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Hierbei wurden bessere Ergebnisse erhofft, da die Neigung zur Eliminierung des Alkohols für geringer als bei der Umsetzung mit (*E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (**83**) in Kapitel 3.3.2 eingeschätzt wurde.

Es wurden verschiedene Mengen Triphenylphosphin sowie Trifluormethansulfonsäureanhydrid verwendet, doch die Ausbeuten lagen alle in einem niedrigen Bereich von 12 – 18%.

**Tabelle 2:** *O*-Alkylierung nach PAINTNER mit 3-Buten-2-ol (**89**).



Ansatz	PPh <sub>3</sub> O	Tf <sub>2</sub> O	3-Buten-2-ol (68)	DIPEA	Zeit	Ausbeute
1	2 eq.	1 eq.	1.05 eq.	1.2 eq.	4 d	15%
2	2 eq.	1 eq.	1.2 eq.	1.3 eq.	1 d	18%
3	2.1 eq.	1 eq.	1.2 eq.	1.25 eq.	2 d	17%
4	3 eq.	1.5 eq.	1.05 eq.	1.2 eq.	1 d	12%

Wird dies mit der Reaktion des Allylalkohols (**137**) verglichen, so ist die niedrige Ausbeute auf die zusätzliche Methylgruppe zurückzuführen. Der sekundäre Alkohol ist sterisch gehindert und reagiert daher schlechter mit der ebenfalls sekundären Position der Tetronsäure.

Aufgrund der geringen Ausbeute dieser Reaktion wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

### 3.4.2 Versuche zur *O*-Alkylierung mit primären Alkoholen

Um die vorherigen Ergebnisse besser zu verstehen, wurden die Reaktionsbedingungen nach PAINTNER mit einem primären Alkohol, dem (*E*)-3-(Furan-2-yl)-prop-2-en-1-ol (**156**) versucht.

Dieser wurde ausgehend von Furfural (**84**) über eine Adolkondensation mit Acetaldehyd (**155**)<sup>[79]</sup> und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid<sup>[80]</sup> hergestellt (siehe Abbildung 59).

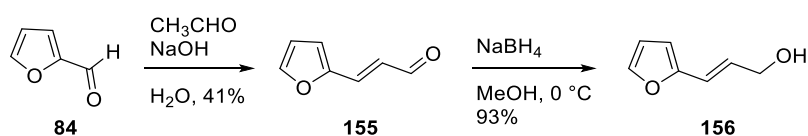


Abbildung 59: Synthese des primären Alkohols **156**.

Doch auch hier führte die Umsetzung unter den von PAINTNER beschriebenen Bedingungen zu einem undefinierbaren Substanzgemisch.

## 3.5 Syntheseplan 1c

In den vorherigen Kapiteln wurde festgestellt, dass die direkte Reaktion eines Alkohols mit der Tetronsäure **72** mit keinem oder nur geringem Umsatz verläuft. Im folgenden Kapitel wird die Strategie beschrieben, den L-Milchsäureethylester **70** zunächst mit dem Alkohol **83** umzuestern um anschließend die Synthese der Tetronsäure durchzuführen (siehe Abbildung 60).

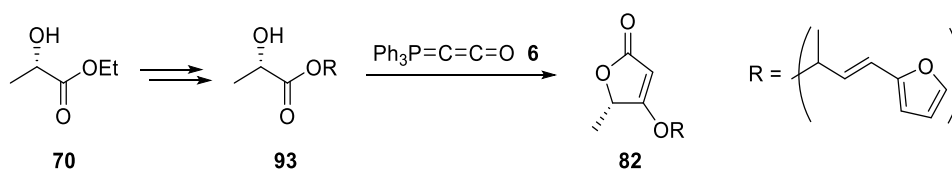


Abbildung 60: Synthese des Milchsäureesters **93** und anschließende Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion mit dem Bestmann-Ylid **6**.

Dies sollte mit dem Bestmann-Ylid **6** über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion stattfinden (siehe Kapitel 1.1.2.2).<sup>[11]</sup> Zur Synthese des Bestmann-Ylids wurden zunächst Bromethylacetat und Triphenylphosphin zum Triphenylphosphoniumbromid (**158**) umgesetzt (siehe Abbildung 61).<sup>[81]</sup> Anschließend kann durch Erhitzen mit Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid (NaHMDS) das Ylid **6** erhalten werden.

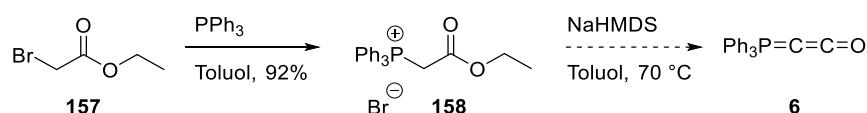


Abbildung 61: Synthese des Bestmann-Ylids **6**, durchgeführt nur bis zum Triphenylphosphoniumbromid **158**.

### 3.5.1 Versuche zur Veresterung des Alkohols **83** mit dem TBS-Lactat **160**

Um die Milchsäure mit dem Alkohol **83** zu verestern, musste zunächst der Alkohol geschützt werden, da das Verseifen von L-Ethyllactat zur freien Säure zur spontanen Polykondensation führen würde.

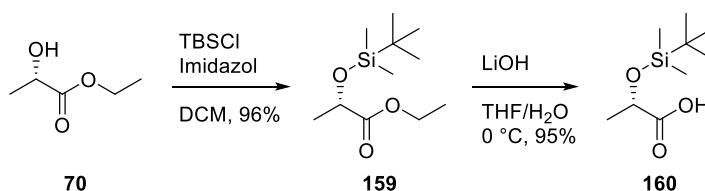


Abbildung 62: Synthese des TBS-Lactats **160**.

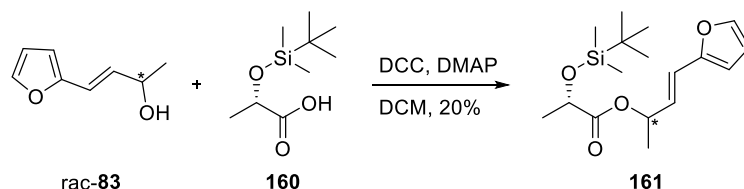
Als Schutzgruppe wurde daher die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (TBS-Gruppe) gewählt (siehe Abbildung 62). Nach dem Schützen mit TBS-Chlorid und Imidazol<sup>[82]</sup> wurde der Ester mit Lithiumhydroxid<sup>[83]</sup> in einem THF/Wasser-Gemisch (1:1) verseift.

Die Veresterung sollte nun unter STEGLICH-Bedingungen stattfinden (siehe Kapitel 3.3.1).<sup>[63]</sup> Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 (Seite 39) dargestellt, teilweise wurde nur der Umsatz der Reaktion im Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Es fällt auf, dass der Umsatz bei allen getesteten Reaktionsbedingungen eher gering ist. Selbst bei 50% Umsatz (Ansatz 3) konnten nur 17% Produkt **161** isoliert werden. Ebenfalls ist anzumerken, dass die Ansätze 3, 4 und 5 trotz gleicher Bedingungen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führten. Die Reaktion ist somit nicht reproduzierbar und mit maximal 20% Ausbeute nicht

zufriedenstellend. Grund hierfür könnte die sterische Hinderung der relativ großen TBS-Gruppe sein.

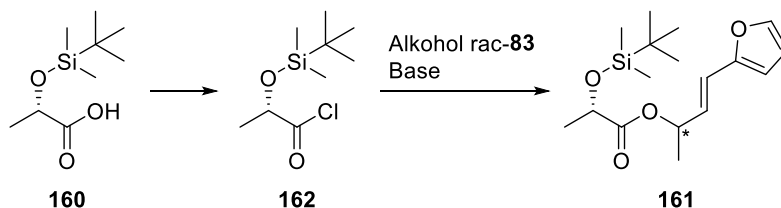
**Tabelle 3:** STEGLICH-Veresterung der Milchsäure **160** mit dem Alkohol **rac-83**.



Ansatz	Alkohol	Säure	DCC	DMAP	Zeit	Ergebnis
<b>1<sup>b</sup></b>	1 eq.	1 eq.	2 eq.	1 eq.	5 d	~25% Umsatz
<b>2</b>	1.5 eq.	1 eq.	1.5 eq. EDCI	0.25 eq.	2 d	kein Produkt
<b>3</b>	1 eq.	2 eq.	2 eq.	1 eq.	9 d	50% Umsatz, 17% Produkt
<b>4<sup>b</sup></b>	1 eq.	2 eq.	2 eq.	1 eq.	14 d	~30% Umsatz
<b>5</b>	1 eq.	2 eq.	2 eq.	1 eq.	6 d	6% Produkt
<b>6</b>	1 eq.	1 eq.	2 eq.	1 eq.	6 d	20% Produkt
<b>7<sup>a,b</sup></b>	1 eq.	2 eq.	2 eq.	1 eq.	15 d	~20% Umsatz

a: DMF (Dimethylformamid) zusätzlich zu DCM als Lösungsmittel. b: Der Umsatz wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Weiter wurde versucht, die Veresterung über die Bildung eines Säurechlorids zu erreichen. Hierfür wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, wobei jeweils erst die Säure mit dem Reagenz versetzt und anschließend der Alkohol zugegeben wurde (siehe Tabelle 4, Seite 40).<sup>[84]</sup> Wenn nicht anders beschrieben, wurden die Reaktionen in Dichlormethan (DCM) und bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 4: Veresterung über das Säurechlorid **162**.

Ansatz	Reagenz	Base	Alkohol	Säure	Zeit	Ergebnis
1 <sup>a</sup>	1.1 eq. (COCl) <sub>2</sub>	1.5 eq. Pyridin	1.25 eq.	1 eq.	7 d	kein Produkt
2	6 eq. SOCl <sub>2</sub>	2 eq. NEt <sub>3</sub>	1 eq.	1 eq.	1 d	kein Produkt
3 <sup>b</sup>	SOCl <sub>2</sub> als LM	1.2 eq. Pyridin	1 eq.	1.2 eq.	1 d	kein Produkt
4 <sup>c</sup>	4 eq. SOCl <sub>2</sub>	2 eq. DMAP	1 eq.	2 eq.	14 d	~10% Umsatz
5 <sup>c,d</sup>	4 eq. SOCl <sub>2</sub>	2 eq. DMAP	1 eq.	2 eq.	6 d	~50% Umsatz

a: Zusätzlich 1 Tropfen DMF. b: Reaktion unter Rückfluß. c: Zusätzlich zu SOCl<sub>2</sub> wurden 5 eq. Pyridin zugegeben. d: Die Reaktion wurde konzentrierter als Ansatz 4 durchgeführt (nur 2/3 der Lösungsmittelmenge).

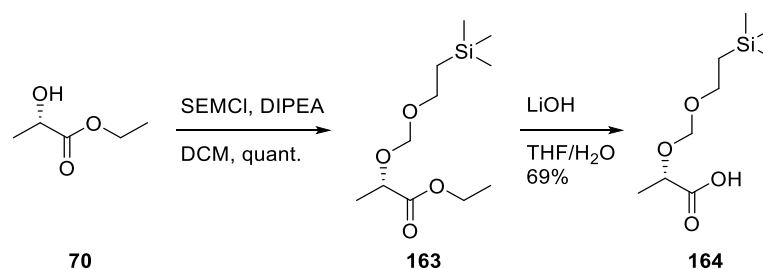
Doch auch hier liefen die Reaktionen nicht zufriedenstellend, weshalb nun eine andere Schutzgruppe getestet werden sollte.

### 3.5.2 Versuche zur Veresterung des Alkohols **83** mit dem SEM-Lactat **164**

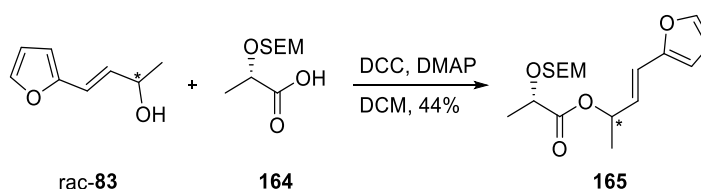
Die unbefriedigenden Ergebnisse der Veresterung mit dem TBS-Lactat könnten sterische Gründe haben. Daher wurde für weitere Versuche die (2-Trimethylsilyl-ethoxy)-methoxy-Schutzgruppe (SEM-Gruppe), welche in direkter Nähe zur Säure wesentlich weniger Platz beansprucht, verwendet.

Zur Schützung des Alkohols mit SEM-Chlorid wurde DIPEA verwendet (siehe Abbildung 63, Seite 41).<sup>[85]</sup> Die Verseifung wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Verseifung des Ethylesters **159** durchgeführt.<sup>[83]</sup>



Abbildung 63: Synthese des SEM-Lactat **164**.

Für die STEGLICH-Veresterung wurden nun verschiedene Bedingungen getestet, wobei immer je 1 Äquivalent Alkohol und 1 Äquivalent DMAP sowie DCM als Lösungsmittel verwendet wurden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: STEGLICH-Veresterung der Milchsäure **164** mit dem Alkohol **rac-83**.

Ansatz	Säure	DCC	Zeit	Ergebnis
1 <sup>a</sup>	1 eq.	2 eq.	5 d	100% Umsatz, Rohprodukt stark verunreinigt
2 <sup>a</sup>	1.2 eq.	1.2 eq.	5 d	~75% Umsatz, Rohprodukt stark verunreinigt
3 <sup>a</sup>	1.2 eq.	2 eq.	1 d	100% Umsatz, 59% stark verunreinigtes Rohprodukt
4	1.5 eq.	1.5 eq.	1 d	36% Produkt
5 <sup>a</sup>	1.5 eq.	2 eq.	6 d	~70% Umsatz
6	2 eq.	2 eq.	4 d	44% Produkt

a: Der Umsatz wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie bestimmt.

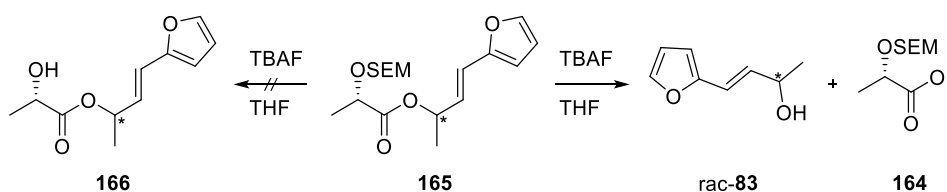
Das beste Ergebnis lieferte Ansatz 6 mit 44% Ausbeute. Prinzipiell ist zu sehen, dass der Umsatz durch mehr DCC- sowie Säurezugabe höher wird.

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Reaktionsbedingungen, ebenso wie die Aufreinigungsmethode waren noch verbesserungswürdig, trotzdem wurde zunächst das Entschützen des SEM-Ethers **165** versucht, um die Synthese weiter voran zu bringen.

Typischerweise werden Silylschutzgruppen durch Fluoridionen abgespalten. Zunächst wurde die Umsetzung daher mit Flusssäure versucht, dies führte jedoch lediglich zur Zersetzung (siehe Tabelle 6).<sup>[86]</sup> Daraufhin wurden verschiedene Ansätze mit TBAF getestet.<sup>[87]</sup> Diese führten jedoch, außer bei der Zugabe von Essigsäure<sup>[88]</sup>, lediglich zur Verseifung.

**Tabelle 6:** Versuche zur Abspaltung der SEM-Gruppe.



Ansatz	Reagenz	Zusatz	Zeit	Ergebnis
1	HF in Pyridin	-	3.5 h	Zersetzung
2	4 eq. TBAF	-	2 d	Verseifung
3	10 eq. TBAF	DMPU, Molsieb 4 Å	2 h	Verseifung
4	10 eq. TBAF	5 eq. AcOH	2 d	Kein Umsatz

Da die Entschützung unter den getesteten Bedingungen nicht funktionierte, wurde auch die Veresterung nicht weiter optimiert. Weitere Versuche zu dieser Reaktionssequenz unter der Verwendung anderer Schutzgruppen wurden nicht durchgeführt, da es sehr wahrscheinlich ist, dass auch dann die Entschützung zu Nebenreaktionen führen würde. Die Verwendung von sowohl basischen als auch sauren Reagenzien kann zur Verseifung führen. Reduktive Bedingungen könnten den Verlust der Doppelbindung bedeuten. Auch oxidative Bedingungen könnten Nebenreaktionen wie die Öffnung des Furanrings verursachen.

## 3.6 Syntheseplan 2

Zuletzt wurde die Synthese des Schlüsselbausteins **81** über eine Reaktionssequenz mit einer CLAISEN-Umlagerung<sup>[44,89]</sup> des Alkohols **83**, einer STEGLICH-Veresterung<sup>[63]</sup> mit L-Ethyllactat und anschließender DIECKMANN-Kondensation<sup>[7]</sup> versucht (siehe Kapitel 2.2.1.4).

### 3.6.1 Versuche zur CLAISEN-Umlagerung des Alkohols **83**

Im folgenden Kapitel werden nun die Versuche zur CLAISEN-Umlagerung des Alkohols **83** beschrieben, wobei zunächst das Racemat verwendet wurde. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die beiden Enantiomere getrennt umgesetzt und auf mögliche Racemisierung während der Reaktion getestet.

#### 3.6.1.1 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Alkohols **83**

Da die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung<sup>[90]</sup> direkt zu einer Carbonsäure führt, welche für die Veresterung mit der Milchsäure genutzt werden kann, wurde diese zuerst untersucht. Hierfür musste das Acetat **141**, wie schon in Kapitel 3.3.3 beschrieben, synthetisiert werden. Durch die Zugabe von Lithiumdiisopropylamid (LDA) und einem Silylchlorid entsteht daraus der Silylenolether **167** (siehe Abbildung 64). Da der Übergangszustand bevorzugt eine Sesselkonformation durchläuft und somit zu einem vollständigen 1,3-Chiralitätstransfer führen sollte, müsste die Doppelbindung des Produkts ebenfalls in der *E*-Konfiguration vorliegen. Wird nur ein Enantiomer des Acetats **141** eingesetzt, so bleibt auch diese Stereoinformation erhalten.

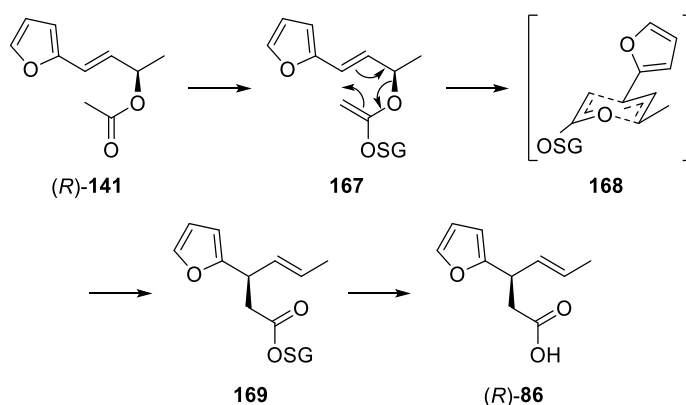


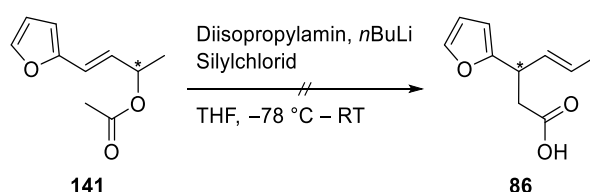
Abbildung 64: Mechanismus der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung am Beispiel des Acetats (*R*)-**141**

(SG = Silylschutzgruppe)

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, wobei das LDA stets aus Diisopropylamin (DIPA) und *n*-Buthyllithium (*n*BuLi) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hergestellt und THF als Lösungsmittel verwendet wurde (siehe Tabelle 7).<sup>[90c,91]</sup> Die Zugabe des Acetats **141** zum *in situ* hergestellten LDA fand ebenfalls bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  statt. Nach ungefähr 20 bis 30 Minuten wurde dann das jeweilige Silylchlorid in THF gelöst zugegeben und die Reaktion langsam, durch das Entfernen des Trockeneisbads, auf Raumtemperatur erwärmt.

**Tabelle 7:** Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Acetats **141**.



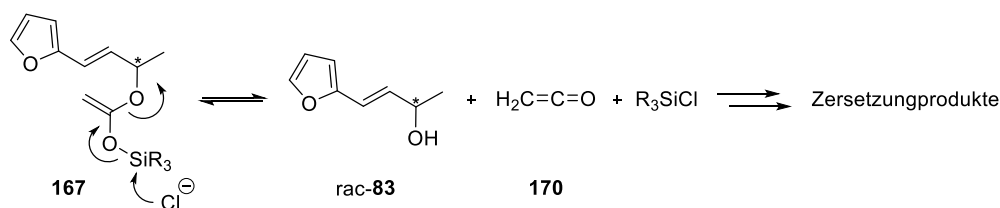
Ansatz	LDA	Silylchlorid	Reaktionsführung	Ergebnis
<b>1</b>	1 eq.	1.1 eq. TMSCl	Nach 5 min auf RT, dann 1 h	Kein Umsatz
<b>2<sup>a</sup></b>	5 eq.	8 eq. TMSCl	Nach 15 min auf RT, dann 4 d	Zersetzung
<b>3<sup>a</sup></b>	2 eq.	4 eq. TMSCl	Nach 45 min auf RT, dann 1 d	Zersetzung
<b>4<sup>b</sup></b>	5 eq.	8 eq. TBSCl	Nach 15 min auf RT, dann 2 d	Zersetzung
<b>5<sup>a</sup></b>	5 eq.	8 eq. TBSCl	Nach 15 min auf RT, dann 3 d	Zersetzung
<b>6<sup>a</sup></b>	5 eq.	8 eq. TBSCl	Nach 30 min auf RT, dann 1 d 55 °C	Zersetzung

a: Das Silylchlorid wurde in DMPU/THF 2:1 zugegeben. b: Das Silylchlorid wurde in DMF/THF 2:1 zugegeben.

Der erste Ansatz zeigte keinen Umsatz und das Edukt wurde wieder zurückgewonnen. Die Verwendung einer größeren Menge an Base sowie Silylchlorid führte zur Zersetzung. Um die Bildung des Silylenoethers zu erleichtern, wurde Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) zugegeben. Ebenfalls wurde in den Ansätzen 4–6 TBS-Chlorid eingesetzt, welches einen stabileren Enolether bilden sollte. Doch auch diese Variationen führten nicht zu besseren Ergebnissen.

Da kein Edukt mehr isoliert wurde, lag der Verdacht nahe, dass es zu unerwünschten Nebenreaktionen und dadurch zur Zersetzung kam. Hat sich der Silylenoether gebildet, so kann

ein Nukleophil, beispielsweise ein Chloridion, die Silylgruppe angreifen (siehe Abbildung 65). Dies führt zur Bildung von Keten und dem Alkohol **rac-83**.

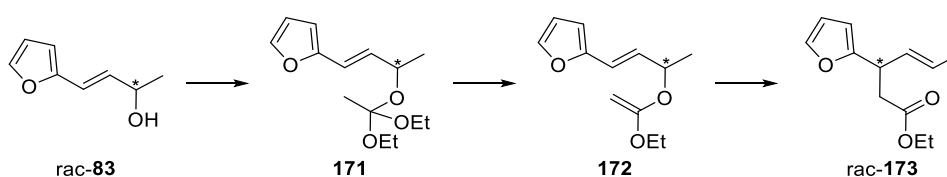


**Abbildung 65:**  $\alpha$ -Eliminierung des Ketenacetals **167** und Bildung von Zersetzungsprodukten.

Die Reaktion kann reversibel sein, so dass das Ketenacetal wieder entsteht und trotzdem umlagern kann. Sind allerdings Folgereaktionen des Alkohols schneller, so können nur noch Zersetzungsprodukte isoliert werden. Ebenfalls ist es möglich, dass es durch die Eliminierung des Acetats zu Nebenreaktionen kommt.

### 3.6.1.2 Versuche zur JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung des Alkohols **83**

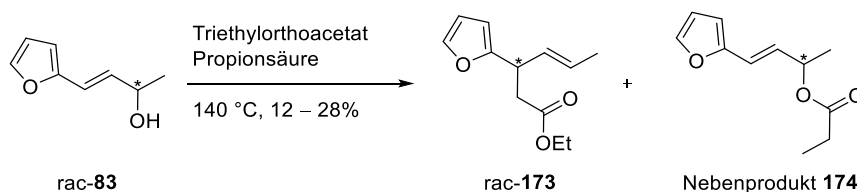
Nun wurde die JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung versucht, welche ohne den Einsatz starker Basen auskommt.<sup>[92]</sup> Hierbei wird der Alkohol **rac-83** mit Triethylorthoacetat versetzt und eine katalytische Menge einer schwachen Säure, typischerweise Propionsäure, zugegeben (siehe Abbildung 66). Unter Abspaltung von Ethanol reagiert der gemischte Orthoester **171** dann zum Ketenacetal **172**, welches zum gewünschten Produkt **rac-173** umlagern kann. Für diese Variante der CLAISEN-Umlagerung sind hohe Reaktionstemperaturen nötig, um die Abspaltung von Ethanol zum Ketenacetal **172** zu erreichen.



**Abbildung 66:** Mechanismus der JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung.

Zunächst wurde die Reaktion mit Propionsäure als Katalysator getestet (siehe Abbildung 67, Seite 46). Es wurden 16 Äquivalente Triethylorthoacetat mit dem Alkohol **rac-83** versetzt, ein Tropfen Propionsäure zugegeben und auf 140 °C geheizt.<sup>[93]</sup> Nach einem Tag wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und eine 2:1-Mischung des gewünschten Ethylesters **rac-173** (12%) und des Propionsäureesters **174** (6%) gefunden. Da die Ansatzgröße

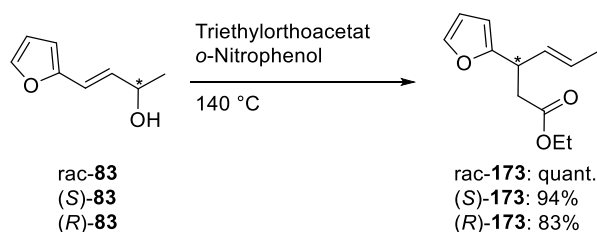
mit ~1.5 mmol zu Testzwecken recht gering gehalten wurde, entsprach die zugesetzte Menge an Propionsäure mit einem Tropfen einer relativ großen Menge. Der Propionsäurezusatz wurde daraufhin auf 0.05 Äquivalente reduziert. Zwar konnte so das Verhältnis an Nebenprodukt auf 4:1 verringert werden, jedoch war die Gesamtausbeute an Produkt auch hier mit 18% sehr niedrig.



**Abbildung 67:** JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung mit Propionsäure als Katalysator.

Eine andere Variante nutzt Toluol als Lösungsmittel und lediglich 2 Äquivalente des Orthoesters.<sup>[94]</sup> Die Menge an Propionsäureester **174** im Verhältnis zum Produkt konnte hier auf 1:8 reduziert und die Ausbeute auf 28% gesteigert werden. Jedoch kam es zur Bildung weiterer, undefinierbarer Nebenprodukte.

Daher wurde nun *o*-Nitrophenol als katalytisch aktive Säure eingesetzt (siehe Abbildung 68).<sup>[95]</sup> Die Reaktion wurde ebenfalls mit 16 Äquivalenten Triethylorthoacetat, 0.05 Äquivalenten Säure und bei 140 °C durchgeführt. Nach dem Heizen über Nacht konnten so Ausbeuten von 80% – quantitativ an Ester **rac-173** ohne die Bildung von Nebenprodukten erreicht werden.



**Abbildung 68:** JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung mit *o*-Nitrophenol als katalytisch aktiver Säure.

Die Menge an Orthoacetat wurde schließlich ohne Minderung der Ausbeute auf 10 Äquivalente reduziert.

Die beiden enantiomerenreinen Alkohole **(S)-83** und **(R)-83** wurden ebenfalls unter den optimierten Bedingungen eingesetzt, wobei deren Drehwerte in ihrem Betrag stark voneinander abwichen. Durch die Verseifung und anschließende Veresterung mit der L-Milchsäure wurde in einem späteren Schritt ein zusätzliches Stereozentrum eingeführt (siehe Kapitel 3.6.2). Mittels Analyse der NMR-Spektren konnte für die jeweiligen Umlagerungsprodukte jedoch keine Diastereomerenmischung gefunden werden, eine Racemisierung wurde somit ausgeschlossen.

### 3.6.2 Versuche zur Synthese des Milchsäureesters 175

Da als Produkt der JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung der Ethylester **173** erhalten wurde, musste dieser zunächst verseift werden, um anschließend mit der L-Milchsäure unter STEGLICH-Bedingungen verestert werden zu können.

#### 3.6.2.1 Versuche zur Verseifung des Ethylesters 173

Die Verseifung des Ethylesters **173** wurde zunächst in einer 2.5%igen Natriumhydroxid-Ethanol-Lösung (entspricht 5 Äquivalenten Natriumhydroxid) unter Rückfluss durchgeführt (siehe Abbildung 69).<sup>[93]</sup> Unter diesen Bedingungen konnten hohe Ausbeuten erreicht werden. Im Vergleich dazu wurden die Bedingungen mit Lithiumhydroxid in einer THF-Wasser-Mischung entsprechend der Verseifung des Ethyllactats **159** (Kapitel 3.5.1) probiert.<sup>[83]</sup> Hier konnte jedoch kein Produkt isolieren werden, weshalb weiterhin die Reaktionsbedingungen mit Natriumhydroxid in Ethanol verwendet wurden.

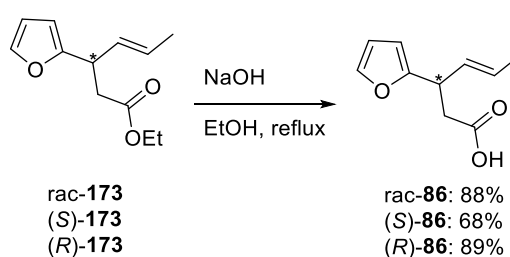


Abbildung 69: Verseifung des Umlagerungsprodukts **173**.

Auch hier wurden die getrennt hergestellten Enantiomere (*S*)-**86** und (*R*)-**86** hinsichtlich einer möglichen Racemisierung untersucht. Die Messung der Drehwerte zeigte jedoch, dass die Konfiguration erhalten blieb.

#### 3.6.2.2 Versuche zur STEGLICH-Veresterung der Carbonsäure **86**

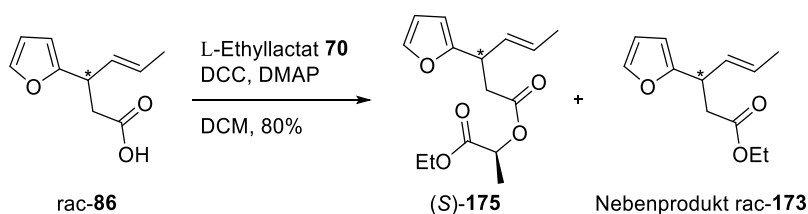
Um den Milchsäureester des Umlagerungsprodukts **175** zu synthetisieren, wurden verschiedene Bedingungen der STEGLICH-Veresterung getestet (siehe Tabelle 8, Seite 48).<sup>[63]</sup> Dabei wurden alle Ansätze in DCM durchgeführt und die Äquivalente an DCC sowie DMAP variiert. Es wurden immer je 1 Äquivalent der Säure rac-**86** und 1 Äquivalent des L-Ethyllactats **70** verwendet.

Als Nebenprodukt wurde fast immer der Ethylester rac-**173**, also ein Umesterungsprodukt, gefunden. Unter den getesteten Bedingungen lag die höchste Ausbeute bei 80%, wobei diese nicht

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

stark von den anderen Ergebnissen abwich. Es war jedoch zu sehen, dass durch mehr DCC sowie längere Reaktionszeiten meist auch mehr Nebenprodukte und niedrigere Ausbeuten erhalten wurden.

**Tabelle 8:** Versuche zur STEGLICH-Veresterung.



Ansatz	DCC	DMAP	Zeit	Ethylester 173	Milchsäureester 175
1	2 eq.	1 eq.	4.5 h	Nicht isoliert	80%
2	2 eq.	1 eq.	16 h	25%	49%
3	1.5 eq.	0.5 eq.	17 h	17%	64%
4	1.5 eq.	0.15 eq.	5 d	8%	73%
5 <sup>a</sup>	1.3 eq.	0.15 eq.	2 d	4%	64%
6	1.1 eq.	0.2 eq.	23 h	7%	74%
7	1.1 eq.	0.15 eq.	4 d	4%	64%

a: Bei diesem Ansatz wurden 2 Äquivalente Ethyllactat zugegeben.

Bei der Reaktion ausgehend vom Racemat rac-86 wurde nun durch das Einbringen des neuen Stereozentrums ein Diastereomergemisch gewonnen. Dies war vor allem in den NMR-Spektren durch einen teilweise doppelten Signalsatz zu erkennen. Wird die Säure 86 enantiomerenrein verwendet, so ist jeweils nur ein Signalsatz zu sehen. Ebenfalls unterscheiden sich die Drehwerte beider Produkte, nicht nur im Vorzeichen. Dies bestätigt wiederum, dass es nicht zur Racemisierung kommt und nun folgende Produkte erhalten wurden (siehe Abbildung 70, Seite 49).



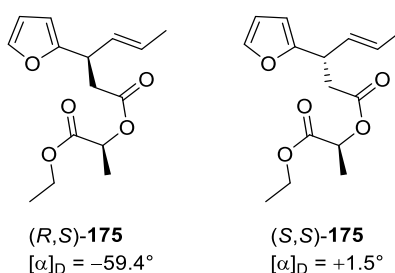


Abbildung 70: Diastereomere  $(R,S)$ -175 und  $(S,S)$ -175, gewonnen aus der STEGLICH-Veresterung.

Um zu testen, ob spätere Reaktionen dadurch besser verlaufen, wurde auch der Methyl ester der L-Milchsäure umgesetzt. Hier lagen die Ausbeuten im Bereich von 40 – 50%. Jedoch wurden die Reaktionsbedingungen nicht weiter optimiert, da sich im weiteren Verlauf kein Gewinn durch den Austausch des Ethylesters gegen den Methyl ester zeigte.

## 3.7 Versuche zum Aufbau des Spirozentrum

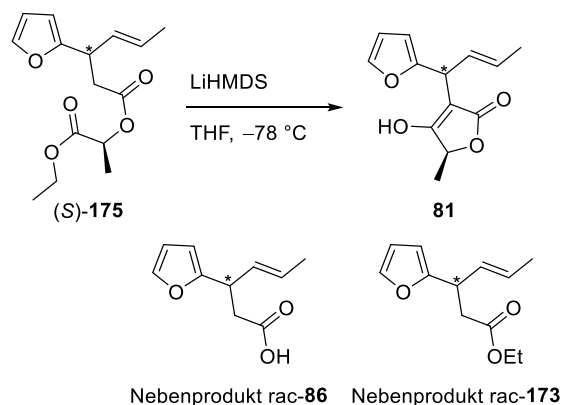
### 3.7.1 Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests nach der DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure 81

Zunächst wurde die oxidative Öffnung des Furanrings ausgehend von der Tetronsäure **81** getestet.

#### 3.7.1.1 Versuche zur Synthese der Tetronsäure 81 über eine DIECKMANN-Kondensation

Um nun das Schlüsselintermediat **81** zu erhalten, musste der Milchsäureester **175** in einer DIECKMANN-Kondensation<sup>[7]</sup> zur Tetronsäure umgesetzt werden. Die Schwierigkeit hierbei war, selektiv zu deprotonieren, da nur ein Enol zur Tetronsäure **81** cyclisieren kann.

In Tabelle 9 (Seite 50) sind die Ergebnisse der getesteten Bedingungen und Reagenzien aufgeführt, wobei die Reaktion mit der Mischung der beiden Diastereomere  $(R,S)$ -175 und  $(S,S)$ -175 durchgeführt wurde. Dabei wurde stets THF als Lösungsmittel verwendet und das Edukt bei  $-78^\circ\text{C}$  zur vorgelegten Base zugegeben.

**Tabelle 9:** Versuche zur DIECKMANN-Kondensation des Milchsäureesters (*S*)-**175**.

Ansatz	Base	Zeit	Ergebnis
1	1.1 eq. NaH	4 h	14% Säure rac- <b>86</b> , 71% Ethylester rac- <b>173</b>
2	1.2 eq. NaHMDS	2 h	45% Produkt <b>81</b> , 31% Ethylester rac- <b>173</b>
3 <sup>a</sup>	1.5 eq. KO <sup>t</sup> Bu	2.5 h	Zersetzung
4	1.3 eq. LiHMDS	2.5 h	32% Produkt <b>81</b> (75% brsm)
5	1.5 eq. LiHMDS	3.5 h	57% Produkt <b>81</b> (96% brsm)
6 <sup>b</sup>	1.5 eq. LiHMDS	4.5 h	62% Produkt <b>81</b> (95% brsm)

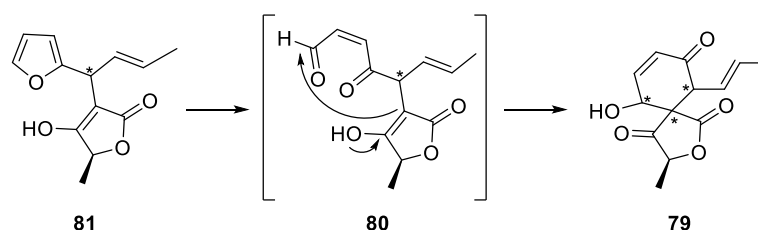
a: Hier wurden Toluol und DMF als Lösungsmittel verwendet und die Base zum gelösten Edukt zugegeben. Die Reaktion wurde dann bei 0 °C durchgeführt und anschließend auf RT erwärmt. b: Hier wurde das LiHMDS bei -78 °C aus HMDS und *n*BuLi *in situ* hergestellt.

Die Reaktion mit Natriumhydrid<sup>[96]</sup> ergab statt der gewünschten Tetronsäure **81** lediglich die freie Säure rac-**86** sowie den Ethylester rac-**173**. Die Umsetzung mit NaHMDS führte zwar zu 45% des Produkts **81**, jedoch auch zu 31% des Umesterungsprodukts rac-**173**. Bei dem Versuch, Kalium-*tert*-butanolat<sup>[97]</sup> als Base zu verwenden, wurde keines der Produkte oder Nebenprodukte isoliert. Am besten verliefen die Ansätze mit LiHMDS<sup>[10]</sup> als Base, hier kam es ohne die Bildung von Nebenprodukte zu moderaten Ausbeuten. Vorteilhaft war, dass stets das unumgesetzte Edukt in hoher Reinheit zurückgewonnen werden konnte.

Die Nebenprodukte kamen voraussichtlich durch basische Verseifung sowie durch die Bildung eines Ketens und einer darauffolgenden Umesterung zustande.

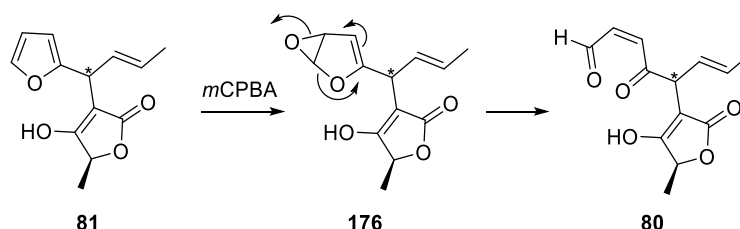
### 3.7.1.2 Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests

Nun sollte der Furanrest der Tetronsäure **81** oxidativ zu einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten-1,4-Dion umgesetzt werden (siehe Abbildung 71). Ob das Dion **80** stabil sein wird, direkt mit dem Enol der Tetronsäure reagiert oder andere Reaktionen eingeht, sollte unter Einsatz verschiedener Oxidationsmittel und Reaktionsbedingungen untersucht werden.



**Abbildung 71:** Oxidative Ringöffnung des Furans und anschließender Aufbau des Spirozentrums zum Isooxaspirodion (**79**).

Zunächst wurde die Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) untersucht (siehe Abbildung 72).<sup>[98]</sup> Die Reaktionen wurden in DCM mit 1 Äquivalent *m*CPBA durchgeführt. Der erste Ansatz zeigte nach der Aufarbeitung lediglich Zersetzungsprodukte. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eines weiteren Versuchs konnten noch Signale des Furanrests, jedoch auch Spuren der gewünschten Spiroverbindung **79** gefunden werden.



**Abbildung 72:** Oxidative Ringöffnung mit *m*CPBA.

Die Ringöffnung war vermutlich erfolgreich, jedoch war das Dion zu reaktiv und es kam vermutlich durch den Angriff der Hydroxygruppe an den oxidierten Furanring zu Nebenreaktionen.

Daher wurden nun Versuche mit Singulett-Sauerstoff durchgeführt (siehe Abbildung 73, Seite 52). Durch die entgegengesetzte Ausrichtung der Spins der beiden ungepaarten Elektronen ist Singulett-Sauerstoff wesentlich reaktiver und damit ein stärkeres Oxidationsmittel als Triplett-Sauerstoff. Der Singulett-Sauerstoff wurde photochemisch durch Zusatz von 0.01 Äquivalenten 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (TPP) als Photosensibilisator aus Triplett-Sauerstoff gewonnen.<sup>[99]</sup>

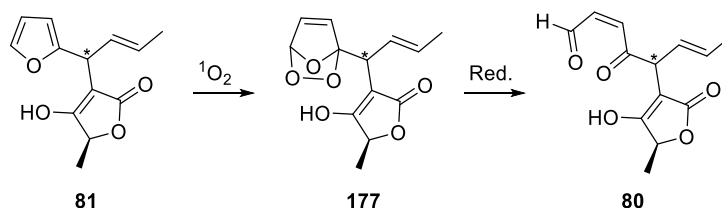


Abbildung 73: Oxidative Ringöffnung mit Singulett-Sauerstoff.

Die Reaktion wurde in DCM durchgeführt und zur Aufarbeitung verschiedene Reduktionsmittel getestet.<sup>[100]</sup> Die Aufarbeitung mit 10 Äquivalenten Dimethylsulfid führte nur zu undefinierbaren Zersetzungsprodukten. Ebenso verlief die Reaktion mit Triphenylphosphin. Bei der Zugabe von 2 Äquivalenten Natriumborhydrid konnten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Spuren des Isooxaspirodions (**79**) gefunden werden. Jedoch ist auch diese Reaktionsführung bei kleinsten Abweichungen sehr empfindlich und daher schwer reproduzierbar.

Als nächstes wurde die oxidative Ringöffnung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) getestet. Dabei wurde entweder mit Natriumacetat<sup>[101]</sup> in Dioxan/Wasser 4:1 oder mit Pyridin<sup>[102]</sup> in einem Gemisch aus THF, Aceton und Wasser 5:4:1 und bei verschiedenen Temperaturen gearbeitet. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde kein Umsatz erreicht und stets das Edukt zurückgewonnen.

Um zu testen, ob es bei der Aldolreaktion zwischen dem Enol der Tetronsäure und dem oxidativ generierten Aldehyd oder schon zuvor durch die Reaktion des Enols mit dem oxidierten Furanring zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt, wurde nun versucht, das Enol als Enolether zu schützen und so die Reaktion nach der Bildung des Enons **80** anzuhalten. Sowohl der Versuch eine TBS-Schutzgruppe<sup>[82]</sup> einzuführen als auch die Synthese eines *tert*-Butylethers<sup>[103]</sup> verliefen, vermutlich durch sterische Abschirmung, erfolglos.

Die Umsetzung mit Methoxymethylchlorid (MOMCl)<sup>[104]</sup> und DIPEA verlief auf Anhieb mit hoher Ausbeute des gewünschten Produkts **178** (siehe Abbildung 74).

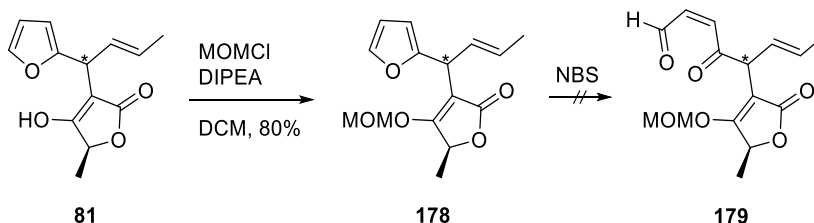


Abbildung 74: MOM-Schätzung der Tetronsäure **81** und oxidative Ringöffnung.

Damit wurde nun die Ringöffnung wie schon zuvor mit NBS und Natriumacetat versucht.<sup>[101]</sup> Die Reaktionen wurden bei 0 °C durchgeführt und nach 1 – 2 Stunden war mittels DC kein Edukt mehr zu detektieren. Die darauffolgende Aufarbeitung wurde variiert. Zunächst wurde die Reaktionsmischung durch wässrige Extraktion aufgereinigt, dies führte jedoch zu vollständiger Zersetzung. Daher wurde anschließend lediglich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und NMR-Spektren unter Argonatmosphäre aufgenommen. Die Spektren zeigten Signale im Doppelbindungsbereich sowie ein Aldehyd-Signal (Dublett bei 10.1 ppm). Da dieser Ansatz vielversprechend erschien, wurde durch Deblockierung der Hydroxygruppe<sup>[105]</sup> versucht, eine Reaktion des Aldehyds mit dem Enol zu erreichen. Jedoch konnten hier weder Produkt oder Edukt, noch andere definierte Substanzen isoliert werden. Auch weitere Bemühungen, die Öffnung des Furanrests zu optimieren, scheiterten.

### 3.7.2 Versuche zur Aktivierung des Furanrests mit anschließender DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure

Da die zuvor getesteten Reaktionen aufgrund der zu hohen Reaktivität der Intermediate nicht kontrollierbar waren, sollte nun eine neue Strategie angewandt werden. Hierfür sollte der Furanring schon vor der DIECKMANN-Kondensation aktiviert werden, sodass bei der Säurezugabe nach der Cyclisierung zur Tetronsäure das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte-1,4-Dion entstehen kann und so mit dem Enol reagieren sollte.

#### 3.7.2.1 Versuche zur Aktivierung des Furans mittels ACHMATOWICZ-Reaktion

Bei der ACHMATOWICZ-Reaktion wird aus einem Furan durch Zugabe von Brom in Methanol ein Diacetal gebildet (siehe Abbildung 75).<sup>[106]</sup> Dieses ist säurelabil und öffnet sich unter Entstehung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten-1,4-Dions **180**, welches im Falle von Furfurylalkohol (**149**) direkt zum Dihydropyran **181** reagiert.

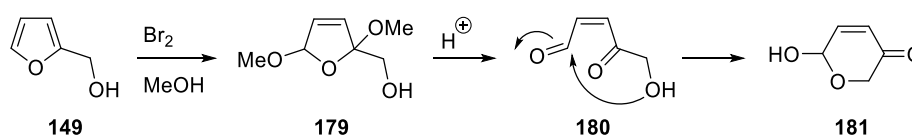


Abbildung 75: ACHMATOWICZ-Reaktion von Furfurylalkohol (**149**) zum Dihydropyran **181**.

Um die Reaktionsführung zu testen, wurde Furfurylalkohol (**149**) zum entsprechenden Diacetal **179** umgesetzt (siehe Abbildung 76).<sup>[107]</sup> Diese Reaktion lieferte ohne weitere Optimierung 57% des gewünschten Produkts.

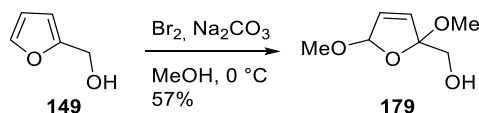


Abbildung 76: ACHMATOWICZ-Reaktion zum Diacetal **179**.

Der Milchsäureester **175** sollte also unter diesen Bedingungen zur Reaktion gebracht werden. Das so gewonnene Diacetal kann dann in einer DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure umgesetzt werden und bei der sauren Aufarbeitung zum Spirozyklus weiterreagieren.

Das Furan **175** wurde stets in Methanol gelöst und bei 0 °C mit 4 Äquivalenten Natriumcarbonat versetzt (siehe Abbildung 77). Dann wurde Brom (1 – 2 Äquivalente) gelöst in Methanol zugetropft. Der Umsatz des Edukts war in der Regel innerhalb kürzester Zeit (wenige Minuten) vollständig.

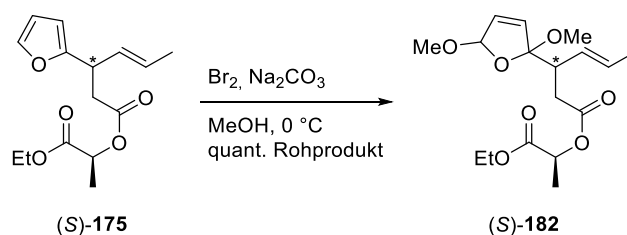


Abbildung 77: ACHMATOWICZ-Reaktion des Milchsäureesters (*S*)-**175** zum Diacetal (*S*)-**182**.

Zu Beginn führte die Reaktion jedoch zu einem stark verunreinigten Produkt. Die säulenchromatographische Aufreinigung war problematisch, da es selbst bei der Zugabe von 0.2% Triethylamin zur Zersetzung und daher zu hohen Ausbeuteverlusten kam. Um zu klären, ob diese Nebenprodukte bei der Reaktion selbst oder der Aufarbeitung entstanden, wurde deuteriertes Methanol als Lösungsmittel verwendet, somit konnte eine direkte Reaktionskontrolle mittels NMR-Spektroskopie durchgeführt werden. Das NMR-Spektrum der Reaktionsmischung zeigte jedoch sehr breite, schwer auswertbare Signale. Auffällig war hierbei, dass das Produkt dieser Reaktion nach der wässrigen Aufarbeitung eine höhere Reinheit aufwies. Der Verdacht lag nahe, dass dies an der Lösungsmittelqualität lag. Daher wurde im weiteren Verlauf statt des >99.8%igen Methanols (ohne Septum, daher möglicherweise feucht geworden) stets das über 4 Å Molsieb gelagerte 99.8%ige Methanol (extra trocken) aus einer AcroSeal<sup>®</sup>-Flasche verwendet. Die Menge an Brom wurde auf 1.2 Äquivalente reduziert, sodass bei unvollständigem Umsatz (DC-Kontrolle)

in kleinen Schritten mehr Brom zugegeben werden konnte und somit nie zu viel eingesetzt wurde. Ebenfalls wurde im Rahmen der Aufarbeitung mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, um Bromreste zu entfernen und eine Zersetzung des Produkts zu vermeiden.

Dies führte dazu, dass das Rohprodukt bereits eine hohe Reinheit aufwies und somit vor der nächsten Reaktion nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden musste.

Das Produkt zeigte bei der Dünnschichtchromatographie stets zwei Fraktionen und die NMR-Spektren zeigten eine Mischung mehrerer Diastereomere. Dies liegt an den zwei neu eingeführten Stereozentren im vorherigen Furanring. Die Stereozentren mit den Methoxygruppen können unterschiedlich konfiguriert sein und verursachen somit eine Mischung an Diastereomeren. Dies ist jedoch für den weiteren Reaktionsverlauf nicht von Bedeutung, denn beide Stereozentren werden säurekatalysiert zu Carbonylgruppen umgewandelt.

Trotz dieser Mischung wurden von den Diacetalen (*R,S*)-**182** und (*S,S*)-**182** Drehwerte gemessen um auf eine mögliche Racemisierung zu testen (siehe Abbildung 78). Aufgrund der unterschiedlichen Werte scheint eine Racemisierung jedoch unwahrscheinlich zu sein.

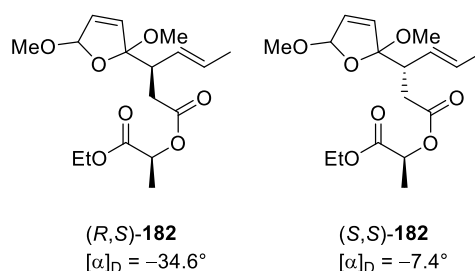


Abbildung 78: Diastereomere (*R,S*)-**182** und (*S,S*)-**182**, gewonnen aus der ACHMATOWICZ-Reaktion.

Es wurde ebenfalls der Milchsäuremethylester **183** umgesetzt, um zu testen, ob die nachfolgende Cyclisierung mit einem Methylester besser verläuft (siehe Abbildung 79).

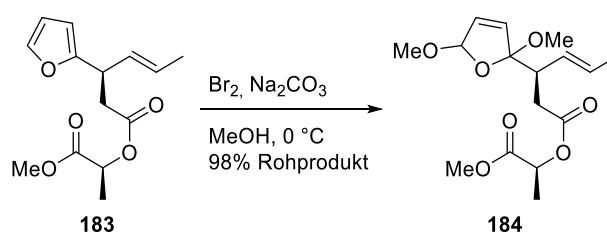


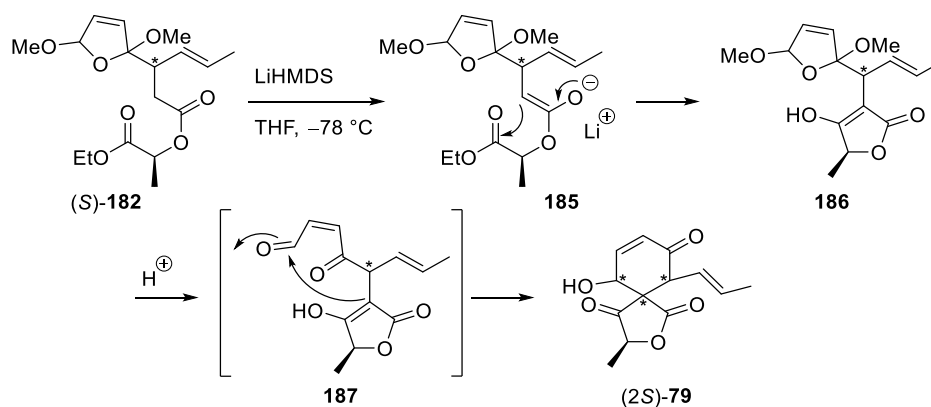
Abbildung 79: Synthese des Diacetals **184** des Methylesters **183**.

Die beschriebene Oxidation führte, im Gegensatz zu den in Kapitel 3.7.1.2 beschriebenen Reaktionen, zu einem einheitlichen Produkt, welches nicht basenlabil war und somit in einer DIECKMANN-Kondensation eingesetzt werden konnte.

### 3.7.2.2 Versuche zur DIECKMANN-Kondensation mit anschließendem Aufbau des Spirozentrum

Die DIECKMANN-Kondensation wurde wie in Kapitel 3.7.1.1 durchgeführt, die Ausbeuten entsprechen denen der Rohprodukte (siehe Tabelle 10).<sup>[7,10]</sup>

Tabelle 10: Versuche zur Synthese des Isooxaspirodions ((2*S*)-79).



Ansatz	LiHMDS	Zeit	Edukt ( <i>S</i> )-182	Produkt (2 <i>S</i> )-79
1 <sup>a</sup>	1.1 eq.	4 d	35%	15%
2 <sup>a</sup>	1.5 eq.	4 h	49%	25%
3	1.5 eq.	6 h	63%	28%
4 <sup>b</sup>	1.5 eq.	4.5 h	60%	39%
5 <sup>a</sup>	2 eq.	3 h	70%	29%
6	2 eq.	6 h	59%	16%
7 <sup>b</sup>	2.2 eq.	5 h	82%	17%
8	2.5 eq.	5 h	44%	55%
9 <sup>a</sup>	3 eq.	5.5 h	47%	55%
10 <sup>a</sup>	3 eq.	22 h	29%	40%
11	4 eq.	5 h	51%	48%

a: Das LiHMDS wurde aus HMDS und *n*BuLi frisch hergestellt. b: Hier wurde der Methylester **184** statt des Ethylesters verwendet.



Es fällt auf, dass die Erhöhung der LiHMDS-Menge nicht zwangsläufig zur Ausbeuteverbesserung führte. Auch machte es keinen Unterschied, ob dieses *in situ* erzeugt oder aus einer kommerziell erhältlichen THF-Lösung verwendet wurde. Ansätze 4 und 7 wurden mit dem Methylester der Milchsäure durchgeführt, dieser scheint allerdings keine höhere Reaktivität aufzuweisen.

Es wurde zusätzlich die Umsetzung mit Natriumhydrid<sup>[96]</sup> versucht, wobei jedoch lediglich 34% unumgesetztes Edukt isoliert werden konnten. Die Reaktion mit Natriummethanolat in Methanol<sup>[108]</sup> funktionierte, lieferte aber nur 24% Produkt und 40% Edukt.

Auffällig war, dass es trotz teilweise langer Reaktionszeiten und Variation der Menge an Base nie zu einem vollständigen Umsatz kam. Es scheint, als würde sich ein Gleichgewicht einstellen und es wurden keine Bedingungen gefunden, um dieses zu Gunsten des Produkts zu verschieben. Wieso die Ausbeute bei identischer Reaktionsführung teilweise höher oder niedriger ausfiel, konnte ebenfalls nicht geklärt werden.

Wie schon erwähnt wurde, erwies sich die Aufreinigung des Isooxaspirodions (**79**) als schwierig. Mittels präparativer HPLC konnte jedoch eine kleine Menge gereinigt und durch NMR-Spektroskopie eindeutig als das gewünschte Produkt charakterisiert werden. Durch den Ringschluss entstehen zwei neue Stereozentren, dadurch können aus den diastereomerenreinen Acetalen (*R,S*)-**182** und (*S,S*)-**182** jeweils vier neue Diastereomere entstehen (siehe Abbildung 80). Die Messung der Drehwerte lässt eine vollständige Racemisierung ausschließen.

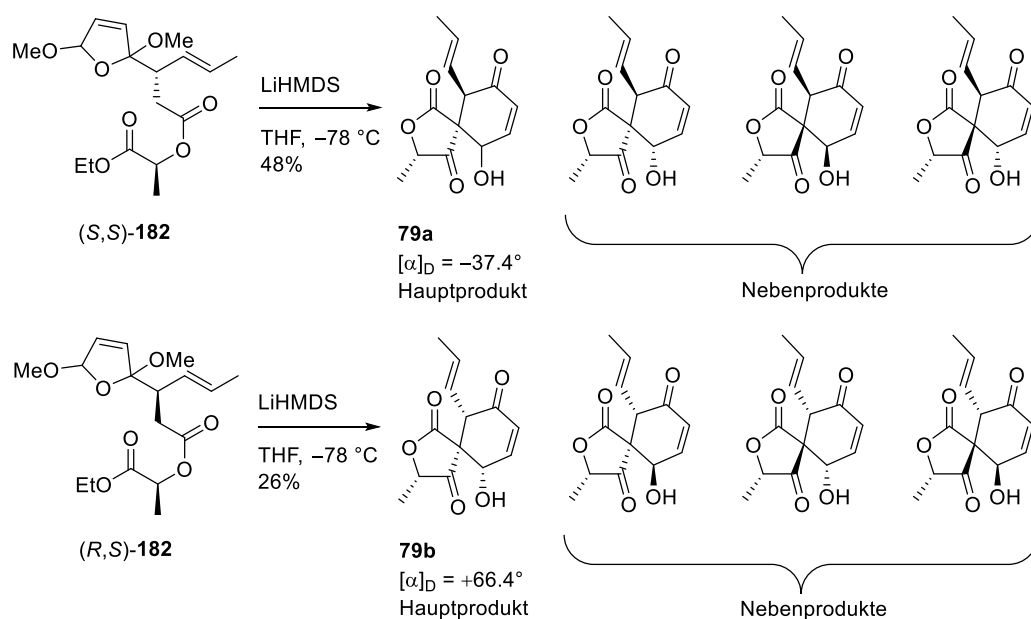


Abbildung 80. Synthese der Isooxaspirodione (2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-**79** (**79a**) und (2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-**79** (**79b**).

Es konnte mittels Chromatographie jedoch keine Trennung derselben erreicht werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war durch die Aufspaltung der Signale zu erkennen, dass die Diastereomere nicht im gleichen Verhältnis vorlagen und der Ringschluss somit eine gewisse Selektivität aufwies.

Die Charakterisierung der in Abbildung 80 (Seite 57) dargestellten Konfigurationen der Diastereomere sowie die eindeutige Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse war jedoch erst nach dem Schützen der Hydroxygruppe möglich und wird im folgenden Kapitel besprochen.

### 3.7.3 Versuche zur Schützung des Isooxaspirodions (79)

Da das Isooxaspirodion (79) aufgrund der Retro-Aldol-Reaktion (siehe Abbildung 81) zur Zersetzung neigt, musste ein geeigneter Schutz für die Hydroxygruppe gefunden werden.

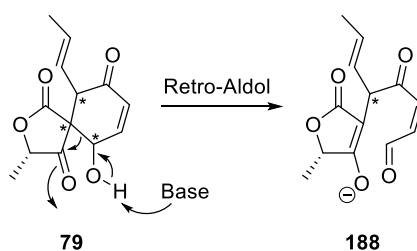


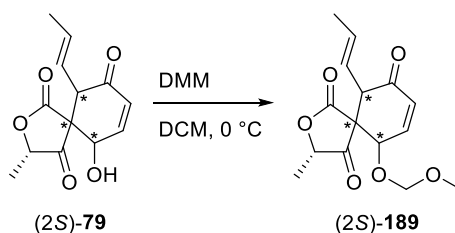
Abbildung 81: Retro-Aldol-Reaktion des Isooxaspirodions (79).

Es sollte eine säurelabile Schutzgruppe verwendet werden, um diese am Ende der Synthese ohne die Gefahr der Retro-Aldol-Reaktion abspalten zu können. Zunächst wurde die TBS-Gruppe getestet. Unter Verwendung von Imidazol und TBS-Chlorid konnte lediglich Zersetzung erreicht werden.<sup>[82]</sup> Daher wurde versucht, die Schutzgruppe mittels TBS-Triflat und ohne Base einzuführen, jedoch führte dies ebenfalls zur Zersetzung des Edukts. Auch die Umsetzung mit Dihydropyran und *p*-Toluolsulfonsäure zum Tetrahydropyranylether schlug fehl.<sup>[109]</sup>

Daraufhin wurden Versuche mit der MOM-Schutzgruppe ohne Basenzugabe durchgeführt. Vorteilhaft ist hierbei, dass es eine sterisch wenig anspruchsvolle Gruppe ist, sodass in weiteren Reaktionen voraussichtlich abstoßende Interaktionen minimiert werden.

Für die Reaktion wurde der Alkohol in DCM gelöst, mit Dimethoxymethan (DMM) versetzt und bei 0 °C portionsweise Phosphorpentoxid zugegeben.<sup>[110]</sup> Die Lösung wurde stets schwarz, jedoch konnte nach Optimierung der Aufarbeitung das gewünschte Produkt isoliert werden. Es zeigte sich, dass es stabil war und säulenchromatographisch gereinigt werden konnte.

Tabelle 11: Ansätze zur MOM-Schützung des Isooxaspirodions (2S)-79.



Ansatz	Reagenz	Ausbeute
1	8 eq. P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	37 – 51%
2 <sup>[111]</sup>	0.4 eq. LiBr, 0.2 eq. <i>p</i> -TsOH * H <sub>2</sub> O	28%
3 <sup>[112]</sup>	1 Tropfen TfOH (auf 50 mg Edukt)	34 – 37%

Die Ausbeuten lagen lediglich im Bereich von 37 – 51%, daher wurden Versuche mit anderen Reagenzien durchgeführt (siehe Tabelle 11). Da diese jedoch nicht zu besseren Ergebnissen führten, wurden die Reaktionsbedingungen beibehalten.

Für die Optimierung der MOM-Schützung wurde zunächst das Diastereomergemisch des Isooxaspirodions (79) verwendet. Dabei fiel auf, dass die DC-Kontrolle nur zwei Fraktionen zeigte und auch nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurden hauptsächlich zwei Diastereomere isoliert. Diese wurden dann voneinander getrennt und zur Aufklärung der relativen Konfigurationen mittels NOESY analysiert.

In Abbildung 82 und 83 (Seite 60) sind das <sup>1</sup>H-NMR und das NOE-Spektrum der Spiroverbindung **189b** abgebildet. Durch den Kontakt zwischen *H*-6 und *H*-10 (B) kann geschlussfolgert werden, dass diese Wasserstoffe in die gleiche Richtung, also *cis* zueinander stehen. Aus dem Kontakt von *H*-2 und *H*-6 (C) ist die Konfiguration am Spirozentrum zu erkennen. Da nun die Methylgruppe *H*-11 einen Kontakt zur Methylengruppe *H*-16 (D) zeigt, müssen diese ebenfalls in die gleiche Richtung weisen. Daraus folgt die dargestellte relative Konfiguration.

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

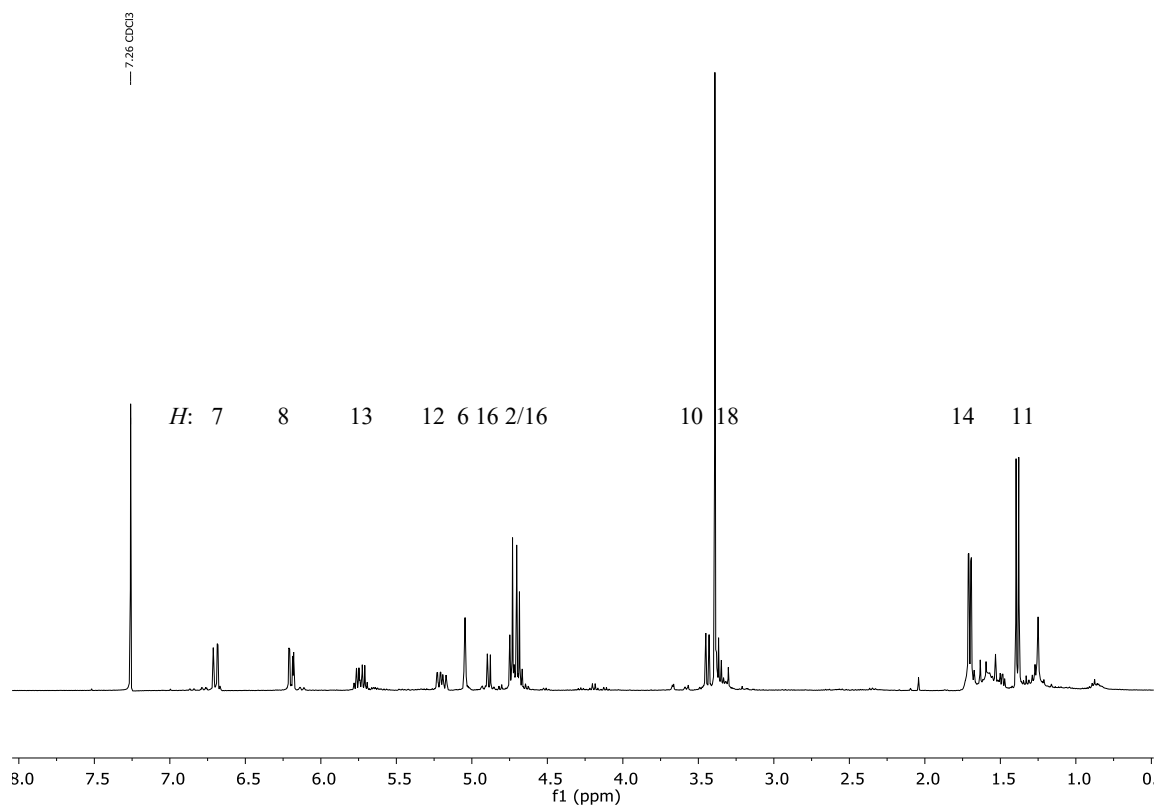


Abbildung 82: <sup>1</sup>H-NMR des MOM-geschützten Isooxaspirodions (2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-**189b**.

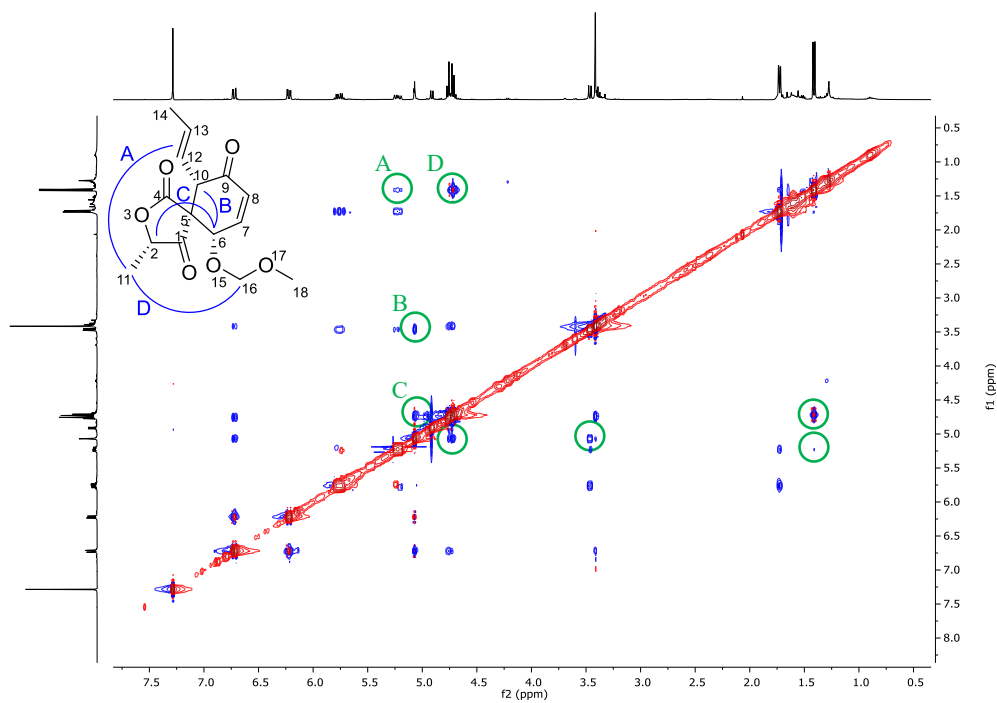


Abbildung 83: NOE-Spektrum von **189b**. Die Kontakte sind grün markiert.

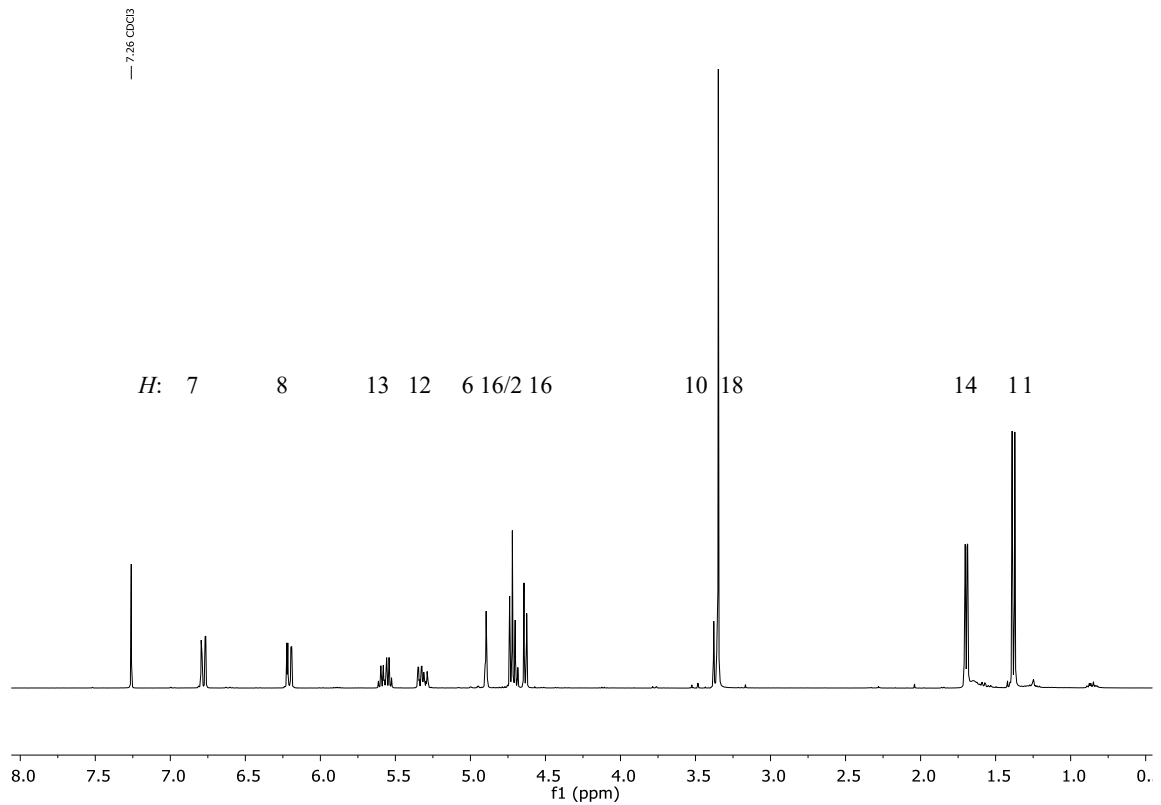


Abbildung 84: <sup>1</sup>H-NMR des MOM-geschützten Isooxaspirodions (2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-**189** (**189a**).

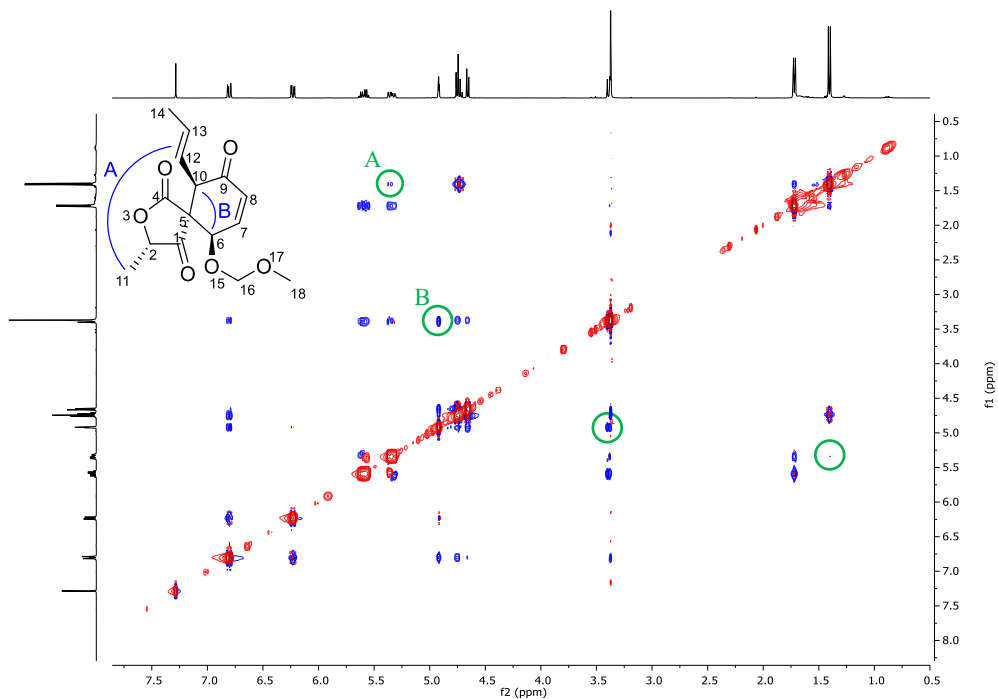


Abbildung 85: NOE-Spektrum von **189a**. Die Kontakte sind grün markiert.

Das zweite Diastereomer wurde auch mittels NOE-Experiment analysiert. Das Spektrum zeigte lediglich Kontakte zwischen *H*-6 und *H*-10 (B), sowie zwischen der Methylgruppe *H*-11 und dem

Alkylrest *H*-12 (A) (siehe Abbildung 84 und 85, Seite 61). Jedoch konnte hier die vermutete Konfiguration durch eine Kristallstruktur bestätigt werden (siehe Abbildung 86).

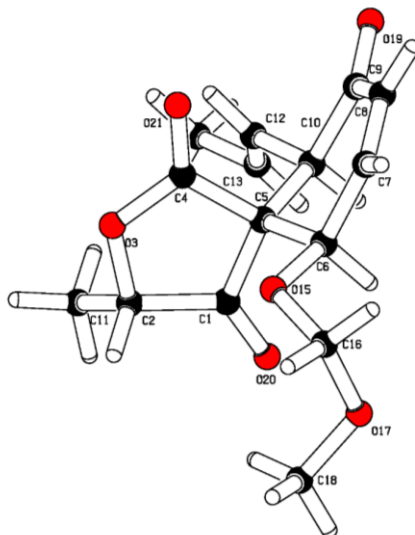


Abbildung 86: Kristallstruktur des MOM-geschützten Isooxaspirodions **189a**.

Um den Verlauf der Reaktion in Bezug auf die Stereoselektivität weiter zu untersuchen, wurden die Diastereomere des Isooxaspirodions (*2S,10R*)-**79** sowie (*2S,10S*)-**79** getrennt unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt und nach der säulenchromatographischen Aufreinigung die mittels NOE-Experiment zugeordneten Diastereomere **189a** und **189b** isoliert (siehe Abbildung 87, Seite 63).

Es wurden auch geringe Mengen der anderen Diastereomere gefunden, jedoch konnte nur (*2S,5R,6R,10S*)-**189** mittels HPLC von den anderen getrennt und anschließend charakterisiert werden.

Der Ringschluss zum Spirozentrum verläuft also mit einer hohen Stereoselektivität, es wird aus dem jeweiligen Diastereomer hauptsächlich ein Produkt erhalten. Das Verhältnis wurde anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt und beträgt >3:1 (Hauptprodukt zu allen anderen Diastereomeren) für (*2S,10R*)-**189** sowie >4:1 für (*2S,10S*)-**189**.

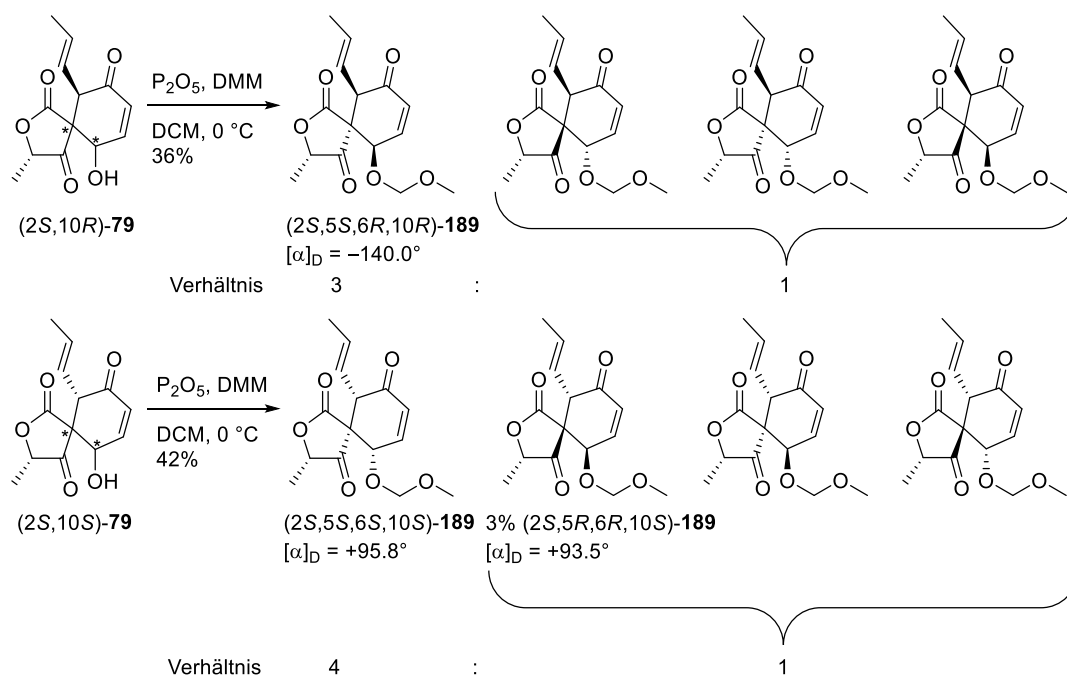


Abbildung 87: MOM-Schützung von  $(2S,10R)$ -79 (oben) sowie  $(2S,10S)$ -79 (unten).

Um die Selektivität der Aldol-Reaktion zu den Hauptdiastereomeren des Spirozyklus zu erklären, wurden folgende Überlegungen gemacht (siehe Abbildung 88): Während des Ringschlusses wird ein Übergangszustand gebildet, bei dem der Aldehyd an das Enolproton koordiniert. Das Wasserstoffzentrum des Aldehyds und das des stereogenen Zentrums C-10 richten sich dabei jeweils *syn*-axial zueinander aus, dadurch entstehen aus den Diastereomere die *syn*-Anordnungen an C-6 und C-10. Bei der Reaktion von  $(R,S)$ -182 wird der Übergangszustand **80a** durchlaufen, wobei hier das Enol aus der Lactoncarbonylgruppe gebildet wird. Für die Reaktion von  $(S,S)$ -182 koordiniert der Aldehyd mit dem Enol des Ketons. Dadurch wird aus beiden Diastereomeren hauptsächlich die  $(S)$ -Konfiguration am Spirozentrum gebildet.

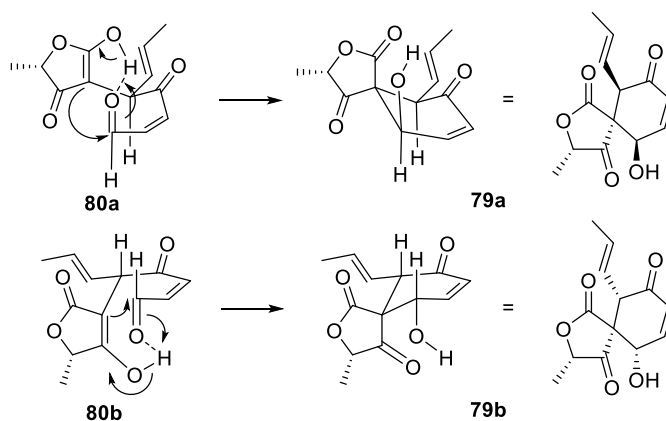


Abbildung 88: Mechanistische Überlegungen zur Aldol-Reaktion zu **79a** (oben) und **79b** (unten).

### 3.8 Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189**

Das MOM-geschützte Isooxaspirodion **189** sollte nun zum geschützten Oxaspirodion **190** isomerisiert werden (siehe Abbildung 89). Dafür wurden verschiedene Synthesestrategien getestet, welche in den folgenden Kapiteln erläutert werden.

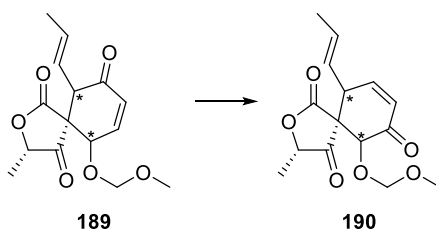


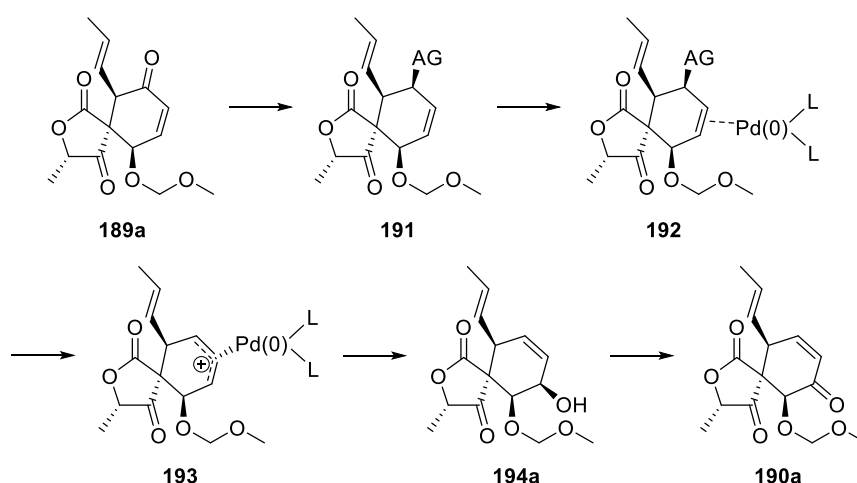
Abbildung 89: Isomerisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189** zum MOM-geschützten Oxaspirodion **190**.

#### 3.8.1 Versuche zur Isomerisierung über eine TSUJI-TROST-Reaktion

Zunächst wurde versucht, eine Isomerisierung entsprechend der TSUJI-TROST-Reaktion über die Inversion eines Allylkohols zu erreichen (siehe Abbildung 90, Seite 65).<sup>[46]</sup> Diese Reaktionssequenz beinhaltet drei Schritte: eine Reduktion, die Inversion des so entstandenen Allylkohols und eine anschließende Oxidation. Vorteilhaft ist, dass diese Reaktionen voraussichtlich selektiv neben den anderen funktionellen Gruppen verlaufen.

Der Allylkohol muss erst in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden, unter Zugabe eines Pd(0)-Katalysators bildet sich dann der  $\eta^2$ - $\pi$ -Komplex **192** aus. Durch die Abspaltung der Abgangsgruppe wird der  $\eta^3$ - $\pi$ -Allylkomplex **193** gebildet. Dieser kann nun von einem Nukleophil, beispielsweise einem Acetat, angegriffen werden. Somit kann der Angriff des Nukleophils an der gleichen Position oder unter Regioinversion stattfinden. Sollte dies nur zu einem geringen Teil wie gewünscht stattfinden, so könnte durch mehrmaliges Umsetzen eine Anreicherung bewirkt werden.

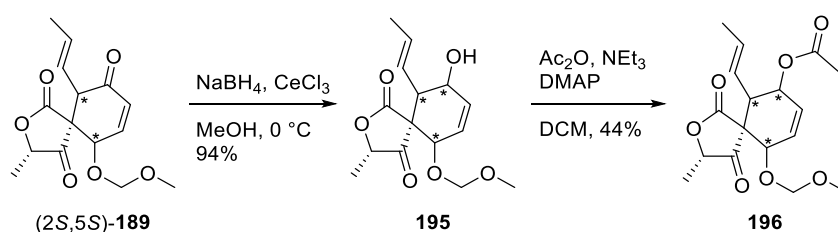




**Abbildung 90:** Strategie zur Isomerisierung des Enons über eine Allylinversion am Beispiel von **189a** (AG = Abgangsgruppe).

Die Stereoselektivität der Reaktion ist hier im Endeffekt nicht von Bedeutung, da der so gewonnene Allylalkohol **194** wieder zum Enon **190** oxidiert werden soll. Jedoch wird vermutet, dass der Alkohol in *syn*-Stellung zu dem Alkylrest steht, da der Hydridangriff bei der Reduktion voraussichtlich von der entgegengesetzten, sterisch weniger gehinderten Seite stattfindet. Dadurch würde sich der Pd(0)-Komplex von der Rückseite des Moleküls annähern und das Nukleophil müsste von der durch zwei Substituenten sterisch gehinderten vorderen Seite angreifen.

Die Reduktion wurde mit der Mischung der Diastereomere **189a** und **189b** unter LUCHE-Bedingungen mit Natriumborhydrid und Certrichlorid durchgeführt (siehe Abbildung 91).<sup>[113]</sup> Dabei wird durch die Zugabe des Certrichlorids aus dem Natriumborhydrid ein härteres Reduktionsmittel gebildet, welches so das ebenfalls harte Carbonylkohlenstoffzentrum bevorzugt angreift. Zusätzlich erhöht das Certrichlorid als Lewisäure die Carbonylreaktivität. Zunächst wurde je 1 Äquivalent der beiden Reagenzien verwendet. Dies führte neben 54% Produkt zu 7% des an beiden Ketonen reduzierten Produkts. Daher wurde die Menge an Natriumborhydrid auf 0.5 Äquivalente reduziert. So konnten 94% des gewünschten Produkts **195** isoliert werden.



**Abbildung 91:** Reduktion des Enons (2*S*,5*S*)-**189** und anschließende Acetylierung des Allylalkohols **195**.

Um eine Abgangsgruppe zu erhalten, sollte der Alkohol **195** nun zum Acetat **196** umgesetzt werden. Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin blieb erfolglos, es wurde nur Edukt zurückgewonnen.<sup>[114]</sup> Unter Verwendung von Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP konnten 44% des Produkts erhalten werden.<sup>[115]</sup>

Der erste Versuch der TSUJI-TROST-Reaktion wurde in entgastem, deuteriertem Benzol in einem NMR-Röhrchen durchgeführt (siehe Abbildung 92). Das Acetat **196** sowie 0.2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> wurden zugegeben und in regelmäßigen Abständen NMR-Spektren aufgenommen. Doch auch beim Erwärmen auf 50 °C konnte keine Reaktion festgestellt werden. Nach dem Erhitzen über Nacht trat Zersetzung, vermutlich durch die Eliminierung der Fluchtgruppe und ungewünschte Folgereaktionen, ein. Der nächste Versuch wurde in Acetonitril mit äquimolaren Mengen DIPEA sowie Natriumacetat durchgeführt. Doch auch hier konnte mittels NMR-Spektroskopie kein Umsatz detektiert werden.

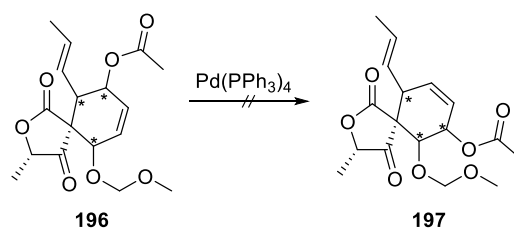
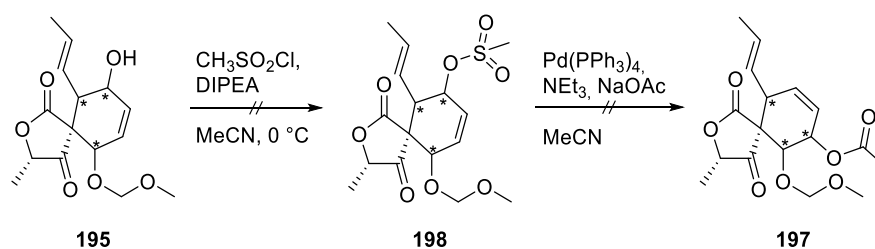


Abbildung 92: Versuche zur Isomerisierung mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

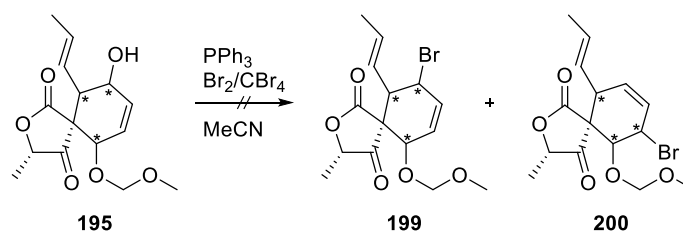
Nun wurde ein Pd(II)-Katalysator, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, getestet.<sup>[116]</sup> Dieser wurde aus PdCl<sub>2</sub> unter Erhitzen in Acetonitril und anschließendem Trocknen hergestellt. Jedoch führte die Verwendung dieses Katalysators ebenfalls zu keinem Umsatz.

Um eine bessere Fluchtgruppe zu testen, wurde der Allylalkohol **195** verwendet und versucht, diesen *in situ* mit DIPEA und Mesylchlorid zum Mesylat umzusetzen (siehe Abbildung 93, Seite 67). Nach 1 Stunde wurden Triethylamin, Natriumacetat sowie 2.5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> zugegeben, wobei auch hier nur Edukt zurückgewonnen werden konnte. Wahrscheinlich ist, dass schon die Mesylierung des Allylalkohols nicht funktionierte. Dieser ist offenbar grundsätzlich wenig reaktiv, worauf schon die mit niedriger Ausbeute verlaufende Acetylierung hindeutet. Grund dafür ist womöglich die vermutete *syn*-Anordnung zu den anderen Substituenten und die daraus resultierende sterische Abschirmung.



**Abbildung 93:** Versuch zur *in situ* Mesylierung mit anschließender Allylinversion.

Da die bisherigen Versuche alle fehlschlagen, wurde nun versucht, durch eine Bromierung eine geeignete Abgangsgruppe zu erhalten. Dabei bestand die Möglichkeit, dass die Substitution des Alkohols durch Brom schon zu einer Regioinversion führt (siehe Abbildung 94). Unter Verwendung von Phosphortribromid<sup>[117]</sup> kam es zur Zersetzung des Edukts.



**Abbildung 94:** Versuche zur Bromierung des Allylalkohols **195**.

Daher wurden APPEL-Bedingungen getestet.<sup>[118]</sup> Die Reaktion mit Triphenylphosphin und Brom führte dabei zur Zersetzung. Wurden Tetrabrommethan und Triphenylphosphin verwendet, so konnte kein Umsatz erreicht werden und das Edukt wurde zurückgewonnen. Vermutlich kommt es auch hier durch sterische Hinderungen nicht zur Reaktion, denn das Triphenylphosphin müsste mit dem Alkohol reagieren, um es zu einer guten Abgangsgruppe zu machen. Die Abschirmung durch die anderen *syn*-stehenden Substituenten scheint dies jedoch erneut zu verhindern, so dass keine Bromierung stattfinden kann.

Da alle Versuche zur Inversion über den Allylalkohol **195** fehlschlagen und vermutlich auch andere Strategien zur Aktivierung der Hydroxygruppe auf der sterisch abgeschirmten Seite zu Problemen führen würden, wurde nun eine andere Synthesestrategie versucht.

### 3.8.2 Versuche zur Isomerisierung über eine WHARTON-Olefinierung

Eine weitere Idee zur Isomerisierung des Enons sieht eine Epoxidierung mit anschließender WHARTON-Olefinierung<sup>[47]</sup> vor. Es ist anzunehmen, dass die Epoxidierung von der nicht abgeschirmten Seite stattfindet, sodass es im weiteren Reaktionsverlauf zu keinen sterischen Hinderungen kommt. Die Epoxidierung sollte unter SCHEFFER-WEITZ-Bedingungen<sup>[119]</sup>, d. h. unter Verwendung einer Base und einem Peroxid, durchgeführt werden (siehe Abbildung 95). Damit bleibt die 10-Propenylgruppe unangetastet, das nukleophile Hydroperoxid greift nur an dem MICHAEL-System an. Reagiert das Enolat **201** wieder zum Keton, so kann der nukleophile Kohlenstoff den Sauerstoff des Hydroperoxids angreifen, es entsteht das Epoxid **202** und ein Hydroxidion.

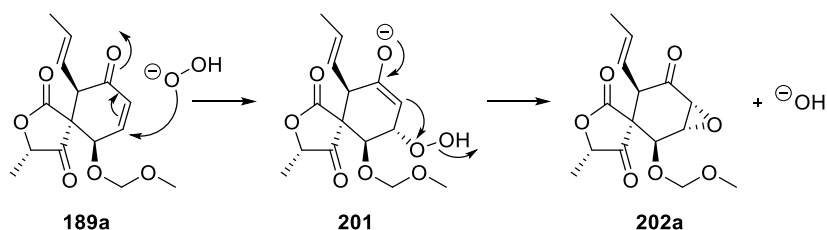


Abbildung 95: Mechanismus der SCHEFFER-WEITZ-Epoxidierung am Beispiel von **189a**.

Bei der WHARTON-Olefinierung wird dann mit Hydrazin versetzt, sodass das Hydrazon **203** gebildet wird (siehe Abbildung 96). Durch die Zugabe der Essigsäure kann das Epoxid zum Alkohol **205** geöffnet werden und das Hydrazon wird unter Abspaltung von elementarem Stickstoff zur Doppelbindung umgesetzt.

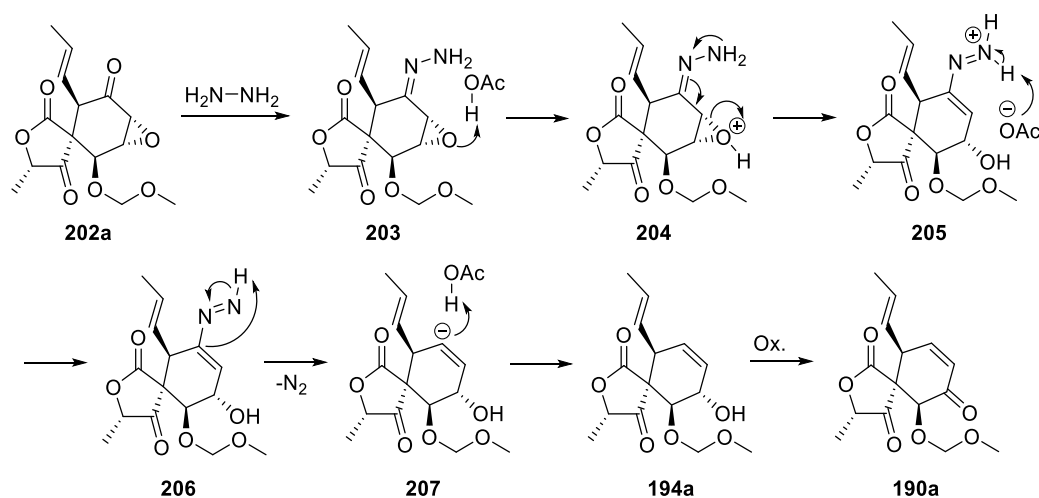


Abbildung 96: WHARTON-Olefinierung und anschließende Oxidation am Beispiel von **202a**.

Anschließend muss der so synthetisierte Allylalkohol **194a** noch zum Enon **190a** oxidiert werden. Für die Epoxidierung wurden verschiedene Bedingungen getestet (siehe Tabelle 12). Dabei konnte jedoch nie das gewünschte Produkt isoliert werden.

**Tabelle 12:** Versuche zur Epoxidierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons (2*S*,5*S*)-**189**.

Ansatz	Reagenz	Reaktionsführung	Ergebnis
<b>1</b> <sup>[120]</sup>	1.1 eq. <i>t</i> BuOOH, 0.06 eq. Triton B	MeOH, 0 °C, 3.5 h	Kein Umsatz
<b>2</b> <sup>[121]</sup>	3 eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1 eq. Triton B	THF, -15 °C, 0.5 h	Kein Umsatz
<b>3</b> <sup>[122]</sup>	2 eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1 eq. NaOH	MeOH, 0 °C, 15 min	Wenig Edukt
<b>4</b> <sup>[122]</sup>	1.1 eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 0.5 eq. NaOH	MeOH, 0 °C, 1 h	Wenig Edukt
<b>5</b> <sup>[123]</sup>	15 eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 10 eq. NaHCO <sub>3</sub>	THF/H <sub>2</sub> O 2:1, 0 °C, 1 h	Wenig Edukt
<b>6</b> <sup>[124]</sup>	6 eq. NaOCl	Pyridin, -15 °C, 10 min	Wenig Edukt

Unter Verwendung von Triton B (Ansatz 1 und 2) wurde jeweils das Edukt zurückgewonnen. Bei allen anderen Ansätzen konnte nach der Aufarbeitung nur wenig, zusätzlich stark verunreinigtes Edukt isoliert werden. Auffällig war, dass die DC-Kontrolle immer einen Umsatz zeigte, d. h. dass das Edukt schwächer oder gar nicht mehr detektiert werden konnte. Entweder wurde die Probenvorbereitung nicht optimal durchgeführt, sodass das Edukt ein anderes Laufverhalten auf der DC aufwies, oder es entstand zeitweise eine neue Substanz, welche bei der Aufarbeitung wieder zerstört oder zum Edukt umgewandelt wurde. Dieses Verhalten konnte jedoch auch durch Variieren der Aufarbeitung nicht erklärt werden.

Eine Theorie, weshalb die Epoxidierung nicht erfolgreich verlief, war die ungewünschte Reaktion des Hydroperoxids mit einem der Carbonylkohlenstoffe. Beispielsweise kann das Peroxid am Lacton angreifen und es damit öffnen. Es könnte ein Gleichgewicht entstehen, welches in der Reaktionskontrolle einen Umsatz vermuten lässt. Durch die Aufarbeitung wird das Lacton dann wieder geschlossen, sodass stets das Edukt zurückgewonnen wurde. Da die Doppelbindung in diesem Fall ein weiches Elektrophil darstellt, ist der Angriff mit dem Peroxid möglicherweise nicht begünstigt.

### 3.8.3 Versuche zur Isomerisierung über eine PUMMERER-Umlagerung

Im vorherigen Kapitel wurden Probleme bei der Epoxidierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189** beschrieben. Die Lösung dieses Problems könnte der Angriff mit einem noch weicherem Nukleophil sein.

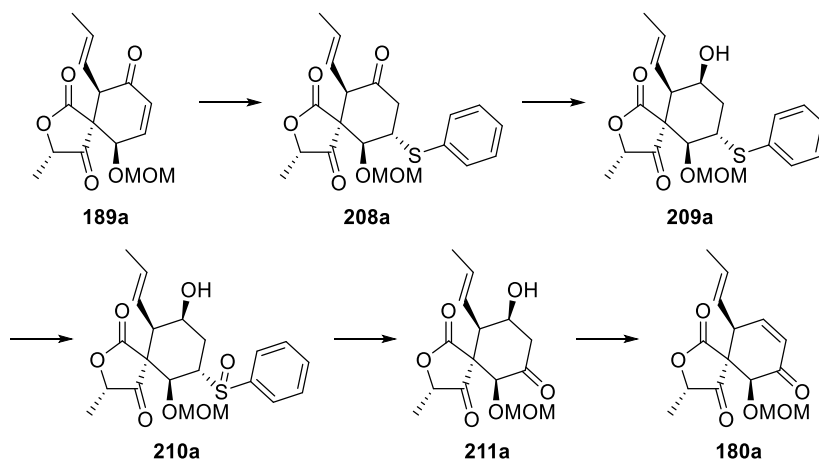


Abbildung 97: Synthesestrategie über eine PUMMERER-Umlagerung am Beispiel von **189a**.

Daher wurde nun die Synthese des Sulfoxids **210** versucht, um den Sauerstoff an Position C-7 über eine PUMMERER-Umlagerung<sup>[48]</sup> einzuführen (siehe Abbildung 97). Hierfür muss zunächst der Thioether **208** gebildet werden. Die Reduktion des Ketons an Position C-9 muss vor der Umlagerung stattfinden, da ansonsten die beiden Ketone nicht unterschieden werden könnten. Ist das Sulfid zum Sulfoxid **210** oxidiert, könnte die PUMMERER-Reaktion durchgeführt werden. Anschließend muss der Alkohol unter geeigneten Bedingungen eliminiert werden.

Für die ersten Versuche wurde zunächst wieder mit dem Diastereomergemisch des MOM-geschützten Isooxaspirodions (**189**) gearbeitet. Die Synthese des Thioethers<sup>[125]</sup> und die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid<sup>[58]</sup> verliefen mit hohen Ausbeuten, weshalb anschließend auch die reinen Diastereomere umgesetzt wurden (siehe Abbildung 98).

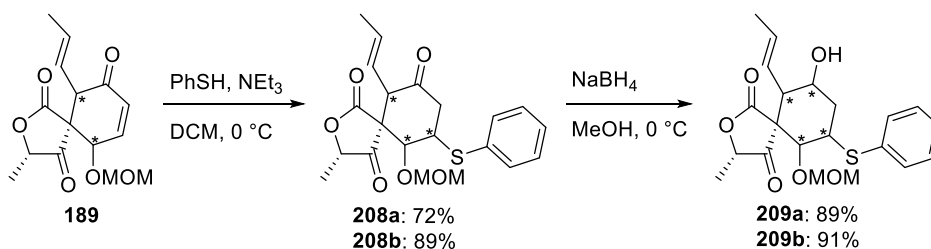


Abbildung 98: Synthese des Thioethers **208** und anschließende Reduktion.

Die Reduktion wurde analog zu der in Kapitel 3.8.1 unter Verwendung von 0.5 Äquivalenten Natriumborhydrid selektiv durchgeführt, sodass nur das gewünschte Keton reduziert wurde.

Um die Konfiguration der neuen Zentren zu untersuchen, wurden wieder NOE-Spektren aufgenommen. Die Interpretation der Signale war nicht eindeutig, da sehr wenige Kontakte zu sehen waren. Jedoch konnte von dem in kristalliner Form erhaltenen Thioether **208a** eine Kristallstruktur gemessen werden, sodass gezeigt werden konnte, dass der Angriff des Thiophenols von der der MOM-Gruppe abgewandten Seite, also in *syn*-Stellung zu dem axialen Wasserstoff stattfand (siehe Abbildung 99). Dies bestätigt die mechanistischen Überlegungen der beiden vorherigen Kapitel.

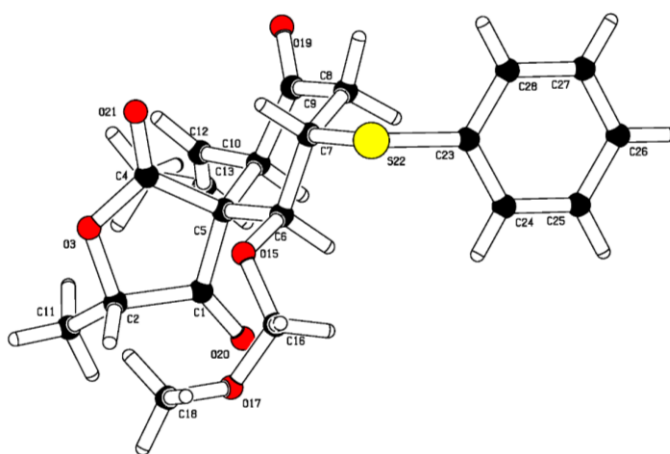


Abbildung 99: Kristallstruktur des (2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,10*R*)-Thioethers **208a**.

Ausgehend davon ist für das zweite Diastereomer anzunehmen, dass das Thiophenol ebenfalls von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift, sodass die Thioether folgende Konfigurationen aufweisen sollten (siehe Abbildung 100).

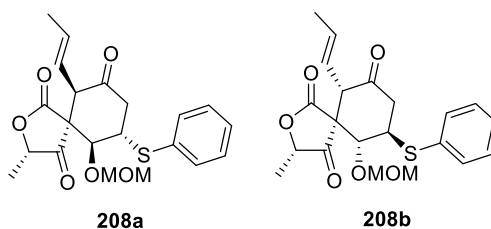


Abbildung 100: Vermutete Konfiguration von **208a** und **208b**.

Durch die Reduktion wird ein weiteres Stereozentrum eingeführt und die Verbindungen wurden ebenfalls mittels NOESY analysiert (siehe Abbildung 101 und Abbildung 102, Seite 72).

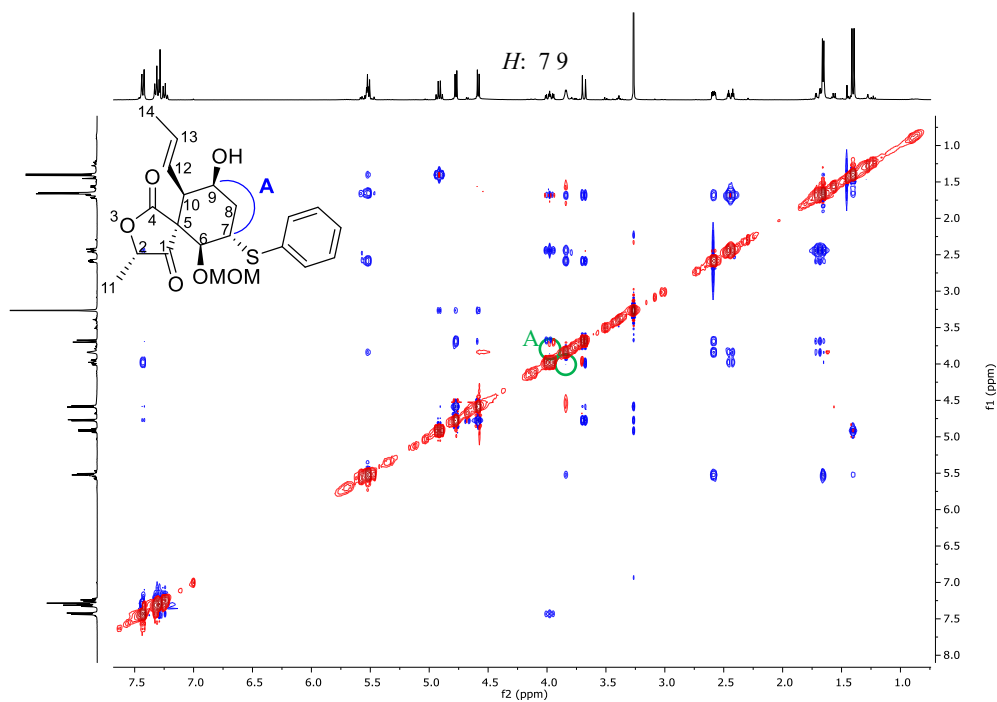


Abbildung 101: NOESY von **209a**. Die nicht vorhandenen Kontakte von *H*-7 zu *H*-9 (A) sind grün markiert.

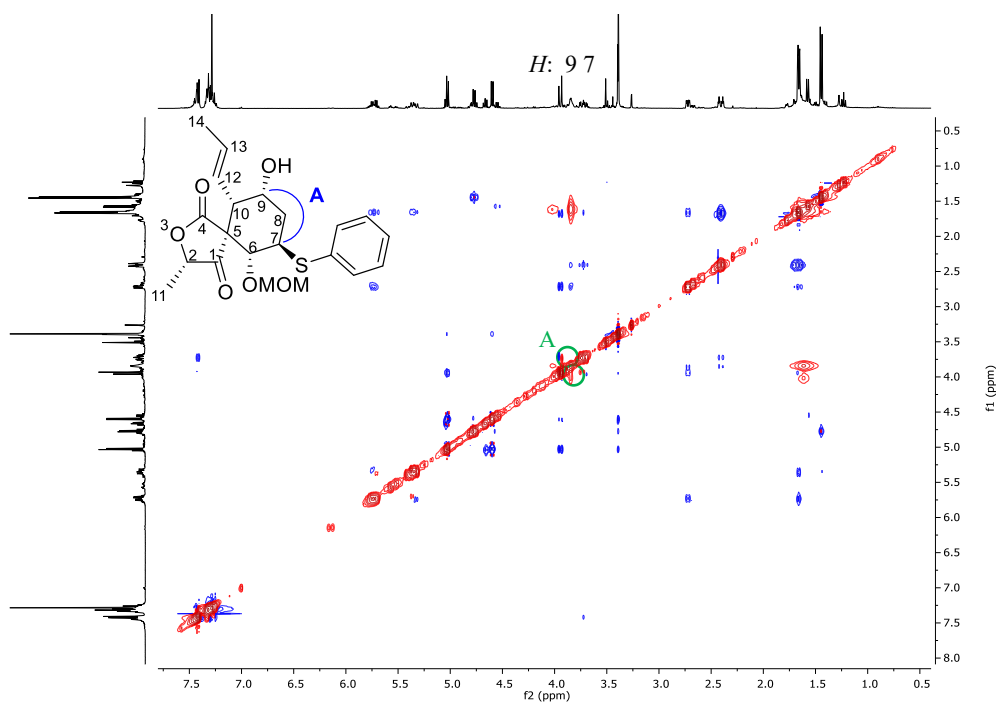
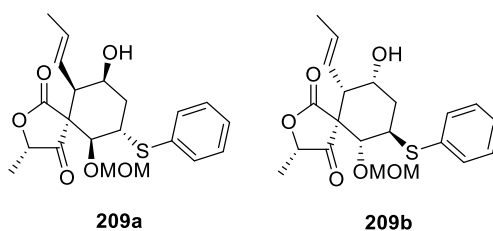


Abbildung 102: NOESY von **209b**. Die nicht vorhandenen Kontakte von *H*-7 zu *H*-9 (A) sind grün markiert.

In beiden Spektren konnte zwischen *H*-7 und *H*-9 (A) kein Kontakt gefunden werden, dies deutet darauf hin, dass die beiden Substituenten in unterschiedliche Richtungen zeigen (siehe Abbildung 103, Seite 73). Diese Konfiguration deckt sich mit der Überlegung, dass das vom

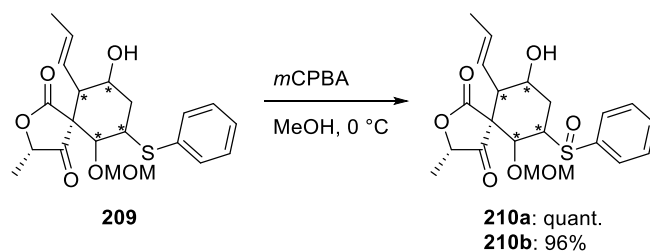


Natriumborhydrid übertragene Hydridion von der dem Alkylrest an C-10 entgegengesetzten Seite angreift und bestätigt die Überlegungen aus Kapitel 3.8.1.



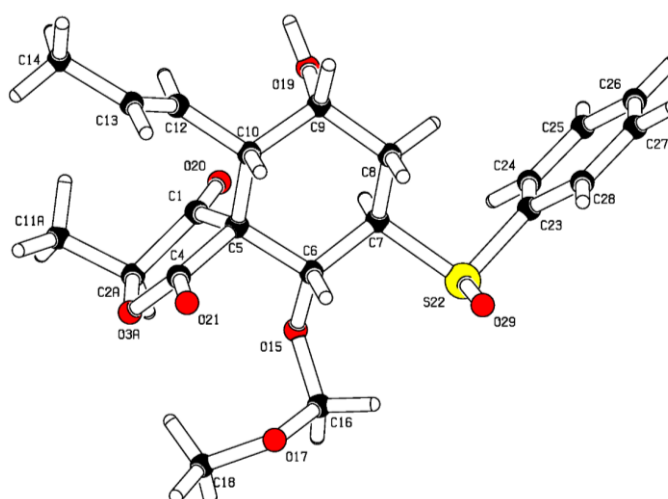
**Abbildung 103:** Vermutete Konfiguration von **209a** und **209b**.

Für die anschließende Umlagerung musste nun das Sulfid zum Sulfoxid oxidiert werden. Unter Verwendung von genau 1 Äquivalent *m*CPBA konnte dies selektiv mit sehr hohen Ausbeuten erreicht werden (siehe Abbildung 104).<sup>[126]</sup>



**Abbildung 104:** Oxidation des Sulfids zum Sulfoxid **210**.

Da von einem der Diastereomere Kristalle erhalten werden konnten, gelang die Aufklärung der Konfiguration an C-7 und C-9 mittels Kristallstrukturanalyse (siehe Abbildung 105).



**Abbildung 105:** Ein Teilausschnitt der Kristallstruktur des Sulfoxids (2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-**210** (**210b**).

Jedoch fielen die Kristalle hier als Racemat an. Die teilweise Racemisierung ist möglicherweise schon bei der DIECKMANN-Kondensation aufgetreten. So wurde das Stereozentrum an der Milchsäure (C-2) zu einem gewissen Teil invertiert. Da eine Mischung der Stereoisomere an C-10 eingesetzt wurde, kann so die Konfiguration an C-10 erklärt werden. Diese beiden Stereozentren beeinflussten dann die Entstehung der Konfigurationen an C-5 sowie C-6 während des Ringschlusses zum Spirozentrum, sodass das Enantiomer entstand. Da die NMR-Spektren der Enantiomere identisch sind, wurde dies nicht früher bemerkt. Durch die Messung von Drehwerten des Isooxaspirodion (**79b**) sowie der nachfolgenden Verbindungen ist jedoch eindeutig, dass keine 1:1-Mischung der Enantiomere vorliegen kann. Es scheint lediglich bevorzugt das Racemat zu kristallisieren.

Zusätzlich wurden im Kristall Isomere dieser beiden Enantiomere mit einer Variation der Konfiguration an C-2 gefunden (Verhältnis 6.5:3.5). Diese teilweise Epimerisierung der beiden Enantiomere ist möglicherweise durch die Basenzugabe bei der Synthese des Thioethers oder bei der Reduktion mit Natriumborhydrid aufgetreten.

Zur Untersuchung dieser möglichen Racemisierungen wurden verschiedene HPLC Messungen durchgeführt. So konnte das 6.5:3.5-Verhältnis der Diastereomere bezüglich der Konfiguration an C-2 mit Hilfe einer Normalphasen Säule bestätigt werden. Die chiralen Messungen waren nicht eindeutig, da die Chromatogramme zusätzlich zu einem großen Peak jeweils nur kleine Ausschläge des UV-Detektors zeigten. Das Verhältnis der Enantiomere ist daher entweder sehr groß, oder es konnte keine Aufspaltung erreicht werden. Aufgrund der zu geringen Substanzmenge war eine präparative Trennung nicht möglich.

Da ein Kristall jedoch immer nur ein Ausschnitt des Ganzen zeigt und durch den Drehwert das Vorhandensein eines vollständigen Racemats ausgeschlossen werden kann, wurde weiterhin davon ausgegangen, dass vorwiegend das gewünschte Sulfoxid vorlag.

Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte im Nachhinein ebenfalls nicht eindeutig gesagt werden, ob der Thioether **208a** insgesamt nur in der im Kristall bestimmten Konfiguration vorliegt, oder ob lediglich die Moleküle mit dieser Konfiguration auskristallisierten.

Nun sollte die Umlagerung durchgeführt werden. Unter Zugabe von Essigsäureanhydrid oder ähnlichem wird das Sulfoxid acyliert (siehe Abbildung 106, Seite 75).

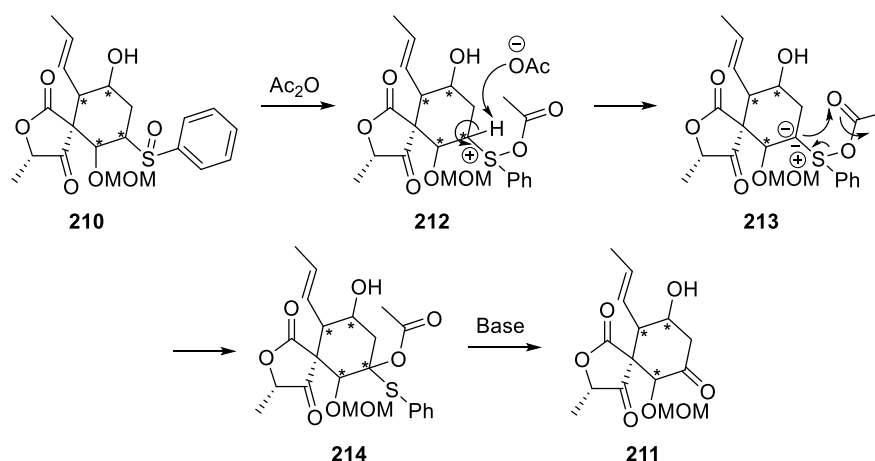
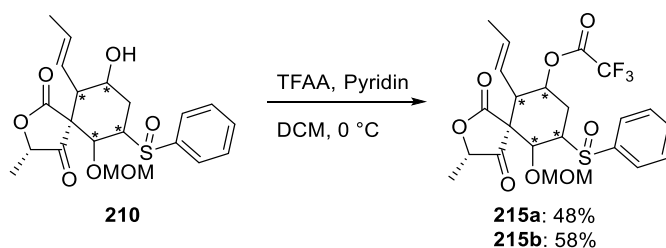


Abbildung 106: Mechanismus der PUMMERER-Umlagerung.

Mit dem so entstandenen Acetat-Anion kann in  $\alpha$ -Stellung deprotoniert werden, das Acetat **213** kann dann zum  $\alpha$ -Acyloxysulfid **214** umgelagert werden, welches einem geschützten Carbonylkohlenstoffzentrum entspricht. Letztlich wird in dieser Reaktion der Schwefel reduziert und der Kohlenstoff oxidiert, am Ende kann das Keton **211** erhalten werden.

Die Reaktion wurde zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und Pyridin in DCM durchgeführt (siehe Abbildung 107).<sup>[127]</sup> Dabei konnte lediglich der trifluoressigsäuregeschützte Alkohol **215** isoliert werden. Um zusätzlich zur Schützung eine Umlagerung zu erreichen, wurde die TFAA Menge von 2 auf 4 Äquivalente erhöht, doch auch dies führte lediglich zur Acylierung ohne nachfolgende Umlagerung.

Abbildung 107: Reaktion unter PUMMERER-Bedingungen zum geschützten Alkohol **215**.

Der so geschützte Alkohol **215** wurde ebenfalls unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt, es konnte jedoch auch bei höheren Temperaturen und weiterer Zugabe von TFAA und Pyridin kein Umsatz erreicht werden.

Auch bei der Umsetzung in Essigsäureanhydrid mit Natriumacetat konnte nur unumgesetztes Edukt isoliert werden.<sup>[128]</sup> Ebenfalls verlief die Verwendung von Acetylchlorid und die Zugabe

einer Lewis-Säure zur Aktivierung<sup>[129]</sup> nicht erfolgreich, hier kam es sogar zur Zersetzung des Edukts.

Wieso die Reaktion nicht funktioniert, kann nur vermutet werden. Es ist möglich, dass schon die Acylierung des Sulfoxids fehlschlägt. Ebenso könnte aufgrund sterischer Hinderung durch die *syn*-stehenden Substituenten die Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung verhindert werden, sodass die Umlagerung nicht stattfinden kann. Jedoch müsste dann das Acetat **212** instabil sein, da es weder isoliert wurde, noch mittels DC eine Veränderung des Edukts detektiert werden konnte.

Tatsächlich wird die PUMMERER-Umlagerung in der Literatur fast ausschließlich an primären Sulfoxiden beschrieben, wobei dann ein Aldehyd entsteht. Dies könnte bedeuten, dass die Reaktion an dem hier verwendeten Substrat schwer umsetzbar ist.

### 3.8.4 Versuche zur Isomerisierung über eine DAVIS-Hydroxylierung

Da, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, bereits das Sulfoxid **210** synthetisiert wurde, sollte dieses nun zum Sulfon **216** oxidiert und eine DAVIS-Hydroxylierung<sup>[49]</sup> versucht werden (siehe Abbildung 108). Dabei wird mit einer Base in  $\alpha$ -Position deprotoniert, durch das DAVIS-Reagenz **219** kann dann ein elektrophiler Sauerstoff übertragen werden.

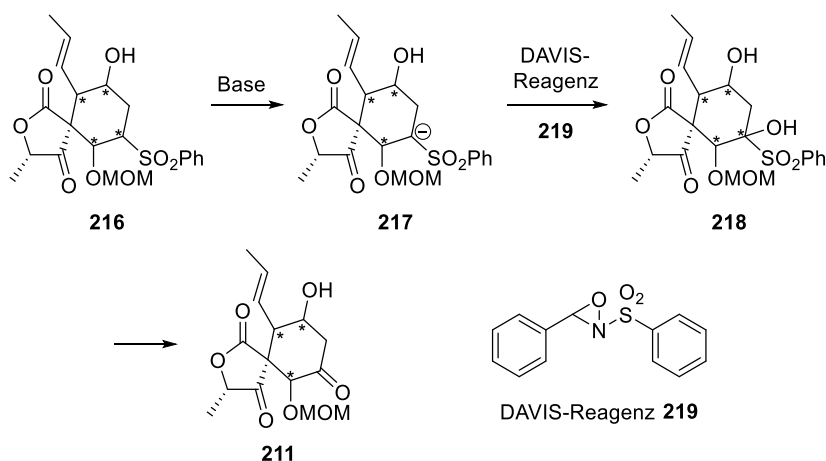


Abbildung 108: DAVIS-Hydroxylierung und DAVIS-Reagenz.

Das DAVIS-Reagenz **219** wurde ausgehend von Benzaldehyddimethylacetal (**220**) und Benzolsulfonsäureamid (**221**) nach einer literaturbekannten Synthese hergestellt (siehe Abbildung 109, Seite 77).<sup>[130]</sup>

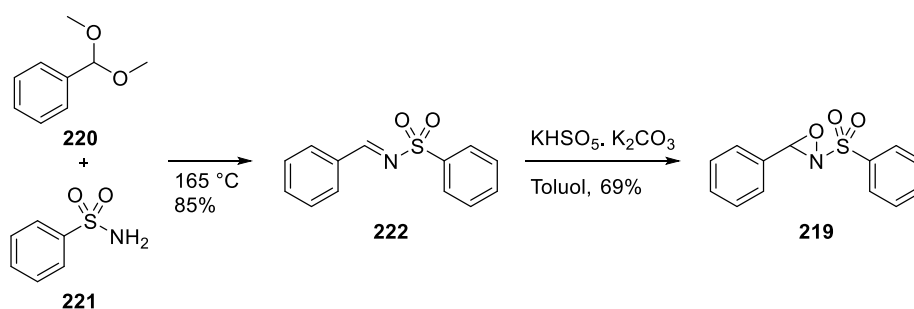


Abbildung 109: Synthese des DAVIS-Reagenz.

Nun wurden die Sulfoxide der beiden Diastereomere mit *m*CPBA in DCM jeweils zum Sulfon **216** oxidiert. Da 2 Äquivalente für einen vollständigen Umsatz nötig waren, musste das Produkt zur Aufarbeitung mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen werden. Somit konnten 90% bis quantitative Ausbeuten erreicht werden.

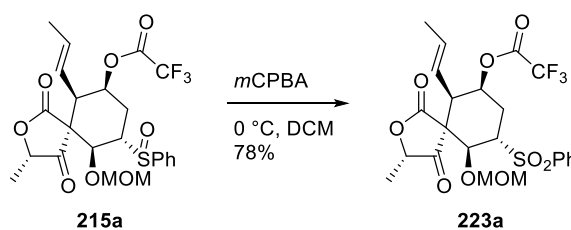
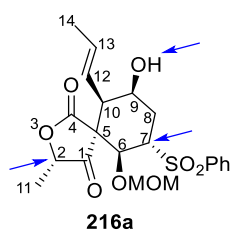


Abbildung 110: Oxidation des geschützten Sulfoxids 215a zum Sulfon 223a.

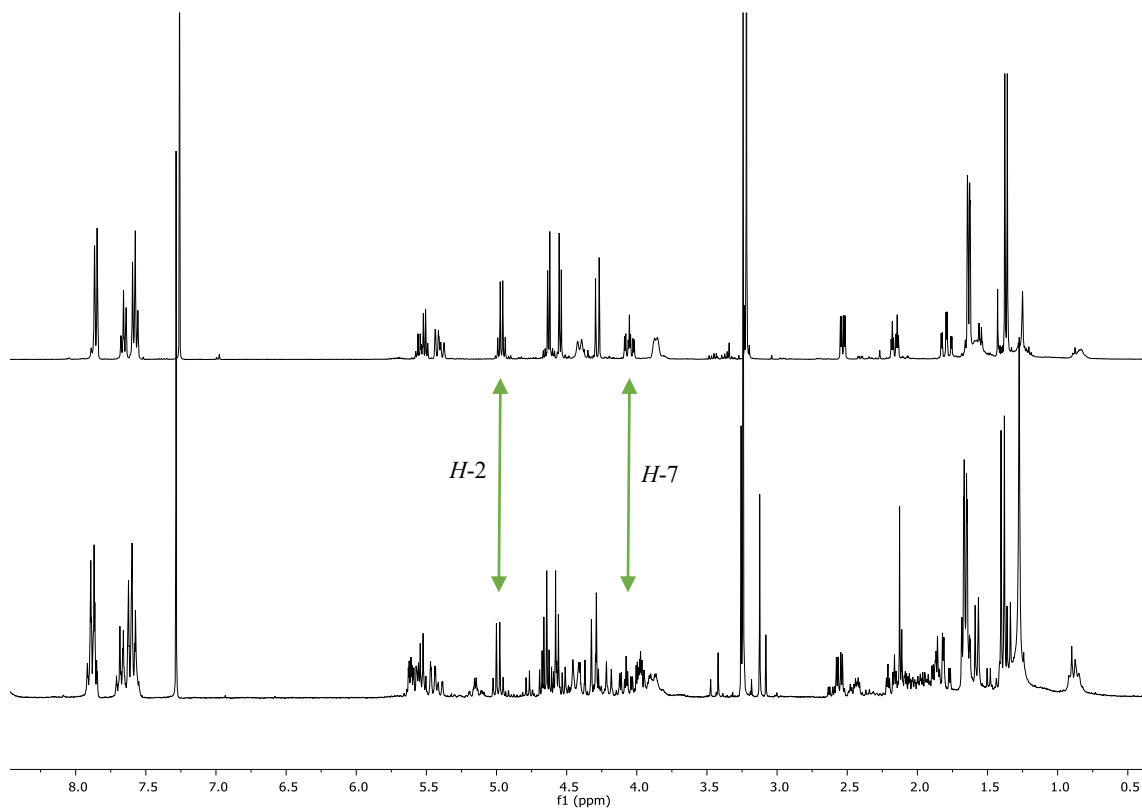
Das Trifluoracetat-geschützte Sulfoxid **215a** wurde ebenfalls zum Sulfon **223a** umgesetzt (siehe Abbildung 110).

Die Hydroxylierung wurde zunächst mit LDA, *in situ* hergestellt aus DIPA und *n*BuLi, getestet.<sup>[131]</sup> Bei  $-78$  °C wurde das Edukt zu 2.5 Äquivalenten Base gegeben und mit DMPU versetzt. Nach 30 Minuten wurde das Reagenz zugegeben. Da nach einer Stunde auf der Reaktionskontrolle mittels Dünnschicht-Chromatographie kein Edukt mehr detektierbar war, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Es konnten jedoch nur undefinierbare Zersetzungsprodukte gefunden werden. Da es auch an anderen Positionen zur Deprotonierung mit LDA kommen kann (siehe Abbildung 111, Seite 78), wurden nun äquimolare Mengen eingesetzt. Doch auch hier konnte nur Zersetzung festgestellt werden. Mit NaHMDS als Base unter gleichen Bedingungen wurden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lediglich unumgesetztes Edukt sowie das DAVIS-Reagenz gefunden. Um auszuschließen, dass es nur zur Deprotonierung der Hydroxygruppe kommt, wurde ebenfalls das geschützte Sulfon **223a** eingesetzt. Jedoch kam es hier, auch unter Verwendung von 2.7 Äquivalenten NaHMDS, nicht zur gewünschten Reaktion, es wurde erneut nur das Edukt wiedergewonnen.



**Abbildung 111:** Mögliche Positionen, welche durch Basenzugabe deprotoniert werden können am Beispiel von **216a**.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte geklärt werden, ob es überhaupt und wenn ja, an welcher Position, zur Deprotonierung kommt. Dafür wurden Versuche mit verschiedenen Basen durchgeführt. Hierfür wurde das geschützte Sulfon **223a** verwendet, da dieses lediglich zwei Angriffsstellen besitzt. Das Sulfon wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF mit der jeweiligen Base versetzt. Dann wurde deuteriertes Wasser zugegeben und nach der Aufarbeitung mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert, ob eines der Wasserstoffsignale durch den Austausch gegen Deuterium verschwunden war. Es wurden NaHMDS, LiHMDS und LDA verwendet, jedoch kam es bei keinem der Ansätze zum Verlust eines Signals. Es wurde lediglich bei der Aufarbeitung das Trifluoracetat abgespalten.



**Abbildung 112:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Sulfons **216a** (oben) und von der Umsetzung des geschützten Sulfons **223a** mit NaHMDS (unten). Die entsprechenden Signale sind mit einem grünen Pfeil markiert.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des NaHMDS-Ansatzes ist in Abbildung 112 (Seite 78) dargestellt. Im Vergleich zum Sulfon **216a** ist zu sehen, dass sowohl das Signal von *H*-2 (4.96 ppm), als auch das von *H*-7 (4.05 ppm) mit gleicher Intensität vorhanden ist.

Da also vermutlich die Deprotonierung des Sulfons nicht funktioniert, kann auch die Hydroxylierung durch das DAVIS-Reagenz nicht stattfinden. Ein Grund für das Fehlschlagen könnte erneut die sterische Hinderung durch die *syn*-ständigen Substituenten sein.





## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war der Aufbau einer Spirotetronsäure. Dieses Ziel konnte mit der Synthese des Isooxaspirodions (**79**) erreicht werden. Dieses besitzt alle Substituenten des Naturstoffs, lediglich der Tausch von Keton und Doppelbindung stehen aus. Diese Isomerisierung gestaltete sich aufgrund der komplexen Struktur schwierig und bedarf weiterer Untersuchungen.

Im Folgenden werden die durchgeführten Versuche zusammengefasst und ein kurzer Ausblick zu weiteren Möglichkeiten gegeben.

### 4.1 Versuche zur Synthese des Schlüsselintermediats 82

Die ersten Versuche zur Totalsynthese sollten über das Schlüsselintermediat **82** durchgeführt werden. Hierfür wurden drei Strategien probiert, jedoch führte keine zum gewünschten Zielmolekül (siehe Abbildung 113).

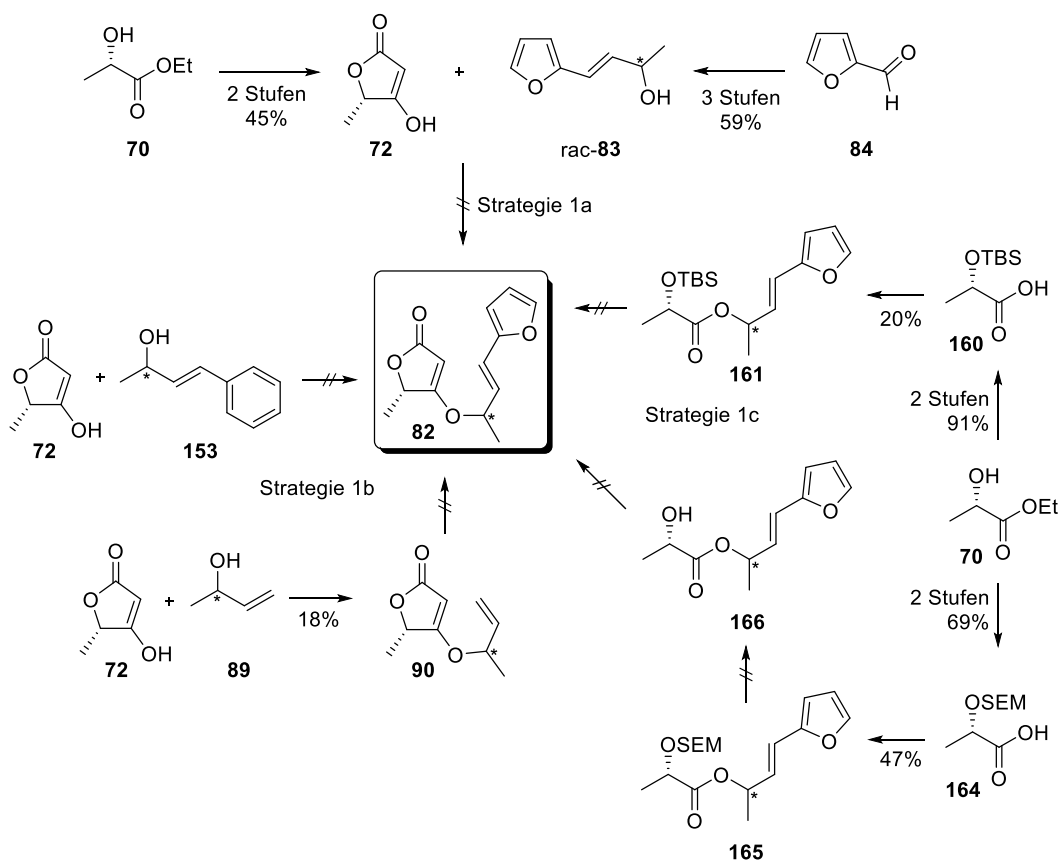


Abbildung 113: Strategie 1a – 1c zur Synthese des Schlüsselintermediats **82**.

Strategie 1a sah die direkte Kupplung der Tetronsäure **72** mit dem Alkohol **83** vor. Die Synthese dieser Bausteine verlief erfolgreich, jedoch scheiterten die Kupplungsversuche. Weder eine STEGLICH-Veresterung, noch eine PAINTNER-Allylierung oder die Reaktion über ein Säurechlorid verliefen erfolgreich. Die Allylierung mit einem anderen Alkohol und eine anschließende Sequenz aus Ozonolyse und WITTIG-Reaktion scheiterten an fehlendem Umsatz bzw. sehr niedrigen Ausbeuten (Strategie 1b). Auch der Aufbau der Tetronsäure über eine Domino-WITTIG-CLAISEN-Reaktion (Strategie 1c) führte nicht zum gewünschten Ziel. Diese Reaktionssequenz schlug an der sterischen Hinderung der TBS-Gruppe bei der Veresterung und daraus resultierende sehr niedrige Ausbeuten, bzw. beim Versuch die SEM-Schutzgruppe abzuspalten, fehl.

## 4.2 Synthese des geschützten Isooxaspirodions **189**

Das MOM-geschützte Isooxaspirodion **189** konnte über 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% erhalten werden (siehe Abbildung 114). Dabei wurden zufriedenstellende Ausbeuten erreicht, lediglich der Schlüsselschritt zum Aufbau des Spirozentrums sowie die Einführung der MOM-Gruppe verliefen mit moderaten Ausbeuten.

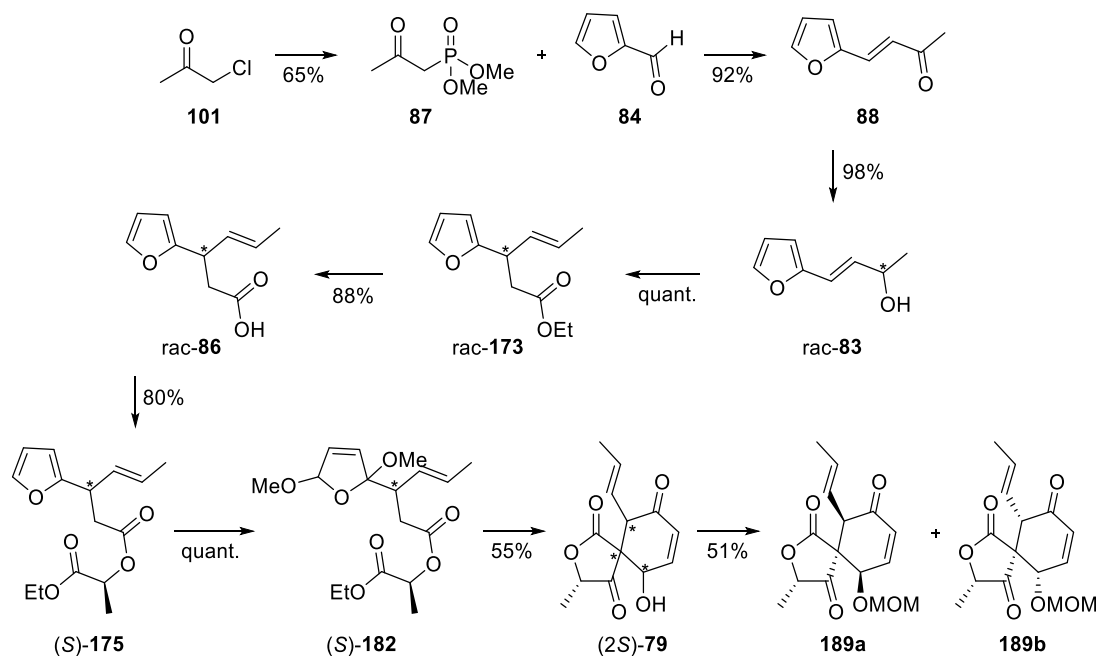


Abbildung 114: Synthese des MOM-geschützten Isooxaspirodions **189**, 12% Ausbeute über 9 Stufen.

Ausgehend von dem über Chloroacetone (**101**) gewonnenen Phosphonat **87** konnte eine HORNER-Olefinierung mit anschließender Reduktion den Alkohol **rac-83** zugänglich machen. Die

Reduktion des Ketons **88** unter CBS-Bedingungen führte zu einem Enantiomerenüberschuss des Alkohols (*R*)-**83** von 83%, trotzdem wurden unter racemischen Bedingungen beide Alkohole (*S*)-**83** und (*R*)-**83** synthetisiert und mittels chiraler HPLC getrennt. So konnte die beschriebene Reaktionssequenz mit den beiden enantiomerenreinen Verbindungen durchgeführt werden und damit der Zugang zu den verschiedenen Diastereomeren gelegt werden.

In einer anschließenden Sequenz aus JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung, Verseifung und STEGLICH-Veresterung mit dem L-Milchsäureester konnte der Schlüsselbaustein (*S*)-**175** synthetisiert werden. Damit wurden Versuche zum Aufbau der Tetrensäure mit darauffolgender oxidativer Ringöffnung des Furans durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, dass die Ergebnisse aufgrund zu hoher Reaktivität der Intermediate nicht reproduzierbar waren. Daher wurde der beschriebene Weg über die Aktivierung des Furans mittels ACHMATOWICZ-Reaktion probiert. So konnte das Spirozentrum über eine DIECKMANN-Kondensation und direkte Aldol-Reaktion aufgebaut werden. Als geeigneter Schutz für die neu entstandene Hydroxygruppe erwies sich der MOM-Ether.

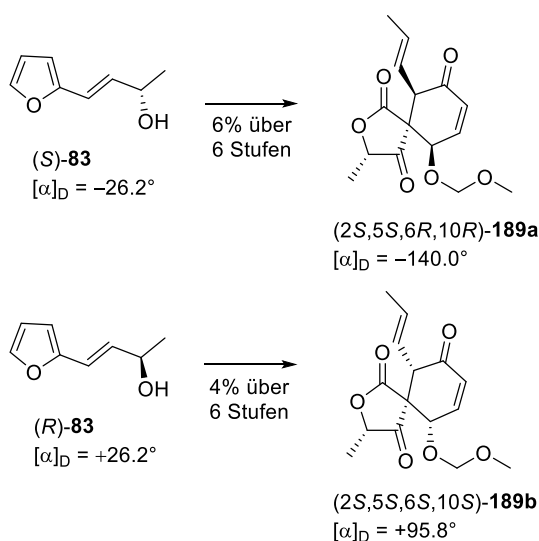


Abbildung 115: Synthese der MOM-geschützten Isooxaspirodione **189a** und **189b**.

Durch die Verwendung der mittels HPLC-getrennten enantiomerenreinen Alkohole konnten ebenfalls die verschiedenen Diastereomere hergestellt und untersucht werden (siehe Abbildung 115). Dabei wurde festgestellt, dass die Aldol-Reaktion zum Spirozyklus eine Selektivität von >3:1 bzw. >4:1 für jeweils ein Diastereomer aufwies.

### 4.3 Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189**

Zur Isomerisierung des geschützten Isooxaspirodions **189** wurden verschiedene Strategien probiert (siehe Abbildung 116). Der Versuch, die Isomerisierung über eine TSUJI-TROST-Reaktion zu erreichen, scheiterte, vermutlich an der sterischen Abschirmung der Substituenten im Sechsring. Die WHARTON-Olefinierung konnte nicht durchgeführt werden, da die Epoxidierung über eine SCHEFFER-WEITZ-Reaktion nicht zum gewünschten Produkt führte. Grund hierfür war wahrscheinlich der Angriff des Hydroperoxids an den Carbonylzentren der Tetrone Säure. Die Synthesen des Sulfoxids **210** und des Sulfons **216** verliefen erfolgreich, jedoch scheiterten die anschließenden Versuche, den Sauerstoff an Position C-7 über eine PUMMERER-Umlagerung bzw. eine DAVIS-Hydroxylierung einzuführen, voraussichtlich erneut durch sterische Hinderung.

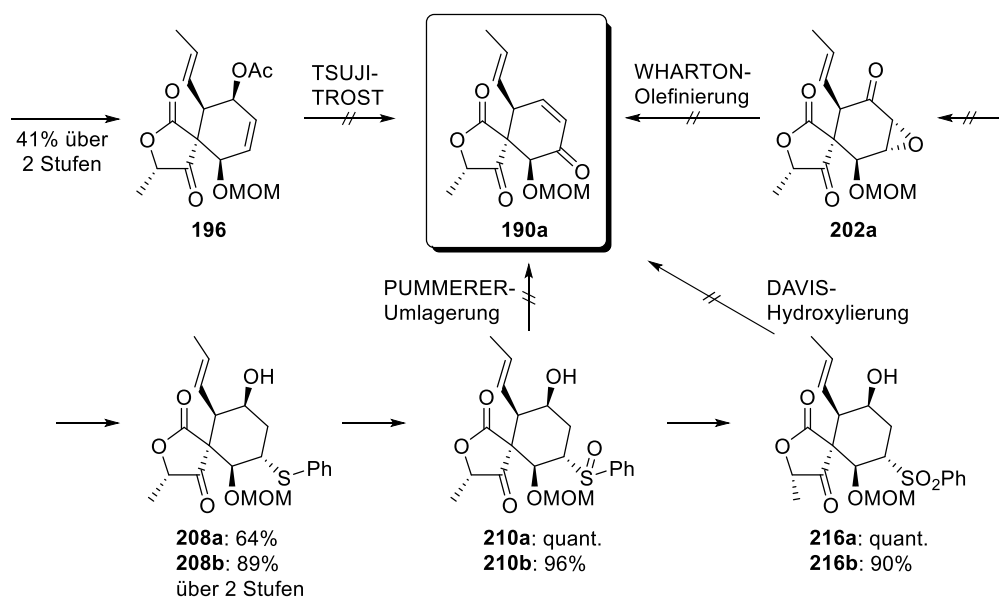
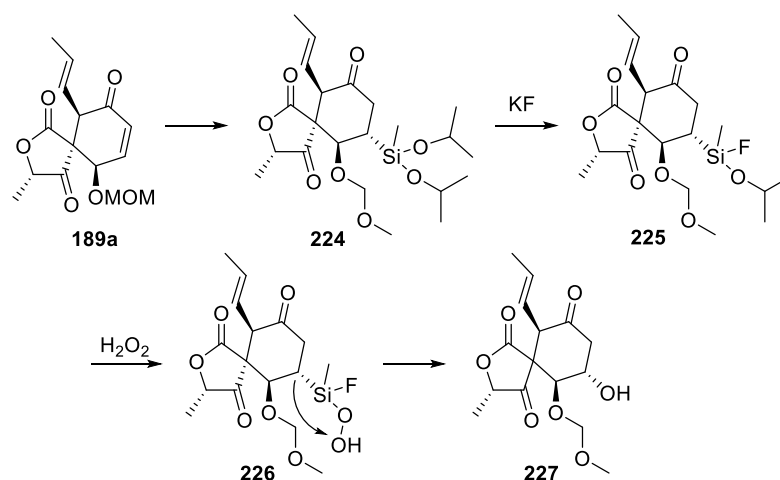


Abbildung 116: Versuche zur Isomerisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons am Beispiel von **189a**.

### 4.4 Ausblick

Da die bisherigen Versuche zur Isomerisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189** ohne Erfolg verliefen, müssten neue Strategien entwickelt werden. Eine Möglichkeit wäre die Reaktionssequenz über eine TAMAO-FLEMING-Oxidation (siehe Abbildung 117, Seite 85).<sup>[132]</sup>

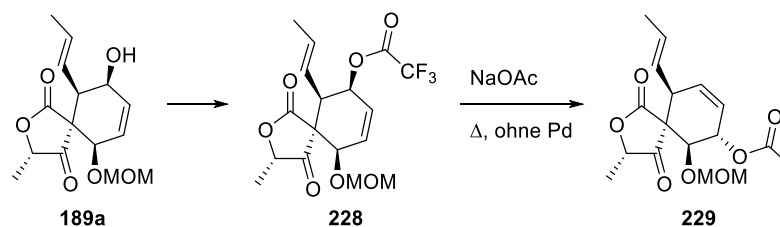
Hierfür müsste zunächst ein Silylcuprat an das MICHAEL-System des Isooxaspirodions **189** angebunden werden. Dieser Angriff würde voraussichtlich, wie anhand der durchgeführten Synthesen nachgewiesen, in *anti*-Stellung zur Methoxymethoxygruppe stattfinden. Die weiteren Reaktionen mit Kaliumfluorid und Wasserstoffperoxid würden dann an der freien Seite des Moleküls stattfinden und zu dem Alkohol **227** führen.



**Abbildung 117:** Einführung des Sauerstoffs an C-7 mittels TAMAo-FLEMING-Oxidation am Beispiel von **189a**.

Für diese Reaktionsfolge müsste das Keton jedoch vorher reduziert und eliminiert oder durch eine geeignete Schutzgruppe von der mittels TAMAo-FLEMING-Reaktion gebildeten Hydroxygruppe unterschieden werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Isomerisierung des Enons wäre die Allylinversion mit beispielsweise einem Trifluoressigsäureester als Fluchtgruppe und ohne Palladium-Katalyse (siehe Abbildung 118). Der Angriff des Nucleophils, hier das Acetat, würde dann in *anti*-Stellung zu den restlichen Substituenten stattfinden, es käme also zu keiner sterischen Hinderung.



**Abbildung 118:** Allylinversion ohne Palladium-Katalyse am Beispiel von **189a**.

Sollten diese oder andere Versuche zur Isomerisierung des Enons erfolgreich verlaufen, so könnte über die Abspaltung der MOM-Gruppe das Oxaspirodion (**51**) erhalten werden.

Weiterhin müsste an der Optimierung der stereoselektiven Synthese gearbeitet werden. Beispielsweise könnte, um eine weitere Variation der Konfigurationen zu erreichen, die Veresterung des Umlagerungsprodukt **86** mit der L-Milchsäure über eine MITSUNOBU-Reaktion<sup>[133]</sup> durchgeführt werden. Dies würde zur Stereo inversion und somit zur (*R*)-Konfiguration an Position *C*-2 führen. Die andere Konfiguration könnte dann beim Ringschluss der Aldol-Reaktion zur Bildung anderer Diastereomere führen.

Die Syntheseroute müsste schließlich auf mögliche Racemisierungen in den verschiedenen Schritten getestet werden. Dies schließt die in Kapitel 3.8.3 beschriebene, teilweise Epimerisierung des Stereozentrums *C*-2 mit ein.

Die so synthetisierten Stereoisomere des Oxaspirodions (**51**) könnten dann auf ihre Stabilität in Bezug auf die Retro-Aldol-Reaktion sowie auf eventuelle Epimerisierungen und daraus folgende Überführung ineinander getestet werden. Zuletzt könnten ihre biologischen Wirkungen untersucht und verglichen werden.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines und Messgeräte

#### 5.1.1 Reaktionen

Alle Reaktionen, die unter Luft- und/oder Feuchtigkeitsausschluss stattfanden, wurden in zuvor unter Anwendung der SCHLENK-Technik ausgeheizten Glasgeräten und unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Kapitel 5.1.3.1) oder <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie (Kapitel 5.1.5) durchgeführt.

#### 5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Die Trocknung der Lösungsmittel Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Tetrahydrofuran erfolgte mit Hilfe der Trocknungsanlage *MB SPS-800* der Firma *MBraun*. Methanol p. A. über Molekularsieb wurde von der Firma *Acros* bezogen.

Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

#### 5.1.3 Chromatographie

##### 5.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm und  $\lambda = 365$  nm) oder durch folgende Anfärbereagenzien:

- SEEBACH-Reagenz: 1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdatophosphorsäure, gelöst in 96 mL Wasser und 4 mL konz. Schwefelsäure.
- Bromkresolgrün: 40 mg Bromkresolgrün gelöst in 100 mL Ethanol mit 0.1 M Natronlauge aufgefüllt, bis Lösung blau wird.

### 5.1.3.2 Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel* mit einer Korngrößenverteilung von 40 – 63  $\mu\text{m}$  (230 – 400 mesh ATM) verwendet. Die jeweils angegebenen Laufmittelverhältnisse sind stets Volumenverhältnisse. Die Lösungsmittel Ethylacetat und Petrolether wurden vor Gebrauch destilliert.

### 5.1.3.3 HPLC

Für analytische Trennungen wurde eine *Pump 64* Pumpe der Firma *Knauer*, ein *variable Wavelength Monitor* UV-Detektor der Firma *Knauer* und ein *Differential-Refractometer* RI-Detektor der Firma *Knauer* verwendet. Als Säulen kamen eine Normalphasensäule (*Nucleosil*<sup>®</sup> 50-5, 4 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) sowie eine *Whelk-O*<sup>®</sup>-1-(S,S) Säule (4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) für chirale Trennungen zum Einsatz. Präparative Trennungen wurden an einer *Preparative Pump K-1800 Well Chrome* Pumpe der Firma *Knauer* mit UV- und RI-Detektor (s.o.) und einem zusätzlichen Fraktionssammler (*Gilson Fraction controller 201-202*, *Gilson ABIMED Fraction collector 201*) durchgeführt. Es wurden ebenfalls eine Normalphasensäule (*Nucleosil*<sup>®</sup> 50-5, 32 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) und eine chirale Säule (*Whelk-O*<sup>®</sup>-1-(S,S), 21 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Die Bedingungen der jeweiligen Trennmethode sind den Vorschriften zu entnehmen.

### 5.1.4 Massenspektrometrie

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden sowohl auf einem *Q-ToF-Ultima 3* der Firma *Waters* mit einem Lockspray-Interface als auch auf einem 6545 *Q-ToF-MS* der Firma *Agilent* aufgenommen.

### 5.1.5 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mithilfe eines *Bruker Avance-III HD 300*, eines *Bruker Avance-II 400*, eines *Bruker Avance-III HD 400* und eines *Bruker Avance-III 600* Spektrometers aufgenommen.

<sup>1</sup>H-NMR        300 MHz, 400 MHz und 600 MHz

<sup>13</sup>C-NMR        75.5 MHz, 100.6 MHz und 151 MHz

Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben und auf die Signale der verwendeten Lösungsmittel referenziert (CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 7.26 ppm,



$^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$  ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta = 3.31$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 49.00$  ppm, Aceton- $d_6$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.05$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 29.84$  ppm).<sup>[134]</sup> Es werden folgende Abkürzungen für die Multiplizität benutzt: „m“ für Multiplett, „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplet, „q“ für Quartett, „dd“ für Dublett von Dublett, etc.. Die Verschiebungen sind jeweils das Zentrum des Signals, bzw. für „m“ der Bereich des jeweiligen Signals.

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

### 5.1.6 Schmelzpunkte

Die Messung von Schmelzpunkten erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät nach DR. TOTTOLI der Firma *Büchi*.

### 5.1.7 IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Fourier Transform Infrarotspektrometer *FT/IR-400plus* der Firma *Jasco* mit einer ATR-Einheit (ZnSe-Kristall) gemessen. Die Auswertung wurde mit dem Programm *Jasco Spectra Manager* für *Windows* durchgeführt.

### 5.1.8 Drehwert-Bestimmung

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer 241* Polarimeter mit einer Quecksilberdampfampe bei Wellenlängen von  $\lambda = 546$  nm und  $\lambda = 576$  nm gemessen und mit Hilfe der DRUDE-Gleichung auf die Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589$  nm) extrapoliert. Alternativ wurde an einem *Perkin Elmer 241 MC* Polarimeter direkt bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm gemessen. Die Temperatur sowie das Lösungsmittel und die Konzentration der Lösung sind bei den jeweiligen Drehwerten angegeben.

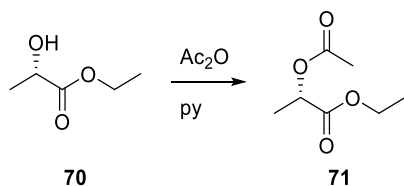
### 5.1.9 Kristallstrukturanalyse

Die Analyse von Kristallstrukturen wurde auf einem IPDS 2T-Diffraktometer der Firma *STOE* mittels  $\text{Mo-K}_\alpha$  Graphitmonochromator durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch die Software *Mercury*.

## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Synthese von (*S*)-5-Methyltetronsäure (**72**)

#### (*S*)-2-Acetyl-propionsäureethylester (**71**)



Nach einer Synthesevorschrift von ORITA.<sup>[135]</sup>

Unter Argonatmosphäre und Eiskühlung wird L-Milchsäureethylester (**70**) (11.36 mL, 100.0 mmol) in trockenem Pyridin (100 mL) gelöst. Danach wird Essigsäureanhydrid (10.40 mL, 110.0 mmol) zugetropft. Nach 18 Stunden wird die Lösung zu einer Mischung aus Eis (350 mL) und konzentrierter Salzsäure (40 mL) gegeben. Anschließend wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden je zweimal mit 0.1 M Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Restliches Pyridin wird mit Toluol codestilliert.

**Ausbeute:** 13.33 g (83.00 mmol, 83%) hellgelbe Flüssigkeit.

$C_7H_{12}O_4$  (160.17 g/mol) [160.07]

**R<sub>f</sub>:** 0.90 (PE/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{26}$ :  $-41.2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ).

**IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2989, 2943, 1739, 1450, 1372, 1234, 1200, 1133, 1097, 1051, 1018$ .

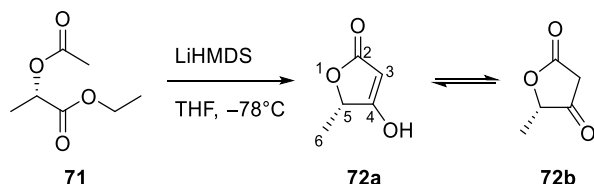
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.06 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $CHCH_3$ ), 4.20 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.13 (s, 3H,  $C(O)CH_3$ ), 1.48 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CHCH_3$ ), 1.28 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.0 ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 170.5 ( $C(O)CH_3$ ), 68.8 ( $CHCH_3$ ), 61.5 ( $CH_2CH_3$ ), 20.9 ( $C(O)CH_3$ ), 17.1 ( $CHCH_3$ ), 14.2 ( $CH_2CH_3$ ).

**ESI-HRMS:**  $m/z =$  Ber. für  $[C_7H_{12}O_4 + Na]^+$ : 183.0633, gef.: 183.0635.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[135]</sup>

**(S)-5-Methyltetronsäure (72)**



Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

Unter Argonatmosphäre und bei  $-78\text{ °C}$  wird LiHMDS (26.00 mL 1 M Lösung in THF, 26.00 mmol) in THF (70 mL) vorgelegt. Anschließend wird (*S*)-2-Acetylpropionsäureethylester (**71**) (3.248 g, 20.28 mmol) gelöst in THF (20 mL) über einen Zeitraum von 45 Minuten zugetropft. Nach 4 Stunden wird das Trockeneisbad entfernt, nach weiteren 45 Minuten wird 2 M Salzsäure (10 mL) zugegeben (pH 1) und das THF im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat und Petrolether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.250 g (10.96 mmol, 54%) hellgelber bis farbloser Feststoff.

**C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>** (114.10 g/mol) [114.03]

**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.33 (EE).

**Schmelzbereich:** 118 – 119 °C (Lit.<sup>[136]</sup>: 112 – 115 °C).

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>:** +19.6° (c = 1, MeOH).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3122, 2935, 2691, 2365, 1709, 1600, 1322, 1270, 1237, 1166, 1076, 1055, 961, 811.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 11.25 (s, 0.7H, OHa), 4.92 (s, 0.7H, H-3a), 4.86 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 0.3H, H-5b), 4.85 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 0.7H, H-5a), 3.22 (m, 0.6H, H-3b), 1.41 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 205.8 (C4b), 185.0 (C4a), 178.0 (C2a), 169.9 (C2b), 88.4 (C3a), 82.9 (C5b), 77.4 (C5a), 37.1 (C3b), 17.5 (C6a), 16.8 (C6b).

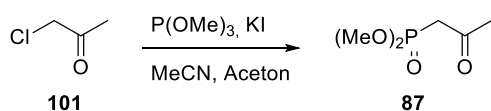
ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 115.0395, gef.: 115.0417.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[10]</sup>

## 5.2.2 Synthese von (*E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (**83**)

### 5.2.2.1 Versuche zur Synthese von (*E*)-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (**88**)

#### Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**87**)



Nach einer Synthesevorschrift von NOYORI.<sup>[51]</sup>

Unter Argonatmosphäre und Eiskühlung werden Chloracetone (**101**) (40.00 mL, 477.3 mmol) und Kaliumiodid (79.23 g, 477.3 mmol) in Aceton (900 mL) und Acetonitril (800 mL) gelöst. Es wird für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Trimethylphosphit (42.00 mL, 477.3 mmol) zugegeben. Nach 7 Tagen wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch fraktionierte Destillation wird das Rohprodukt gereinigt.

**Ausbeute:** 51.70 g (310.3 mol, 65%) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{P}$  (166.11 g/mol) [166.04]

**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.12 (PE/EE 1:1).

**Siedebereich:** 75 – 80 °C ( $3 - 5 \cdot 10^{-1}$  mbar) (Lit.<sup>[137]</sup>: 69 – 70 °C ( $4 - 5 \cdot 10^{-1}$  mbar)).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3010, 2958, 2854, 2359, 1713, 1361, 1253, 1020, 826.

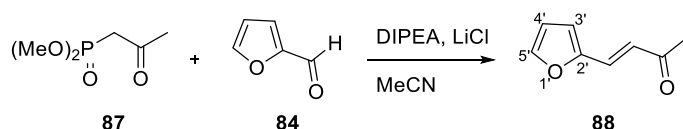
$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 199.9 (CO), 199.8 (CO), 53.2 (O- $\text{CH}_3$ ), 53.2 (O- $\text{CH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für  $[C_5H_{11}O_4P + H]^+$ : 167.0473, gef.: 167.0473.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[51]</sup>

**(E)-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (88)**



Nach einer Synthesevorschrift von BLANCHETTE.<sup>[57]</sup>

Unter Argonatmosphäre werden Lithiumchlorid (2.914 g, 68.74 mmol) (vorher 2 h im Vakuum ausgeheizt), Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**87**) (12.02 g, 68.74 mmol) und DIPEA (9.47 mL, 57.3 mmol) in Acetonitril (600 mL) gelöst. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird Furfural (**84**) (4.74 mL, 57.3 mmol) zugegeben, nach weiteren 7 Tagen zeigt die Reaktion vollständigen Umsatz und es wird je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 19:1).

**Ausbeute:** 7.170 g (52.66 mmol, 92%) gelbe Flüssigkeit.

**C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>** (136.15 g/mol) [136.05]

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (PE/EE 3:1).

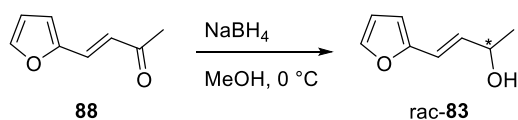
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3126, 2923, 2854, 1686, 1664, 1610, 1554, 1360, 1254, 1206, 1018, 971, 883, 751.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.50 (dd, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1H, H-5'), 7.27 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-CO), 6.66 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1H, H-3'), 6.61 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-CO), 6.48 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 198.0 (C=O), 151.0 (C2'), 145.2 (C5'), 129.6 (C3'), 124.4 (C4'), 115.8 (CH=CH-CO), 112.7 (CH=CH-CO), 28.0 (CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für  $[C_8H_8O_2 + H]^+$ : 137.0603, gef.: 137.0631.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[138]</sup>

5.2.2.2 Versuche zur Synthese von (*E*)-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-ol (**83**)**(*E*)-4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-ol (rac-83)**

Nach einer Synthesevorschrift von HAYAKAWA.<sup>[58]</sup>

Zu einer Lösung von 4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (**88**) (3.000 g, 22.03 mmol) in Methanol (50 mL) wird bei 0 °C portionsweise Natriumborhydrid (1.667 g, 44.07 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Enantiomere werden präparativ über eine chirale Säule getrennt (Whelk-O<sup>®</sup>-1-(*S,S*) Säule, 2% *i*PrOH/Hex, 30 mL/min).

**Ausbeute:** 2.998 mg (21.70 mmol, 98%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>** (138.17 g/mol) [138.07]

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (PE/EE 4:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3354, 2971, 2928, 1600, 1491, 1370, 1256, 1150, 1059, 1012, 963, 944, 798, 734.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, *H*-5'), 6.40 – 6.33 (m, 2H, *H*-4', *CH=CH-CH*), 6.30 – 6.16 (m, 2H, *H*-3', *CH=CH-CH*), 4.56 – 4.39 (m, 1H, *CH-OH*), 1.38 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>).

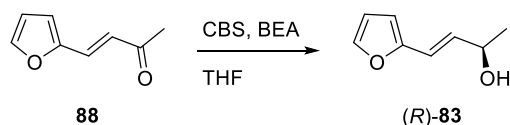
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 152.5 (*C*2'), 142.1 (*C*5'), 132.3 (*CH=CH-CH*), 117.9 (*CH=CH-CH*), 111.4 (*C*4'), 108.2 (*C*3'), 68.7 (*CH-OH*), 23.6 (*CH*<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 139.0759, gef.: 139.0777.

**HPLC Trennung:** R<sub>t</sub>: 6.058 min → (*R*)-Enantiomer [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +26.2° (c = 1, DCM).

R<sub>t</sub>: 6.808 min → (*S*)-Enantiomer [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -26.2° (c = 1, DCM).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[58]</sup>

**(*R,E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol ((*R*)-**83**)**

Nach einer Synthesevorschrift von SALUNKHE.<sup>[139]</sup>

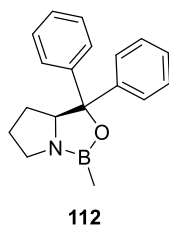
Unter Argonatmosphäre werden 4-(Furan-2-yl)-3-buten-2-on (**88**) (500 mg, 3.67 mmol) und (*R*)-(+)-2-Methyl-oxazaborolidin (**112**) (0.37 mL 1 M Lösung in THF, 0.37 mmol) in THF (30 mL) gelöst. Danach wird bei Raumtemperatur Boran-*N,N*-diethylanilin-Komplex (**122**) (560  $\mu$ L, 3.67 mmol) in THF (20 mL) über einen Zeitraum von 40 Minuten zugetropft. Nach 1.5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 29:1). Der Enantiomerenüberschuss wird mittels chiraler HPLC bestimmt (Whelk-O<sup>®</sup>-1-(*S,S*) Säule 2% *i*PrOH/Hex, 2 mL/min).

**Ausbeute:** 371 mg (2.69 mmol, 73%, 80% brsm.) hellgelbe Flüssigkeit.

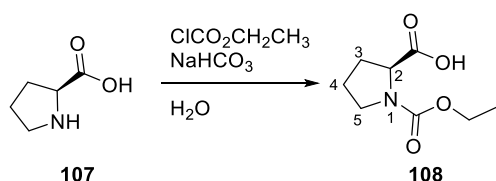
**Enantiomerenüberschuss:** 83% ee.

$[\alpha]_D^{26}$ : +15.5° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Alkohols rac-**83** überein.

**5.2.2.3 COREY-BAKSHI-SHIBATA Katalysator (**112**)**

Das CBS-Reagenz **112** wird in fünf Stufen nach einer literaturbekannten Synthese von COREY hergestellt.<sup>[19]</sup>

**N-Ethylloxycarbonyl-L-prolin (108)**

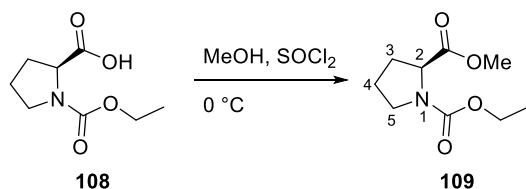
L-Prolin (**107**) (11.51 g, 100.0 mmol) wird in destilliertem Wasser (200 mL) gelöst. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (8.40 g, 100.0 mmol) und Ethylchloroformiat (9.56 mL, 100 mmol) wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**Ausbeute:** 10.72 g (57.27 mmol, 57%) farblose Flüssigkeit.

$C_8H_{13}NO_4$  (187.19 g/mol) [187.08]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.98 (s, 1H,  $CO_2H$ ), 4.39 (dd,  $^2J = 8.4$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 0.5H,  $H-2$ ), 4.32 (dd,  $^2J = 8.4$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 0.5H,  $H-2$ ), 4.25 – 4.02 (m, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 3.66 – 3.32 (m, 2H,  $H-5$ ), 2.39 – 2.06 (m, 2H,  $H-3$ ), 2.05 – 1.82 (m, 2H,  $H-4$ ), 1.28 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.21 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H,  $CH_2-CH_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[59e]</sup>

**(S)-1-Ethyl-2-methyl-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (109)**

N-Ethylloxycarbonyl-L-prolin (**108**) (10.70 g, 57.16 mmol) wird in Methanol (100 mL) gelöst und über 15 Minuten bei 0 °C mit Thionylchlorid (6.22 mL, 85.7 mmol) versetzt. Nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.



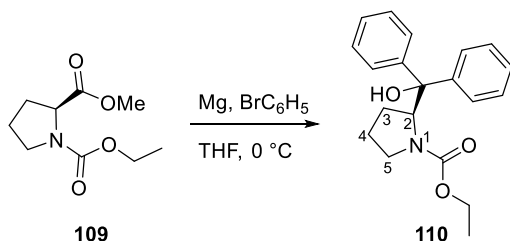
**Ausbeute:** 10.07 g (50.07 mmol, 88%) hellgelbe Flüssigkeit.

$C_9H_{15}NO_4$  (201.22 g/mol) [201.10]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.36 (dd,  $^3J = 8.6, 3.5$  Hz, 0.5H, *H*-2), 4.30 (dd,  $^3J = 8.6, 3.5$  Hz, 0.5H, *H*-2), 4.23 – 4.00 (m, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 3.73 (s, 1.5H,  $CO_2CH_3$ ), 3.71 (s, 1.5H,  $CO_2CH_3$ ), 3.66 – 3.34 (m, 2H, *H*-5), 2.21 (m, 1H, *H*-3), 2.07 – 1.79 (m, 3H, *H*-3, *H*-4), 1.26 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.19 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H,  $CH_2-CH_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[59e]</sup>

**(S)(-)-1-Ethyl-2-(hydroxy(diphenyl)methyl)-pyrrolidinyl-carboxylat (110)**



Zu einer Lösung aus Magnesium (4.860 g, 400.0 mmol) in THF (120 mL) wird Brombenzol (42.00 mL, 200.0 mmol) in THF (40 mL) zugetropft. Nach kurzer Zeit wird (*S*)-1-Ethyl-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**109**) (10.06 g, 50.00 mmol) in THF (80 mL) über 20 Minuten bei 0 °C zugetropft. Nach 4.5 Stunden Rühren unter Eiskühlung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) versetzt. Anschließend wird dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Überschüssiges Brombenzol wird durch Waschen mit Petrolether entfernt.

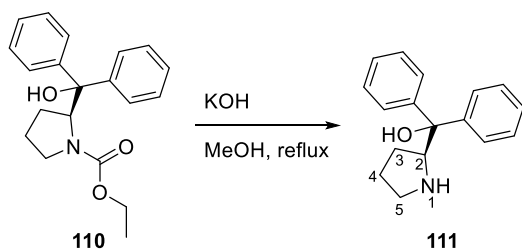
**Ausbeute:** 8.66 g (26.6 mmol, 53%) farbloser Feststoff.

$C_{20}H_{23}NO_3$  (325.41 g/mol) [325.17]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.46 – 7.21 (m, 10H,  $H_{Ph}$ ), 4.93 (dd,  $^3J = 8.8, 3.6$  Hz, 1H, *H*-2), 4.24 – 3.95 (m, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 3.50 – 3.32 (m, 1H, *H*-5), 3.02 – 2.87 (m, 1H, *H*-5), 2.20 – 2.00 (m, 1H, *H*-3), 2.00 – 1.86 (m, 1H, *H*-3), 1.49 (dt,  $^3J = 13.0, 8.8, 4.7$  Hz, 1H, *H*-4), 1.23 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 0.93 – 0.63 (m, 1H, *H*-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[59e]</sup>

**(S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinyl-methanol (111)**



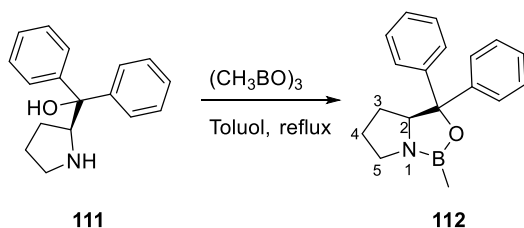
(S)-(-)-1-Ethyl-2-(hydroxy(diphenyl)methyl)-pyrrolidinyl-carboxylat (**110**) (8.64 g, 26.6 mmol) wird mit Kaliumhydroxid (14.92 g, 265.8 mmol) in Methanol (53 mL) für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus Petrolether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 6.03 g (23.8 mmol, 90%) farbloser Feststoff.

**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO** (253.35 g/mol) [253.15]

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.62 – 7.55 (m, 2H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.53 – 7.47 (m, 2H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.36 – 7.22 (m, 4H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.21 – 7.12 (m, 2H, *H*<sub>Ph</sub>), 4.28 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, *H*-2), 3.05 – 2.89 (m, 2H, *H*-5), 1.80 – 1.49 (m, 4H, *H*-3, *H*-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[59e]</sup>

**(S)-3,3-Diphenyl-1-methyl-tetrahydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oxazaborol (112)**

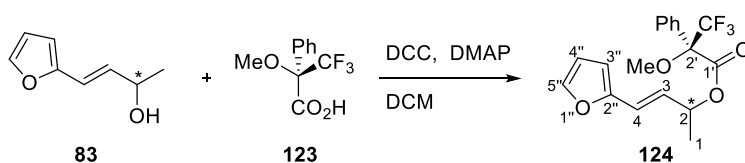
Prolinol **111** (1.00 g, 3.95 mmol) wird mit Molsieb 4 Å in Toluol (20 mL) auf 130 °C erhitzt und Trimethylboroxin (2.82 mL, 9.87 mmol) zugetropft. Nach 15 Stunden kochen wird heiß filtriert und mit Toluol gewaschen. Restliches Wasser wird azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 1.21 g (4.37 mmol, quant.) beiges Öl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BNO}$  (277.17 g/mol) [277.16]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) = 7.57 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H,  $H_{\text{o-Ph}}$ ), 7.46 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H,  $H_{\text{o-Ph}}$ ), 7.33 – 7.07 (m, 6H,  $H_{\text{m,p-Ph}}$ ), 4.43 – 4.22 (m, 1H,  $H-2$ ), 3.05 – 2.95 (m, 1H,  $H-5$ ), 2.92 – 2.79 (m, 1H,  $H-5$ ), 1.87 – 1.68 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 – 1.55 (m, 1H,  $H-3$ ), 0.15 (s, 3H,  $H-3$ ,  $H-4$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[59e]</sup>

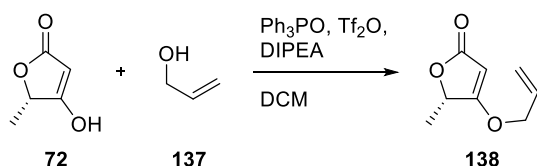
**5.2.2.4 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der (*R*)-MTPA-Ester **124****

Die Moshersäure **123** (34 mg, 0.14 mmol) wird zusammen mit DCC (34 mg, 0.14 mmol) und DMAP (9 mg, 0.07 mmol) in DCM (1 mL) gelöst. Danach wird der Alkohol (*R*)-**83** bzw. rac-**83** (10 mg, 0.07 mmol) in DCM gelöst (0.5 mL) zugetropft. Nach 6 Stunden wird die Reaktionslösung über Kieselgel filtriert (PE/EE 4:1), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht (siehe Kapitel 3.2.2.3).

## 5.2.3 Versuche zu Syntheseplan 1a

### 5.2.3.1 Versuche zur *O*-Alkylierung nach PAINTNER

#### (*S*)-4-(Allyloxy)-5-methyl-(5*H*)-furan-2-on (**138**)



Nach einer Synthesevorschrift von PAINTNER.<sup>[64]</sup>

Zu Triphenylphosphinoxid (976 mg, 3.51 mmol) in DCM (8 mL) wird bei 0 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (295  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol) zugetropft. Nach 20 Minuten wird die Tetronsäure **72** (200 mg, 1.75 mmol) und DIPEA (298  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol) gelöst in DCM (10 mL) zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten wird erst Allylalkohol (**137**) (126  $\mu\text{L}$ , 1.84 mol), dann DIPEA (358  $\mu\text{L}$ , 2.10 mmol) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird 17 Stunden gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1).

**Ausbeute:** 190 mg (1.23 mmol, 70%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$  (154.16 g/mol) [154.06]

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (PE/EE 1:1).

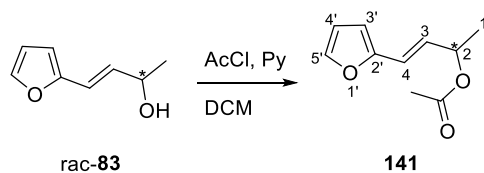
$[\alpha]_D^{27}$ :  $-6.4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2985, 2929, 2855, 1751, 1629, 1450, 1348, 1295, 1231, 1161, 1084, 975, 947, 806$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) = 6.04 (ddt,  $^3J = 17.3, 10.5, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 5.45 (ddt,  $^2J = 1.3$  Hz,  $^3J = 17.3$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 5.36 (ddt,  $^2J = 1.3$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 5.21 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, *H*-3), 4.96 (qd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, *H*-5), 4.65 (ddd,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.3, 1.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 1.44 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, *H*-6).

**ESI-MS:**  $m/z = \text{Ber. für } [\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 177.05, gef.: 177.05.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[64]</sup>

**(E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ylacetat (141)**

Nach einer Synthesevorschrift von BATESON.<sup>[67]</sup>

Zu einer Lösung des Alkohols rac-83 (2.64 g, 19.1 mmol) in DCM (50 mL) wird bei 0 °C zunächst Pyridin (1.85 mL, 22.9 mmol), dann Acetylchlorid (1.63 mL, 22.9 mmol) zugegeben. Es wird 17 Stunden gerührt, anschließend wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 3.15 g (17.5 mmol, 91%) farbloses Öl.

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (180.20 g/mol) [180.08]

**R<sub>f</sub>:** 0.79 (PE/EE 10:1).

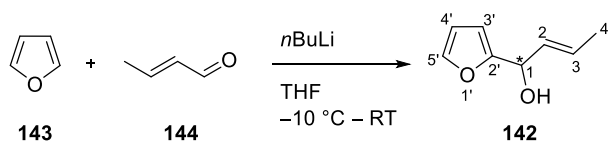
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2936, 1737, 1372, 1238, 1041, 1015, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-5'), 6.41 (dd, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H-4), 6.36 (dd, <sup>3</sup>J = 3.3, 2.0 Hz, 1H, H-4'), 6.26 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J = 15.9, 6.6 Hz, 1H, H-3), 5.48 (pd, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H-2), 2.07 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.5 (C=O), 152.1 (C2'), 142.3 (C5'), 127.5 (C3), 119.9 (C4), 111.5 (C4'), 108.9 (C3'), 70.8 (C2), 21.5 (C(O)CH<sub>3</sub>), 20.5 (C1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[140]</sup>

## 5.2.3.2 Versuche zur Palladium-katalysierten C-Allylierung

(2-Furyl)-2-butenol (**142**)

Nach einer Synthesevorschrift von MARTÍN-MATUTE.<sup>[70]</sup>

Zu Furan (**143**) (1.12 mL, 15.0 mmol) in THF (10 mL) wird  $n\text{BuLi}$  (6.60 mL 2.5 M Lösung in Hexan, 16.5 mmol) bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft. Es wird 2 Stunden bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend wird Crotonaldehyd (**144**) (1.37 mL, 16.5 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 2.036 g (14.74 mmol, 98%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$  (138.17 g/mol) [138.07]

$R_f$ : 0.55 (PE/EE 4:1).

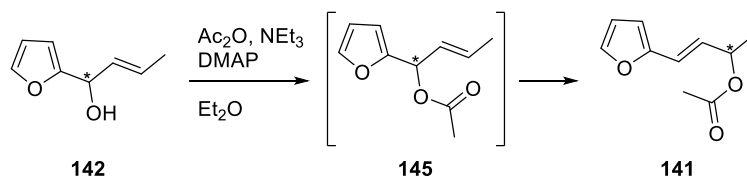
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 3430, 2969, 2930, 1670, 1566, 1466, 1150, 1011, 965, 738$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.39 (dd,  $^3J = 1.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.8\text{ Hz}$ , 1H,  $H-5'$ ), 6.33 (dd,  $^3J = 3.3, 1.8\text{ Hz}$ , 1H,  $H-4'$ ), 6.24 (dd,  $^3J = 3.3\text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.8\text{ Hz}$ , 1H,  $H-3'$ ), 5.92 – 5.72 (m, 2H,  $H-2,3$ ), 5.17 (t,  $^3J = 5.1\text{ Hz}$ , 1H,  $H-1$ ), 2.00 – 1.91 (m, 1H, OH), 1.76 (dt,  $^3J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.0\text{ Hz}$ , 3H,  $H-4$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 155.8 ( $C2'$ ), 142.4 ( $C5'$ ), 130.1 ( $C2$ ), 129.2 ( $C3$ ), 110.4 ( $C4'$ ), 106.4 ( $C3'$ ), 68.8 ( $C1$ ), 17.9 ( $C4$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = \text{Ber. für } [\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 161.06, gef.: 161.09.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[70]</sup>

**(E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ylacetat (141)**

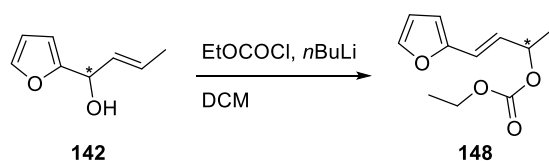
Nach einer Synthesevorschrift von SHARPE.<sup>[141]</sup>

(2-Furyl)-2-butenol (**142**) (686 mg, 5.00 mmol), Triethylamin (2.10 mL, 15.0 mmol) und DMAP (31 mg, 0.25 mmol) werden in Diethylether (30 mL) gelöst und anschließend mit Essigsäureanhydrid (827  $\mu\text{L}$ , 8.75 mmol) versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1).

**Ausbeute:** 509 mg (2.82 mmol, 56%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (180.20 g/mol) [180.08]

Die analytischen Daten stimmen mit denen des aus dem Alkohol rac-**83** erhaltenen Acetats **141** überein.

**(E)-Ethyl-(4-(furan-2-yl)-but-3-en-2-yl)-carbonat (148)**

Nach einer abgewandelten Synthesevorschrift von LI.<sup>[71]</sup>

Der Alkohol **142** (500 mg, 3.62 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit *n*BuLi (1.74 mL 2.5 M in Hexan, 4.34 mmol) versetzt. Nach 20 Minuten wird Ethylchlorformiat (484  $\mu\text{L}$ , 5.07 mmol) zugegeben. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Es wird dreimal mit DCM extrahiert, dann werden die vereinten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 655 mg (3.12 mmol, 86%) gelbe Flüssigkeit.

**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>** (210.23 g/mol) [210.09]

**R<sub>f</sub>:** 0.63 (PE/EE 9:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2952, 2917, 2848, 1697, 1648, 1540, 1457, 1021, 686.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-5'), 6.46 (dd, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 6.27 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1H, H-3'), 6.13 (dd, <sup>3</sup>J = 16.0, 6.5 Hz, 1H, H-3), 5.32 (ddq, <sup>3</sup>J = 6.5, 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.19 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.44 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, H-1), 1.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

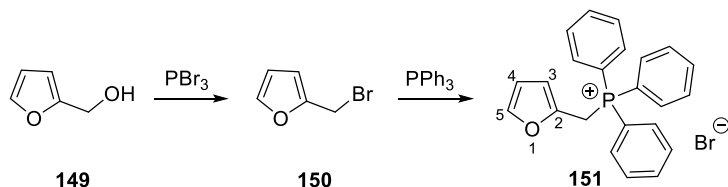
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 154.7 (C=O), 152.0 (C2'), 142.5 (C5'), 126.8 (C3), 120.5 (C4'), 111.5 (C3'), 109.2 (C4), 74.8 (C2), 64.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 20.6 (C1), 14.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> + K]<sup>+</sup>: 249.05, gef.: 249.08.

## 5.2.4 Versuche zu Syntheseplan 1b

### 5.2.4.1 Versuche zur O-Alkylierung mit alternativen, sekundären Alkoholen

#### (Furan-2-ylmethyl)-triphenylphosphoniumbromid (151)



Nach einer Synthesevorschrift von SCHWEIZER.<sup>[76]</sup>

Zu Furfurylalkohol (**149**) (1.50 mL, 17.3 mmol) in Diethylether (20 mL) wird bei 0 °C Phosphortribromid (0.59 mL, 6.22 mmol) zugetropft. Nach 40 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird wieder auf 0 °C abgekühlt und 40%ige Natronlauge (5 mL) zugegeben. Die organische Phase wird unter Argonatmosphäre abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum



entfernt (Codestillation mit Toluol). Danach wird das entstandene Bromid **150** in Toluol (10 mL) gelöst und mit Triphenylphosphin (4.532 g, 17.28 mmol) versetzt. Nach 4 Tagen wird der abgeschiedene Feststoff in Methanol gelöst, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 6.656 g (15.72 mmol, 91%) hellgrauer Feststoff.

**C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrOP** (423.29 g/mol) [422.04]

**Schmelzbereich:** 230 – 232 °C (Lit.<sup>[76a]</sup>; 269 – 271 °C).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3055, 2967, 2850, 1438, 1111, 733, 721, 690.

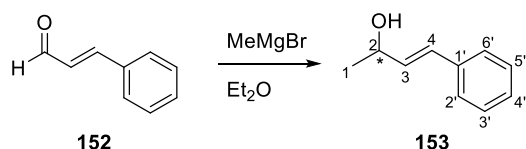
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.83 – 7.58 (m, 12H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.40 – 7.30 (m, 3H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.19 – 7.12 (m, 1H, *H*-5), 6.48 – 6.39 (m, 1H, *H*-3), 6.22 – 6.16 (m, 1H, *H*-4), 5.54 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 143.2 (*C*<sub>5</sub>), 143.2 (*C*<sub>5</sub>), 141.0 (*C*<sub>2</sub>), 140.9 (*C*<sub>2</sub>), 135.2 (*C*<sub>Ph</sub>), 135.1 (*C*<sub>Ph</sub>), 134.1 (*C*<sub>Ph</sub>), 134.0 (*C*<sub>Ph</sub>), 133.8 (*C*<sub>Ph</sub>), 133.6 (*C*<sub>Ph</sub>), 130.3 (*C*<sub>Ph</sub>), 130.2 (*C*<sub>Ph</sub>), 128.6 (*C*<sub>p-Ph</sub>), 128.5 (*C*<sub>p-Ph</sub>), 118.2 (*C*<sub>ipso-Ph</sub>), 117.3 (*C*<sub>ipso-Ph</sub>), 113.6 (*C*<sub>3</sub>), 113.5 (*C*<sub>3</sub>), 111.6 (*C*<sub>4</sub>), 111.5 (*C*<sub>4</sub>), 25.8 (*CH*<sub>2</sub>), 25.3 (*CH*<sub>2</sub>).

**ESI-MS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>OP]<sup>+</sup>: 423.12, gef.: 423.20.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[76a]</sup>

### (*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (**153**)



Nach einer Synthesevorschrift von BIGLER.<sup>[77]</sup>

Zu Methylmagnesiumbromid (12.0 mL 3 M in Diethylether, 36.0 mmol) in Diethylether (12 mL) wird bei 0 °C Zimtaldehyd (**152**) (3.02 mL, 24.0 mmol), gelöst in Diethylether (12 mL), über 10 Minuten zugetropft. Nach 1 Stunde wird Wasser und gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (je 50 mL) zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten

organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 3.534 g (23.85 mmol, 99%) hellgelbes Öl.

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O** (148.21 g/mol) [148.09]

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (PE/EE 4:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3026, 2972, 1494, 1149, 1368, 1142, 1060, 967, 748, 693.

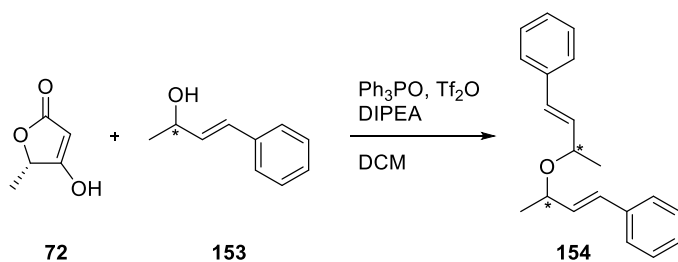
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.41 – 7.35 (m, 2H, *H*-2',6'), 7.32 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 6.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 2H, *H*-3',5'), 7.29 – 7.20 (m, 1H, *H*-4'), 6.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 15.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, *H*-4), 6.27 (dd, <sup>3</sup>*J* = 15.9, 6.4 Hz, 1H, *H*-3), 4.50 (pd, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, *H*-2), 1.38 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H, *H*-1).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 136.8 (*C*1'), 133.7 (*C*3), 129.6 (*C*4), 128.7 (*C*3',5'), 127.8 (*C*4'), 126.6 (*C*2',6'), 69.1 (*C*2), 23.6 (*C*1).

**ESI-MS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O + Na]<sup>+</sup>: 171.08, gef.: 171.14.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[77]</sup>

#### (*E,E*)-Bis(2-phenyl-but-3-en-2-yl)-ether (**154**)



Nach einer Synthesevorschrift von PAINTNER.<sup>[64]</sup>

Zu Triphenylphosphinoxid (584 mg, 2.10 mmol) in DCM (2 mL) wird bei 0 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (168  $\mu$ L, 1.00 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten werden die Tetrensäure **72** (114 mg, 1.00 mmol) und DIPEA (174  $\mu$ L, 1.00 mmol), gelöst in DCM (3 mL), zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten wird erst Alkohol **153** (178 mg, 1.20 mol), dann DIPEA (209  $\mu$ L, 1.25 mmol) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird über Nacht

gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 79:1).

**Ausbeute:** 131 mg (0.47 mmol, 94%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O** (278.40 g/mol) [278.17]

**R<sub>f</sub>:** 0.93 (PE/EE 10:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3063, 3030, 2973, 2923, 1596, 1494, 1448, 1140, 1068, 966, 750, 694.

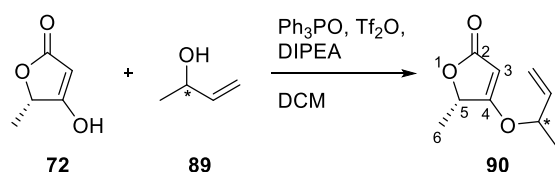
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) = 7.45 – 7.17 (m, 10H, *H*<sub>Ph</sub>), 6.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.50 (d, <sup>3</sup>*J* = 16.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.19 (dd, <sup>3</sup>*J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.11 (dd, <sup>3</sup>*J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.29 – 4.17 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.20 – 4.13 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 136.9 (C1'), 136.9 (C1'), 132.7 (Ph-CH=CH), 132.2 (Ph-CH=CH), 131.1 (Ph-CH=CH), 130.3 (Ph-CH=CH), 128.8 (C3',5'), 128.6 (C3',5'), 127.8 (C4'), 127.6 (C4'), 126.6 (C2',6'), 126.6 (C2',6'), 73.5 (CH-CH<sub>3</sub>), 73.4 (CH-CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O + Na]<sup>+</sup>: 301.16, gef.: 301.16.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[142]</sup>

#### (5*S*)-4-(But-3-en-2-yloxy)-5-methyl-(5*H*)-furan-2-on (90)



Nach einer Synthesevorschrift von PAINTNER.<sup>[64]</sup>

Zu Triphenylphosphinoxid (835 mg, 3.00 mmol) in DCM (6 mL) wird bei 0 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (252  $\mu$ L, 1.50 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten werden die Tetronsäure **72** (171 mg, 1.50 mmol) und DIPEA (255  $\mu$ L, 1.50 mmol), gelöst in DCM (8 mL), zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten wird erst 3-Buten-2-ol (**89**) (161 mg, 1.80 mol), dann DIPEA (332  $\mu$ L, 1.95 mmol) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 Stunden

wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 5:1).

**Ausbeute:** 46 mg (0.27 mmol, 18%) hellgelbe Flüssigkeit.

$C_9H_{12}O_3$  (168.19 g/mol) [168.08]

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (PE/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{26}$ :  $-3.16^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

**IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2986, 2936, 1757, 1625, 1450, 1294, 1235, 1163, 1186, 957, 907, 806$ .

**$^1H$ -NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.92 – 5.72 (m, 1H,  $CH=CH_2$ ), 5.32 – 5.26 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 5.01 – 4.95 (m, 1H,  $H-3$ ), 4.82 – 4.72 (m, 1H,  $H-5$ ), 4.71 – 4.60 (m, 1H,  $CH-CH_3$ ), 1.44 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 3.2$  Hz, 6H,  $H-6$ ,  $CH-CH_3$ ).

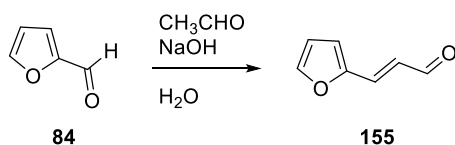
**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 181.3 ( $C_4$ ), 173.1 ( $C_2$ ), 136.1 ( $CH=CH_2$ ), 118.2 ( $CH=CH_2$ ), 89.0 ( $C_3$ ), 80.5 ( $CH-CH_3$ ), 75.8 ( $C_5$ ), 20.4 ( $CH-CH_3$ ), 18.0 ( $C_6$ ).

**ESI-MS:**  $m/z =$  Ber. für  $[C_9H_{12}O_3 + Na]^+$ : 196.01, gef.: 191.05.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[143]</sup>

### 5.2.4.2 Versuche zur *O*-Alkylierung mit primären Alkoholen

#### (*E*)-3-(Furan-2-yl)-acrylaldehyd (**155**)



Nach einer Synthesevorschrift von TOCHTERMANN.<sup>[79]</sup>

Furfural (**84**) (828  $\mu$ L, 10.0 mmol) und Natriumhydroxid (48 mg, 1.2 mmol) werden in dest. Wasser (4 mL) gelöst. Bei 0 °C wird Acetaldehyd (611  $\mu$ L, 10.8 mmol) in dest. Wasser (1 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 5 Minuten wird der pH-Wert mit Essigsäure neutral gestellt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen.

**Ausbeute:** 500 mg (4.09 mmol, 41%) farblose Kristalle.

**C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>** (122.12 g/mol) [122.04]

**R<sub>f</sub>**: 0.70 (PE/EE 4:1).

**Schmelzpunkt**: 46 °C (Lit.<sup>[144]</sup>: 49 °C).

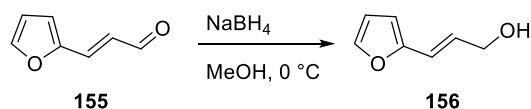
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2923, 1727, 1620, 1490, 1151, 1091, 1011, 962, 738.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.62 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, CHO), 7.57 (dd, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1H, H-5'), 7.22 (d, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz, 1H, CH=CH-CHO), 6.77 (dd, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1H, H-3'), 6.59 (dd, <sup>3</sup>J = 15.7, 7.9 Hz, 1H, CH=CH-CHO), 6.54 (dd, <sup>3</sup>J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H-4').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 193.1 (CHO), 150.7 (C2'), 146.1 (C5'), 138.0 (CH=CH-CHO), 126.2 (CH=CH-CHO), 116.9 (C3'), 113.0 (C4').

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

**(E)-3-(Furan-2-yl)-prop-2-en-1-ol (156)**



Nach einer Synthesevorschrift von KELLY.<sup>[80]</sup>

Zu Furacrolein (**155**) (400 mg, 3.28 mmol) in Methanol (8 mL) wird bei 0 °C portionsweise Natriumborhydrid (248 mg, 6.55 mmol) zugegeben. Es wird 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird dest. Wasser zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute**: 380 mg (3.06 mmol, 93%) hellgelbes Öl.

**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>** (124.14 g/mol) [124.05]

**R<sub>f</sub>**: 0.43 (PE/EE 4:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2820, 2731, 1674, 1626, 1471, 1389, 1271, 1120, 1019, 756.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-5'), 6.45 (dt, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 6.30 (dt, <sup>3</sup>J = 15.9,

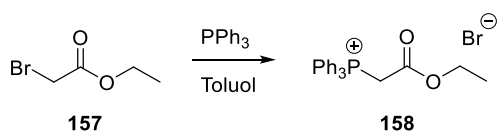
5.5 Hz, 1H, CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 6.24 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 4.30 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 152.5 (C2'), 142.2 (C5'), 127.3 (CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 119.4 (CH=CH-CH<sub>2</sub>OH), 111.4 (C4'), 108.2 (C3'), 63.4 (CH<sub>2</sub>OH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[145]</sup>

## 5.2.5 Versuche zu Syntheseplan 1c

### Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid (158)



Nach einer Synthesevorschrift von MONDAL.<sup>[81]</sup>

Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (7.87 g, 30.0 mmol) in Toluol (30 mL) wird Bromethylacetat (**157**) (3.43 mL, 30.0 mmol) zugetropft. Nach 44 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt und mit Toluol gewaschen.

**Ausbeute:** 11.90 g (27.72 mmol, 92%) farbloser Feststoff.

**C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrO<sub>2</sub>P** (429.29 g/mol) [428.05]

**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.04 (EE).

**Schmelzbereich:** 159 – 160 °C (Lit.<sup>[146]</sup>: 157 – 158 °C).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3054, 2987, 1723, 1438, 1109, 750, 721, 687.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.89 – 7.80 (m, 6H, H<sub>o-Ph</sub>), 7.78 – 7.72 (m, 3H, H<sub>p-Ph</sub>), 7.67 – 7.60 (m, 6H, H<sub>m-Ph</sub>), 5.44 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)), 3.97 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

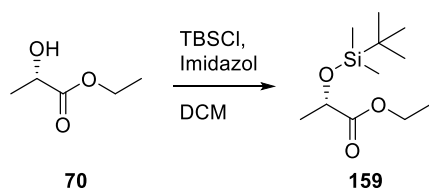
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 164.5 (C=O), 164.4 (C=O), 135.3 (C<sub>p-Ph</sub>), 135.2 (C<sub>p-Ph</sub>), 134.1 (C<sub>o-Ph</sub>), 134.0 (C<sub>o-Ph</sub>), 130.4 (C<sub>m-Ph</sub>), 130.3 (C<sub>m-Ph</sub>), 118.4 (C<sub>ipso-Ph</sub>), 117.5 (C<sub>ipso-Ph</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>CO), 33.0 (CH<sub>2</sub>CO), 13.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{P}]^+$ : 349.14, gef.: 349.10.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[147]</sup>

### 5.2.5.1 Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem TBS-Lactat 160

#### (2S)-O-(tert-Butyldimethylsilyl)-ethylactat (159)



Nach einer Synthesevorschrift von JANETZKO.<sup>[82]</sup>

Zu L-Ethyllactat (**70**) (2.27 mL, 20.0 mmol) und Imidazol (2.723 g, 40.00 mmol) in DCM (50 mL) wird bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3.919 g, 26.00 mmol) in DCM (15 mL) zugegeben. Danach wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abgesaugt. Das Filtrat wird mit 1 M Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 4.453 g (19.16 mmol, 96%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Si** (232.39 g/mol) [232.15]

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (PE/EE 10:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>:** -27.82° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2954, 2932, 2859, 1754, 1733, 1255, 1146, 833, 779.

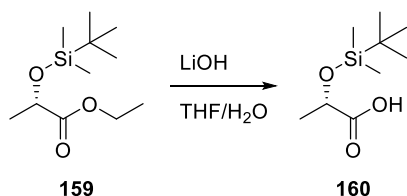
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.31 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.24 – 4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.3 (CO), 68.6 (CHCH<sub>3</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.5 (CHCH<sub>3</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (SiCH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$ : 255.14, gef.: 255.13.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[82]</sup>

**(2*S*)-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-milchsäure (160)**



Nach einer Synthesevorschrift von MAYER.<sup>[83]</sup>

Zu einer Lösung aus (2*S*)-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-ethylactat (**159**) (200 mg, 0.86 mmol) in THF (8.6 mL) wird bei 0 °C eine 0.2 M Lösung aus Lithiumhydroxid (42 mg, 1.7 mmol) in dest. Wasser (9 mL) über 10 Minuten zugetropft. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das THF im Vakuum entfernt. Der wässrige Rest wird zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Extrakte werden einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereint und mit 1 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 4 gestellt. Nun wird dreimal mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 167 mg (0.82 mmol, 95%) farbloses Öl.

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Si** (204.34 g/mol) [204.12]

**R<sub>f</sub>:** 0.19 – 0.48 (PE/EE 4:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>29</sup>:** -2.7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2954, 2931, 2859, 1726, 1254, 1148, 838, 778.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.36 (q, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.46 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 – 0.09 (m, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

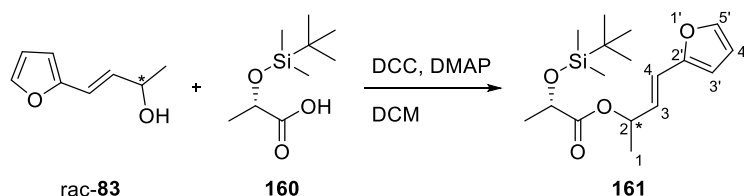
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 178.9 (CO), 66.6 (CHCH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.4 (CHCH<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 227.11, gef.: 227.11.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[83]</sup>



**(2S)-((E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-yl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)-oxy)-propionsäureester (161)**



Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (206 mg, 1.00 mmol), DMAP (61 mg, 0.50 mmol) und der Säure **160** (102 mg, 0.50 mmol) in DCM (5 mL) wird nach 10 Minuten Rühren der Alkohol rac-**83** (69 mg, 0.50 mmol) zugetropft. Nach 4 Tagen wird die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 49:1).

**Ausbeute:** 32 mg (0.10 mmol, 20%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si** (324.49 g/mol) [324.18]

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (PE/EE 10:1).

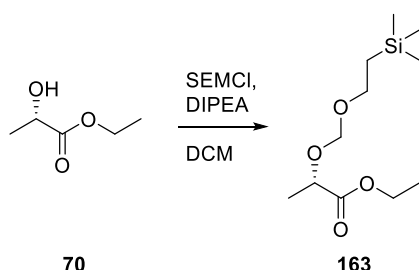
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2930, 2857, 1748, 1256, 1200, 1139, 834, 781.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-5'), 6.41 (dd, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H-4), 6.36 (dd, <sup>3</sup>J = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 6.26 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J = 15.9, 6.5 Hz, 1H, H-3), 5.48 (pd, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.58 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.47 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, H-1), 0.94–0.83 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 – 0.02 (m, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.4 (CO), 152.1 (C2'), 142.3 (C5'), 127.5 (C3), 119.9 (C4), 111.5 (C4'), 108.9 (C3'), 74.7 (CH-CH<sub>3</sub>), 70.8 (C2), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 20.5 (C1), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.5 (CH-CH<sub>3</sub>), -5.2 (SiCH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 347.1649, gef.: 347.1659.

## 5.2.5.2 Versuche zur Veresterung des Alkohols 83 mit dem SEM-Lactat 164

(2*S*)-*O*-((2-Trimethylsilyl-ethoxy)-methyl)-ethylactat (163)

Nach einer Synthesevorschrift von LIPSHUTZ.<sup>[85]</sup>

Zu einer Lösung aus L-Ethyllactat (**70**) (289  $\mu\text{L}$ , 2.55 mmol) in DCM (1.5 mL) wird zunächst DIPEA (1.73 mL, 10.2 mmol), dann SEM-Chlorid (1.00 mL, 5.09 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht wird Wasser zugegeben. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 642 mg (2.58 mmol, quant.) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si** (248.39 g/mol) [248.14]

**R<sub>f</sub>:** 0.83 (PE/EE 4:1).

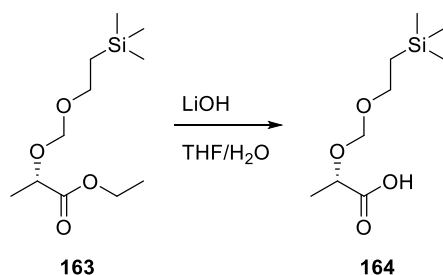
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>:** -50.3° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2952, 1750, 1249, 1199, 1112, 1025, 995, 860, 836.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.74 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.31 – 4.14 (m, 3H, CH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.70 – 3.61 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.86 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.02 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.3 (CO), 94.2 (O-CH<sub>2</sub>-O), 71.5 (CH-CH<sub>3</sub>), 65.8 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.2 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 271.1342, gef.: 271.1348.

**(2S)-O-((2-Trimethylsilyl-ethoxy)-methyl)-milchsäure (164)**

Nach einer abgewandelten Synthesevorschrift von MAYER.<sup>[83]</sup>

Zu einer Lösung aus (2S)-(SEM)-Ethyllactat (**163**) (622 mg, 2.50 mmol) in THF (25 mL) wird bei 0 °C eine 0.2 M Lösung aus Lithiumhydroxid (120 mg, 5.01 mmol) in dest. Wasser (25 mL) über 20 Minuten zugetropft. Nach 3.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird entsprechend der Vorschrift von **160** aufgearbeitet (siehe Seite 112).

**Ausbeute:** 378 mg (1.72 mmol, 69%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si** (220.34 g/mol) [220.11]

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (PE/EE 4:1).

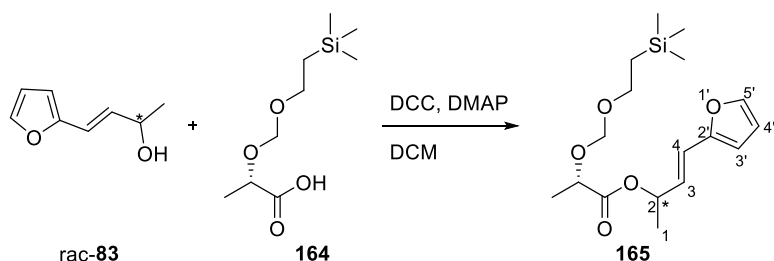
**[α]<sub>D</sub><sup>30</sup>:** -36.71° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2952, 1733, 1249, 1119, 1084, 1020, 860, 835.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.78 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.29 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 3.73 – 3.61 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 0.98 – 0.88 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.02 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 176.8 (CO), 94.5 (O-CH<sub>2</sub>-O), 72.0 (CH-CH<sub>3</sub>), 66.3 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.2 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 243.1029, gef.: 243.1034.

**(2S)-((E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-yl)-2-((2-trimethylsilyl-ethoxy)-methoxy)-propionsäureester (165)**

Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (52 mg, 0.25 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol) und der Säure 164 (55 mg, 0.25 mmol) in DCM (1.5 mL) wird nach 10 Minuten Rühren der Alkohol rac-83 (17 mg, 0.12 mmol) zugetropft. Nach 4 Tagen wird die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, PE/EE 39:1).

**Ausbeute:** 19 mg (0.06 mmol, 47%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si** (340.49 g/mol) [340.17]

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (PE/EE 9:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>30</sup>:** -48.14° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2933, 1747, 1454, 1250, 1192, 1121, 1014, 860, 836, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-5'), 6.47 – 6.35 (m, 2H, H-4', H-4), 6.26 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 6.16 – 6.08 (m, 1H, H-3), 5.54 (qdt, <sup>3</sup>J = 6.5, 6.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1H, H-2), 4.77 – 4.72 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.25 (qd, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 3.72 – 3.56 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 – 1.34 (m, 6H, CH-CH<sub>3</sub>, H-1), 0.96 – 0.85 (m, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.00 (d, <sup>2</sup>J = 5.7 Hz, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

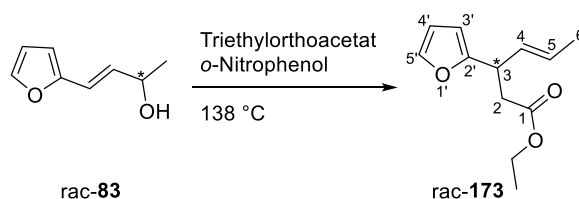
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.5 (CO), 172.5 (CO), 152.0 (C2'), 152.0 (C2'), 142.4 (C5'), 142.4 (C5'), 127.1 (C3), 127.0 (C3), 120.3 (C4), 120.2 (C4), 111.5 (C4'), 111.5 (C4'), 109.1 (C3'), 109.0 (C3'), 94.2 (O-CH<sub>2</sub>-O), 94.2 (O-CH<sub>2</sub>-O), 71.5 (CH-CH<sub>3</sub>), 71.42 (C2), 71.3 (C2), 65.8 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 20.5 (C1), 20.5 (C1), 18.8 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.2 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 18.2 (Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 363.1604, gef.: 363.1592.

## 5.2.6 Versuche zu Syntheseplan 2

### 5.2.6.1 Versuche zur CLAISEN-Umlagerung des Alkohols 83

#### (*E*)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäureethylester (rac-173)



Nach einer Synthesevorschrift von FUKAZAWA.<sup>[95a]</sup>

Der Alkohol **rac-83** (200 mg, 1.45 mmol) und *o*-Nitrophenol (10 mg, 0.07 mmol) werden in Triethylorthoacetat (4.25 mL, 23.2 mmol) gelöst. Die Lösung wird 23 Stunden bei 140 °C gerührt und anschließend mit Diethylether versetzt, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 303 mg (1.45 mmol, quant.) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>** (208.26 g/mol) [208.11]

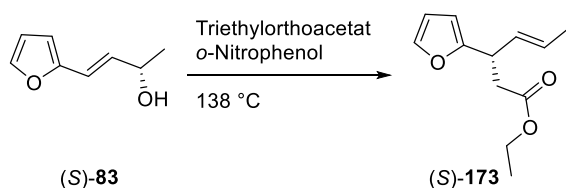
**R<sub>f</sub>:** 0.26 (PE/EE 49:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2981, 2935, 2853, 1737, 1370, 1237, 1161, 1038, 1011, 967, 735.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.32 (dd, <sup>3</sup>*J* = 1.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1H, *H*-5'), 6.28 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, *H*-4'), 6.02 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1H, *H*-3'), 5.65 – 5.45 (m, 2H, *H*-4,5), 4.12 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, *H*-3), 2.76 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H, *H*-2), 2.59 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-2), 1.74 – 1.62 (m, 3H, *H*-6), 1.22 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.8 (C1), 156.5 (C2'), 141.5 (C5'), 130.1 (C4), 127.4 (C5), 110.2 (C4'), 105.0 (C3'), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.1 (C2), 39.0 (C3), 18.0 (C6), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 231.0997, gef.: 231.1002.

**(S)-(E)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäureethylester ((S)-173)**

Nach einer Synthesevorschrift von FUKAZAWA.<sup>[95a]</sup>

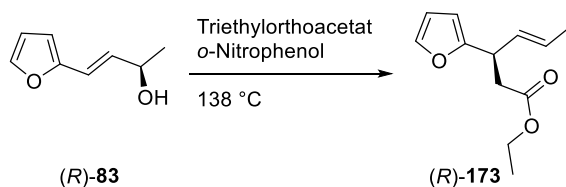
Der Alkohol (S)-83 (1.05 g, 7.58 mmol) und *o*-Nitrophenol (52 mg, 0.38 mmol) werden in Triethylorthoacetat (13.9 mL, 75.9 mmol) für 18 Stunden bei 140 °C gerührt, anschließend wird entsprechend der Vorschrift von rac-173 aufgearbeitet (siehe Seite 117).

**Ausbeute:** 1.48 g (7.11 mmol, 94%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (208.26 g/mol) [208.11]

$[\alpha]_D^{24}$ : +12.5° (c = 1, DCM).

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats rac-173 überein.

**(R)-(E)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäureethylester ((R)-173)**

Nach einer Synthesevorschrift von FUKAZAWA.<sup>[95a]</sup>

Der Alkohol (R)-63 (684 mg, 4.52 mmol) und *o*-Nitrophenol (31 mg, 0.23 mmol) werden in Triethylorthoacetat (8.28 mL, 45.2 mmol) für 19 Stunden bei 140 °C gerührt, anschließend wird entsprechend der Vorschrift von rac-173 aufgearbeitet (siehe Seite 117).

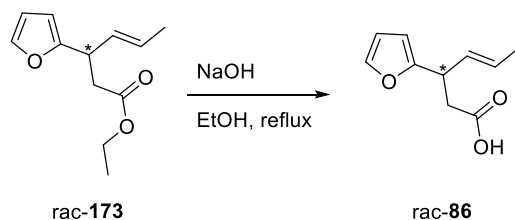
**Ausbeute:** 858 mg (4.12 mmol, 83%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (208.26 g/mol) [208.11]

$[\alpha]_D^{23}$ : -48.4° (c = 1, DCM).

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats rac-173 überein.

## 5.2.6.2 Versuche zur Synthese des Milchsäureesters 175

**(E)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäure (rac-86)**

Nach einer Synthesevorschrift von GLADKOWSKI.<sup>[93]</sup>

Der Ester rac-173 (374 mg, 1.80 mmol) wird in einer 2.5%igen Natriumhydroxid-Ethanol-Lösung (15 mL) gelöst und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Dann wird das Ethanol im Vakuum entfernt, der Rest in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen werden anschließend mit 0.1 M Salzsäure auf pH 3 gestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nun werden die vereinten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 286 mg (1.59 mmol, 88%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (180.20 g/mol) [180.08]

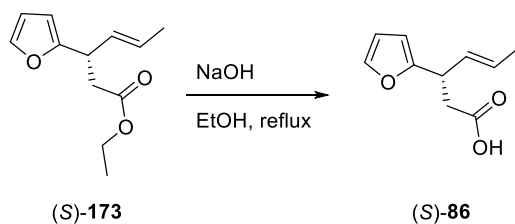
**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.25 (PE/EE 9:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2919, 1710, 1505, 1413, 1286, 1011, 966, 733.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.33 (dd, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, H-5'), 6.29 (dd, <sup>3</sup>J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 6.04 (dd, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, H-3'), 5.64 – 5.48 (m, 2H, H-4,5), 3.89 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.8, 7.2, 8.2 Hz, 1H, H-3), 2.83 (dd, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, H-2), 2.65 (dd, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-2), 1.72 – 1.65 (m, 3H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.2 (C1), 156.1 (C2'), 141.6 (C5'), 129.8 (C4), 127.8 (C5), 110.3 (C4'), 105.2 (C3'), 38.6 (C2), 38.6 (C3), 18.03 (C6).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 203.0684, gef.: 203.0692.

**(*S,E*)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäure ((*S*)-86)**

Nach einer Synthesevorschrift von GLADKOWSKI.<sup>[93]</sup>

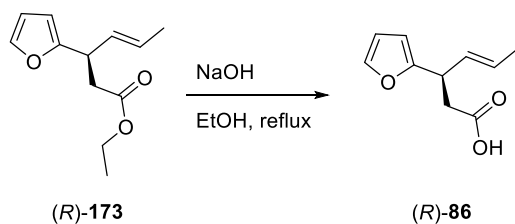
Der Ester (*S*)-**173** (1.47 g, 7.07 mmol) wird für 3 Stunden in einer 2.5%igen Natriumhydroxid-Ethanol-Lösung (60 mL) unter Rückfluss gerührt und anschließend entsprechend der Vorschrift von rac-**86** aufgearbeitet (siehe Seite 119).

**Ausbeute:** 868 mg (4.82 mmol, 68%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (180.20 g/mol) [180.08]

$[\alpha]_D^{27}$ : +20.1° (c = 0.5, MeOH).

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats rac-**86** überein.

**(*R,E*)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäure ((*R*)-86)**

Nach einer Synthesevorschrift von GLADKOWSKI.<sup>[93]</sup>

Der Ester (*R*)-**173** (304 mg, 1.46 mmol) wird für 3 Stunden in einer 2.5%igen Natriumhydroxid-Ethanol-Lösung (12 mL) unter Rückfluss gerührt und anschließend entsprechend der Vorschrift von rac-**86** aufgearbeitet (siehe Seite 119).

**Ausbeute:** 235 mg (1.30 mmol, 89%) hellgelbe Flüssigkeit.

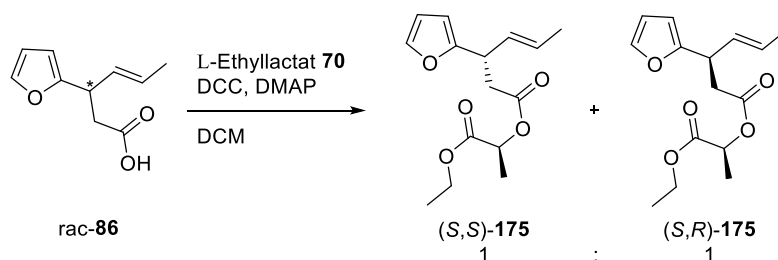
**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (180.20 g/mol) [180.08]

$[\alpha]_D^{22}$ : -66.8° (c = 1, DCM).



Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats rac-**86** überein.

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(E)-3-(furan-2-yl)-hex-4-enoat ((S)-175)**



Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (458 mg, 2.22 mmol), DMAP (136 mg, 1.11 mmol) und der Säure rac-**86** (200 mg, 1.11 mmol) in DCM (7 mL) wird nach 10 Minuten Rühren der Alkohol **70** (126  $\mu\text{L}$ , 1.11 mmol) zugetropft. Nach 4 Stunden wird die Lösung über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 99:1).

**Ausbeute:** 248 mg (0.88 mmol, 80%) farblose Flüssigkeit.

**Diastereomerenverhältnis:** 1:1

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280.32 g/mol) [280.13]

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (PE/EE 9:1).

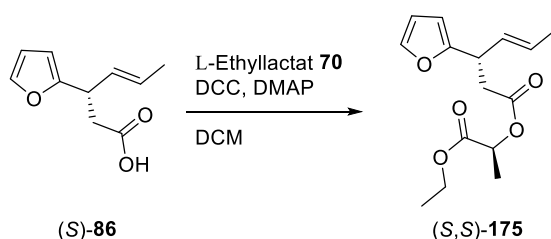
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2987, 1742, 1505, 1450, 1369, 1204, 1159, 1098, 736$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.31 (dd,  $^3J = 1.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 0.5H, *H-5'*), 7.31 (dd,  $^3J = 1.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 0.5H, *H-5''*), 6.27 (dd,  $^3J = 3.1, 1.9$  Hz, 0.5H, *H-4'*), 6.27 (dd,  $^3J = 3.1, 1.9$  Hz, 0.5H, *H-4''*), 6.03 (dd,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 0.5H, *H-3'*), 6.03 (dd,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 0.5H, *H-3''*), 5.66 – 5.42 (m, 2H, *H-4,5*), 5.06 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 0.5H, *CH-CH<sub>3</sub>*), 5.05 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 0.5H, *CH-CH<sub>3</sub>*), 4.18 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, *CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 3.98 – 3.83 (m, 1H, *H-3*), 2.86 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 0.5H, *H-2*), 2.85 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 0.5H, *H-2*), 2.69 (dd,  $^2J = 15.6, ^3J = 8.1$  Hz, 1H, *H-2*), 1.72 – 1.58 (m, 3H, *H-6*), 1.45 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H, *CH-CH<sub>3</sub>*), 1.44 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H, *CH-CH<sub>3</sub>*), 1.25 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H, *CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 1.25 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1.5H, *CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.0 (C1), 171.0 (C1), 170.8 ( $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 156.2 (C2'), 156.2 (C2'), 141.5 (C5'), 141.5 (C5'), 130.0 (C4), 129.9 (C4), 127.6 (C5), 127.4 (C5), 110.2 (C4'), 105.1 (C3'), 105.0 (C3'), 68.8 (CH- $\text{CH}_3$ ), 61.4 (CH $_2$ - $\text{CH}_3$ ), 38.6 (C3), 38.6 (C3), 38.5 (C2), 38.5 (C2), 18.0 (C6), 17.1 (CH- $\text{CH}_3$ ), 17.1 (CH- $\text{CH}_3$ ), 14.2 (CH $_2$ - $\text{CH}_3$ ).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ : 303.1208, gef.: 303.1211.

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(S,E)-3-(furan-2-yl)-hex-4-enoat ((S,S)-175)**



Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (1.11 g, 5.40 mmol), DMAP (110 mg, 0.90 mmol) und der Säure (*S*)-**86** (810 mg, 4.50 mmol) in DCM (30 mL) wird nach 10 Minuten Rühren der Alkohol **70** (514  $\mu\text{L}$ , 4.50 mmol) zugetropft und nach 4 Stunden entsprechend der Vorschrift von (*S*)-**175** aufgearbeitet (siehe Seite 121).

**Ausbeute:** 487 mg (1.74 mmol, 39%) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280.32 g/mol) [280.13]

$R_f$ : 0.51 (PE/EE 9:1).

$[\alpha]_D^{26}$ : +1.5° (c = 1, DCM).

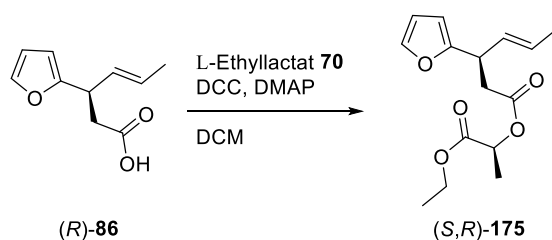
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 2986, 2936, 1742, 1506, 1450, 1370, 1206, 1159, 1098, 1011, 967, 639.

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.32 (dd,  $^3J = 1.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, *H*-5'), 6.28 (dd,  $^3J = 3.2$ , 1.9 Hz, 1H, *H*-4'), 6.03 (dd,  $^3J = 3.2$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, *H*-3'), 5.63 – 5.48 (m, 2H, *H*-4,5), 5.06 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, CH- $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, CH $_2$ - $\text{CH}_3$ ), 3.96 – 3.84 (m, 1H, *H*-3), 2.86 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, *H*-2), 2.69 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, *H*-2), 1.68 (dd,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H, *H*-6), 1.45 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, CH- $\text{CH}_3$ ), 1.2 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, CH $_2$ - $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.1 (C1), 170.8 ( $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 156.2 ( $\text{C}2'$ ), 141.5 ( $\text{C}5'$ ), 130.0 (C4), 127.5 (C5), 110.2 ( $\text{C}4'$ ), 105.2 ( $\text{C}3'$ ), 68.8 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 38.6 (C2), 38.6 (C3), 18.0 (C1), 17.1 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ : 303.1208, gef.: 303.1205.

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(R,E)-3-(furan-2-yl)-hex-4-enoat ((S,R)-175)**



Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (272 mg, 1.32 mmol), DMAP (29 mg, 0.24 mmol) und der Säure *(R)*-**86** (216 mg, 1.20 mmol) in DCM (9 mL) wird nach 10 Minuten Rühren der Alkohol **70** (136  $\mu\text{L}$ , 1.20 mmol) zugetropft und nach 4 Stunden entsprechend der Vorschrift von *(S)*-**175** aufgearbeitet (siehe Seite 121).

**Ausbeute**: 249 mg (0.88 mmol, 74%) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280.32 g/mol) [280.13]

$R_f$ : 0.51 (PE/EE 9:1).

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-59.4^\circ$  ( $c = 1$ , DCM).

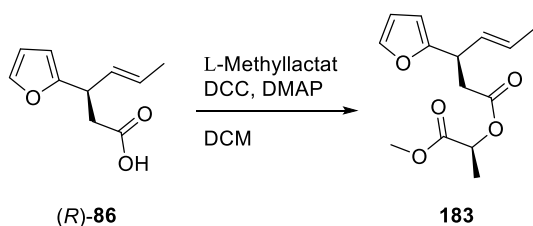
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2988, 2935, 1742, 1506, 1450, 1369, 1272, 1205, 1159, 1098, 1011, 966, 736$ .

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.32 (dd,  $^3J = 1.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H,  $H\text{-}5'$ ), 6.28 (dd,  $^3J = 3.2, 1.9$  Hz, 1H,  $H\text{-}4'$ ), 6.04 (dd,  $^3J = 3.2$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H,  $H\text{-}3'$ ), 5.66 – 5.44 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.07 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 4.18 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.99 – 3.82 (m, 1H,  $\text{CH-CH}=\text{CH}$ ), 2.86 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ ), 2.69 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ ), 1.72 – 1.60 (m, 3H,  $\text{CH}=\text{CH-CH}_3$ ), 1.45 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.25 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.0 (C1), 170.8 ( $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 156.2 ( $\text{C}2'$ ), 141.5 ( $\text{C}5'$ ), 130.0 (C4), 127.6 (C5), 110.2 ( $\text{C}4'$ ), 105.1 ( $\text{C}3'$ ), 68.8 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 38.7 (C2), 38.7 (C3), 18.0 (C6), 17.1 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ : 303.1208, gef.: 303.1311.

**((S)-1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl)-(R,E)-3-(furan-2-yl)-hex-4-enoat (183)**



Nach einer Synthesevorschrift von STEGLICH.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von DCC (179 mg, 0.87 mmol), DMAP (53 mg, 0.43 mmol) und der Säure (*R*)-**86** (78 mg, 0.43 mmol) in DCM (3 mL) wird nach 10 Minuten Rühren L-Methylactat (41  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol) zugetropft und nach 4 Stunden entsprechend der Vorschrift von (*S*)-**175** aufgearbeitet (siehe Seite 121).

**Ausbeute**: 57 mg (0.21 mmol, 50%) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (266.29 g/mol) [266.12]

**R<sub>f</sub>**: 0.49 (PE/EE 9:1).

$[\alpha]_D^{24}$ :  $-80.2^\circ$  ( $c = 1$ , DCM).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2955, 1742, 1451, 1365, 1211, 1158, 1099, 968, 735$ .

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.34 (dd,  $^3J = 1.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, *H*-5'), 6.30 (dd,  $^3J = 3.3, 1.9$  Hz, 1H, *H*-4'), 6.06 (dt,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, *H*-3'), 5.71 – 5.44 (m, 2H, *H*-4,5), 5.12 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 3.93 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, *H*-3), 3.74 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 2.88 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H, *H*-2), 2.71 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, *H*-2), 1.70 (d,  $^3J = 5.4$  Hz, 3H, *H*-6), 1.48 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH-CH}_3$ ).

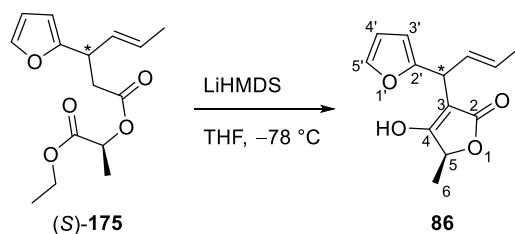
$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.1 (C1), 170.9 ( $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ), 156.1 ( $\text{C}2'$ ), 141.4 ( $\text{C}5'$ ), 129.8 (C4), 127.5 (C5), 110.1 ( $\text{C}4'$ ), 104.9 ( $\text{C}3'$ ), 68.6 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{O-CH}_3$ ), 38.6 (C3), 38.4 (C2), 17.9 (C6), 17.0 ( $\text{CH-CH}_3$ ).

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[C_{14}H_{18}O_5 + Na]^+$ : 289.1052, gef.: 289.1058.

## 5.2.7 Versuche zum Aufbau des Spirozentriums

### 5.2.7.1 Versuche zur oxidativen Öffnung des Furanrests nach der DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure 81

(*E*)-3-(1-(Furan-2-yl)-but-2-en-1-yl)-4-hydroxy-5-methyl-(5*H*)-furan-2-on (81)



Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

Unter Argonatmosphäre und bei  $-78\text{ °C}$  wird HMDS ( $402\ \mu\text{L}$ ,  $1.93\ \text{mmol}$ ) in THF ( $5\ \text{mL}$ ) gegeben. Zu der Lösung wird  $n\text{BuLi}$  ( $1.07\ \text{mL}$   $1.8\ \text{M}$  Lösung in Hexan,  $1.93\ \text{mmol}$ ) zugetropft,  $40\ \text{Minuten}$  bei  $-78\text{ °C}$  und  $5\ \text{Minuten}$  bei Raumtemperatur gerührt. Bei  $-78\text{ °C}$  wird anschließend der Ester (*S*)-175 ( $360\ \text{mg}$ ,  $1.28\ \text{mmol}$ ) gelöst in THF ( $5\ \text{mL}$ ) über einen Zeitraum von  $15\ \text{Minuten}$  zugetropft. Nach  $4.5\ \text{Stunden}$  wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren  $30\ \text{Minuten}$  wird Wasser zugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um  $35\%$  Edukt zu isolieren. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit  $2\ \text{M}$  Salzsäure angesäuert, anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:**  $188\ \text{mg}$  ( $0.80\ \text{mmol}$ ,  $62\%$ ,  $95\%$  brsm) hellgelbe Flüssigkeit.

$C_{13}H_{14}O_4$  ( $234.25\ \text{g/mol}$ ) [ $234.09$ ]

$R_f$ :  $0.04 - 0.16$  (PE/EE 1:1).

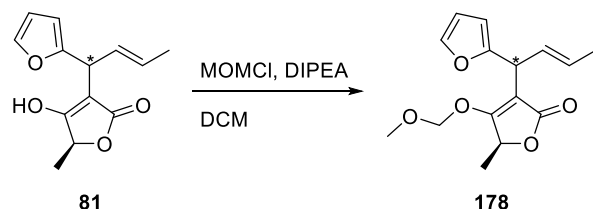
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2983, 1717, 1648, 1454, 1401, 1080, 968, 734$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.41 (dd, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 0.5H, H-5'), 7.40 (dd, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 0.5H, H-5'), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4, 1.9 Hz, 0.5H, H-4'), 6.36 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4, 1.9 Hz, 0.5H, H-4'), 6.20 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 0.5H, H-3'), 6.19 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 0.5H, H-3'), 5.68 – 5.58 (m, 1H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 5.58 – 5.43 (m, 1H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 4.82 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 0.5H, H-5), 4.76 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 0.5H, H-5), 4.55 – 4.48 (m, 1H, CH-CH=CH), 1.72 – 1.64 (m, 3H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 1.50 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1.5H, H-6), 1.45 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1.5H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 175.4 (C4), 175.2 (C4), 173.0 (C2), 154.1 (C2'), 154.0 (C2'), 142.1 (C5'), 127.9 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 127.8 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 127.5 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 127.5 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 111.1 (C4'), 107.1 (C3'), 100.8 (C3), 74.2 (C5), 74.2 (C5), 36.2 (CH-CH=CH), 36.0 (CH-CH=CH), 17.9 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 17.9 (C6), 17.8 (C6).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 257.0790, gef.: 257.0780.

**(E)-3-(1-(Furan-2-yl)-but-2-en-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-methyl-(5H)-furan-2-on (178)**



Nach einer Synthesevorschrift von TAKABE.<sup>[104]</sup>

Die Tetronsäure **81** (50 mg, 0.21 mmol) wird in DCM (1.5 mL) gelöst und mit DIPEA (42 µL, 0.25 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird auf 0 °C gekühlt und MOMCl (20 µL, 0.25 mmol) zugegeben. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, zweimal mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 47 mg (0.17 mmol, 80%) Rohprodukt.

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>** (278.30 g/mol) [278.12]

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (PE/EE 4:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2957, 2925, 2853, 1741, 1716, 1673, 1457, 1378, 1250, 1083.

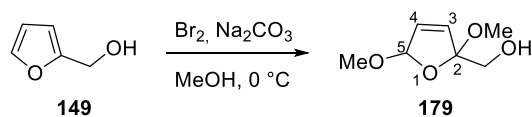
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.28 (dd, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, H-5'), 6.28 (dd, <sup>3</sup>J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 0.5H, H-3'), 6.10 (dd, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 0.5H, H-3'), 6.07 – 5.87 (m, 1H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 5.72 – 5.51 (m, 1H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 5.23 (d, <sup>2</sup>J = 6.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 5.06 (d, <sup>2</sup>J = 6.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.90 (q, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.66 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 0.5H, CH-CH=CH), 4.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 0.5H, CH-CH=CH), 3.49 (s, 1.5H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 1.5H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.74 – 1.69 (m, 3H, CH=CH-CH<sub>3</sub>), 1.49 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.5 (C4), 173.4 (C4), 172.1 (C2), 172.0 (C2), 154.5 (C2'), 154.5 (C2'), 141.4 (C5'), 128.3 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 128.2 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 127.4 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 127.3 (CH=CH-CH<sub>3</sub>), 110.5 (C4'), 106.1 (C3), 106.0 (C3'), 106.0 (C3'), 96.0 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 95.9 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 73.8 (C5), 73.8 (C5), 57.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 57.2 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.3 (CH-CH=CH), 18.8 (C6), 18.8 (C6), 17.9 (CH=CH-CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>: 301.1052, gef.: 301.1052.

### 5.2.7.2 Versuche zur Aktivierung des Furanrests mit anschließender DIECKMANN-Kondensation zur Tetronsäure

#### 2,5-Dimethoxy-2-hydroxymethyl-2,5-dihydrofuran (179)



Nach einer Synthesevorschrift von VAN DER PIJL.<sup>[107]</sup>

Furfurylalkohol (**149**) (200  $\mu$ L, 2.31 mmol) wird in Methanol (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumcarbonat (981 mg, 9.26 mmol) versetzt. Zu der Lösung wird Brom (240  $\mu$ L, 4.63 mmol) gelöst in Methanol (1 mL) über 10 Minuten zugetropft. Nach 1.5 Stunden wird Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden dreimal mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 212 mg (1.32 mmol, 57%) Rohprodukt.

**C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>** (160.17 g/mol) [160.07]

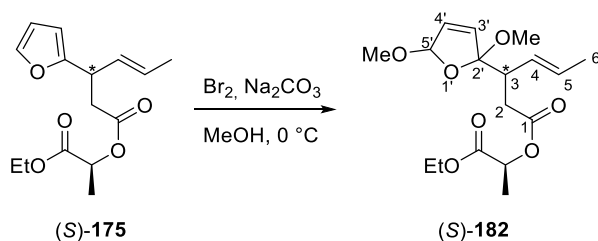
**R<sub>f</sub>**: 0.13 (PE/EE 4:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3404, 2940, 1733, 1704, 1684, 1375, 1266, 1095, 1011.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.22 – 6.12 (m, 1H, *H*-3/4), 6.01 (m, 1H, *H*-3/4), 5.77 (s, 0.5H, *H*-5), 5.54 (s, 0.5H, *H*-5), 3.76 – 3.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 3.53 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[148]</sup>

**((*S*)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(E)-3-(2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-yl)-hex-4-enoat  
(*S*)-182)**



Nach einer Synthesevorschrift von VAN DER PIJL.<sup>[107]</sup>

Der Ester (*S*)-175 (409 mg, 1.46 mmol) wird in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal<sup>®</sup>-Flasche) (18 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumcarbonat (490 mg, 5.84 mmol) versetzt. Zu der Lösung wird Brom (112  $\mu$ L, 2.19 mmol) gelöst in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal<sup>®</sup>-Flasche) (9 mL) bei 0 °C über 20 Minuten zugetropft. Nach 5 Minuten wird Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden dreimal mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 582 mg Rohprodukt.

**C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>** (342.39 g/mol) [342.17]

**R<sub>f</sub>**: 0.30, 0.39 (PE/EE 9:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2980, 1739, 1588, 1371, 1207, 1157, 1095, 1018, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.06 – 5.97 (m, 1H, *H*-3'/4'), 5.95 – 5.87 (m, 0.5H, *H*-3'/4'), 5.84 – 5.77 (m, 0.5H, *H*-3'/4'), 5.75 – 5.69 (m, 0.5H, *H*-5'), 5.60 – 5.44 (m, 1H,

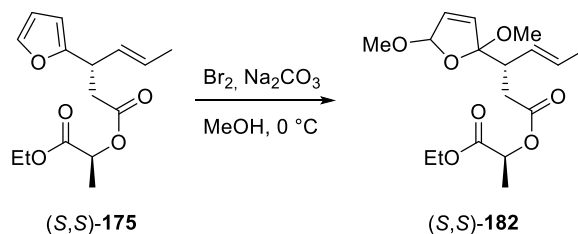


$H-4/5$ ), 5.41 – 5.34 (m, 0.5H,  $H-5'$ ), 5.31 – 5.18 (m, 1H,  $H-4/5$ ), 5.16 – 4.97 (m, 1H,  $CH-CH_3$ ), 4.27 – 4.12 (m, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 3.52 – 3.30 (m, 3H,  $OCH_3$ ), 3.23 – 3.04 (m, 3H,  $OCH_3$ ), 3.04 – 2.88 (m, 1H,  $H-3$ ), 2.85 – 2.60 (m, 1H,  $H-2$ ), 2.52 – 2.26 (m, 1H,  $H-2$ ), 1.70 – 1.59 (m, 3H,  $H-6$ ), 1.52 – 1.41 (m, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.31 – 1.19 (m, 3H,  $CH-CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 172.3 (C1), 171.0 ( $CO_2-CH_2-CH_3$ ), 133.2 ( $C3'/4'$ ), 133.2 ( $C3'/4'$ ), 132.8 ( $C3'/4'$ ), 132.6 ( $C3'/4'$ ), 132.4 ( $C3'/4'$ ), 132.3 ( $C3'/4'$ ), 131.5 ( $C4/5$ ), 131.4 ( $C4/5$ ), 129.9 ( $C4/5$ ), 128.9 ( $C4/5$ ), 128.8 ( $C4/5$ ), 128.5 ( $C4/5$ ), 128.4 ( $C4/5$ ), 114.9 ( $C2'$ ), 114.5 ( $C2'$ ), 108.5 ( $C5'$ ), 108.1 ( $C5'$ ), 107.5 ( $C5'$ ), 68.6 ( $CH-CH_3$ ), 68.6 ( $CH-CH_3$ ), 61.4 ( $CH_2-CH_3$ ), 48.9 ( $OCH_3$ ), 48.8 ( $OCH_3$ ), 48.6 (C3), 47.2 ( $OCH_3$ ), 47.1 ( $OCH_3$ ), 46.9 ( $OCH_3$ ), 46.9 (C3), 35.1 (C2), 35.0 (C2), 34.9 (C2), 34.7 (C2), 18.3 (C6), 18.2 (C6), 17.2 ( $CH-CH_3$ ), 14.2 ( $CH_2-CH_3$ ).

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[C_{17}H_{26}O_7 + Na]^+$ : 365.1576, gef.: 365.1572.

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(3S,E)-3-(2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-yl)-hex-4-enoat ((S,S)-182)**



Nach einer Synthesevorschrift von VAN DER PIJL.<sup>[107]</sup>

Der Ester  $(S,S)$ -175 (280 mg, 1.00 mmol) wird in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal®-Flasche) (14 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumcarbonat (336 mg, 4.00 mmol) versetzt. Zu der Lösung wird Brom (61  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) gelöst in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal®-Flasche) (14 mL) bei 0 °C über 20 Minuten zugegeben und nach 5 Minuten entsprechend der Vorschrift von  $(S)$ -182 aufgearbeitet (siehe Seite 128).

**Ausbeute:** 342 mg Rohprodukt.

$C_{17}H_{26}O_7$  (342.39 g/mol) [342.17]

$R_f$ : 0.30, 0.39 (PE/EE 9:1).

$[\alpha]_D^{29}$ :  $-7.4^\circ$  (c = 1, DCM).



**Ausbeute:** 301 mg Rohprodukt.

**C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>** (342.39 g/mol) [342.17]

**R<sub>f</sub>:** 0.30, 0.39 (PE/EE 9:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>:** -34.6° (c = 1, DCM).

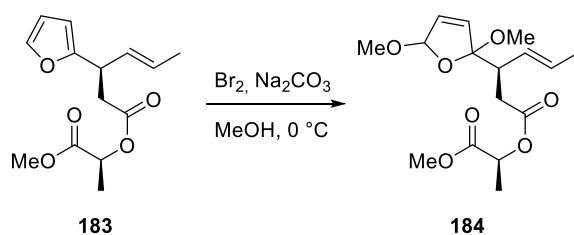
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2988, 2931, 2832, 1742, 1451, 1373, 1273, 1200, 1160, 1099, 1050, 1019, 978.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) = 6.21 – 6.04 (m, 1H, H-3'/4'), 6.00 – 5.94 (m, 0.5H, H-3'/4'), 5.91 – 5.85 (m, 0.5H, H-3'/4'), 5.77 – 5.70 (m, 0.5H, H-5'), 5.60 – 5.46 (m, 1H, H-4/5), 5.45 – 5.40 (m, 0.5H, H-5'), 5.41 – 5.19 (m, 1H, H-4/5), 5.05 – 4.92 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.27 – 4.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.51 – 3.36 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 – 3.05 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 – 2.57 (m, 2H, H-2,3), 2.44 – 2.07 (m, 1H, H-2), 1.67 – 1.58 (m, 3H, H-6), 1.44 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.44 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32 – 1.23 (m, 3H, CH-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) = 173.9 (C1), 172.5 (CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 133.9 (C3'/4'), 133.2 (C3'/4'), 133.1 (C3'/4'), 132.8 (C3'/4'), 132.8 (C3'/4'), 132.7 (C3'/4'), 130.3 (C4/5), 130.2 (C4/5), 129.9 (C4/5), 129.7 (C4/5), 129.6 (C4/5), 129.4 (C4/5), 129.1 (C4/5), 117.1 (C2'), 116.1 (C2'), 110.0 (C5'), 109.5 (C5'), 109.0 (C5'), 108.2 (C5'), 70.0 (CH-CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 57.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.0 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (C3), 35.9 (C2), 35.8 (C2), 35.7 (C2), 18.2 (C6), 17.3 (CH-CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH-CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup>: 365.1576, gef.: 365.1574.

**((S)-1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl)-(3R,E)-3-(2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-yl)-hex-4-enoat (184)**



Nach einer Synthesevorschrift von VAN DER PIJL.<sup>[107]</sup>

Der Ester **183** (133 mg, 0.50 mmol) wird in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal®-Flasche) (6 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumcarbonat (168 mg, 2.00 mmol) versetzt. Zu der Lösung wird Brom (38 µL, 0.75 mmol) gelöst in Methanol (4 Å Molsieb, AcroSeal®-Flasche) (3 mL) bei 0 °C über 20 Minuten zugetropft und nach 5 Minuten entsprechend der Vorschrift von (*S*)-**182** aufgearbeitet (siehe Seite 128).

**Ausbeute:** 161 mg (0.49 mmol, 98%) Rohprodukt.

**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>** (328.16 g/mol) [328.15]

**R<sub>f</sub>:** 0.29, 0.35 (PE/EE 9:1).

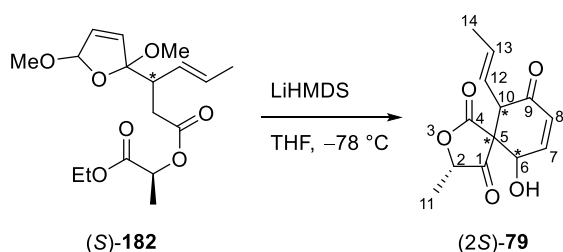
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2925, 1741, 1451, 1373, 1212, 1097, 1017, 974, 826, 745, 628.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.05 – 5.99 (m, 1H, *H*-3'/4'), 5.93 – 5.78 (m, 1H, *H*-3'/4'), 5.76 – 5.71 (m, 0.5H, *H*-5'), 5.61 – 5.45 (m, 1H, *H*-4/5), 5.41 – 5.36 (m, 0.5H, *H*-5'), 5.37 – 5.17 (m, 1H, *H*-4/5), 5.16 – 5.01 (m, 1H, *CH*-CH<sub>3</sub>), 3.78 – 3.69 (m, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.52 – 3.43 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 – 3.13 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 – 2.91 (m, 1H, *H*-3), 2.84 – 2.52 (m, 1H, *H*-2), 2.54 – 2.21 (m, 1H, *H*-2), 1.72 – 1.59 (m, 3H, *H*-6), 1.53 – 1.41 (m, 3H, *CH*-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.3 (*C*1), 172.3 (CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 132.6 (*C*3'/4'), 132.2 (*C*3'/4'), 131.5 (*C*3'/4'), 128.9 (*C*4/5), 128.6 (*C*4/5), 128.5 (*C*4/5), 114.9 (*C*2'), 113.8 (*C*2'), 111.9 (*C*5'), 110.7 (*C*5'), 107.5 (*C*5'), 107.2 (*C*5'), 68.5 (*CH*-CH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 52.4 (CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (OCH<sub>3</sub>), 47.1 (*C*3), 35.1 (*C*2), 35.1 (*C*2), 18.3 (*C*6), 18.2 (*C*6), 17.2 (*CH*-CH<sub>3</sub>), 17.1 (*CH*-CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup>: 351.1414, gef.: 351.1410.

**(2*S*)-6-Hydroxy-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion**  
**((2*S*)-79)**



Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

LiHMDS (8.76 mL 1 M in THF, 8.76 mmol) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF (24 mL) gelöst und das Diacetal (*S*)-**182** (1.00 g, 2.92 mmol) gelöst in THF (24 mL) über 20 Minuten zugetropft. Nach 5 Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser versetzt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereint, mit 0.3 M Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 400 mg (1.60 mmol, 55%) Rohprodukt.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>** (250.25 g/mol) [250.10]

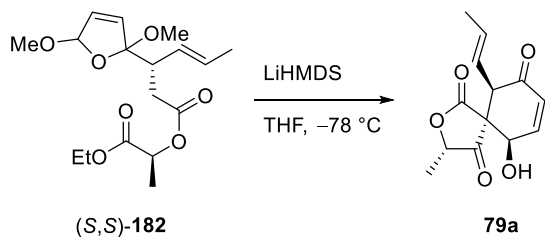
**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.11 (PE/EE 9:1).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3384, 2980, 1793, 1754, 1685, 1450, 1326, 1231, 1083, 912, 729.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.72 – 6.58 (m, 1H, *H*-7), 6.24 – 6.16 (m, 1H, *H*-8), 5.80 – 5.53 (m, 1H, *H*-13), 5.36 – 5.20 (m, 1H, *H*-12), 5.20 (m 0.5H, *H*-6), 5.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 0.1H, *H*-6), 5.00 (dd, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 0.4H, *H*-6), 4.79 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.5H, *H*-2), 4.72 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.1H, *H*-2), 4.56 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.1H, *H*-2), 4.52 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.3H, *H*-2), 3.44 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 0.2H, *H*-10), 3.41 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 0.1H, *H*-10), 3.36 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 0.4H, *H*-10), 3.32 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 0.3H, *H*-10), 1.72 – 1.68 (m, 3H, *H*-14), 1.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.3H, *H*-11), 1.49 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.9H, *H*-11), 1.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1.6H, *H*-11), 1.33 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 0.2H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 209.8 (C1), 209.6 (C1), 209.2 (C1), 209.0 (C1), 194.0 (C9), 193.9 (C9), 193.5 (C9), 173.8 (C4), 172.1 (C4), 145.7 (C7), 145.2 (C7), 144.8 (C7), 144.6 (C7), 136.3 (C13), 136.0 (C13), 136.0 (C13), 135.7 (C13), 129.7 (C8), 129.5 (C8), 122.8 (C12), 122.4 (C12), 121.7 (C12), 121.1 (C12), 81.8 (C2), 81.7 (C2), 81.7 (C2), 81.5 (C2), 71.5 (C6), 71.2 (C6), 70.3 (C6), 69.7 (C6), 62.4 (C5), 62.0 (C5), 62.0 (C5), 61.9 (C5), 52.2 (C10), 52.1 (C10), 51.1 (C10), 50.9 (C10), 18.5 (C14), 18.4 (C14), 18.4 (C14), 18.3 (C14), 15.8 (C11), 15.5 (C11), 15.5 (C5).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: 251.0919, gef.: 251.0918.

**(2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-6-Hydroxy-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (79a)**

Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

LiHMDS (1.95 mL 1 M in THF, 1.95 mmol) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in THF (6 mL) gelöst und das Diacetal (*S,S*)-**182** (222 mg, 0.65 mmol) gelöst in THF (6 mL) über 10 Minuten zugegeben. Nach 4 Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird entsprechend der Vorschrift von (*2S*)-**79** aufgearbeitet (siehe Seite 132).

**Ausbeute:** 103 mg (0.42 mmol, 64%) Rohprodukt.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>** (250.25 g/mol) [250.10]

**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.11 (PE/EE 9:1).

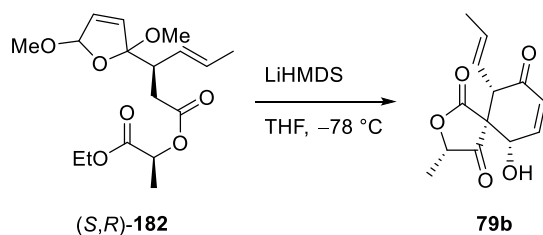
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup>:**  $-37.4^\circ$  ( $c = 1$ , DCM).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 3431, 2933, 2853, 1791, 1756, 1686, 1449, 1376, 1232, 1081, 969, 738$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.64 (dd,  $^3J = 10.4, 2.1$  Hz, 1H, *H*-7), 6.17 (dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, *H*-8), 5.66 – 5.47 (m, 1H, *H*-13), 5.40 – 5.17 (m, 1H, *H*-12), 4.99 (dd,  $^3J = 2.1$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, *H*-6), 4.79 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, *H*-2), 3.37 – 3.31 (m, 1H, *H*-10), 1.69 (dd,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H, *H*-14), 1.38 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 209.6 (*C*1), 194.3 (*C*9), 172.4 (*C*4), 145.2 (*C*7), 135.9 (*C*13), 129.6 (*C*8), 122.9 (*C*12), 81.8 (*C*2), 71.2 (*C*6), 62.6 (*C*5), 51.0 (*C*10), 18.3 (*C*14), 15.5 (*C*11).

**ESI-HRMS:**  $m/z = \text{Ber. für } [\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5 + \text{H}]^+$ : 251.0919, gef.: 251.0914.

**(2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-6-Hydroxy-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (79b)**

Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

LiHMDS (3.86 mL 1 M in THF, 3.86 mmol) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in THF (8 mL) gelöst und das Diacetal (*S,R*)-**182** (330 mg, 0.96 mmol) gelöst in THF (8 mL) über 10 Minuten zugetropft. Nach 5 Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird entsprechend der Vorschrift von (*2S*)-**79** aufgearbeitet (siehe Seite 132).

**Ausbeute:** 63 mg (0.3 mmol, 26%) Rohprodukt.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>** (250.25 g/mol) [250.10]

**R<sub>f</sub>:** 0.00 – 0.11 (PE/EE 9:1).

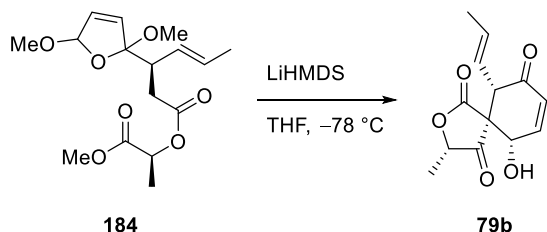
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup>:** +66.4° (c = 0.5, DCM).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2916, 2846, 1793, 1753, 1669, 1448, 1322, 1268, 1209, 1092, 1026, 739.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.61 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4, 2.1 Hz, 1H, *H*-7), 6.16 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, *H*-8), 5.78 – 5.62 (m, 1H, *H*-13), 5.30 – 5.20 (m, 1H, *H*-12), 5.17 (dd, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, *H*-6), 4.71 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, *H*-2), 3.43 – 3.37 (m, 1H, *H*-10), 1.69 (dd, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 3H, *H*-14), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 209.1 (*C*1), 193.3 (*C*9), 173.8 (*C*4), 145.4 (*C*7), 135.5 (*C*13), 129.4 (*C*8), 122.5 (*C*12), 81.6 (*C*2), 71.4 (*C*6), 62.1 (*C*5), 50.8 (*C*10), 18.4 (*C*14), 15.4 (*C*11).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: 251.0919, gef.: 251.0916.

**(2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-6-Hydroxy-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (79b)**

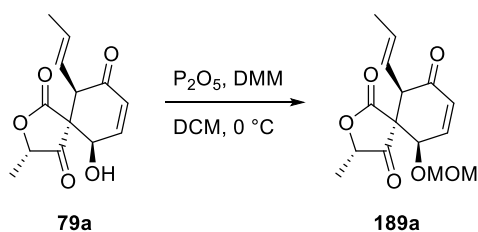
Nach einer Synthesevorschrift von BÜHLER.<sup>[10]</sup>

LiHMDS (366  $\mu$ L 1 M in THF, 0.37 mmol) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF (2 mL) gelöst und das Diacetal **184** (80 g, 0.24 mmol) gelöst in THF (2.5 mL) über 10 Minuten zutropft. Nach 4.5 Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird entsprechend der Vorschrift von (*2S*)-**79** aufgearbeitet (siehe Seite 132).

**Ausbeute:** 24 mg (0.10 mmol, 40%) Rohprodukt.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>** (250.25 g/mol) [250.10]

Die analytischen Daten stimmen mit denen des aus dem Diacetal (*S,R*)-**182** erhaltenen Isooxaspirodions (**79b**) überein.

**5.2.7.3 Versuche zur Schützung des Isooxaspirodions (79)****(2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189a)**

Nach einer Synthesevorschrift von KIYOOKA.<sup>[39]</sup>

Der Alkohol **79a** (109 mg, 0.44 mmol) wird in DCM (5 mL) gelöst und DMM (5 mL) zugegeben. Bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird vorsichtig mit Phosphorpentoxid (495 mg, 3.49 mmol) versetzt und 20 Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-



Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 5:1).

**Ausbeute:** 45 mg (0.15 mmol, 35%) farblose Kristalle.

**Diastereomerenverhältnis:** >3:1 im Rohprodukt (Hauptprodukt : 3 Nebenprodukte)

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>** (294.30 g/mol) [294.11]

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (PE/EE 2:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>:** -140.0° (c = 1, DCM).

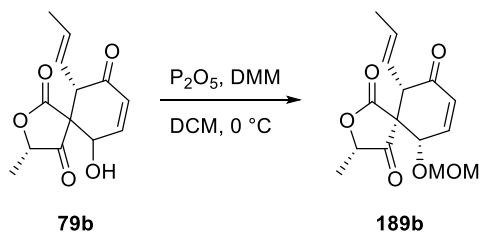
**Schmelzbereich:** 90.0 – 91.5 °C.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2923, 2848, 1797, 1758, 1690, 1450, 1377, 1273, 1153, 1082, 1033, 924, 745.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.78 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5, 2.0 Hz, 1H, H-7), 6.21 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, H-8), 5.57 (dq, <sup>3</sup>J = 15.4, 6.4 Hz, 1H, H-13), 5.32 (ddq, <sup>3</sup>J = 15.4, 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H-12), 4.90 (dd, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 4.73 (d, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.69 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, H-2), 4.63 (d, <sup>2</sup>J = 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.37 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H, H-10), 3.35 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.70 (dd, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 3H, H-14), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 209.7 (C1), 193.7 (C9), 171.4 (C4), 142.8 (C7), 136.1 (C13), 129.9 (C8), 122.8 (C12), 96.6 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.4 (C2), 76.4 (C6), 60.8 (C5), 56.5 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 51.7 (C10), 18.3 (C14), 15.6 (C11).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup>: 317.0996, gef.: 317.1002.

**(2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189b)**

Nach einer Synthesevorschrift von KIYOOKA.<sup>[39]</sup>

Der Alkohol **79b** (52 mg, 0.21 mmol) wird in DCM (2.5 mL) gelöst und DMM (2.5 mL) zugegeben. Bei 0 °C wird vorsichtig mit Phosphorpentoxid (236 mg, 1.66 mmol) versetzt und nach 20 Minuten Rühren bei 0 °C entsprechend der Vorschrift von **189a** aufgearbeitet (siehe Seite 136).

**Ausbeute: Hauptprodukt (2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-189 (189b):** (Säulenchromatographisch von Nebenprodukten getrennt) 18 mg (0.06 mmol, 29%) hellgelbe Flüssigkeit.

**Nebenprodukt (2*S*,5*R*,6*R*,10*S*)-189 (189c):** (mittels HPLC von anderen Nebenprodukten getrennt, Nucleosil-Säule, 15% EE/Hex, 60 mL/min) 2 mg (0.006 mmol, 3%).

**Diastereomerenverhältnis:** >4:1 im Rohprodukt (Hauptprodukt : 3 Nebenprodukte)

**Hauptprodukt 189b:**

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>** (294.30 g/mol) [294.11]

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (PE/EE 2:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>:** +95.8° (c = 1, DCM).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2299, 2852, 1799, 1756, 1690, 1450, 1266, 1152, 1020, 930, 739.

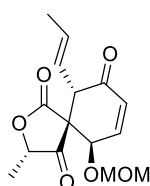
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.70 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5, 2.0 Hz, 1H, *H*-7), 6.20 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, *H*-8), 5.74 (dq, <sup>3</sup>J = 15.4, 6.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.20 (ddq, <sup>3</sup>J = 15.4, 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, *H*-12), 5.05 (dd, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, *H*-6), 4.74 (d, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.70 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, *H*-2), 4.69 (d, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.44 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, *H*-10), 3.39 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.70 (dd, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 3H, *H*-14), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 208.5 (C1), 194.1 (C9), 173.1 (C4), 142.6 (C7), 135.8 (C13), 129.9 (C8), 122.3 (C12), 96.7 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 81.4 (C2), 76.7 (C6), 60.7 (C5), 56.4 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 51.3 (C10), 18.4 (C14), 15.5 (C11).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6 + \text{H}]^+$ : 295.1176, gef.: 295.1166.

#### Nebenprodukt 189c:

**(2*S*,5*R*,6*R*,10*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-8-en-1,4,9-trion (189c)**



**189c**

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6$  (294.30 g/mol) [294.11]

**R<sub>f</sub>**: 0.52 (PE/EE 2:1).

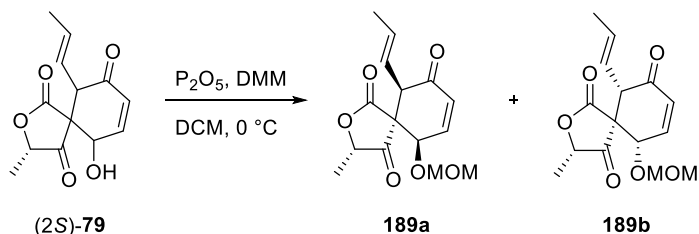
$[\alpha]_D^{22}$ : +93.5° (c = 0.1, DCM).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 2951, 2925 2852, 1755, 1688, 1462, 1377, 1227, 1153, 1094, 1027, 981.

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY**, **NOESY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.78 (dd,  $^3J$  = 10.5, 2.2 Hz, 1H, *H*-7), 6.16 (dd,  $^3J$  = 10.5 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1H, *H*-8), 5.71 – 5.64 (m, 1H, *H*-13), 5.64 – 5.59 (m 1H, *H*-12), 5.01 (dd,  $^3J$  = 2.2 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1H, *H*-6), 4.79 (q,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1H, *H*-2), 4.73 (d,  $^2J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.69 (d,  $^2J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.20 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H, *H*-10), 1.72 (dd,  $^3J$  = 6.6 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 3H, *H*-14), 1.50 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 207.4 (C1), 192.8 (C9), 171.3 (C4), 143.0 (C7), 133.9 (C13), 129.3 (C8), 120.6 (C12), 96.9 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 79.7 (C2), 72.9 (C6), 58.0 (C5), 56.4 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 53.4 (C10), 18.5 (C14), 16.1 (C11).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6 + \text{H}]^+$ : 295.1176, gef.: 295.1166.

**(2*S*,5*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189)**

Nach einer Synthesevorschrift von KIYOOKA.<sup>[39]</sup>

Der Alkohol (*2S*)-**79** (222 mg, 0.89 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst und DMM (10 mL) zugegeben. Bei 0 °C wird vorsichtig mit Phosphorpentoxid (1.26 g, 8.88 mmol) versetzt und nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C entsprechend der Vorschrift von **189a** aufgearbeitet (siehe Seite 136).

**Ausbeute:** 134 mg (0.46 mmol, 51%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>** (294.30 g/mol) [294.11]

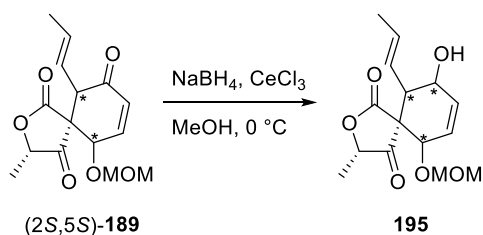
**R<sub>f</sub>:** 0.48, 0.52 (PE/EE 2:1).

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen der MOM-geschützten Isooxaspirodione **189a** und **189b** überein.

## 5.2.8 Versuche zur Isomerisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **189**

### 5.2.8.1 Versuche zur Isomerisierung über eine TSUJI-TROST-Reaktion

#### (2*S*,5*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4-dion (**195**)



Nach einer Synthesevorschrift von LUCHE.<sup>[113b]</sup>

Das Keton (2*S*,5*S*)-**189** (40 mg, 0.14 mmol) wird in Methanol (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit Certrichlorid (51 mg, 0.14 mmol) versetzt. Es wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann bei 0 °C portionsweise Natriumborhydrid (2.6 mg, 0.07 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 38 mg (0.13 mmol, 94%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>** (296.32 g/mol) [296.13]

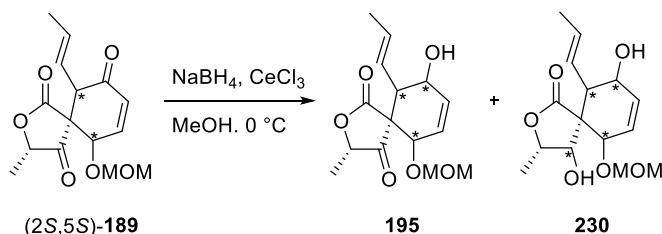
**R<sub>f</sub>:** 0.74 (PE/EE 2:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3499, 2940, 1793, 1747, 1667, 1446, 1242, 1090, 1026, 741.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.21 – 6.06 (m, 1H, *H*-8), 5.96 – 5.68 (m, 1H, *H*-7), 5.61 – 5.51 (m, 1H, *H*-13), 5.45 – 5.31 (m, 1H, *H*-12), 4.73 – 4.65 (m, 2H, *H*-2, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.63 – 4.59 (m, 0.5H, *H*-6), 4.56 (d, <sup>2</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.44 (m, 0.5H, *H*-6), 4.09 – 3.93 (m, 1H, *H*-9), 3.34 (s, 1.5H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 1.5H, *H*-18), 2.80 – 2.63 (m, 1H, *H*-10), 1.71 – 1.62 (m, 3H, *H*-14), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1.5H, *H*-11), 1.40 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1.5H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 213.7 (*C*1), 212.3 (*C*1), 175.5 (*C*4), 175.6 (*C*4), 133.6 (*C*12), 133.1 (*C*12), 131.2 (*C*8), 131.0 (*C*8), 125.6 (*C*7), 125.2 (*C*7), 124.6 (*C*13), 123.9 (*C*13), 96.2 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 96.0 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 82.2 (*C*2), 80.9 (*C*2), 78.0 (*C*6), 65.7 (*C*9), 65.3 (*C*9), 56.9 (*C*5), 56.5 (*C*5), 56.2 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 45.6 (*C*10), 44.9 (*C*10), 18.3 (*C*14), 18.2 (*C*14), 15.8 (*C*11), 15.6 (*C*11).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup>: 319.1158, gef.: 319.1169.

**(2*S*,5*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4-dion (195)**

Nach einer Synthesevorschrift von LUCHE.<sup>[113b]</sup>

Das Keton (*2S,5S*)-**189** (60 mg, 0.20 mmol) wird in Methanol (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit Certrichlorid (76 mg, 0.20 mmol) versetzt. Es wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann bei 0 °C portionsweise Natriumborhydrid (7.3 mg, 0.19 mmol) zugegeben. Nach 5 Minuten wird entsprechend der Vorschrift von **195** aufgearbeitet (siehe Seite 140).

**Ausbeute: Hauptprodukt 195:** 32 mg (0.11 mmol, 54%) farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit denen der vorherigen Vorschrift (Alkohol **195**) überein.

**Nebenprodukt 230:** 4 mg (0.01 mmol, 7%) farblose Flüssigkeit.

**Nebenprodukt:****(3*S*,5*R*)-1,9-Dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-4-on (230)**

**C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>** (298.34 g/mol) [298.14]

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (PE/EE 2:1).

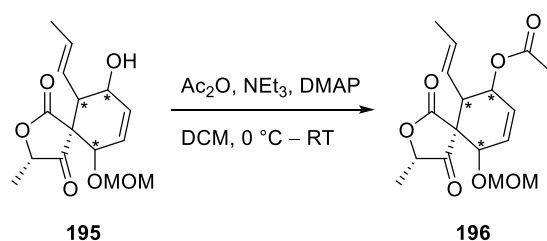
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3395, 2924, 1797, 1753, 1147, 1329, 1234, 1148, 1098, 1032, 922, 739.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.21 – 6.02 (m, 1H, *H*-8), 5.81 – 5.73 (m, 1H, *H*-7), 5.73 – 5.61 (m, 1H, *H*-13), 5.54 – 5.37 (m, 1H, *H*-12), 4.82 (d, <sup>2</sup>*J* = 5.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.74 (d, <sup>2</sup>*J* = 5.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.66 – 4.59 (m, 1H, *H*-6), 4.52 – 4.42 (m, 1H, *H*-2), 4.3 – 4.19 (m, 1H, *H*-1), 4.09 – 3.93 (m, 1H, *H*-9), 3.44 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.49 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H, *H*-10), 1.79 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 3H, *H*-14), 1.46 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 177.6 (C4), 132.1 (C13), 131.1 (C8), 127.3 (C12), 125.0 (C7), 96.3 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 81.4 (C2), 77.5 (C1), 73.7 (C6), 67.1 (C9), 55.7 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 52.6 (C5), 45.8 (C10), 19.2 (C11), 18.3 (C14).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$ : 321.1314, gef.: 321.1307.

**(2*S*,5*S*)-9-Acetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-1,4-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4-dion (196)**



Nach einer Synthesevorschrift von RAMULU.<sup>[115]</sup>

Der Alkohol **195** (18 mg, 0.06 mmol) wird in DCM (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit Triethylamin (17  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) versetzt. Zu der Lösung werden Essigsäureanhydrid (9  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol) und DMAP (katalytische Mengen) zugegeben. Nach 4 Stunden wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 5:1).

**Ausbeute**: 9 mg (0.03 mmol, 44%) farblose Flüssigkeit.

**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>** (338.36 g/mol) [338.14]

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (PE/EE 2:1).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 2943, 1803, 1757, 1735, 1372, 1236, 1023, 834.

**$^1\text{H-NMR}$** , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.14 – 5.94 (m, 2H, *H*-7,8), 5.86 – 5.69 (m, 0.5H, *H*-13), 5.66 – 5.52 (m, 0.5H, *H*-13), 5.40 – 5.30 (m, 1H, *H*-9), 5.29 – 5.02 (m, 1H, *H*-12), 4.68 (d,  $^2J$  = 7.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.65 – 4.46 (m, 3H, *H*-2,6,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.33 (s, 1.5H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.30 (s, 1.5H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.97 (dd,  $^3J$  = 9.7, 6.3 Hz, 0.3H, *H*-10), 2.95 (dd,  $^3J$  = 9.7, 6.3 Hz, 0.2H, *H*-10), 2.87 (dd,  $^3J$  = 9.7, 6.3 Hz, 0.4H, *H*-10), 2.80 (dd,  $^3J$  = 9.7, 6.3 Hz,

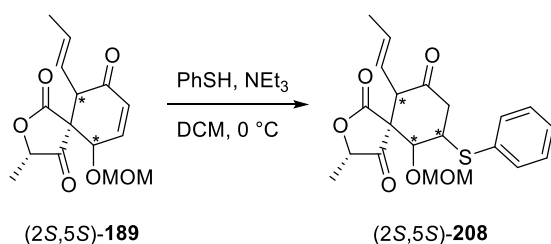
0.1H, *H*-10), 2.09 (s, 1H, C(O)-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 1.1H, C(O)-CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 0.5H, C(O)-CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 0.4H, C(O)-CH<sub>3</sub>), 1.70 – 1.62 (m, 3H, *H*-14), 1.49 – 1.42 (m, 2H, *H*-11), 1.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-11).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 213.1 (C1), 207.2 (C1), 206.9 (C1), 175.8 (C4), 175.5 (C4), 170.7 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 170.6 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 170.4 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 170.3 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 135.0 (C13), 134.3(C13), 134.2(C13), 134.1 (C13), 129.2 (C7), 129.0 (C7), 128.6 (C7), 128.4 (C7), 126.8 (C8), 126.6 (C8), 126.2 (C8), 126.0 (C8), 124.0 (C12), 123.2 (C12), 122.8 (C12), 122.2 (C12), 96.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 96.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 96.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.1 (C2), 81.0 (C2), 80.8 (C2), 80.7 (C2), 77.3 (C6), 77.0 (C6), 75.8 (C6), 75.2 (C6), 66.0 (C9), 65.9 (C9), 65.7 (C9), 65.4 (C9), 56.2 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 55.4 (C5), 55.0 (C5), 54.8 (C5), 54.8 (C5), 46.6 (C10), 46.5 (C10), 45.3 (C10), 44.8 (C10), 21.1 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C(O)-CH<sub>3</sub>), 18.4 (C14), 18.3 (C14), 18.3 (C14), 18.2 (C14), 16.0(C11), 15.8 (C11), 15.6 (C11), 14.3 (C11).

ESI-HRMS: *m/z* = Ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup>: 361.1263, gef.: 361.1268.

### 5.2.8.2 Versuche zur Isomerisierung über eine PUMMERER-Umlagerung

#### (2*S*,5*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion ((2*S*,5*S*)-208)



Nach einer Synthesevorschrift von KIM.<sup>[125]</sup>

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton (2*S*,5*S*)-**189** (22 mg, 0.08 mmol) wird in DCM (1 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Thiophenol (9.1  $\mu$ L, 0.09 mmol), dann Triethylamin (1.0  $\mu$ L, 0.01 mmol) zugetropft. Nach 2 Stunden wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 30 mg (0.07 mmol, 99%) farblose Flüssigkeit.



$C_{21}H_{24}O_6S$  (404.48 g/mol) [404.13]

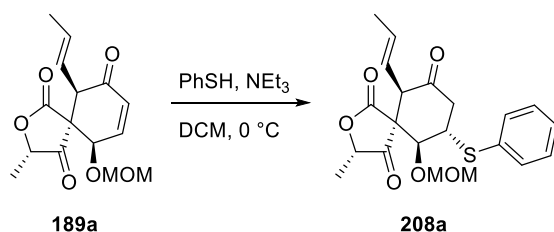
$R_f$ : 0.28, 0.35 (PE/EE 9:1).

IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3064, 2930, 2846, 1795, 1753, 1726, 1504, 1455, 1250, 1227, 1021, 923.

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[C_{21}H_{24}O_6S + Na]^+$ : 427.1186, gef.: 427.1185.

Alle weiteren analytischen Daten stimmen mit denen der diastereomerenreinen Thioether **208a** und **208b** überein.

**(2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion (208a)**



Nach einer Synthesevorschrift von KIM.<sup>[125]</sup>

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **189a** (102 mg, 0.35 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Thiophenol (39  $\mu$ L, 0.38 mmol), dann Triethylamin (4.8  $\mu$ L, 0.03 mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden wird entsprechend der Vorschrift von **(2*S*,5*S*)-208** aufgearbeitet (siehe Seite 144), das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1).

**Ausbeute:** 102 mg (0.25 mmol, 72%) farblose Kristalle.

$C_{21}H_{24}O_6S$  (404.48 g/mol) [404.13]

$R_f$ : 0.28 (PE/EE 9:1).

$[\alpha]_D^{23}$ :  $-48.9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ).

**Schmelzbereich:** 145.5 – 147 °C.

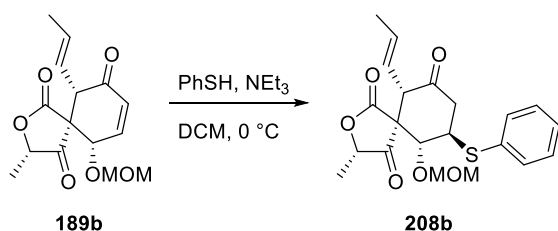
IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 2920, 1794, 1755, 1726, 1440, 1335, 1232, 1155, 1082, 1053, 1026, 971, 922, 745, 694.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.47 – 7.38 (m, 2H, *H*<sub>Ph</sub>), 7.38 – 7.26 (m, 3H, *H*<sub>Ph</sub>), 5.44 (dq, <sup>3</sup>*J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.36 – .25 (m, 1H, *H*-12), 4.92 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.84 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-2), 4.68 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.21 – 4.12 (m, 2H, *H*-6,7), 3.32 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1H, *H*-10), 2.88 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.6 Hz, 1H, *H*-8), 2.49 – 2.35 (m, 1H, *H*-8), 1.66 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 3H, *H*-14), 1.36 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 209.1 (*C*<sub>1</sub>), 202.1 (*C*<sub>9</sub>), 172.3 (*C*<sub>4</sub>), 135.4 (*C*<sub>13</sub>), 132.6 (*C*<sub>Ph</sub>), 132.4 (*C*<sub>Ph</sub>), 129.4 (*C*<sub>Ph</sub>), 128.1 (*C*<sub>Ph</sub>), 121.7 (*C*<sub>12</sub>), 99.6 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 82.4 (*C*<sub>2</sub>), 81.8 (*C*<sub>6</sub>), 61.2 (*C*<sub>5</sub>), 57.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 53.6 (*C*<sub>10</sub>), 47.2 (*C*<sub>7</sub>), 45.5 (*C*<sub>8</sub>), 18.3 (*C*<sub>14</sub>), 15.6 (*C*<sub>11</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 427.1186, gef.: 427.1182.

**(2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,10*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion (208b)**



Nach einer Synthesevorschrift von KIM.<sup>[125]</sup>

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **189b** (110 mg, 0.37 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Thiophenol (42  $\mu$ L, 0.41 mmol), dann Triethylamin (5.2  $\mu$ L, 0.04 mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden wird entsprechend der Vorschrift von (2*S*,5*S*)-**208** aufgearbeitet (siehe Seite 144), das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1).

**Ausbeute:** 133 mg (0.33 mmol, 89%) farblose Flüssigkeit.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S (404.48 g/mol) [404.13]

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (PE/EE 9:1).

**$[\alpha]_D^{23}$ :** -25.2° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

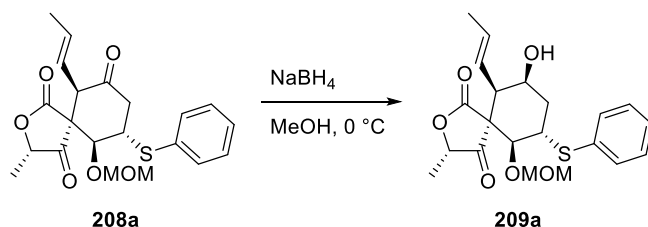
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 2920, 1797, 1752, 1726, 1582, 1440, 1330, 1234, 1153, 1085, 1019, 971, 925, 743, 694.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.53 – 7.43 (m, 2H,  $H_{\text{Ph}}$ ), 7.43 – 7.32 (m, 3H,  $H_{\text{Ph}}$ ), 5.65 (dq,  $^3J$  = 15.7, 6.5 Hz, 1H,  $H$ -13), 5.28 – 5.16 (m, 1H,  $H$ -12), 5.12 (d,  $^2J$  = 6.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.81 – 4.69 (m, 2H,  $H$ -2,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.38 (d,  $^3J$  = 10.7 Hz, 1H,  $H$ -6), 3.88 (ddd,  $^3J$  = 13.3, 10.7, 4.8 Hz, 1H,  $H$ -7), 3.46 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.36 (dd,  $^3J$  = 8.9 Hz, 1H,  $H$ -10), 2.87 (dd,  $^2J$  = 14.9 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz, 1H,  $H$ -8), 2.45 (dd,  $^2J$  = 14.9 Hz,  $^3J$  = 13.3 Hz, 1H), 1.69 (dd,  $^3J$  = 6.5 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 3H,  $H$ -14), 1.41 (d,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H,  $H$ -11).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 210.5 ( $C_1$ ), 202.2 ( $C_9$ ), 172.8 ( $C_4$ ), 135.1 ( $C_{13}$ ), 133.3 ( $C_{\text{Ph}}$ ), 131.9 ( $C_{\text{Ph}}$ ), 129.5 ( $C_{\text{Ph}}$ ), 128.4 ( $C_{\text{Ph}}$ ), 121.2 ( $C_{12}$ ), 99.1 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 81.3 ( $C_2$ ), 80.9 ( $C_6$ ), 61.4 ( $C_5$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 53.1 ( $C_{10}$ ), 46.8 ( $C_7$ ), 45.6 ( $C_8$ ), 18.4 ( $C_{14}$ ), 15.4 ( $C_{11}$ ).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^+$ : 427.1186, gef.: 427.1179.

**(2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (209a)**



Nach einer Synthesevorschrift von HAYAKAWA.<sup>[58]</sup>

Das Keton **208a** (94 mg, 0.24 mmol) wird in Methanol (8 mL) gelöst. Bei 0 °C wird portionsweise Natriumborhydrid (4.5 mg, 0.12 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 84 mg (0.21 mmol, 89%) farbloser Feststoff.

**$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$**  (406.49 g/mol) [406.15]

**R<sub>f</sub>:** 0.58 (PE/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{21}$ :  $-103.2^\circ$  ( $c = 1$ , DCM).

**Schmelzbereich:** 88 – 90 °C.

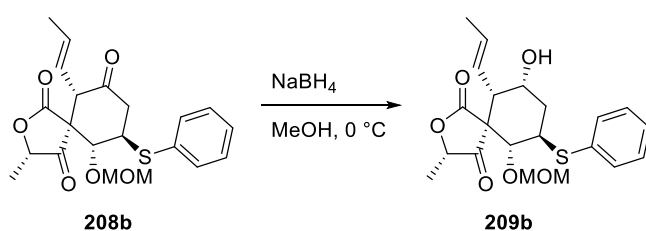
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 3471, 2919, 1741, 1481, 1440, 1240, 1084, 1047, 1025, 977, 744$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.44 – 7.38 (m, 2H,  $H_{\text{o-Ph}}$ ), 7.32 – 7.26 (m, 2H,  $H_{\text{m-Ph}}$ ), 7.25 – 7.18 (m, 1H,  $H_{\text{p-Ph}}$ ), 5.58 – 5.43 (m, 2H,  $H_{-12,13}$ ), 4.89 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $H_{-2}$ ), 4.75 (d,  $^2J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.56 (d,  $^2J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.95 (ddd,  $^3J = 14.1, 10.8, 3.7$  Hz, 1H,  $H_{-7}$ ), 3.83 – 3.77 (m, 1H,  $H_{-9}$ ), 3.66 (d,  $^3J = 10.8$  Hz, 1H,  $H_{-6}$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.56 (dd,  $^3J = 8.9, 3.5$  Hz, 1H, 10), 2.42 (ddd,  $^2J = 3.4$  Hz,  $^3J = 14.1, 3.4$  Hz, 1H,  $H_{-8}$ ), 1.70 – 1.65 (m, 1H,  $H_{-8}$ ), 1.63 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 3H,  $H_{-14}$ ), 1.38 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_{-11}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 210.7 ( $C_1$ ), 176.9 ( $C_4$ ), 134.2 ( $C_{\text{ipso-Ph}}$ ), 132.6 ( $C_{13}$ ), 130.9 ( $C_{\text{o-Ph}}$ ), 129.2 ( $C_{\text{m-Ph}}$ ), 127.1 ( $C_{\text{p-Ph}}$ ), 125.5 ( $C_{12}$ ), 99.8 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 84.2 ( $C_6$ ), 83.5 ( $C_2$ ), 69.6 ( $C_9$ ), 61.7 ( $C_5$ ), 57.0 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 47.9 ( $C_{10}$ ), 42.7 ( $C_7$ ), 39.9 ( $C_8$ ), 18.1 ( $C_{14}$ ), 15.5 ( $C_{11}$ ).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$ : 407.1523, gef.: 407.1516.

**(2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (**209b**)**



Nach einer Synthesevorschrift von HAYAKAWA.<sup>[58]</sup>

Das Keton **208b** (128 mg, 0.32 mmol) wird in Methanol (10 mL) gelöst. Bei 0 °C wird portionsweise Natriumborhydrid (6 mg, 0.2 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde wird entsprechend der Vorschrift von **209a** aufgearbeitet (siehe Seite 147).

**Ausbeute:** 117 mg (0.29 mmol, 91%) farbloser, amorpher Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$  (406.49 g/mol) [406.15]

**R<sub>f</sub>**: 0.56 (PE/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-2.0^\circ$  ( $c = 1$ , DCM).

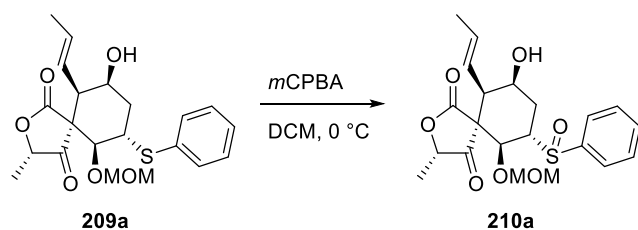
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 3481, 2931, 1795, 1742, 1440, 1325, 1242, 1154, 1090, 1040, 1015, 742$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.41 – 7.35 (m, 2H,  $H_{o\text{-Ph}}$ ), 7.33 – 7.27 (m, 2H,  $H_{m\text{-Ph}}$ ), 7.25 – 7.20 (m, 1H,  $H_{p\text{-Ph}}$ ), 5.78 – 5.64 (m, 1H,  $H_{-13}$ ), 5.40 – 5.25 (m, 1H,  $H_{-12}$ ), 5.00 (d,  $^2J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.75 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $H_{-2}$ ), 4.57 (d,  $^2J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.92 (d,  $^3J = 10.8$  Hz, 1H,  $H_{-6}$ ), 3.87 – 3.78 (m, 1H,  $H_{-9}$ ), 3.77 – 3.64 (m, 1H,  $H_{-7}$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.70 (dd,  $^3J = 9.5, 3.4$  Hz, 1H,  $H_{-10}$ ), 2.38 (ddd,  $^2J = 3.3$  Hz,  $^3J = 14.2, 3.3$  Hz, 1H,  $H_{-8}$ ), 1.69 – 1.66 (m, 1H,  $H_{-8}$ ), 1.64 (dd,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 3H,  $H_{-14}$ ), 1.42 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_{-11}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 215.9 ( $C_1$ ), 174.3 ( $C_4$ ), 133.7 ( $C_{\text{ipso-Ph}}$ ), 132.6 ( $C_{13}$ ), 131.6 ( $C_{o\text{-Ph}}$ ), 129.2 ( $C_{m\text{-Ph}}$ ), 127.4 ( $C_{p\text{-Ph}}$ ), 124.6 ( $C_{12}$ ), 99.2 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 83.1 ( $C_6$ ), 80.8 ( $C_2$ ), 68.8 ( $C_9$ ), 62.2 ( $C_5$ ), 57.4 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 47.5 ( $C_{10}$ ), 42.4 ( $C_7$ ), 40.0 ( $C_8$ ), 18.2 ( $C_{14}$ ), 15.7 ( $C_{11}$ ).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^+$ : 429.1342, gef.: 429.1340.

**(2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (210a)**



Nach einer Synthesevorschrift von ZHENG.<sup>[126]</sup>

Das Sulfid **209a** (50 mg, 0.12 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (30 mg, 0.12 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute**: 52 mg (0.12 mmol, quant.) farbloser Schaum.

$C_{21}H_{26}O_7S$  (422.49 g/mol) [422.14]

$R_f$ : 0.23 (PE/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{22}$ : +45.5° (c = 1, DCM).

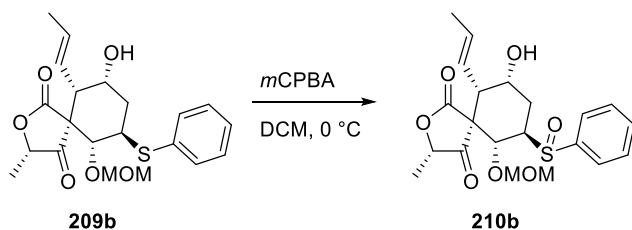
IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3462, 2935, 2827, 1783, 1740, 1444, 1241, 1084, 1043, 973, 918, 751, 699.

$^1H$ -NMR, COSY, NOESY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.59 – 7.45 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 5.57 – 5.35 (m, 2H,  $H$ -12,13), 4.96 (q,  $^3J$  = 7.2 Hz, 1H,  $H$ -2), 4.90 (d,  $^2J$  = 6.0 Hz, 1H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 4.73 (d,  $^2J$  = 6.0 Hz, 1H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 4.14 (d,  $^3J$  = 11.0 Hz, 1H,  $H$ -6), 3.86 – 3.74 (m, 1H,  $H$ -9), 3.40 (s, 3H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 3.29 – 3.17 (m, 1H,  $H$ -7), 2.52 (dd,  $^3J$  = 9.6, 3.5 Hz, 1H,  $H$ -10), 1.90 (ddd,  $^2J$  = 13.8 Hz,  $^3J$  = 13.6, 3.3 Hz, 1H,  $H$ -8), 1.62 (dd,  $^3J$  = 6.2 Hz,  $^4J$  = 1.5 Hz, 3H,  $H$ -14), 1.56 – 1.49 (m, 1H,  $H$ -8), 1.40 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H,  $H$ -11).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 210.1 ( $C_1$ ), 177.0 ( $C_4$ ), 139.9 ( $C_{ipso-Ph}$ ), 133.1 ( $C_{13}$ ), 131.2 ( $C_{Ph}$ ), 129.6 ( $C_{Ph}$ ), 125.1 ( $C_{12}$ ), 124.5 ( $C_{Ph}$ ), 100.0 ( $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 83.6 ( $C_2$ ), 79.4 ( $C_6$ ), 60.9 ( $C_5$ ), 59.4 ( $C_7$ ), 57.1 ( $C_9$ ), 56.5 ( $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 48.1 ( $C_{10}$ ), 26.9 ( $C_8$ ), 18.1 ( $C_{14}$ ), 15.6 ( $C_{11}$ ).

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[C_{21}H_{26}O_7S + Na]^+$ : 445.1291, gef.: 455.1296.

**(2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (210b)**



Nach einer Synthesevorschrift von ZHENG.<sup>[126]</sup>

Das Sulfid **209b** (110 mg, 0.27 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (59 mg, 0.27 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten wird entsprechend der Vorschrift von **210a** aufgearbeitet (siehe Seite 149).

**Ausbeute:** 110 mg (0.26 mmol, 96%) farbloser Feststoff.

$C_{21}H_{26}O_7S$  (422.49 g/mol) [422.14]

R<sub>f</sub>: 0.23 (PE/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{21}$ :  $-104.7^\circ$  (c = 1, DCM).

Schmelzbereich: 148 – 150 °C.

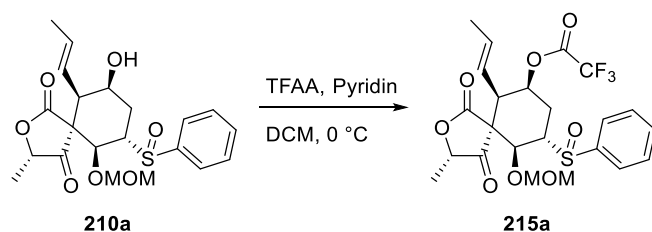
IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3493, 2924, 1797, 1743, 1443, 1243, 1086, 1045, 1014, 980, 750, 698.

$^1H$ -NMR, NOESY (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.62 – 7.46 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 5.81 – 5.66 (m, 1H,  $H$ -13), 5.39 – 5.20 (m, 1H,  $H$ -12), 4.95 – 4.83 (m, 2H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 4.77 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 1H,  $H$ -2), 4.33 (d,  $^3J$  = 11.1 Hz, 1H,  $H$ -6), 3.94 – 3.81 (m, 1H,  $H$ -9), 3.48 (s, 3H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 3.07 – 2.92 (m, 1H,  $H$ -7), 2.67 (dd,  $^3J$  = 9.5, 3.4 Hz, 1H,  $H$ -10), 2.00 – 1.86 (m, 1H,  $H$ -8), 1.63 (dd,  $^3J$  = 6.5 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 3H,  $H$ -14), 1.58 – 1.53 (m, 1H,  $H$ -8), 1.44 (d,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H,  $H$ -11).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 216.1 ( $C1$ ), 173.9 ( $C4$ ), 133.6 ( $C_{ipso-Ph}$ ), 133.1 ( $C13$ ), 131.2 ( $C_{Ph}$ ), 129.5 ( $C_{Ph}$ ), 124.5 ( $C_{Ph}$ ), 124.2 ( $C12$ ), 99.6 ( $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 80.9 ( $C2$ ), 79.1 ( $C6$ ), 68.2 ( $C9$ ), 61.4 ( $C5$ ), 59.1 ( $C7$ ), 57.6 ( $CH_2$ -O- $CH_3$ ), 47.5 ( $C10$ ), 27.0 ( $C8$ ), 18.2 ( $C14$ ), 15.7 ( $C11$ ).

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für  $[C_{21}H_{26}O_7S + Na]^+$ : 445.1291, gef.: 455.1281.

((2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Trifluoroacetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (215a)



Nach einer Synthesevorschrift von SAWADA.<sup>[127]</sup>

Das Sulfoxid **210a** (10 mg, 0.02 mmol) wird in DCM (1 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Pyridin (9.6  $\mu$ L, 0.12 mmol), dann Trifluoressigsäureanhydrid (6.6  $\mu$ L, 0.05 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 4:1).

**Ausbeute:** 6 mg (0.01 mmol, 48%) hellgelbes Öl.

**C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S** (518.50 g/mol) [518.12]

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (PE/EE 2:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +58.8° (c = 0.5, DCM).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2924, 2852, 1785, 1759, 1445, 1337, 1221, 1149, 1086, 1022, 914, 803, 730.

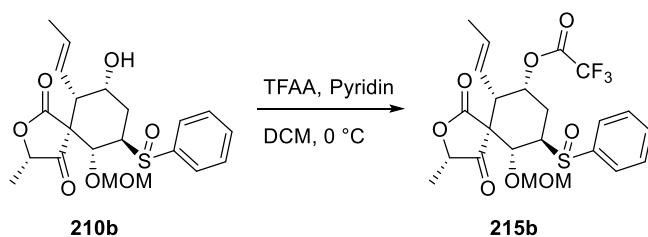
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.68 – 7.47 (m, 5H, *H*<sub>Ph</sub>), 5.68 – 5.50 (m, 1H, *H*-13), 5.18 – 5.05 (m, 2H, *H*-12,9), 4.87 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.83 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, *H*-2), 4.74 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.16 – 4.08 (m, 1H, *H*-6), 3.61 – 3.48 (m, 1H, *H*-7), 3.39 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.69 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H, *H*-10), 2.04 – 1.95 (m, 1H, *H*-8), 1.65 – 1.58 (m, 3H, *H*-14), 1.58 – 1.48 (m, 1H, *H*-8), 1.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 211.3 (*C*<sub>1</sub>), 170.5 (*C*<sub>4</sub>), 140.0 (*C*<sub>ipso-Ph</sub>), 135.1 (*C*<sub>13</sub>), 131.2 (*C*<sub>Ph</sub>), 129.5 (*C*<sub>Ph</sub>), 124.1 (*C*<sub>Ph</sub>), 123.0 (*C*<sub>12</sub>), 99.7 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.3 (*C*<sub>2</sub>), 78.9 (*C*<sub>6</sub>), 74.7 (*C*<sub>9</sub>), 58.7 (*C*<sub>5</sub>), 58.5 (*C*<sub>7</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 47.6 (*C*<sub>10</sub>), 23.9 (*C*<sub>8</sub>), 18.1 (*C*<sub>14</sub>), 15.7 (*C*<sub>11</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 541.1114, gef.: 541.1108.

Da die Probe für die NMR-spektroskopische Analyse sehr verdünnt war, konnten keine Signale der Trifluoracetylgruppe gefunden werden.

**((2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Trifluoroacetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (215b)**



Nach einer Synthesevorschrift von SAWADA.<sup>[127]</sup>



Das Sulfoxid **210b** (14 mg, 0.03 mmol) wird in DCM (1 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Pyridin (13.4 µL, 0.17 mmol), dann Trifluoressigsäureanhydrid (18.5 µL, 0.13 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde wird entsprechend der Vorschrift von **215a** aufgearbeitet (siehe Seite 151).

**Ausbeute:** 10 mg (0.02 mmol, 58%) hellgelbes Öl.

**C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S** (518.50 g/mol) [518.12]

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (PE/EE 2:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -43.4° (c = 1, DCM).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 2923, 2852, 1786, 1755, 1445, 1330, 1223, 1151, 1086, 1021, 984, 734, 695.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.61 – 7.47 (m, 5H, *H*<sub>Ph</sub>), 5.86 – 5.70 (m, 1H, *H*-13), 5.15 – 5.09 (m, 1H, *H*-9), 4.94 – 4.84 (m, 3H, *H*-12, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.67 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-2), 4.33 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.0 Hz, 1H, *H*-6), 3.46 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.36 – 3.29 (m, 1H, *H*-7), 2.87 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H, *H*-10), 2.06 – 1.96 (m, 1H, *H*-8), 1.64 – 1.57 (m, 4H, *H*-8,14), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-11).

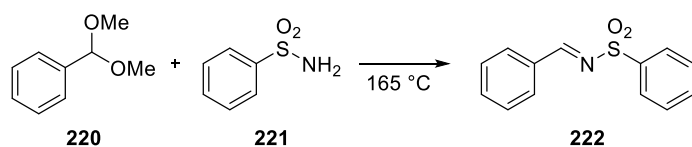
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 207.3 (*C*1), 174.6 (*C*4), 140.2 (*C*<sub>ipso-Ph</sub>), 135.1 (*C*13), 131.2 (*C*<sub>Ph</sub>), 129.5 (*C*<sub>Ph</sub>), 124.0 (*C*<sub>Ph</sub>), 122.1 (*C*12), 99.3 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.2 (*C*2), 78.5 (*C*6), 74.2 (*C*9), 58.8 (*C*5), 58.3 (*C*7), 57.5 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 47.1 (*C*10), 24.0 (*C*8), 18.2 (*C*14), 15.7 (*C*11).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 541.1114, gef.: 541.1116.

Da die Probe für die NMR-spektroskopische Analyse sehr verdünnt war, konnten keine Signale der Trifluoracetylgruppe gefunden werden.

### 5.2.8.3 Versuche zur Isomerisierung über eine DAVIS-Hydroxylierung

#### (*E*)-*N*-Benzylidenbenzolsulfonamid (**222**)



Nach einer Synthesevorschrift von MURPHY.<sup>[130b]</sup>

Benzaldehyddimethylacetal (**220**) (9.86 mL, 65.7 mmol) und Benzolsulfonsäureamid (**221**) (10.33 g, 65.71 mmol) werden in einem Kolben vereint und in einer Destillationsapparatur auf 165°C erhitzt. Wird kein Destillat mehr aufgefangen, wird die Vorlage geleert und Ölpumpenvakuum angelegt. Nach 1 Stunde wird der Feststoff in DCM (40 mL) gelöst und mit Petrolether (80 mL) überschichtet. Nach dem Abfiltrieren wird das Produkt erneut umkristallisiert (DCM/PE).

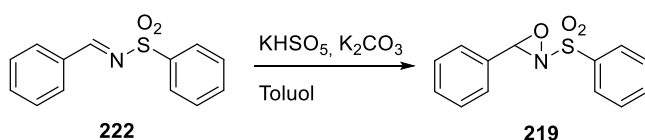
**Ausbeute:** 13.71 g (55.95 mmol, 85%) farbloser Feststoff.

$C_{13}H_{11}NO_2S$  (245.30 g/mol) [245.05]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.09 (s, 1H,  $CH=N$ ), 8.09 – 8.01 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 8.01 – 7.92 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.70 – 7.48 (m, 6H,  $H_{Ph}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[130b]</sup>

### 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin (**219**)



Nach einer Synthesevorschrift von DAVIS.<sup>[130a]</sup>

Das Sulfonamid **222** (2.00 g, 8.16 mmol) wird in Toluol (80 mL) gelöst. Dazu wird Kaliumcarbonat (9.47 g, 68.6 mmol) gelöst in Wasser (40 mL) gegeben und mittel KPG-Rührer stark gerührt. Dann wird Kaliumperoxomonosulfat (3.29 g, 19.6 mmol) gelöst in Wasser (40 mL) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach 20 Stunden wird die Reaktion abgebrochen und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 10%iger Natriumsulfit-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

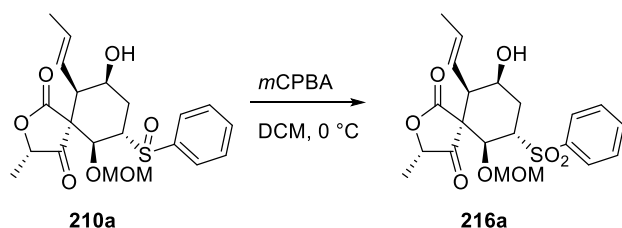
**Ausbeute:** 1.48 g (5.66 mmol, 69%) farbloser Feststoff.

$C_{13}H_{11}NO_3S$  (261.30 g/mol) [261.05]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.13 – 8.05 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.83 – 7.75 (m, 1H,  $H_{Ph}$ ), 7.72 – 7.63 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.53 – 7.39 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 5.52 (s, 1H,  $OCHN$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[130b]</sup>

**(3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (216a)**



Nach einer Synthesevorschrift von CARREÑO.<sup>[149]</sup>

Das Sulfoxid **210a** (24 mg, 0.06 mmol) wird in DCM (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (28 mg, 0.11 mmol) versetzt. Nach 1 Stunde wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und erneut Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 26 mg (0.06 mmol, quant.) hellgelbes Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>S** (438.49 g/mol) [438.13]

**R<sub>f</sub>:** 0.47 (PE/EE 2:1).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>:** -56.6° (c = 1, DCM).

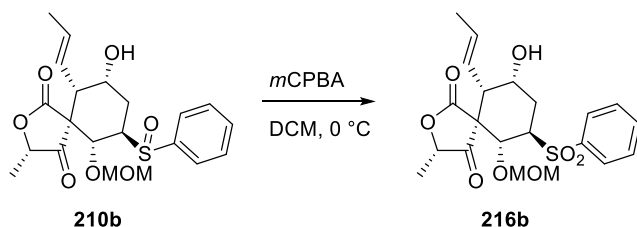
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  = 3468, 2928, 2852, 1783, 1741, 1447, 1305, 1244, 1146, 1084, 1048, 723.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.89 – 7.78 (m, 2H, *H*<sub>O-Ph</sub>), 7.69 – 7.63 (m, 1H, *H*<sub>p-Ph</sub>), 7.61 – 7.54 (m, 2H, *H*<sub>m-Ph</sub>), 5.53 (dq, <sup>3</sup>*J* = 15.1, 6.3 Hz, 1H, *H*-13), 5.41 (ddq, <sup>3</sup>*J* = 15.1, 9.6, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, *H*-12), 4.96 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, *H*-2), 4.63 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.55 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.41 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.7 Hz, 1H, OH), 4.28 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.4 Hz, 1H, *H*-6), 4.05 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 13.8, 10.4, 3.5 Hz, 1H, *H*-7), 3.92 – 3.80 (m, 1H, *H*-9), 3.22 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.53 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, *H*-10), 2.16 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5, 3.5 Hz, 1H, *H*-8), 1.79 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.8, 3.0 Hz, 1H, *H*-8), 1.63 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 3H, *H*-14), 1.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 210.0 (C1), 176.8 (C4), 139.3 ( $C_{\text{ipso-Ph}}$ ), 134.0 ( $C_{\text{p-Ph}}$ ), 133.4 (C13), 129.4 ( $C_{\text{m-Ph}}$ ), 128.0 ( $C_{\text{o-Ph}}$ ), 124.8 (C12), 100.1 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 83.8 (C2), 80.0 (C6), 68.7 (C9), 61.0 (C5), 58.2 (C7), 56.8 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 48.2 (C10), 33.2 (C8), 18.1 (C14), 15.5 (C11).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S} + \text{Na}]^+$ : 461.1241, gef.: 461.1237.

**(3S,5S,6R,7R,9R,10S)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((E)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (216b)**



Nach einer Synthesevorschrift von CARREÑO.<sup>[149]</sup>

Das Sulfoxid **210b** (32 mg, 0.08 mmol) wird in DCM (3 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (37 mg, 0.16 mmol) versetzt. Nach 1 Stunde wird entsprechend der Vorschrift von **216a** aufgearbeitet (siehe Seite 155).

**Ausbeute**: 30 mg (0.07 mmol, 90%) hellgelbes Öl.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$  (438.49 g/mol) [438.13]

$R_f$ : 0.32 (PE/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{23}$ : +2.4° (c = 1, DCM).

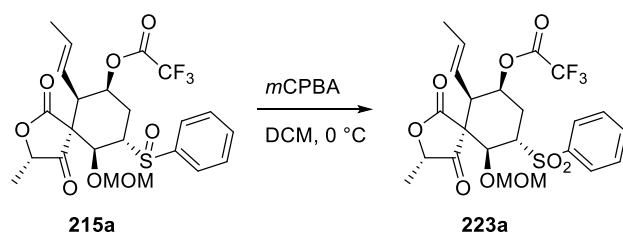
**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  = 3483, 2923, 2852, 1795, 1743, 1446, 1305, 1146, 1086, 1015, 734.

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY**, **NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.91 – 7.83 (m, 2H,  $H_{\text{o-Ph}}$ ), 7.70 – 7.63 (m, 1H,  $H_{\text{p-Ph}}$ ), 7.62 – 7.55 (m, 2H,  $H_{\text{m-Ph}}$ ), 5.75 (dq,  $^3J = 15.4, 6.5$  Hz, 1H,  $H_{13}$ ), 5.31 – 5.19 (m, 1H,  $H_{12}$ ), 4.91 (d,  $^2J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.73 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 4.60 (d,  $^2J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.50 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 3.90 – 3.76 (m, 2H,  $H_{7,9}$ ), 3.34 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.68 (dd,  $^3J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 2.11 – 1.93 (m, 1H,  $H_8$ ), 1.83 – 1.71 (m, 1H,  $H_8$ ), 1.64 (dd,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 3H,  $H_{14}$ ), 1.41 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_{11}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 216.1 (C1), 173.6 (C4), 138.8 ( $C_{\text{ipso-Ph}}$ ), 134.2 ( $C_{\text{p-Ph}}$ ), 133.4 (C13), 129.5 ( $C_{\text{m-Ph}}$ ), 128.3 ( $C_{\text{o-Ph}}$ ), 123.8 (C12), 99.8 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 80.9 (C2), 79.7 (C6), 67.7 (C9), 61.6 (C5), 58.0 (C7), 57.4 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 47.6 (C10), 33.7 (C8), 18.2 (C14), 15.5 (C11).

**ESI-HRMS**:  $m/z$  = Ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S} + \text{Na}]^+$ : 461.1241, gef.: 461.1234.

**((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Trifluoroacetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (223a)**



Nach einer Synthesevorschrift von CARREÑO.<sup>[149]</sup>

Das Sulfoxid **215a** (6 mg, 0.01 mmol) wird in DCM (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (6 mg, 0.02 mmol) versetzt. Nach 2 Stunde wird entsprechend der Vorschrift von **216a** aufgearbeitet (siehe Seite 155).

**Ausbeute**: 5 mg (0.01 mmol, 78%) hellgelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_9\text{S}$  (534.50 g/mol) [534.12]

**R<sub>f</sub>**: 0.31 (PE/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-21.5^\circ$  ( $c = 0.4$ , DCM).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} = 2924, 2852, 1790, 1759, 1447, 1308, 1223, 1146, 1087, 1061, 730$ .

**$^1\text{H-NMR}$** , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.80 (m, 2H,  $H_{\text{o-Ph}}$ ), 7.68 – 7.61 (m, 1H,  $H_{\text{p-Ph}}$ ), 7.61 – 7.53 (m, 2H,  $H_{\text{m-Ph}}$ ), 5.61 (dq,  $^3J = 15.1, 6.5$  Hz, 1H,  $H-13$ ), 5.27 (ddd,  $^3J = 3.5, 3.3, 3.3$  Hz, 1H,  $H-9$ ), 5.12 (ddq,  $^3J = 15.1, 9.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H,  $H-12$ ), 4.79 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4.52 (d,  $^2J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.43 (ddd,  $^3J = 13.5, 10.4, 3.3$  Hz, 1H,  $H-7$ ), 4.30 (d,  $^2J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.19 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H,  $H-6$ ), 3.11 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.71 (dd,  $^3J = 9.8, 3.5$  Hz, 1H,  $H-10$ ), 2.52 (ddd,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H,  $H-8$ ), 2.04 (ddd,

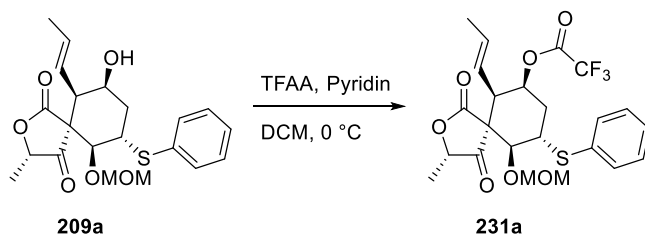
$^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 13.3$ ,  $3.1$  Hz,  $1H$ ,  $H-8$ ),  $1.63$  (dd,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz,  $3H$ ,  $H-14$ ),  $1.33$  (d,  $^3J = 7.2$  Hz,  $3H$ ,  $H-11$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 210.9 (C1), 170.2 (C4), 140.0 (C<sub>ipso-Ph</sub>), 135.5 (C13), 133.9 (C<sub>p-Ph</sub>), 129.4 (C<sub>m-Ph</sub>), 127.3 (C<sub>o-Ph</sub>), 122.8 (C12), 99.8 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.5 (C2), 80.1 (C6), 73.8 (C9), 58.6 (C5), 56.9 (C7), 56.5 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 48.0 (C10), 28.5 (C8), 18.1 (C14), 15.7 (C11).

ESI-HRMS:  $m/z$  = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 557.1064, gef.: 557.1062.

Da die Probe für die NMR-spektroskopische Analyse sehr verdünnt war, konnten keine Signale der Trifluoracetylgruppe gefunden werden.

**((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Trifluoracetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (231a)**



Nach einer Synthesevorschrift von SAWADA.<sup>[127]</sup>

Das Sulfid **209a** (23 mg, 0.06 mmol) wird in DCM (2 mL) gelöst. Bei 0 °C wird erst Pyridin (22.8  $\mu$ L, 0.28 mmol), dann Trifluoressigsäureanhydrid (15.8  $\mu$ L, 0.11 mmol) zugegeben. Nach 4 Stunden wird entsprechend der Vorschrift von **215a** aufgearbeitet (siehe Seite 151), das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 12:1).

**Ausbeute:** 24 mg (0.05 mmol, 84%) farblose Flüssigkeit.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (502.50 g/mol) [502.13]

R<sub>f</sub>: 0.50 (PE/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{21}$ :  $-30.0^\circ$  (c = 1, DCM).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu} = 2938, 1785, 1758, 1583, 1440, 1337, 1221, 1157, 1088, 1024, 985, 742$ .

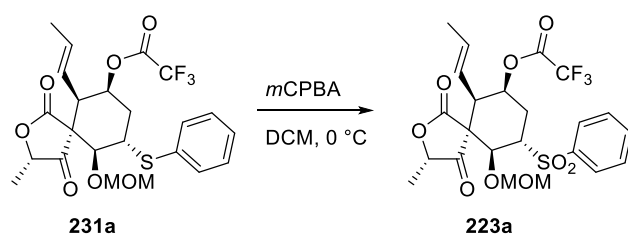
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.46 – 7.38 (m, 2H, *H*<sub>o-Ph</sub>), 7.35 – 7.29 (m, 2H, *H*<sub>m-Ph</sub>), 7.26 – 7.22 (m, 1H, *H*<sub>p-Ph</sub>), 5.60 (dq, <sup>3</sup>*J* = 15.2, 6.5 Hz, 1H, *H*-13), 5.26 – 5.18 (m, 1H, *H*-12), 5.16 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 3.2, 3.2, 3.2 Hz, 1H, *H*-9), 4.79 – 4.78 (m, 2H, *H*-2, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.56 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.33 – 4.22 (m, 1H, *H*-7), 3.72 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.8 Hz, 1H, *H*-6), 3.28 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.7, 3.8 Hz, 1H, *H*-10), 2.44 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2, 3.2 Hz, 1H, *H*-8), 1.81 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 3H, *H*-14), 1.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-11).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 212.0 (*C*<sub>1</sub>), 170.4 (*C*<sub>4</sub>), 134.7 (*C*<sub>13</sub>), 133.4 (*C*<sub>ipso-Ph</sub>), 130.7 (*C*<sub>o-Ph</sub>), 129.3 (*C*<sub>m-Ph</sub>), 127.2 (*C*<sub>p-Ph</sub>), 123.3 (*C*<sub>12</sub>), 99.4 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 83.2 (*C*<sub>6</sub>), 81.1 (*C*<sub>2</sub>), 74.8 (*C*<sub>9</sub>), 59.3 (*C*<sub>5</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 47.4 (*C*<sub>10</sub>), 41.5 (*C*<sub>7</sub>), 35.7 (*C*<sub>8</sub>), 18.1 (*C*<sub>14</sub>), 15.7 (*C*<sub>11</sub>).

**ESI-HRMS:** *m/z* = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>: 502.1268, gef.: 502.1267.

Da die Probe für die NMR-spektroskopische Analyse sehr verdünnt war, konnten keine Signale der Trifluoracetylgruppe gefunden werden.

**((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Trifluoroacetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (223a)**



Nach einer Synthesevorschrift von CARREÑO.<sup>[149]</sup>

Das Sulfid **231a** (22 mg, 0.04 mmol) wird in DCM (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (32 mg, 0.13 mmol) versetzt. Nach 1 Stunde wird entsprechend der Vorschrift von **216a** aufgearbeitet (siehe Seite 155).

**Ausbeute:** 23 mg (0.24 mmol, 98%) hellgelbe Flüssigkeit.

Die analytischen Daten stimmen mit denen des aus dem Sulfoxid **215a** erhaltenen Sulfon **223a** überein.





## 6. Literaturverzeichnis

- [1] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2001**.
- [2] S. O. Duke, *Environ. Health Perspect.* **1990**, *87*, 263-271.
- [3] G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60.
- [4] A. L. Zografos, D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3157-3188.
- [5] D. Tejedor, F. García-Tellado, *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 33-59.
- [6] J. Du, J. J. Cullen, G. R. Buettner, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1826*, 443-457.
- [7] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102-103.
- [8] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 832-839.
- [9] V. Illarionova, W. Eisenreich, M. Fischer, C. Haußmann, W. Römisch, G. Richter, A. Bacher, *J. Biol. Chem.* **2002**.
- [10] H. Bühler, A. Bayer, F. Effenberger, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2564-2571.
- [11] a) H. J. Bestmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349-364; b) H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 361-376.
- [12] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- [13] J. J. Duffield, A. C. Regan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 663-666.
- [14] R. Pradhan, M. Patra, A. K. Behera, B. K. Mishra, R. K. Behera, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779-828.
- [15] a) G. Vidari, G. Lanfranchi, P. Sartori, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2977-2990; b) L. F. Tietze, G. Schneider, J. Wölfling, T. Nöbel, C. Wulff, I. Schubert, A. Rübeling, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469-2470; c) C. Fischer, C. Meyers, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1175-1181.
- [16] M. S. Kramer, N. Cutler, J. Feighner, R. Shrivastava, J. Carman, J. J. Sramek, S. A. Reines, G. Liu, D. Snavely, E. Wyatt-Knowles, J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. J. Swain, T. Harrison, R. G. Hill, F. Hefti, E. M. Scolnick, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, A. R. Williams, L. Hewson, D. Smith, E. J. Carlson, R. J. Hargreaves, N. M. J. Rupniak, *Science* **1998**, *281*, 1640-1645.
- [17] a) P. W. Baures, W. H. Ojala, W. J. Costain, M. C. Ott, A. Pradhan, W. B. Gleason, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3594-3600; b) L. K. Srivastava, S. B. Bajwa, R. L. Johnson, R. K. Mishra, *J. Neurochem.* **1988**, *50*, 960-968.
- [18] E. Ósz, L. Szilágyi, L. Somsák, A. Bényei, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2419-2430.
- [19] N. Srivastava, A. Mital, A. Kumar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 493-494.
- [20] G. C. Fu, *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, **2000**.
- [21] C. J. Collins, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1960**, *14*, 357-377.

- [22] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**.
- [23] a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1928**, 460, 98-122; b) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1929**, 470, 62-103; c) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B)* **1929**, 62, 2081-2087; d) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B)* **1929**, 62, 2087-2090.
- [24] O. P. Y. Moll, T. Le Borgne, P. Thuéry, M. Ephritikhine, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3855-3856.
- [25] A. Albinati, S. Brückner, L. Camarda, N. Gianluca, *Tetrahedron* **1980**, 36, 117-121.
- [26] H. Oh, D. C. Swenson, J. B. Gloer, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 73-79.
- [27] A. Hirota, M. Nakagawa, H. Hirota, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 1187-1188.
- [28] a) J. Doi, A. Hirota, M. Nakagawa, H. Sakai, A. Isogai, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 2247-2248; b) E. M. K. Wijeratne, G. M. K. B. Gunaherath, V. M. Chapla, J. Tillotson, F. de la Cruz, M. Kang, J. M. U' Ren, A. R. Araujo, A. E. Arnold, E. Chapman, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 340-352.
- [29] W. A. Ayer, P. A. Craw, J. Neary, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1338-1347.
- [30] a) J. Rether, G. Erkel, T. Anke, O. Sterner, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 493-495; b) J. Rether, G. Erkel, T. Anke, O. Sterner, *Biol. Chem.* **2004**, 385, 829; c) Q. Zhang, H. Q. Li, S. C. Zong, J. M. Gao, A. L. Zhang, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, 12, 127-148.
- [31] K. H. Domsch, W. Gams, T.-H. Anderson, *Compendium of soil fungi, Vol. 1*, Academic Press Ltd., London, **1980**.
- [32] G. Chen, D. V. Goeddel, *Science* **2002**, 296, 1634-1635.
- [33] a) B. B. Aggarwal, *Nat. Rev. Immunol.* **2003**, 3, 745; b) J. S. Smolen, G. Steiner, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 473.
- [34] B. Scallon, A. Cai, N. Solowski, A. Rosenberg, X.-Y. Song, D. Shealy, C. Wagner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 301, 418-426.
- [35] U. Schneider, H. U. Schwenk, G. Bornkamm, *Int. J. Cancer* **1977**, 19, 621-626.
- [36] F. Fan, K. V. Wood, *Assay Drug Dev. Technol.* **2007**, 5, 127-136.
- [37] A. Hoffmeyer, A. Grosse-Wilde, E. Flory, B. Neufeld, M. Kunz, U. R. Rapp, S. Ludwig, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4319-4327.
- [38] G. Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation, Vol. 3*, Wiley VCH, Weinheim, **2003**.
- [39] Y. Yamamoto, R. B. Gaynor, *J. Clin. Invest.* **2001**, 107, 135-142.
- [40] N. D. Perkins, *Trends Biochem. Sci.*, 25, 434-440.
- [41] M. Nissen, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2011**.
- [42] L. Paukert, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2012**.
- [43] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807-7808.
- [44] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157-3166.

- [45] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63; b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505.
- [46] a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294; b) B. M. Trost, T. J. Dietsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200-8201; c) B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651; d) B. M. Trost, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 53, **1981**, p. 2357; e) J. Tsuji, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 54, **1982**, p. 197.
- [47] P. Wharton, D. Bohlen, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615-3616.
- [48] a) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2282-2291; b) R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1401-1412.
- [49] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. G. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.
- [50] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048-1055.
- [51] M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931-2932.
- [52] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.
- [53] J. V. Sinisterra, Z. Mouloungui, M. Delmas, A. Gaset, *Synthesis* **1985**, *1985*, 1097-1100.
- [54] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, *1993*, 774-776.
- [55] G. Laval, G. Audran, J.-M. Galano, H. Monti, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3551-3554.
- [56] C. A. Ibarra, S. Arias, M. J. Fernandez, J. V. Sinisterra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 503-508.
- [57] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [58] K. Hayakawa, M. Yodo, S. Ohsuki, K. Kanematsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740.
- [59] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863; d) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278; e) J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127-5132; f) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- [60] V. Grignard, *Compt. Rend.* **1990**, *130*, 1322.
- [61] E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.
- [62] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451.
- [63] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.
- [64] F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, *Synlett* **2003**, *2003*, 0083-0086.
- [65] Z.-P. Xiao, X.-B. He, Z.-Y. Peng, T.-J. Xiong, J. Peng, L.-H. Chen, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1571-1579.
- [66] H. G. O. Becker, R. Beckert, G. Domschke, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. P. Metz, D., K. Schwetlick, *Organikum, Vol. 21*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

- [67] J. H. Bateson, A. M. Quinn, T. C. Smale, R. Southgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2219-2234.
- [68] a) Y. Kanda, M. Kasai, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2515-2518; b) R. J. Duffy, K. A. Morris, R. Vallakati, W. Zhang, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4772-4781.
- [69] M. Prat, M. Moreno-Mañas, J. Ribas, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7205-7212.
- [70] B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757-5766.
- [71] C. Li, J. Xing, J. Zhao, P. Huynh, W. Zhang, P. Jiang, Y. J. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 390-393.
- [72] X.-Q. Wang, L.-X. Liu, Y. Li, C.-J. Sun, W. Chen, L. Li, H.-B. Zhang, X.-D. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 111-121.
- [73] A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286-9288.
- [74] L. He, H.-S. Byun, J. Smit, J. Wilschut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3897-3903.
- [75] C. Harries, *Liebigs Ann. d. Chem.* **1905**, *343*, 311-344.
- [76] a) E. E. Schweizer, W. S. Creasy, K. K. Light, E. T. Shaffer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 212-218; b) A. Padwa, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 399-406.
- [77] R. Bigler, R. Huber, A. Mezzetti, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5260-5263.
- [78] a) R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119-3122; b) J. S. Bajwa, R. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6973-6976; c) P. Manivel, N. P. Rai, V. P. Jayashankara, P. N. Arunachalam, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2701-2705.
- [79] W. Tochtermann, P. Rösner, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1584-1591.
- [80] C. B. Kelly, J. M. Ovia, R. M. Cywar, T. R. Gosselin, R. J. Wiles, N. E. Leadbeater, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4255-4259.
- [81] S. Mondal, R. K. Mohamed, M. Manoharan, H. Phan, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5650-5653.
- [82] J. Janetzko, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7415-7424.
- [83] S. C. Mayer, J. Ramanjulu, M. D. Vera, A. J. Pfizenmayer, M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5192-5205.
- [84] a) F. Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4043-4046; b) U. Salz, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3457-3462; c) B. E. Howard, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4651-4653.
- [85] B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343-3346.
- [86] E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 507-518.
- [87] a) E. Menager, E. Merifield, M. Smallridge, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9377-9392; b) B. H. Lipshutz, T. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7149-7152.
- [88] B. Niess, I. V. Hartung, L. O. Haustedt, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1132-1143.

- [89] a) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002; b) M. Hirsemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [90] a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898; b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877; c) R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572-3582.
- [91] Y. V. Ermolovich, V. N. Zhabinskii, V. A. Khripach, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 776-782.
- [92] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- [93] W. Gładkowski, A. Skrobiszewski, M. Mazur, M. Siepka, A. Pawlak, B. Obmińska-Mrukowicz, A. Białońska, D. Poradowski, A. Drynda, M. Urbaniak, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10414-10423.
- [94] S. Mizuta, K. M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-López, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250-1253.
- [95] a) T. Fukazawa, Y. Shimoji, T. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1649-1658; b) M. Bohno, K. Sugie, H. Imase, Y. B. Yusof, T. Oishi, N. Chida, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6977-6989.
- [96] V. Weber, C. Rubat, E. Duroux, C. Lartigue, M. Madesclaire, P. Coudert, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552-4564.
- [97] a) E. M. Beccalli, E. Erba, P. Trimarco, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 629-641; b) H.-W. Xu, L.-J. Zhao, H.-F. Liu, D. Zhao, J. Luo, X.-P. Xie, W.-S. Liu, J.-X. Zheng, G.-F. Dai, H.-M. Liu, L.-H. Liu, Y.-B. Liang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2388-2391.
- [98] H.-J. Wu, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3820-3828.
- [99] J. C. O. Pacheco, A. Lipp, A. M. Nauth, F. Acke, J. P. Dietz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5409-5415.
- [100] E. A. Kazancioglu, M. Z. Kazancioglu, M. Fistikci, H. Secen, R. Altundas, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4790-4793.
- [101] K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, A. Sen, R. Kumar, M. Tsubuki, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2632-2640.
- [102] Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505-7515.
- [103] F. M. Cordero, P. Bonanno, B. B. Khairnar, F. Cardona, A. Brandi, B. Macchi, A. Minutolo, S. Grelli, A. Mastino, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 224-233.
- [104] K. Takabe, N. Mase, M. Nomoto, M. Daicho, T. Tauchi, H. Yoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 500-502.
- [105] C. Cena, K. Chegaev, S. Balbo, L. Lazzarato, B. Rolando, M. Giorgis, E. Marini, R. Fruttero, A. Gasco, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5199-5206.
- [106] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.

- [107] F. van der Pijl, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4811-4829.
- [108] P. M. Booth, C. M. J. Fox, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 121-129.
- [109] J. D. White, J. P. Carter, H. S. Kezar, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929-932.
- [110] a) S.-i. Kiyooka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2897-2910; b) S.-i. Kiyooka, K. A. Shahid, F. Goto, M. Okazaki, Y. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7967-7978.
- [111] J.-L. Gras, Y. O. U. Y. A. N. K. W. Chang, A. Guerin, *Synthesis* **1985**, *1985*, 74-75.
- [112] M. P. Groziak, A. Koochang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 940-944.
- [113] a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227; b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- [114] M. V. Ram Reddy, J. P. Rearick, N. Hoch, P. V. Ramachandran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 19-20.
- [115] U. Ramulu, S. Rajaram, D. Ramesh, K. Suresh Babu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 928-934.
- [116] H.-T. Luu, S. Wiesler, G. Frey, J. Streuff, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2478-2481.
- [117] Z. Zhang, F. Wang, X. Mu, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7549-7553.
- [118] J. Schoepfer, E. Eichenberger, R. Neier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 246-248.
- [119] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B)* **1921**, *54*, 2327-2344.
- [120] S. Ducki, D. Rennison, M. Woo, A. Kendall, J. F. D. Chabert, A. T. McGown, N. J. Lawrence, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7698-7710.
- [121] K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, Y. Matsubara, T. Sunoki, H. Uchiro, K.-i. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9743-9758.
- [122] a) F. Javier Moreno-Dorado, F. M. Guerra, F. Javier Aladro, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6997-7010; b) F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, F. J. Aladro, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 934-938.
- [123] T. Kang, S. B. Song, W.-Y. Kim, B. G. Kim, H.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10274-10276.
- [124] N. Toelle, H. Weinstabl, T. Gaich, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3940-3943.
- [125] Y. Kim, P. L. Fuchs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2445-2448.
- [126] R. Zheng, Y. Wang, L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3144-3146.
- [127] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521-10532.
- [128] H. H. Kinfe, F. M. Mebrahtu, F. L. Makolo, P. T. Moshapo, M. M. Manana, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3111-3118.
- [129] H. Xing, L. Chen, Y. Jia, Z. Jiang, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2199-2202.

- [130] a) F. A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2087-2089; b) J. A. Murphy, M. Mahesh, G. McPheators, R. V. Anand, T. M. McGuire, R. Carling, A. R. Kennedy, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3233-3236.
- [131] S. Mahapatra, R. G. Carter, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8072-8075.
- [132] a) M. Kumada, K. Tamao, J.-I. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 239, 115-132; b) K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, 2, 1694-1696; c) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.
- [133] M. Oyo, Y. Masaaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.
- [134] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.
- [135] A. Orita, C. Tanahashi, A. Kakuda, J. Otera, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8926-8934.
- [136] S. Brandaenge, L. Flodman, A. Norberg, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 927-928.
- [137] T. Du, F. Du, Y. Ning, Y. Peng, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1308-1311.
- [138] T. Muller, K. Djanashvili, I. W. C. E. Arends, J. A. Peters, U. Hanefeld, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2013**, 49, 361-363.
- [139] A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1523-1526.
- [140] C. P. Dell, E. H. Smith, D. Warburton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 747-756.
- [141] R. J. Sharpe, J. T. Malinowski, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17990-17998.
- [142] C. Ke, L. Yongxin, P. S. A., L. P. Hing, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 83-87.
- [143] R. Schobert, M. Dietrich, G. Mullen, J.-M. Urbina-Gonzalez, *Synthesis* **2006**, 2006, 3902-3914.
- [144] M. Bellassoued, A. Majidi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2517-2522.
- [145] A. E. Bober, J. T. Proto, K. M. Brummond, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1500-1503.
- [146] M. Dieter, N. Hans-Joachim, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 187-195.
- [147] Y. Mao, F. Mathey, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1162-1163.
- [148] S. Nad, R. Breinbauer, *Synthesis* **2005**, 2005, 3654-3665.
- [149] M. C. Carreno, M. J. Sanz-Cuesta, M. Ribagorda, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2005**, 1007-1009.

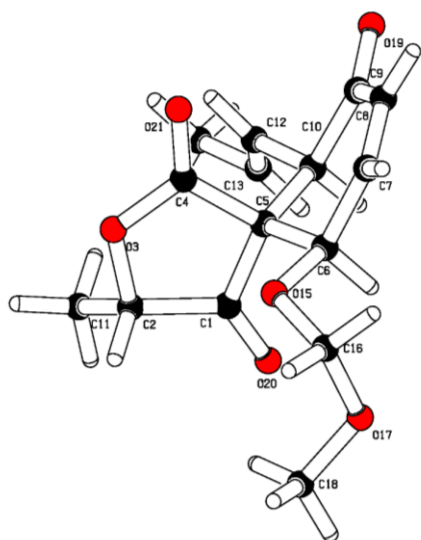




## 7. Anhang

### 7.1 Kristalldaten

Kristalldaten von (2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189a)



Summenformel	$C_{15}H_{18}O_6$
Molgewicht	294.3 $\text{g mol}^{-1}$
Raumgruppe	$P 3_1$ (trigonal)
Absorption	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.24 x 0.29 x 0.46 $\text{mm}^3$ farbloser Block
Gitterkonstanten (berechnet aus 6986 Reflexen mit $2.43^\circ < \theta < 28.26^\circ$ )	$a = 9.6618(6) \text{ \AA}$ $c = 13.7815(9) \text{ \AA}$ $V = 1114.15(16) \text{ \AA}^3$ $z = 3$ $F(000) = 468$
Temperatur	$-80^\circ\text{C}$
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.316 \text{ g cm}^{-3}$

#### Datensammlung:

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo- $K_\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	$1^\circ$

Meßbereich  $2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$   
 $-12 \leq h \leq 12$   $-12 \leq k \leq 8$   $-18 \leq l \leq 17$

Reflexzahl:

gemessen 6318

unabhängige 3625 ( $R_{\text{int}} = 0.0232$ )

beobachtete 2988 ( $|F|/\sigma(F) > 4.0$ )

**Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung:**

Korrekturen Lorentz- und Polarisationskorrektur.

Lösung Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)

Verfeinerung Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 193  
verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung:  
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0207 * P)^2 + 0.27 * P]$  wobei  
 $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch  
eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome  
anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor  $wR2 = 0.0849$  ( $R1 = 0.034$  für beobachtete Reflexe, 0.050 für alle  
Reflexe)

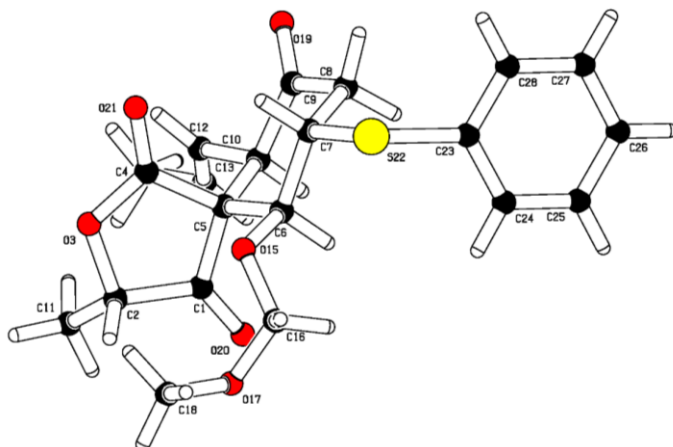
Fitgüte  $S = 1.135$

Flack Parameter  $x = 0.9(6)$  (absolute Konfiguration aus Synthese)

maximale Änderung  
der Parameter 0.001 \* e.s.d

maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese 0.18,  $-0.14 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

**Kristalldaten von (2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion (208a)**



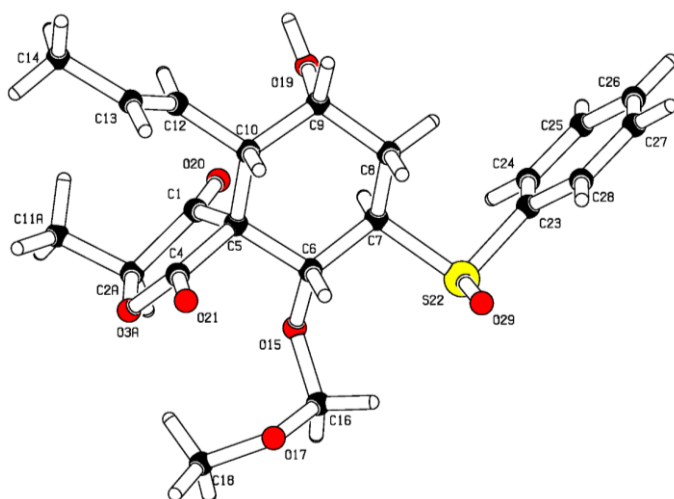
Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> S
Molgewicht	404.48 gmol <sup>-1</sup>
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)
Absorption	$\mu = 0.19 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.06 x 0.29 x 0.32 mm <sup>3</sup> farblose Platte
Gitterkonstanten (berechnet aus 4527 Reflexen mit 2.7° < $\theta$ < 28.3°)	a = 8.0722(4)Å b = 12.6176(6)Å c = 20.0296(14)Å V = 2040.1(2)Å <sup>3</sup> z = 4      F(000) = 856
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.317 \text{ gcm}^{-3}$

**Datensammlung**

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ ≤ 28° -8 ≤ h ≤ 10      -14 ≤ k ≤ 16      -23 ≤ l ≤ 26
Reflexzahl:	
gemessen	8070
unabhängige	5040 (R <sub>int</sub> = 0.0483)
beobachtete	3145 ( F /σ(F) > 4.0)

**Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung**

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 256 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $W = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0502 * P)^2 + 0.36 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1249 (R1 = 0.0549 für beobachtete Reflexe, 0.1063 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.021
Flack Parameter	x = -0.1(1) richtiges Enantiomer
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.22, -0.26 eÅ <sup>-3</sup>

**Kristalldaten von (2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (210b)**

Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub> S
Molgewicht	422.48 gmol <sup>-1</sup>
Raumgruppe	P -1 (triklin zentrosymmetrisch)
Absorption	$\mu = 0.198 \text{ mm}^{-1}$

Kristallgröße	0.09 x 0.1 x 0.24 mm <sup>3</sup> farbloser Block	
Gitterkonstanten (berechnet aus 10512 Reflexen mit 2.8° < $\theta$ < 28.1°)	a = 8.0762(6)Å b = 11.3727(9)Å c = 13.0263(10)Å V = 1026.42(15)Å <sup>3</sup>	$\alpha$ = 109.794(6)° $\beta$ = 99.904(6)° $\gamma$ = 107.018(6)° z = 2    F(000) = 448
Temperatur	-80°C	
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.367 \text{ g cm}^{-3}$	

**Datensammlung**

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ ≤ 28° -10 ≤ h ≤ 10    -15 ≤ k ≤ 15    -17 ≤ l ≤ 17
Reflexzahl:	
gemessen	16576
unabhängige	5063 ( $R_{\text{int}} = 0.0896$ )
beobachtete	2864 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

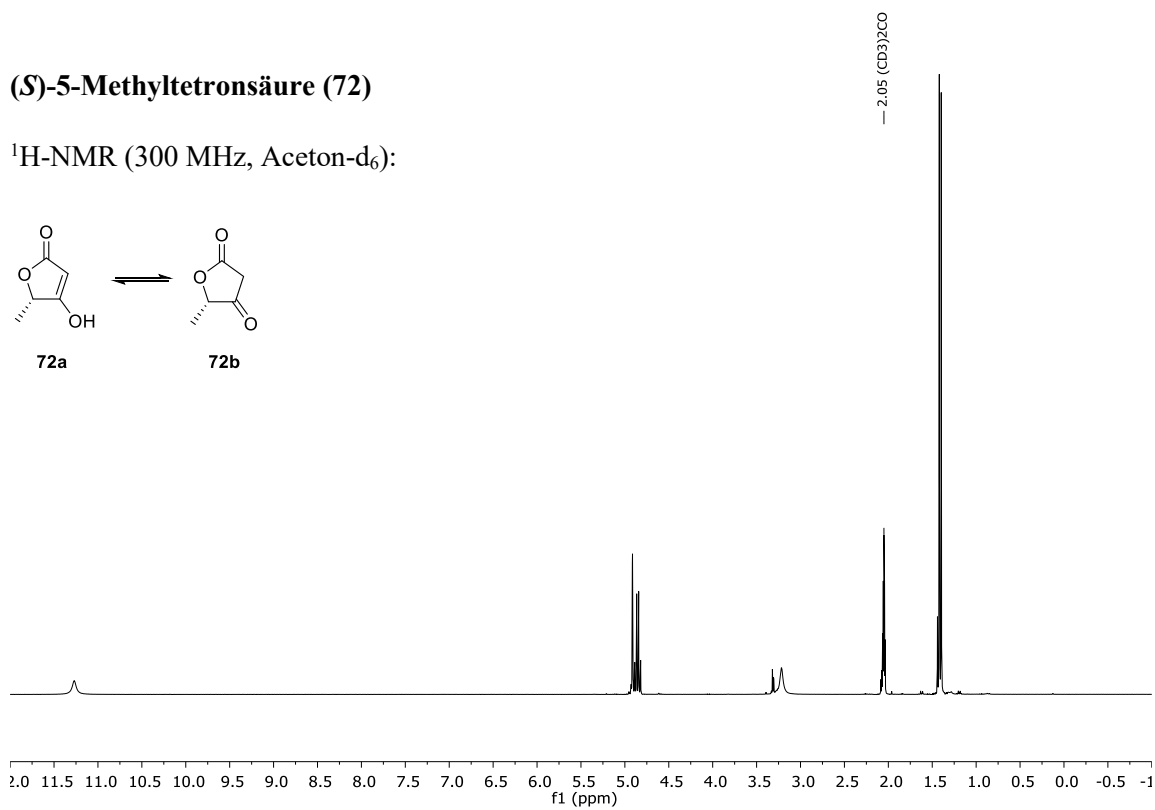
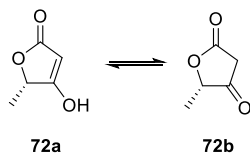
**Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung**

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2018 (Vollmatrixverfahren). 290 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1346 * P)^2 + 2.21 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, OH lokalisiert und verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2986 (R1 = 0.0949 für beobachtete Reflexe, 0.1617 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.024
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.56, -0.4 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung	Fünfring ist fehlgeordnet im Verhältnis 0.65/0.35

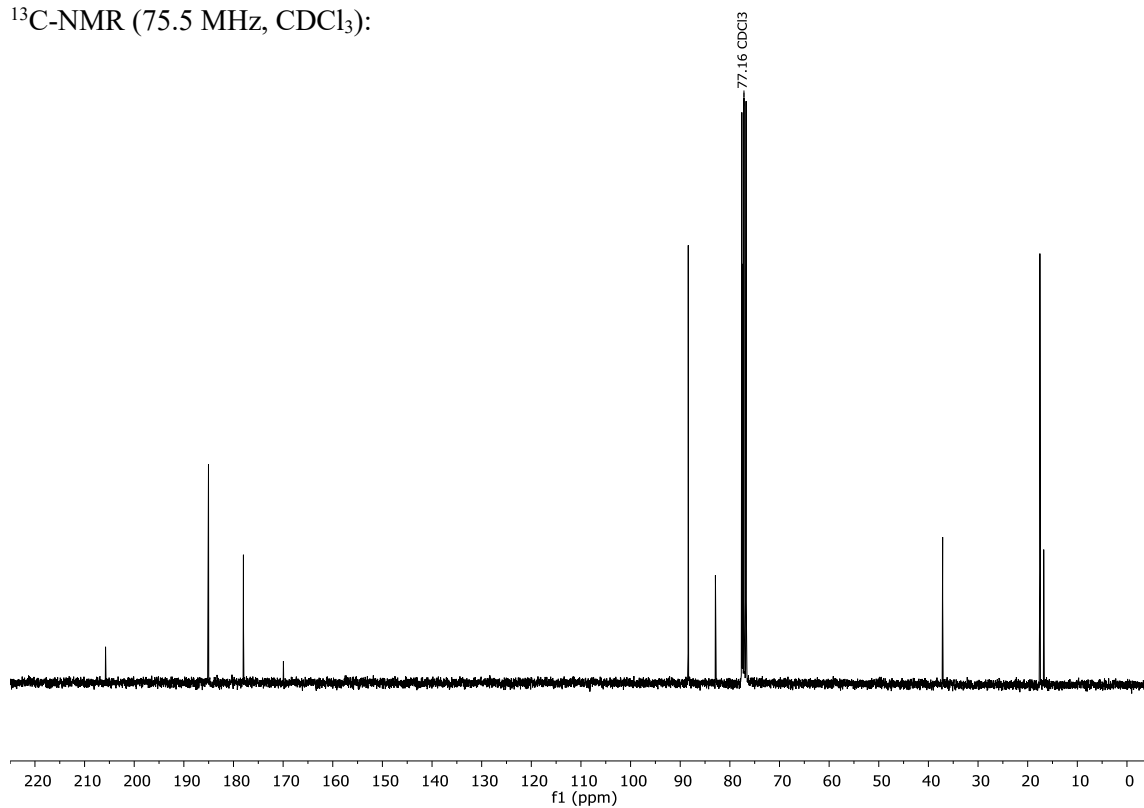
## 7.2 NMR-Spektren

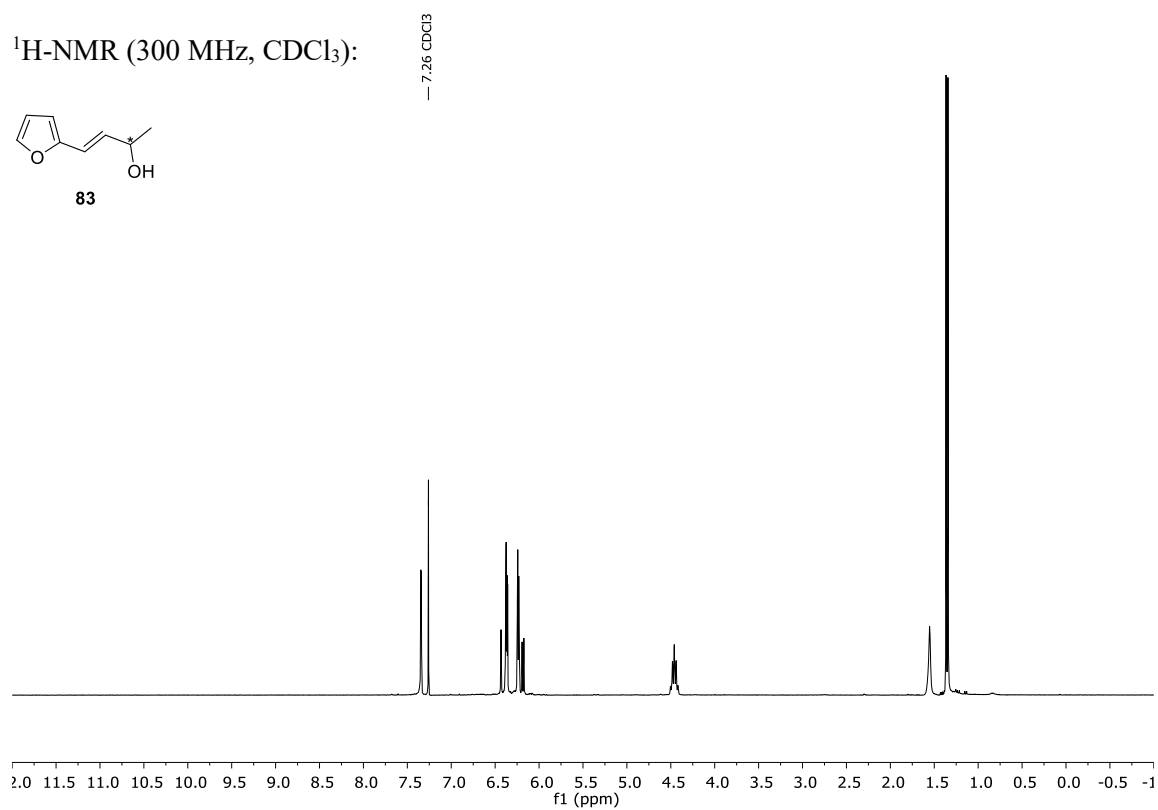
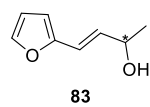
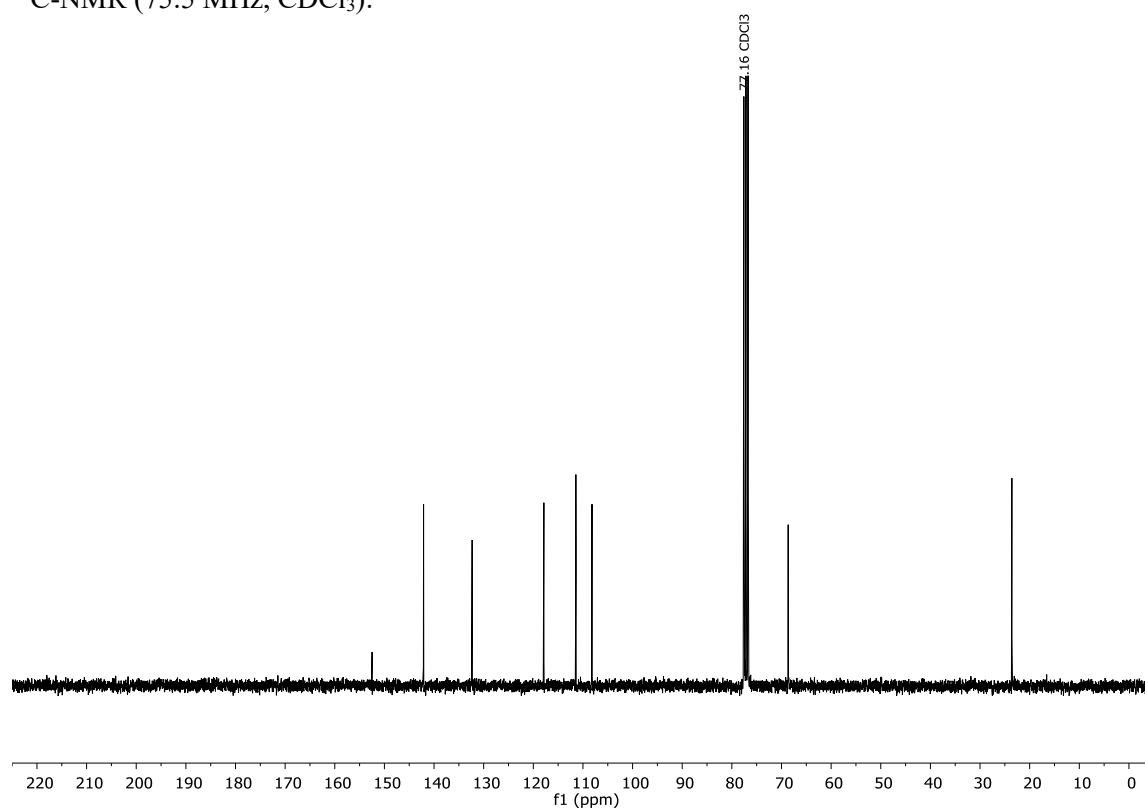
### (S)-5-Methyltetronsäure (72)

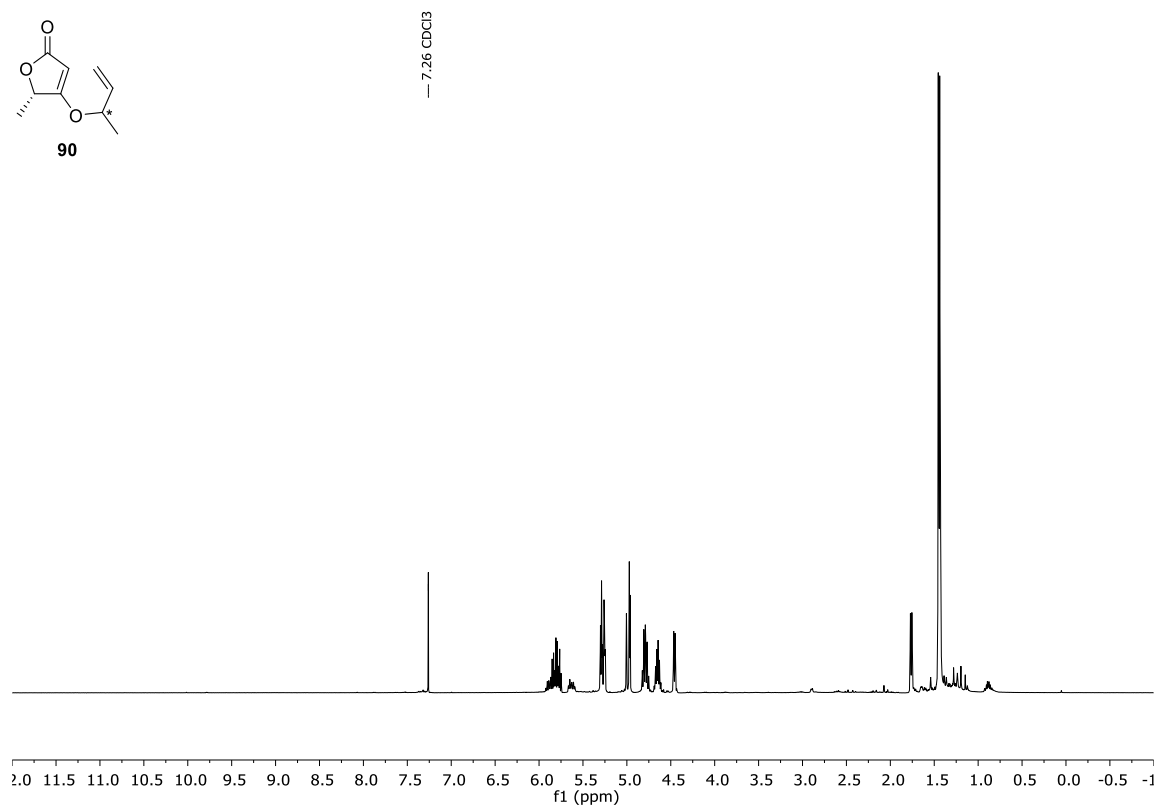
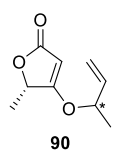
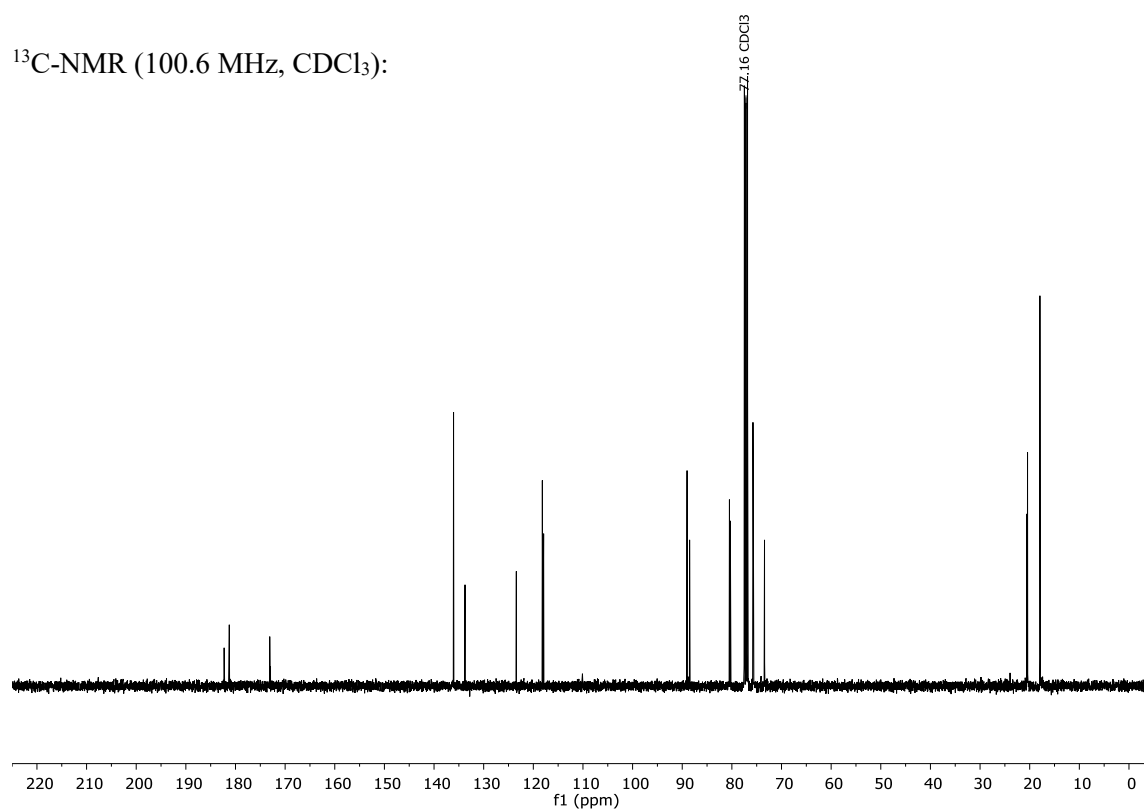
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):



$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



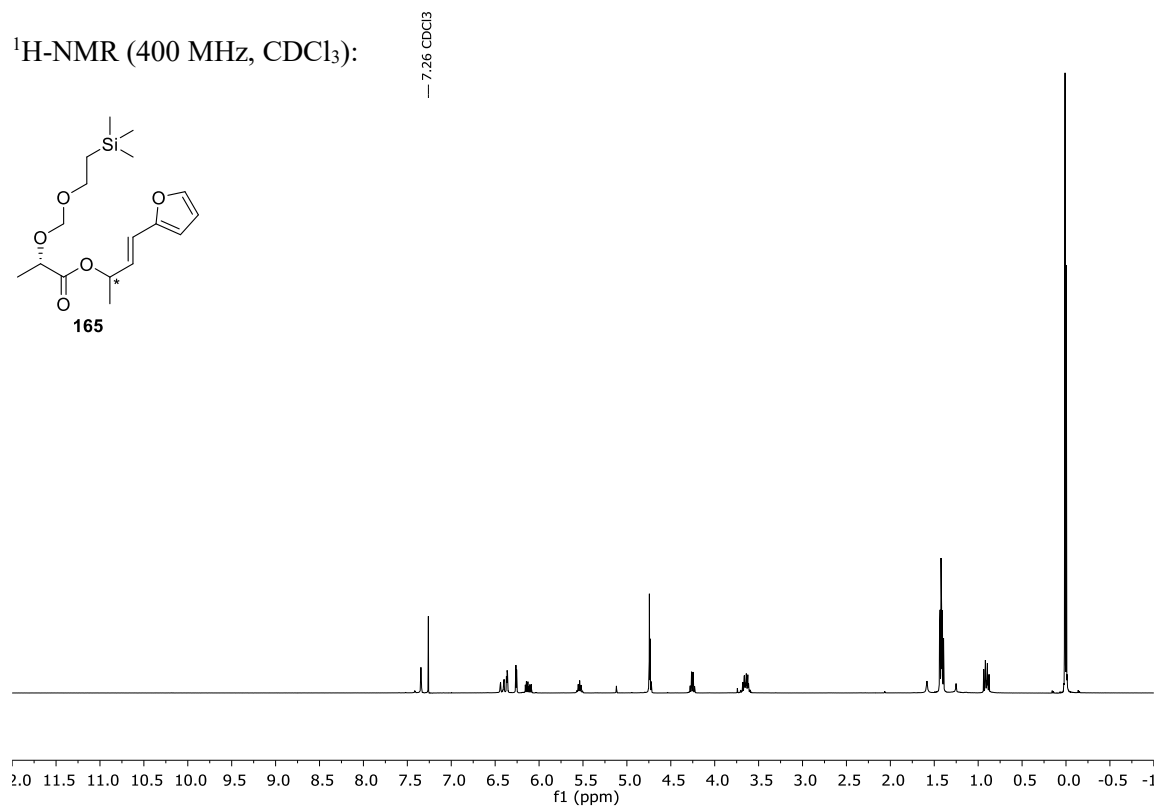
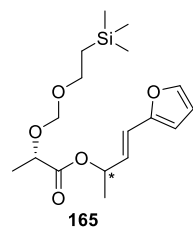
**(E)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-ol (83)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

**(5*S*)-4-(But-3-en-2-yloxy)-5-methyl-(5*H*)-furan-2-on (90)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

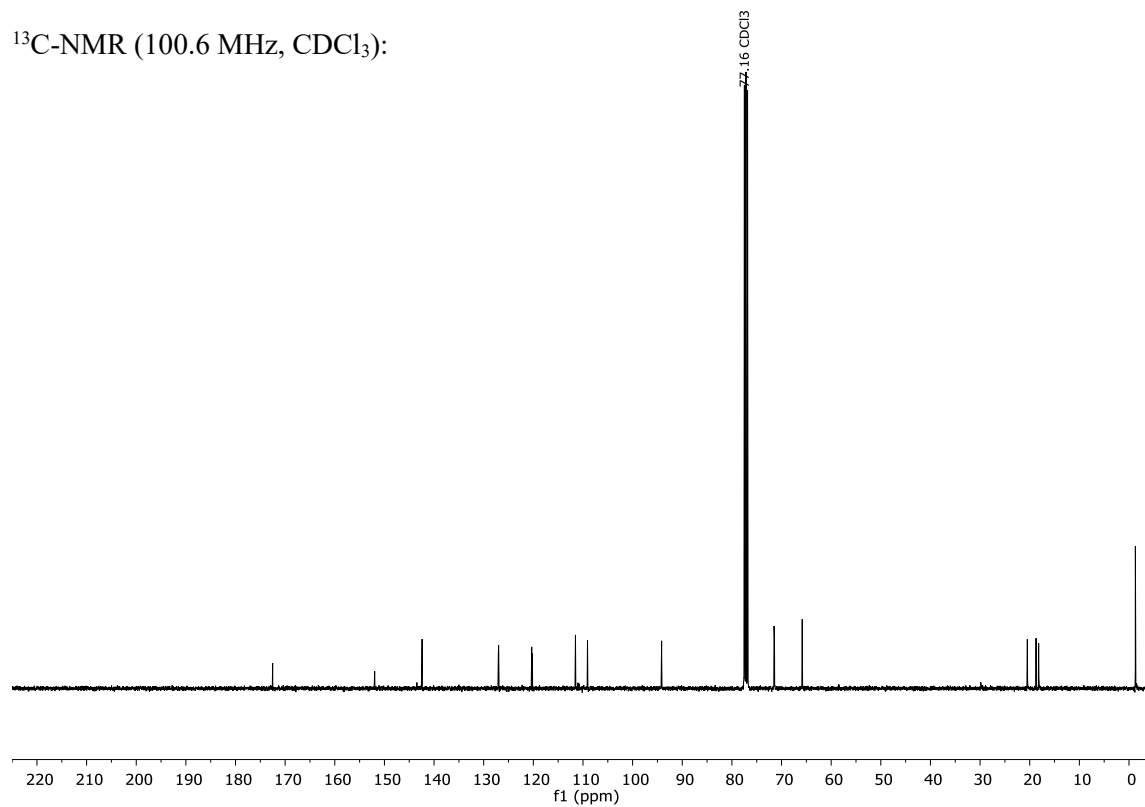


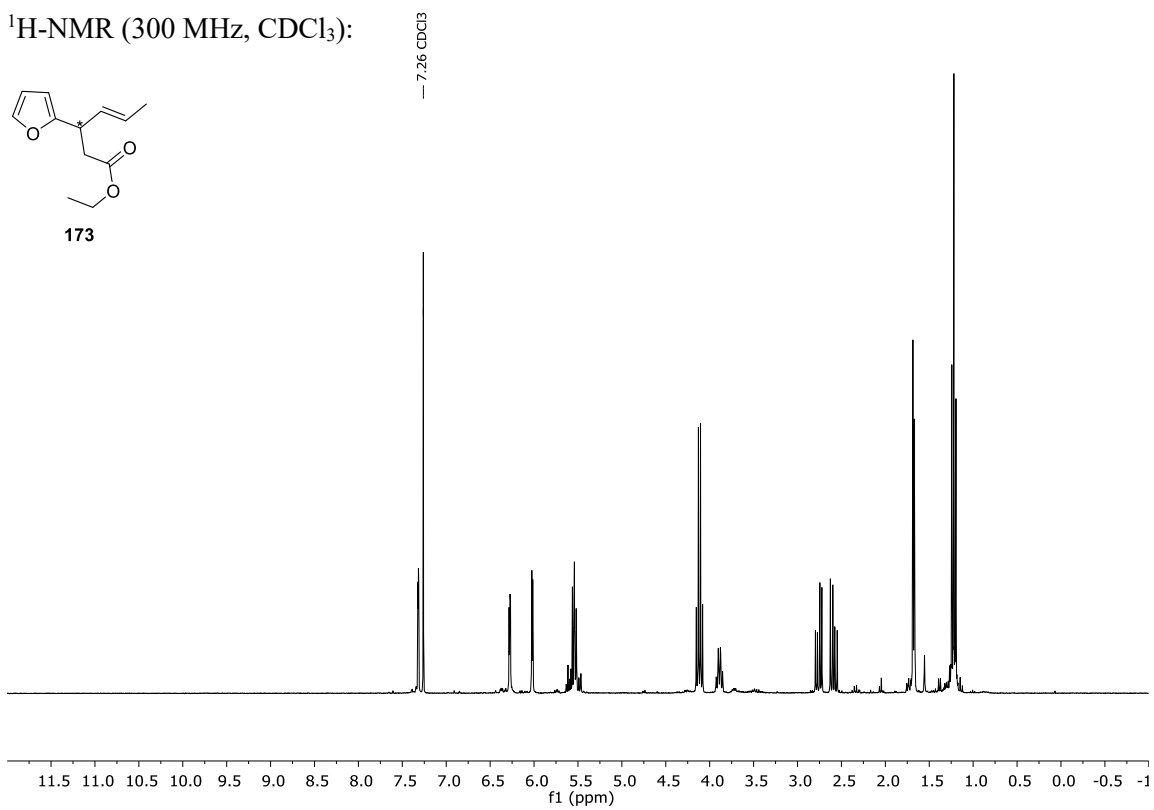
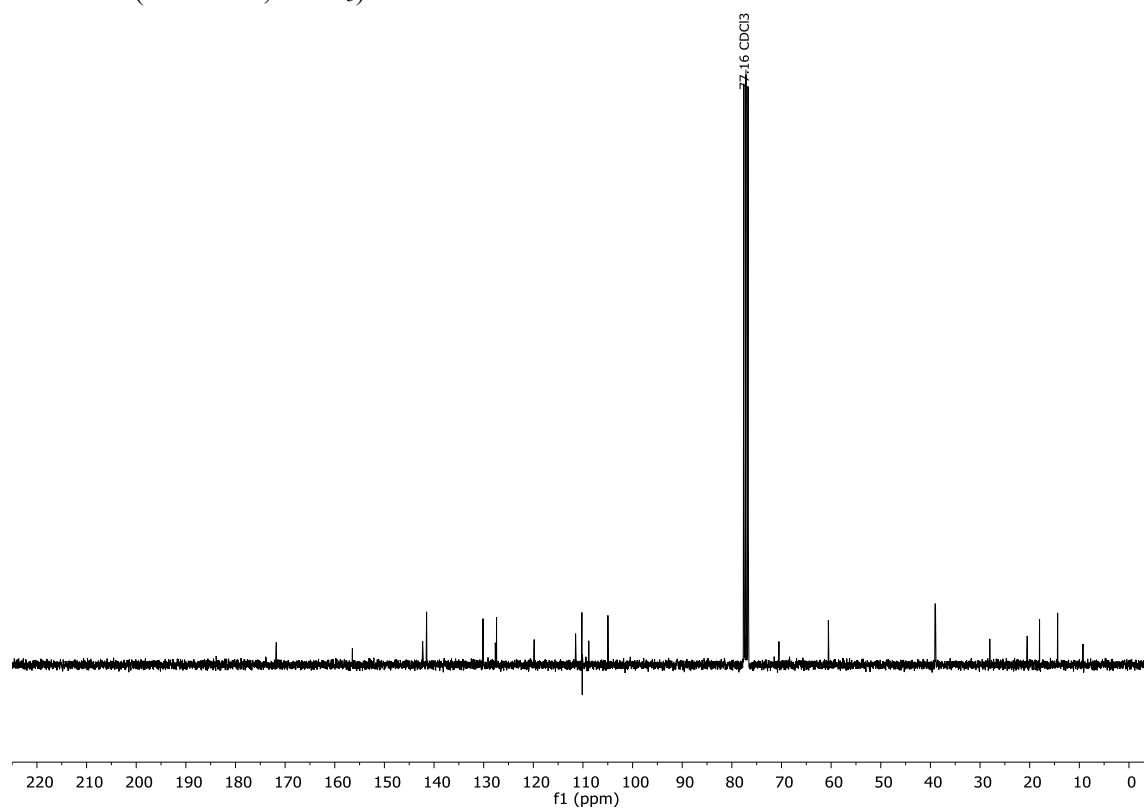
**(2*S*)-((*E*)-4-(Furan-2-yl)-but-3-en-2-yl)-2-((2-trimethylsilyl-ethoxy)-methoxy)-propionsäureester (165)**

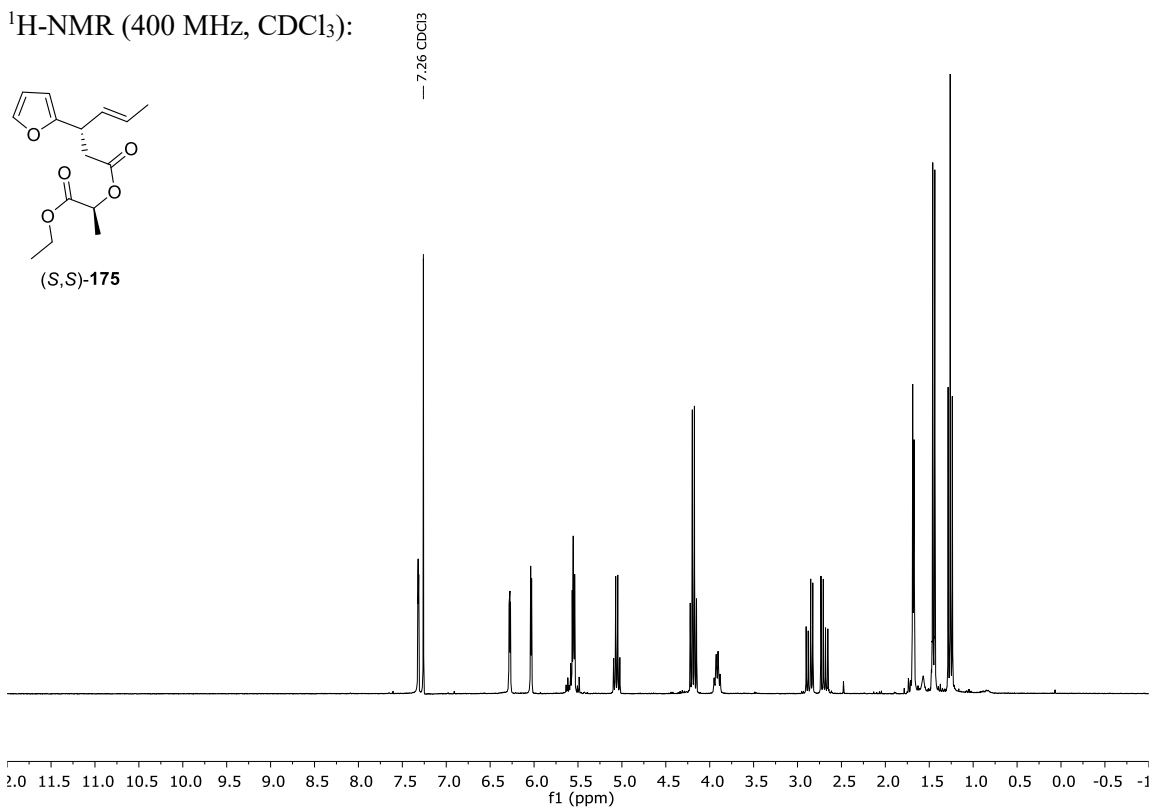
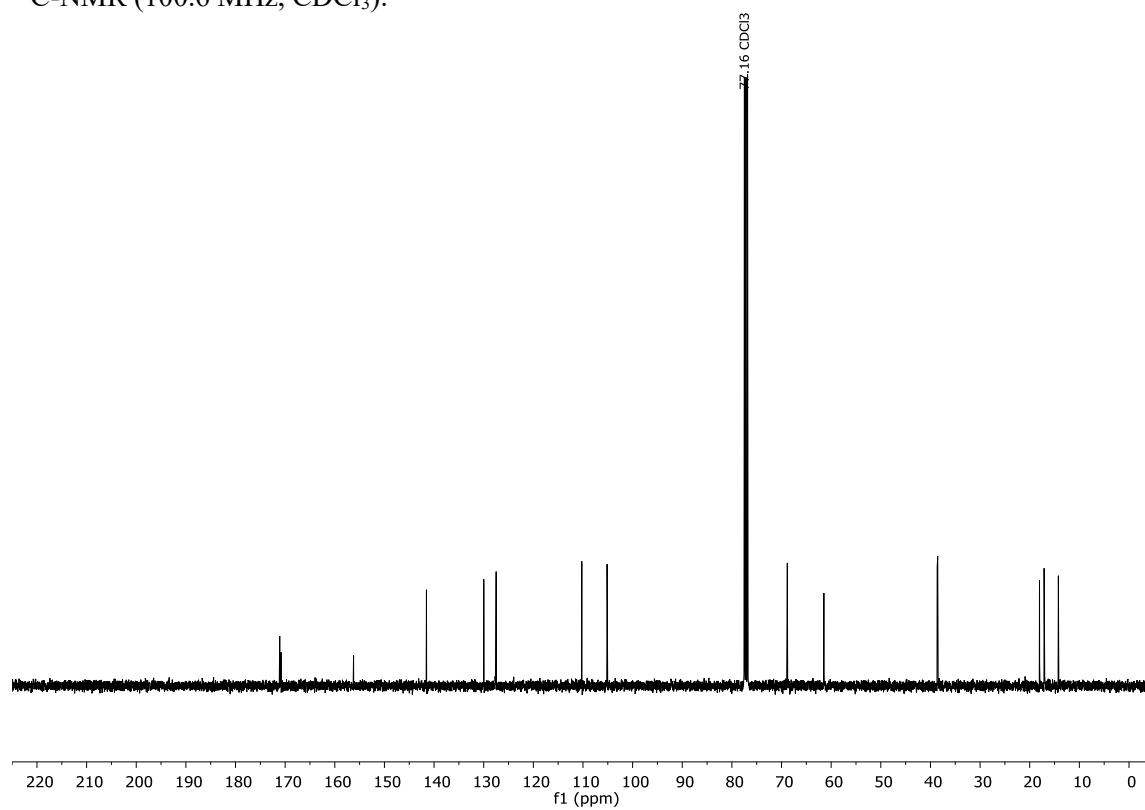
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

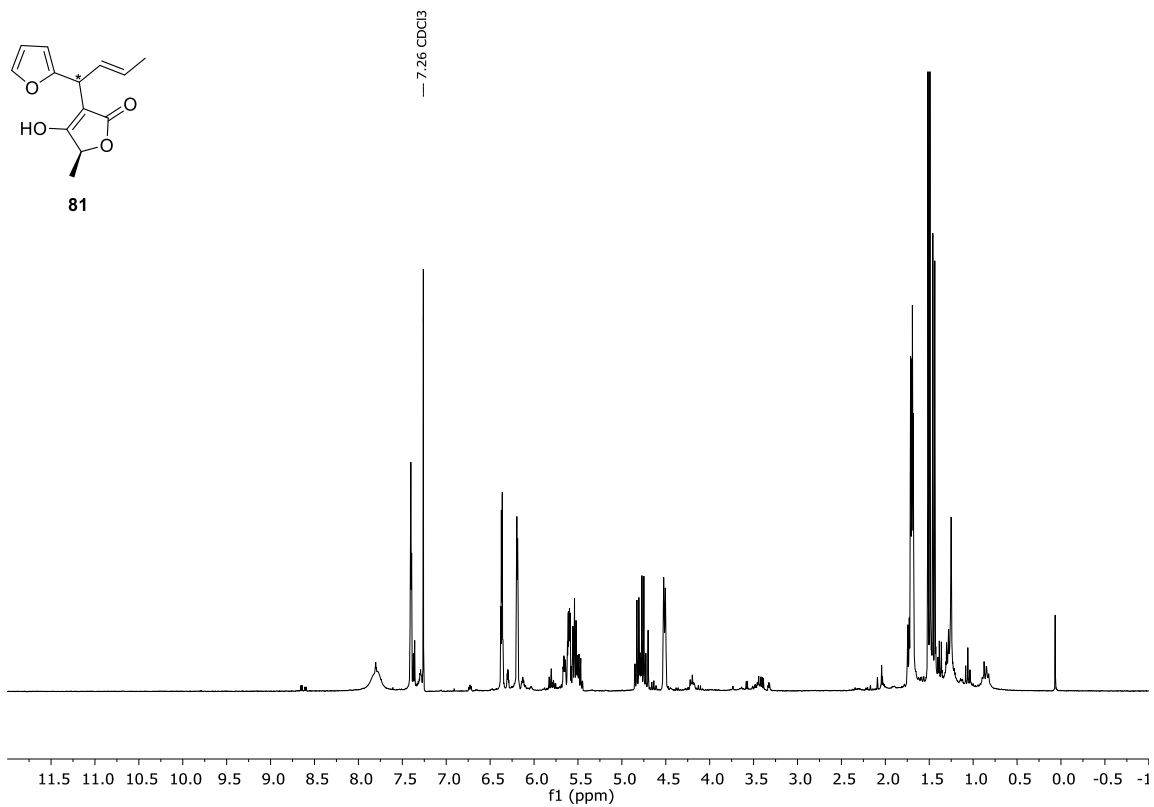
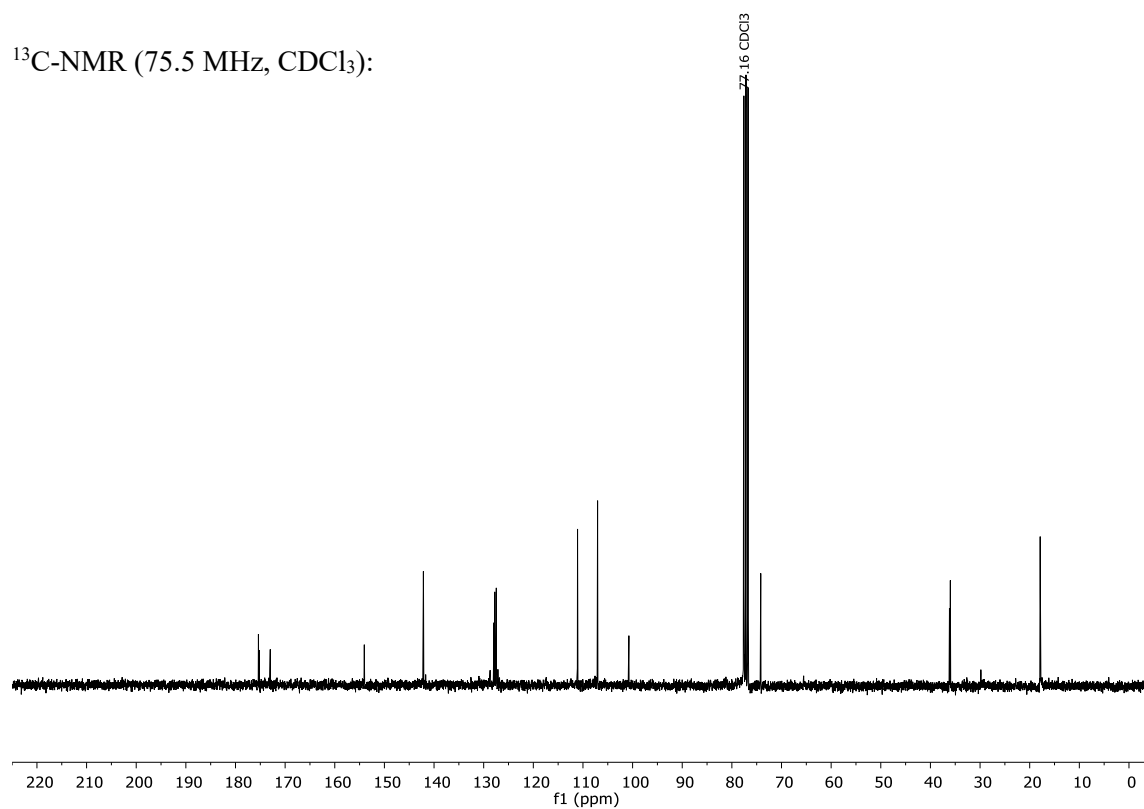


$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



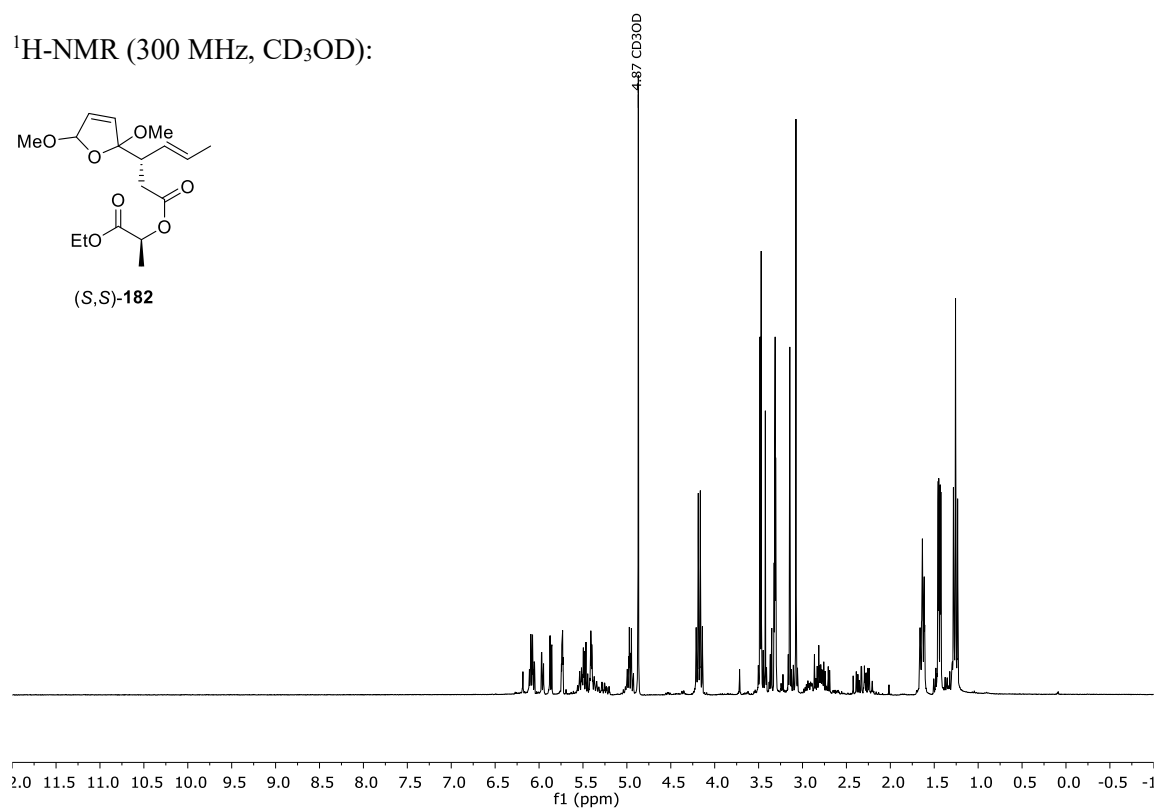
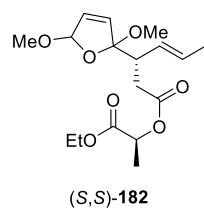
**(E)-3-(Furan-2-yl)-hex-4-ensäureethylester (173)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(S,E)-3-(furan-2-yl)-hex-4-enoat ((S,S)-175)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

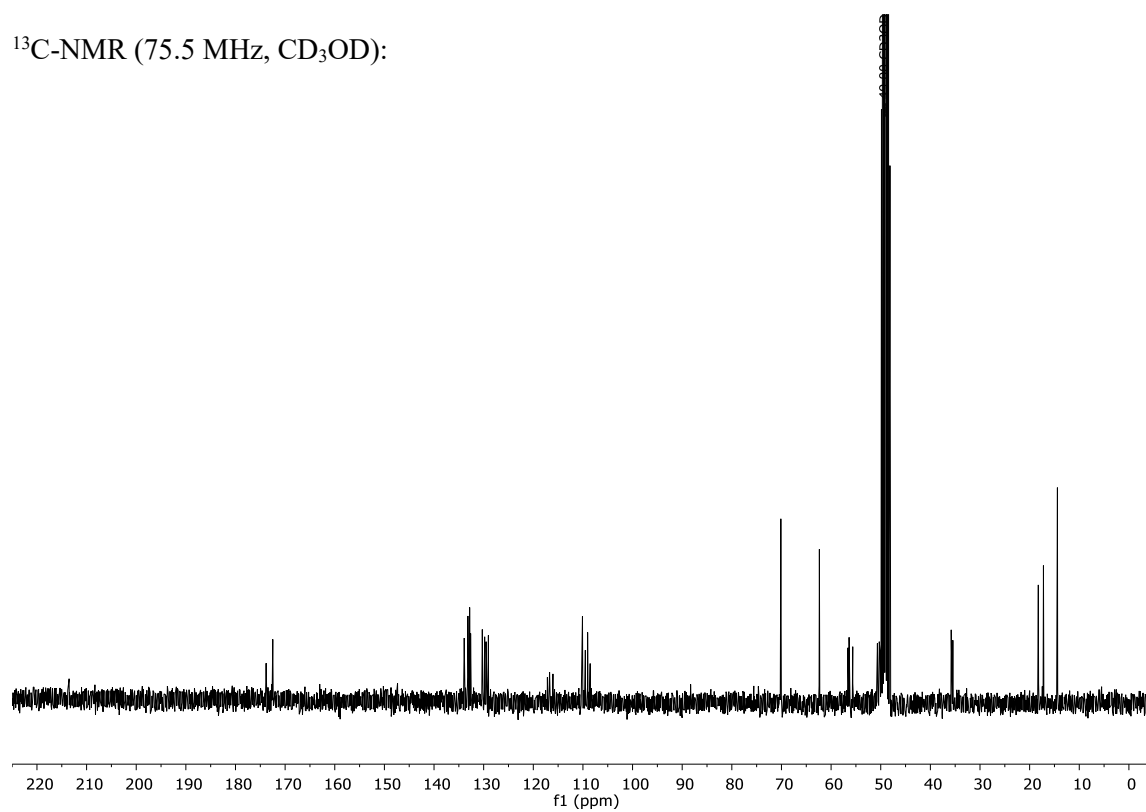
**(E)-3-(1-(Furan-2-yl)-but-2-en-1-yl)-4-hydroxy-5-methyl-(5H)-furan-2-on (81)**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

**((S)-1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)-(3S,E)-3-(2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-yl)-hex-4-enoat ((S,S)-182) (Rohspektren)**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

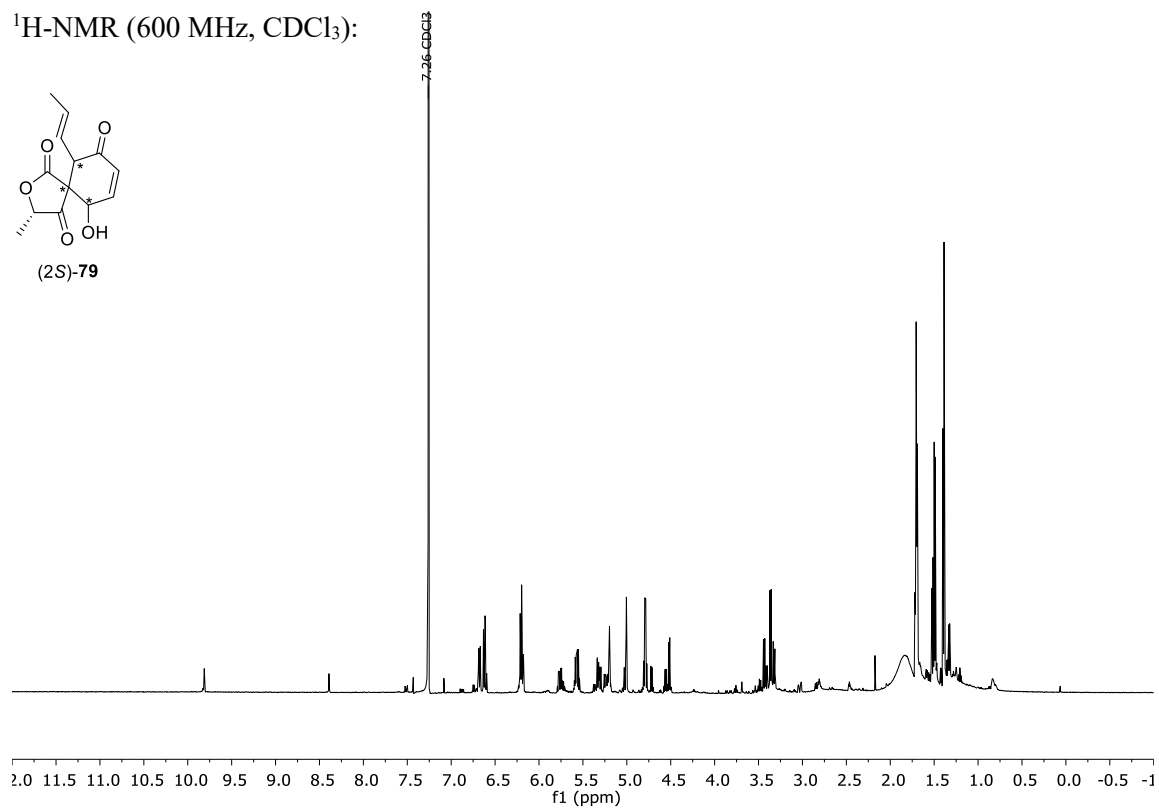
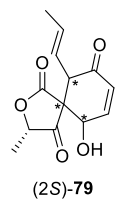


$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

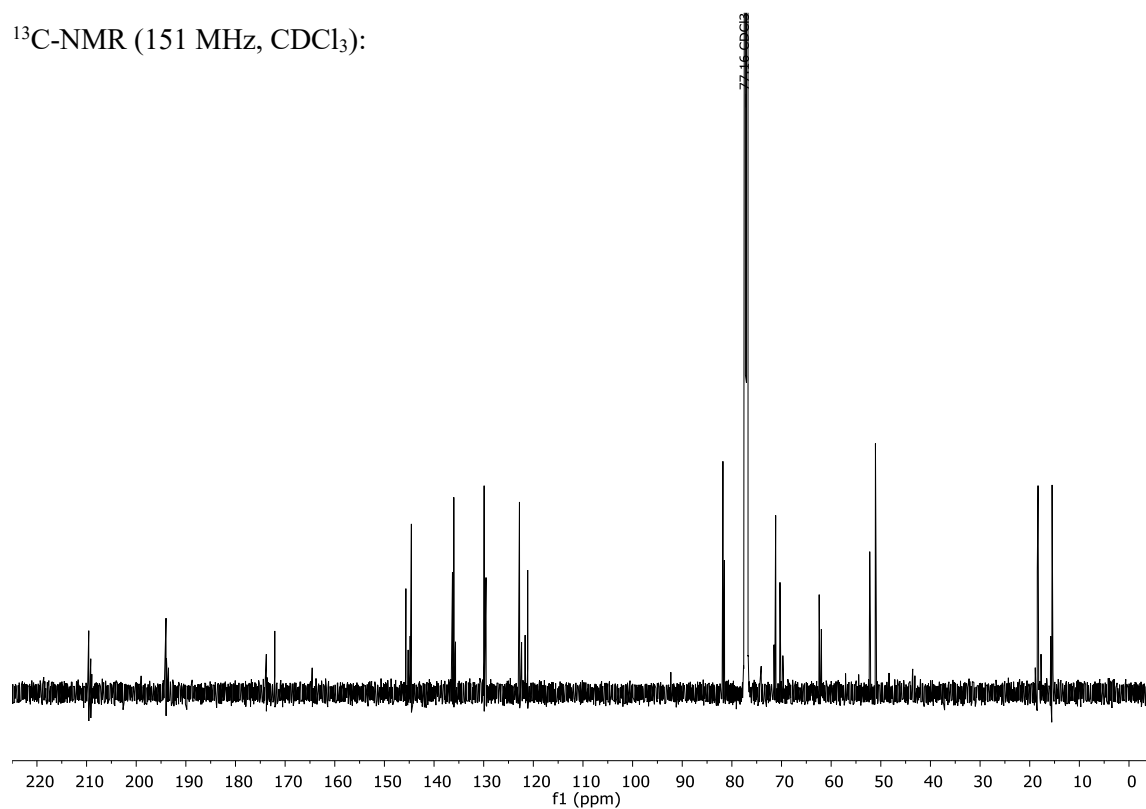


**(2*S*)-6-Hydroxy-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion**  
**((2*S*)-79) (Rohspektren)**

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

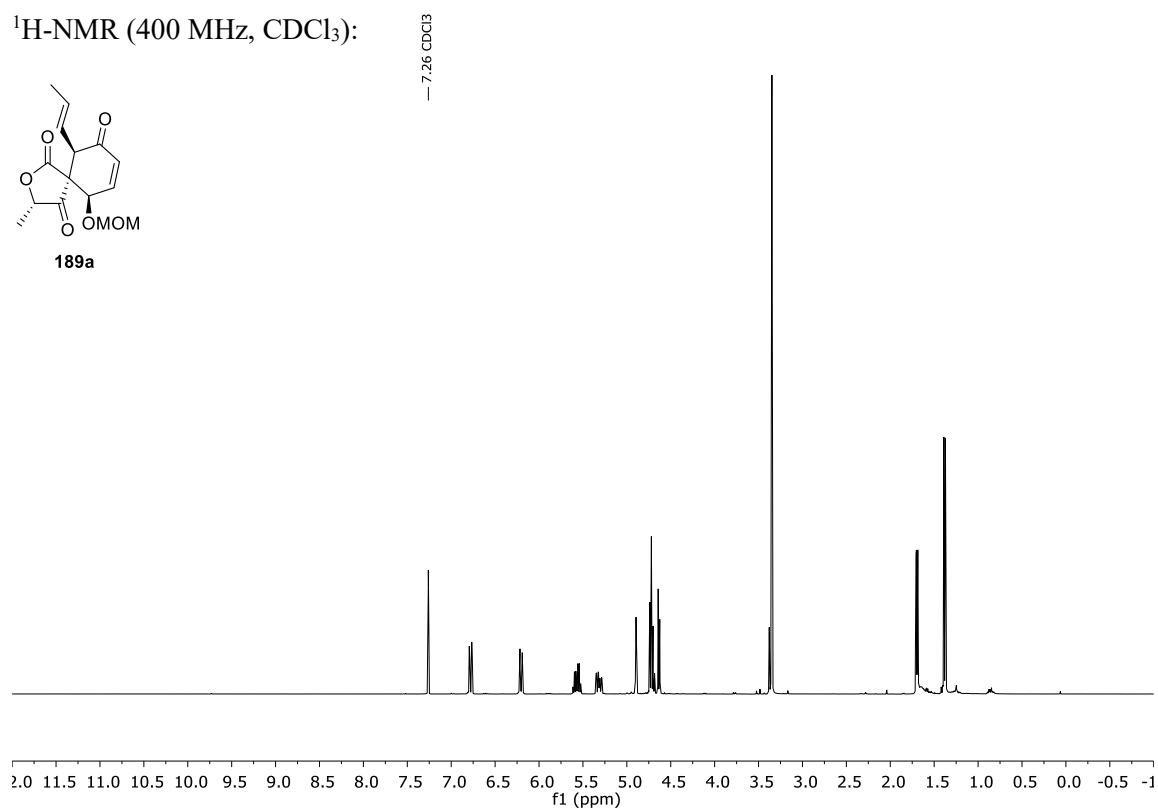


<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

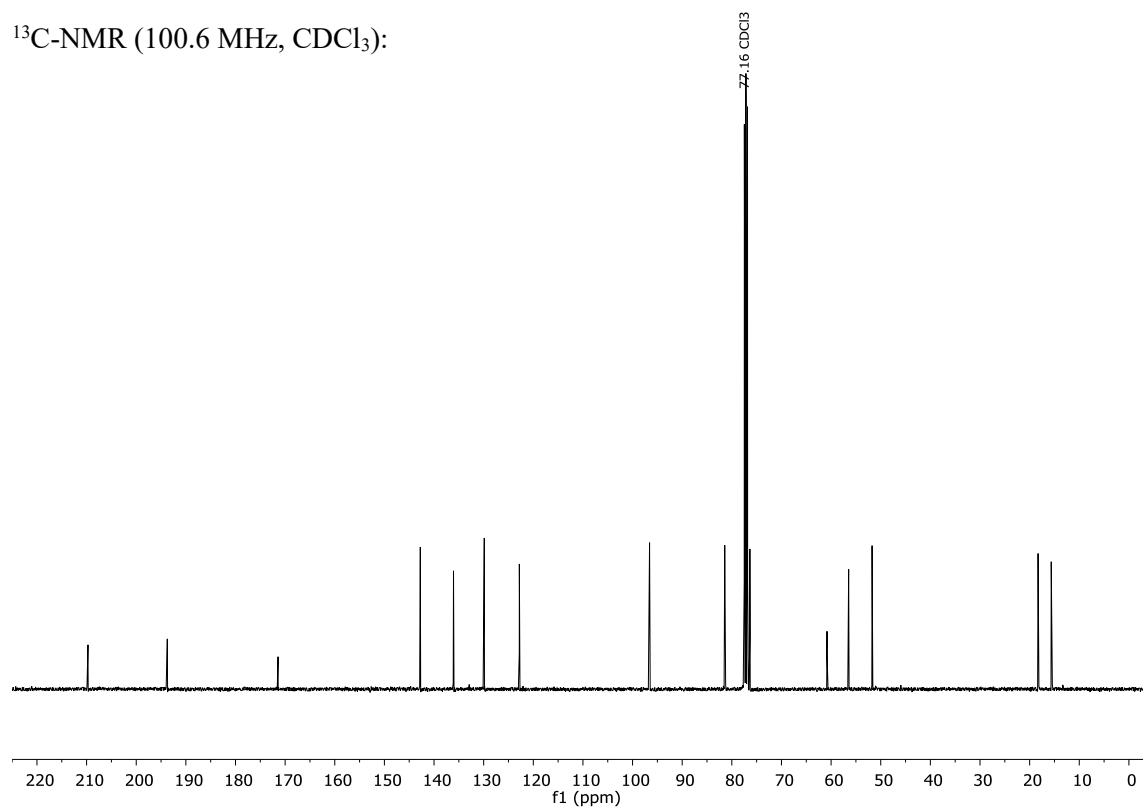


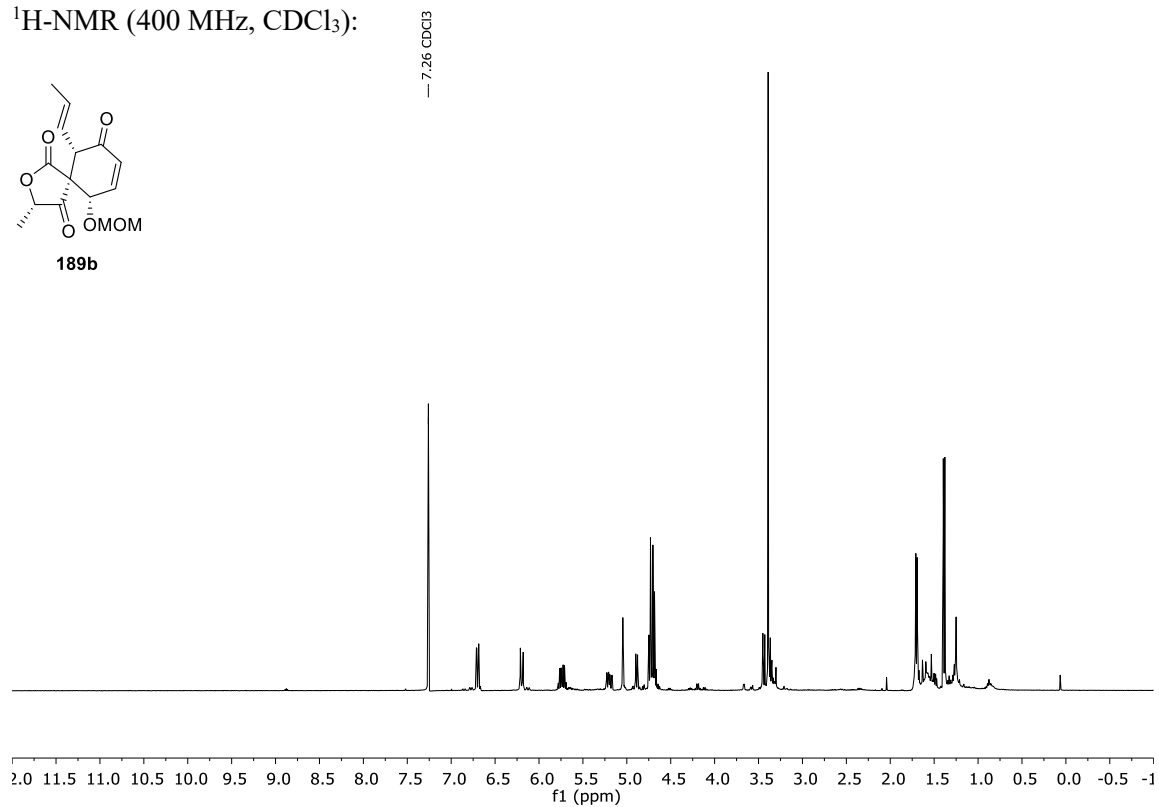
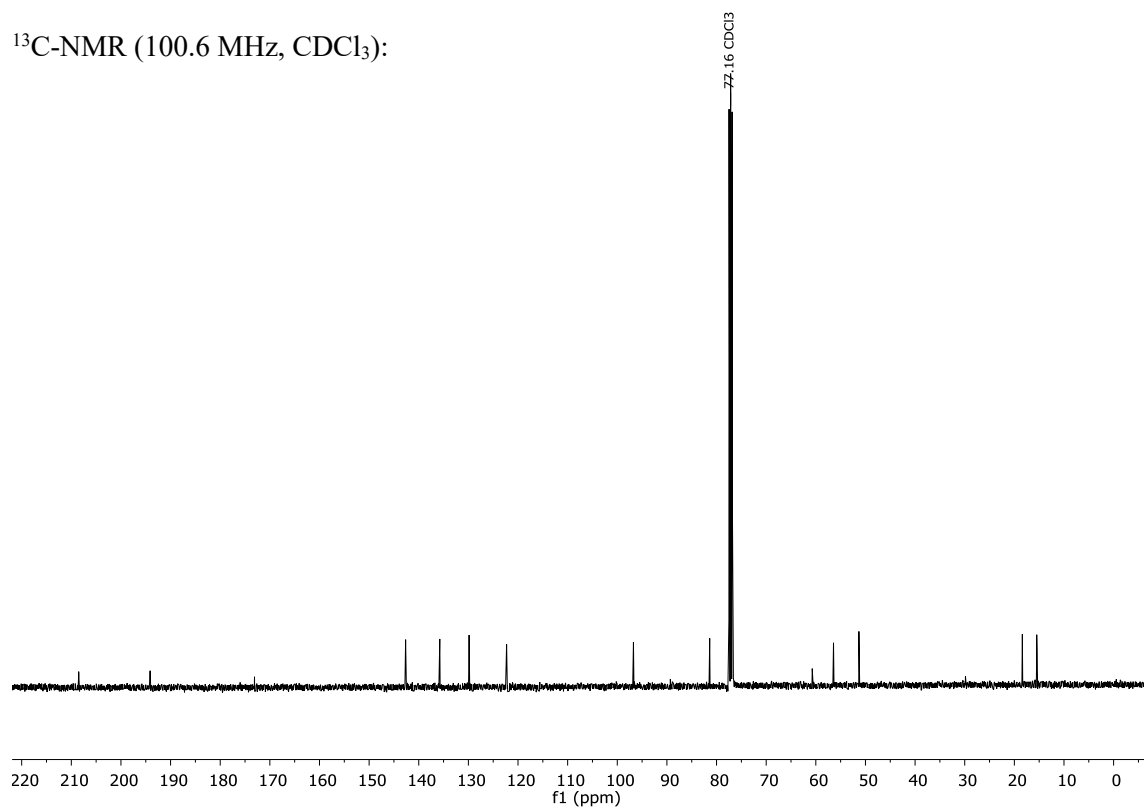
**(2*S*,5*S*,6*R*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189a)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

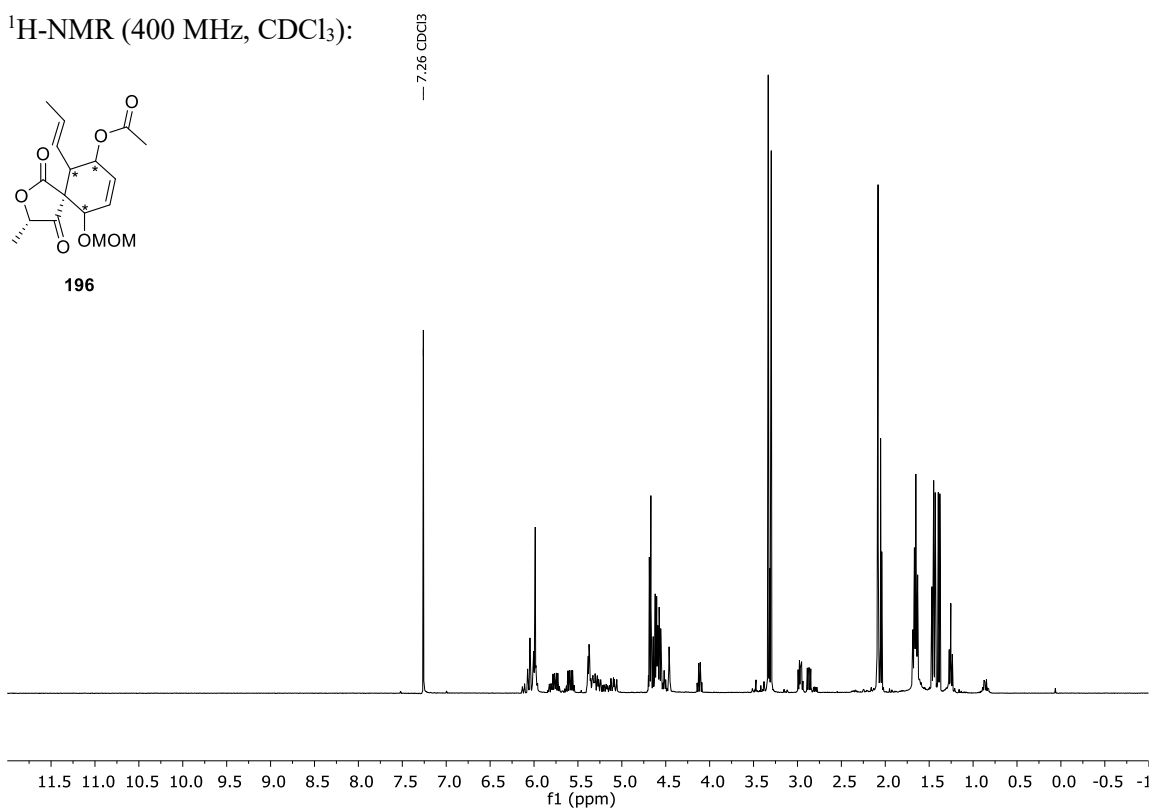


**(2*S*,5*S*,6*S*,10*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4,9-trion (189b)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

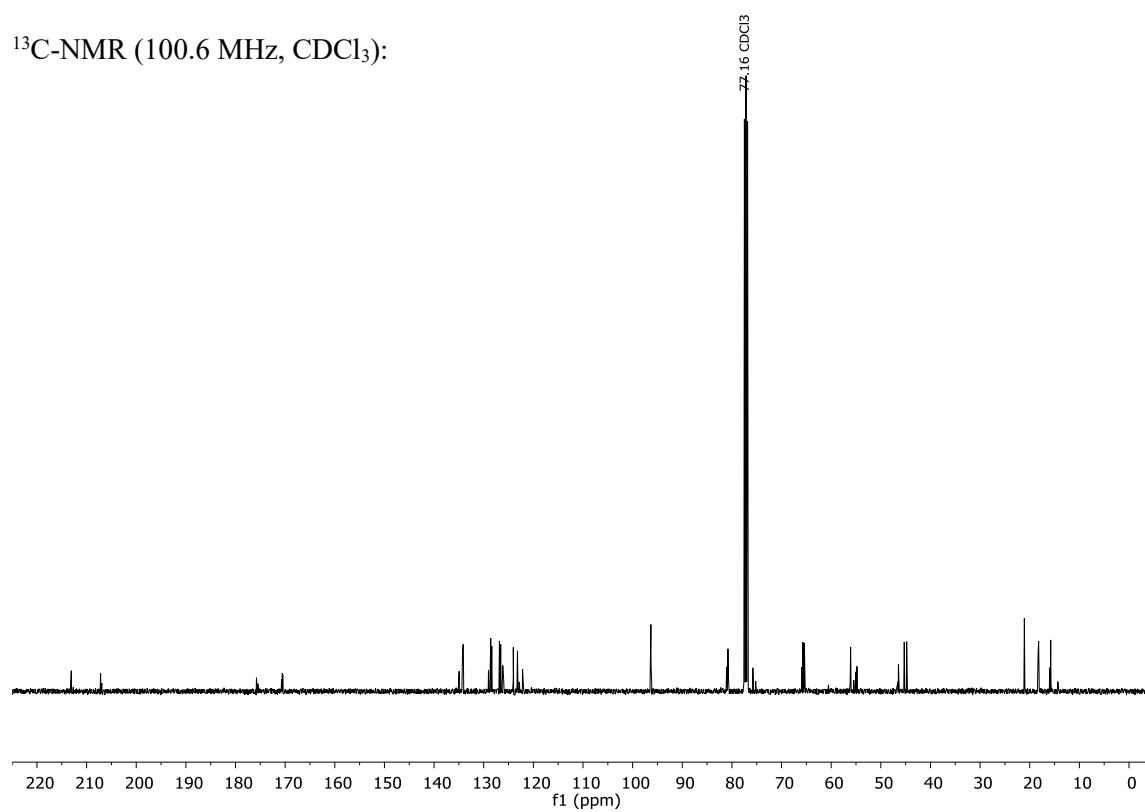


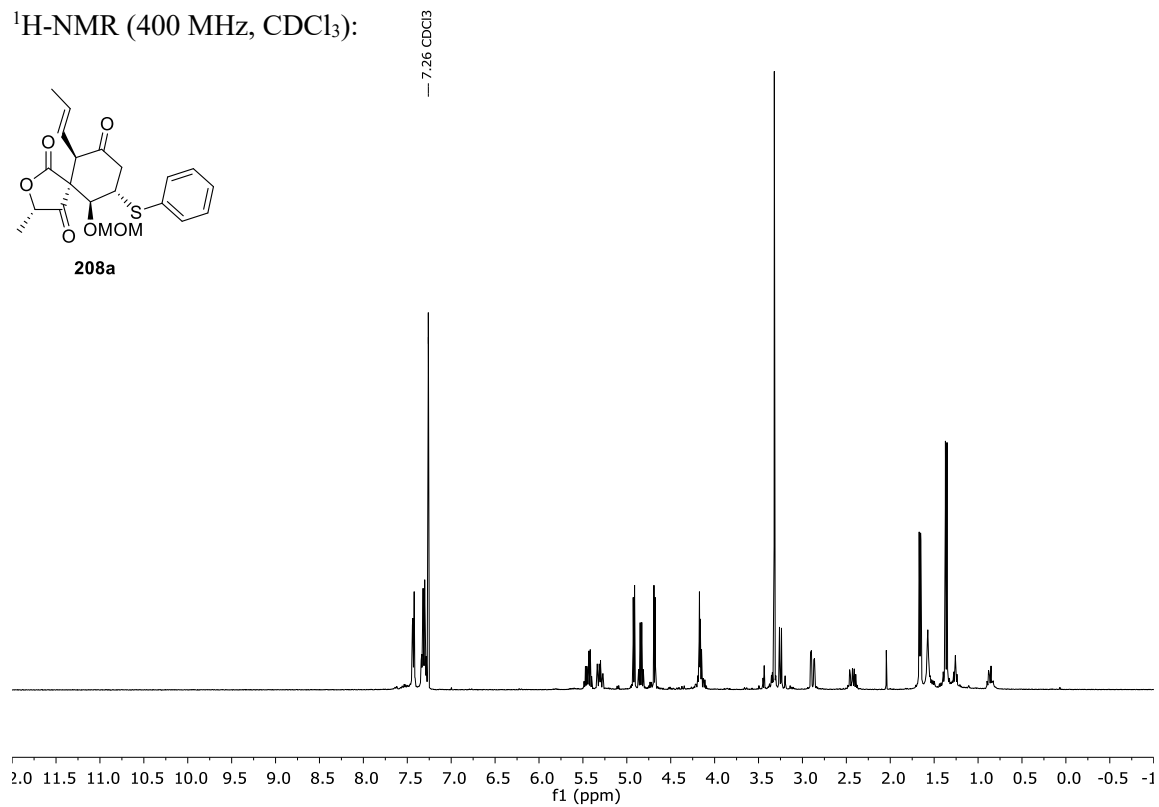
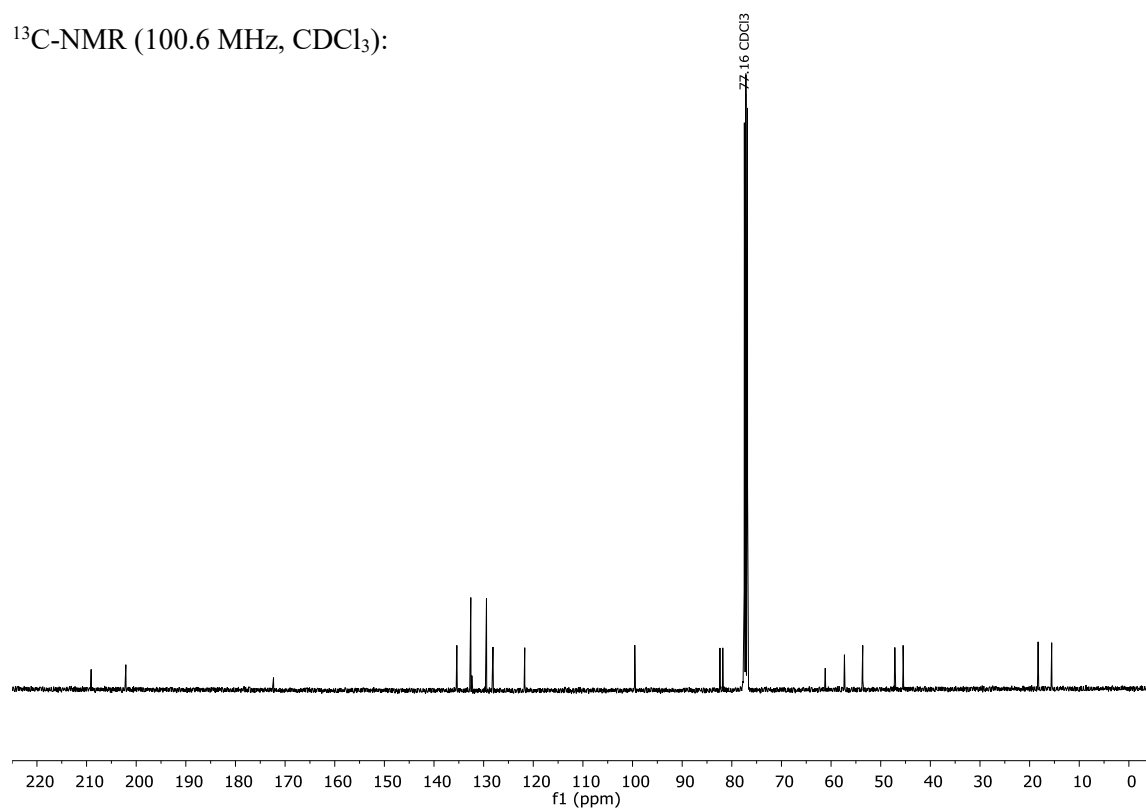
**(2*S*,5*S*)-9-Acetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-1,4-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1,4-dion (196)**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



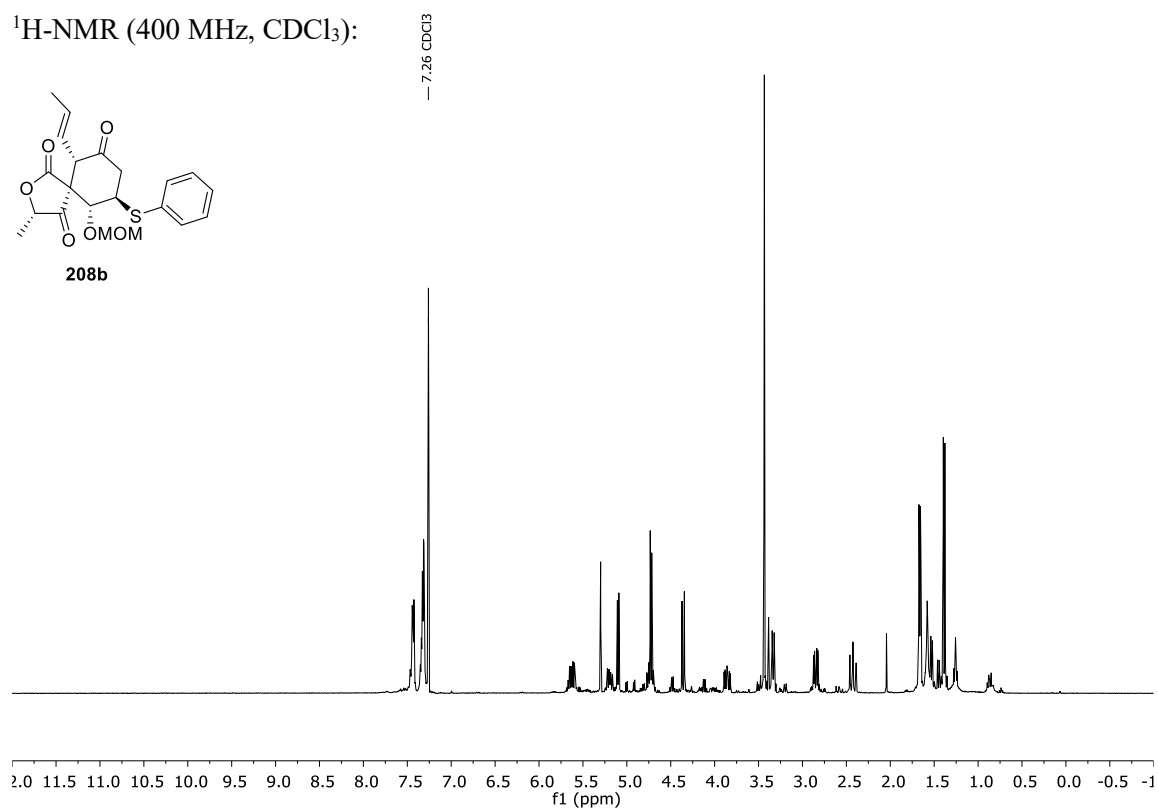
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



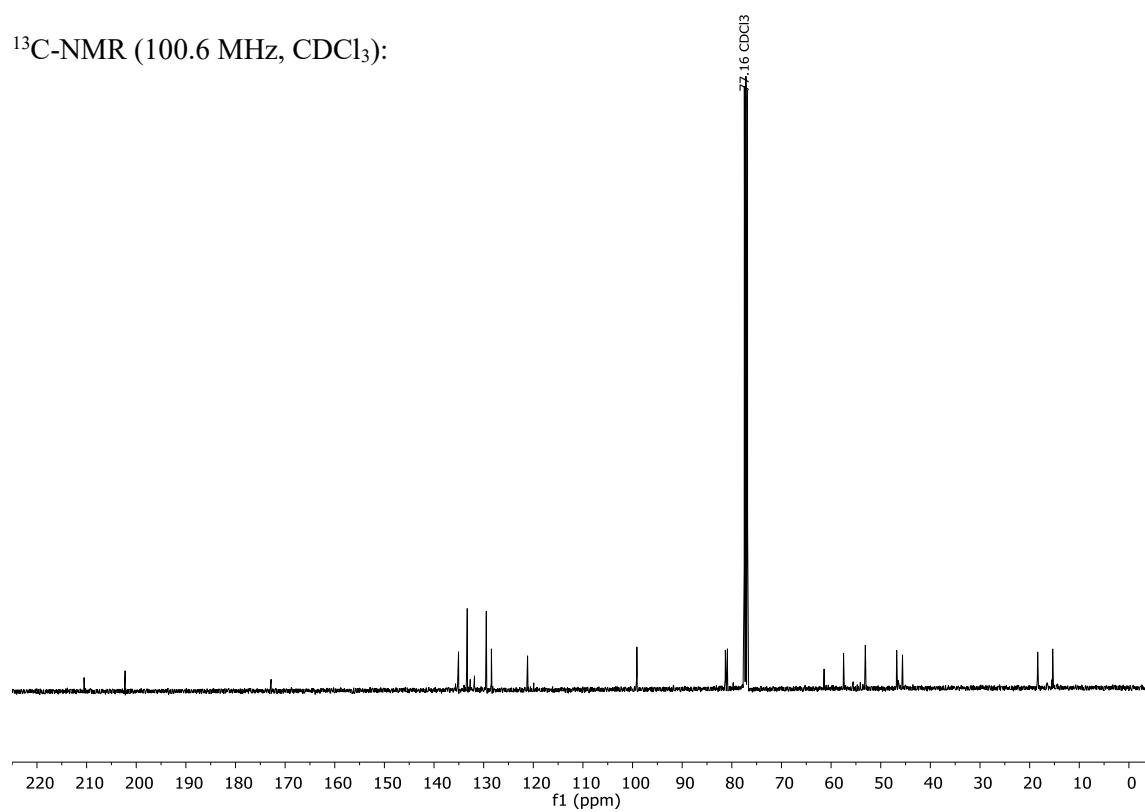
**(2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,10*R*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion (208a)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

**(2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,10*S*)-6-(Methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylthio)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4,9-trion (208b)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

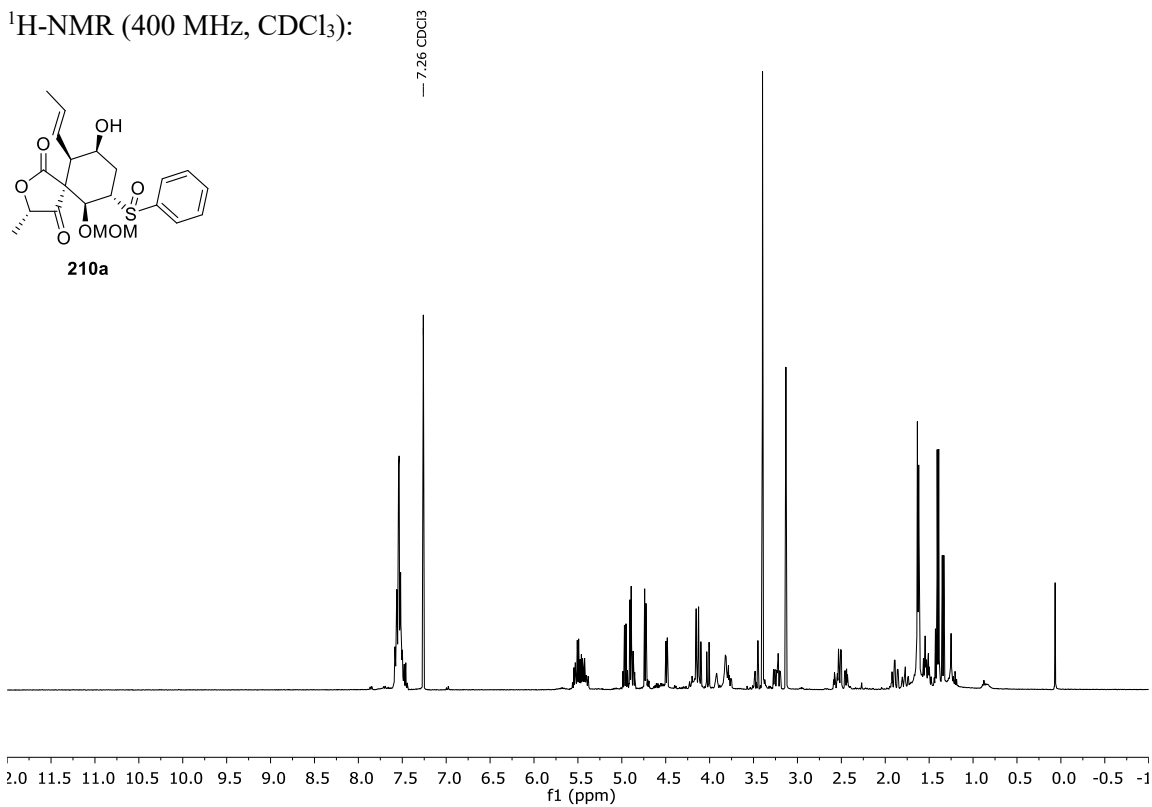


<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

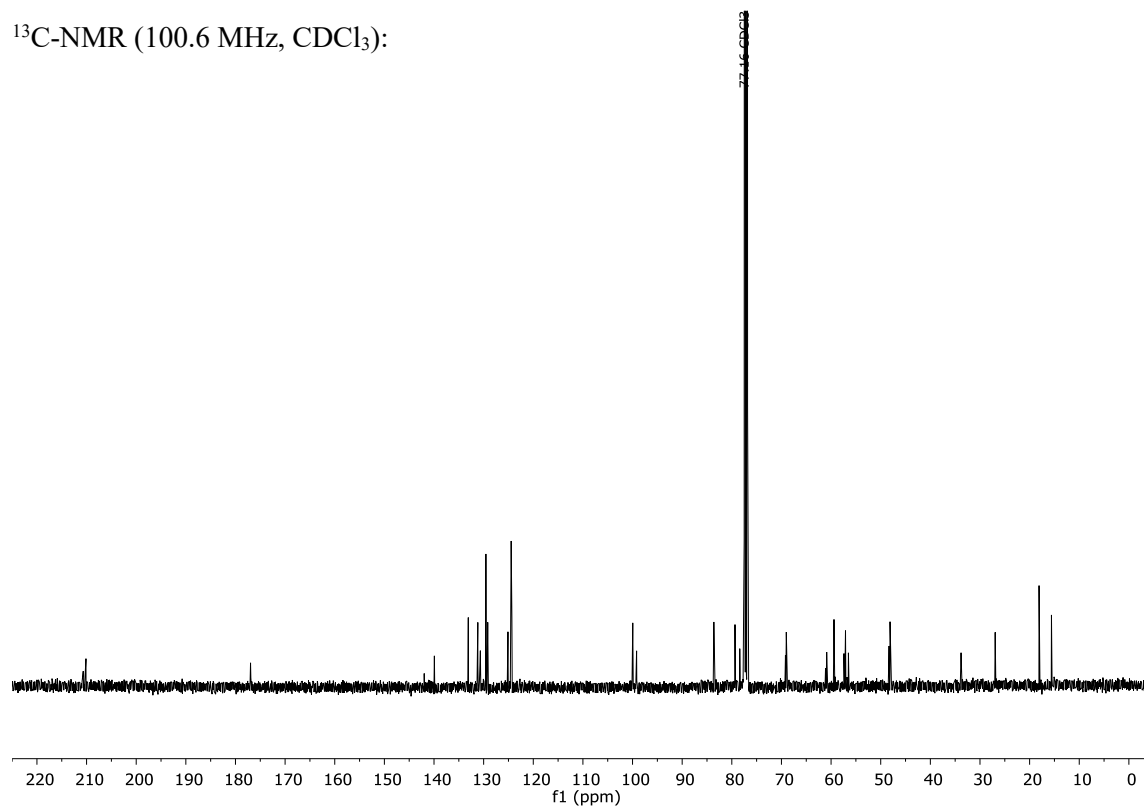


**(2*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (210a)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

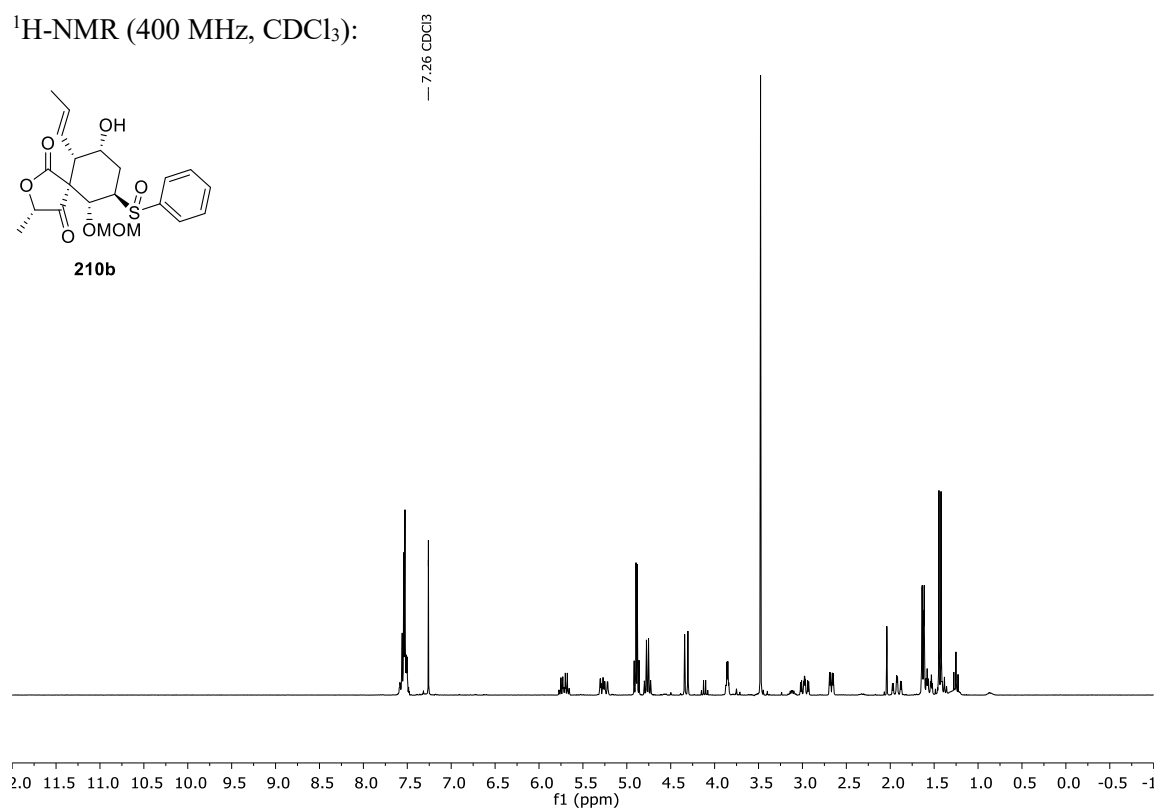


<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

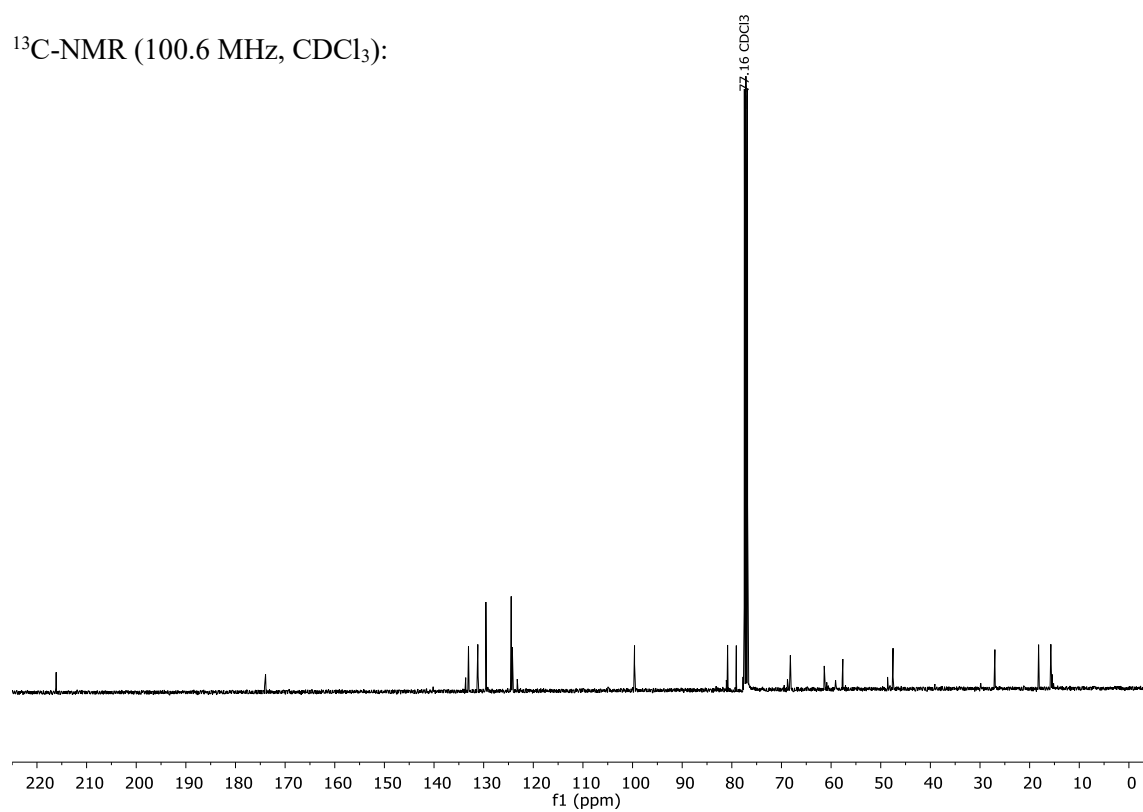


**(2*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-((*S*)-phenylsulfinyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (210b)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

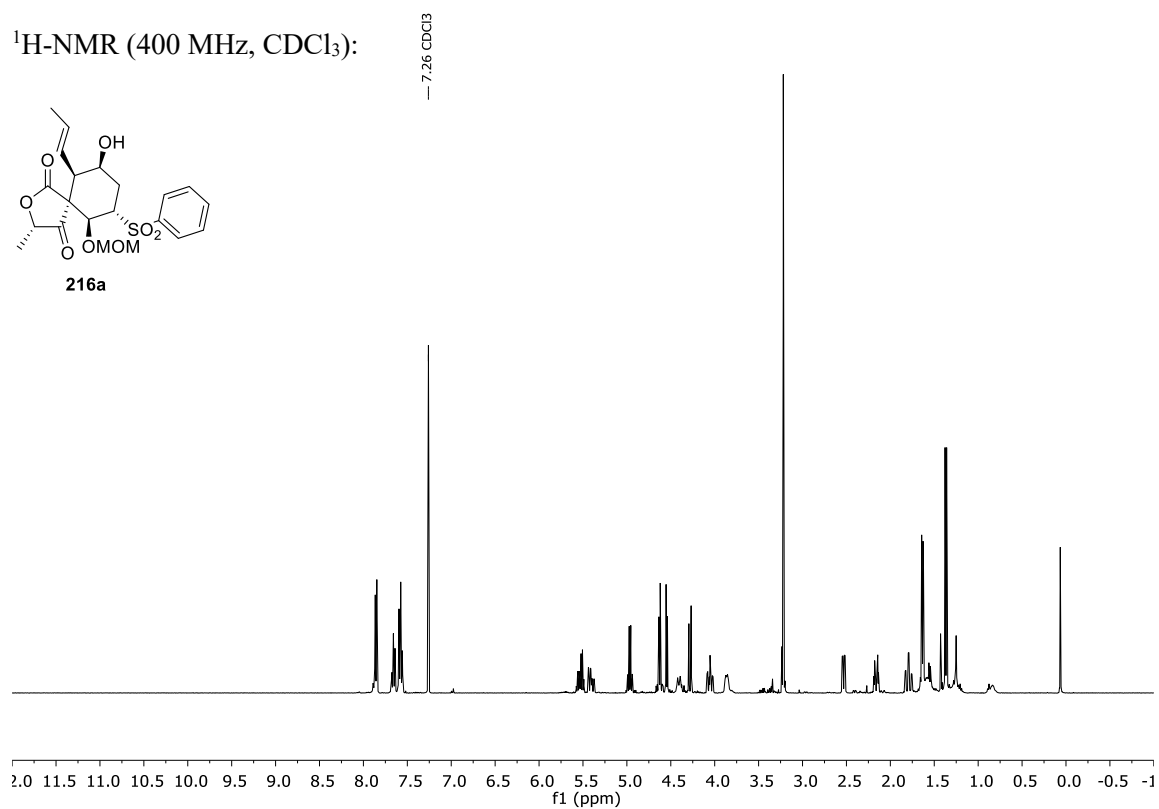


<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

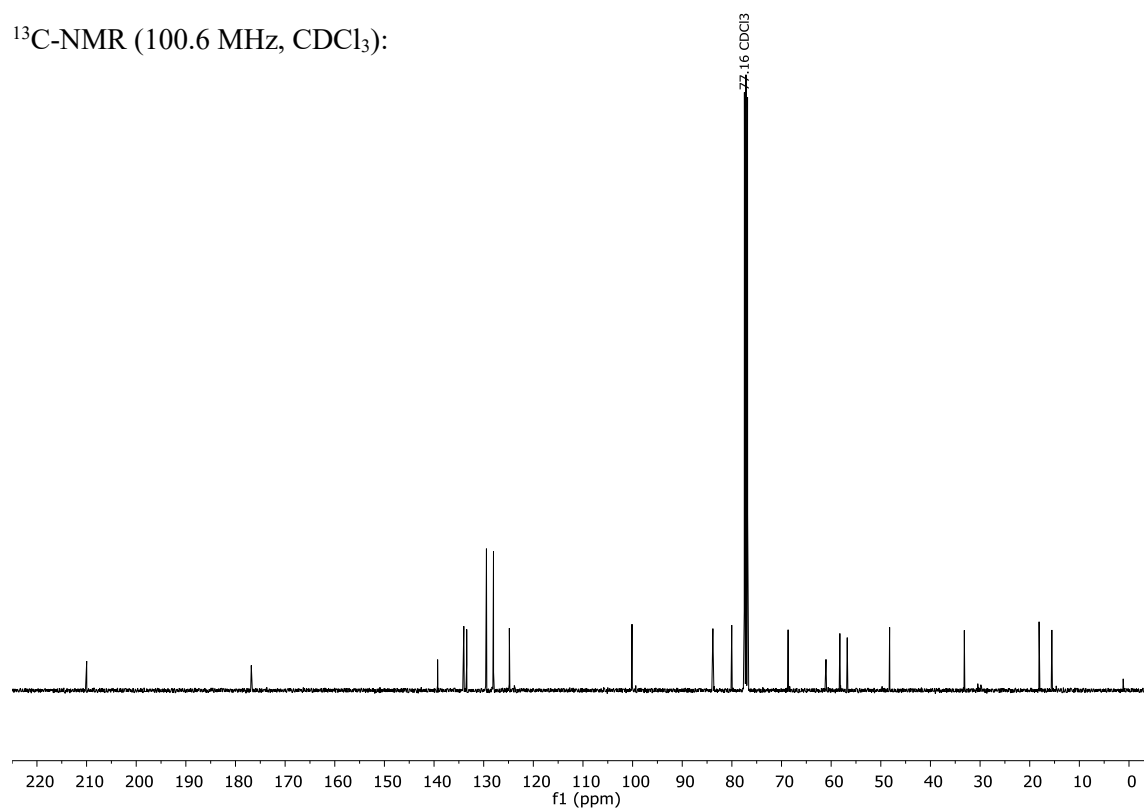


**(3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (216a)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

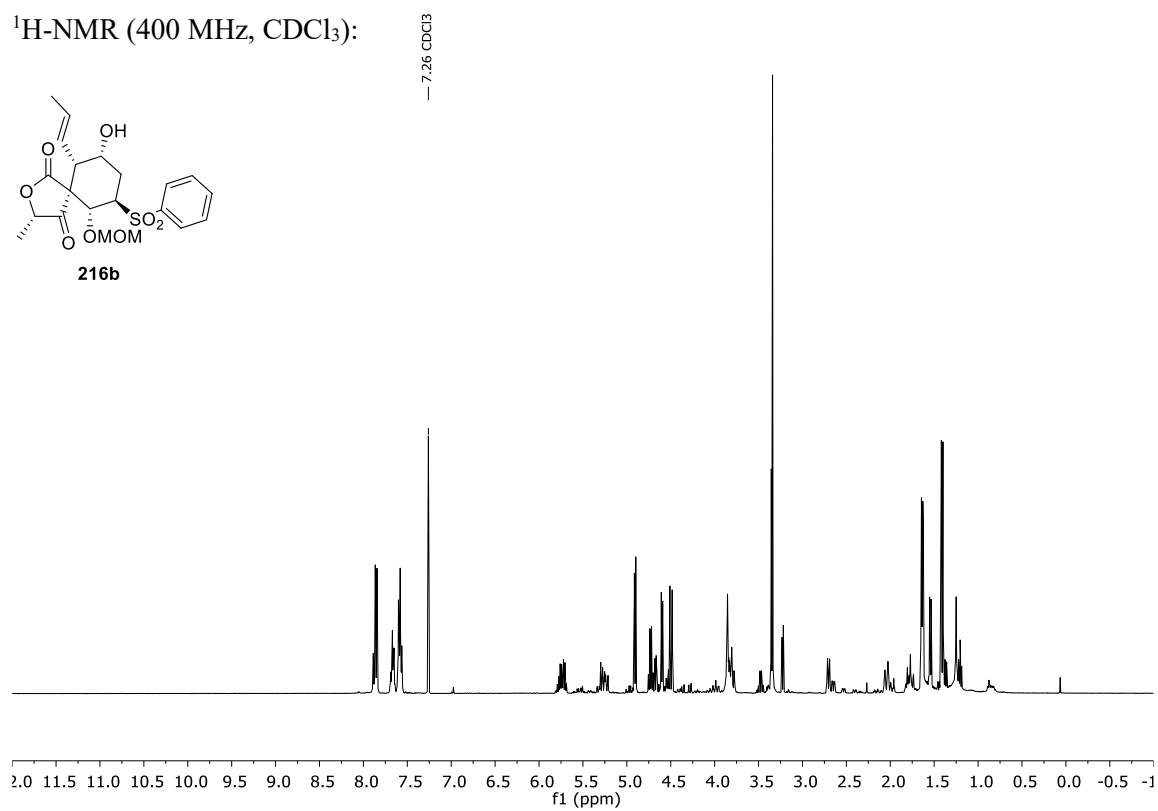


<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

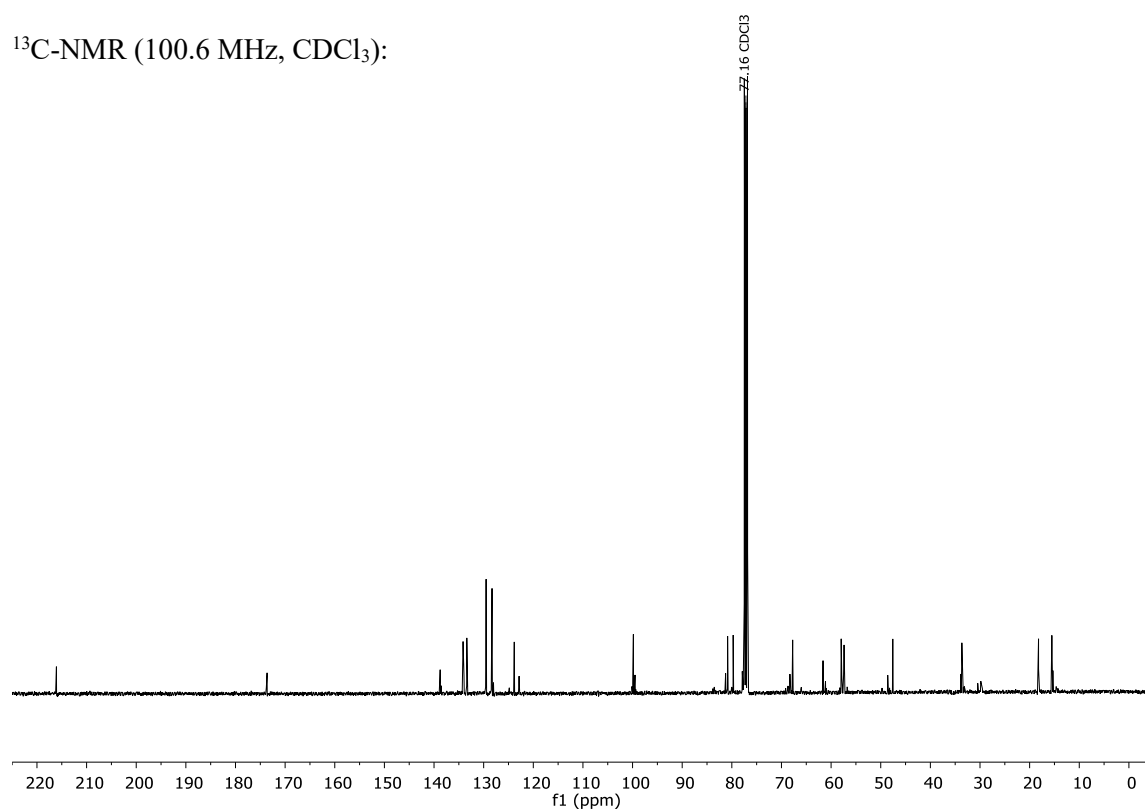


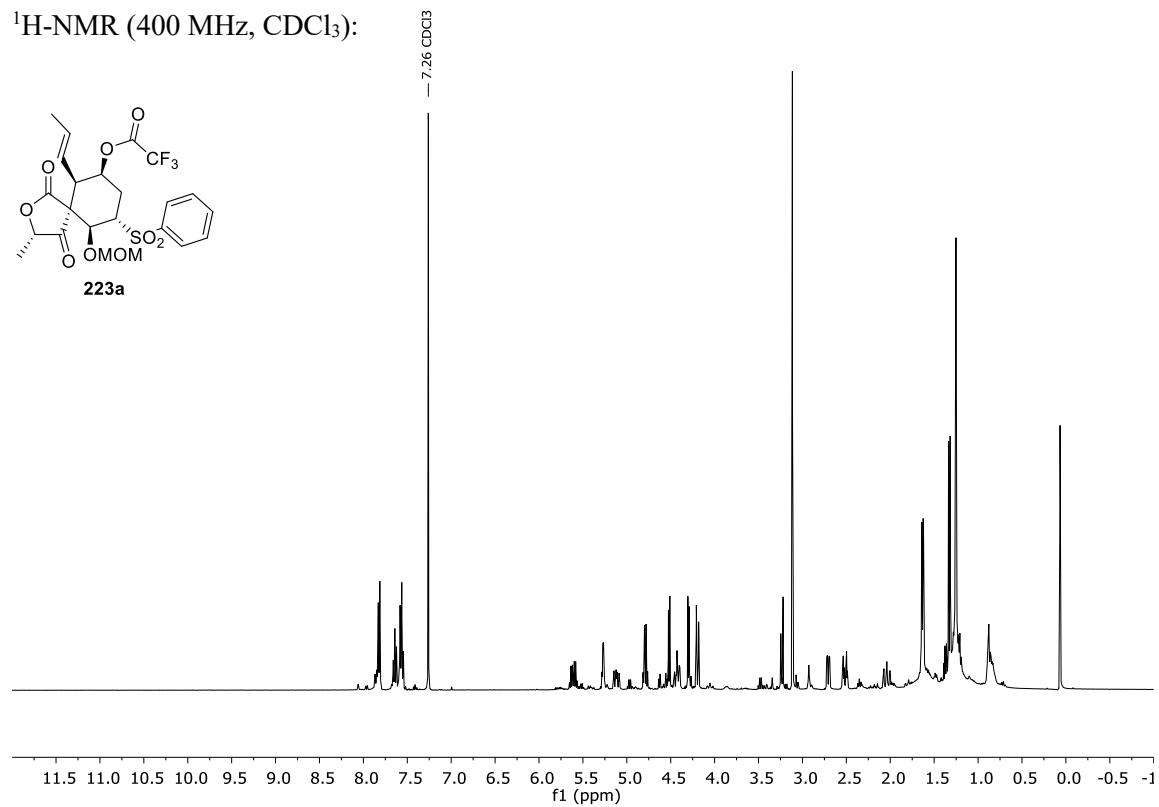
**(3*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*S*)-9-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (216b)**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



**((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-Trifluoroacetoxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-(phenylsulfonyl)-10-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3-oxaspiro[4.5]decan-1,4-dion (223a)**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):