



**Synthese von optisch aktiven  
Tetronsäurederivaten –  
Schlüsselbausteine für eine  
Oxaspirodion - Totalsynthese**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

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

Marion Düsing

geb. in Thuine

Mainz, 2011

Dekan:

1. Berichtserstatter:

2. Berichtserstatter:

Tag der Promotion: 25.05.2011

Tag der mündlichen Prüfung:

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2007 bis April 2011 an der Johannes Gutenberg Universität-Mainz angefertigt.

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Naturstoffe</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>Tetronsäuren</b>	<b>4</b>
2.1.1	Die Struktur und Vertreter von Tetronsäuren	4
2.1.2	Synthesen von Tetronsäuren	6
2.1.2.1	Synthese von Tetronsäure durch Dieckmann-Cyclisierung	6
2.1.2.2	Synthese von Tetronaten durch Phosphoryliden	8
2.1.2.3	Synthese von Tetronsäuren durch Reformatsky Reagenzien	9
2.1.2.4	Synthese von Tetronsäuren aus Ketonen und Aldehyden	9
2.1.2.5	Synthese von Tetronsäuren aus $\chi$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern	10
<b>2.2</b>	<b>Tetramsäuren</b>	<b>11</b>
2.2.1	Struktur und Vertreter von Tetramsäuren	11
2.2.2	Synthesen von Tetramsäuren	13
2.2.2.1	Dieckmann-Cyclisierung	14
2.2.2.2	Lacey-Dieckmann-Cyclisierung	15
2.2.2.3	Reutericyclin	15
2.3	Synthese der $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Tetronsäure	17
2.3.1	Knoevenagel-Kondensation	17
2.3.2	Mannich-Reaktion	19
2.4	Spiroverbindungen	21

<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Eigenschaften und Struktur von Oxaspirodion</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>Retrosynthese</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Synthese der in 3-Position substituierten Tetronsäuren</b>	<b>31</b>
4.1.1	Aufbau der Alkyliden-Einheit durch Triflate	36
4.1.2	Synthese der Enamine	37
4.1.3	Darstellung von Tetronsäuren durch Reformatzky-Reaktion	37
<b>4.2</b>	<b>Synthese der unsubstituierten Tetronsäure-Derivate</b>	<b>39</b>
4.2.1	Durch Cyclisierung von $\alpha$ -Acetoxy-Estern	39
4.2.2	Claisen-Kondensation	40
<b>4.3</b>	<b>Versuche zur Synthese von <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, ungesättigten Tetronsäure durch Kondensation (Darstellung von Methylene <math>\beta</math>-Ketoestern)</b>	<b>42</b>
4.3.1	Einführung der Doppelbindung durch Aldol-Reaktion	42
4.3.2	Einführung der Doppelbindung durch Knoevenagel-Reaktion	43
4.3.3	Einführung der Doppelbindung durch Mannich-Base	48
4.3.4	Nicht-katalysierte Kondensation in Wasser als Lösungsmittel	49
4.3.5	Kondensation durch Natrium in Methanol	50
<b>4.4</b>	<b>Versuch zum intermolekularen Aufbau des Spirozentriums</b>	<b>51</b>
4.4.1	Reaktionen der Tetronsäure mit Glutaraldehyd	51
4.4.2	Reaktionen der Tetronsäure mit Heptensäureethylester und mit Nonadiensäurediethylester	52

4.5	<i>O</i> -Allylierung der Tetronsäure	54
4.6	Einführung der Doppelbindung vor Ringschluss durch Domino-Wittig-Claisen-Reaktion	54
4.7	Einführung der Doppelbindung vor Ringschluss durch Phenylselenylether	57
4.8	Synthese von Tetramsäuren	58
5	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
5.1	Aufbau des Tetronsäure-Grundgerüsts – Synthese der in 3-Position substituierten Tetronsäuren	61
5.2	Aufbau des Tetronsäure-Grundgerüsts – Synthese der in 3-Position unsubstituierten Tetronsäuren	65
5.3	Versuche zum intermolekularen Aufbau des Spirozentriums	67
5.4	Einführung der Doppelbindung vor dem Lacton-Ringschluss	69
5.5	Tetramsäuren	70
6	<b>Ausblick</b>	<b>73</b>
7	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>78</b>
7.1	Analytik	78



7.1.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie	78
7.1.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektroskopie	78
7.1.3	IR-Spektroskopie	79
7.1.4	Massenspektrometrie	79
7.1.5	Polarimetrie	79
7.1.6	Elementaranalyse	80
7.1.7	Schmelzpunkte	80
<b>7.2</b>	<b>Chromatographische Verfahren</b>	<b>80</b>
7.2.1	Dünnschichtchromatographie	80
7.2.2	Säulenchromatographie	81
<b>7.3</b>	<b>Präparative Verfahren und Reagenzien</b>	<b>81</b>
7.3.1	Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien	81
7.3.2	Verwendete Reagenzien	82
7.3.3	Präparative Methoden	82
<b>7.4</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>83</b>
<b>7.5</b>	<b>Synthesen zur Darstellung der <math>\beta</math>-Ketoester</b>	<b>85</b>
7.5.1	Darstellung von 6-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on 112	85
7.5.2	Darstellung von 6-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on 113	86
7.5.3	Darstellung von 6-(2-hydroxypentyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on 114	87
7.5.4	Darstellung von 6-(2-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on 115	88
7.5.5	Darstellung von 6-(2-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on 116	89

7.5.6	Darstellung von 6-(2-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-pentyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on	90 117
7.5.7	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-oxy-propion-säureethylester	91 120
7.5.8	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-6-oxy-methylheptyl]-propionsäureethylester	92 121
7.5.9	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-octyl]-oxypropionsäureethylester	93 122
7.5.10	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-oxy-propionsäuremethylester	95 123
7.5.11	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-6-oxy-methylheptyl]-propionsäuremethylester	96 124
7.5.12	Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-octyl]-oxo-propionsäuremethylester	97 125
7.5.13	Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxyhexyl)-oxy-propionsäure-ethylester	98 126
7.5.14	Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxy-6-methylheptyl)-oxy-propion-säureethylester	99 127
7.5.15	Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxyoctyl)-oxy-propionsäure-methylester	100 128
7.5.16	Darstellung von (S)- 2-(Acetoacetyloxy)-propionsäureethylester	102 138
7.5.17	Darstellung von (S)- 2-(Acetoacetyloxy)-propionsäure-methylester	103 139
7.5.18	Darstellung von (S)- 3-(Acetoacetyloxy)-bersteinsäure-dimethylester	104 142
<b>7.6</b>	<b>Darstellung der in 3-Position substituierten Tetronsäuren</b>	<b>105</b>
7.6.1	Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxybutyl)-5-methylfuran-2, 4 (3H, 5H)-dion	105 129

7.6.2	Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxy-4'-methylpentyl)-5-methylfuran-2, 4 (3H, 5H)-dion 130	106
7.6.3	Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxyhexyl)-5-methylfuran-2, 4 (3H, 5H)-dion 131	107
7.6.4	Darstellung von (5S)-3-acetyl-5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion 140	108
7.6.5	Darstellung (5S)- (3-acetyl)-essigsäuremethylesterfuran-2,4(3H, 5H)-dion 143	110
<b>7.7</b>	<b>Darstellung der Kondensationsprodukte</b>	<b>111</b>
7.7.1	Darstellung von (5S)-3-[(trifluoromethylsulfonyloxy)ethyliden]-essigsäure-methylesterfuran-2,4(5H)-dion 147	111
7.7.2	Darstellung von (S)-5-Methyl-3-[1'-(phenylamino)ethyliden]-furan-2,4(5H)-dion 154	112
7.7.3	Darstellung von (S)-5-Methyl-3-[1'-(benzylamino)ethyliden]-furan-2,4-(5H)-dion 155	113
7.7.4	Darstellung (S)-5-Methyl-[1'-(allylamino)ethyliden]furan-2,4-(5H)-dion 156	115
7.7.5	Darstellung von (S)-5-Methyl-[1'-(benzyl(methyl)amino)-ethyliden]furan-2,4-(5H)-dion 157	116
<b>7.8</b>	<b>Reformatzky-Derivate</b>	<b>117</b>
7.8.1	Darstellung von (S)-2-Bromacetyloxypropionsäureethylester 160	117
7.8.2	Darstellung von (S)-2-Bromacetyloxypropionsäuremethylester 161	118
7.8.3	Darstellung von (S)-2-(2'-Brombutyrolyloxy)-propionsäure-ethylester 162	119
7.8.4	Darstellung von (S)-2-(2'-Brombutyrolyloxy)-propionsäure-methylester 163	120

<b>7.9</b>	<b>Darstellung der Acylester</b>	<b>121</b>
7.9.1	Darstellung von (S)-2-Acetyl-propionsäureethylester 166	121
7.9.1	Darstellung von (S)-2-Acetyl-propionsäuremethylester 167	123
7.9.2	Darstellung von (S)- 3-Acetyl-bersteinsäuredimethylester 169	124
<b>7.10</b>	<b>Darstellung der in 3-Position unsubstituierten Tetronsäuren</b>	<b>125</b>
7.10.1	Darstellung von (S)-5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion 168	125
7.10.2	Darstellung von (5S)-Methoxycarbonalmethylen-furan-2,4 (3H, 5H)-dion 170	126
7.10.3	Darstellung von Benzyltrichloracetimidat (Bundles Reagenz) 171	128
7.10.4	Darstellung von (S)-2-benzyloxy propionsäureethylester 172	129
7.10.5	Darstellung von (S) 2-Benzyloxy-valeriansäure- <i>tert</i> butylester 173	130
<b>7.11</b>	<b>Synthesen der Kupplungsbausteine</b>	<b>131</b>
7.11.1	Darstellung von 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol 192	131
7.11.2	Darstellung von 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd 186	132
7.11.3	Darstellung von Glutardialdehyd 199	133
7.11.4	Darstellung von 2-Oxo-hepten-2-säureethylester 202	134
7.11.5	Darstellung von (2E,7E)-Nonadien-2,7-disäurediethylester 203	135
<b>7.12</b>	<b>Kondensationsprodukte</b>	<b>136</b>
7.12.1	Darstellung von von (S)- 2 [2' (Isobutyliden)-3' oxobutyrolyloxy]-propionsäureethylester 185	136
7.12.2	Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(pentan-1,1-diyliden)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)dion) 187	138
7.12.3	Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(2-methylpropan-1,1-diyl)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion) 188	139

7.12.4	Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(phenylmethylen)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion 189	140
7.12.5	Darstellung von (S)-3-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylen)-5-methyl-furan-2,4(3H,5H)-dion 190	142
<b>7.13</b>	<b>Intramolekulare Reaktionen zur Einführung der Doppelbindung</b>	<b>143</b>
7.13.1	Darstellung von (5S)-Methyl-3-(Cyclohexenylameisensäureethylester)-furan-2,4 (3H, 5H)-dion 205	143
7.13.2	Darstellung von (5S)-Methyl-3-(Cyclohexenyl-2-(ameisensäureethylester)-3-essigsäureethylester)-furan-2,4 (3H, 5H)-dion 207	145
7.13.3	Darstellung von (S)-4-(Allyloxy)-5-methylfuran-2(5H)-on 209	146
7.13.4	Darstellung von 1-Brom Essigsäuremethylester 212	148
7.13.5	Darstellung von Methoxycarbonalmethylentriphenylphosphoran 213	149
7.13.6	Darstellung von Ketenylidetriphenylphosphoran 19	150
7.13.7	Darstellung von 3-Hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-4-oxobutansäure 219	151
7.13.8	Darstellung von 1-(3-methylbut-2-enyl) 4-(2-(trimethylsilyl)ethyl)-2-hydroxysuccinat 220	152
7.13.9	Darstellung von (S)-4-[(3'-methylbut-2'-enyloxy)-5-((trimethylsilyl)ethyl)-oxycarbonylmethylen]]furan-3-(3H,5H)on 222	153
7.13.10	Darstellung (S)-3-[(1'2'-dimethyl-propyliden)-5-((trimethylsilyl)ethyl)-oxycarbonylmethylen]]furan-3,5 (5H)-dion 223	155
<b>7.14</b>	<b>Einführung der Doppelbindung vor Ringschluß</b>	<b>156</b>
7.14.1	Darstellung von Ethyl 2-(phenylselenenyl)valerat 225	156
7.14.2	Darstellung von 2-Pentensäure-2-(1'-hydroxy-pent-2'-enyl)-ethylester 227	157

7.14.3	Darstellung von 2-Pentensäure-2-(1'-hydroxyallyl)-ethylester 227a	159
7.14.4	Darstellung von 2-(1'-hydroxy-2'-pentenyl)-2-penten-säure 228	160
7.14.5	Darstellung von 2-(1'-hydroxyallyl)-2-penten-säure 228a	161
7.14.6	Darstellung von (5R)-4-Hydroxy-5-(1-iodpropyl)-3-propylidendihydrofuran-2-on 229	162
<b>7.15</b>	<b>Darstellung von Tetramsäuren</b>	<b>163</b>
7.15.1	Darstellung von (D)-Benzylleucinat 232	163
7.15.2	Darstellung von (D)-Methyllleucinat 234	165
7.15.3	Darstellung von (S)-4-(Benzyloxy)-5-isobutyl-1H-pyrrol-2(5H)-on 231	166
7.15.4	Darstellung von (R)-4-Methyl-2-(3-oxobutanamidoyl)-valeriansäuremethylester 235	167
7.15.5	Darstellung von (5S)-3-Acetyl-5-isobutylpyrrolidin-2,4-(3H,5H)-dion 236	168
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>170</b>
<b>8.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>170</b>
<b>9</b>	<b>Literatur</b>	<b>172</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>179</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Naturstoffe

Die moderne Wirkstoffforschung stellt ein weites und abwechslungsreiches Forschungsgebiet dar. Sie umschließt Wissenschaft, Technologie und Kunst. Die Naturstoffchemie versucht bewährte Konzepte und Prinzipien der Natur zu identifizieren und zu vereinfachen, um sie für ihre Zwecke zugänglich zu machen.

Mit der raschen Entwicklung der organischen Chemie wurden unzählige Verbindungen aus Pflanzen, Bakterien und Pilzen isoliert, charakterisiert und auf ihren medizinischen Nutzen hin untersucht. Von den heute bekannten 250.000 Pflanzenarten auf der Erde sind weniger als 10% hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung untersucht worden.<sup>[1]</sup> Daher besteht nach wie vor der Bedarf, Pflanzenarten nach neuen Leitstrukturen zu durchsuchen.

Aber nicht nur das Pflanzenreich stellt eine natürliche Quelle für Arzneimittel dar, sondern auch die Mikroorganismen. So gelang mit der Entdeckung des Penicillins<sup>[2,3]</sup> vor über 80 Jahren ein wichtiger Schritt bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Es gab bis zu diesem Zeitpunkt kein bekanntes Naturheilmittel gegen bakterielle Infekte und damit auch keinen Ansatzpunkt für die Isolierung eines Wirkstoffes. Erst als der schottische Physiker und Mikrobiologe *A. Flemming* die Empfindlichkeit von Staphylokokken-Stämme gegenüber verschiedenen Substanzen testete, entdeckte er, dass das Wachstum der Bakterien durch einen durch Zufall in die Petrischale gelangten Pilz (*Penicillium notatum*) inhibiert wurden. Dies war die Entdeckung des Penicillins. Dieser Erfolg brachte die Naturwissenschaftler dazu, die Suche nach neuen Wirkstoffen zu intensivieren und auf das Reich der Mikroorganismen auszuweiten. Ähnlich wie bei den Pflanzen sind auch bei diesen bisher weniger als 10% der bekannten Arten und Stämme kultiviert und untersucht worden.

Die Anfänge der Wirkstoffforschung sind geprägt vom glücklichen Zufall, denn in aller Regel fehlten detaillierte Kenntnisse über das untersuchte biologische System. So ist es nicht verwunderlich, dass die Arbeitshypothesen oft falsch waren und die Ergebnisse von den Erwartungen abwichen. Heute ist der Zufall etwas mehr in den Hintergrund gerückt und hat einem geradlinigen Weg zum Arzneimittel Platz gemacht.<sup>[4]</sup>

Auf der Suche nach einem neuen Wirkstoff werden oft die Extrakte aus Pflanzen, Pilzen und Tieren auf ihre Inhaltsstoffe untersucht. Erweist sich eine Substanz als biologisch aktiv, kann diese als Leitstruktur für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs dienen.

Eine wichtige Strategie in der Pharmaforschung zur Entwicklung neuer Medikamente ist es, anhand von Leitstrukturen aus dem Naturstoffpool oder bekannter Wirkstoffe nach Substanzen mit ähnlicher biologischer Wirkung zu suchen.<sup>[5,6]</sup> Die Verbindung sollte das Potential zu einem neuen Arzneimittel aufweisen d. h. ihre Aktivität muss auf einer spezifischen Bindung an ein Zielprotein beruhen und nicht etwa auf einer relativ unselektiven Reaktion. Sie sollte mit vertretbarem Aufwand synthetisch zugänglich und auch veränderbar sein, so dass ihre strukturelle Optimierung möglich ist. Von besonderem Interesse sind Leitstrukturen, die chemisch völlig neu sind oder im untersuchten Arbeitsgebiet als Wirkstoff bisher nicht bekannt sind. Alle großen Pharmafirmen suchen daher mit hohem Aufwand nach neuen Leitstrukturen. Zu diesem Zweck werden firmeneigene Substanzbibliotheken systematisch auf interessante pharmakologische Effekte untersucht. Dieses Massenscreening führt zu einer Fülle potentieller neuer Leitstrukturen.

Neben den Informationen zu einem aktiven Wirkstoff werden in aller Regel wichtige Informationen zu den Mechanismen erhalten, die für Reaktionen und Metabolismus von großer Bedeutung sind. Wenn dies verstanden wurde, können gezielt Variationen am Naturstoff durchgeführt werden, in der Hoffnung eine Diversität an Strukturen zu erhalten.

Die kombinatorische Chemie ist hierbei ein wirksames Instrument, um wertvolle Informationen zu Leitstrukturen zu erhalten. Entgegen der traditionellen Vorgehensweise, jeweils nur eine einzelne, wohldefinierte Struktur herzustellen, geht es um die gleichzeitige Darstellung einer Vielzahl von chemisch ähnlichen Verbindungen, die in Form einer Substanzbibliothek erhalten werden. Hierbei müssen aber sowohl bei der Variation als auch bei der Selektivität optimierte Kompromisse bezüglich aller Stoffeigenschaften gefunden werden. Das Zielprotein lässt zwar einige Variationen bezüglich des Grundgerüsts des Wirkstoffes zu. Zum anderen aber können auch nur kleine Änderungen in der Struktur zu Selektivitätsverlust führen oder gar die Wirksamkeit ganz aufheben.<sup>[7]</sup>



Da die Isolierung von Wirkstoffen nur in geringen Mengen erfolgen kann, ist es Aufgabe des Synthesechemikers, einen synthetischen Zugang zu diesen Verbindungen zu finden, um ihn bei Bedarf in ausreichenden Mengen herstellen zu können.

So werden Verbindungen erhalten, die verbesserte pharmakologische Eigenschaften besitzen. Es gilt daher effiziente Synthesesequenzen zu entwickeln, die aber eine gewisse Flexibilität besitzen, um verschiedenartige Derivate des Naturstoffs zu synthetisieren. Daraus werden dann wertvolle Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen erhalten, die im Idealfall später die Basis für ein wirksames Medikament darstellen.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Tetronsäuren

#### 2.1.1 Die Struktur und Vertreter von Tetronsäuren

Tetronsäuren (**1** und **2**) stellen eine bedeutende Klasse der Naturstoffe dar. So finden sie sich immer wieder als Grundbaustein in neuen Substanzen mit hochinteressantem biologischen Eigenschaften. Ihr Wirkspektrum erstreckt sich von antibiotischen, antiviralen über antiulcerativen und myotoxischen bis hin zu zytotoxischen Eigenschaften.<sup>[8,9]</sup>

Tetronsäuren bilden eine Unterklasse der  $\beta$ -Hydroxybutenoide.<sup>[10]</sup> Ihre allgemeine Struktur ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

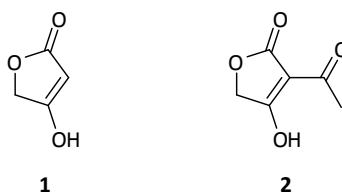


Abbildung 2.1: Struktur der freien und der Acyl-Tetronäure

Sie sind Heterocyclen mit einem 4-Hydroxyfuran(5H)-2-on-System. Sie existieren hauptsächlich in Form der vinylogenen Carbonsäuren. Nicht enolisierbare Derivate, in der Regel die in  $\alpha$ -Position disubstituierten Tetronsäuren, werden nicht dazu gezählt, da sie meist andere Eigenschaften besitzen. So besitzen sie keine sauren Eigenschaften und sind leicht durch Hydrolyse zu öffnen.<sup>[11]</sup>

Die 3,5-disubstituierten Tetronsäure-Derivate gelten als potentielle Kandidaten für neue Pharmazeutika. Aufgrund ihrer komplexen Strukturen besitzen vor allem die 3-Acyltetronsäuren **2** ein sehr breites Wirkungsspektrum und bieten ein interessantes Betätigungsfeld für den organischen Naturstoffchemiker.

3-Acyltetronsäuren existieren in Form mehrerer Tautomere.<sup>[12]</sup> Die beiden internen Tautomerenpaare (**2a/2b**) und (**2c/2d**) stehen über Wasserstoffbrückenbindungen in einem schnellen Austausch. Der Übergang der externen Tautomerenpaare (**2a/2b** und **2c/2d**) dagegen steht in einem langsamen Austausch, da sie erst durch Rotation der Acylseitenkette ineinander überführt werden können.

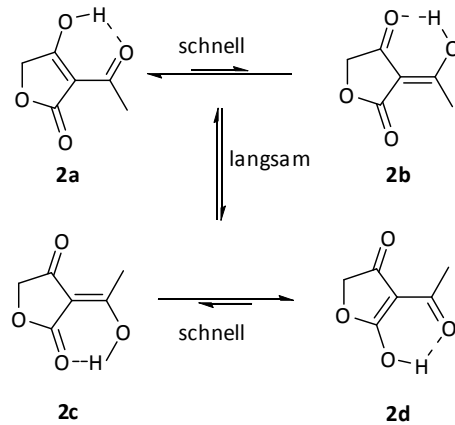


Abb. 2.2: Tautomere der Tetronsäure

Der bekannteste Vertreter dieser Klasse ist (L)-Ascorbinsäure (**3**),<sup>[13]</sup> die mit der Nahrung aufgenommen werden muss, da sie der Körper nicht selbst herstellen kann.

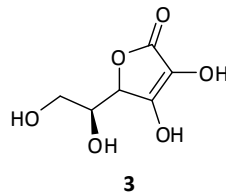


Abb. 2.3: Struktur von Vitamin C

Eine Gruppe komplexer Tetronsäurederivate wurde in Flechten gefunden. Die beiden bedeutendsten Vertreter sind Vulpinsäure (**4**) und Pulvinsäure (**5**).

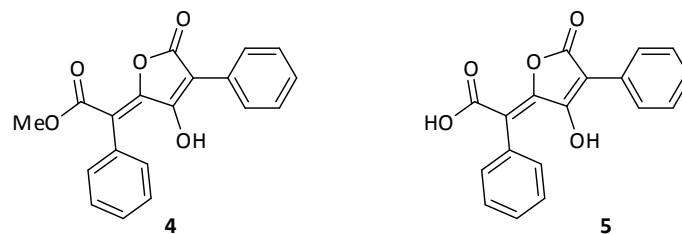
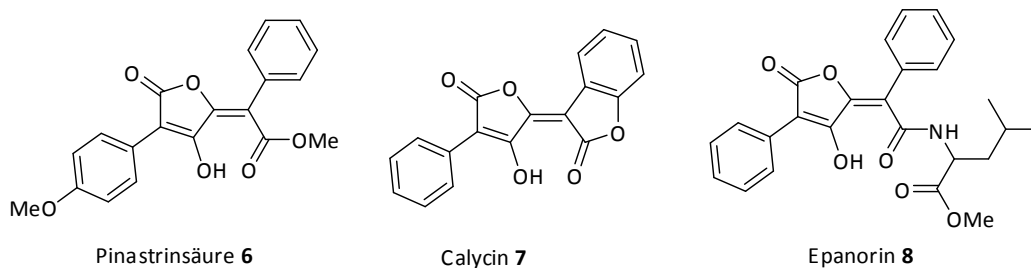


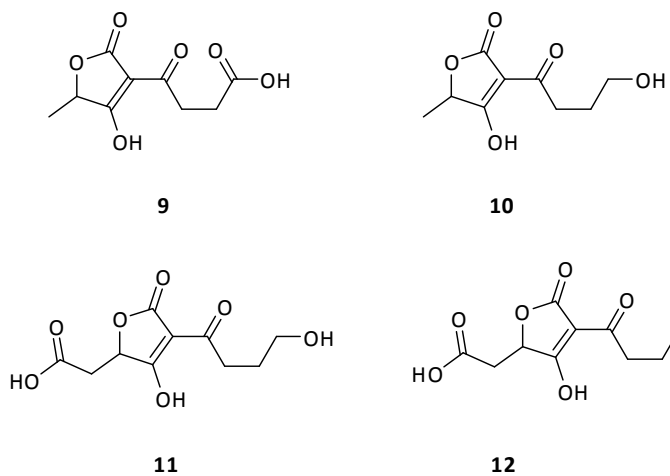
Abb. 2.4: Struktur von Vulpin- und Pulvinsäure

Andere Vertreter dieser Gruppe sind Pinastrinsäure (**6**), Calycin (**7**), und Epanorin (**8**).



**Abb. 2.5:** Andere Vertreter komplexer Tetronsäure-Derivate

Oft werden die Derivate der Tetronsäuren auch in metabolischer Form gefunden. *Raistrick et al.* isolierten eine Serie von Tetronsäure-Derivaten wie die Carolinische Säure (**9**), Carolische Säure (**10**), Carlische Säure (**11**) und Carlosische Säure (**12**) aus *Penicillium Charlesii*.<sup>[14]</sup> Untersuchungen zur Biosynthese zeigten, dass **10** und **11** beide als Vorläufer von Penicillansäure eine wichtige Rolle spielen.<sup>[15]</sup>



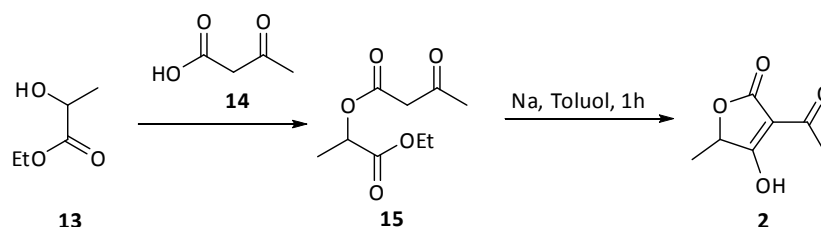
**Abb. 2.6:** Struktur der Tetronsäure-Derivate

## 2.1.2 Synthesen von Tetronsäuren

### 2.1.2.1 Synthese von Tetronsäure durch Dieckmann-Cyclisierung

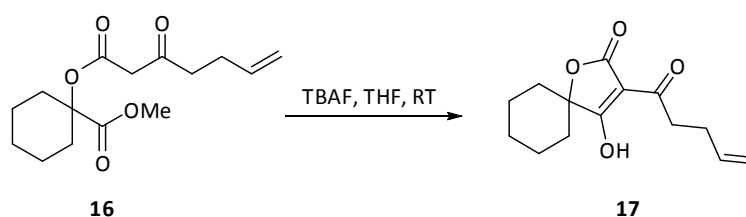
Die basenunterstützte Dieckmann-Cyclisierung von Glycolylacetoacetaten ist eine Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -Acetyltetronsäurederivaten (**2**). Durch die Acylierung von entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyestern **13** mit Acetessigsäure- und Malonsäureester-Derivaten **14** lassen sich eine Vielzahl strukturell diverser Glycolylaceto-acetaten **15** erzeugen. 1954

beschreibt *R. N. Lacey* einen einfachen Zugang zu diesen Derivaten durch eine fast quantitative Cyclisierung mit Natriumalkoxide im alkoholischen Medium.<sup>[16]</sup>



**Abb. 2.7:** Dieckmann-Cyclisierung von Glycolylacetoacetaten

Die Fähigkeit zur Cyclisierung zur Tetronsäure hängt stark von der Existenz von Substituenten in  $\chi$ -Position ab. Im Vergleich zu den unsubstituierte Derivaten, die drastischere Reaktionsbedingungen benötigen, bilden substituierte Glycolylacetoacetate sehr schnell Tetronsäuren. Während bei *Lacey* noch Alkalimetalle zur Dieckmann-Cyclisierung der Acetoacetate verwendet wurden, die den Nachteil bergen, dass sekundäre  $\alpha$ -Hydroxy-Derivate aufgrund der kompetitiven Alkohololyse der Acetoacetat-Einheit niedrige Ausbeuten liefern, beschreibt *S. V. Ley* eine verbesserte Methode mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid (TBAF), die zudem noch den Vorteil bietet, die inhärente Stereochemie des  $\alpha$ -Hydroxyesters nicht zu verändern.<sup>[17]</sup> Diese Methode erlaubt gute Ausbeuten an Tetronsäuren bei Raumtemperatur. Außerdem kann dadurch die potentielle Epimerisierung von anderen Chiralitätszentren unterdrückt werden.



**Abb. 2.8:** Dieckmann-Cyclisierung von Glycolylacetoacetaten

### 2.1.2.2 Synthese von Tetronaten durch Phosphoryliden

Eine Alternative zur Dieckmann-Cyclisierung ist die Darstellung von Tetronaten mit Ketenylidetriphenylphosphoran **19** aus  $\alpha$ -Hydroxyestern. In ihrer Arbeit beschreiben *J. Brennen* und *P. J. Murphy* eine Domino-Addition-Wittig-Reaktion, in der aus stabilisierten  $\chi$ -Acylphosphoniumyliden **20** mit  $\alpha$ -Hydroxylactonen **18** Tetronsäureester **21** dargestellt werden können.<sup>[18]</sup>

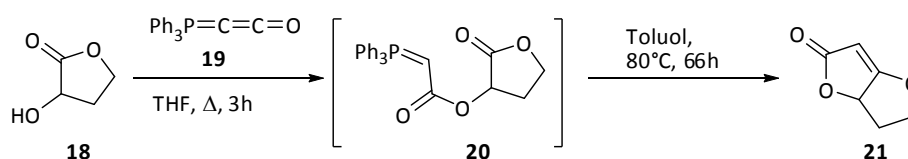


Abb. 2.9: Darstellung eines Tetronsäurederivats **21** durch Yliden

Ketenylidetriphenylphosphoran **19** addiert an die OH-Gruppe über die C-C-Doppelbindung. Die resultierenden Acylylide ergeben dann über eine intramolekulare Ringschluss-Wittig-Alkylierung die gewünschten Tetronsäureester **21**.

In Abbildung 2.10 ist die intramolekulare Wittig-Reaktion von Ketenylidetriphenylphosphoran mit einem  $\alpha$ -Hydroxyester gezeigt.

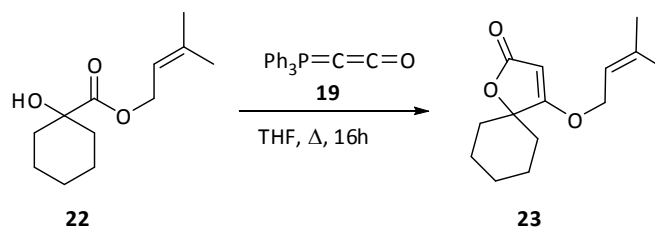


Abb. 2.10: Darstellung eines spiroanellierten Tetronsäurederivats **23** durch Yliden

Liegen Allylester **22** vor, können  $\alpha$ -allyl-substituierte freie Tetronsäuren **23** durch eine Tandem-Wittig-Claisen-Reaktion dargestellt werden. Durch diesen Reaktionsprozess sind sogar  $\gamma$ -spiroanellierte Tetronate zugänglich.<sup>[19]</sup>

### 2.1.2.3 Synthese von Tetronsäuren durch Reformatzky-Reagenzien

*Krepiski* beschreibt in seiner Arbeit die Darstellung von Tetronsäuren durch Reformatzky-Reagenzien. Hierzu erfolgt deren Umsetzung mit Cyanhydrinen **24**, woraufhin die so erhaltenen Intermediate **26** durch Säure-Hydrolyse zu den gewünschten Tetronsäuren **27** umgesetzt werden.<sup>[20]</sup>

Reformatzky-Reagenzien wie Keton **25** sind kommerziell erhältlich oder können auf einfachem Weg hergestellt werden.<sup>[21]</sup>

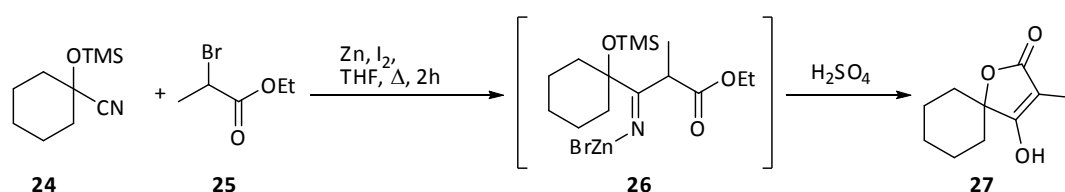


Abb. 2.11: Synthese von Tetronsäure-Derivat **27** durch ein Reformatzky-Reagenz

### 2.1.2.4 Synthese von Tetronsäuren aus Ketonen und Aldehyden

Das Tetronsäure-Derivat **29**, das in 5-Position substituiert ist, liefert die Reaktion eines Cyclohexanpropinesters **28** mit Natriummethanolat.<sup>[22]</sup>

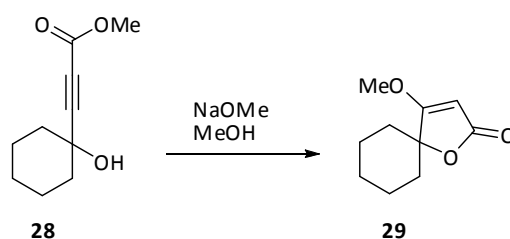


Abb. 2.12: Synthese von Tetronsäure-Derivat **29** durch Propiolate

Dabei wird in einer exothermen Reaktion das  $\beta$ -Methoxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -ethylen- $\gamma$ -lacton erhalten, das eine relativ hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse besitzt. *G. Pattenden* verwendet diese Methode für die Totalsynthese von Alliacolide, um zu einem spiroanellierten Tetronat zu gelangen.<sup>[23]</sup>

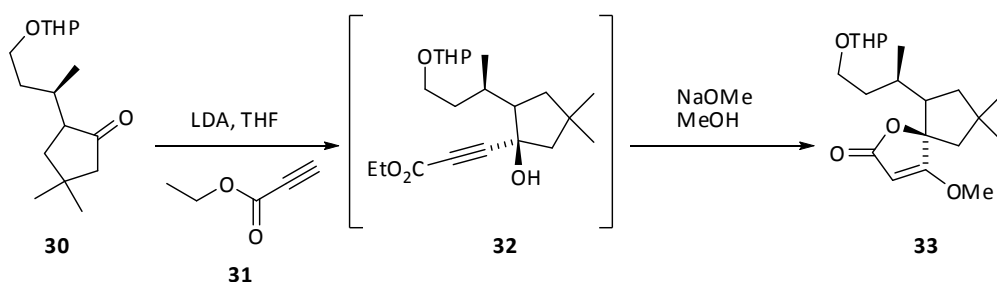


Abb. 2.13: Synthese von Tetrone-Säure-Derivat **33** durch Ketone und Propiolate

Ausgehend von Cyclopentanone **30** und Ethylpropiolat-Anion **31** sowie Natriummethanolat wird in nur einem Schritt das Spirotetrone-Säure-Derivat **33** erhalten.

*Schmidt et al.* verwendete bei seinen Untersuchungen zur kinetischen Acidität von Methinprotonen und carbonylaktivierten Methylprotonen statt Propiolat-Anionen substituierte Acrylester **34**, um in einem Schritt zu den entsprechenden  $\chi$ -substituierten Methyltetronaten **37** zu gelangen.<sup>[24,25]</sup>

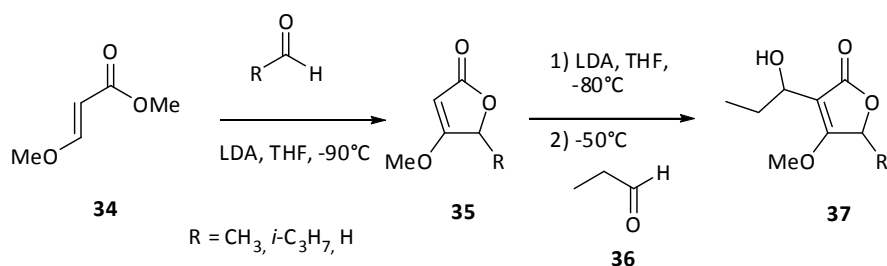


Abb. 2.14: Synthese von Tetrone-Säure-Derivat **37** durch substituierte Acrylester

### 2.1.2.5 Synthese von Tetrone-Säuren aus $\chi$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern

*C. Meyer* beschreibt den Zugang zu den Tetrone-Säuren über eine sigmatrope [2-3]-Wittig-Umlagerung von den dilithiierten  $\chi$ -Allyloxy-Ketoester **39**.<sup>[26]</sup>



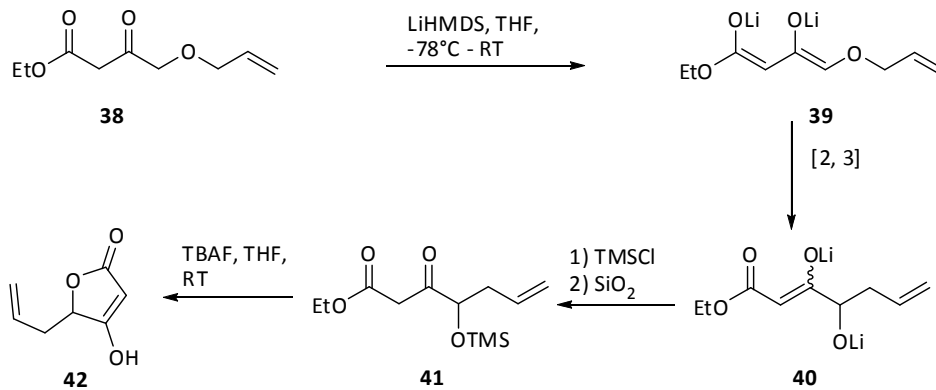


Abb. 2.15: Synthese von Tetronsäure-Derivat **42** durch [2, 3]-Wittig-Umlagerung

Durch einfache Lactonisierung des geschützten  $\chi$ -Hydroxy- $\beta$ -ketoesters **41** wird das Tetronsäure-Derivat **42** erhalten

## 2.2 Tetramsäuren

### 2.2.1 Struktur und Vertreter von Tetramsäuren

Tetramsäuren (Pyrrolidin-2,4-dion) **43** und ihre Derivate sind schon seit dem frühen 20. Jahrhundert bekannt. Seit die Struktur in vielen Naturstoffen gefunden und darüber hinaus ihre antibiotische und antivirale Aktivität entdeckt wurde, hat das Interesse für diese Substanzklasse stark zugenommen.<sup>[27]</sup>

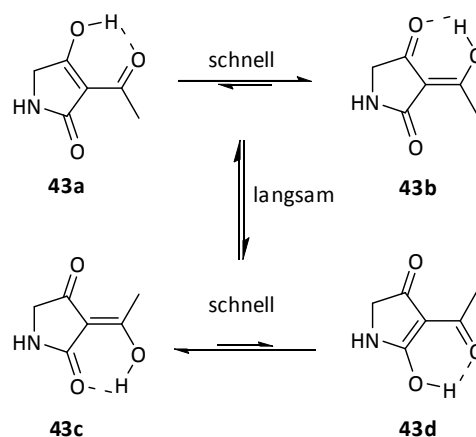
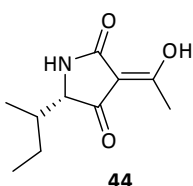


Abb. 2.16: Tautomere der Tetramsäure

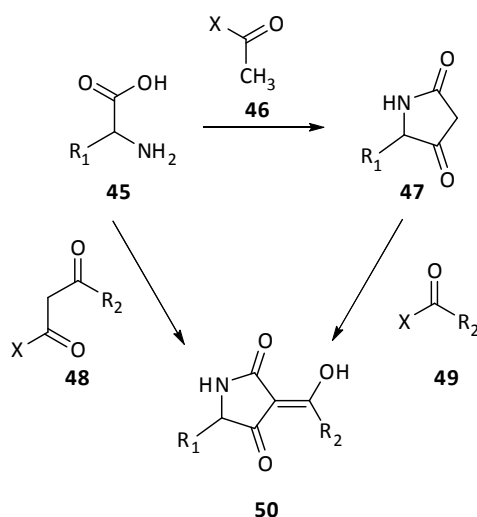
Wie in Abbildung 2.16 zu sehen ist, liegen die Tetransäuren (**43a-d**) in Gegensatz zu den Tetransäuren in Lösung in der Diketoform und nicht in der Enolform vor. Die natürlichen Quellen der Tetransäuren sind Pilze, verschiedene Mikroorganismen, Myxomyceten und marine Schwämme. Häufig tragen die Tetransäuren in Naturstoffen in 3-Position einen Acylrest.

Der einfachste, natürlich vorkommende Vertreter der Tetransäuren ist Tenuazoninsäure **44**, die aus dem Pilz *Alternaria tenuis auct* isoliert wurde.<sup>[28]</sup>



**Abb. 2.17:** Struktur von Tenuazoninsäure

Die Biosynthese von 3-Acyltetransäuren **50** erfolgt durch Reaktion einer Aminosäure **45** mit einer Acyleinheit, die sich von einer Acetyl-Gruppe **46** oder einem komplexeren Aktivester **48** ableitet. Alternativ kann die zunächst gebildete freie Tetransäure **47** auch eine Substitution in C3-Position mit einer zweiten Acyl-Einheit eingehen.<sup>[29]</sup>



**Abb. 2.18:** Biosynthese zu Acyltetransäuren

### 2.2.2 Synthesen von Tetransäuren

Die erste Synthese von Tetransäure-Derivaten stellten *Gabriel et al* 1914 vor.<sup>[30,31]</sup> Dabei wurde Phthalimidisobutylsäurechlorid (**51**) mit Diethylnatriummalonat (**52**) versetzt und anschließend mit konzentrierter Schwefelsäure zur gewünschten 3-Ethoxycarbonyl-Tetransäure **54** umgesetzt.

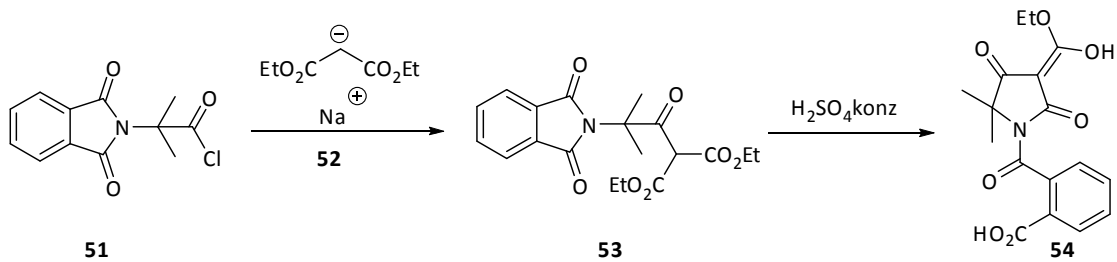


Abb. 2.19: Synthese eines Tetransäure-Derivats **54** nach Gabriel

Ein alternativer Weg wird bei der Totalsynthese von Dysidin angewendet, in der das Säurechlorid des *N*-Phthaloylvalins **55** mit **56** umgesetzt wird. Der resultierende Ketoester **57** wird durch *O*-Methylierung mit Kaliumhydrid und Methylfluorsulfonat und anschließender Cyclisierung mit Hydrazin zum 4-*O*-Methyltetronsäure-Derivat **59** umgesetzt.<sup>[32]</sup>

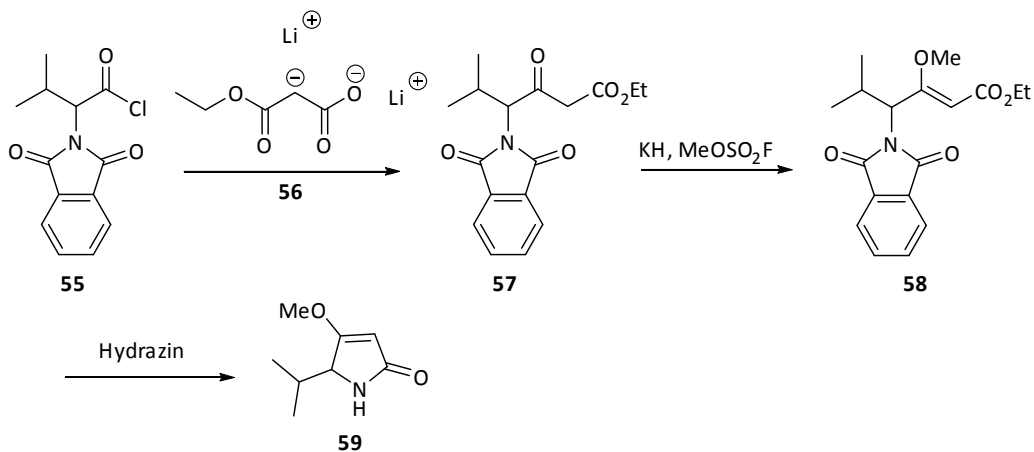
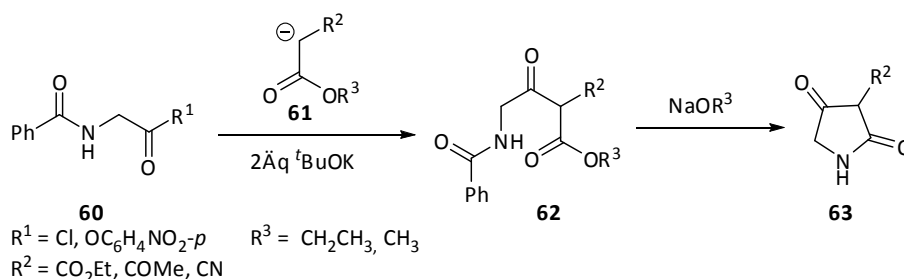


Abb. 2.20: Alternative zur Darstellung eines Tetransäure-Derivats

Ausgehend von einem Hippursäure-Derivat (**60**) wird durch Umsetzung mit einer aktivierten Methylen-Komponente (**61**) das substituierte Tetramsäure-Derivat **63** erhalten.<sup>[33]</sup>

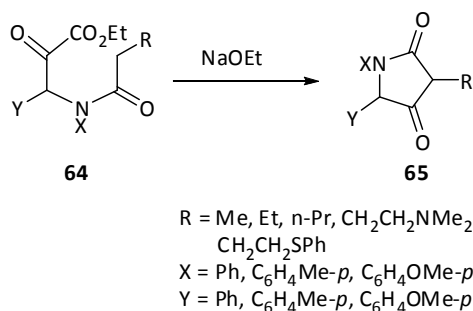


**Abb. 2.21:** Darstellung eines Tetramsäure-Derivats durch Hippursäure

Die Cyclisierung zum gewünschten Produkt erfolgt durch Umsetzung mit einem Überschuss an Natrium-Alkoholat bei gleichzeitiger Abspaltung der Benzoyl-Gruppe.

### 2.2.2.1 Dieckmann-Cyclisierung

Die basenunterstützte Dieckmann-Kondensation von *N*-Acyl- $\alpha$ -aminoestern eröffnet eine vielseitige Route, um substituierte Tetramsäuren zu synthetisieren.<sup>[34]</sup>



**Abb. 2.22:** Dieckmann-Cyclisierung

Durch diese Methode kann eine Vielfalt an Tetramsäure-Derivate erhalten werden, da sie eine große Zahl an Variationen der Substituenten erlaubt. Eine Serie von 3-Alkyl-1,5-diarylteramsäuren, die auf diesem Weg synthetisiert wurden, findet in der Schmerztherapie Anwendung.<sup>[35]</sup>

### 2.2.2.2 Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

In einer modifizierten Dieckmann-Cyclisierung wird ein Aminosäureester **66** mit Diketen (**67**) umgesetzt und so ein  $\beta$ -Ketoamid **68** erhalten. Dieses geht mit Natriumethanolat eine Dieckmann-Cyclisierung ein, um so die gewünschte 3-Acyltetramsäure **43** zu erhalten.

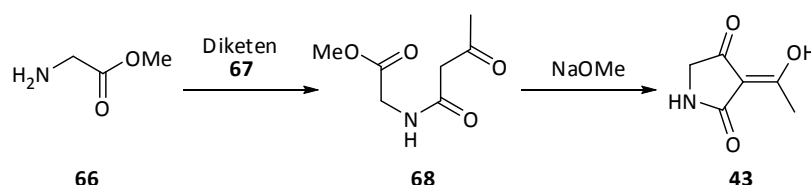


Abb. 2.23: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Diese Methode wird heute am häufigsten in der Synthese von natürlichen 3-Acyltetramsäuren angewendet.<sup>[36]</sup>

Um aber ein breiteres Substanzspektrum zu erhalten, wurden diese Synthesemethode in den letzten Jahren um einige Synthesewege erweitert.<sup>[37]</sup> Eine Reihe anderer Syntheserouten zum Aufbau von einfachen Pyrrolidindionen wurden in verschiedenen anderen Veröffentlichungen beschrieben.<sup>[26,38,39,40,41,42,43,44]</sup> Aber keine von diesen Synthesewegen sind auf komplexere Systeme übertragbar, so dass sie hier nicht beschrieben werden.

### 2.2.2.3 Reutericyclin

Das große Interesse an Tetramsäure-Derivaten zeigt sich nicht zuletzt in den erschienenen Übersichtsartikeln, sondern auch in den Naturstoffen, die in den letzten Jahren isoliert wurden. Dadurch wurden neue Synthesemethoden erforderlich, die den Zugang dieser Substanzgruppe im Labor ermöglicht. So konnte auch Reutericyclin (**78**) synthetisiert werden, dessen zentraler Baustein eine Tetramsäure ist. Zwei Wege wurden veröffentlicht, deren Unterschied in der Einführung der Acylgruppe liegt.<sup>[19]</sup> Sie kann durch Decensäurechlorid (**71**) vor dem Ringschluss eingeführt werden (Abbildung 2.24). Hier wurde *N*-Decenoylleucin (**74**) in einer Kondensation mit Meldrumsäure (**75**) umgesetzt.<sup>[45,46]</sup> Bei

Verwendung des Leucinats **81** erfolgt die Einführung der Acylgruppe erst nach der Cyclisierung (Abbildung 2.25).

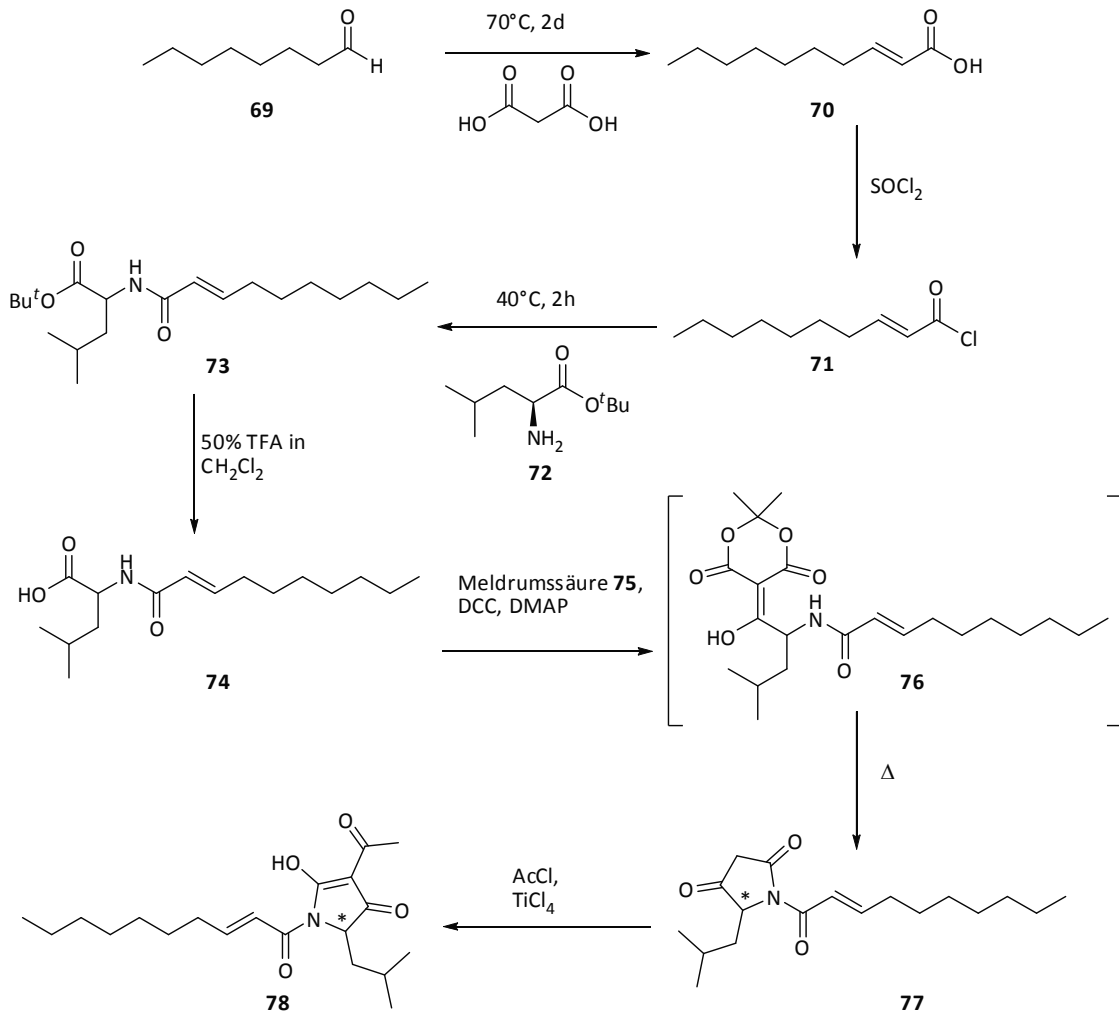


Abb. 2.24: Synthese von Reutericyclin

In einer Knoevenagel-Kondensation wird Octanal (**69**) mit Malonsäure bei 70 °C umgesetzt. Die anschließende Überführung der Säure **70** in das Säurechlorid **71** durch Thionylchlorid gefolgt von der Amidierung mit dem (L)-Leucin-*tert*-butylester (**72**) und Spaltung des Esters liefert die *N*-acylierte Aminosäure **50**. Durch die DCC-vermittelte Kondensation mit Meldrumsäure (**75**) und thermische Cyclisierung wird die Tetramsäure **77** erhalten. Die Acetylierung in 3-Position erfolgt durch einen Überschuss an Acetylchlorid und Titan-tetrachlorid in Dichlormethan.

In der zweiten Syntheseroute wird die Acylgruppe durch Umsetzung von (D)-Leucinethylester Hydrochlorid (**79**) mit *N*-Hydroxysuccinimidylacetoacetat (**80**) eingeführt. Das Leucinat **81** wird anschließend unter Dieckmann-Cylierungs-Bedingungen (NaOEt/EtOH) zur Tetramsäure **82** umgesetzt. Die Acylierung des Stickstoffs wird im letzten Schritt durch Butyllithium, (*E*)-Decenylchlorid (**71**) und saurer Aufarbeitung eingeführt.

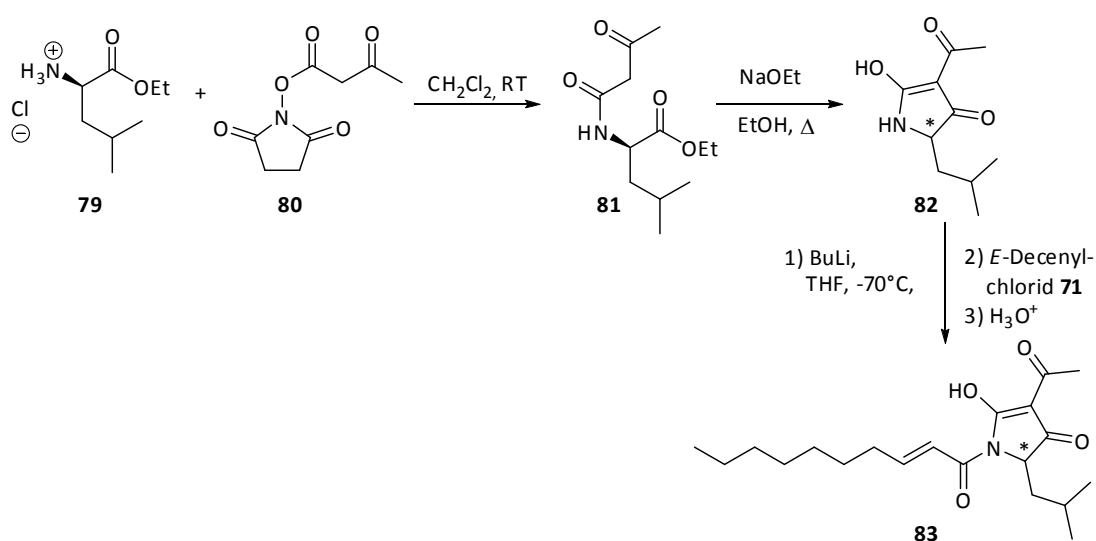


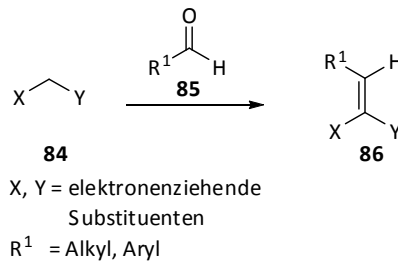
Abb. 2.25: Zweiter Weg Synthese von Reutericyclin

Im Rahmen dieser Arbeit wurde aber für die Synthese von Tetramsäuren ein anderer Weg verfolgt, in der eine Racemisierung ausgeschlossen werden sollte (Abschnitt 4.8).<sup>[47,48,49]</sup>

## 2.3 Synthese der $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Tetronsäure

### 2.3.1 Knoevenagel-Kondensation

Die Knoevenagel-Kondensation ist eine bewährte Methode, um Alkyldenverbindungen **86** darzustellen.<sup>[50,51]</sup> Dabei werden Aldehyde **85** mit aktivierten CH-aciden Verbindungen **84** unter Kondensation in die entsprechenden Alkene überführt.



**Abb. 2.26:** Allgemeines Schema der Knoevenagel-Kondensation

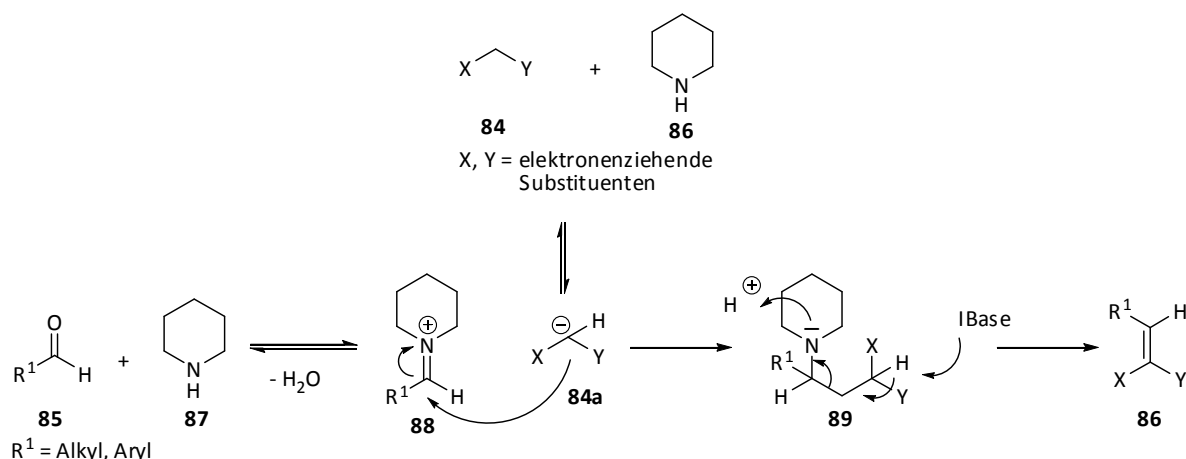
Im Vergleich zu den Aldehyden zeigen die Ketone nur geringe Carbonyl-Aktivität. Als Katalysatoren haben sich die Salze aus schwachen Basen und Säuren, vor allem Ammoniumsalze organischer Säuren, bewährt. Die Knoevenagel-Kondensation ist ein Spezialfall der Aldol-Kondensation, bei der sich ein Carbanion an einen Aldehyd oder ein Keton addiert und unter Bildung von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Verbindungen Wasser eliminiert wird. Die Stereochemie wird hauptsächlich durch sterische Effekte bestimmt. Da die Knoevenagel-Reaktion eine Gleichgewichtsreaktion ist, bildet sich in der Regel hauptsächlich das thermodynamisch stabilere Produkt. Als CH-acide Verbindungen können dabei z. B. Malonsäurederivate, 1,3-Diketone oder Nitromethanderivate verwendet werden. Als Basen können Amine oder Puffersysteme, die Amine und organische Säuren enthalten, eingesetzt werden. Die Aminbase findet dabei aber nicht nur als Base Verwendung, sondern aktiviert gleichzeitig auch die Carbonylverbindung durch Ausbildung eines Iminium-Ions, welches ein stärkeres Elektrophil darstellt als die entsprechende Carbonylverbindung.<sup>[52]</sup>

Der Reaktionsmechanismus lässt deshalb wie folgt formulieren:

Durch die Base wird aus der C-H-aciden Verbindung **84** durch Deprotonierung im Gleichgewicht das Nukleophil **84a** gebildet. Dieses reagiert anschließend mit dem im Gleichgewicht vorliegenden Iminium-Ion **88** unter Addition an das Iminium-C-Atom.

Unter Freisetzung der  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Verbindung **86** eliminiert durch Einwirkung des Puffersystems (Base und Säure) schließlich wieder das Amin **86**.





**Abb. 2.28:** Mechanismus der Knoevenagel-Kondensation

Durch das Doppelbindungssystem mit zwei Elektronenakzeptoren besitzt die entstehende Alkylidenverbindungen Lewis-Säure-Charakter. Diese Doppelbindung ist stark polarisiert, so dass ein elektrophiles Kohlenstoffatom in  $\beta$ -Position zu den elektronenziehenden Substituenten resultiert.<sup>[53]</sup>

Die häufigste Nebenreaktion der Knoevenagel-Kondensation bei Verwendung von Aldehyden mit  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatomen als Carbonylkomponente ist ihre Selbstkondensation. Auch die Michael-Addition eines zweiten Moleküls der Methylenkomponente an die gebildete Doppelbindung der Alkylidenverbindung wird beobachtet. Oft tritt auch eine Isomerisierung der entstandenen  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Verbindung zur  $\beta$ ,  $\gamma$ -ungesättigten Verbindung auf.

### 2.3.2 Mannich-Reaktion

Es werden verschiedene Synthesewege zur Darstellung von Alkyliden-Derivaten aus Furandion und Aldehyden beschrieben. Eine wichtige Methode zur C-C-Verknüpfung in der organischen Chemie ist die Mannich-Reaktion, allgemein auch  $\alpha$ -Aminoalkylierung genannt.<sup>[54,55,56,57,58,59,60,61]</sup> Eine große Bedeutung kommt ihr bei der biomimetischen Alkaloidsynthese zu,<sup>[62,63]</sup> denn Mannich-Basen **90** zeigen in der organischen Synthese eine große Bandbreite an Einsatzmöglichkeiten. So können sie durch Eliminierung des Amins HNR<sub>2</sub> in Michael-Akzeptoren **91** überführt werden. Neben den Kondensationsprodukten lassen sich 1,3-Aminoalkohole **92** durch Reduktion (R<sup>4</sup> = H) oder Addition metallorganischer

Verbindungen synthetisieren. Funktionalisierte Carbonyl-Verbindungen **93** werden durch Substitution unter Eliminierung von  $-\text{NR}_2$  erhalten.<sup>[64]</sup> Dies können z.B C-Alkylierungen mit Alkylboranen, Alkylketonen oder Enaminen sein.

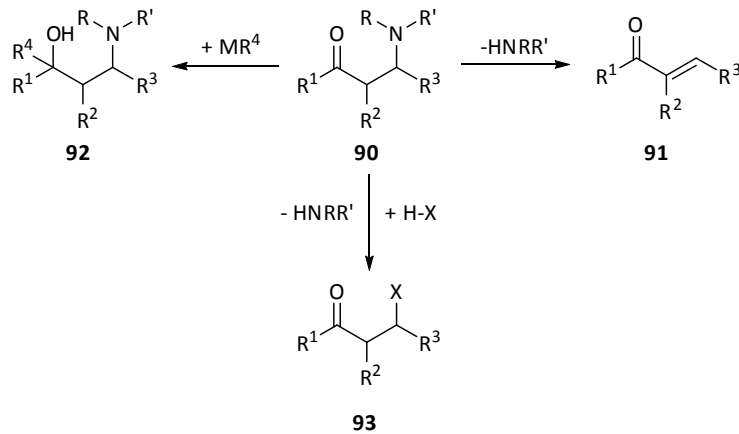


Abb. 2.29: Verschiedene Synthesebausteine aus Mannich-Basen

Formal wird bei der Mannich-Reaktion ein Proton der CH-aciden Verbindung durch eine Aminomethylengruppe ( $-\text{CH}_2\text{NRR}'$ ) ersetzt, weshalb man sie auch als Aminomethylierungsreaktion bezeichnet. Zunächst bildet sich aus der Amino-Komponente und einem Aldehyd **85** unter nukleophiler Addition das Addukt **94**, das nach Protonierung und Wasserabspaltung das Iminium-Ion bzw. Carbenium-Ion bildet (**95** und **95a**).

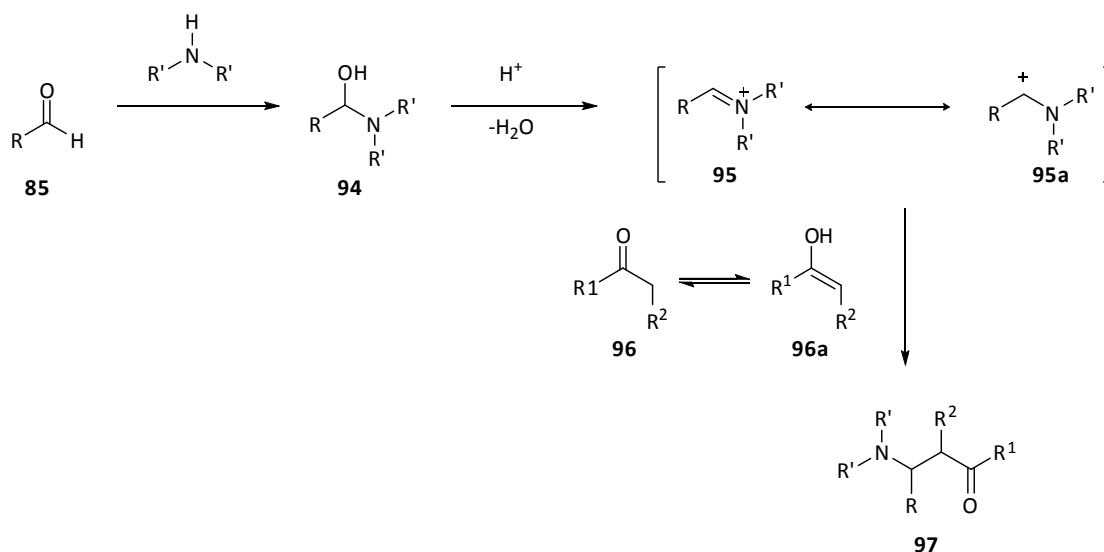
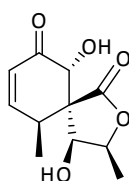


Abb. 2.30: Mechanismus der Mannich-Reaktion

Mit der in Gleichgewichtskonzentration vorliegenden Enolform der Carbonylverbindung **96a** reagiert dieses Methyleniminiumsals **95** zu der in Abbildung 2.30 dargestellten Mannich-Base **97**.<sup>[65]</sup>

## 2.4 Spiroverbindungen

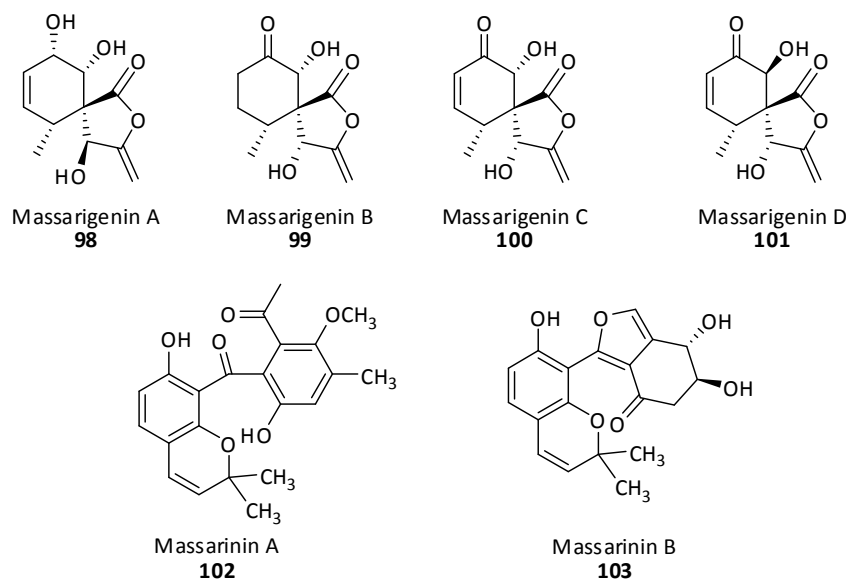
Spiro-Tetrone Säurederivate stellen in der Naturstoffchemie eine interessante strukturelle Klasse dar. Einer der bekanntesten Vertreter dieser Klasse ist Rosigenin (**98**) und seine Analoga. Rosigenin wird aus dem Pilz *Mycopharella Rosigena* gewonnen.<sup>[66]</sup>



Rosigenin  
**98**

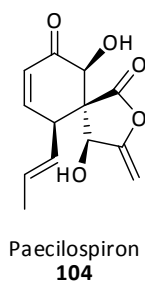
Abb. 2.31: Struktur von Roseginin

Seine Analoga Massarigenin A-D (**98 – 101**) und die aromatischen Polyketide Massarinin A (**102**) und B (**103**) haben eine sehr ähnliche Struktur. Isoliert wurden sie aus dem Frischwasserpilz *Massarina tunicata* und besitzen antibakterielle Eigenschaften.<sup>[67]</sup>



**Abb. 2.32:** Massarigenin A, B, C und D, sowie Massarinin A und B

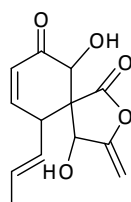
Eine verwandte Verbindung auf der Suche nach Strukturen mit antibakteriellen Eigenschaften ist Paecilspirone (**104**), das aus dem Pilz *Paecilomyces sp.* isoliert wurde. Beim Menschen verursachen *Paecilomyces*-Arten verschiedene Infektionen, die im gesamten Körper lokalisiert sein können.



**Abb. 2.33:** Struktur von Paecilspiron

Wie durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden konnte, besitzt Paecilspiron (**104**) dieselbe relative Stereochemie wie Rosigenin (**98**).<sup>[68]</sup>

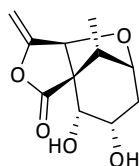
Aus der Stammkultur von *Rhodotorula glutinis* T-110 wurde Oxaspirol A (**105**) isoliert, dessen Struktur ebenfalls ähnlich zu der des Rosigenins (**98**) ist.<sup>[69]</sup>



Oxaspirol A  
**105**

**Abb. 2.34:** Struktur von Oxaspirol A

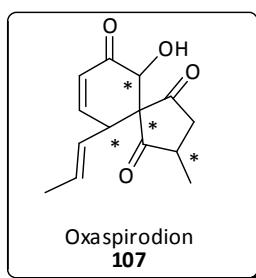
Ein ähnlicher Naturstoff der Gruppe der Spiro-Verbindungen mit Ketofuran-Gerüst stellt das *Massarilacton A* (**106**) dar, das von *J. B. Gloer et al.* aus dem Frischwasserpilz *Massarina tunicata* isoliert wurde und eine antibiotische Wirkung gegen *Bacillus subtilis* aufweist.<sup>[70]</sup>



Massarilacton A  
**106**

**Abb. 2.35:** Struktur von Massarilacton A

Eine für diese Arbeit besonders wichtige Substanz ist das Oxaspirodion **107**, das ebenfalls ein wichtiger Vertreter der Substanzklasse der Spiroverbindungen darstellt.



Oxaspirodion  
**107**

**Abb. 2.36:** Struktur von Oxaspirodion

Die faszinierende und herausfordernde Struktur und die biologisch aktiven Eigenschaften des Oxaspirodions zogen unsere Aufmerksamkeit auf sich und so sollten im Rahmen dieser Arbeit die Grundlagen für eine spätere Totalsynthese geschaffen werden.

### 3 Zielsetzung

#### 3.1 Eigenschaften und Struktur von Oxaspirodion

Oxaspirodion **107** wurde aus dem Pilz der Fermentationsbrühe von *ascomyete Chaetomium subspirale* isoliert. Über seinen Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht viel bekannt. Es handelt sich um einen potenten Inhibitor des  $\alpha$ -Tumornekrosefaktors in T-Zellen mit einem  $IC_{50}$ -Wert  $2.5 \mu\text{g/mL}$  ( $10 \mu\text{m}$ ).<sup>[71]</sup> TNF, ein Signalstoff des Immunsystems, ist beteiligt bei Entzündungsprozessen und wird von Makrophagen ausgeschüttet. Er ist in der Lage verschiedene Prozesse auszulösen, wie Apoptose, Zellproliferation und Zelldifferenzierung. So kann es klinisch zu Autoimmunreaktionen kommen, die sich in Form von Rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans (Gelenkversteifung), Morbus Crohn, Schuppenflechte und Asthma bronchiale äußern. Zu Anfang des 21. Jahrhunderts wurde die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit TNF- $\alpha$ -Blockern durch Präparate wie Infliximab oder Golimumab revolutioniert.

Erste Studien zum Wirkmechanismus zeigten, dass der Grund für die Aktivität von **107** die Inhibierung der Phosphorylierung von ERK1 (Extracellular-signal regulated Kinasen) und ERK2 Kinasen ist. Diese gehören zu den Mitogen-aktivierten Kinasen (MAP), deren Phosphorylierungen einen wichtigen Einfluss auf das Zytoplasma, den Zellkern, das Zytoskelett und die Membranen besitzen.

Oxaspirodione sind daher attraktive Leitstrukturen, um neue Wirkstoffe im Kampf gegen Autoimmunerkrankungen zu entwickeln.

Besonders interessant sind hierbei die Oxaspirodione **107a-d**, deren Grundgerüst ein Spirozentrum geknüpft an eine Tetrone Säure besitzt.

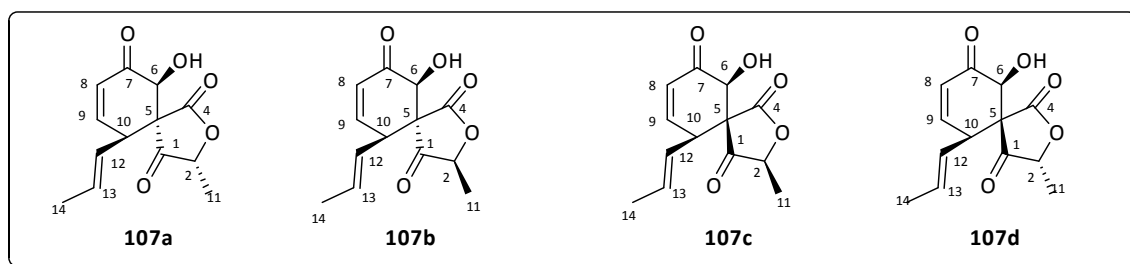


Abb. 3.1: Strukturen des Oxaspirodions

Oxaspirodion wurde als Gemisch von vier Isomeren **107a** – **107d** isoliert, die nicht voneinander getrennt werden können. Alle vier Isomere besitzen dieselbe Konstitution, haben jedoch unterschiedliche Konfigurationen. Die C12-C13-Doppelbindung zeigt in allen vier Isomeren E-Geometrie, was die Kopplungskonstante von 15.3 Hz beweist. Stereozentren C6 und C10 besitzen in allen vier Isomeren dieselbe relative Konfiguration. Dies zeigte ein NOE-Zuwachs zwischen 6-H und 10-H in dem NOESY-Spektrum. Die beiden Reste OH und Propenyl stehen also äquatorial, so dass die vier Isomere als Gemisch von Epimeren am Spiro- sowie in C-2 Position vorliegen. Oxaspirodion besitzt weiterhin eine optische Aktivität von  $[\alpha]_D^{23} = 19^\circ$ ,  $c = 0.5 \text{ CHCl}_3$ , was beweist, dass die Diastereomere nicht als racemisches Gemisch vorliegen.<sup>[72]</sup>

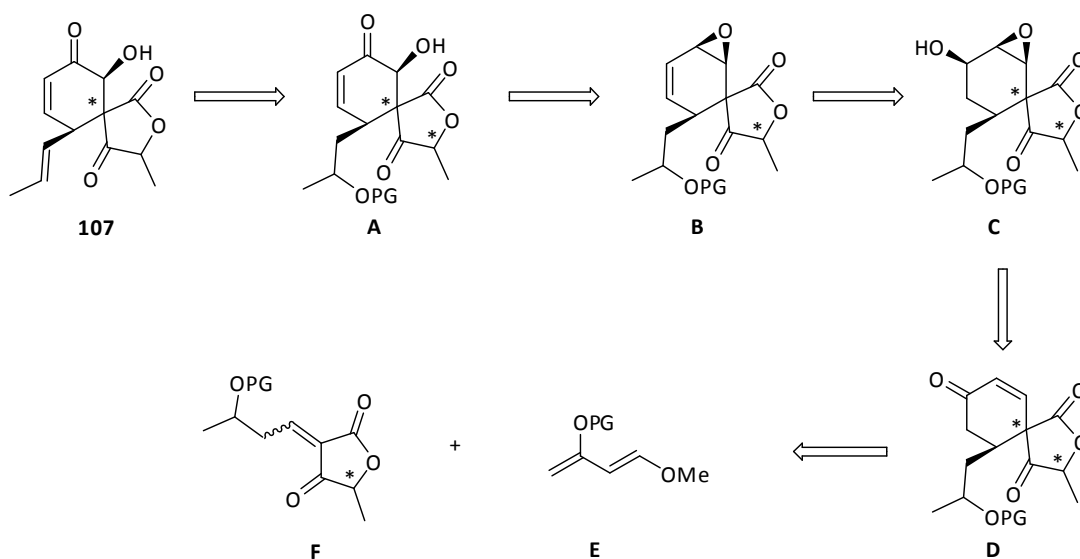
Da im Rahmen dieser Arbeit die Grundlagen für eine spätere Totalsynthese gelegt werden, soll hier weniger auf Stereoinformation Rücksicht genommen als vielmehr auf eine leicht zugängliche Synthese des Spiro-Grundgerüsts. Ziel des Projektes war es, Grundlagen zu schaffen, um den Naturstoff Oxaspirodion sowie seine Analoga synthetisch zugänglich zu machen.

### 3.2 Retrosynthese

Retrosynthetisch lässt sich Oxaspirodion (**107**) in die Tetronsäure **F** und ein Dien **E** zerlegen, wobei Schlüsselschritt die Diels-Alder-Reaktion darstellt.

Bei Betrachtung des Zielmoleküls sollte die ungesättigte Seitenkette durch Entfernung der Schutzgruppe und anschließende Eliminierung erhalten werden. Das Derivat **A** lässt sich auf Öffnung des Epoxids durch nukleophile Addition der OH-Gruppe und darauf folgender Oxidation zurückführen. Die Spiro-Verbindung **B** sollte durch Eliminierung der Hydroxy-Einheit des Bausteins **C** erhalten werden, der durch Reduktion und anschließende Henbest-Epoxidierung auf Derivat **D** zurückzuführen ist. Derivat **D** ist schließlich das Diels-Alder-Produkt aus  $\alpha$ ,  $\beta$ - ungesättigter Tetronsäure und einem Dien **E**.<sup>[73,74]</sup> Bei Verwendung des elektronenreichen Danishefsky-Diens, wird eine hohe Regioselektivität erreicht. Die elektronenreichste Position liegt an dem Enolether-C-Atom, das dann bevorzugt mit der

elektronenarmen Position des Dienophils reagiert. Die Schutzgruppe kann anschließend mit verdünnter Salzsäure unter Bildung des gewünschten Ketons abgespalten werden.



**Abb. 3.2:** Retrosynthese des Spiro-Grundgerüsts

Die Synthesen wurden mit der Zielsetzung geplant, eine möglichst vielfältige Auswahl an Synthesebausteinen zu erhalten, um einen flexiblen Zugang zu verschiedenen Derivaten zu entwickeln.

So stellte sich zunächst die Frage, wie das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte System der Tetronsäure **F** gezielt dargestellt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit werden vier Wege vorgestellt, die es ermöglichen sollten, das Dienophil für die spätere Totalsynthese darzustellen.



Syntheseweg 1

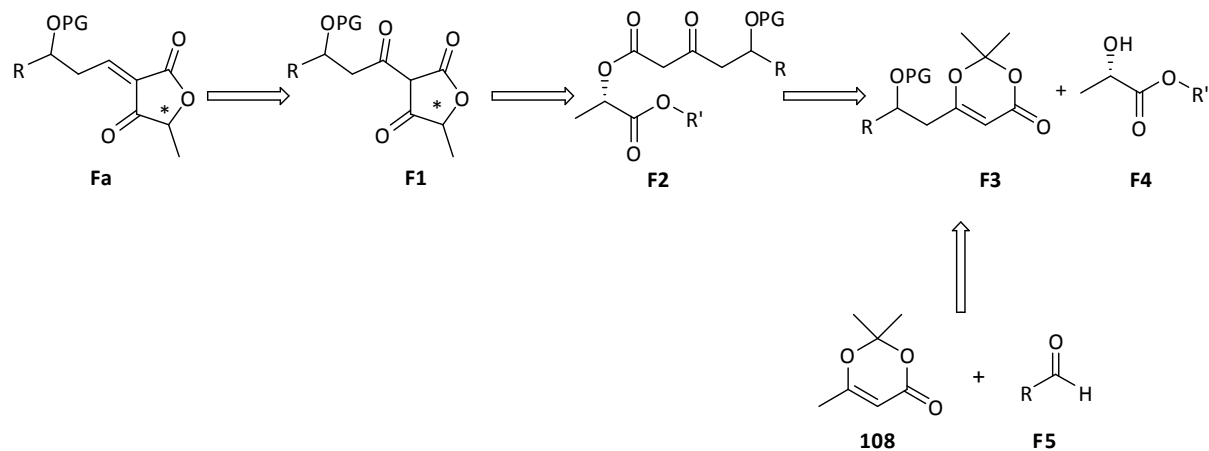


Abb. 3.3: Retrosynthese der Tetronsäure-Derivate

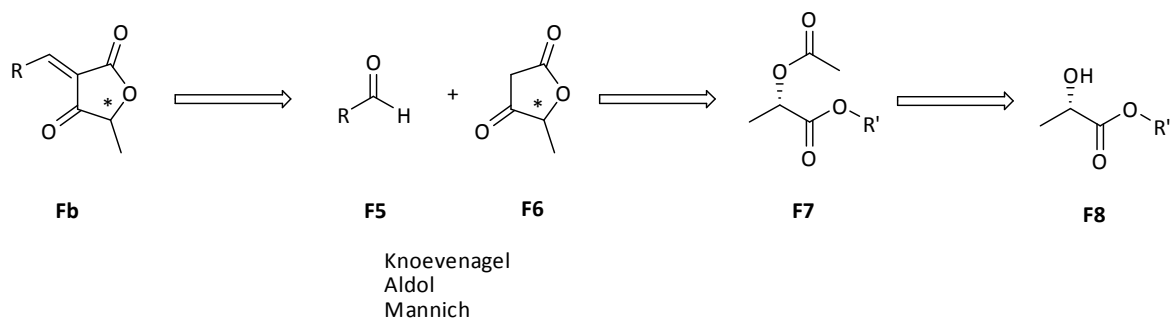
Syntheseweg 1

Das Dienophil **Fa** sollte aus seinem β-Ketoester **F1** über eine Reduktions-Eliminierungssequenz der Carbonylgruppe erhalten werden. **F1** wird aus Dieckmann-Cyclisierung von Derivat **F2** erhalten, das seinerseits aus Trimethyldioxinon **108** und einem Hydroxyester **F4** synthetisiert wird.

Syntheseweg 2

In einem alternativen Syntheseweg wird das Dienophil **Fb** nicht über den β-Ketoester **F2** synthetisiert, sondern durch Acetylierung des Hydroxyesters **F8** erhalten, der durch Cyclisierung in die Tetronsäure **F7** überführt wird. Die anschließende Kondensation liefert das Dienophil **Fb**.

## Syntheseweg 2



**Abb. 3.4:** Retrosynthese der Tetronsäure-Derivate

Der Vorteil des ersten Syntheseweges liegt darin, dass die Seitenkette des Sechsrings in Oxaspirodion (**107**) durch die Kettenverlängerung (Aldol-Reaktion) des Trimethyldioxinons frühzeitig (**108**) eingeführt wird, während in der zweiten Retrosynthese die Seitenkette durch Kondensation spät eingeführt werden muss.

Die Stereoinformation in Position 5 wird durch die Wahl des optisch aktiven Milchsäureesters erhalten.

Es werden im Rahmen dieser Arbeit noch zwei weitere Wege vorgestellt, die aber nicht wie bei den anderen Synthesewegen die exocyclische Doppelbindung nach Ringschluss, sondern vor der Cyclisierung einführt.

## Syntheseweg 3

Die dritte Methode, die zu dem gewünschten Alkenylfuran führen sollte, ist die Umsetzung eines geeigneten Derivates mit Ketenylidetriphenylphosphoran **19**, die *Schobert* in seinen Arbeiten vorstellte.<sup>[19]</sup> **Fc** konnte durch Claisen-Conia-Umlagerung aus dem Allyloxy-Derivat **F9** erhalten werden, das seinerseits aus der trimethylsilylethanol-geschützten und mit Methylbutenol **F12** veresterter Äpfelsäure **F13** erhalten wurde.

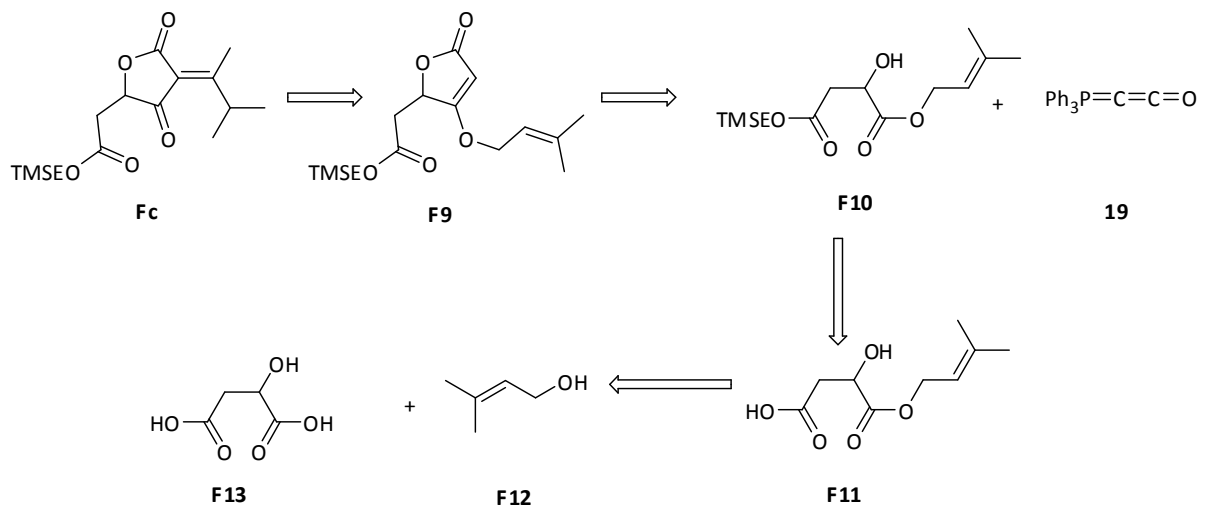
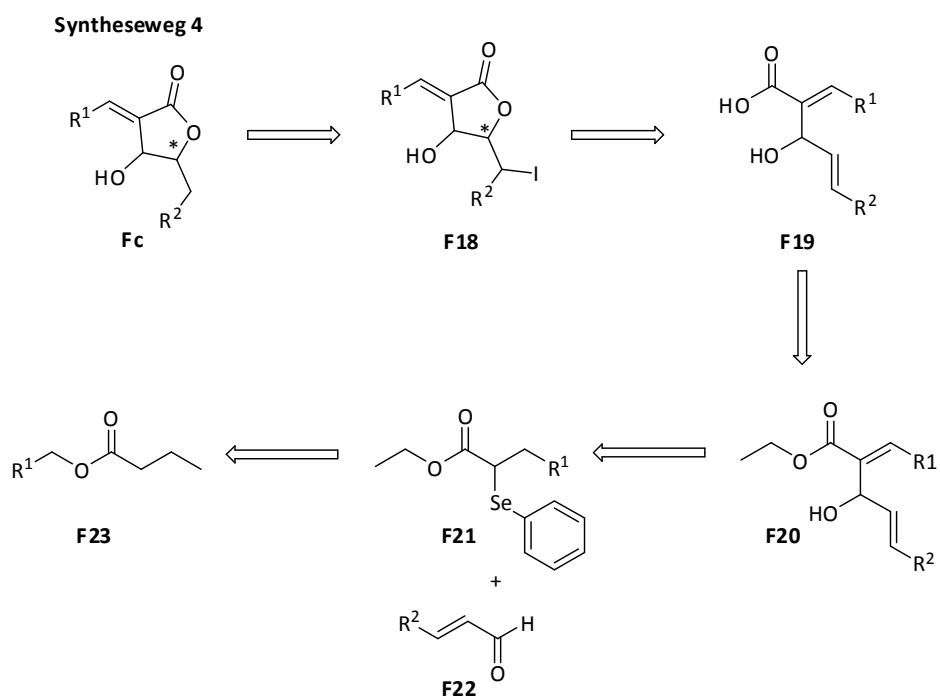


Abb. 3.5: Retrosynthese der Tetronsäure-Derivate<sup>[19]</sup>

#### Syntheseweg 4

Das Dienophil **Fc** wird in der vierten Syntheseroute durch Iodlactonisierung und anschließender reduktiver Eliminierung durch AIBN und Tributylstannan erhalten. Zuvor sollte **F19** über eine Aldolreaktion eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyds **F22** mit dem Selenylether **F21** und darauffolgender Spaltung des Esters **F20** erhalten werden. Der Selenylether **F21** wird schließlich durch Umsetzung von Ester **F23** und Phenylselenenylbromid erhalten. Der Vorteil dieser Syntheseroute ist der, dass die intermediären sehr aciden Tetronsäuren umgangen werden. Der Aufbau der exo-Alkylidencarbonsäuren wird hier durch Oxidation erreicht.



**Abb. 3.6:** Retrosynthese der Tetronsäure-Derivate

Die Tetronsäuren (4-Hydroxy-2(5H)-furanone) stellen eine Unterklasse der  $\beta$ -Hydroxybutenoide dar und sind in zahlreichen Naturstoffen vertreten. Da ihre biologische Aktivität von großem Interesse ist, sollten sie und ihre Derivate im Rahmen dieser Arbeit Grundbausteine werden, um eine neue Klasse der Naturstoffe synthetisch zu erschließen.

## 4 Eigene Ergebnisse

Das Tetronsäure-Grundgerüst ist der zentrale Baustein einer Totalsynthese des Oxaspirodions. So sollte zunächst ein flexibler Zugang zu dieser Substanzklasse gefunden werden, der erlaubt, eine hohe Zahl an Variationen zu zulassen, um eine große Diversität von Strukturen zu erhalten.

### 4.1 Synthese der in 3-Position substituierten Tetronsäuren

Ein Syntheseweg, der im Rahmen dieser Arbeit verfolgt wurde und mit dem es möglich sein sollte, Vorläufer für die spätere Darstellung der Tetronsäure-Derivate zu liefern, ist die Aldol-Reaktion ausgehend von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) mit Aldehyden **109-111**. Die Aldol-Reaktion wurde mit Acetaldehyd (**109**), *n*-Butanal (**110**)<sup>[75]</sup> sowie Isobutyraldehyd (**111**)<sup>[76]</sup> durchgeführt.

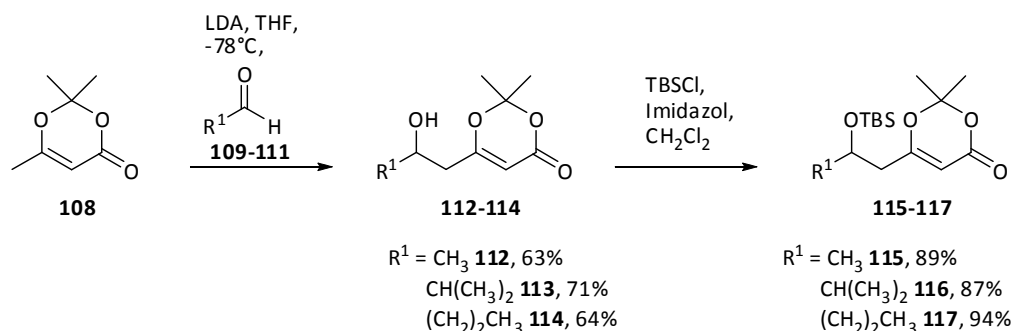


Abb. 4.1: Synthese der Tetronsäure-Vorläufer

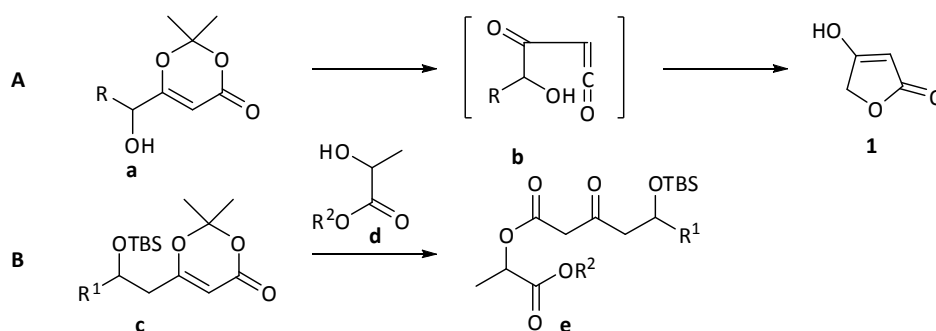
Die Deprotonierung des 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-ons (**108**) mit Lithiumdiisopropylamid in THF generierte zunächst das Enolat, das im Anschluss mit dem Aldehyd bei -78 °C umgesetzt wurde. Die anschließende Protonierung mit Trifluormethansulfonsäure und Aufarbeitung lieferte schließlich die Produkte **112-114**. Die Aldolreaktion von Dioxinon **108** und den Aldehyden gelang in befriedigenden Ausbeuten (63%, 64% und 71%).

**Tabelle 4.1:** Ausbeuten der Alkohole und TBS-geschützten Aldolprodukte

	Acetaldehyd 109	n-Butylaldehyd 110	Isobutyraldehyd 111
	[%]	[%]	[%]
<b>Alkohol 112-114</b>	63	71	64
<b>TBS-geschützter Alkohol 115-117</b>	89	87	94

Die darauffolgende Schützung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Dichlormethan lieferte das TBS-geschützte Aldolprodukt **115-117** für die spätere Thermolyse zum gewünschten  $\beta$ -Ketoester. Werden diese Verbindungen in aprotischen Lösungsmitteln erhitzt, reagieren sie unter Cycloreversion zu Acylketenen **b**, die wiederum mit Nucleophilen **d** die  $\beta$ -Ketoester-Derivate **e** ergeben.<sup>[77,78]</sup> Sie stellen somit starke Acylierungsreagenzien von OH-, SH- und NH-Gruppen in der organischen Chemie dar (Weg B).

Ohne Beteiligung eines Hydroxyesters ist dieser Weg eine effiziente Methode durch intramolekularen Reaktionsverlauf über das Acylketen **b** direkt die freie Tetronsäure **1** zu erhalten (Weg A).<sup>[79]</sup>

**Abb. 4.2:** Synthese von Tetronsäuren ausgehend von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on

Im Rahmen dieser Arbeit wurde 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) mit zwei Milchsäureestern, (*S*)-Milchsäureethyl- und (*S*)-Milchsäuremethylester, zu  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt. Als aprotisches Lösungsmittel wurden Toluol und Xylol gewählt, wobei im Reaktionsverlauf das Acylketen durch den Hydroxyester **118** und **119** abgefangen wurde und zum gewünschten Ethyl- **120-122**- bzw. Methylester **123-125** führte.

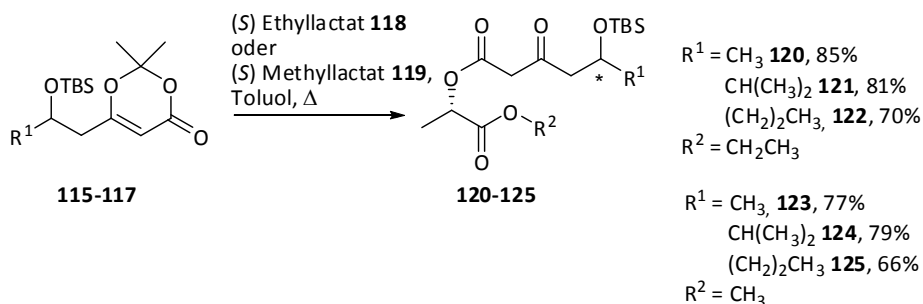


Abb. 4.3: Reaktion zur Bildung der  $\beta$ -Ketoester

Die Thermolyse lieferte die Produkte in guten Ausbeuten, wobei sie als Diastereomeren-Gemische erhalten wurden. Die anschließende Entschützung mit einer 1 molaren *tetra-n*-Butylammoniumfluorid-Lösung ergab die Hydroxy- $\beta$ -Ketoester, die durch weitere Zugabe von *tetra-n*-Butylammoniumfluorid schließlich die in 3-Position substituierten Tetronsäuren **129-131** (48-54%) lieferten.

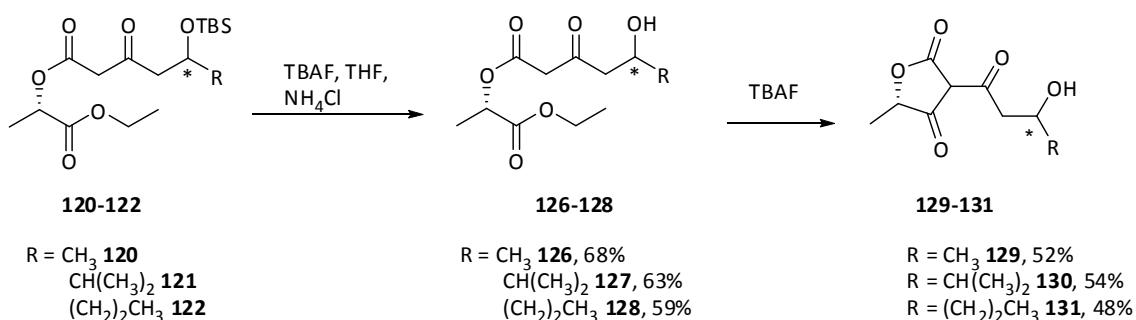
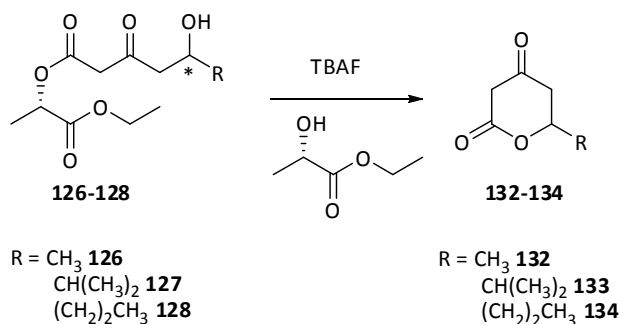


Abb. 4.4: Reaktion zur Bildung der substituierten Tetronsäure

Die Öffnungsprodukte **120-125** des 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-ons **108** mit den Milchsäureestern **118/119** über das Acylketen **b** konnten in gute Ausbeuten erhalten werden, während die anschließende Entschützung und Cyclisierung zu den Tetronsäuren **129-131** mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid befriedigende Ausbeuten lieferte, die dabei sehr stark variierten (Tabelle 4.2). Ursache hierfür ist vermutlich die Spaltung der Silylether unter Erhalt der freien Hydroxy-Gruppe, die in einer Umesterungsreaktion und Abspaltung der Milchsäureester zur Bildung der Pyrandione **132-134** führte.



**Abb. 4.5:** Nebenreaktion bei der Umsetzung mit TBAF

Die erzielten Ausbeuten der Thermolyse mit den Milchsäureestern, Entschützung und anschließende Cyclisierung sind in Tabelle 4.2 aufgeführt.

**Tabelle 4.2:** Ausbeuten der Tetronsäure-Derivate sowie deren Vorläufer

	Acetaldehyd 109	n-Butylaldehyd 110	Isobutyraldehyd 111
	[%]	[%]	[%]
<b>Ethylester 120-122</b>	85	81	70
<b>Methylester 123-125</b>	77	79	66
<b><math>\beta</math>-Ketoester 126-128</b>	68	63	59
<b>Tetronsäure 129-131</b>	52	54	48

Da die Reaktionssequenz, Aldoladdition, Schützung, Öffnung zum  $\beta$ -Ketoester, Entschützung und abschließende Cyclisierung zu dem Tetronsäure-Derivat, zwar in befriedigenden jedoch stark schwankenden Ausbeuten gelang, aber auch viele Nebenprodukte lieferte, stellte sich die Frage nach einem alternativen Reaktionsweg, um 3-substituierte Tetronsäuren zu erhalten. Ein weiteres Problem dieser Synthese stellten die Diastereomergemische der  $\beta$ -Ketoester **126-128** und der Tetronsäure-Derivate **129-131** dar, die sich nicht voneinander trennen ließen. Zudem sollte eine Spaltung der Hydroxyester, wie es in Abbildung 4.5 zu sehen ist, ausgeschlossen werden, weshalb auf die Seitenkette verzichtet wurde. So wurde 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-ons (**108**) direkt mit den Hydroxyestern ((*S*) Ethyl **118**- bzw. (*S*) Methyllactat **119**) in siedendem Toluol zu den Ketoestern **138** und **139** in sehr guten



Ausbeuten (95% und 91%) umgesetzt. Anschließende Cyclisierung ergab die Tetronsäure **140** in 75%iger Ausbeute.<sup>[80]</sup> Um durch Reduktion der 3-Acylfunktion das *exo*-Alkylden-Tetronsäurederivat zu erhalten, wurden zunächst einfache Modellsysteme hergestellt.

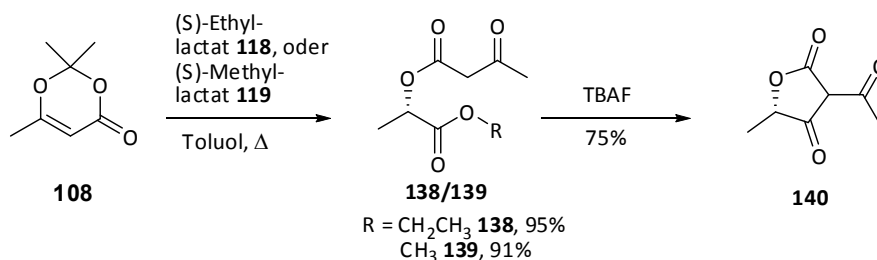


Abb. 4.6: Reaktion zur Bildung der substituierten Tetronsäure

Neben der Umsetzung mit den (*S*) Milchsäureestern **118** und **119** wurde 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) auch mit (*S*)-Äpfelsäuredimethylester (2-Hydroxybernsteinsäuredimethylester)<sup>[81]</sup> (**141**) in sehr guter Ausbeute (92%) umgesetzt, was in 5-Position ein anderes Substitutionsmuster ergab. Anschließende Cyclisierung mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid liefert den Methoxyethylester **143** der Tetronsäure in 58%iger Ausbeute.

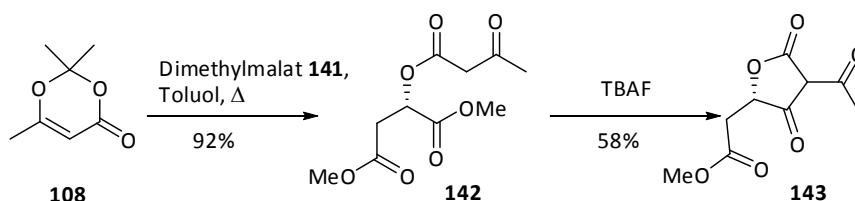


Abb. 4.7: Umsetzung von Dioxinon mit (*S*)-Dimethylmalat

Mit der Einführung des Stereozentrums durch die chiralen Hydroxyester (**118**, **119** und **141**) ist eine einfache Methode zu 3- und 5-substituierten Tetronsäuren gefunden, durch die Tetronsäure-Derivate in guten Ausbeuten und hoher Flexibilität erhalten werden können. Nun stellt sich die Frage nach der Überführung der  $\beta$ -Ketoester **140** und **143** zu den  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Verbindungen **148** und **149** (Abbildung 4.8).

#### 4.1.1 Aufbau der Alkylden-Einheit durch Triflate

In zwei Schritten sollten die ungesättigten Verbindungen **142** und **143** erhalten werden, indem die Carbonylfunktion in ein Pseudohalogenid überführt wird, das anschließend mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff oder mit Trifluoressigsäure das gewünschte Olefin liefern sollte.<sup>[82]</sup> Als Reagenzien wurden Methansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridyltrifluormethansulfonsäureamid verwendet.<sup>[83,84]</sup> Die Reaktion mit dem Anhydrid in Dichlormethan lieferte das Alkylden-Produkt **147** in 21%iger Ausbeute. Die Umsetzung mit Methansulfonsäurechlorid und Pyridyltrifluormethansulfonsäureamid führten über Öffnung des Lactonrings zu Zersetzungen der Tetronsäure-Derivate.

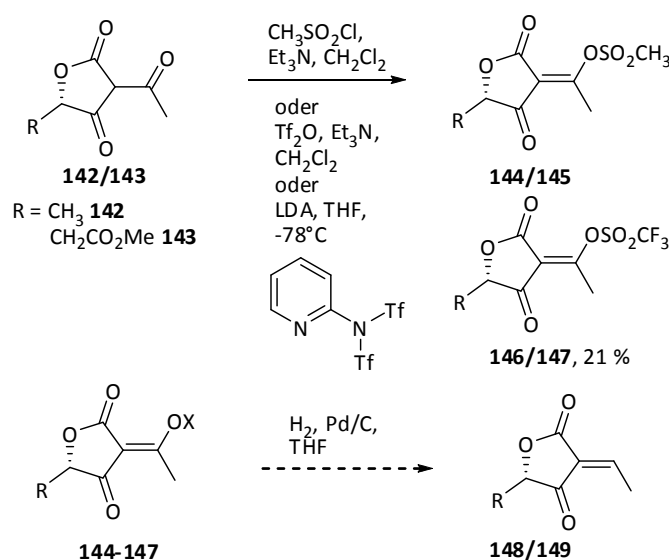


Abb. 4.8: Einführung der Doppelbindung

In Abschnitt 2.1.1 wurde auf die Tautomerenpaare von Tetronsäuren eingegangen. Dort wurde berichtet, dass die internen Tautomerenpaare über Wasserstoffbrückenbindungen in einem schnellen Austausch stehen. Deshalb verläuft die Regioselektivität dieser Synthese nicht einheitlich, weshalb dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt wurde. Es musste eine alternative Methode gefunden werden, regioselektiv das ungesättigte System aufzubauen. Dies bot die Umsetzung der Tetronsäure mit verschiedenen Aminen.

#### 4.1.2 Synthese der Enamine

Die Kondensation der Tetronsäure **142** mit den Aminen **150-153** zu den entsprechenden Enaminen **154-157** stellt einen weiteren Weg dar, die Doppelbindung in 3-Position einzuführen, um weitere Edukte für die geplante Diels-Alder-Reaktion zu erhalten. Dabei wurde in Toluol oder Hexan gelöstes Lacton **142** mit Molekularsieb, dem entsprechenden Amin sowie einer katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, und das Reaktionsgemisch einige Stunden unter Rückfluss erhitzt.

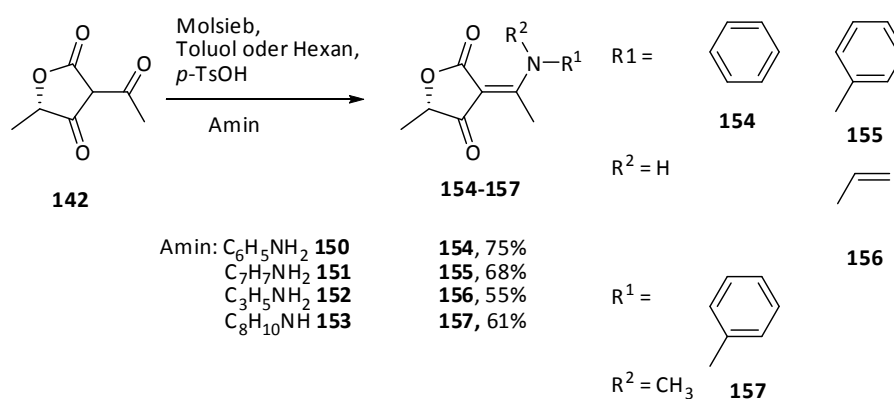


Abb. 4.9: Darstellung der Enamine

Neben Anilin (**150**) wurden auch Benzylamin (**151**), Allylamin (**152**) sowie Methylbenzylamin (**153**) zu ihren Enaminen **154-157** in guten Ausbeuten (61-75%) umgesetzt.<sup>[85]</sup>

Das Problem dieser Synthesestrategie stellte jedoch die reduktive Desaminierung der Seitenkette zum Alken dar, da erste Versuche mit Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>) fehl schlugen.<sup>[86]</sup> Deshalb stellte sich die Frage nach der Einführung der Seitenkette ohne funktioneller Gruppe, um die oben genannten Probleme (Zersetzung der Tetronsäure und Regioselektivität) zu umgehen. Eine alternative Syntheseroute zum Aufbau der Alkyl-Tetronsäure stellte die Reformatzky-Reaktion dar.

#### 4.1.3 Darstellung von Tetronsäuren durch Reformatzky-Reaktion

Eine Alternative zur Darstellung von modifizierten Tetronsäure-Derivaten, ist die Synthese durch  $\alpha$ -Halogenester und Zink.<sup>[87,88]</sup> Dazu wurden aus (S)-Milchsäureethyl- und Milchsäuremethylester (**118** und **119**) mit Bromacetylbromid (**158**) und Brombutylbromid

(159) die  $\alpha$ -Bromester **160-163** dargestellt. Zur Aufreinigung wurden die Halogenester destilliert.

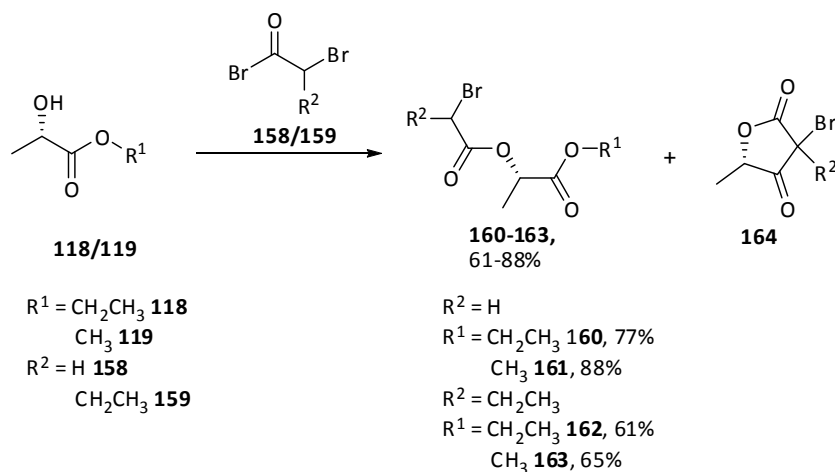


Abb. 4.10: Darstellung von  $\alpha$ -Halogenester **160-163**

Auffällig war hierbei, dass schon während der Destillation etwas Cyclisierungsprodukt **164** gebildet wurde. Durch anschließende Reaktion mit Zink sollte der Ringschluss in siedendem THF das Cyclisierungsprodukt liefern. Es konnten hierbei aber weder Tetronsäure-Derivate **165** isoliert noch Edukte reisoliert werden. Die Reaktion verlief nicht einheitlich und lieferte viele Zersetzungsprodukte, weshalb diese Methode verworfen wurde.

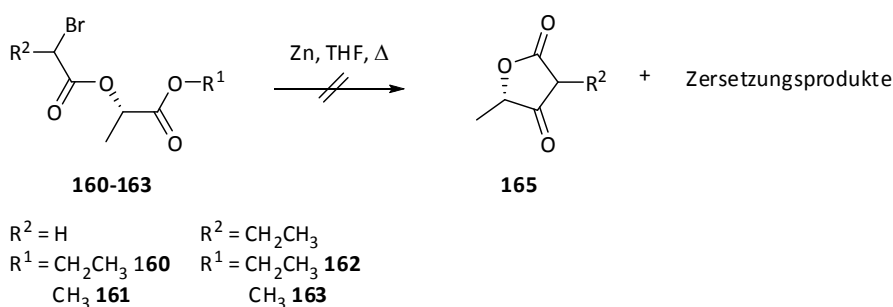


Abb. 4.15: Darstellung von Tetronsäure **165**

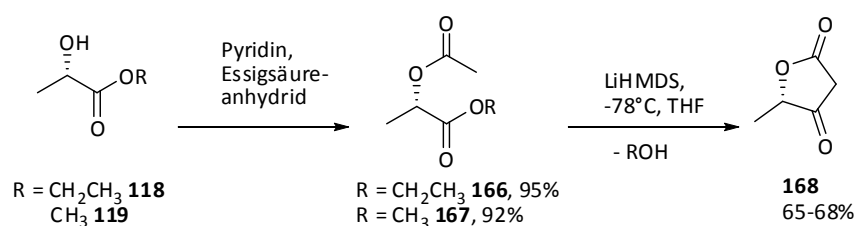
Der vollständige Aufbau von 3-Alkyliden-Tetronsäuren zeigte bei den genannten Syntheserouten Probleme, weshalb in einem alternativen Syntheseweg eine Tetronsäure

umgesetzt wurde, die in 3-Position unsubstituiert ist. So sollte sich der Reaktionsweg flexibler gestalten, da diese Position recht acide ist und einfach zugänglich sein sollte.

## 4.2 Synthese der unsubstituierten Tetronsäure-Derivate

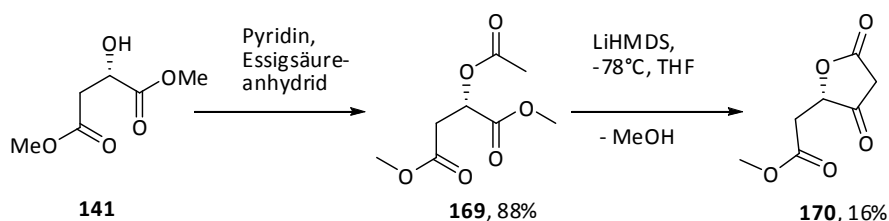
### 4.2.1 Durch Cyclisierung von $\alpha$ -Acetoxy-Estern

Neben der Synthese der substituierten Tetronsäuren in 3-Position, wurden im Rahmen dieser Arbeit die freien Tetronsäure-Derivate synthetisiert<sup>[89]</sup>, um Vorläufer für die Kondensationsreaktionen und so einen variablen Zugang zu den verschiedenen Bausteinen des Spirogrundgerüsts zu erhalten. Dabei wurden die Ester (S)-Milchsäureethyl- und (S)-Milchsäuremethylester (**118** und **119**) sowie (S)-Äpfelsäuredimethylester (**141**) mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu den  $\alpha$ -Acetoxy-Estern **166**, **167** und **169** umgesetzt.



**Abb. 4.10:** Darstellung der freien Tetronsäure-Derivate durch Milchsäureester

Die Umsetzung mit Lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS) in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  lieferte schließlich die in 5-Position methyl-substituierte Tetronsäure **168** in 68%iger bzw. 65%iger Ausbeute sowie die mit einer Esterseitenkette versehene Säure **170** in 16%iger Ausbeute. Die wenig befriedigende Ausbeute im letzten Reaktionsschritt lassen sich darauf zurückzuführen, dass die Tetronsäure zu Polymerbildung neigt, was bei der Synthese oft Probleme bereitete.



**Abb. 4.11:** Darstellung der freien Tetronsäure-Derivate durch (S)-Äpfelsäuredimethylester

Die folgende Tabelle zeigt die Ausbeuten der in 5-Position substituierten Tetronsäure-Derivate:

**Tabelle 4.3:** Ausbeuten der Tetronsäure-Derivate (C-5-substituiert)

Hydroxyester	Ester 166/167/169	Tetronsäure 168/170
	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
<b>118</b>	92	68
<b>119</b>	96	65
<b>141</b>	88	16

Die so erhaltenen Tetronsäuren können mit Aldehyden in Kondensations-Reaktionen umgesetzt werden, um das Alkyliden-Grundgerüst aufzubauen (vgl. Abschnitt 4.3).

Da diese Methode grundsätzlich recht einfach ist, dies Produkte aber zu Polymerbildung neigen, wurden noch andere Methoden durchgeführt, um die gewünschten Produkten zu erhalten.

#### 4.2.2 Claisen-Kondensation

Einen anderen Syntheseweg zum Aufbau des Tetronsäure-Grundgerüsts sollte die Cyclisierung von benzylgeschütztem Milchsäureester **172** darstellen. Dazu wurde der  $\beta$ -Ketoester **173** ausgehend von benzylgeschütztem Milchsäureethylester **172** in einer Claisen-Kondensation synthetisiert, um in Anschluss daran das Lacton **168** zu bilden. Der Milchsäureester **118** wurde zunächst mit Benzyltrichloracetimidat (**171**) säurekatalysiert benzylgeschützt,<sup>[90]</sup> da eine unter klassischen Bedingungen geführte Benzylieung (z. B. Benzylbromid, Natriumhydrid in DMF) zu basisch ist. Das Chiralitätszentrum, das durch den Milchsäureester eingeführt werden sollte, racemisiert nicht unter sauren Bedingungen, so dass die Wahl zur Benzylieung auf Benzyltrichloracetimidat (**171**) mit katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure fiel.<sup>[91,92,93,94]</sup> Benzyltrichloracetimidat wurde durch basenkatalysierte Addition von Benzylalkohol und Trichloracetnitril frisch hergestellt.

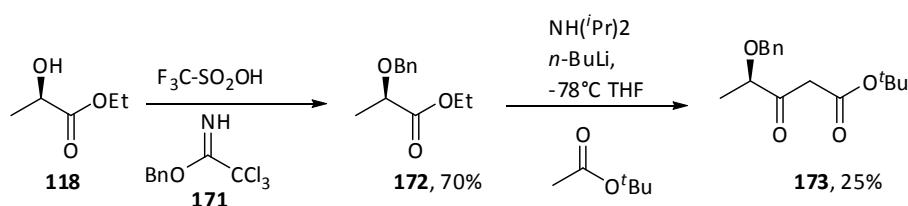


Abb. 4.12: Synthese des  $\beta$ -Ketoesters

Durch die sich anschließende Claisen-Esterkondensation wurde zunächst mit Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) das Esterenolat des Essigsäurebutylesters erhalten, das dann durch Umsetzung mit dem  $\beta$ -Ketoester das gewünschte Produkt **173** in 25%iger liefert.<sup>[95]</sup> Eine Nebenreaktion der Claisen-Kondensation ist die Eigenkondensation. Diese ließ sich trotz starker Kühlung und langsamer Zugabe der Base nicht vollständig unterdrücken, so dass unzureichende Ausbeuten erhalten wurden. Der Ringschluss zum Tetronsäure-Derivat sollte die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle erfordern, um den freien Alkohol **174** zu erhalten. Durch Zugabe von Säure, wie *p*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan sollte dann die Cyclisierung zur gewünschten Tetronsäure **168** stattfinden.

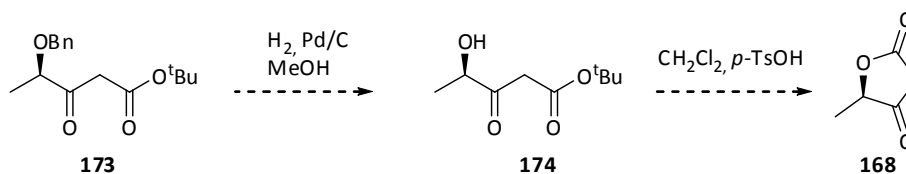


Abb. 4.13: Synthese des Tetronsäure-Grundgerüsts

Aufgrund der oben genannten Eigenkondensation und dem damit zusammenhängenden Ausbeuteverlust wurde die Benzylspaltung und die Cyclisierung zur Tetronsäure nicht durchgeführt und dieser Reaktionsweg verworfen.

### 4.3 Versuche zur Synthese von $\alpha$ , $\beta$ - ungesättigten Tetronsäure durch Kondensation (Darstellung von Methylen $\beta$ -Ketoestern)

Die Kondensation von Meldrumsäure (**75**) mit Aldehyden ist eine gut untersuchte Reaktion. Da Meldrumsäure von seiner elektronischen Struktur der Tetronsäure ähnlich ist, wurden verschiedene Versuche unternommen, diese Reaktionen auf das Tetronsäure-System zu übertragen. Auf diesem Weg sollten  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Systeme für eine spätere Diels Alder-Reaktion erhalten werden, um so einen Zugang zu dem Spirozentrum zu bekommen. Grundlage aller folgenden Kondensationsversuche sind die Berichte über die Reaktionen von Meldrumsäure mit Aldehyden. Ein Vorteil dieses Syntheseweges ist es, dass die Alkenyl-Seitenkette des Sechs-Rings schon bei der Kondensation eingebracht werden kann.

#### 4.3.1 Einführung der Doppelbindung durch Aldol-Reaktion

Da unsubstituierte Tetronsäure-Derivate in 3-Position sehr acide sind, sollte diese Position über eine Alkylierung recht einfach funktionalisiert werden können. So erscheint es zweckmäßig mit Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS) in  $\alpha$ -Stellung zu deprotonieren, und die erhaltenen Enolate mit den Aldehyden **110**, **175** und **176** umzusetzen. Der resultierende Alkohol wird anschließend mit Methansulfonylchlorid in das Methansulfonyl-Tetronsäurederivat überführt, um anschließend mit Diazabicycloundecen (DBU) in Toluol zu eliminieren.

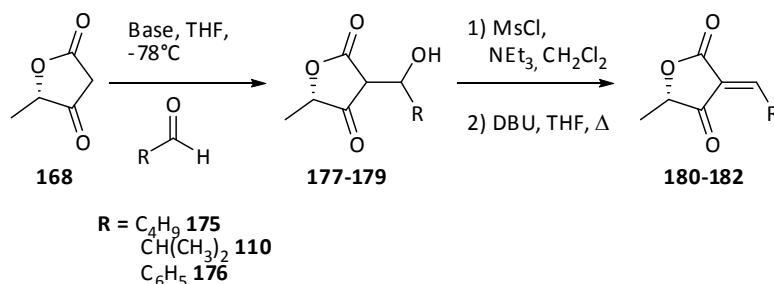
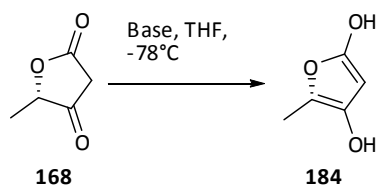


Abb. 4.16: Aldol-Reaktion zur Einführung der Doppelbindung

Trotz einer Variation der Base und der Temperaturen wurden die gewünschten Produkte (**180-182**) nicht erhalten. NMR-spektroskopisch konnte das Dublett-Quartett-Paar der C5-



und C6-Zentren nicht mehr beobachtet werden. Ein Grund hierfür ist das durch eine Nebenreaktion gebildete Enol **184** bei Verwendung starker Basen.



**Abb. 4.17:** durch Nebenreaktion gebildetes Enol **184**

Um die Doppelbindung in C-3-Position einzuführen, wurde daher im Folgenden die Knoevenagel-Reaktion mit schwächeren Basen untersucht. Eine andere Erklärung ist die hohe Bereitschaft zur retro-Aldol-Reaktion liefern, die wiederum das Edukt liefert.

Durch ihre milden Reaktionsbedingungen sollte sie zur Synthese  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Tetronsäuren geeignet sein.<sup>[96]</sup>

### 4.3.2 Einführung der Doppelbindung durch eine Knoevenagel-Reaktion

Die Knoevenagel-Kondensation von Aldehyden und Meldrumsäure (**75**), katalysiert durch Piperidin (Pyrrolidin) und Eisessig, wird häufig in der Literatur beschrieben.<sup>[97,98]</sup> Dabei wird ein Überschuss an Aldehyd eingesetzt, um eine mögliche Bildung von Bis-Addukten zu verhindern.<sup>[99,100]</sup>

Dazu wurde zunächst ein Testsystem mit frisch destilliertem Isobutyraldehyd (**110**) und einem Piperidin (Pyrrolidin)-Eisessig-Gemisch in 80%iger Ausbeute umgesetzt. Bei dieser Reaktionsführung ist es wichtig, dass der Aldehyd bei tiefen Temperaturen und sehr langsam zum Reaktionsgemisch gegeben wird, um die sich mögliche anschließende Michael-Reaktion, die zur Bildung von Bis-Addukten durch Addition eines weiteren Moleküls der CH-aciden Komponente führt, zu unterdrücken. Das Produkt konnte in 80%iger Ausbeute erhalten werden. Eine erneute Addition des  $\beta$ -Ketoesters an die Doppelbindung des Produkts im Sinne einer Michael-Reaktion wurde nicht beobachtet.

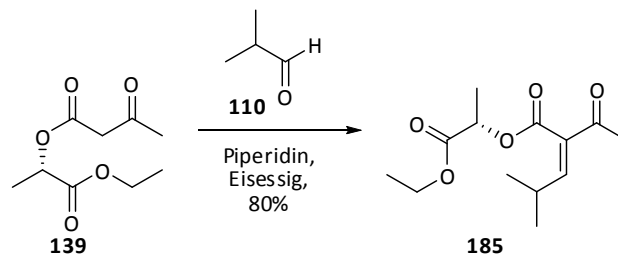


Abb. 4.18: Aldol-Reaktion zur Einführung der Doppelbindung

Diese Reaktionsbedingungen sollten auf die Tetronsäure **168** übertragen werden, indem **168** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit katalytischen Mengen Piperidin (Pyrrolidin) und Eisessig versetzt wurde (vgl. Abb. 4.19). Das Reaktionsgemisch sollte anschließend mit frisch destilliertem Aldehyd **110**, **175**, **176** und **186** in äquimolaren Mengen versetzt werden.

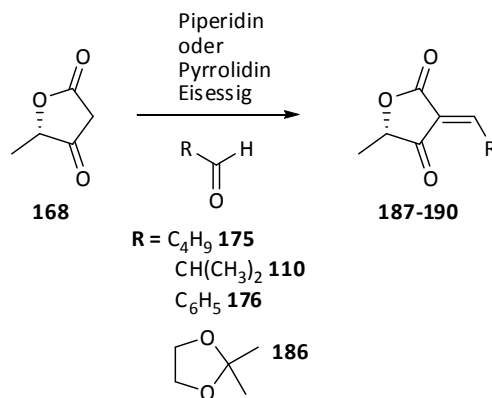


Abb. 4.19: geplante Knoevenagel-Reaktion zur Einführung der Doppelbindung

Verschieden verzweigte Aldehyde wurden mit der Tetronsäure **168** umgesetzt, wobei der Aldehyd **186** eine geeignet geschützte Seitenkette liefert, die hinsichtlich des Zielmoleküls den Einbau der Propenylgruppe erlaubt. Der Glycerinaldehyd<sup>[101]</sup> wurde in zwei Stufen aus D-Mannit (**191**) hergestellt. Dazu wurde im ersten Schritt **191** in trockenem Aceton und Zink(II)-chlorid zum zweifach geschützten Produkt **192** umgesetzt,<sup>[102,103,104]</sup> das dann anschließend in 83%iger Ausbeute durch Glykolsplaltung mit Natriumperodat in den gewünschten Aldehyd **186** überführt wurde.<sup>[105]</sup>

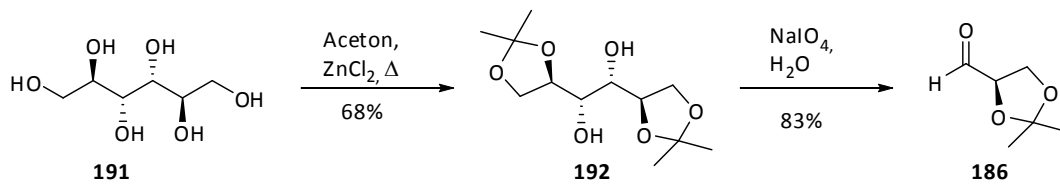


Abb. 4.20: Darstellung von 2,3-O-Isopropyliden-D-Glycerinaldehyd

Die Tetronsäure **160** wird durch die Base aktiviert und im nächsten Schritt mit dem Aldehyd **110**, **175** oder **176** in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Durch Protonierung des Alkohols mit Eisessig unter Wasserabspaltung sollte das Kondensationsprodukt **187-190** erhalten werden. Die Reaktionen mit den Aldehyden **110**, **175** und **176** lieferten die Kondensationsprodukte nur in sehr niedrigen Ausbeuten (< 2%).

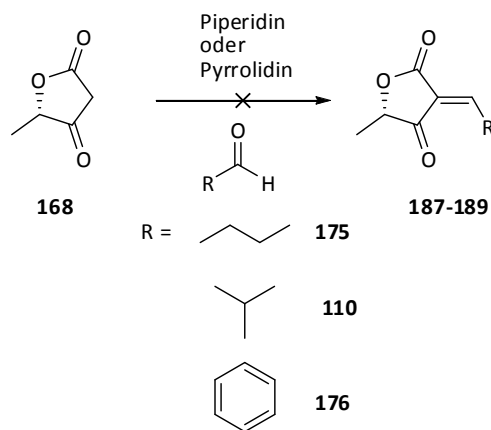
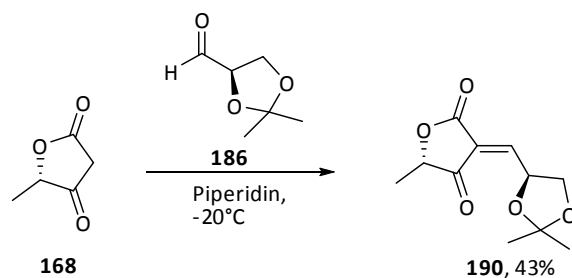


Abb. 4.21: Knoevenagel-Reaktion zur Einführung der Doppelbindung

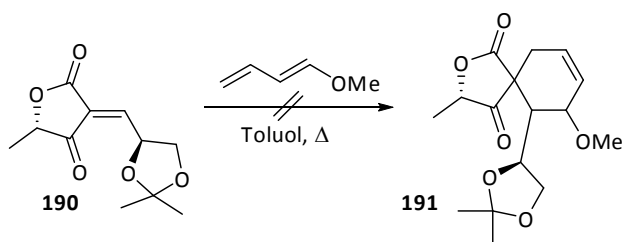
Die Umsetzung des Aldehyds 2,3-O-Isopropyliden-D-Glycerinaldehyd lieferte unter den genannten Reaktionsbedingungen das Produkt. Unter basischen Bedingungen wurde der Glycerinaldehyd **186** mit der Tetronsäure **168** und dem Piperidin-Eisessig-Gemisch in trockenem THF bei -20 °C umgesetzt. Das Kondensationsprodukt **190** konnte in 43%iger Ausbeute erhalten werden.



**Abb. 4.22:** Darstellung des Kondensationsproduktes unter basischen Bedingungen

Dieser Aldehyd besitzt offenbar die geeignete Seitenkette, die eine erneute Addition des  $\beta$ -Ketoesters an die Doppelbindung des Produkts im Sinne einer Michael-Reaktion verhindert.

Ein erster Versuch das Kondensationsprodukt **190** mit dem Dien zum Produkt **191** umzusetzen, verlief unter Bildung von Produktgemischen, die säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten. Weitere Reaktionen mit noch anderen Dienen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.



**Abb. 4.23:** Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **190**

Die Erklärung für die geringen Ausbeuten bei der Umsetzung der Tetronsäure **168** mit den Aldehyden **110**, **175** und **176** findet sich in der Bildung der Bis-Produkte **192-194**.

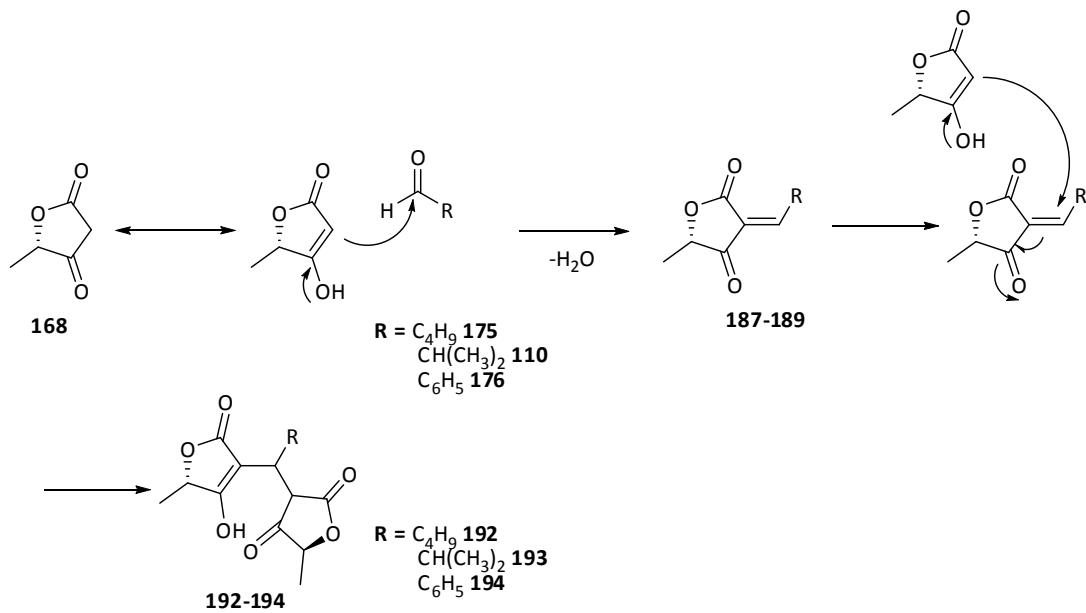


Abb. 4.24: Möglicher Reaktionsverlauf zur Bildung der Bis-Addukte

So führte die basenkatalysierte Kondensation unter Michael-Addition zu den jeweiligen Produkten **192-194** und nur in geringen Mengen zu den gewünschten Kondensationsprodukten. Die gebildeten Produkte **187-189** müssen offensichtlich eine höhere Elektrophilie gegenüber den Tetronsäurederivaten besitzen, weshalb dieser Weg zu den Bis-Addukten führte und nicht weiter verfolgt wurde. Die erfolgreiche Umsetzung der Tetronsäure **168** mit dem Glycerinaldehyd **186** zu dem Kondensationsprodukt **190** muss in der sterischen Hinderung liegen, die die Bildung des Bis-Adduktes verhindert. So reichen die Aldehyde **110**, **175** und **176** in ihrem sterischen Anspruch nicht aus, um eine sich anschließende Michael-Reaktion zu vermeiden. In Abbildung 4.25 sind sie isolierten Bis-Addukte aus Tetronsäure und den entsprechenden Aldehyden aufgeführt.

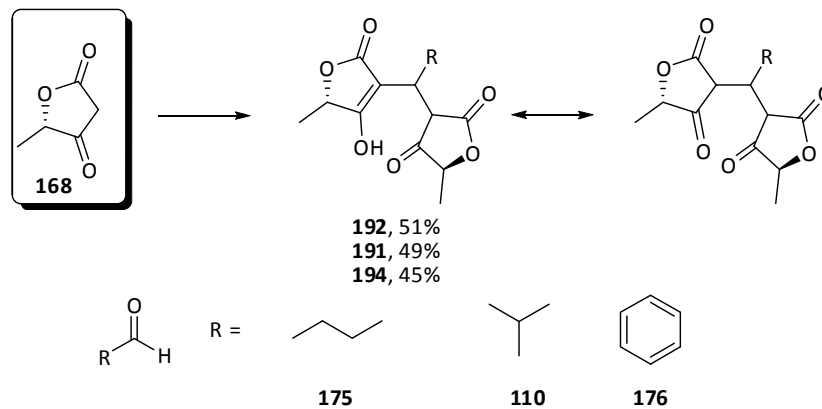


Abb. 4.25: Gebildete Bisprodukte

Trotz Variationen der Basen, der Temperaturen sowie der Äquivalent-Verhältnisse verlief die Knoevenagel-Reaktion mit den entsprechenden Aldehyden nicht zu den gewünschten Kondensationsprodukten. Versuche, bei den oben genannten Aldehyden die Bildung der Bis-Addukte zu unterdrücken, schlugen fehl, so dass diese Methode verworfen wurde. Eine Alternative bot die Reaktion mit Mannich-Basen.

#### 4.3.3 Einführung der Doppelbindung durch Mannich-Base

Zur Einführung der Doppelbindung in Position C-3 mit Hilfe der Mannich-Reaktion wurde die Tetronsäure **168** in trockenem Diethylether gelöst und mit Pyrrolidin versetzt. Die frisch destillierten Aldehyde **110**, **175** und **176** wurde in äquimolaren Mengen bei 0 °C hinzugefügt. Nach Reaktionsende sollte das Mannich-Produkt **195** in trockenem Dichlormethan gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure versetzt.<sup>[106]</sup> Das Mannich-Base-Zwischenprodukt **195** konnte jedoch nicht isoliert werden, um anschließend die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Tetronsäuren **187-189** zu erhalten.

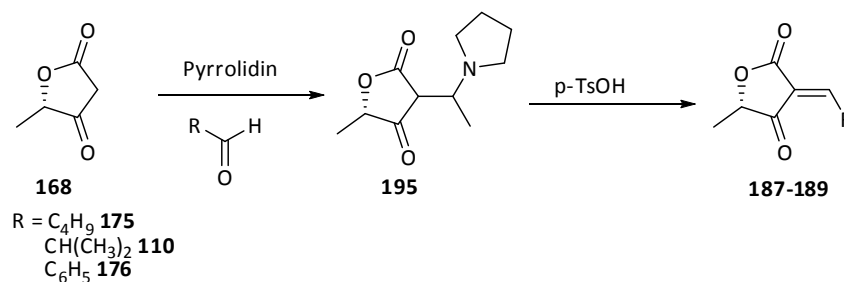


Abb. 4.26: Einführung der Doppelbindung durch Mannich-Base

Isoliert werden konnten die Bis-Addukte **190-192** und lediglich Spuren der  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Tetronsäuren **187-189** (3%). Die Tatsache, dass Edukt und Kondensationsprodukt parallel vorliegen, führte in vielen Fällen zur Bildung der dimeren Produkte.<sup>[64]</sup>

#### 4.3.4 Nicht-katalysierte Kondensation in Wasser als Lösungsmittel

2001 beschrieben *Bigi et al.* die Kondensation von Meldrumsäure (**75**) und Aldehyden in Wasser als Lösemittel.<sup>[107]</sup> Wasser unterstützt hierbei die Deprotonierung der Meldrumsäure, so dass das Nukleophil für die Reaktion mit dem Aldehyd generiert wird. Die Reaktion erfolgt in zwei Schritten: nukleophiler Angriff und Dehydratisierung.

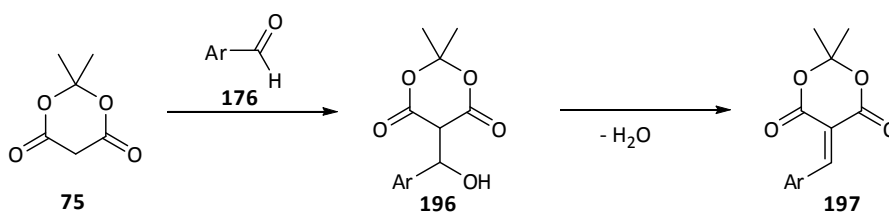


Abb. 4.27: Knoevenagel Kondensation von Meldrumsäure und Aldehyd

Bei dem Versuch diese Reaktion auf das Tetronsäure-System **168** zu übertragen, konnte wiederum nur das Bis-Addukt **194** isoliert werden. Nur Spuren von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Tetronsäure konnten erhalten werden.

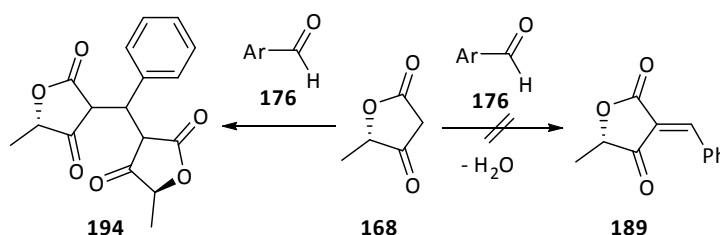
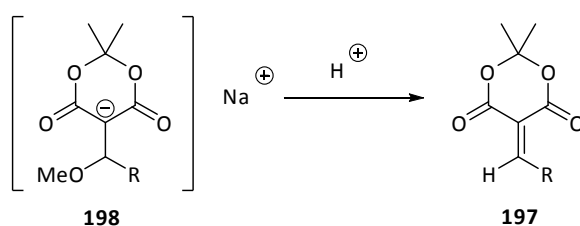


Abb. 4.28: Bildung des Bis-Adduktes aus Meldrumsäure und Aldehyd

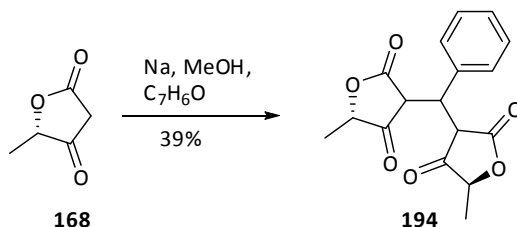
#### 4.3.5 Kondensation durch Natrium in Methanol

Um die Bildung von Bis-Addukten zu vermeiden, beschreibt *Polansky* in seiner Arbeit den Ausschluss einer Michaeladdition durch baseninduzierte Blockierung der  $\beta$ -Position. Er setzte dabei das Natriumsalz der Meldrumsäure (**75**) in wasserfreiem Methanol bei Raumtemperatur mit dem Aldehyd um. Dabei bildet sich das Natrium-Salz **198**. Wird nun angesäuert, entsteht erwartungsgemäß unter Abspaltung von Methanol die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Verbindung **197**.<sup>[108]</sup>



**Abb. 4.29:** Kondensation von Meldrumsäure mit Natrium in Methanol

Diese Methode wurde auf das Tetronsäure-Gerüst **168** übertragen. Die Reaktion mit Benzaldehyd ergab wiederum nur das Bis-Addukt **194**.



**Abb. 4.30:** Einführung der Doppelbindung in MeOH und Natrium

Die Versuche, das Alkenylfuran-dion durch Kondensation von Tetronsäure mit Aldehyden zu erhalten, erbrachten nicht den gewünschten Erfolg, so dass auch dieser Syntheseweg verworfen werden musste. Um die Problematik der Bis-Addukt-Bildung durch Michael-Reaktion zu verhindern, wurde das Tetronsäuresystem mit Bis-Elektrophilen umgesetzt (vgl. 4.4).



#### 4.4 Versuch zum intramolekularen Aufbau des Spirozentrums

Die Tetronsäure-Derivate stellen eine Gruppe von sehr CH-aciden Verbindungen dar. Sie reagieren zwar mit Aldehyden, jedoch ist die Michael-Reaktion mit der Tetronsäure immer bevorzugt, was zur Bildung der Bis-Addukte führt. Um diese Reaktion zu vermeiden, wurde das Tetronsäure-Derivat mit einem Bis-Elektrophil umgesetzt. So sollte es möglich sein, das Spirozentrum aus Tetronsäure und anelliertem Cyclohexenon-Ring intramolekular durch Dialdehyde oder Diester aufzubauen, um so die Bildung der Bis-Addukte zu verhindern.

##### 4.4.1 Reaktionen der Tetronsäure mit Glutaraldehyd

Da reiner Glutaraldehyd sehr rasch polymerisieren kann, wurde er aus Cyclopenten in einer Ozonolyse synthetisiert und direkt weiterverarbeitet.<sup>[109,110]</sup>

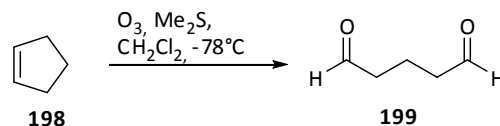


Abb. 4.31: Synthese von Glutaraldehyd durch Ozonolyse

Das Ozon wurde mit einem Ozongenerator in die Reaktionslösung aus Cyclopenten (**198**) in Dichlormethan bei -89 °C eingebracht bis die typische Blaufärbung zu sehen war. Für die reduktive Aufarbeitung hat sich Dimethylsulfid bewährt, da sich Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid sehr schwer vom Produkt abtrennen lassen.

Die Reaktion von Tetronsäure **168** und Glutaraldehyd (**199**) unter basischen Bedingungen (Piperidin) wurde bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (-78 °C, -50 °C, -20 °C, Raumtemperatur).

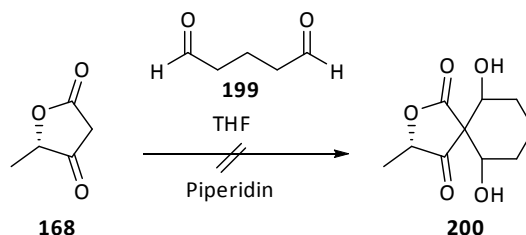


Abb. 4.32: Aufbau des Spiro-Zentrums durch Glutaraldehyd

Die Umsetzung der Tetronsäure mit Glutaraldehyd ergab nicht die gewünschte Spiroverbindung, sondern lieferte polymere Verbindungen, bei denen u. a. der Lactonring der Tetronsäure gespalten wurde. Eine Erklärung liefert schon die große Bereitschaft zur Polymerisation von Glutaraldehyd. Schon bei der Darstellung der Tetronsäure **168** zeigten sich oft Probleme, da sie selbst ebenfalls zu Polymerbildung neigt. Zum anderen ist sie relativ reaktionsfreudig und empfindlich gegenüber Elektrophilen.

#### 4.4.2 Reaktionen der Tetronsäure mit Heptensäureethylester und mit Nonadiensäurediethylester

Ein anderes Bis-Elektrophil, das mit der Tetronsäure **168** umgesetzt wurde, ist der Ester **202** und der Diester **203**. Diese wurden zunächst aus Glutaraldehyd (**199**) in einer Horner Olefinierung in ethanolischer Kaliumcarbonatlösung mit Triethylphosphonoacetat (**201**) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden der *E*-konfigurierte Monoester **202** sowie der Diester **203** erhalten.<sup>[111]</sup>

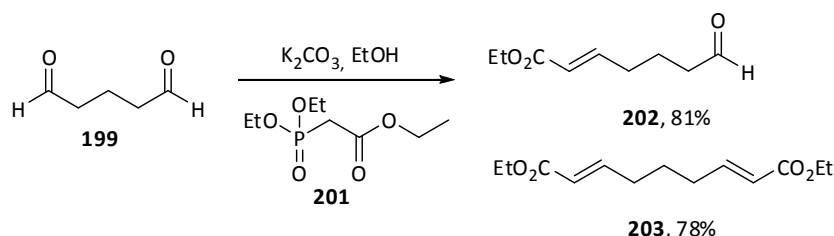


Abb. 4.33: Synthese von Heptensäureethylester und Nonadiensäureethylester

Die Umsetzung des Monoesters **202** mit der Tetronsäure **168** erfolgte mit Piperidin bei verschiedenen Temperaturen (-78 °C, -50 °C, -20 °C, Raumtemperatur) und lieferte den in Abbildung 4.35 gezeigten Bicyclus **205**. Die Spiro-Verbindung **204** wurde nicht erhalten.

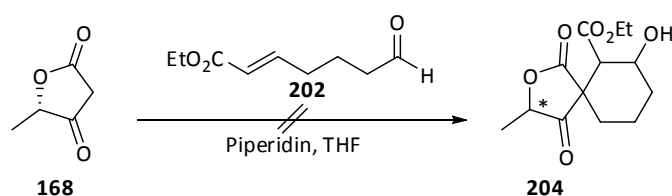


Abb. 4.34: Umsetzung der Tetronsäure mit (2*E*,7*E*)-Nonadiensäureethylester

Vermutlich konnte der Spirocyclus nicht durch das Bis-Elektrophil gebildet werden, da die Spannung innerhalb in C-3-Position der Tetronsäure **168** zu groß ist, um das quartäre Zentrum durch diese Synthesemethode einzuführen.

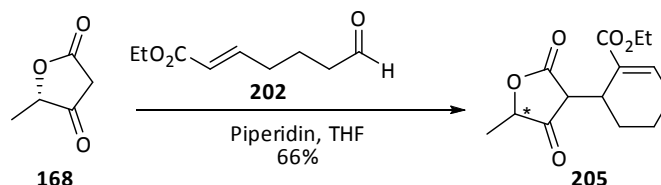


Abb. 4.35: Umsetzung der Tetronsäure mit (2*E*,7*E*)-Nonadiensäureethylester

Die Umsetzung der Tetronsäure **168** mit dem Diester **203** wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen geführt wie in Abbildung 4.35.

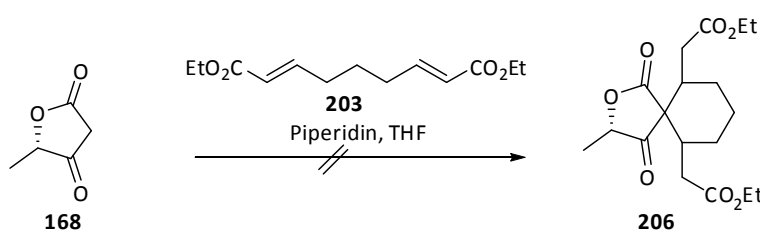


Abb. 4.36: Umsetzung der Tetronsäure mit (2*E*,7*E*)-Nonadiensäureethylester

Die Umsetzung lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Spiro-Produkt **206**. Stattdessen wurde nach chromatographischer Aufreinigung nicht umgesetzten Diester **203** und der Bicyclus **207** erhalten, der in Abbildung 4.37 zu sehen ist.

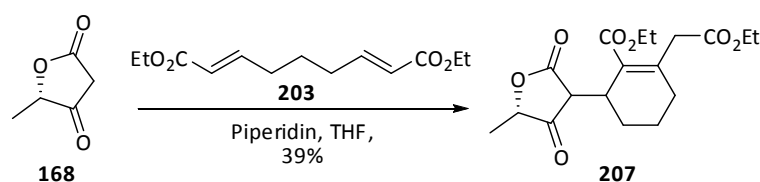


Abb. 4.37: Umsetzung der Tetronsäure mit (2*E*,7*E*)-Nonadiensäureethylester

Die Isolierung von **207** ist ein weiterer Hinweis für die Spannung innerhalb der Tetronsäurederivate, die es nicht möglich macht, das quartäre Zentrum auf diesem Weg

einzuführen. Um eine doppelte Addition zu vermeiden, sollte die Seitenkette intramolekular durch Claisen-Umlagerung eingeführt werden.

#### 4.5 O-Allylierung der Tetronsäure

Einen alternativen Syntheseweg, das Alkyliden-Grundgerüst in 3-Position aufzubauen, bot die Umsetzung der Tetronsäure **168** mit Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäure. Das so gebildete (5-Oxo-dihydrofuranlyoxy)-phosphonium-trifluorsulfonat (**208**) dient dabei als Schlüssel-Intermediat für die Bildung des Allyloxy-Furandions **209**.<sup>[112]</sup> Phosphonium-trifluormethansulfonate werden in situ aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid erzeugt und bilden mit Hydroxy-Gruppen Triphenylphosphoniumether.<sup>[113]</sup>

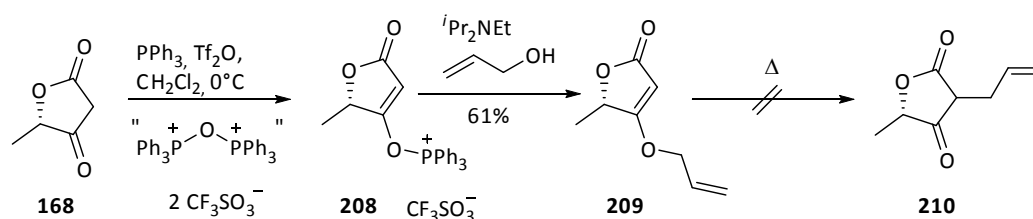


Abb. 4.38: O-Allylierung der Tetronsäure

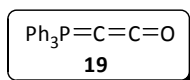
Die Umsetzung des Intermediats **208** mit Allylalkohol und Diisopropylethylamin in Dichlormethan bei 0 °C liefert den Oxy-Allylether **209** in 61%iger Ausbeute. Die anschließende Claisen-Umlagerung, die in Toluol durchgeführt wurde, konnte nicht das gewünschte Produkt **210** liefern.

#### 4.6 Einführung der Doppelbindung vor Ringschluss durch Domino-Wittig-Claisen-Reaktion

Um die Grundlagen für eine flexible Synthese der Spirocyclen vom Typ des Oxaspirodions zu legen, wurde noch ein weiterer Weg eingeschlagen, bei dem zunächst die Doppelbindung aufgebaut wurde und im Anschluss das Lacton geschlossen wurde.

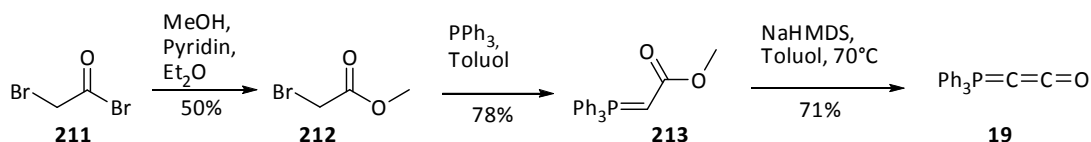
Eine vielseitige und einfach zugängliche Methode zur Synthese von diversen Tetronsäure- aber auch Tetramsäure-Derivaten<sup>[19]</sup> gelang mit Ketenylidetriphenylphosphoran **19**. So

lassen sich mit dieser Methode diverse Tetronsäure- aber auch Tetramsäure-Derivate synthetisieren.



**19** ist pH-neutral und luftstabil. Da es selbst nicht Wittig-aktiv ist, reagiert es über seine C-C-Doppelbindung mit OH- bzw. mit NH-Gruppen von Hydroxy- und Aminoestern, so dass Acyllylide erhalten werden.

Durch die Arbeiten von Bestmann wurde Ketenylidetriphenylphosphoran (**19**) synthetisch gut zugänglich<sup>[114,115,116]</sup>. So wurde zunächst Bromessigsäuremethylester (**212**) durch Reaktion von Bromacetyl bromid (**211**) mit Methanol verestert. Anschließend wurde aus dem erhaltenen Ester mit Triphenylphosphin und Base das Methylentriphenylphosphoran **213** erhalten. Das Produkt **19** wurde schließlich durch Umsetzung mit Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) unter Argonatmosphäre in 71%iger Ausbeute erhalten.



**Abb. 4.39:** Darstellung von Ketenylidetriphenylphosphoran

Ketenylidetriphenylphosphoran (**19**) reagiert säurekatalysiert mit  $\alpha$ -Hydroxyestern **214** zu den jeweiligen Intermediaten **215**.<sup>[117]</sup> In einem folgenden Schritt wird in einer intramolekularen Wittig-Reaktion das 3-Phosphoranylidenfurandion **216** ohne Racemisierung gebildet.

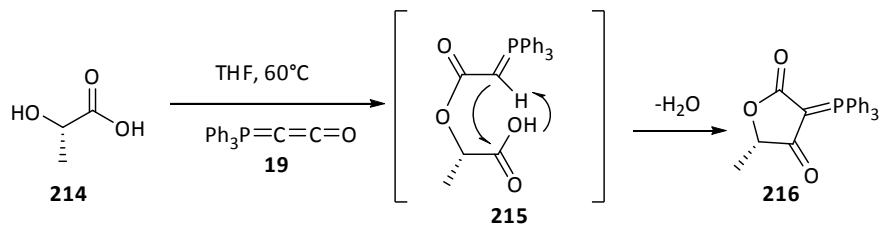


Abb. 4.40: Synthese von Hydroxyester mit Keten nach *Schobert*

Schlüsselschritt der Synthese von Alkylidenfurandion ist die Domino Wittig-Claisen-Reaktion, bei der die Bedingungen mild genug sind, um eine mögliche Racemisierung in C5-Position zu verhindern. Der Hydroxyester **217** wurde erst säurekatalysiert mit Butenol (**218**) und anschließend mit Trimethylsilylethanol verestert. Durch die Addition des Hydroxyesters **220** mit dem Ketenylidetriphenylphosphoran (**19**) wurde das entsprechende Esterylid **221** erhalten.

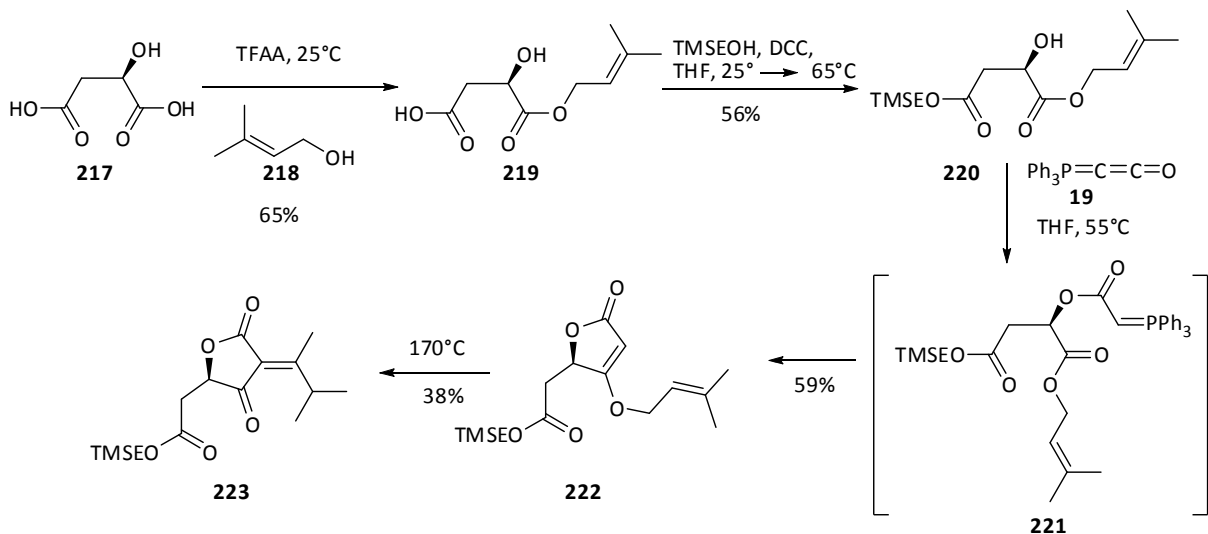


Abb. 4.41: Synthese von Alkylidenfurandion mit Keten nach *Schobert*

Anschließend wurde durch intramolekulare Wittig-Reaktion die 5-substituierte Tetronsäure **222** erhalten. Wie in Abbildung 4.41 gezeigt können im Fall von Allyl-Tetronsäuren durch Claisen-Conia-Umlagerung auch 3,5-disubstituierte Tetronsäuren **223** dargestellt werden.<sup>[19,118]</sup>

Die im nächsten Abschnitt beschriebene Synthesemethode verfolgt die Einführung der Doppelbindung vor Cyclisierung zu den Tetronsäurederivaten (vgl. Abschnitt 4.7).

#### 4.7 Einführung der Doppelbindung vor Ringschluss durch Phenylselenylether

Um die Schwierigkeiten der vorangehenden Abschnitte zu umgehen (Öffnung des Lactonrings, Bildung von Bis-Addukten, Bildung vieler Neben- und Zersetzungsprodukte), sollte eine Syntheseroute gefunden werden, in der das Lacton nach Einführung der Doppelbindung geschlossen wird.<sup>[119]</sup>

Die Verwendung von  $\alpha$ -Phenylselenylethern **225** erscheint geeignet, da in nur vier Schritten das Alkylidenfurandion-Grundgerüst unter sehr milden Bedingungen aufgebaut werden kann.<sup>[120]</sup> Zudem liegt ein großer Vorteil in der Tatsache, dass  $\beta$ -Hydroxyselenoxide zu Allylalkoholen und nicht zu den Enolen eliminieren.

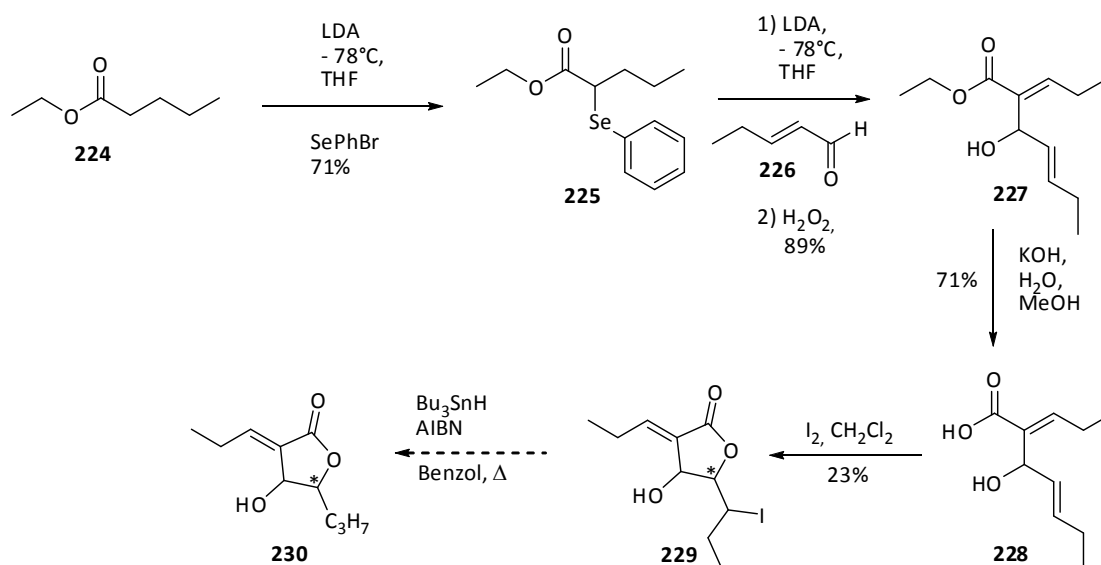


Abb. 4.42: Einführung der Doppelbindung durch Selenylether

Für die Synthese des Selenylethers **225** wurde Ethylvalerat (**224**) mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Phenylselenylbromid umgesetzt. Insgesamt wurden zwei Äquivalente Lithiumdiisopropylamid (LDA) eingesetzt, um das Enolat-Anion zu generieren und den entstehenden  $\alpha$ -Phenylselenylether **225** zu deprotonieren. Anschließend wurde der leicht enolisierbare Selenylether bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in einer Aldol-Addition mit Pentenal (**226**) versetzt,

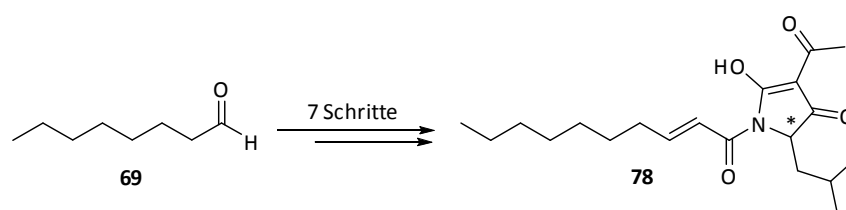
ohne weitere Aufarbeitung der Phenylselenylrest mit Wasserstoffperoxid und Eisessig oxidiert und eliminiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt **227** in 89% iger Ausbeute erhalten. Verseifung des Esters mit Claisen's Alkali bei Raumtemperatur<sup>[121]</sup> und darauf folgender Iodlactonisierung lieferte das Alkenylfuranon **229** in 23% iger Ausbeute. Das Produkt **230** der Reduktion mit Tributylstannan konnte in ersten Versuchsansätzen jedoch nicht isoliert werden.

### 4.8 Synthese von Tetransäuren

Auf dem Weg neue Derivate zu finden, um die Grundlage für eine spätere Totalsynthese des Oxaspirodions zu legen, wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Tetransäure-Derivate synthetisiert. Ein großes Interesse besteht jedoch auch an Tetransäure-Derivaten.

Die retrosynthetische Analyse der Tetransäuren zeigt, dass es durch Verwendung verschiedener Aminosäuren als Ausgangsmaterialien relativ einfach erscheint, die Seitenketten flexibel zu substituieren. Als Bausteine für eine zweistufige Synthese der Tetransäuren kommen C-terminal-geschützte Aminosäuren in Frage.

Zentraler Baustein sind Tetransäuren u. a. bei der Synthese von Reutericyclin **78**, das auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden konnte (vgl. Abschnitt 2.2.2.3).<sup>[19]</sup> Der erste Weg wurde ausgehend von Octanal **69** in einer Kondensation mit Meldrumsäure **75** durchgeführt.<sup>[122,123]</sup>



**Abb. 4.43:** Synthese von Reutericyclin

Die Acetylgruppe wurde bei diesem Weg am Ende eingeführt.

Der zweite Weg, um zu Reutericyclin zu gelangen, beinhaltete die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung von *N*-Acetoacetylleucinat unter basischen Bedingungen.<sup>[35,124]</sup> Das resultierende 3-Acyl-5-isobutyltetransäure-Derivat wird am Ende mit Butyllithium deprotoniert und mit (*E*)-Decenoylchlorid *N*-acyliert.



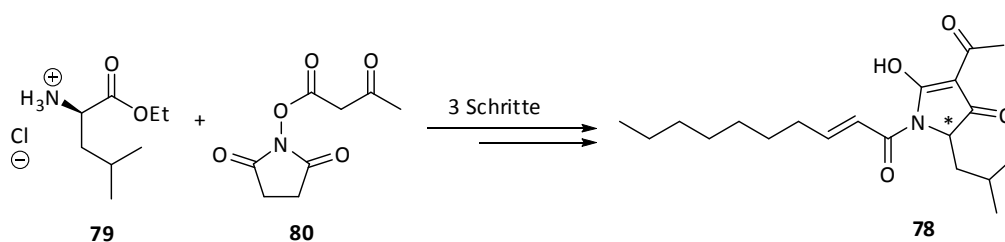


Abb. 4.44: Synthese von Reutericyclin

Beide Wege führten zu einer Racemisierung der Tetramsäure in C5-Position.

Um die Racemisierung zu vermeiden, wurde im Rahmen der Doktorarbeit jedoch ein anderer Syntheseweg eingeschlagen. In drei Stufen wurde ausgehend von D-Leucin **231** in einer pH-neutralen Wittig-Cyclisierung mit Keten **19** das gewünschte Tetramsäure-Derivat **233** erhalten.<sup>[19]</sup>

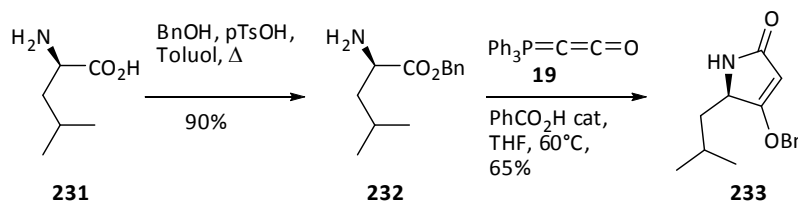
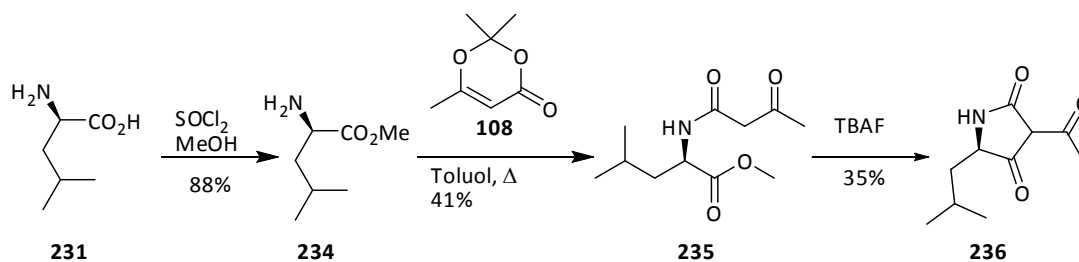


Abb. 4.45 Synthese von Alkylidenpyrrolidindion mit Keten

D-Leucinbenzylester **232** kann leicht durch saure katalytische Veretherung von D-Leucin (**231**) mit Benzylalkohol gewonnen werden. Durch Cyclisierung von Benzyl-D-leucin (**232**) mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**19**) wird das gewünschte Tetramsäure-Derivat **233**, in 65%iger Ausbeute erhalten.

Alternativ wurde D-Leucin (**231**) durch Thionylchlorid in Methanol zu Produkt **234** verestert und anschließend mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) in siedendem Toluol zum b-Ketoamid **233** umgesetzt (vgl. Abbildung 4.42).<sup>[125,126,127]</sup>



**Abb. 4.46:** Synthese von Alkylidenpyrrolidindion mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on

Anschließende Cyclisierung mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid lieferte schließlich das Tetramsäure-Derivat **236** in 35%iger Ausbeute.

## 5 Zusammenfassung

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Ansatzpunkte vorgestellt, um den zentralen Baustein des Oxaspirodions aufzubauen. Dabei stellt die Synthese dieses Schlüsselbausteins einen wichtigen Aspekt dar, neue Derivate zu erhalten, um die Grundlage für eine spätere Totalsynthese des Oxaspirodions zu schaffen. Es wurden in dieser Arbeit flexible Wege gezeigt, Seitenketten und funktionelle Gruppen zu variieren.

### 5.1 Aufbau des Tetrone-Säure-Grundgerüsts – Synthese der in 3-Position substituierten Tetrone-Säuren

Der Syntheseweg ausgehend von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) und Aldehyden durch eine Aldol-Reaktion sollte geeignete Vorläufer für die Darstellung der Tetrone-Säure-Derivate liefern. Das Ausgangsmaterial, 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**), wurde hierbei zunächst mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78 °C in das Enolat überführt<sup>[78]</sup>, anschließend mit diversen Aldehyden **109-111** in die entsprechenden Addukte **112-114** überführt und die entsprechenden OH-Gruppen *tert*-butyldimethylsilylchlorid-geschützt. Die Dioxinone **115-117** wurden dann durch Cycloreversion in siedendem Toluol in die intermediären Acylketene überführt, die dann *in situ* mit den Milchsäureestern **118** und **119** zu den  $\beta$ -Ketoestern **120-125** umgesetzt wurden. Die Cyclisierung in Gegenwart von *tetra-n*-Butylammoniumfluorid lieferte schließlich die 3-Acyltetrone-Säuren in befriedigenden Ausbeuten.

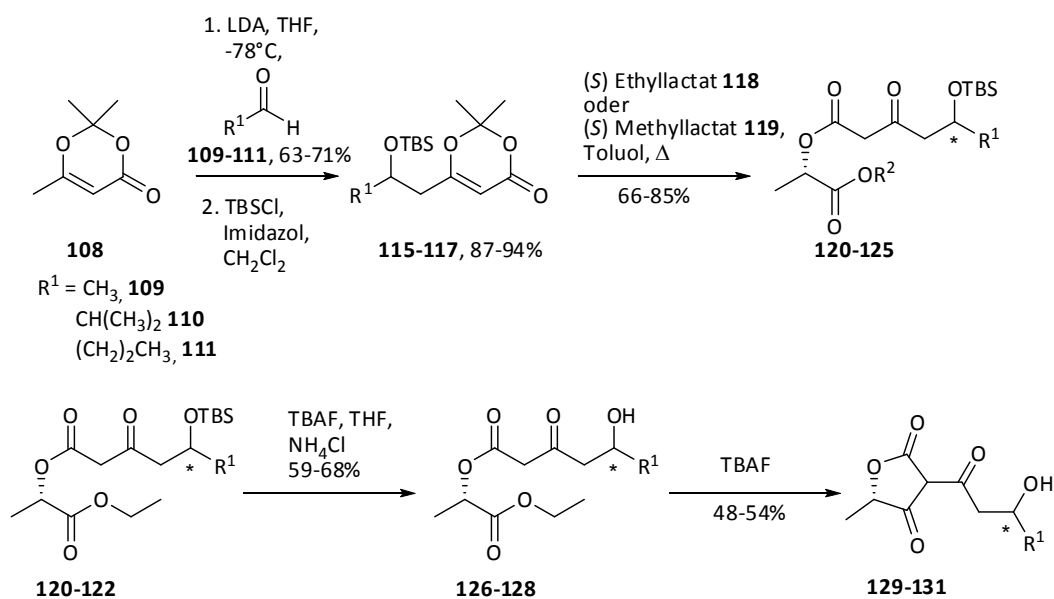


Abb. 5.1: Synthese von 3-Acyl-Tetronsäure-Derivaten

Die Synthese der 3-Acyltetronsäuren gelang über eine kürzere Sequenz: 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**108**) konnte direkt mit den Milchsäureestern **118** und **119** in siedendem Toluol umgesetzt werden.<sup>[80]</sup> Nach Cyclisierung in Gegenwart von *tetra-n*-Butylammoniumfluorid konnte die Tetronsäure **140** in guter Ausbeute erhalten werden. Eine analoge Sequenz ausgehend von Äpfelsäure **141** lieferte die Säure **143** in 58%iger Ausbeute.

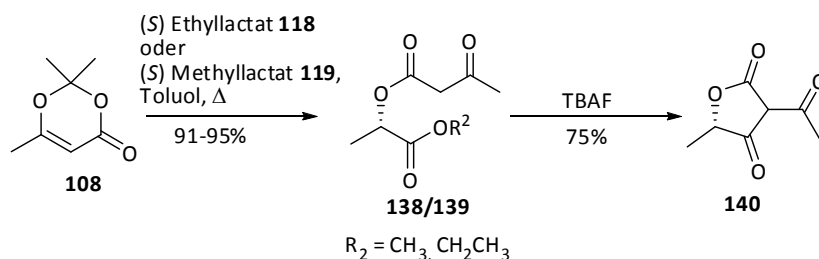


Abb. 5.2: Synthese von 3-Acyl-Tetronsäure-Derivaten

Diese Reaktionssequenz wurde im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich mit (S)-Äpfelsäuredimethylester (**141**) durchgeführt, um die Flexibilität der Synthesestrategie deutlich zu machen.

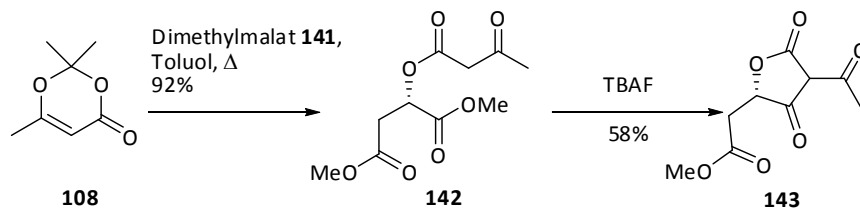


Abb. 5.3: Synthese von 3-Acyl-Tetronsäure-Derivaten

Erste Versuche zur regioselektiven Deoxygenierung lieferten nicht die gewünschten exo-Alkylidentetronsäurederivate. Schon die selektive Acylierung gelang nur in 21%iger Ausbeute. Die Carbonyl-Verbindung wurde mit Methansulfonsäurechlorid (a) oder Trifluormethansulfonsäurechlorid (b) sowie mit Pyridyltrifluormethansulfonsäureamid (c) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt, um das gebildete Pseudohalogenid anschließend mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle in THF in das gewünschte Olefin zu überführen.<sup>[128]</sup> Da der Syntheseweg des Furandion-Derivats **147** nur in 21%iger Ausbeute und die anderen Umsetzungen mit den Triflaten zu Produktgemischen (schneller Austausch der Tautomerenpaare) aus Tetronsäure-Derivate führte, wurde Synthesestrategie verworfen.

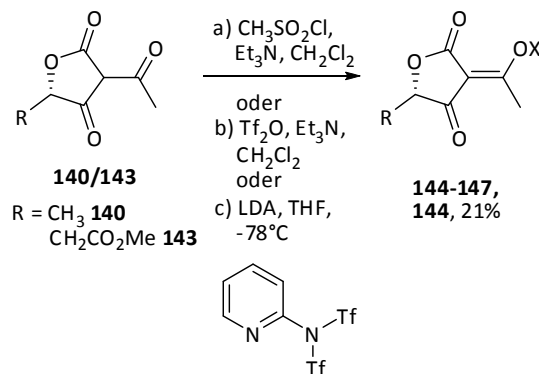


Abb. 5.4: Eliminierung zur  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Tetronsäure

Der regioselektive Aufbau der exo-Alkylidenfunktion gelingt durch die Bildung der Enamine. Hier ist jedoch die Reduktion zur exo-Alkyliden-Derivaten schwieriger.

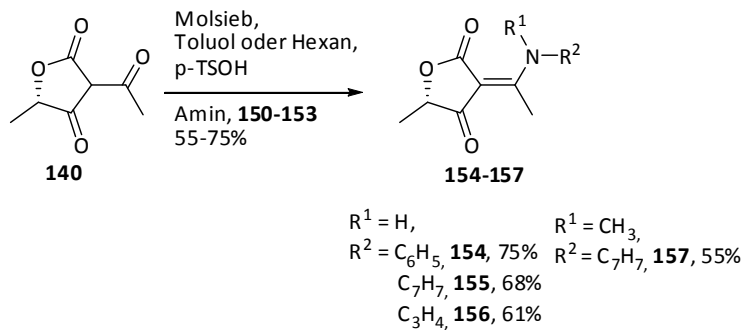


Abb. 5.5: Darstellung der Enamine

Eine Alternative, die Seitenkette der Tetronsäuren einzuführen, ist die Umsetzung der  $\alpha$ -Halogenester **160-163** und Zink. Dazu wurden aus (S)-Milchsäureethyl- (**118**) und Milchsäuremethylester (**119**) mit Bromacetylbromid (**158**) und Brombutylbromid (**159**) die  $\alpha$ -Bromester **160-163** dargestellt.<sup>[92,93]</sup>

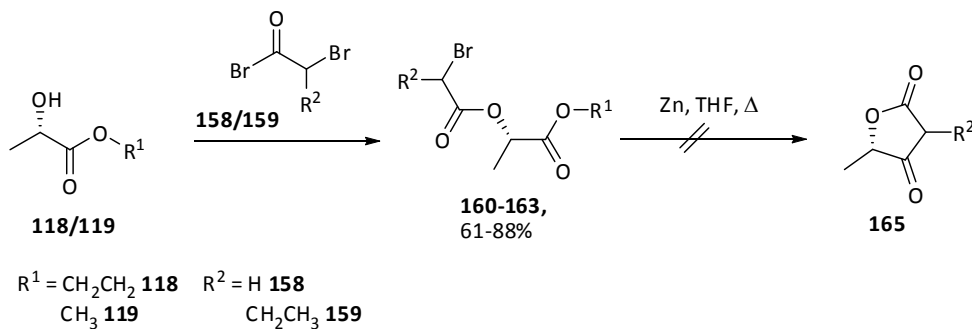


Abb. 5.6: Synthese von Tetronsäure-Derivaten durch  $\alpha$ -Bromester

Die Cyclisierung durch Zink in refluxierendem THF verlief jedoch nicht einheitlich (Bildung von Misch- sowie Zersetzungsprodukten), so dass diese Methode nicht weiter verfolgt wurde.

Um die Problematik der Bildung der exo-Alkylidenseitenkette, wie Regiosektivität und Reduktion funktioneller Gruppen, zu umgehen, sollten die Seitenketten nach Cyclisierung eingeführt werden. Dazu wurden die unten genannten Tetronsäuren **168** und **170** synthetisiert, die in 3-Position unsubstituiert sind.

## 5.2 Aufbau des Tetronsäure-Grundgerüsts – Synthese der in 3-Position unsubstituierten Tetronsäuren

Dazu wurden die  $\beta$ -Ketoester **166**, **167** und **169** umgesetzt, um anschließend mit einer Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung (LDA) die nur in 5-Position substituierte gewünschten Tetronsäuren **168** und **170** zu erhalten.<sup>[85]</sup>

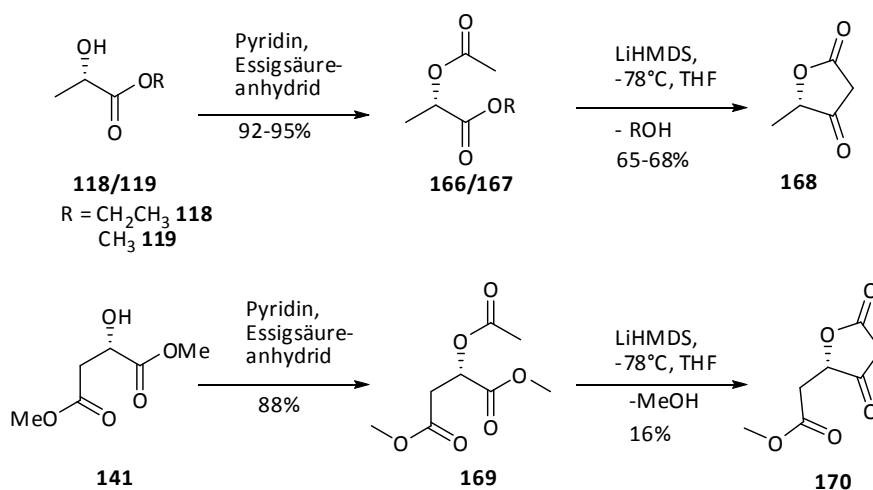


Abb. 5.7: Synthese von Tetronsäure-Derivaten in 5-Position substituiert

Die so erhaltenen Tetronsäuren sollten anschließend mit Aldehyden in Kondensations-Reaktionen zu einem Alkyliden-Grundgerüst umgesetzt werden.

Versuche, die  $\beta$ -Ketoesterstrukturen durch Claisen-Kondensation zu erhalten, scheiterten an uneinheitlichen Reaktionen (Eigenkondensation) und zu niedrigen Ausbeuten.

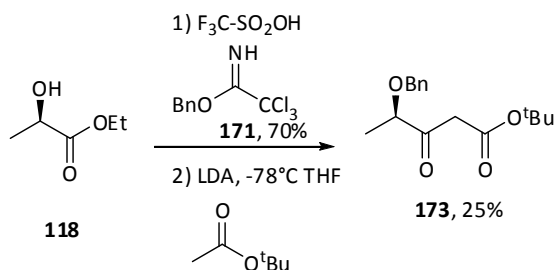
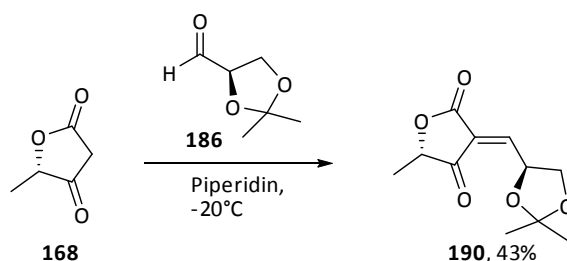


Abb. 5.8: Syntheseversuch von Tetronsäure **168** durch Claisen-Kondensation

Die Einführung der Seitenkette mit exo-Methylen-Doppelbindung wurde auf zwei Wegen getestet. Die Aldoladdition unter Einsatz von starken Basen und nachfolgender Kondensation mit Methansulfonylchlorid und Base scheiterte.

Die Knoevenagel-Kondensation bot durch ihre milden Reaktionsbedingungen eine Alternative, die direkt das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Tetronsäure-Derivat liefern sollte.

Der Aldehyd, der das gewünschte ungesättigte Alkyliden-Produkt in einer Kondensationsreaktion lieferte, ist 2,3-O-Isopropyliden-D-Glycerinaldehyd (**186**), der in zwei Stufen aus D-Mannit (**191**) hergestellt werden konnte.<sup>[99-102]</sup>



**Abb. 5.9:** Eliminierung zur  $\alpha$ ,  $\beta$ - ungesättigten Tetronsäure

Erste Versuche, die Reaktion mit den Aldehyden **110**, **175** und **176** zu bewerkstelligen schlugen fehl. Die gewünschten  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Produkte konnten nur in sehr geringen Ausbeuten (< 2%) erhalten werden. Demgegenüber bildeten sich regelmäßig die Bis-Addukte **192-194**, die durch rasche Michaeladdition der Tetronsäure **168** an die intermediären Kondensationsprodukte **187-189** entstanden sein müssen. Einzig der in zwei Stufen aus D-mannit **191** hergestellte geschützte Glycerinaldehyd **186** konnte zum gewünschten Kondensationsprodukt **190** umgesetzt werden.



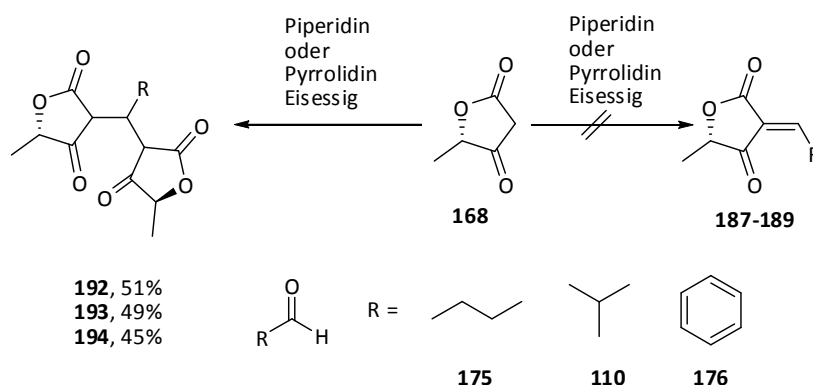


Abb. 5.10: Eliminierung zur  $\alpha$ ,  $\beta$ - ungesättigten Tetronsäure

Bei der Umsetzung mit dem Isopropylidenglycerinaldehyd **186** reichte offensichtlich der sterische Anspruch, um die Michael-Reaktion zu verhindern.

Die anschließende Diels-Alder-Reaktion mit dem Kondensationsprodukt **190** mit Dien **191** konnte nicht die gewünschte Spiro-Verbindung liefern.

Versuche mittels Mannich-Reaktion die Synthese der Addukte auf eine breite Substratbasis zu stellen, ergaben auch nicht den gewünschten Erfolg. Es bildeten sich lediglich die schon zuvor isolierten Bis-Addukte.

### 5.3 Versuche zum intermolekularen Aufbau des Spirozentrams

Um die Problematik der Bis-Addukt-Bildung durch Michael-Reaktion zu verhindern, wurde das Tetronsäuresystem mit Bis-Elektrophilen umgesetzt. Die Synthesemethode, das Spiro-Gerüst aus Tetronsäure **168** und Bis-Elektrophilen wie **202** oder **203** aufzubauen, konnte nicht realisiert werden. Isoliert wurden bei dieser Reaktionssequenz die Edukte und die jeweiligen Bicyclen **205** und **207**.

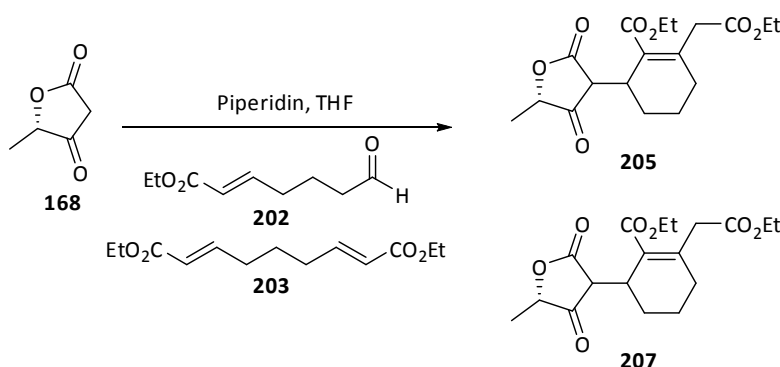


Abb. 5.11: Umsetzung der Tetronsäure mit Bis-Elektrophilen

Monoalkylierungen der 3-Position der Tetronsäure sollten grundsätzlich über Claisen-Umlagerungen möglich sein. Den Vorläufer für die Umlagerung lieferte die Umsetzung der Tetronsäure **168** mit Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäure.<sup>[112]</sup>

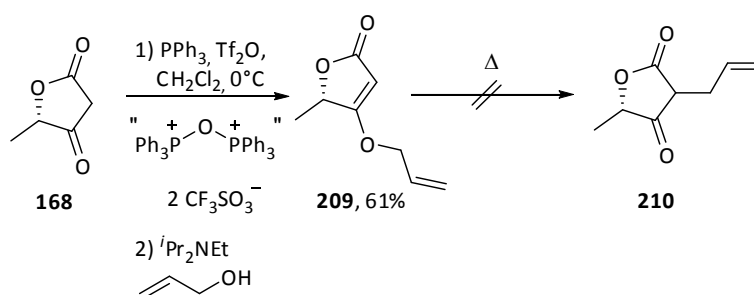


Abb. 5.12: O-Allylierung der Tetronsäure nach *Paintner*

Ausgehend von Tetronsäure **168** gelang die O-Allylierung nach *Paintner* in guten Ausbeuten. Erste Anläufe zur Claisen-Umlagerung scheiterten, und es wurde kein C-Allyladdukt **210** gefunden.

Eine Alternative zu  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Tetronsäure-Derivaten, die zudem noch flexibel in Bezug auf Substituenten ist, stellt die Cyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran<sup>[110]</sup> ( $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ ) (**19**) in einer Domino-Wittig-Claisen-Reaktion von  $\alpha$ -Hydroxyestern **220** oder  $\alpha$ -Aminosäuren dar.<sup>[19]</sup> Sie ist eine vielseitige Methode, um zu den entsprechenden 4-O-Alkyl-Gerüsten zu gelangen ohne die Racemisierung des CH-aciden Zentrums in 5-Position zu riskieren.

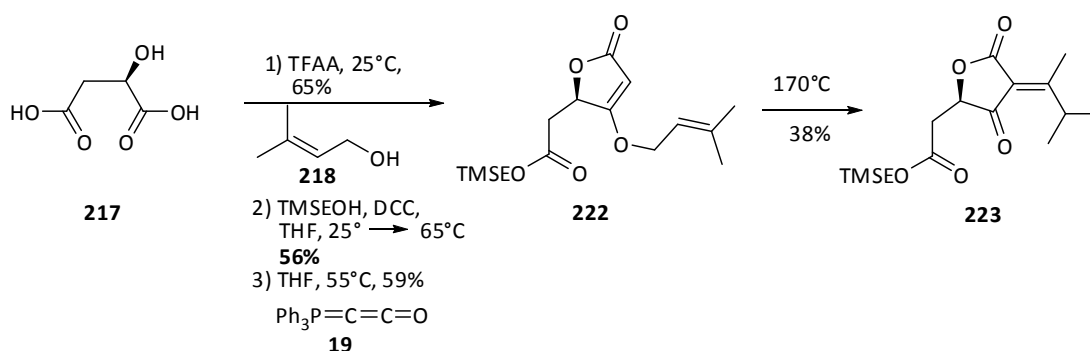


Abb. 5.13: Domino-Wittig-Claisen-Conia-Reaktion nach Schobert

Ketenylidetriphenylphosphoran (**19**) reagiert dabei säurekatalysiert mit dem  $\alpha$ -Hydroxyester zu der Tetronsäure **222**, um anschließend in einer Claisen-Conia-Umlagerung das gewünschte Produkt **223** zu bilden.

#### 5.4 Einführung der Doppelbindung vor dem Lacton-Ringschluss

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein anderer Syntheseweg eingeschlagen, in dem erst die Doppelbindung in 3-Position eingeführt und anschließend der Lacton-Ring geschlossen werden sollte.<sup>[117]</sup>

Erreicht wurde dies ausgehend von Phenylselenylether **225**, der durch syn-Eliminierung unter milden Bedingungen das Olefin ausbildet, das für die anschließende Lacton-Bildung zur Verfügung steht.

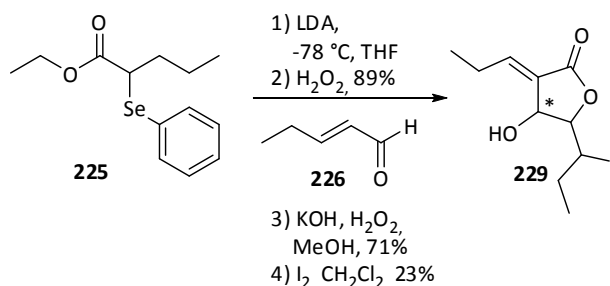


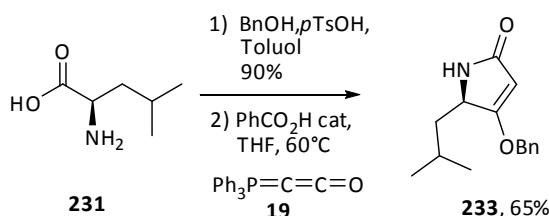
Abb. 5.14:  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes Lacton durch Phenylselenylether

Erste Versuche das Produkt **230** der Reduktion mit Tributylstannan zu erhalten schlugen fehl.

## 5.5 Tetramsäuren

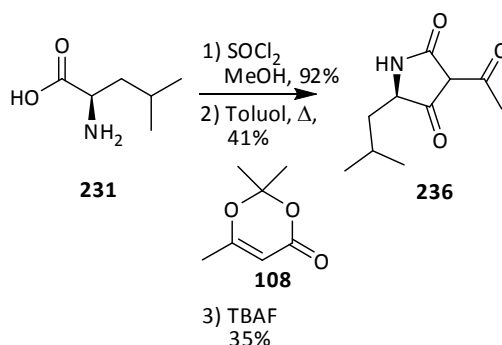
Da in den letzten Jahren viele Naturstoffe mit einem Tetramsäure-Grundgerüst isoliert wurden und diese vielfältige biologische Aktivitäten zeigen, sind sie im Hinblick auf ihre biologischen Eigenschaften besonders interessant. So wurde im Rahmen dieser Arbeit das Sauerstoffatom des Tetronsäure-Grundgerüsts durch Stickstoff ersetzt.

Die Domino-Wittig-Claisen-Reaktion, die auch schon eine Methode bei der Synthese der Tetronsäuren darstellte, konnte auch einen Zugang zu den Tetramsäuren liefern (Abbildung 5.15).<sup>[19]</sup>



**Abb. 5.15:** Domino-Wittig-Claisen-Reaktion zur Darstellung von Tetramsäuren

Die Umsetzung der Milchsäureester mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** wurde auf die Tetramsäuren übertragen. Dabei wurde die Aminosäure **231**, die zuvor mit Thionylchlorid in Methanol verestert wurde, in siedendem Toluol mit der Carbonylverbindung umgesetzt, um anschließend mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid die gewünschte Tetramsäure **236** zu bilden.



**Abb. 5.16:** Umsetzung mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on zur Darstellung von Tetramsäure **236**

In Abbildung 5.17 werden zusammenfassend alle Versuchs-Methoden gezeigt, das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Tetronsäure-Derivat zu erhalten. Dabei können die Reaktionen in zwei Gruppen

unterteilt werden: Einführung der Seitenkette mit der Doppelbindung nach erfolgter Lacton-Cyclisierung und Aufbau des ungesättigten Systems vor Bildung des Furandions.

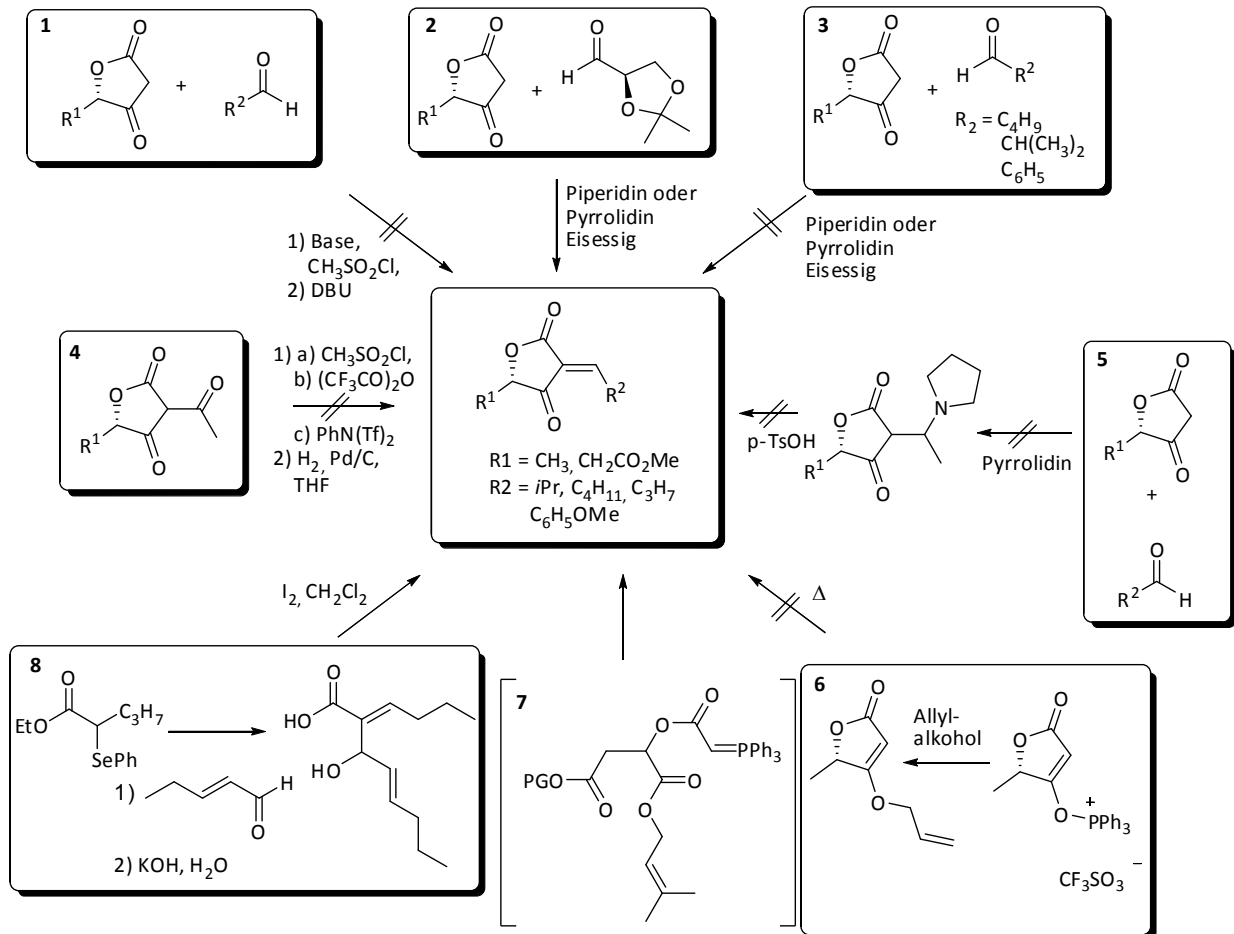


Abb. 5.17: Zusammenfassung auf dem Weg zu dem  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten System

Die Reaktionsmethoden für die Einführung der exo-Alkyliden-Tetrone führten von der klassischen Aldol-Reaktion und anschließender Eliminierung der Alkoholfunktion (1) zu der Knoevenagel-Kondensation (2) bis zur Mannich-Reaktion (5). Die Problematik dieser Reaktionssequenz lag aber in der Reduktion der Seitenkette. Hierbei ist es bei einem Aldehyd geglückt (2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd), die Alkyliden-Seitenkette aufzubauen (2). Die Versuche dies auf andere Aldehyde zu übertragen scheiterten aufgrund der Michael-Addition der intermediär gebildeten Alkyliden-Derivate, weshalb hier die Bis-Addukte isoliert wurden (3). Bei der klassischen Eliminierung der Carbonyleinheit der in 3-

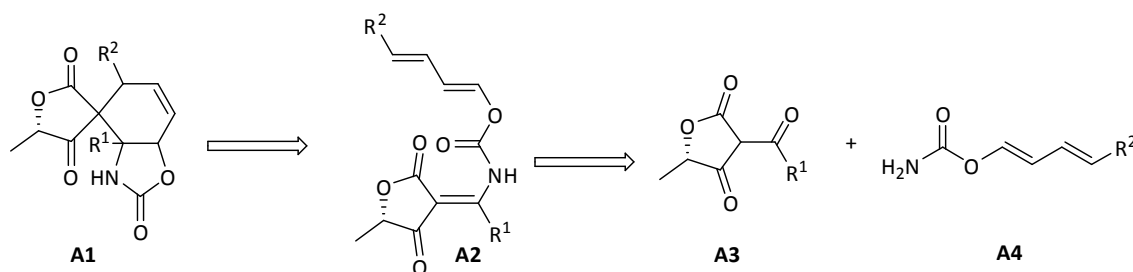
Position substituierten Acyl-Tetronsäure konnten nur Produktgemische erhalten werden, da die internen Tautomerenpaare der Tetronsäure über Wasserstoffbrückenbindungen in einem schnellen Austausch stehen. Deshalb verläuft die Regioselektivität dieser Synthese nicht einheitlich (4). Die Umsetzung von Ketenylidetriphenylphosphoran mit einem Hydroxyester führte zu dem O-Alkyl-Gerüst, das anschließend in einer Claisen-Conia-Umlagerung das ungesättigte Produkt bildete (7). Alternativ sollte durch Umlagerung (6) oder Iodlactonisierung (8) das gewünschte Produkt liefern.

## 6 Ausblick

In den vorangegangenen Ergebnissen wurde einige Synthesewege vorgestellt, die Tetronsäure- und Tetramsäure-Derivate und deren Kondensationsprodukte zugänglich machen. So wurden Methoden vorgestellt, die einen flexiblen Aufbau dieser Derivate ermöglichen. Diese Methoden lassen die Möglichkeit offen, in C-3 und in C-5-Position Seitenketten aufzubauen.

In Abschnitt 4.1.2 wurde eine Methode gezeigt, die eine einfache Variation der Seitenkette erlaubt und zugleich das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigt System liefert. Bei Betrachtung dieser Derivate könnte der Weg dahingehend weiterverfolgt werden, langkettige Dienamine und seine Derivate zu synthetisieren, um durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion das Spirozentrum aufzubauen.

So sollte ein konjugiertes Dien-carbamat **A4** mit dem Dienophil **A3** in einer Cycloaddition umgesetzt werden können, um das quartäre Zentrum in C3-Position aufzubauen.



**Abb. 6.1:** Retrosynthese des Spiro-Grundgerüsts durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Das Carbamat **A1** sollte anschließend durch alkalische Hydrolyse zum Aminoalkohol gespalten werden können. Alternativ könnte auch ein Dienchlorformiat wie **A7** das Spirozentrum aufbauen. Die Kondensation mit der Tetronsäure **A3** sollte das Derivat **A6** liefern, das anschließend durch die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion das Carbonat **A5** liefern sollte.

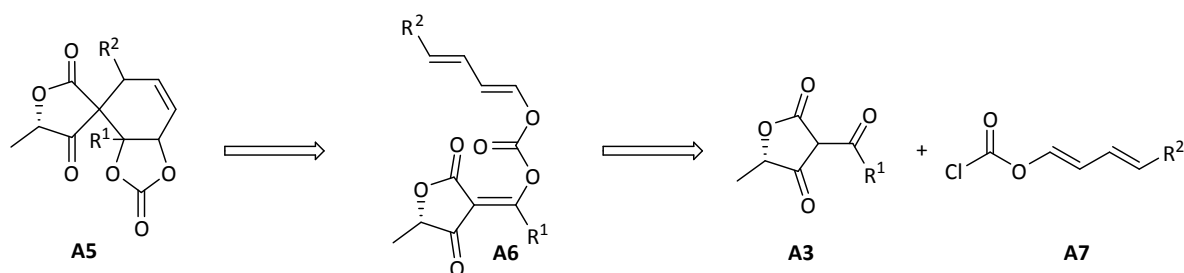


Abb. 6.2: Retrosynthese des Spiro-Grundgerüsts durch intramolekulare Diel Alder-Reaktion

Da diese Diene nicht kommerziell erhältlich sind, muss ein geeigneter Syntheseweg gefunden werden, die diese Bausteine zugängliche machen.

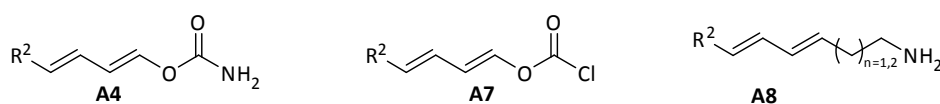


Abb. 6.3: Geeignete Diene zum Aufbau des Spirozentrums

Die Darstellung einer Dien-Kette könnte durch Kupplung eines zuvor geschützten Alkohols unter Suzuki- oder Sonogashira-Bedingungen erfolgen.<sup>[129,130]</sup> In Abbildung 6.4 ist die Suzuki-Kupplung für ein Dienamin **A8** dargestellt. Dabei sollte aus dem zuvor geschützten Alkohol mit Catecholboran das Organylboran erhalten werden. Das Hydroborierungsprodukt sollte anschließend palladiumkatalysiert mit Bromalken zu dem gewünschten TBS-geschützten Dienol **A9** umgesetzt werden.

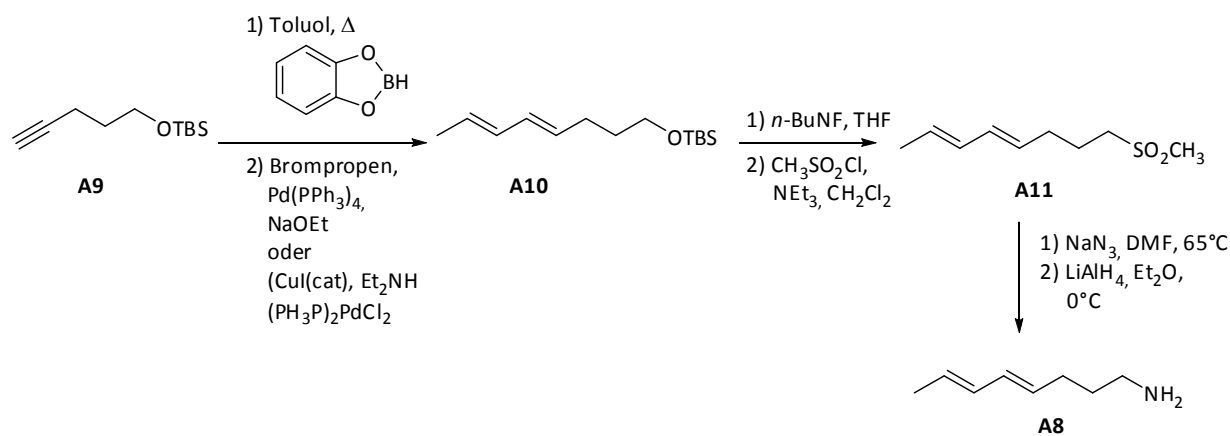


Abb. 6.4: Synthese des Dienamins



Um das freie Amin **A8** zu erhalten sollte der TBS-Ether **A10** mit *tetra-n*-Butylammoniumfluorid gespalten, anschließend mit Methansulfonsäurechlorid versetzt und im nächsten Schritt das Azid erzeugt werden. Durch Lithiumaluminiumhydrid (LAH) sollte schließlich im letzten Schritt das freie Amin **A7** erhalten werden.

Die Darstellung des Diels-Alder-Vorläufers könnte schließlich durch Kondensation desamins mit der Carbonyl-Einheit des Tetronsäure-Derivats **168** zum Enamin gelingen. Die Dien-Einheit besitzt einen passenden Abstand, um dann in einer intramolekularen Diels Alder-Reaktion den Spiro-Cyclus aufzubauen.

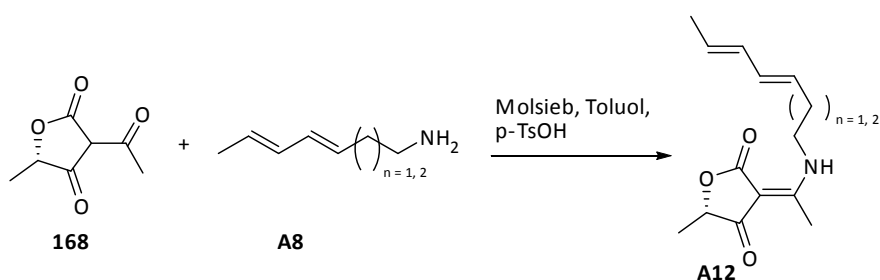


Abb. 6.5: Kondensation zum Dien-Amin

Bei allen vorgestellten Synthesewegen wurde das Spirozentrum über die Tetronsäure aufgebaut. Der Vorteil dieser Syntheseroute ist die Möglichkeit zur Einführung der Alkenyl-Seitenkette, die in 4-Position des Oxaspirodions **107** liegt, denn diese wird bei der der Kondensation der Tetronsäure mit den Aldehyden schon aufgebaut.

Alternativ könnte aber auch die Tetronsäure an den Cyclohexenonring ankondensiert werden (vgl. Abbildung 6.6).

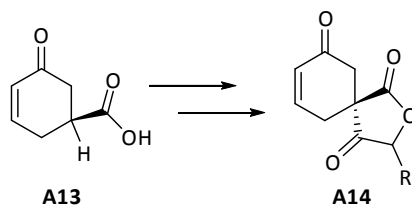
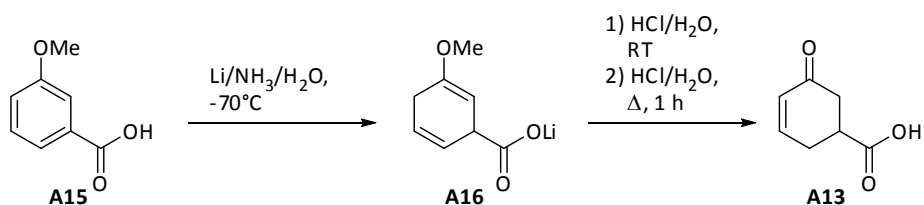


Abb. 6.6: Synthese der Spiroverbindung

*Kraus* zeigte in seiner Synthese von Mycospurulon ausgehend von einem Dihydroanissäuredimethylester in sechs Schritten den Aufbau eines Spirozentrams.<sup>[131]</sup>

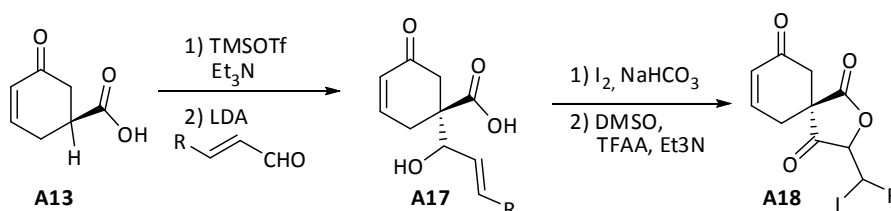
In Abbildung 6.8 ist der Syntheseweg gezeigt, in dem Cyclohexenonsäure in vier Schritten zur gewünschten Spiro-Verbindung umgesetzt wird.<sup>[132,133]</sup>

Das Ausgangsprodukt **A13** wird aus 3-Methoxybenzoesäure **A15** mit Lithium in flüssigem Ammoniak, anschließender Hydrolyse und Isomerisierung mit 1 N HCl synthetisiert.<sup>[134,135]</sup>



**6.7:** Darstellung des Ausgangsprodukts unter Birch-Bedingungen

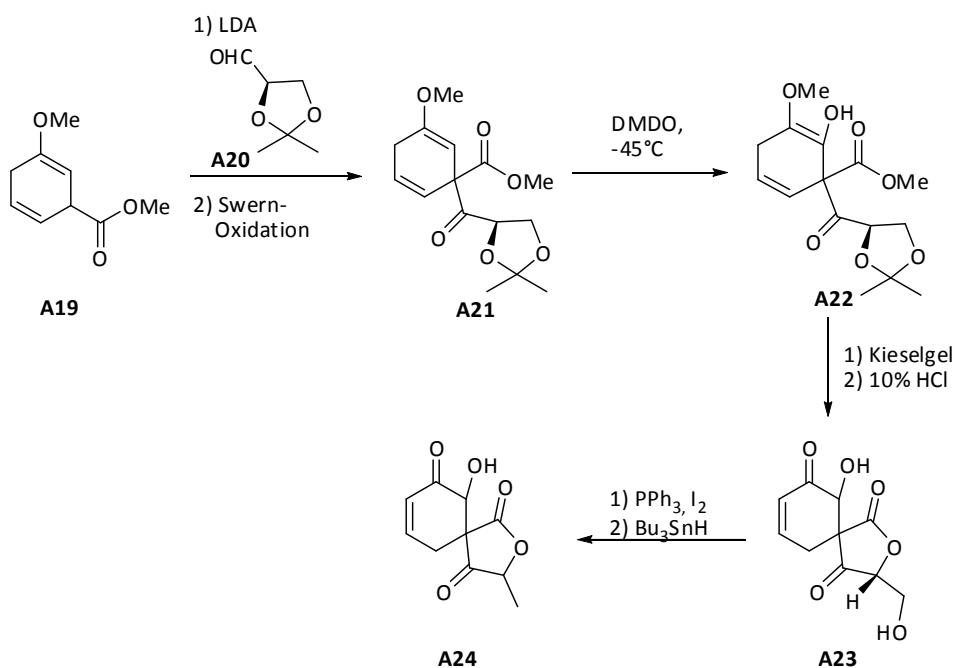
Die Säure **A13** wird anschließend mit Trimethylsilyltriflat und Triethylamin in Diethylether bei 0 °C zum Enolether umgesetzt.



**Abb. 6.8:** Synthese des Spirocyclus ausgehend vom Sechs-Ring

Die Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid in THF und Umsetzung mit einem Aldehyd sollte schließlich die Hydroxysäure **A17** ergeben. Iodlactonisierung mit elementarem Iod und Natriumbicarbonat und darauffolgender Swern-Oxidation sollte das Spiro-diketolacton **A18** ergeben.

Einen alternativen Syntheseweg, das Spiro-Zentrum in aufzubauen, könnte die Umsetzung des Dimethylesters **A19**, der aus der Birch-Reaktion hervorgeht, mit Isopropylidenglyceraldehyd (**A20**) und anschließender Swern-Oxidation zum Keton **A21** darstellen.



**Abb. 6.9:** Synthese des Spirocyclus ausgehend vom Sechs-Ring

Die Alkohol-Funktion am Sechs-Ring könnte anschließend durch Dimethyldioxiran eingeführt werden. Durch säurekatalysierter Umsetzung von **A22** könnte das Acetal gespalten und schließlich das Spiro-Gerüst aufgebaut werden. Durch die abschließende Reaktion mit Triphenylphosphin und Iod und darauffolgender Umsetzung mit Tributylstannan könnte das Produkt **A24** erhalten werden.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Analytik

#### 7.1.1 <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Sämtliche Substanzen wurden mit Spektrometern der Firma Bruker vermessen (ARX 400: 400 MHz; AC 300: 300 MHz). Die Spektren wurden in Chloroform-d<sup>1</sup> oder in Dimethylsulfoxid-d<sup>6</sup> aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  der Signalsätze sind als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität durch Spin-Spin-Kopplung werden folgende Abkürzungen benutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett m = Multipllett. Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinander folgende Abkürzungen beschrieben; z.B. dd = Doppeldublett. Die Angaben der Kopplungskonstanten lauten [<sup>n</sup>J] = Hz; n ist dabei die Zahl der Bindungen zwischen zwei koppelnden Kernen d.h. bei <sup>n</sup>J, mit n = 2 liegt eine geminale Kopplung, bei n = 3 eine vicinale Kopplung vor.

Als Standard gilt das Signal von Chloroform:  $\delta = 7.24$  ppm (s). Die Zuordnung der zum entsprechenden Signal gehörenden Protonen erfolgt bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel. Die Nummerierung ist willkürlich und unterscheidet sich, um Verwechslungen vorzubeugen, deutlich von der bisherigen Nummerierung.

Bei vorliegenden Diastereomergemischen ist folgendes zu beachten: Diastereotope Gruppen sind chemisch nicht äquivalent und können allenfalls zufällig isochron sein. So kommt es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Verdopplung der Signalsätze, auf die hier nur bei ausgewählten Atomen eingegangen werden soll. Die kleineren Signalverdopplungen werden als ein einzelnes Signal interpretiert. Analoges gilt für Konformerengemische.<sup>[136]</sup>

#### 7.1.2 <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie

Die Substanzen wurden mit dem ARX 400-Spektrometer (100.6 MHz) oder mit dem AC 300-Spektrometer (75.5 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist ebenfalls in ppm angegeben. Als deuteriertes Lösungsmittel wurde ausschließlich CDCl<sub>3</sub> verwendet, dessen Triplett bei  $\delta = 77$  ppm als Standard diente. Die Spektren sind <sup>1</sup>H-Breitband entkoppelt. Zur sicheren Zuordnung wurden gegebenenfalls DEPT-Spektren

aufgenommen. Auch hier erfolgt die Zuordnung des zum entsprechenden Signal gehörenden Kohlenstoffs bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel. Signalverdopplungen aufgrund von Diastereomeren- bzw. Konformerengemischen werden wie beim  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gehandhabt.

### **7.1.3 IR-Spektroskopie**

Die Infrarot Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR-400plus) mit der single reflection horizontale ATR (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit Jasco Spectra Manager für Windows bearbeitet. Die Wellenzahl-Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in  $\text{cm}^{-1}$ . Die Bandenintensität wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = stark, m = mittel, w = schwach (weak). Sehr breite Signale werden zudem durch die Abkürzung br = breit gekennzeichnet.

### **7.1.4 Massenspektrometrie**

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan in FD-Modus durchgeführt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Masse-Ladungsverteilungen ( $m/z$ -Wert) der Molekülkationen. Dabei ist der Molekülpeak, mit  $[\text{M}]^+$  gekennzeichnet. Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren erfolgte mit dem Gerät MAT 711 der Firma Varian und wurde mit der peak-match-Methode durchgeführt. Die Aufnahmebedingungen (Elektronenenergie und Temperatur) sind vorangestellt.

### **7.1.5 Polarimetrie**

Die Drehwerte wurden an dem Polarimeter des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer bei  $[\alpha]_{546}$  und  $[\alpha]_{578}$  gemessen. Die spezifischen Drehwerte wurden mit Hilfe der unten stehenden Gleichung berechnet. Zur Probenvorbereitung wurde eine exakte Einwaage bei ca. 20 mg durchgeführt, diese mit Dichlormethan (Merck Uvasol für die Spektroskopie) auf 2 mL aufgefüllt und anschließend ca. 1 mL für die Messung entnommen.

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{D\text{gemessen}} \cdot 2000}{\text{Einwaage}}$$

$$\alpha_{D\text{gemessen}} = \frac{A \cdot \alpha_{546\text{ gemessen}}}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha_{578\text{ gemessen}}}{\alpha_{546\text{ gemessen}} - \alpha_{578\text{ gemessen}}}$$

### 7.1.6 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen zur Bestimmung des Gehalts an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff der synthetisierten Verbindungen wurden mit dem Gerät varioEL der Firma Foss-Heraeus durchgeführt.

### 7.1.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an Bestimmungsapparaturen der Firma Stuart Scientific (Bibby, SMP 10) gemessen.

## 7.2 Chromatographische Verfahren

### 7.2.1 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionsverläufe wurden, wenn möglich, per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenz-Indikator F<sub>254</sub> der Firma Merck verwendet.

Als Laufmittel wurden sowohl Gemische aus Essigsäureethylester (EE) und Petrolether (PE) (Siedetemperatur: 40 °C-70 °C) als auch aus Essigsäureethylester und Methanol (MeOH) verschiedener Polaritäten verwendet.

Substanzen konnten neben der UV-Detektion auch mit folgenden Farbreagenzien sichtbar gemacht werden:

Bromkresolgrün-Lösung:	Lösung aus 40 mg Bromkresolgrün und 100 mL Ethanol wird mit 0.1 molarer NaOH-Lösung bis zur Blaufärbung titriert.
Cer-Reagenz:	10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , 25 g Phosphormolybdänsäure und 80 mL konz. $\text{H}_2\text{SO}_4$ , werden mit destilliertem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt.
Kaliumpermanganat-Lösung:	0.05%-ige wässrige Lösung von $\text{KMnO}_4$ .
Ninhydrin-Lösung:	200 mg Ninhydrin werden in 100 mL Ethanol gelöst.
Schlittlers-Reagenz:	Mischung aus 3 mL 10%-iger wässriger $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ -Lösung, 100 mL destilliertem Wasser und 6%-iger wässriger KI-Lösung.

### 7.2.2 Säulenchromatographie

Bei der präparativen Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60; 0.040-0.063 mm Korngröße; 230-400 mesh ASTM) verwendet. Das Elutionsmittel aus Gemischen von EE/PE und EE/CH wurde möglichst so gewählt, dass sich bei der DC-Kontrolle für die zu trennende Substanz mit diesem Laufmittel ein  $R_f$ -Wert kleiner 0.35 ergab.

Spektroskopische und chromatographische Untersuchungen wurden an der Luft durchgeführt,

### 7.3 Präparative Verfahren und Reagenzien

#### 7.3.1 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Alle verwendeten organischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Je nach erforderlichem Trockenheitsgrad wurden die Lösungsmittel dann noch folgendermaßen absolutiert:

Aceton: Aceton wurde über Kaliumcarbonat gekocht und anschließend bei Normaldruck destilliert.

Dichlormethan:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und nach ca. 1.5 h abdestilliert.

Methanol: Zum Methanol wurden ca. 2 gew% Magnesium-Späne zugegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann abdestilliert.

Tetrahydrofuran: THF der Reinheit „p.a“ wurde unter einer Argonatmosphäre über Natrium unter Rückfluss erhitzt. Bei Zugabe von Benzophenon indiziert eine intensive Blaufärbung Wasserfreiheit.

Toluol: Toluol wurde unter einer Argonatmosphäre über Natrium unter Rückfluss erhitzt. Bei Zugabe von Benzophenon indiziert eine intensive Blaufärbung Wasserfreiheit.

Triethylamin: Et<sub>3</sub>N wurde über Kaliumhydroxid gekocht und bei Normaldruck destilliert.

Die absolutierten Lösungsmittel wurden über aktiviertem Molekularsieb (3 Å und 4 Å) aufbewahrt. Diethylether, Acetonitril und Ethanol der Reinheit „p.a“ wurden direkt eingesetzt.

### **7.3.2 Verwendete Reagenzien**

Die Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen ACROS, Aldrich, Fluka, Janssen und Merck-Schuchard bezogen. *n*-Butyllithium wurde als 1.6 molare Lösung in *n*-Hexan eingesetzt. TBAF wurde als 1 molare Lösung in THF eingesetzt. TBSCl wurde als 1 molare Lösung in Toluol oder als Substanz verwendet.

### **7.3.3 Präparative Methoden**

Alle metallorganischen Reaktionen und Synthesen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Argonschutzatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen wurden zuvor unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Alle Reaktionsgemische wurden magnetisch gerührt.



### 7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### A1 Herstellung von Lithium hexamethyldisilazan-Lösung (LiHMDS)

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird 1 Äq. Hexamethyldisilazan in THF<sub>abs</sub> gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Nachdem 1 Äq. *n*-Butyllithium dazu getropft und 20 min bei -40 °C gerührt wurde, wurde noch 10 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung ist etwa 0.3 molar und wird direkt weiter umgesetzt.

#### A2 Herstellung von Lithium diisopropylamin-Lösung (LDA)

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird 1 Äq. Diisopropylamin in THF<sub>abs</sub> gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Nachdem 1 Äq. *n*-Butyllithium dazu getropft wurde, wird noch 1 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung ist etwa 0.5 molar und wird direkt weiter umgesetzt.

#### A3 Herstellung von Claisen's Alkali <sup>[98]</sup>

Claisen's Alkali ist ein Gemisch aus Kaliumhydroxid, Wasser und Methanol. Dazu werden 350 g Kaliumhydroxid in 250 ml Wasser gelöst und unter Kühlung (0 °C) mit 1 L Methanol versetzt.

#### A4 Darstellung der Aldolprodukte

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 3.2 g (30 mmol) einer 0.5 molaren Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA) zu 3.6 mL (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** in 100 mL THF<sub>abs</sub> bei -78 °C zugetropft und 20 min gerührt. Eine Lösung aus 42 mmol frisch destilliertem Aldehyd **89-91** in 10 mL THF<sub>abs</sub> wird hinzugefügt und 20 min gerührt. Nachdem 3.8 mL (51 mmol) Trifluormethansulfonsäure bei -78 °C zugetropft wurden, wird noch 10 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 150 mL kaltes Wasser gegeben, anschließend die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1). Das Produkt fällt als gelbes Öl an.

### A5 Schützung der Aldolprodukte

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden zu einer Lösung aus 11 mmol Alkohol **92-94** in 57 mL DMF 1.5 g (22 mmol) Imidazol und 2.0 g (13 mmol) *tert* Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 380 mL Wasser aufgearbeitet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden jeweils zweimal mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1).

### A6 Thermolyse der Milchsäureester

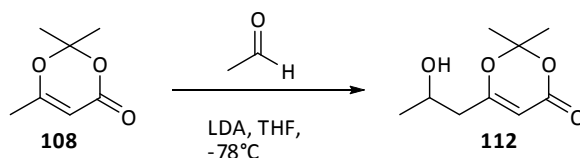
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden (8.8 mmol) des Dioxinons und 1.01 mL (8.8 mmol) (*S*)-Ethyllactat **98** bzw. 0.89 mL (8.8 mmol) (*S*)-Methyllactat **99** in 45 mL Toluol 7 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1).

### A7 Entschützung der Milchsäureester

Zu einer Lösung aus 10 mmol des  $\beta$ -Ketoesters werden 15 mL (15 mmol) einer 1 molaren *tetra*-*n*-Butylammoniumfluorid-Lösung in THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>NCl-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

**7.5 Synthesen zur Darstellung der  $\beta$ -Ketoester**

**7.5.1 Darstellung von 6-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on **112****



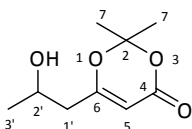
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A4**.

Es wurden 3.6 mL (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** und 2.4 mL (42 mmol) Acetaldehyd eingesetzt.

Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 63% (3.07 g, 16.5 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.38 (CH/EE 1:15)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.66, (s, 1H, OH), 5.21 (s, 1H, C5H), 4.10 (m, 1H, C2'H), 2.43-2.38 (m, 2H, C1'H<sub>2</sub>), 1.66 (s, 6H, (C7H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (d, 3H, C3'H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.3 (C6), 163.4 (C4), 106.3 (C2), 93.5 (C5), 66.5 (C2'), 60.4 (C1'), 24.8 (7), 19.8 (3').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3367 (s), 2891 (s), 1745 (s), 1682 (s), 1453 (m).

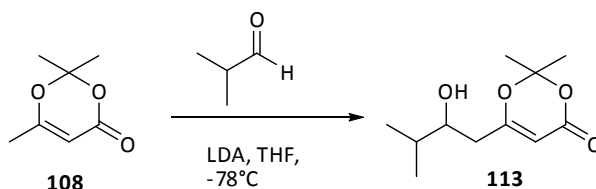
**EA:** Ber.: C 58.05%, H 7.58%

Gef.: C 58.11%, H 7.64%

**FD-MS:** m/z (%) = 186.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

**7.5.2 Darstellung von 6-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on 113**



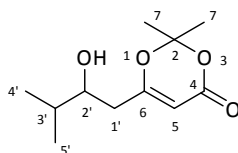
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A4**.

Es wurden 3.6 mL (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** und 3.8 mL (42 mmol) Acetaldehyd eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 71% (4.59 g, 21.4 mmol)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.44 (CH/EE 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.33 (s, 1H, C5H), 4.10 (m, 1H, C2'H), 3.48 (s, 1H, OH,) 2.43-2.38 (m, 2H, C1'H<sub>2</sub>), 1.66 (s, 6H, (C7H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (m, 1H, C3'H), 0.94 (2 x d, 6H, C4'/5'H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.2 (C6), 161.1 (C4), 106.6 (C2), 94.9 (C5), 73.4 (C2'), 38.7 (C1'), 33.8 (C3'), 25.4 (C7), 18.5 (C4'/5').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3442 (s), 3015 (m), 2963 (s), 1718 (s), 1635 (s), 1467 (s), 1391 (s), 1275 (s), 1205 (s), 1015(s).

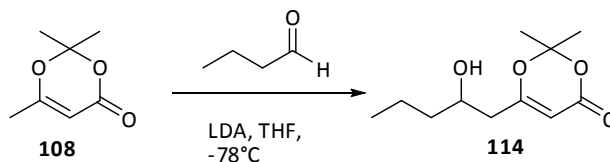
**EA:** Ber.: C 61.66%, H 8.47%

Gef.: C 61.75%, H 8.45%

**FD-MS:** m/z (%) = 214.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

7.5.3 Darstellung von 6-(2-hydroxypentyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on **114**



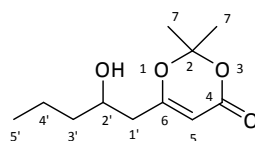
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A4**.

Es wurden 3.6 mL (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** und 3.8 mL (42 mmol) Acetaldehyd eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 64% (4.13 g, 19.3 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.49 (CH/EE 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.31 (s, 1H, C5H), 4.09 (s, 1H, OH), 3.29 (quin, 1H, C2'H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz), 2.36 (m, 2H, C1'H<sub>2</sub>), 1.67 (s, 6H, C7H<sub>3</sub>), 0.92-0.88 (m, 4H, C3'/4'H<sub>2</sub>), 0.71 (m, 3H, C5'H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.3 (C6), 166.5 (C4), 125.3 (C2), 89.2 (C5), 76.6 (C2'), 49.8 (C1'), 30.0 (C3'), 21.3 (C7), 16.7 (C4'), 14.0 (C5').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3425 (s), 3020 (m), 2960 (s), 2934 (s), 1713 (s), 1634 (s), 1391 (s).

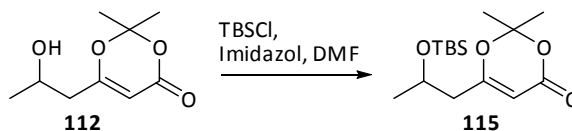
**EA:** Ber.: C 61.66%, H 8.47%

Gef.: C 61.75%, H 8.51%

**FD-MS:** m/z (%) = 214.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

**7.5.4 Darstellung von 6-(2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on **115****



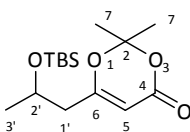
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A5**.

Es wurden 2.0 g (11 mmol) Alkohol **112**, 1.5 g (22 mmol) Imidazol und 2.0 g (13 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid eingesetzt.

Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 89% (4.75g, 15.8 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.51 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.30 (s, 1H, C5H), 4.09 (m, 1H, C2'H), 2.55 (dd, 1H, C1'H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>2</sup>J = 14.6 Hz), 2.40 (dd, 1H, C1'H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>2</sup>J = 14.6 Hz), 2.05 (s, 6H, (C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (d, 3H, C3'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 0.94 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 177.9 (C6), 166.6 (C4), 106.3 (C2), 87.9 (C5), 66.5 (C2'), 44.9 (C1'), 21.7 (C7), 20.4 (<sup>t</sup>Bu), 20.2 (C3'), 17.9 (SiC<sup>t</sup>Bu), -3.6 (SiMe<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3447 (s), 3018 (m), 2963 (s), 1751 (s), 1635 (s), 1467 (s), 1391 (s), 1275 (s), 1205 (s).

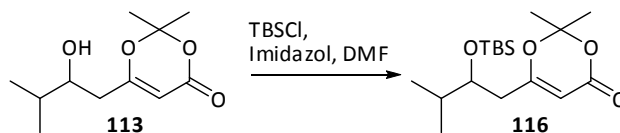
**EA:** Ber.: C 59.96%, H 9.39%

Gef.: C 60.02%, H 9.41%

**FD-MS:** m/z (%) = 300.5 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si

7.5.5 Darstellung von 6-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on **116**



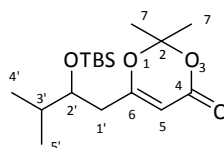
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A5**.

Es wurden 2.4 g (11 mmol) Alkohol **113**, 1.5 g (22 mmol) Imidazol und 2.0 g (13 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 87% (4.82 g, 14.7 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.42 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.33 (s, 1H, C5H), 3.74 (m, 1H, C2'H), 2.15 (m, 2H, C1'H<sub>2</sub>), 1.84 (m, 1H, C3'H), 1.69 (s, 6H, (C7H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 (d, 6H, C4'/5'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz), 0.90 (s, 9H, (<sup>t</sup>Bu), 0.83 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.0 (C6), 161.3 (C4), 106.6 (C2), 98.1 (C5), 73.3 (C2'), 67.9 (C1'), 33.8 (C7), 25.6 (C3'), 24.5 (<sup>t</sup>Bu), 17.1 (SiC<sup>t</sup>Bu), 3.6 (SiMe<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3443 (s), 3021 (m), 2888 (s), 1748 (s), 1671 (s), 1384 (s), 1275 (s), 825 (m).

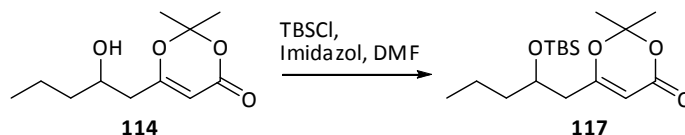
**EA:** Ber.: C 62.15%, H 9.84%

Gef.: C 62.19%, H 9.95%

**FD-MS:** m/z (%) = 328.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si

**7.5.6 Darstellung von 6-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on **117****



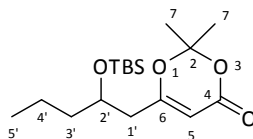
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A5**.

Es wurden 2.4 g (11 mmol) Alkohol **114**, 1.5 g (22 mmol) Imidazol und 2.0 g (13 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid eingesetzt.

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 94% (5.21 g, 15.9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.41 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.26 (s, 1H, C5H), 3.93 (m, 1H, C2'H), 2.62-2.55 (m, 2H, C1'H<sub>2</sub>), 1.69 (s, 6H, (C7H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46-1.34 (m, 4H, C3'H<sub>2</sub>/C4'H<sub>2</sub>), 0.91-0.86 (m, 12H, C5'H<sub>3</sub>/<sup>t</sup>Bu), 0.11 (m, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.2 (C6), 166.5 (C4), 97.9 (C2), 87.4 (C5), 68.9 (2'), 41.7 (C1'), 39.4 (C3'), 25.6 (<sup>t</sup>Bu), 25.5 (C7), 24.3 (C4'), 18.0 (SiC<sup>t</sup>Bu), 13.9 (C5'), -3.19 (SiMe<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3438 (s), 3020 (m), 2881 (s), 1731 (s), 1668 (s), 1379 (s), 1281 (s), 832 (m).

**EA:** Ber.: C 62.15%, H 9.82%

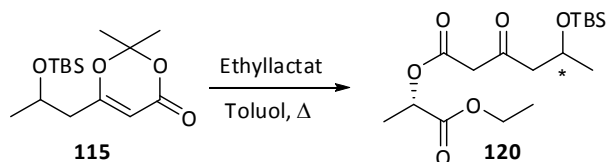
Gef.: C 62.21%, H 9.85%

**FD-MS:** m/z (%) = 328.5 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si



**7.5.7 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-oxy-propion-säureethylester **120****



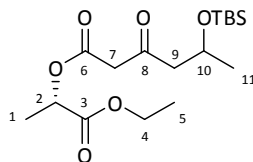
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.6 g (8.8 mmol) Dioxinon **115** und 1.01 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäureethylester (**118**) eingesetzt.

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 85% (3.23 g, 9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.29 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 80:20):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.18 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, C2H), 4.37 (2H, q, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 3.49-3.33 (3H, m, C7H<sub>2</sub>/C10H), 2.41 (dd, 1H, C9H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 2.34 (dd, 1H, C9H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz), 1.40 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.19 (m, 6H, C5H<sub>3</sub>/C11H<sub>3</sub>), 1.01 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 208.3 (C8), 171.7 (C3), 164.9 (C6), 68.7 (C2), 66.5 (C10), 63.8 (C9), 52.7 (C4), 47.8 (C7), 29.3 (<sup>t</sup>Bu), 21.0 (C11), 18.6 (SiC<sup>t</sup>Bu), 16.8 (C1), 14.1 (C5), -3.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2958 (s), 1739, 1709, 1653, 1441 (m), 1389 (m), 1254, 1289 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -19.89 (1.01 g/100 mL)

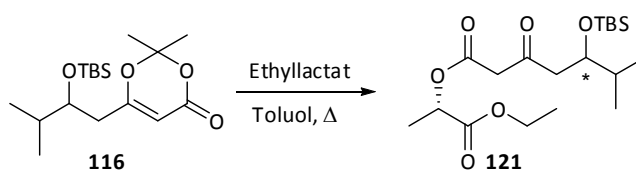
**EA:** Ber.: C 56.64%, 8.95 H%

Gef.: C 56.69%, H 9.01%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 360.5 (100)  $[M]^+$ .

$C_{17}H_{32}O_6Si$

**7.5.8 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-oxymethylheptyl]-propionsäureethylester **121****



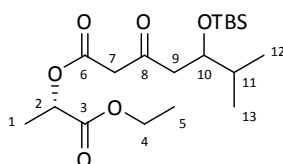
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.9 g (8.8 mmol) Dioxinon **116** und 1.01 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäureethylester (**118**) eingesetzt.

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 81% (3.28g, 8.43 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 85:15):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.16 (q, 1H, C2H,  $^3J = 7.1$  Hz), 4.23 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 2.48 (m, 1H, C10H), 2.35 (s, 2H, C7H<sub>2</sub>), 1.71 (m, 1H, C11H), 1.54 (dd, 1H, C9H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^2J = 12.0$  Hz), 1.43 (dd, 1H, C9H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^2J = 12.0$  Hz), 1.30 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.09 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 0.94 - 0.86 (m, 15H, C12H<sub>3</sub>/C13H<sub>3</sub>/<sup>t</sup>Bu), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 210.6 (C8), 176.6 (C3), 166.6 (C6), 73.1 (C2), 69.4 (C10), 57.9 (C4), 50.8 (C9), 46.8 (C7), 33.6 (C11), 25.8 (<sup>t</sup>Bu), 17.6 (C12), 17.2 (C13), 17.0 (SiC<sup>t</sup>Bu), 14.1 (C1), 13.9 (C5) -3.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2943 (s), 2885 (s), 1733, 1717, 1648, 1452 (m), 1389 (m), 1302 (s), 1248.

$[\alpha]_D^{23} = -16.02$  (0.89 g/100 mL)

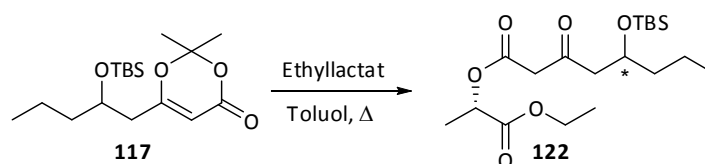
**EA:** Ber.: C 58.73%, H 9.34%

Gef.: C 58.77%, H 9.39%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 388.6 (100) [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$

### 7.5.9 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-octyl]-oxy-propionsäureethylester **122**



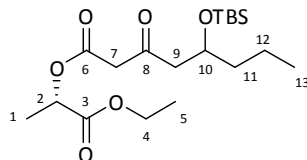
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.9 g (8.8 mmol) Dioxinon **117** und 1.01 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäureethylester (**118**) eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 70% (2.83g, 7.29 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.45 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 80:20):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.12 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.22 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.55 - 3.53 (m, 3H, C7H<sub>2</sub>/C10H), 2.71 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 2.32 (dd, 1H, C10H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 1.69 - 1.63 (m, 4H, C11H<sub>2</sub>/C12H<sub>2</sub>), 1.51 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.32 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 0.91 (tr, 3H, C13H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 0.85 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.03 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 212.8 (C8), 176.9 (C3), 160.9 (C6), 87.9 (C2), 69.3 (C10), 61.4 (C4), 50.4 (9), 49.9 (7), 39.8 (C11), 25.7 (<sup>t</sup>Bu), 19.4 (SiC), 18.2 (C12), 17.9 (C1), 14.1 (C13), 13.9 (C5), -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2961 (s), 2868 (s), 1745, 1725, 1650, 1459 (m), 1365 (m), 1235.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -21.77 (0.81 g/100 mL)

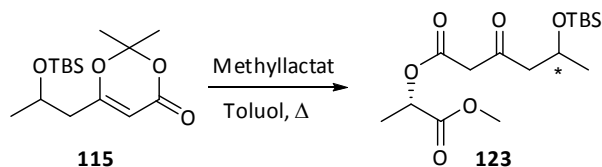
**EA:** Ber.: C 58.73%, 9.34 H%

Gef.: C 58.79%, H 9.36%

**FD-MS:** m/z (%) = 388.6 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si

**7.5.10 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexyl]-oxy-propionsäuremethylester **123****



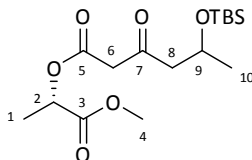
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.6 g (8.8 mmol) Dioxinon **115** und 0.89 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäuremethylester (**119**) eingesetzt.

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 77% (2.71g, 7.81 mol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.24 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 80:20):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.10 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 3.89 (s, 3H, C4H<sub>3</sub>), 3.37-3.28 (m, 3H, C6H<sub>2</sub>/C9H), 2.52 (dd, 1H, C8H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, C8H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz), 1.31 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 1.19 (d, 3H, C10H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 1.10 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 207.3 (C7), 169.1 (C3), 166.1 (C5), 69.3 (C2), 67.0 (C9), 64.2 (C8), 55.0 (C4), 49.9 (C6), 21.0 (<sup>t</sup>Bu), 29.3 (C10), 17.5 (Si<sup>t</sup>Bu), 15.6 (C1), -3.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2891 (s), 2788 (s), 1738, 1739, 1650, 1455 (m), 1371 (m), 1198.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = - 14.36 (0.78 g/100mL)

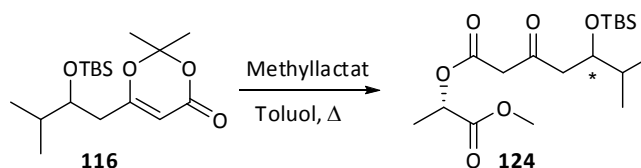
**EA:** Ber.: C 55.46%, 8.73 H%

Gef.: C 55.50%, H 8.75%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 346.5 (100)  $[M]^+$ .

$C_{16}H_{30}O_6Si$

**7.5.11 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-oxymethylheptyl]-propionsäuremethylester **124****



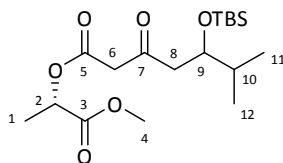
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.9 g (8.8 mmol) Dioxinon **116** und 0.89 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäuremethylester (**119**) eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 79% (3.97 g, 7.93 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.30 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 85:15):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.99 (q, 1H, C2H,  $^3J = 7.0$  Hz), 3.81 (s, 1H, C4H<sub>3</sub>), 3.69 (m, 1H, C9H), 2.96 (s, 2H, C6H<sub>2</sub>), 2.59 (m, 2H, C8H<sub>2</sub>), 1.69 (m, 1H, C10H), 1.35 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 0.87 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.79 (m, 9H, C11/12), -0.01, -0.02 (2 x s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 206.5 (7), 177.9 (C3), 164.8 (C5), 74.3 (C9), 69.9 (C2), 54.8 (C4), 48.1 (C6), 44.4 (C8), 37.1 (C10), 23.7 ( $^t\text{Bu}$ ), 16.3 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 15.9 (C11/12), 15.0 (C1), -4.5, -4.1 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2888 (s), 1736, 1741, 1719, 1455 (m), 1391 (m), 1235.

$[\alpha]_D^{23} = -13.73$  (0.75 g/100 mL)

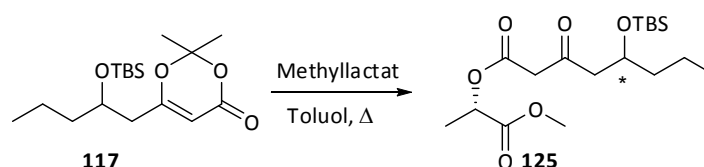
**EA:** Ber.: C 57.72%, 9.15 H%

Gef.: C 57.77%, H 9.20%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 374.5 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$

### 7.5.12 Darstellung von 2-[1', 3'-di-oxo-5'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-octyl]-oxo-propionsäuremethylester **125**



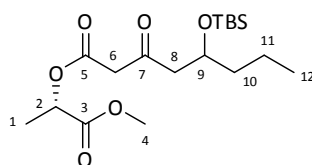
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

Es wurden 2.9 g (8.8 mmol) Dioxinon **117** und 0.89 mL (8.8 mmol) (*S*)-Milchsäuremethylester (**119**) eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 66% (2.48 g, 6.62 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.37 (CH/EE 3:1)



Diastereomerenverhältnis (dv: 80:20):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.14 (q, 1H, C2H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.77 (s, 3H, C4H<sub>2</sub>), 3.51 – 3.45 (m, 3H, C6H<sub>2</sub>/C9H), 2.68 (dd, 1H, C8H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 2.30 (dd, 1H, C9H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 1.66 – 1.60 (m, 4H, C10H<sub>2</sub>/C11H<sub>2</sub>), 1.53 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 0.89 (tr, 3H, C12H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.9$  Hz), 0.84 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.3 (C7), 173.1 (C3), 165.3 (C5), 85.0 (C2), 63.9 (C9), 57.5 (C4), 50.0 (8), 48.8 (6), 40.7 (C10), 26.9 (<sup>t</sup>Bu), 18.7 (SiC), 17.9 (C11), 17.1 (C1), 13.6 (C12), -3.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2971 (s), 2765 (m), 1745 (s), 1653, 1469 (m), 1228.

$[\alpha]_D^{23} = -18.38$  (0.95 g/100 mL)

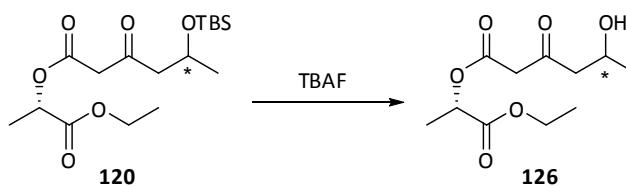
EA: Ber.: C 57.72%, 9.15 H%

Gef.: C 57.78%, H 9.23%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 374.5 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si

### 7.5.13 Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxyhexyl)-oxy-propionsäureethylester **126**



Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A7**.

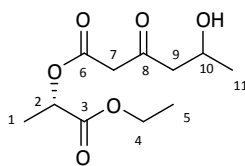
Es wurden 3.6 g (10.0 mmol)  $\beta$ -Ketoester **120** und 15.0 mL (15.0 mmol) *tetra*-Butylammoniumfluorid (1 M) eingesetzt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 68% (1.3 g, 5.3 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.10 (EE)





Diastereomerengemisch

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.21 (s, 1H, OH), 4.75 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.28 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.07 (m, 1H, C10H), 3.76 (s, 2H, C7H<sub>2</sub>), 2.73 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 2.55 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 2.00 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.65 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 1.40 (d, 3H, C11H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 208.4 (C8), 171.0 (C3), 167.2 (C6), 78.4 (C2), 65.9 (C10), 61.6 (C4), 52.9 (9), 50.4 (7), 25.8 (C11), 17.3 (C1), 15.0 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3321 (v), 2765 (m), 1748, 1655, 1449 (m), 1221.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -16.92 (c = 0.10 g/100mL)

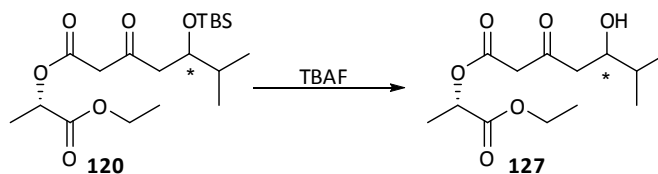
**EA:** Ber.: C 53.65%, 7.37 H%

Gef.: C 53.68%, H 7.43%

**FD-MS:** m/z (%) = 246.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>

#### 7.5.14 Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxy-6-methylheptyl)-oxy-propion-säureethylester **127**



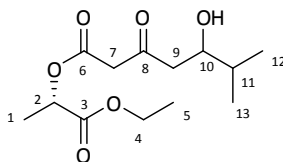
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A7**.

Es wurden 3.9 g (10.0 mmol) β-Ketoester **120** und 15.0 mL (15.0 mmol) *tetra*-Butylammoniumfluorid (1 M) eingesetzt.

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 63% (1.4 g, 5.2 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.15 (EE)



Diastereomerengemisch

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.20 (s, 1H, OH), 5.01 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.06 Hz), 4.18 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.15 Hz), 3.20 - 3.16 (m, 3H, C7H<sub>2</sub>/C10H), 2.48 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz), 2.37 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz), 1.89 (m, 1H, C11H), 11.48 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.06 Hz), 1.25 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.15 Hz), 1.09 – 1.01 (m, 6H, C12/C13H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.4 (C8), 172.5 (C3), 170.4 (C6), 72.9 (C10), 70.5 (C2), 59.2 (C4), 49.1 (C7), 48.5 (C9), 32.7 (C11), 16.7 (C12/13), 15.9 (C1), 13.8 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3329 (v), 2891 (s), 1743, 1658, 1382 (m), 1232.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -11.95 (c = 0.89 g/100mL)

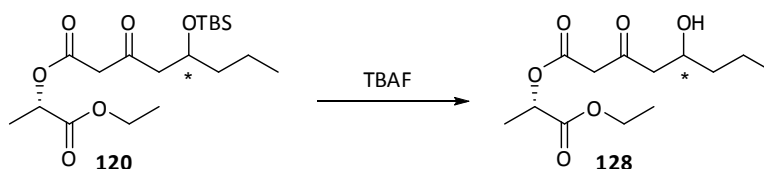
**EA:** Ber.: C 56.92%, H 8.08%

Gef.: C 57.02%, H 8.11%

**FD-MS:** m/z (%) = 274.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>

### 7.5.15 Darstellung von 2-(1', 3'-di-oxo-5'-hydroxyoctyl)-oxy-propionsäure-methylester 128



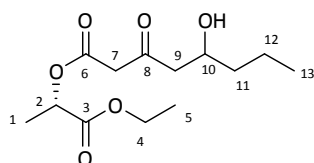
Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A7**.

Es wurden 3.9 g (10.0 mmol)  $\beta$ -Ketoester **120** und 15.0 mL (15.0 mmol) *tetra*-Butylammoniumfluorid (1 M) eingesetzt.

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 59% (1.3 g, 4.9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.14 (EE)



Diastereomerengemisch

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.89 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.73 (s, 1H, OH), 4.17 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 3.61 – 3.55 (m, 3H, C7H<sub>2</sub>/C10H), 2.64 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 2.32 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz), 1.61 – 1.58 (m, 4H, C11H<sub>2</sub>/C12H<sub>2</sub>), 1.56 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.45 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 0.89 (tr, 3H, C13H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 203.8 (C8), 170.1 (C3), 163.8 (C6), 83.3 (C2), 67.2 (C10), 60.9 (C4), 51.0 (9), 48.3 (7), 37.5 (C11), 19.0 (C12), 16.6 (C1), 15.9 (C13), 13.5 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3371 (v), 2962, 2921 (s), 1449 (m), 1661, 1227.

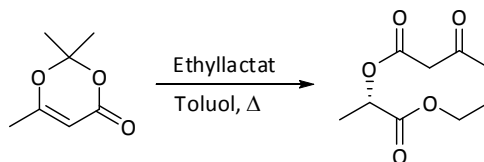
**$[\alpha]_D^{23}$**  = -17.42 (c = 0.99 g/100mL)

**EA:** Ber.: C 56.92%, H 8.08%

Gef.: C 56.98%, H 8.10%

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, FD = 274.3

7.5.16 Darstellung von (S)- 2-(Acetoacetyloxy)-propionsäureethylester **138**



Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

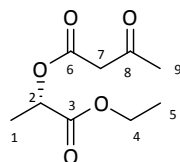
Es wurden 2.8 mL (25.0 mmol) (S)-Ethyllactat **118** und 3.29 mL (25 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** eingesetzt.

Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 2:1).

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 95% (6.8 g, 33.8 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.59 (CH/EE 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.13 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.06 Hz), 4.19 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.15 Hz), 3.51 (s, 2H, C7H<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, C9H<sub>3</sub>), 1.49 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.82 Hz), 1.27 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 199.9 (C8), 170.2 (C3), 166.4 (C6), 69.2 (C2), 61.5 (C4), 49.7 (C7), 29.9 (C9), 16.7 (C1), 13.9 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2911 (s), 1781 (s), 1711 (s), 1649 (s), 1389 (m), 1321 (m), 1255 (s).

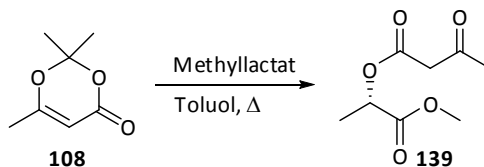
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -31.56 (1.20 g/100 mL)      Lit<sup>[137]</sup>: **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -29.2 (1 g/100 mL)

**FD-MS: m/z (%)** = 202.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[81]</sup>

7.5.17 Darstellung von (S)- 2-(Acetoacetyloxy)-propionsäuremethylester **139**



Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

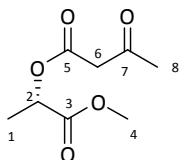
Es wurden 2.50 mL (25 mmol) (S)-Methylactat **119** und 3.29 mL (25 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** eingesetzt.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 2:1).

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 91% (5.7 g, 30.1 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (CH/EE 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.05 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz), 3.72 (s, 3H, C4H<sub>3</sub>), 3.49 (s, 2H, C6H<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.48 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.1 (C7), 171.0 (C3), 166.3 (C5), 69.3 (C2), 61.5 (C4), 49.8 (C6), 16.2 (C8), 14.1 (C1).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2879 (s), 1761 (s), 135 (s) 1640 (s), 1295 (m), 1232 (s).

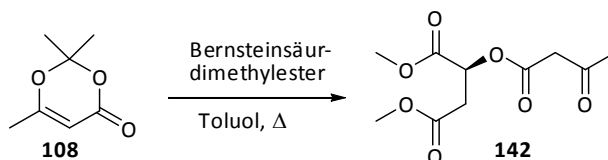
**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -32.78° (1.13 g/100 mL)

**FD-MS:** m/z (%) = 188.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[137]</sup>

7.5.18 Darstellung von (S)- 3-(Acetoacetyloxy)-bersteinsäuredimethylester **142**



Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A6**.

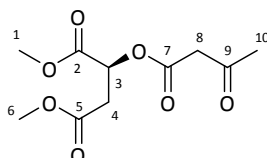
Es wurden 0.33 mL (2.5 mmol) (S)-Äpfelsäuredimethylester **141** und 0.33 mL (2.5 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **108** eingesetzt.

Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Essigsäureethylester 1:7).

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 92% (0.98 g, 3.98 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.68 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.51 (tr, 1H, C3H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz), 3.73 (s, 3H, C1H<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, C6H<sub>3</sub>), 3.48 (s, 2H, C8H<sub>2</sub>), 2.87 (d, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz), 1.99 (s, 3H, C10H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 199.7 (C9), 169.4 (C2), 168.8 (C5), 168.0 (C7), 68.8 (C3), 52.8 (C1), 52.2 (C6), 49.6 (C8), 35.7 (C4), 29.9 (C10).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3506 (m), 2958 (s), 2852 (w), 1746 (s), 1664 (s), 1439 (m), 1363 (s), 1283 (s), 1222 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -19.14 (c = 0.84 g/100 mL)

Lit<sup>[138]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = - 18.8 (1.18 g/100 mL)

**EA:** Ber.: C 48.78%, H 5.73%

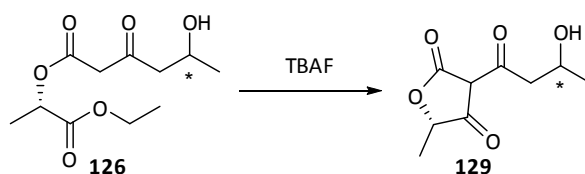
Gef.: C 48.98%, H 5.93%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 246.2 (100)  $[M]^+$ .

$C_{10}H_{14}O_7$

## 7.6 Darstellung der in 3-Position substituierten Tetronsäuren

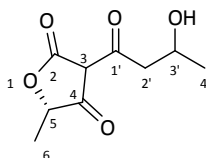
### 7.6.1 Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxybutyl)-5-methylfuran-2, 4 (3H, 5H)-dion **129**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 2 mL (2 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF zu einer Lösung aus 0.25 g (1 mmol) des  $\beta$ -Ketoesters **126** in 4 mL THF unter Argonatmosphäre gegeben. Es wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt bis das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer 10%igen HCl-Lösung angesäuert und anschließend mit Wasser versetzt wurde. Es wurde fünf Mal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 52% (0.29 g, 0.91 mmol)



Diastereomerengemisch

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.98 (q, 1H, C5H,  $^3J = 7.2$  Hz), 4.22 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 1H, C3H), 3.21 (m, 1H, C3'H), 2.45 (dd, 1H, C2'H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^2J = 12.7$  Hz), 2.32 (dd, 1H, C2'H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^2J = 12.7$  Hz), 1.53 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 1.25 (d, 3H, C4'H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.9$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 207.2 (C4), 200.9 (C1'), 179.6 (C2), 9.19 (C5), 79.3 (C3), 64.2 (C3'), 52.9 (C2'), 23.6 (C4'), 16.0 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = (s), 2935 (s), 2885, (w), 1745, 1415 (m), 1235 (s).

$[\alpha]_D^{23} = -8.76$  (0.85 g/100 mL)

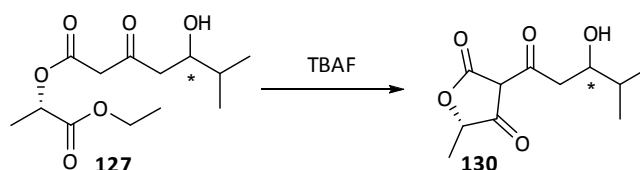
**EA:** Ber.: C 54.00%, H 6.04%

Gef.: C 54.11%, H 6.10%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 200.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$

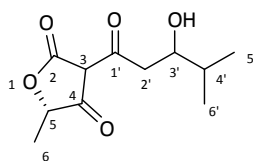
### 7.6.2 Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxy-4'-methylpentyl)-5-methylfuran-2,4 (3H, 5H)-dion **130**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 2 mL (2 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF zu einer Lösung aus 0.27 g (1 mmol) des  $\beta$ -Ketoesters **127** in 4 mL THF unter Argonatmosphäre gegeben. Es wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt bis das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer 10%igen HCl-Lösung angesäuert und anschließend mit Wasser versetzt wurde. Es wurde fünf Mal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als orange-farbenes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 54% (0.33 g, 0.95 mmol)





Diastereomerenmischung

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.95 (q, 1H, C5H,  $^3J = 7.2$  Hz), 4.25 (s, 1H, OH), 3.81 (s, 1H, C3H), 3.12 (m, 1H, C3'H), 2.33 (dd, 1H, C2'H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 2.20 (dd, 1H, C2'H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 1.88 (m, 1H, C4'H), 1.49 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 0.88 (d, 6H, C5'/C6'H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.9$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.4 (C4), 200.9 (C1'), 171.8 (C2), 88.2 (C5), 78.1 (C3), 69.4 (C3'), 47.2 (C2'), 35.1 (C4'), 16.4 (C6), 13.9 (C5'/C6').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3425 (s), 2942 (s), 2890, (w), 2880 (w), 1755, 1430 (m), 1205 (s).

$[\alpha]_D^{25} = -11.35$  (0.90 g/100 mL)

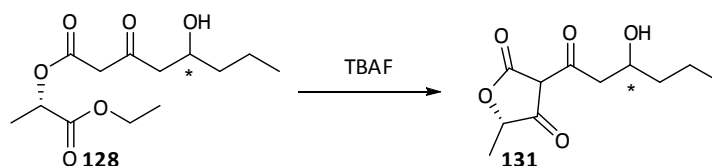
**EA:** Ber.: C 57.88%, H 7.07%

Gef.: C 57.95%, H 7.13%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 228.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

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

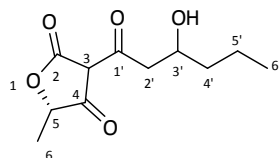
### 7.6.3 Darstellung von (5S)-3-(1'-oxo-3'-hydroxyhexyl)-5-methylfuran-2, 4 (3H, 5H)-dion **131**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 2 mL (2 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF zu einer Lösung aus 0.27 g (1 mmol) des  $\beta$ -Ketoesters **128** in 4 mL THF unter Argonatmosphäre gegeben. Es wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt bis das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer 10%igen HCl-Lösung und anschließend mit Wasser versetzt wurde. Es wurde fünf Mal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als orange-farbenes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 48% (0.29g, 0.85 mmol)



Diastereomerengemisch

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.91 (q, 1H, C5H,  $^3J = 7.0$  Hz), 4.26 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 1H, C3H), 3.09 (m, 1H, C3'H), 2.27(dd, 1H, C2'H,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^2J = 12.8$  Hz), 2.15 (dd, 1H, C2'H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^2J = 12.8$  Hz), 1.43 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 1.36 (m, 4H, C4'/C5'H<sub>2</sub>), 1.02 (tr, 3H, C6'H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.0$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.7 (C4), 201.4 (C1'), 170.5 (C2), 85.9 (C5), 75.9 (C3), 66.1 (C3'), 51.4 (C2'), 37.8 (C4'), 19.5 (C5'), 15.3 (C6), 13.7 (C6').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3405 (s), 2905 (s), 2895 (w), 1760, 1440 (m), 1450 (m) 1230 (s).

**$[\alpha]_D^{23}$**  = -17.21 (0.88 g/100 mL)

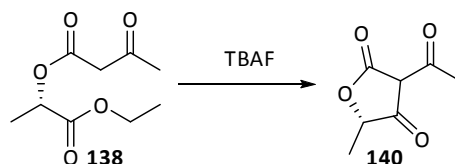
**EA:** Ber.: C 58.88%, H 7.07%

Gef.: C 58.98%, H 7.11%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 228.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

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

#### 7.6.4 Darstellung von (5S)-3-acetyl-5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion **140**



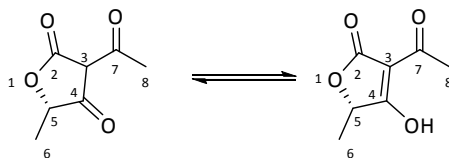
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 10.11 g (50 mmol) von Ester **138** in 100 mL THF vorgelegt und mit 100 mL (110 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung versetzt. Es wird 24h bei Raumtemperatur gerührt bis das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt wird. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 180 mL 10%ige HCl gegeben. Die wässrige Phase wird 5 Mal mit je 30 mL Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 75% (4.7 g, 30.1 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.12 (CH/EE 1:7)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 12.2 (s, 1H, OH), 4.83 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 3.89 (s, 2H, C3H), 2.57 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.51 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.3 (C4), 194.7 (C7), 167.4 (C2), 100.4 (C3), 76.4 (C5), 22.4 (C8), 16.8 (C6).

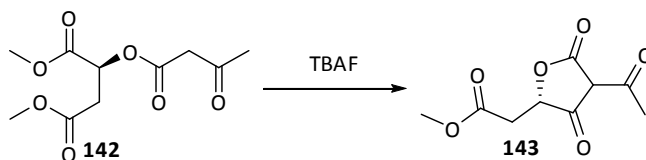
**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (s), 2943 (s), 1746 (s), 1718 (s), 1210 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -33.30 (1.67 g/100mL)

**FD-MS:** m/z (%) = 156.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

7.6.5 Darstellung (5S)- (3-acetyl)-essigsäuremethylesterfuran-2,4(3H, 5H)-dion 143



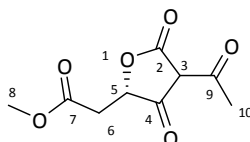
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 10 mL (10 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF zu einer Lösung aus 1.23 g (5 mmol) des  $\beta$ -Ketoesters **142** in 5 mL THF unter Argonatmosphäre gegeben. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt bis das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer 10%igen HCl-Lösung angesäuert und anschließend mit Wasser versetzt wurde. Es wurde mit fünfmal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 58% (0.2 g, 1 mmol)

**Smp:** 142 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.11 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.99 (m, 1H, C5H), 3.82 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 3.71 (s, 1H, C3H), 3.21, 3.05 (dd, 2H, C6H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4.21 Hz, <sup>2</sup>J = 13.09 Hz), 2.57 (s, 3H, C10H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 205.8 (C4), 199.5 (C9), 183.8 (C2), 167.5 (C7), 98.1 (C5), 86.8 (C3), 59.3 (C8), 21.7 (C6), 17.0 (C10).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3441 (s), 1756 (s), 1746 (s), 1665 (s), 1605 (s), 1443 (m), 1284 (s), 1179 (s).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = - 8.8 (c = 1.14g/100mL)

**EA:** Ber.: C 50.47%, H 4.71%

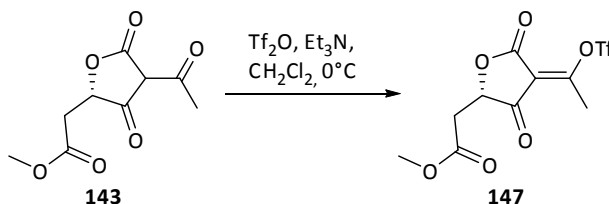
Gef.: C 49.98%, H 5.19%

**FD-MS:** m/z (%) = 214.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>

## 7.7 Darstellung der Kondensationsprodukte

### 7.7.1 Darstellung von (5S)-3-[(trifluoromethylsulfonyloxy)ethyliden]-essigsäuremethylesterfuran-2,4(5H)-dion **147**

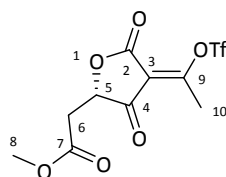


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 0.74 g (3 mmol) des Ketoesters **143** in 15 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 0.59 mL (3.6 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt von 0.83 mL (6 mmol) Triethylamin langsam hinzu getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 0 °C gerührt bis es auf Raumtemperatur erwärmt wird. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden erst mit 50 mL verdünnter Salzsäure gewaschen, dann mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 21% (0.15 g, 0.44 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.23 (EE)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.99 (m, 1H, C5H), 3.71 (s, 3H,  $\text{C}_8\text{H}_3$ ), 3.06, 3.01 (dd, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ,  $^3J = 4.21$  Hz,  $^2J = 13.01$  Hz), 2.56 (s, 3H,  $\text{C}_{10}\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 196.5 (C4), 193.9 (C9), 171.4 (C7), 115.9 ( $\text{CF}_3$ ), 101.3 (C3), 78.4 (C5), 52.1 (C8), 30.8 (C6), 16.8 (C10).

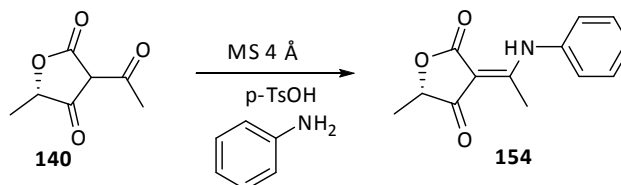
IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3440 (s), 1760 (s), 1748 (s), 1625 (s), 1325 (s), 1305 (s).

EA: Ber.: C 34.69%, H 2.62%

Gef.: C 34.75%, H 2.65%

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{O}_8\text{S}$ , 346.23

### 7.7.2 Darstellung von (S)-5-Methyl-3-[1'-(phenylamino)ethyliden]furan-2,4(5H)-dion **154**



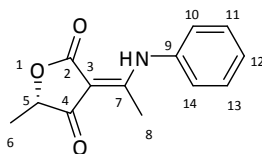
In einem Rundkolben werden 1 g Molsieb (4 Å), 0.43 g (3.8 mmol) Tetronsäure **142** und 0.69 mL (7.6 mmol) destilliertes Anilin **150** vorgelegt und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Molsieb abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel CH/EE 3:1).

Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 75% (976 mg, 4.22 mmol)

Smp: 139 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (CH/EE 3:1)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.65 (s, 1H, NH), 7.26 - 6.78 (m, 5H, C10-C14H), 4.66 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz), 2.56 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.51 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 200.3 (C4), 176.5 (C7), 155.6 (C2), 134.3 (C9), 132.9 (C11/13), 127.0 (C10/14), 123.5 (C12), 98.1 (C3), 81.1 (C5), 17.0 (C8), 15.9 (C6).

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3484 (m), 2982 (w), 1740 (s), 1671 (s), 1512 (w), 1395 (m), 765 (s), 690 (s).

$[\alpha]_D^{23}$  = -4.56 (1.20 g/100 mL)

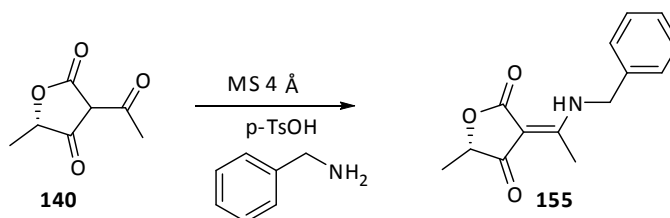
EA Ber.: C 66.60%, H 4.55%, N 5.61%

Gef.: C 66.48%, H 4.26%, N 5.43%

FD-MS: m/z (%) = 231.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

### 7.7.3 Darstellung von (S)-5-Methyl-3-[1'-(benzylamino)ethyliden]-furan-2,4-(5H)-dion **155**



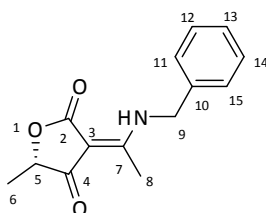
In einem Rundkolben werden 500 mg Molsieb (4Å), 0.14 g (1.0 mmol) Tetronsäure **142** und 0.22 mL (2.0 mmol) Benzylamin **151** vorgelegt und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur

Aufarbeitung wird das Molsieb abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel CH/EE 3:1).

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 68% (262 mg, 1.07 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.45 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.35 (s, 1H, NH), 7.41 - 7.32 (m, 5H, C11-C15H), 4.63 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 7.11 Hz), 3.88 (s, 2H, C9H<sub>2</sub>), 2.62 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.45 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.11 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 199.4 (C4), 173.5 (C7), 169.9 (C2), 136.2 (C10), 130.4 (C11/15), 129.9 (C12/14), 121.9 (C13), 95.3 (C3), 83.7 (C5), 51.8 (C9), 18.6 (C8), 16.2 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3479 (m), 2985 (w), 1743 (s), 1679 (s), 1468 (m), 725 (s), 698 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -9.41 (1.05 g/100 mL)

**EA** Ber.: C 68.56%, H 6.16%, N 5.71%

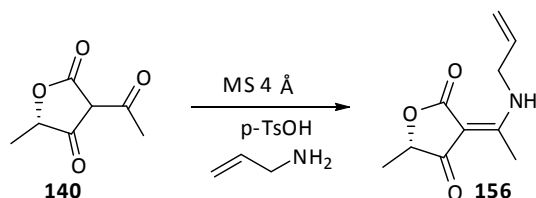
Gef.: C 66.38%, H 5.98%, N 5.32%

**FD-MS: m/z (%)** = 245.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>



7.7.4 Darstellung (S)-5-Methyl-[1'-(allylamino)ethyliden]furan-2,4-(5H)-dion **156**



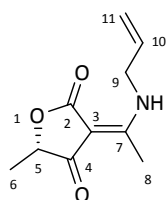
In einem Rundkolben werden 500 mg Molsieb (4Å), 0.14 g (1.0 mmol) Tetronsäure **142** und 0.15 mL (2.0 mmol) Allylamin **152** vorgelegt und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Molsieb abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel CH/EE 3:1).

Das Produkt wird als hell-gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 61% (198 mg, 1.01 mmol)

**Smp:** 61°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.17 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.12 (s, 1H, NH), 5.88 (dddd, 1H, C10H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 5.33 (m, 2H, C11H<sub>2</sub>), 4.57 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.08 (d, 2H, C9H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 2.58 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.46 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 200.1 (C4), 186.8 (C7), 178.4 (C2), 130.9 (C10), 118.6 (C11), 90.1 (C3), 79.5 (C5), 45.5 (C9), 17.1 (8), 13.9 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3078 (s), 1745 (s), 1639 (s), 1372 (m), 982 (w), 774.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -18.04 (1.1 g/100 mL)

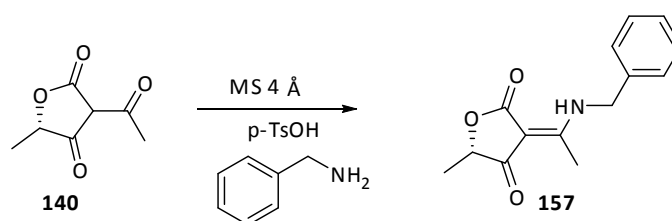
EA Ber.: C 61.53%, H 6.76%, N 7.18%

Gef.: C 61.33%, H 6.45%, N 7.06%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 195.2 (100)  $[M]^+$ .

$C_{10}H_{13}NO_3$

### 7.7.5 Darstellung von (S)-5-Methyl-[1'-(benzyl(methyl)amino)ethyliden]furan-2,4-(5H)-dion **157**

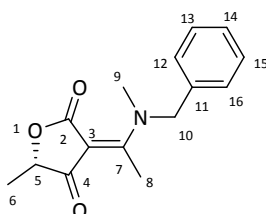


In einem Rundkolben werden 500 mg Molsieb (4Å), 0.14 g (1.0 mmol) Tetronsäure **142** und 0.26 mL (2.0 mmol) Benzylmethylamin **153** vorgelegt und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Molsieb abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel CH/EE 3:1).

Das Produkt wird als tief-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 55% (237 mg, 0.9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (CH/EE 4:1)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.39 - 7.37 (m, 5H, C12-C16H), 4.89 (q, 1H, C5H,  $^3J = 7.02$  Hz), 4.56 (m, 2H, C10H<sub>2</sub>), 2.49 (s, 3H, C9H<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.46 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.02$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 200.1 (C4), 175.7 (C7), 167.8 (C2), 139.9 (C11), 129.5 (C12/16), 127.5 (C13/15), 122.2 (C14), 97.1 (C3), 81.5 (C5), 57.3 (C10), 40.5 (C9), 19.2 (C8), 17.6 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 982 (w), 2785 (m), 1732 (s), 1671 (s), 1389 (m) 774 (s), 675 (s).

$[\alpha]_D^{25} = -13.83$  (0.13 g/100 mL)

**EA** Ber.: C 69.48%, H 6.61%, N 5.40%

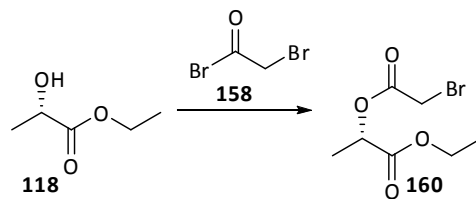
Gef.: C 69,13%, H 6.18%, N 5.21%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 259.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

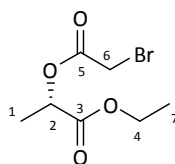
## 7.8 Reformatzky-Derivate

### 7.8.1 Darstellung von (S)-2-Bromacetyloxypropionsäureethylester **160**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 6.56 mL (60 mmol) (S)-Ethyllactat **118** vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 5.23 mL (60 mmol) 2-Bromacetylbromid **158** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ im Vakuum (10 mbar 123 °C), wobei das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

**Ausbeute:** 77% (22.4 g, 94 mmol)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.10 (q, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ,  $^3J = 7.08$  Hz), 4.19 (q, 2H,  $\text{C}_4\text{H}_2$ ,  $^3J = 7.12$ ), 3.89 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 1.51 (d, 3H,  $\text{C}_1\text{H}_3$ ,  $^3J = 7.08$  Hz), 1.26 (tr, 3H,  $\text{C}_7\text{H}_3$ ,  $^3J = 7.12$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 167.9 (C3), 163.2 (C5), 72.9 (C2), 63.1 (C4), 22.1 (C6), 17.7 (C1), 13.8 (C7).

$\text{IR } \tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2961$  (s), 2891 (s), 1789 (s), 1465 (s), 1241 (s), 1207 (s), 651 (s).

$[\alpha]_D^{23} = -28.83$  (2.18 g/100 mL)

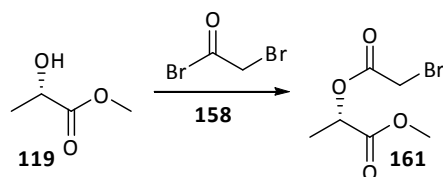
**EA:** Ber.: C 35.17%, H 4.64%

Gef.: C 35.32%, H 4.73%

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Br}$ , 239.06

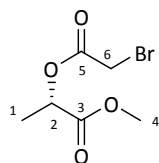
Weitere spektroskopische Daten siehe<sup>[139]</sup>

## 7.8.2 Darstellung von (S)-2-Bromacetyloxypropionsäuremethylester 161



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben werden 3.50 mL (35 mmol) (S)-Methylactat **119** vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 3.05 mL (35 mmol) 2-Bromacetylbromid **158** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ im Vakuum (10 mbar, 105 °C), wobei das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

**Ausbeute:** 88% (6.9 g, 67 mmol)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.09 (q, 1H, C2H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.86 (s, 2H, C6H<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, C4H<sub>3</sub>), 1.46 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.5 (C3), 166.7 (C5), 69.5 (C2), 52.6 (C4), 25.2 (C6), 16.7 (C1).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2961 (s), 2869 (s), 1742 (s), 1429(s), 1231 (s), 631 (s).

$[\alpha]_D^{23} = -14.88^\circ$  (1.44 g/100 mL)

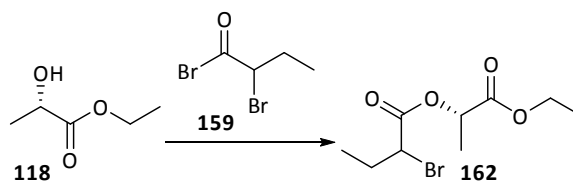
EA: Ber.: C 32.02%, H 4.03%

Gef.: C 31.81%, H 4.04%

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4$ , 255.03

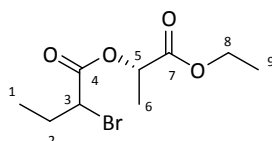
Weitere spektroskopische Daten siehe<sup>[138,140]</sup>

### 7.8.3 Darstellung von (S)-2-(2'-Brombutyryloxy)-propionsäureethylester 162



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 0.55 mL (5 mmol) (S)-Ethyllactat **118** vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 0.61 mL (5 mmol) 2-Brombuttersäurebromid **159** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 20h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ im Vakuum (9 mbar, 148 °C), wobei das Produkt als hellgelbe Flüssigkeit erhalten wird.

**Ausbeute:** 61% (1.8 g, 6.9 mmol)



Diastereomerenverhältnis (dv: 70:30):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.13 (q, 1H, C5H,  $^3J = 7.08$  Hz), 4.19 (q, 2H, C8H<sub>2</sub>,  $^3J = 7.32$  Hz), 4.14 (m, 1H, C3H), 2.14, 2.04 (2 x m, 2H, C2H<sub>2</sub>), 1.82 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.08$  Hz), 1.04 (tr, 3H, C9H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.32$  Hz), 1.01 (m, 3H, C1H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 174.9 (C7), 169.0 (C4), 69.8 (C5), 61.9 (C8), 47.0 (C3), 28.1 (C2), 16.7 (C6), 13.9 (C9), 11.8 (C1)

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2978 (s), 2880 (s), 1741 (s), 1459 (s), 1266 (s), 1211 (s), 643 (s)

$[\alpha]_D^{23} = -14.55$  (1.43 g/100mL)

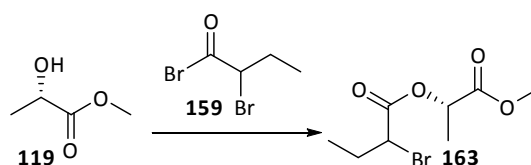
EA: Ber.: C 40.47%, H 5.66%

Gef.: C 39.81%, H 5.45%

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ , 267.12

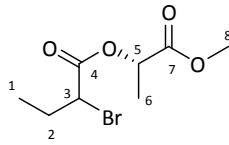
Weitere spektroskopische Daten siehe<sup>[138,140]</sup>

#### 7.8.4 Darstellung von (S)-2-(2'-Brombutyryloxy)-propionsäuremethylester 163



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 0.50 mL (5 mmol) (S)-Methylactat **119** vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 0.61 mL (5 mmol) 2-Brombuttersäurebromid **159** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 20h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ im Vakuum (8 mbar, 136 °C), wobei das Produkt als gelbe Flüssigkeit erhalten wird.

**Ausbeute:** 65% (2.1 g, 8.3 mmol)



Diastereomerenverhältnis (dv: 85:15):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.16 (q, 1H, C5H,  $^3J = 5.57$  Hz), 4.28, 4.21 (2 x tr, 1H, C3H,  $^3J = 7.28$  Hz), 3.76 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 2.17, 2.06 (2 x m, 2H, C2H<sub>2</sub>), 1.56, 1.53 (2 x d, 3H, C6H<sub>3</sub>,  $^3J = 2.4$  Hz), 1.03 (2 x tr, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.3$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 169.4 (C7), 166.1 (C4), 67.1 (C5), 55.3 (C8), 48.3 (C3), 28.1 (C2), 18.4 (C6), 17.9 (C1).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2948 (s), 2874 (s), 1750 (s), 1439 (s), 1229 (s), 645 (s).

$[\alpha]_D^{23} = -57.5$  (1.27 g/100mL)

EA: Ber.: C 37.96%, H 5.18%

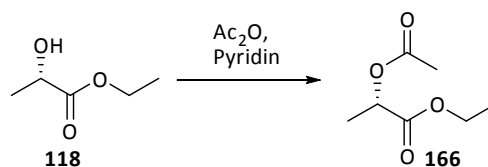
Gef.: C 38.08%, H 5.26%

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}_4$ , 253.09

Weitere spektroskopische Daten siehe<sup>[138,140]</sup>

## 7.9 Darstellung der Acylester

### 7.9.1 Darstellung von (S)-2-Acetyl-propionsäureethylester 166



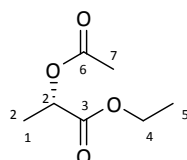
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 11.36 mL (100 mmol) (S)-Ethyllactat **118** in 100 mL kaltem Pyridin vorgelegt und mit 10.40 mL (110 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 350 mL Eis und 40 mL konz. HCl gegeben. Es wird gerührt bis das Eis geschmolzen ist. Das Gemisch wird dreimal mit je

250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit je 150 mL 0.1 N HCl gewaschen, zweimal mit je 150 mL Wasser und anschließend zweimal mit je 150 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt destilliert (19 mbar, 70 °C).

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 95% (21.8 g, 135.6 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.36 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.98 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.09 Hz), 4.15 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.12 Hz), 2.07 (s, 3H, C7H<sub>3</sub>), 1.43 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.09 Hz), 1.22 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.6 (C3), 170.1 (C6), 68.9 (C2), 61.1 (C4), 20.5 (C7), 16.7 (C1), 13.9 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2989 (s), 1746 (s), 1451 (s), 1373 (s), 1239 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -48.5 (0.98 g/100 mL)

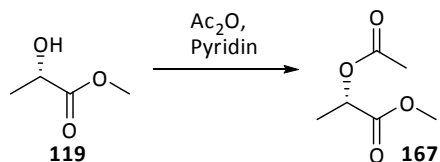
Lit <sup>[140]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -49 (5 g/100 mL)

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, 160.17

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[132]</sup>



7.9.2 Darstellung von (S)-2-Acetyl-propionsäuremethylester **167**

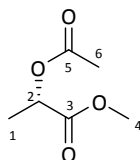


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 9.56 mL (100 mmol) (S)-Methylactat **119** in 100 mL kaltem Pyridin vorgelegt und mit 10.40 mL (110 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 350 mL Eis und 40 mL konz. HCl gegeben. Es wird gerührt bis das Eis geschmolzen ist. Das Gemisch wird dreimal mit 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit je 150 mL 0.1 N HCl gewaschen, zweimal mit je 150 mL Wasser und anschließend zweimal mit je 150 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt destilliert (50 mbar, 55 °C).

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 92% (18.8 g, 129.2 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.31 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.05 (q, 1H, C2H, <sup>3</sup>J = 7.09 Hz), 3.71 (s, 3H, C4H<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, C6H<sub>3</sub>), 1.46 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.09 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.2 (C3), 170.3 (C5), 68.5 (C2), 52.2 (C4), 20.6 (C6), 16.96 (C1).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2989 (s), 1731 (s), 1443 (s), 1369 (s), 1226 (s).

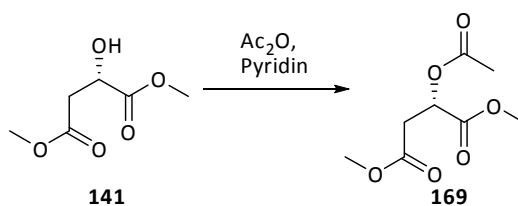
$[\alpha]_D^{23} = -2.2$  (0.97 g/100 mL)

Lit<sup>[133]</sup>:  $[\alpha]_D^{23} = -2$  (4.5 g/100 mL)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ , 146.14

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[141]</sup>

### 7.9.3 Darstellung von (S)- 3-Acetyl-bersteinsäuredimethylester 169

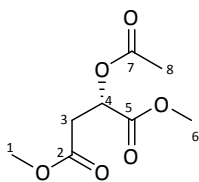


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 2.92 g (18 mmol) (S)-Dimethylmalat **141** in 100 mL kaltem Pyridin vorgelegt und mit 1.87 mL (19.8 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 65 mL Eis und 10 mL konz. HCl gegeben. Es wird gerührt bis das Eis geschmolzen ist. Das Gemisch wird dreimal mit je 45 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit je 25 mL 0.1 N HCl gewaschen, zweimal mit je 25 mL Wasser und anschließend zweimal mit je 25 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt destilliert.

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 88% (4.07 g, 19.9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (CH/EE 3:1)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.48 (tr, 1H, C4H,  $^3J = 6.40$  Hz), 3.77 (s, 3H, C1H<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, C6H<sub>3</sub>), 2.89 (d, 2H, C3H<sub>2</sub>,  $^3J = 6.40$  Hz), 2.14 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.1 (2), 169.8 (5), 169.6 (7), 68.4 (C4), 52.9 (C1), 52.4 (C6), 36.1 (C3), 20.8 (C8).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2883 (w), 1749 (s), 1659 (s), 1288 (s), 1283 (s).

$[\alpha]_D^{25} = -19.5$  (0.81 g/100 mL)      Lit<sup>[132]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -22.5$  (3.5 g/100 mL)

EA: Ber.: C 47.06%, H 5.92%

Gef.: C 47.05%, H 5.97%

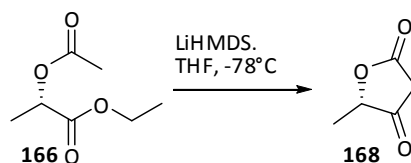
FD-MS:  $m/z$  (%) = 204.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7$

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[132]</sup>

## 7.10 Darstellung der in 3-Position unsubstituierten Tetronsäuren

### 7.10.1 Darstellung von (S)-5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion **168**

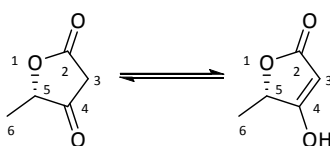


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wird bei  $-78^\circ\text{C}$  über eine Periode von 30 Minuten eine Lösung aus 1.0 g (7 mmol) Ester **166** in 10 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  zu 47 mL (2 mmol) einer 0.3 molaren Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung ( $\text{LiHMDS}$ ) in  $\text{THF}_{\text{abs}}$  langsam hinzugegeben. Nach 3h wird das Reaktionsgemisch auf 10 mL 2N HCl gegeben. Die Phasen werden getrennt, wobei die wässrige Phase einmal Essigsäureethylester extrahiert wird. Die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid<sub>s</sub> versetzt, und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen, und die Lösung noch einmal über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Essigsäureethylester und Petrolether umkristallisiert. Das Produkt wird als hellgleber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 68% (1.1 g, 9.7 mmol)

**Smp:** 109°C Lit: **Smp:** 112°C



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 12.61 (s, 1H, OH), 4.86 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.36 (s, 2H, C3H<sub>2</sub>), 1.34 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 196.6 (C4), 174.8 (C2), 90.1 (C5), 43.6 (C3), 19.9 (C6)

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939 (s), 2707 (s), 1707 (s), 1600 (s), 1278 (s), 1239 (s).

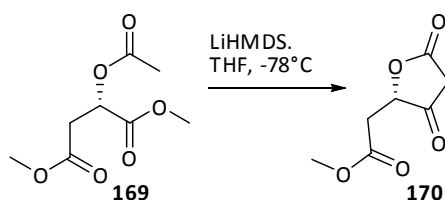
$[\alpha]_D^{23} = +14.72$  (0.45 g/100 mL)

Lit<sup>[83]</sup>  $[\alpha]_D^{23} = +19.3$  (0.5 g/100 mL H<sub>2</sub>O)

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 114.1

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[83]</sup>

### 7.10.2 Darstellung von (5S)-Methoxycarbonalmethylen-furan-2,4 (3H, 5H)-dion **170**



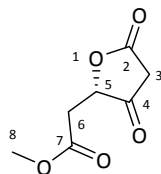
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wird bei -78 °C über eine Periode von 30 Minuten eine Lösung aus 0.25 g (1 mmol) Ester **169** in 10 mL THF<sub>abs</sub> zu 8 mL (2 mmol) einer 0.25 molaren Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung (LiHMDS) in THF<sub>abs</sub> langsam

hinzugetropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch auf 10 mL 2N HCl gegeben. Die Phasen werden getrennt, wobei die wässrige Phase einmal Essigsäureethylester extrahiert wird. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumchlorid getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen, die Lösung noch einmal über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Essigsäureethylester und Petrolether umkristallisiert.

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 16% (0.02 g, 0.11 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.08 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.98 (tr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.09 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 3.16 (s, 2H, C3H<sub>2</sub>), 2.34 (m, 2H, C6H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 212.8 (C4), 186.7 (C2), 185.6 (C7), 87.9 (C5), 52.3 (C8), 48.2 (C3), 29.9 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2955 (s), 1765, 1750 (s), 1465 (m), 1325 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -10.44 (0.85 g/100 mL)

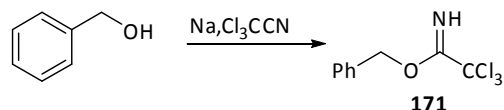
**EA:** Ber.: C 48.85%, H 4.68%

Gef.: C 48.89%, H 4.71%

**FD-MS:** m/z (%) = 172.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

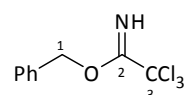
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>, 172.1

**7.10.3 Darstellung von Benzyltrichloracetimidat (Bundles Reagenz) 171**



Käufliches Benzylchloracetimidat ist häufig zum Zeitpunkt der Beschaffung schon stark mit Hydrolyseprodukten verunreinigt, was die Ausbeuten senkt und die Reaktionskontrolle bzw. Reaktionsansätze erschwert.

In einem 500 mL Dreihalskolben mit 100 mL Tropftrichter und KPG-Rührer werden unter Schutzgas in 51.6 mL (500 mmol) abs. Benzylalkohol 0.17 g (7.5 mmol) Natrium unter kräftigem Rühren gelöst. Anschließend werden 37.1 mL (370 mmol) Trichloracetoneitril zugetropft und noch 2h bei Raumtemperatur gut gerührt. Anschließend wird die Lösung (unter Luftausschluss) mit einem Hexan/Eisessig-Gemisch sorgfältig neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird in einen 250 mL Kolben überführt, um Benzylalkohol und nicht umgesetztes Trichloracetoneitril am Rotationsverdampfer zu entfernen. Die Aufreinigung erfolgt destillativ (Sdp 106 °C/0.5 Torr).



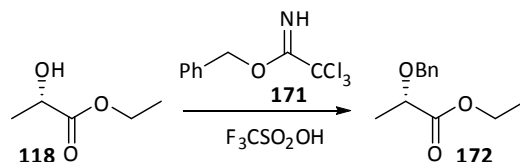
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.41 (s, 1H, NH), 7.38-7.34 (m, 5H, Ph), 5.38 (s, 2H, C1H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.2 (C2), 127.4 (Cq<sub>arom</sub>), 126.3, 126.0, 125.2 (C<sub>arom</sub>), 94.8 (C1), 68.6 (C3).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO, 252.5

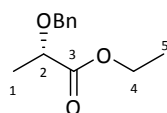
Weitere spektroskopische Daten: siehe Literatur<sup>[75,76]</sup>

7.10.4 Darstellung von (S)-2-benzyloxy propionsäureethylester **172**



In 100 mL eines trockenen Cyclohexan-Methylenchlorid-Gemisches (2:1) werden 6.9 g (60 mmol) (S)-Ethyllactat **118** und 13.4 mL (72 mmol) Benzyltrichloracetimidat **171** (Bundles Reagenz) gelöst. Unter Argongegenstrom werden 0.8 g (9 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben (dabei kommt es zu einem leichten Temperaturanstieg). Nach Zugabe der Säure kommt es sofort zur Ausbildung eines Niederschlags von Trichloracetamid. Nach 14 h wird von kristallinen Trichloracetamid abfiltriert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Anschließend wird mit 100 mL Wasser ausgeschüttelt, die Phasen getrennt, und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung säulenchromatographisch (Hexan/Essigsäureethylester 3 : 1).

**Ausbeute:** 70% (15.4 g, 74 mmol)



$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.35-7.33 (m, 5H, Ph), 4.78 (d, 1H,  $CH_2Ph$ ,  $^2J = 12$  Hz) 4.46 (d, 1H,  $CH_2Ph$ ,  $^2J = 12$  Hz), 4.13 (q, 2H,  $C_4H_2$ ,  $J^3 = 7.2$  Hz), 3.98 (q, 1H,  $C_2H$ ,  $J^3 = 6.8$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $C_1H_3$ ,  $^3J = 6.8$  Hz), 1.21 (tr, 3H,  $C_5H_3$ ,  $^3J = 7.2$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 175.8 (C-3), 140.2 ( $C_q$ -Ph) 129.2 - 127.9 (C-Ph), 75.7 (C2), 72.4 ( $CH_2Bn$ ), 59.6 (C4), 15.8 (C5).

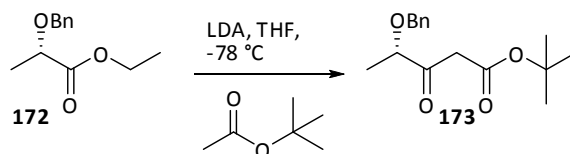
IR  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3089 (w), 2938 (m), 2904 (m), 2873 (br), 1603 (w), 1496 (m), 1372 (s) 1026 (s), 907 (w), 822 (w), 796 (w), 738 (s), 698 (s), 611 (w).

$$[\alpha]_D^{23} = -71^\circ (1.24 \text{ g}/100 \text{ mL})$$

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ , 208.3 g/mol

Weitere spektroskopische daten siehe auch Literatur<sup>[73]</sup>

### 7.10.5 Darstellung von (S) 2-Benzyloxy valeriansäure tertbutylester 173

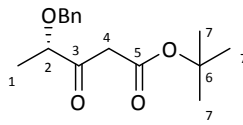


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden zu einer Lösung aus 6.6 mL (50 mmol) Diisopropylamin in 70 mL THF<sub>abs</sub> bei -78 °C unter Argon 26.9 mL (43 mmol) *n*-BuLi hinzugefügt. Es wird 1h bei 0 °C gerührt bis anschließend 0.2 mL (1.5 mmol) Essigsäurebutylester bei -78 °C hinzugegeben werden. Um die Eigenkondensation zu verhindern oder gering zu halten, wird tief eingekühlt, sehr langsam gerührt und langsam zugetropft. Nach 1h wird eine Lösung aus 0.2 g (1 mmol) (S)-2-Benzyloxy propionsäureethylester **172** in 10 mL THF<sub>abs</sub> zugetropft. Es wird über Nacht bei -78 °C gerührt, ehe die Reaktionsmischung mit *tert* Butylalkohol versetzt, mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert wird. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt fällt als hellgelbes Öl an.

**Ausbeute:** 25% (0.09 g, 0.4 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.32 (Et<sub>2</sub>O/PE 2:1)





$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.31-7.30 (m, 5H, Ph), 4.62 (s, 2H,  $\text{C}_4\text{H}_2$ ), 4.14 (q, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 1.37 (s, 9H,  $(\text{C}_7\text{H}_3)_3$ ), 0.90 (tr, 3H,  $\text{C}_1\text{H}_3$ ,  $^3J = 6.9$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.8 (C3), 166.6 (C5), 128.5-127.7 (CPh), 81.9 (C6), 71.9 (C4), 47.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 45.9 (C2), 27.9 (C7), 16.8 (C1).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3375 (m), 2931 (w), 1731 (s), 1695 (s), 1465 (s), 1415 (m), 1115 (s), 785 (s), 721 (s), 655 (s).

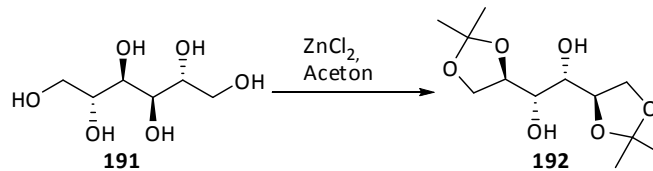
$[\alpha]_D^{23} = -45.79$  (1.01 g/100 mL)

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 279.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ , 278.3

## 7.11 Synthesen der Kupplungsbausteine

### 7.11.1 Darstellung von 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol **192**



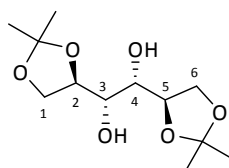
18.2 g (100 mmol) D-Mannit **191** werden mit 25 g (180 mmol) wasserfreiem Zink(II)chlorid versetzt und in 150 mL  $\text{Aceton}_{\text{abs}}$  suspendiert. Nach 12-stündigem Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 70 mL Dichlormethan und 90 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 3x mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL 5% iger Ammoniak-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt aus einem Gemisch von Ethanol :

Pentan = 1 : 2 umkristallisiert, abfiltriert und eingengt. Die Verbindung wird als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 83% (31.5 g, 120 mmol)

**Smp:** 120 °C      Lit.<sup>[96-98]</sup>: **Smp:** 122 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.34 (Toluol/Ethanol 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.34- 5.30 (m, 2H, C2/5H), 4.19- 4.15 (m, 2H, C2/5H), 3.92 (dd, 2H, C1/6H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz) 3.81 (dd, 2H, C3/4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz), 2.74 (s, 2H, OH), 1.45, 1.36 (s, 12H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

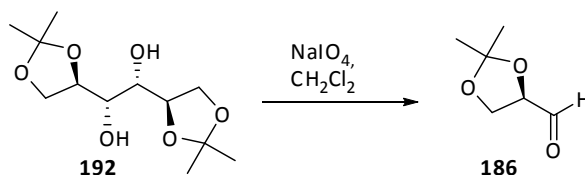
**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 109.4 (Cq), 74.4 (C2/5), 71.9 (C3/4), 65.8 (C1/6), 25.1, 26.3 (((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3403 (s), 3280 (s), 2991 (s), 2934 (s), 1159 (w), 1069 (w), 859 (w), 846 (w).

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, 262.31

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[96-98]</sup>

### 7.11.2 Darstellung von 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd **186**



13.1 g (50 mmol) Diacetone mannitol **192** werden in 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>abs</sub> vorgelegt. Unter kräftigem Rühren werden nach und nach 21.4 g (100) mmol Natriumperiodat zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur gerührt bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigt. Die Reaktion wird

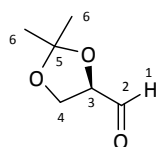
durch Zugabe von Magnesiumsulfat abgebrochen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit jeweils 20 mL Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend destillativ gereinigt.

**Ausbeute:** 68% (2.2 g, 17 mmol)

**Sdp.:** 35-38 °C (20 mmol)

Lit<sup>[99]</sup>: **Sdp:** 60-62 °C (26 mbar)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.4 (Toluol/Ethanol 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.72 (s, 1H, C2H), 4.71 (m, 1H, C3H), 4.07 (m, 2H, C4H<sub>2</sub>) 1.38 (s, 6H, C6H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 202.4 (C2), 110.6 (C5), 96.2 (C3), 61.8 (C6), 23.2 (C4).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2961 (s), 2871 (s), 1748 (s), 1435 (w), 761(s).

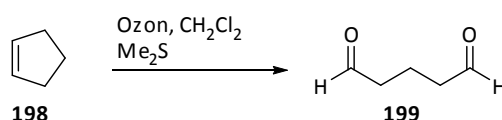
**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = +61.0 (1.09 g/100 mL)

Lit<sup>[99]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = +61.6 (2.3 g/100 mL)

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 130.14

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[99]</sup>

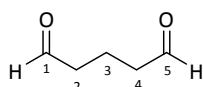
### 7.11.3 Darstellung von Glutardialdehyd **199**



In einem 250 mL ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 45 mmol Cyclopenten **198** in 80 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Mit dem Ozongenerator wird Ozon bei -78 °C durch die Reaktionslösung bis zur Blaufärbung der Lösung eingeleitet. Es wird solange Argon eingeleitet bis die Blaufärbung verschwindet oder ein Iod/Stärke-Papiernachweis keine

Blaufärbung mehr zeigt. Unter Argon werden 50 mmol Me<sub>2</sub>S zugegeben und 1 h bei -78 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, um das Peroxid zu spalten. Das Lösungsmittel und andere flüchtige Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 53% (3.5 g, 35 mmol)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.78 (s, 2H, C1/C5H), 2.54 (tr, 4H, C2/4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz), 1.95 (quin, 2H, C3H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz).

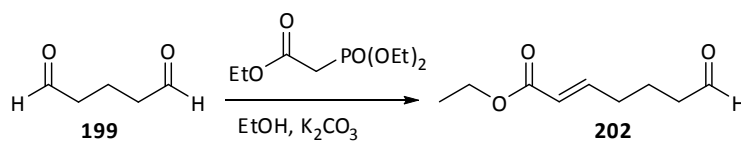
<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 203.5 (C2/C5), 46.8 (C2/C4), 15.8 (C3).

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2985 (s), 2835 (s), 27.95 (s), 1441 (s), 1405 (s).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 100.12

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[110,111]</sup>

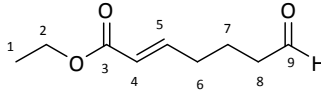
#### 7.11.4 Darstellung von 2-Oxo-hepten-2-säureethylester **202**



Zu einer Lösung aus 24 mmol Glutaraldehyd **199** in 80 mL Ethanol werden bei 0 °C 24 mmol Diethyl-ethoxycarbonylmethanphosphonat **201** und eine 6.5 M Lösung K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben. Es wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Et<sub>2</sub>O/Hexan 1:5). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

**Ausbeute:** 81% (g, mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.41 (Et<sub>2</sub>O/Hex 1:3)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.21 (s, 1H, C9H), 6.92 (dtr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 15.65 Hz, <sup>3</sup>J = 6.97 Hz), 5.84 (d, 1H, C4H, <sup>3</sup>J = 15.65 Hz), 4.24 (q, 2H, C2H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.13 Hz), 2.21 (m, 2H, C8H<sub>2</sub>), 1.74 (m, 2H, C6H<sub>2</sub>), 1.55 (m, 2H, C7H<sub>2</sub>), 1.27 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.13 Hz).

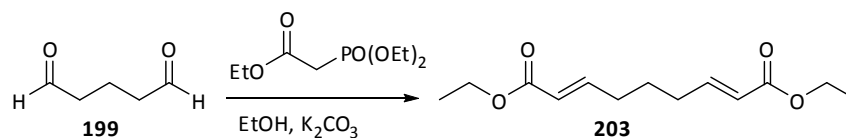
**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 201.9 (C9), 169.6 (C3), 149.2 (C5), 123.2 (C4), 59.5 (C2), 44.6 (C8), 36.5 (C6), 22.8 (C7), 15.8 (C1).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2808 (s), 2741 1689 (s), 1612 (s), 1471 (m), 1373 (m) 1251 (s).

**FD-MS:** m/z (%) = 170.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 170.2

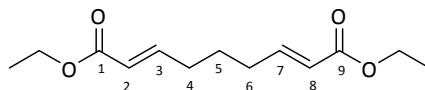
### 7.11.5 Darstellung von (2E,7E)-Nonadien-2,7-disäurediethylester **203**



Zu einer Lösung aus 24 mmol Glutaraldehyd **199** in 80 mL Ethanol werden bei 0 °C 50 mmol Diethyl-ethoxycarbonylmethanphosphonat **201** und eine 6.5 M Lösung K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben. Es wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Et<sub>2</sub>O/Hexan 1:5). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

**Ausbeute:** 78% (11.8 g, 45 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.53 (Et<sub>2</sub>O/Hex 1:3)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.94 (dtr, 2H, C3/7H, <sup>3</sup>J = 15.65 Hz, <sup>3</sup>J = 7.01 Hz), 5.84 (d, 2H, C2/8H, <sup>3</sup>J = 15.65 Hz), 4.18 (q, 4H, (C<sub>Ester</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.12 Hz), 2.24 (q, 4H, C4/6H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.27 Hz), 1.63 (quin, 2H, C5H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.42 Hz), 1.28 (tr, 6H, (C<sub>Ester</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.12 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 169.4 (C1/C9), 148.6 (C3/C7), 121.3 (C2/C8), 58.3 (C<sub>Ester</sub>H<sub>2</sub>), 31.9 (C4/C6), 28.1 (C5), 15.3 (C<sub>Ester</sub>H<sub>3</sub>).

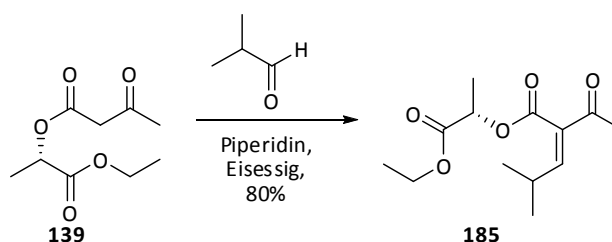
**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2895 (s), 1685 (s), 1612 (s), 1460 (m), 1363 (m), 1245 (s).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, 240.30

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[112]</sup>

## 7.12 Kondensationsprodukte

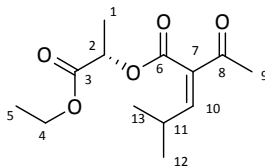
### 7.12.1 Darstellung von von (S)- 2 [2' (Isobutyliden)-3' oxobutyrolyloxy] propionsäureethylester **185**



In einem Rundkolben werden 0.16 g (1 mmol) des β-Ketoesters **139** und 0.09 mL (1 mmol) frisch destillierter Isobutyraldehyd (**110**) gegeben. Es werden katalytische Mengen Piperidin 0.003 mL (0.03 mmol) und 0.02 mL Eisessig (0.04 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 15 mL Wasser versetzt und drei Mal mit je 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 80% (0.33 g, 1.28 mmol)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.5 (d, 1H, C10H,  $^3J = 10.5$  Hz), 5.21 (q, 1H, C2H,  $^3J = 7.1$  Hz), 4.24 (q, 2H, C4H<sub>2</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 2.91 (m, 1H, C11H), 2.72 (m, 1H, C11H), 2.35 (s, 3H, C9H<sub>3</sub>), 1.55 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.29 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.2$  Hz), 1.09 (d, 6H, C12/13H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.9$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 195.0 (C8), 170.3 (C3), 165.8 (C6), 156.5 (C10), 133.7 (C7), 69.3 (C2), 61.5 (C4), 29.3 (C9), 27.1 (C11), 21.9 (C12), 21.8 (C13), 16.9 (C3), 15.8 (C1), 14.0 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3028 (w), 2933 (s), 1742, 1671, 1387 (m), 963 (s).

**$[\alpha]_D^{23}$**  = -4.9 (1.1 g/100 mL)

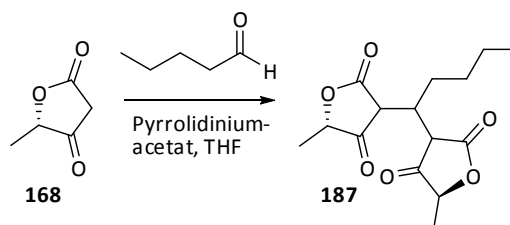
**EA:** Ber.: C 60.92%, H 7.87%

Gef.: C 60.98%, H 7.91%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 256.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ , 256.3

**7.12.2 Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(pentan-1,1-diyliden)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)dion) 187**

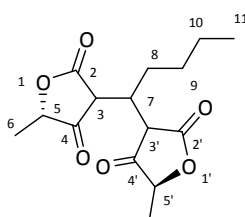


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL THF<sub>abs</sub> und 0.12 mL (1.0 mmol) frisch destilliertem Valeraldehyd **175** vorgelegt und mit einem Salz-Eis-Bad für 5 min gekühlt. Dazu werden 0.07 g (0.5 mmol) einer 0.5 M Pyrrolidiniumacetat-Lösung gegeben. Es wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 51% (387 mg, 1.32 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.24 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.86 (q, 2H, C5/5'H, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz), 3.86 (d, 1H, C7H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz), 2.38 (m, 3H, C3/3'H), 1.52 (d, 6H, C6/6'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz), 1.38 - 1.18 (m, 6H, C8/9/10H<sub>2</sub>), 0.94 (tr, 3H, C11H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.43 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 204.2 (C4/4'), 174.5 (C2/2'), 87.9 (C5/5'), 45.6 (C3/3'), 31.7 (C8), 29.8 (C9), 21.37 (C10), 17.9 (C6/6'), 16.9 (C7), 15.3 (C11).



IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3354 (w), 2951 (s), 1711 (s), 1659 (s), 1451 (m), 1362 (s), 1231 (m).

$[\alpha]_D^{23} = +1.94$  (0.38 g/100 mL)

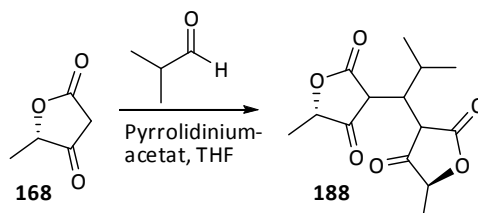
EA Ber.: C 64.55%, H 5.10%

Gef.: C 64.20%, H 5.09%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 295.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6$ , 296.3

### 7.12.3 Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(2-methylpropan-1,1-diyl)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion) **188**

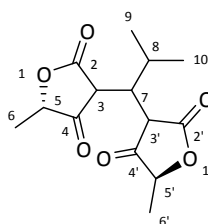


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  und 0.09 mL (1.0 mmol) frisch destilliertem Isobutyraldehyd **110** vorgelegt und mit einem Salz-Eis-Bad für 5 min gekühlt. Dazu werden 0.07 g (0.5 mmol) einer 0.5 molaren Pyrrolidiniumacetat-Lösung gegeben. Es wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 49% (337 mg, 1.2 mmol)

**Smp:** 133 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.15 (EE)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.60 (s, 1H, C7H), 4.95, 4.85 (2 x q, 2H, C5/5'H,  $^3J = 6.8$  Hz), 4.10 (2 x d, 2H, C3/3'H,  $^3J = 7.2$  Hz), 2.58 (sept, 1H, C8H,  $^3J = 6.9$  Hz), 1.50 (d, 6H, C6/6'H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.8$  Hz), 1.19 (d, 6H, C9/10H<sub>3</sub>,  $^3J = 6.99$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 180.7 (C4/4'), 166.2 (C2/2'), 100.5 (C5/5'), 33.7 (C3/3'), 21.1 (C8), 21.1 (C7), 17.7 (C9/10), 17.4 (C6/6').

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3385 (w), 2874 (s), 1700 (s), 1649 (s), 1350 (s), 1270 (m).

$[\alpha]_D^{23} = +1.36$  (1.3 g/100 mL)

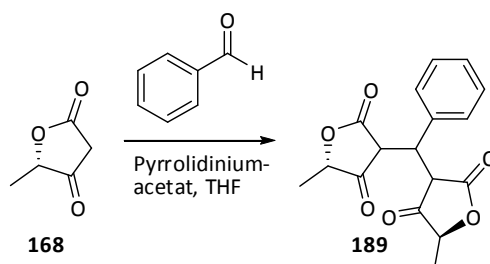
EA: Ber.: C 59.57%, H 6.43%

Gef.: C 59.66%, H 6.34%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 280.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$ , 281.3

#### 7.12.4 Darstellung von (5S,5'S)-3,3'-(phenylmethylen)bis(5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion) 189



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  und 0.10 mL (1.0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd **176** vorgelegt und mit einem Salz-Eis-Bad für 5 min gekühlt. Dazu werden 0.07 g (0.5 mmol) einer

## Experimenteller Teil

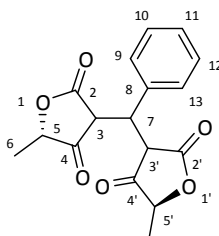
0.5 M Pyrrolidiniumacetat-Lösung gegeben. Es wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 45% (390 mg, 1.24 mmol)

**Smp:** 141 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.12 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 5.60 (s, 1H, C7H), 4.95 (2 x q, 2H, C5/5'H, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz), 4.91 (q, 1H, C5/5'H, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz), 1.54 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 1.52 (d, 3H, C6'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 193.5 (C2/2'), 179.7 (C4/4'), 139.4 (C8), 139.4 (C10/12), 130.2 (C9/13), 126.9 (C11), 87.7 (C5/5'), 30.9 (C3/3'), 17.6 (C7), 17.4 (C6/6').

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3334 (w), 2986 (s), 1702 (s), 1630 (s), 1493 (s), 1451 (s), 1348 (s), 724 (s), 700 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = +0.99 (1.20 g/100 mL)

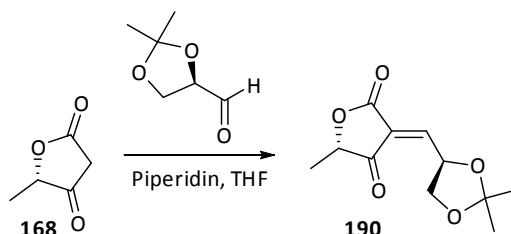
**EA** Ber.: C 64.55%, H 5.10%

Gef.: C 64.20%, H 5.09%

**FD-MS:** m/z (%) = 315.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, 316.3

7.12.5 Darstellung (S)-3-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylen)-5-methylfuran-2,4(3H,5H)-dion **190**



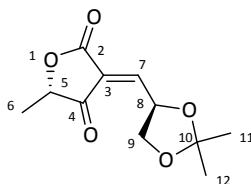
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben werden 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL THF<sub>abs</sub> und 0.13 g (1.0 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-D-Glycerinaldehyd **186** vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 1 mL Piperidin in 1 mL THF<sub>abs</sub> dazugegeben. Es wird für 24 h bei -20 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als hell-gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 43% (196.3 mg, 0.86 mmol)

**Smp:** 121°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.11 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.52 (d, 1H, C7H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 5.22 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz), 4.44 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz), 4.15 (dd, 1H, C9H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J = 3.5 Hz), 3.74 (dd, 1H, C9H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>2</sup>J = 3.5 Hz), 1.48 (s, 6H, C11/12H<sub>3</sub>), 1.38 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 195.9 (C4), 166.3 (C2), 145.6 (C7), 117.1 (C3), 110.9 (C10), 87.8 (C5), 71.1 (C8), 68.4 (C9), 26.9 (C11), 25.3 (C12), 17.8 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3396 (s), 2985 (s), 1694 (m), (1587 (s), 1455 (s), 845 (m).

$[\alpha]_D^{23} = -66.06$  (1.02 g/100 mL)

**EA** Ber.: C 58.40%, H 6.24%

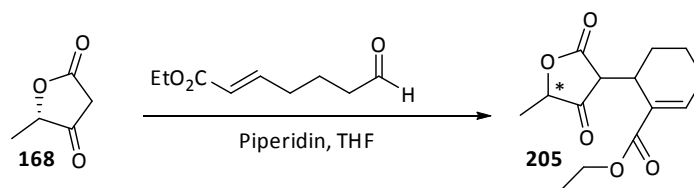
Gef.: C 58.41%, H 6.31%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 226.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ , 226.2

### 7.13 Intramolekulare Reaktionen zur Einführung der Doppelbindung

#### 7.13.1 Darstellung von (5S)-Methyl-3-(Cyclohexenyl)ameisensäureethylester-furan-2,4 (3H, 5H)-dion **205**

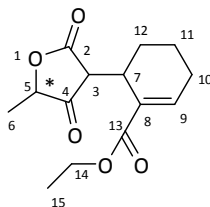


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wird zu einer Lösung aus 0.17 g (1 mmol) Monoester **202** in 5 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  eine Lösung aus 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL THF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gegeben. Anschließend werden einige Tropfen einer Lösung aus 0.1 mL Piperidin in 1 mL THF gegeben. Es wird 5h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt bis langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Anschließend wird erst mit 0.1N HCl dann mit  $\text{H}_2\text{O}$  und schließlich mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat wird getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel CH/EE 5:1)

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 66% (0.39 g, 1.54 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (CH/EE 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.09 (tr, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 3.93 Hz), 4.54 (m, 1H, C5H), 4,24 (q, 2H, C14H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz), 3.14 (bs, 1H, C3H), 2.04 (m, 1H, C7H) 1.79 - 1.76 (m, 4H, C12H<sub>2</sub>, C10H<sub>2</sub>), 1.61 - 1.59 (m, 2H, C11H<sub>2</sub>), 1.31 (tr, 3H, C15H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.14 Hz), 1.25 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.11 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 211.4 (C4), 202.7 (C2), 167.3 (C13), 142.8 (C9), 132.3 (C8), 86.9 (5), 63.5 (C14), 60.6 (C3), 29.8 (C7), 26.9 (C12), 26.1 (C10), 20.9 (C11), 17.5 (C6), 14.2 (C15).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3384 (s), 2963 (m), 1741 (s), 1691 (s), 1441 (m) 1318, 1263 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -1.81 (1.3 g/100 mL)

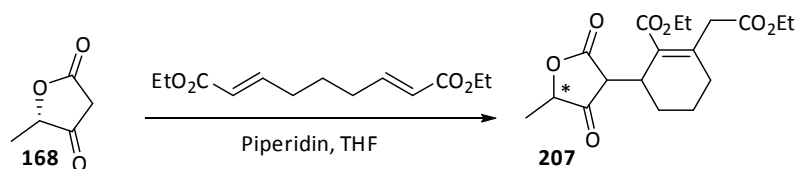
**EA:** Ber.: C 63.15%, H 6.81%

Gef.: C 63.21%, H 6.86%

**FD-MS:** m/z (%) = 266.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>, 266.3

**7.13.2 Darstellung von (5S)-Methyl-3-(Cyclohexenyl-2-(ameisensäure-ethylester)-3-essigsäureethylester)-furan-2,4 (3H, 5H)-dion **207****

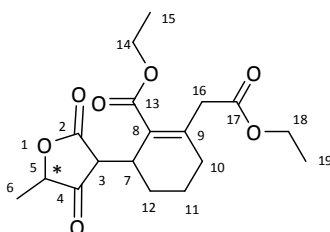


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wird zu einer Lösung aus 0.17 g (1 mmol) Diester **203** in 5 mL THF<sub>abs</sub> eine Lösung aus 0.14 g (1 mmol) Tetronsäure **168** in 5 mL THF bei -78 °C gegeben. Anschließend werden einige Tropfen einer Lösung aus 0.1 mL Piperidin in 1 mL THF gegeben. Es wird 5h bei -78 °C gerührt bis langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Anschließend wird erst mit 0.1N HCl dann mit H<sub>2</sub>O und schließlich mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat wird getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel CH/EE 5:1)

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 38% (0.41 g, 1.17 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.31 (CH/EE 3:1)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.77 (q, 1H,  $\text{C5H}$ ,  $^3J = 6.7$  Hz), 4.22 (q, 2H,  $\text{C14H}_2$ ,  $^3J = 7.1$  Hz), 4.28 (q, 2H,  $\text{C18H}_2$ ,  $^3J = 7.1$  Hz), 2.99 (d, 1H,  $\text{C3H}$ ,  $^3J = 21.5$  Hz), 2.23-2.21 (m, 3H,  $\text{C7H/C16H}_2$ ), 1.78-1.74 (m, 2H,  $\text{C10H}_2$ ), 1.63-1.58 (m, 4H,  $\text{C11/12H}_2$ ), 1.45 (d, 3H,  $\text{C6H}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.34 (tr, 3H,  $\text{C15H}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.29 (tr, 3H,  $\text{C19H}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 204.1 (C4), 180.3 (C13), 179.2 (C17), 177.5 (C2), 151.35 (C9), 131.9 (C8), 91.9 (C5), 66.9 (C14), 65.2 (C18), 64.2 (C3), 47.1 (C16), 33.9 (C7), 29.5 (C10), 28.4 (C12), 25.4 (C11), 15.3 (C6), 14.9 (15), 14.6 (C19).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3390 (s), 2975 (s), 1730 (s), 1685 (s), 1455 (w) 1318 (w).

$[\alpha]_D^{25} = -0.93$  (0.49 g/100 mL)

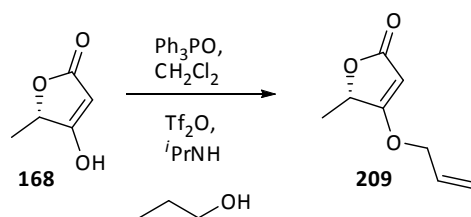
EA: Ber.: C 61.35%, H 6.86%

Gef.: C 61.42%, H 6.90%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 352.4 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_7$ , 252.1

### 7.13.3 Darstellung von (S)-4-(Allyloxy)-5-methylfuran-2(5H)-on **209**



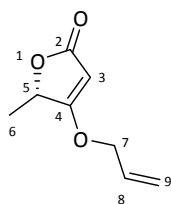
Zu einer Lösung aus 0.42 g (1.5 mmol) Triphenylphosphinoxid in 3 mL Dichlormethan<sub>abs</sub> werden bei 0 °C tropfenweise 0.12 mL (0.75 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Nach 15 min wird eine Lösung aus 0.08 g (0.75 mmol) Tetronsäure **168** und 0.09 g (0.75 mmol) Diisopropylethylamin in 4 mL Dichlormethan<sub>abs</sub> dazugegeben. Nach Auflösen des Salzes werden 0.05 mL (0.79 mmol) des Allylalkohols tropfenweise dazugegeben, gefolgt von 0.16 mL (0.9 mmol) Diisopropylethylamin. Das Reaktionsgemisch wird auf



Raumtemperatur erwärmt und 20 h gerührt. Anschließend werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel EE). Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 61% (95 mg, 0.62 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.96 (trdd, 1H, C8H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz), 5.42, 5.38 (dd, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J = 1.24 Hz), 5.38, 5.35 (dd, 1H, C9H <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>2</sup>J = 1.24 Hz), 5.02 (s, 1H, C3H), 4.83 (q, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz), 4.53 (d, 2H, C7H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 1.44 (d, 3H, C6H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 182.0 (C4), 172.7 (C2), 130.3 (C8), 120.1 (C9), 88.7 (C3H), 75.5 (C5), 73.1 (C7), 17.8 (C6).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3279 (s), 3156 (s), 1713, (s), 1679 (s), 1463 (s), 1382 (m), 981 (s), 929 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = - 31.8 (0.9 g/100 mL)

**EA:** Ber.: C 62.33%, H 6.54%

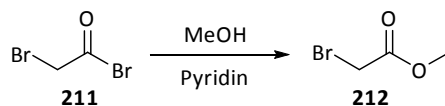
Gef.: C 62.41%, H 6.63%

**FD-MS:** m/z (%) = 154.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 153.8

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[105]</sup>

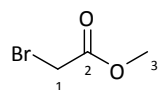
7.13.4 Darstellung von 1-Brom Essigsäuremethylester **212**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden (110 mmol) Bromoacetyl bromid **211** in 200 mL Diethylether<sub>abs</sub> mit 15 mL Methanol<sub>abs</sub> und 9 mL Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vom Feststoff entfernt, und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ im Vakuum (14 mbar, 79 °C).

Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 50% (6.4 g, 41.7 mol)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.82 (s, 2H, C1H<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, C3H<sub>3</sub>),

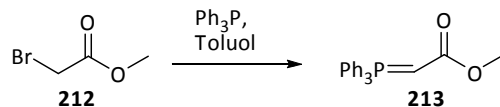
<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.2 (C2), 49.8 (C3), 24.9 (C1).

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963, 1665, 1468, 625 (s).

C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>2</sub>, 152.97

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[103]</sup>

7.13.5 Darstellung von Methoxycarbonalmethylentriphenylphosphoran **213**

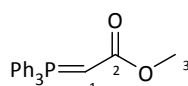


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 3.93 g (15 mmol) Triphenylphosphin in 15 mL Toluol<sub>abs</sub> gelöst. Portionsweise werden 2.29 g (15 mmol) Bromessigsäuremethylester **212** hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch 36h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die ausgefallenen Phosphoniumsalze abfiltriert und zweimal mit Toluol gewaschen. Der Feststoff wird mit Methanol aufgenommen und mit 10%iger NaOH auf pH ≤ 9 eingestellt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 78% (8.6 g, 25.6 mol)

**Smp:** 166 °C      Lit<sup>[142]</sup>: **Smp:** 169 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.92 - 7.88 (m, 6H, Ph), 7.80 - 7.71 (m, 6H, Ph), 7.65-7.58 (m, 6H, Ph), 5.71 (s, 1H, C1H), 3.61 (s, 3H, C3H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 133.5 - 128.4 (CPh), 98.1 (CH),

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945 (s), 1676 (m), 1432 (m), 1115 (m), 825 (w), 735 (w), 685 (w).

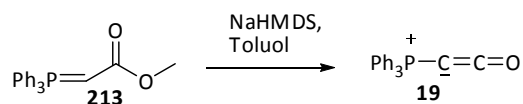
**EA:** Ber.: C 75.44%, H 5.73%, P 9.57%

Gef.: C 75.52%, H 5.75%, P 9.59%

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P, 334.35

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[102]</sup>

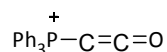
7.13.6 Darstellung von Ketenylidetriphenylphosphoran **19**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden zu einer Lösung aus 5 mL (10 mmol) 2 molarer Natriumhexamethyldisilazan-Lösung in 30 mL Toluol portionsweise 3.34 g (10 mmol) (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphan **213** gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 60-70 °C erhitzt und 30 h gerührt. Anschließend wird die Lösung heiß filtriert, und das Filtrat unter Argon am Rotationsverdampfer eingengt. Die Aufreinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Toluol<sub>abs</sub> (1 g/5 mL). Dazu wird das Rohprodukt in heißem Toluol<sub>abs</sub> gelöst und sofort auf -20 °C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle werden unter Argon abfiltriert und drei Mal mit 5 mL kaltem Toluol<sub>abs</sub> gewaschen. Die Mutterlauge wird eingengt, in heißem Toluol gelöst und auf -20 °C gekühlt. Erneutes Abfiltrieren liefert das Produkt als weißen Feststoff.

**Ausbeute:** 71% (1.9 g, 6.5 mmol)

**Smp:** 172 °C      Lit<sup>[102]</sup>: **Smp:** 175 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81-7.68 (m, 6H, Ph), 7.65-7.50 (m, 6H, Ph), 7.48 - 7.39 (m, 6H, Ph).

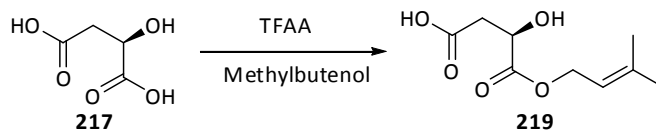
**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 145.6 (CO), 133.0 (C<sub>meta</sub>), 132.2 (C<sub>para</sub>), 128.8 (C<sub>ipso</sub>), 128.4 (C<sub>ortho</sub>), -10.5 (CP).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2095 (s), 1619 (m), 1435 (m), 1115 (m).

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>OP, 302.31

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[102]</sup>

7.13.7 Darstellung von 3-Hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-4-oxobutansäure **219**

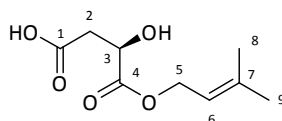


Ein Gemisch aus 7 mmol (D) Äpfelsäure (**217**) und 3.95 mL (28 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid wird in einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben für 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt. Das erhaltene gemischte Anhydrid wird mit 2.13 mL (21 mmol) 3-Methylbut-2-en-1-ol **218** versetzt und für 4h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt. (Kieselgel CH/EtOAc/AcOH 5:2:1).

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 65% (1.4 g, 7.0 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (CH/EtOAc 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.32 (tr, 1H, C6H, <sup>3</sup>J = 7.3Hz), 4.68 (d, 2H, C5H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2Hz), 4.49 (dd, 1H, C3H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4Hz), 2.84 (ddd, 2H, C2H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.4Hz, <sup>3</sup>J = 4.2Hz, <sup>4</sup>J = 16.7Hz), 1.75 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3H, C9H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 175.5 (C1), 173.2 (C4), 140.5 (C7), 117.5 (C6), 67.0 (C3), 63.0 (C5), 38.4 (C2), 25.7 (C8), 18.0 (C9).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3441 (w), 2975 (s), 2936 (m), 1735 (s), 1381 (s), 1201 (s), 1107 (s).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -20.21° (1.45 g/100 mL)

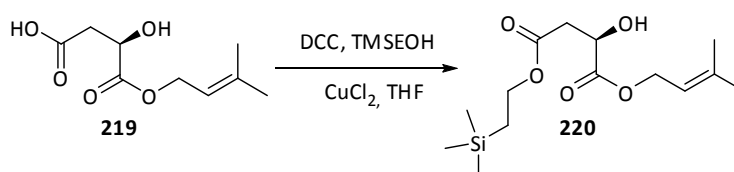
**EA:** Ber.: C 54.16%, H 6.94%

Gef.: C 54.38%, H 7.13%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 202.2 (100)  $[M]^+$ .

$C_9H_{14}O_5$ , 202.2

**7.13.8 Darstellung von 1-(3-methylbut-2-enyl) 4-(2-(trimethylsilyl)ethyl) 2-hydroxysuccinat 220**

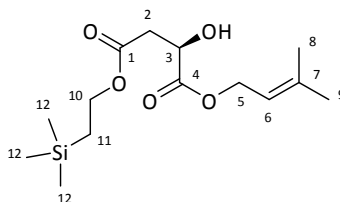


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wird ein Gemisch aus 1.03 g (5 mmol) DCC, 0.71 mL (5 mmol) TMSEOH und einer katalytischen Menge  $CuCl_2$  bei Raumtemperatur für 6h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 1.01 g (5 mmol) des Esters **219** in 50 mL  $THF_{abs}$  dazugegeben. Es wird noch 16h unter Rückfluß erhitzt. Nebenprodukte werden kalt abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel CH/EtOAc 5:1).

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 56% (1.3 g, 4.2 mmol)

**$R_f$ -Wert:** 0.45 (PE/EE 3:1)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.34 (tr, 1H, C6H,  $^3J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 2H, C5H<sub>2</sub>,  $^3J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.49 (dd, 1H, C3H,  $^3J = 4.2\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.4\text{ Hz}$ ), 4.20 (tr, 2H, C10H<sub>2</sub>,  $^3J = 6.9\text{ Hz}$ ), 3.22 (s, 1H, OH), 2.84 (dd, 2H, C2H<sub>2</sub>,  $^3J = 6.4\text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.2\text{ Hz}$ ), 1.75 (s, 3H, C9H<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3H, C8H<sub>3</sub>), 0.97 (tr, 2H, C11H<sub>2</sub>,  $^3J = 6.9\text{ Hz}$ ), 0.03 (s, 9H, (C12H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 173.4 (C4), 170.7 (C1), 140.1 (C7), 117.8 (C6), 67.4 (C3), 63.3 (C8), 62.8 (C5), 38.8 (C2), 25.8 (C10), 18.0 (C8H<sub>3</sub>), 17.3 (C9), -1.6 (C12).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3495 (w), 2953 (s), 1736 (s), 1450 (m), 1382 (m), 1250 (s), 1169 (s), 860 (s), 837 (s).

$[\alpha]_D^{23} = -14.21^\circ$  (1.11 g/100 mL)

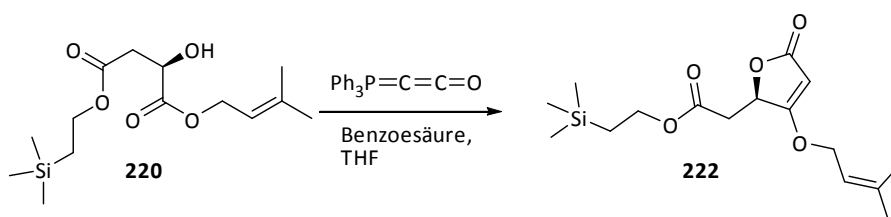
EA: Ber.: C 53.75%, H 8.18%,

Gef.: C 53.50%, H 8.15%,

FD-MS:  $m/z$  (%) = 302.4 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$ , 302.2

### 7.13.9 Darstellung von (S)-4-[(3'-methylbut-2'-enyloxy)-5-((trimethylsilyl)ethyl)-oxycarbonylmethylen]]furan-3-(3H,5H)on **222**



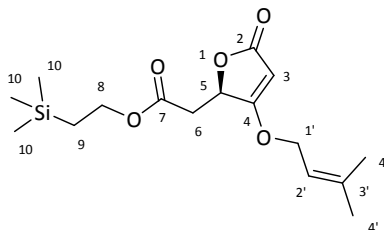
Ein Gemisch aus 0.3 g (1.1) mmol Ketenylidetriphenylphosphoran **19**, 0.24 g (0.8 mmol) **220** und 0.11 g (0.9 mmol) Benzoessäure in 20 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  wird bei 55 °C für 16h gerührt. Flüchtige Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel CH/EtOAc 3:1).

Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 59% (0.17 g, 0.5 mmol)

Smp: 115-119 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (EE)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.38 (tr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 5.16 (dd, 1H, C2'H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz), 5.05 (s, 1H, C3H), 4.56 (d, 2H, C1'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 4.20 (tr, 2H, C8H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 2.85 (dd, 1H, C8H, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz), 2.57 (dd, 1H, C8H, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz), 1.79 (s, 3H, C4'H<sub>3</sub>), 1.72 (s, 3H, C4'H<sub>3</sub>), 1.02 (tr, 2H, C9H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 0.04 (s, 9H, (C10H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 179.9 (C4), 172.1 (C7), 168.9 (C2), 141.5 (C3'), 116.7 (C2'), 89.1 (C3), 77.4 (C5), 69.6 (C8), 63.5 (C1'), 37.3 (C6), 25.7 (C4'), 18.2 (C4'), 17.3 (C9), -1.6 (C10).

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1771 (s), 1728 (s), 1610 (s), 1320 (w), 1255 (s), 1170 (w), 1046 (w), 861 (w).

$[\alpha]_D^{23}$  = -8.09° (0.96 g/100 mL)

EA Ber.: C 59.32%, H 8.06%,

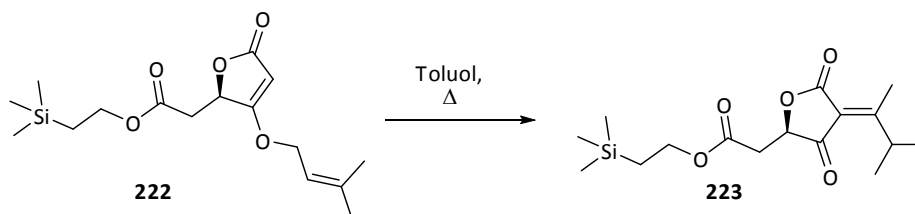
Gef.: C 59.41%, H 8.21%,

FD-MS: m/z (%) = 326.4 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Si, 326.5



**7.13.10 Darstellung (S)-3-[(1'2'-dimethyl-propylden)-5-((trimethylsilyl)ethyl)-oxycarbonylmethylen]furan-3,5 (5H)-dion **223****

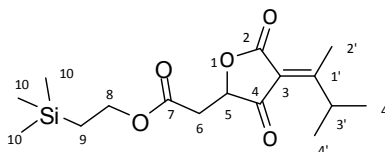


Eine Lösung aus 0.16 g (0.5 mmol) **222** in 10 mL Toluol werden in einem Druckrohr für 24 h auf 160 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel Pe/EE 5:1).

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 38% (0.06 g, 0.2 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.42 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.94 (tr, 2H, C8H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 4.29 (tr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 3.21 (dd, 1H, C6H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J = 8.9 Hz), 3.08 (dd, 1H, C6H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J = 8.9 Hz), 2.97 (m, 1H, C3'H), 1.77 (s, 3H, C2'H<sub>3</sub>), 1.25 (d, 6H, C4/4'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>H J = 7.2 Hz), 1.06 (m, 2H, C9H<sub>2</sub>), 0.05 (s, 9H, (C10H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 199.4 (C4), 175.9 (C2), 175.5 (C7), 161.4 (C1'), 134.5 (C3), 82.5 (C5), 64.3 (8), 32.4 (C6), 29.3 (C3'), 22.5 (C4'/C4'), 18.9 (C10), 12.4 (C2'), -2.8 (<sup>t</sup>Bu).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1765 (s), 1715 (m), 1642 (s), 1331 (w), 1188 (w), 1059 (m), 857 (w).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -5.53° (0.78 g/100 mL)

**EA** Ber.: C 58.87%, H 8.03%,

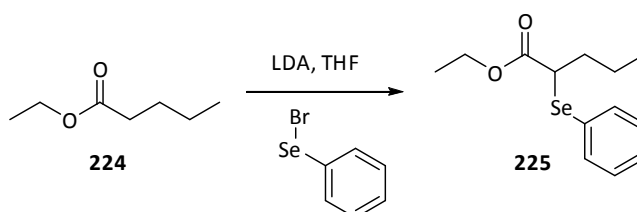
Gef.: C 58.95%, H 8.11%,

**FD-MS: m/z (%) = 326.4 (100) [M]<sup>+</sup>.**

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Si, 326.5

## 7.14 Einführung der Doppelbindung vor Ringschluß

### 7.14.1 Darstellung von Ethyl 2-(phenylselenyl)valerat **225**

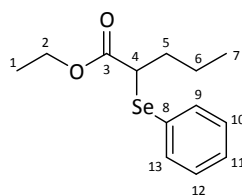


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wird bei -78°C zu 60 mL einer 0.6 molaren Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) (38 mmol) in THF<sub>abs</sub> eine Lösung aus 2.98 mL (20 mmol) Ethylvalerat **224** in 30 mL THF<sub>abs</sub> dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1h gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 4.72 g (20 mmol) Phenylselenenylbromid in 5 mL THF<sub>abs</sub> dazugegeben und noch weitere 15 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wird 3 Mal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden erst mit 25 mL 1N HCl, dann mit 25 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Feststoff wird entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel Hexan/Diethylether 9:1)

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 71% (8.8 g, 30.9 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (Hex/Et<sub>2</sub>O 4:1)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.59 (m, 3H, C10/12H), 7.30 (m, 2H, C9/13H), 4.09 (q, 2H, C2H<sub>2</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.62 (dd, 1H, C4H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz), 1.87 (m, 1H, C5H), 1.74 (m, 2H, C5H), 1.42 (m, 2H, C6H<sub>2</sub>), 1.16 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.1$  Hz), 0.90 (tr, 3H, C7H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.3$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 175.8 (C3), 133.6 (C10/12), 131.5 (C9/13), 129.1 (C11), 123.8 (C8), 58.4 (C2), 36.7 (C4), 25.2 (C5), 22.8 (C6), 14.3 (C1), 13.0 (C7).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2961 (s), 1743, 1435 (m), 1368 (m), 718, 687.

**EA** Ber.: C 54.74%, H 6.36%

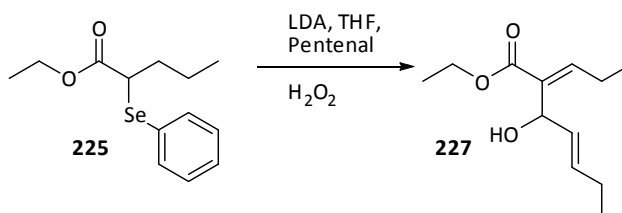
Gef.: C 55.02%, H 6.45%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 285.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ , 285.1

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[120]</sup>

#### 7.14.2 Darstellung von 2-Pentensäure-2-(1'-hydroxy-pent-2'-enyl)-ethylester **227**



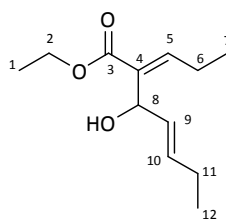
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden bei  $-78^\circ\text{C}$  zu 30 mL (20 mmol) einer 0.6 molaren Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) in  $\text{THF}_{\text{abs}}$  eine Lösung aus 2.85 g (10 mmol) Ethyl 2-(phenylselenyl)valerat **225** in 50 mL  $\text{THF}_{\text{abs}}$  dazugetropft. Nach 30 min werden 0.98 mL (10 mol) Pentenal **226** tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt bis 10 mL Eisessig und 2.04 mL (20 mmol)  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) hinzugefügt

werden. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und noch 2h bei Raumtemperatur gerührt bis gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugefügt wird. Die organische Phase wird erst mit 20 mL 1N HCl, dann mit 20 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und schließlich mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel Hex/Diethylether 9:1)

Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 89% (1.4 g, 6.6 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.12 (Hex/Et<sub>2</sub>O 3:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.78 (tr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz), 5.67 (m, 2H, C9H/C10H), 4.99 (d, 1H, C8H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 4.23 (q, 2H, C2H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 2.79 (s, 1H, OH), 2.29 (q, 2H, C6H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 2.06 (q, 2H, C11H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz), 1.33 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.07 (tr, 3H, C7H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz), 0.97 (tr, 3H, C12H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 167.4 (C3), 145.3 (C5), 134.4 (C4), 133.4 (C10), 129.9 (C9), 74.5 (C8), 60.7 (C2), 25.2 (C11), 21.4 (C6), 14.2 (C1), 13.3 (C7), 13.1 (C12).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3444 (w), 2975 (s), 2936 (s), 1735 (s), 1444.75 (m), 1201.12 (s), 1107 (m).

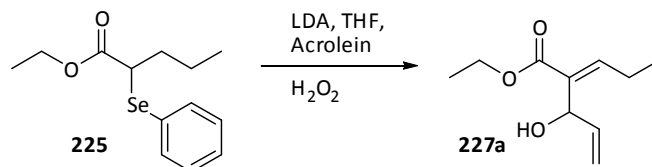
**EA** Ber.: C 67.89%, H 9.50%

Gef.: C 67.32%, H 9.35%

**FD-MS:** m/z (%) = 212.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, 212.2

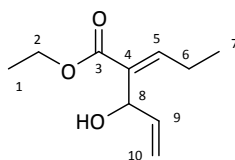
7.14.3 Darstellung von 2-Pentensäure-2-(1'-hydroxyallyl)-ethylester **227a**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wird bei -78°C zu 30 mL (10 mmol) einer 0.3 molaren Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) in THF<sub>abs</sub> eine Lösung aus 1.43 g (5 mmol) Ethyl 2-(phenylselenyl)valerat **225** in 25 mL THF<sub>abs</sub> dazugetropft. Nach 30 min werden 0.33 mL (5 mol) Acrolein tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C erwärmt bis 5 mL Eisessig und 1.02 mL (10 mmol) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) hinzugefügt werden. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und noch 2h bei Raumtemperatur gerührt bis gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugefügt wird. Die organische Phase wird erst ein Mal mit 1N HCl, dann ein Mal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und schließlich ein Mal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel Hex/Diethylether 9:1) Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 51% (0.3 g, 1.65 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.2 (Hex/Et<sub>2</sub>O 9:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.04 (tr, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz), 5.83, (dtr, 1H, C9H, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz, 1.7 Hz), 5.34-5.24 (m, 2H, C10H<sub>2</sub>), 4.21 (q, 2H, C2H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.75 (m, 1H, C8H), 2.29 (m, 3H, C6H<sub>2</sub>, OH), 1.27 (tr, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), (tr, 3H, C7H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 174.9 (C3), 145.6 (C5), 138.8 (9), 134.6 (4) 115.4 (C10), 74.7 (C8), 61.1 (C2), 34.4 (6), 17.8 (C1), 14.7 (C7).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3428 (w), 2961 (s), 2936 (s), 1689 (s), 1435 (m), 1213 (s), 1107 (m).

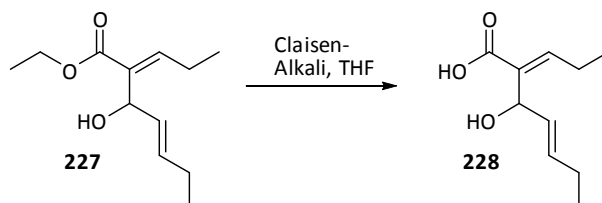
EA Ber.: C 65.19%, H 8.75%

Gef.: C 65.26%, H 8.81%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 184.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ , 184.4

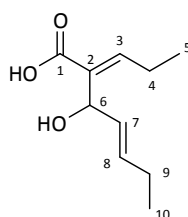
#### 7.14.4 Darstellung von 2-(1'-hydroxy-2'-pentenyl)-2-penten-säure **228**



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben werden 0.43 g (2 mmol) Ester **227** in 8 mL THF gelöst und mit 3 mL Claisen-Alkali versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2h gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Es wird noch mit 5 mL THF versetzt und mit 6N HCl angesäuert bis das Reaktionsgemisch mit ausreichend Wasser versetzt und 3 Mal mit je 15 mL Diethylether extrahiert wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 71% (0.25 g, 1.3 mmol)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.72 (s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 6.78 (tr, 1H,  $\text{C}_3\text{H}$ ,  $^3J = 7.6$  Hz), 5.67 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{H}/\text{C}_8\text{H}$ ), 4.23 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}$ ,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.76 (s, 1H, OH), 2.31 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{H}_2$ ), 2.05 (m, 2H,  $\text{C}_9$ ), 1.07, (tr, 3H,  $\text{C}_5\text{H}_3$ ,  $^3J = 7.5$  Hz), 0.9 (tr, 3H,  $\text{C}_{10}\text{H}_3$ ,  $^3J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 179.5 (C1), 147.4 (C3), 130.3 (C7), 127.5 (C8), 124.8 (C2), 71.4 (C6), 28.7 (C9), 22.4 (C4), 15.3 (C5), 14.9 (C10).

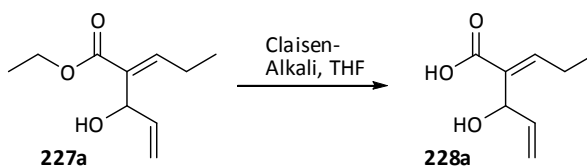
IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3444 (s), 2967 (s), 2935 (s), 2875 (s), 1703 (s), 1461 (s), 1372 (m), 1244 (s), 1148 (m), 969 (m).

EA Ber.: C 65.19%, H 8.75%

Gef.: C 65.12%, H 8.89%

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ , 184.23

#### 7.14.5 Darstellung von 2-(1'-hydroxyallyl)-2-penten-säure **228a**

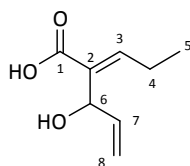


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 0.37 g (2 mmol) Ester **227a** in 8 mL THF gelöst und mit 3 mL Claisen-Alkali versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1.5h gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Es wird noch mit 5 mL THF versetzt und mit 6N HCl angesäuert bis das Reaktionsgemisch mit ausreichend Wasser versetzt und 3 Mal mit je 15 mL Diethylether extrahiert wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 45% (0.12 g, 0.76 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.15 (Hex/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.98 (tr, 1H, C3H,  $^3J = 6.99$  Hz), 6.01 (dtr, 1H, C7H,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 1.99$  Hz), 5.83 (m, 2H, C8H<sub>2</sub>), 3.75 (1m, 1H, C6H), 2.11 (m, 3H, C4H<sub>2</sub>, OH), 1.15 (tr, 3H, C5H<sub>3</sub>,  $^3J = 7.4$  Hz, C5H<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 175.2 (C1), 147.1 (C3), 138.7 (C7), 134.6 (C2) 115.4 (C8), 74.7 (C6), 33.1 (C4), 13.9 (C5).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3435 (w), 2961 (s), 2936 (s), 1662 (s), 1421 (m), 1119 (m).

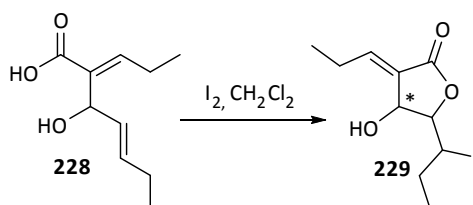
**EA** Ber.: C 61.52%, H 7.74%

Gef.: C 61.61%, H 7.79%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 156.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$

#### 7.14.6 Darstellung von (5R)-4-Hydroxy-5-(1-iodpropyl)-3-propylidendihydrofuran-2-on 229

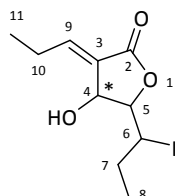


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben werden 0.07 g (0.4 mmol) der Säure **228** in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs}}$  gelöst und mit 0.13 g (1 mmol) Iod versetzt. Nach 4h wird das Reaktionsgemisch mit Natriumthiosulfat versetzt, um den Überschuss an Iod zu vernichten. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 23% (0.04 g, 0.14 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.2 (EE)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.23 (m, 1H, C9H), 4.22 (d, 1H, C4H, <sup>3</sup>H = 7.1 Hz), 3.83-3.76 (m, 3H, C5H/OH/C6H), 2.32(dtr, 2H, C10H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 2.21 (dtr, 2H, C7H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.09 (m, 3H, C11H<sub>3</sub>), 1.05 (m, 3H, C8H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 173.9 (C2), 146.2 (C9), 129.5 (C3), 94.6 (C5), 71.5 (C4), 49.7 (C6), 25.1 (C7), 20.3 (C10), 15.8 (C11), 12.9 (C8).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3444 (s), 2967 (s), 2935 (s), 2875 (s), 1705 (s), 1460 (s) 1370 (m), 1244 (s), 1148 (m), 969 (m).

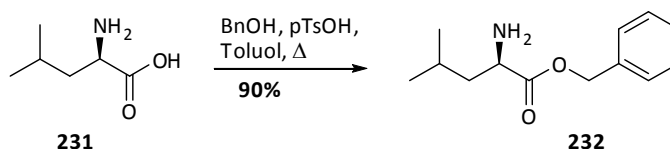
**EA** Ber.: C 38.73%, H 4.88%

Gef.: C 38.89%, H 4.94%

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub>, 282.08

## 7.15 Darstellung von Tetramsäuren

### 7.15.1 Darstellung von (D)-Benzylleucinat 232

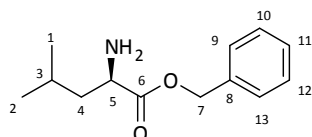


Ein Gemisch aus 20 mmol D-Leucin (**231**), 8.3 mL (80 mmol) Benzylalkohol und 4.48 g (26 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 150 mL Toluol<sub>abs</sub> wird 16h am Wasserabscheider refluxiert. Das Toluol wird bis auf 30 mL abdestilliert. Der Rückstand wird auf kalten Diethylether gegeben, wobei der Ester ausfällt. Nach Abfiltrieren wird noch 3 Mal mit je 20 mL Diethylether

gewaschen. Der Rückstand wird an der Ölpumpe getrocknet und anschließend mit viel Dichlormethan aufgenommen. Das Gemisch wird mit 1 M Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird separiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 90% (6.8 g, 30.6 mmol)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%Aceton)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.9 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.36 (m, 5H, C<sub>arom</sub>H<sub>5</sub>), 5.15 (dd, 2H, C7H<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 1.42 Hz), 3.52 (dd, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 1.77 (m, 1H, C3H), 1.58 (ddd, 1H, C4H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>2</sup>J = 2.5 Hz), 1.45 (ddd, 1H, C4H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>2</sup>J = 2.5 Hz), 0.95 (d, 3H, C2H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 0.92 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz).

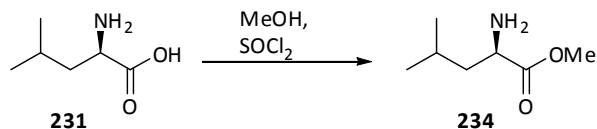
**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 178.8 (C6), 141.4 (C8), 129.8 (C10/C12), 128.9 (C11), 126.4 (C9/C13), 65.8 (C7), 55.1 (C5), 43.7 (C4), 24.1 (C3), 21.6 (C1/C2).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3375, 2955 (s), 1735, 1574 (s), 1405 (m), 1173 (s), 1135 (s), 709 (s).

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, 221.30

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[20]</sup>

7.15.2 Darstellung von (D)-Methyllaucinat **234**

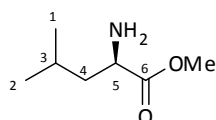


In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 3.94 g (30 mmol) der Aminosäure **231** in 500 mL Methanol<sub>abs</sub> suspendiert und unter Kühlung im Eisbad vorsichtig mit 4.35 mL (60 mmol) Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt bis anschließend alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt werden. Das Hydrochlorid wird in 150 mL destillierten Wasser gelöst und mit Kaliumcarbonat gesättigt und drei Mal mit je 30 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Produkt wird als hell-gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 88% (4.25 g, 29.26 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%Aceton)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.10 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (dd, 1H, C5H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 1.56 (ddd, 2H, C4H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>2</sup>J = 2.6 Hz).

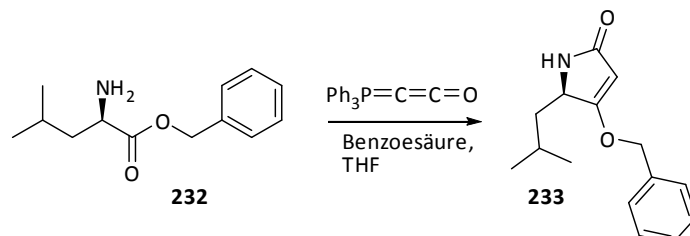
**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 178.5 (C6), 53.1 (C5), 48.9 (OMe), 39.3 (C4), 23.9 (C3), 21.79 (C1/C2).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2928 (s), 1612 (s), 1595 (m), 1320 (w).

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, 145.20

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[143]</sup>

7.15.3 Darstellung von (S)-4-(Benzyloxy)-5-isobutyl-1H-pyrrol-2(5H)-on **231**

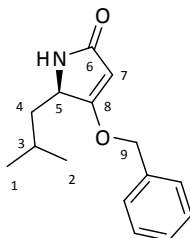


Eine Lösung aus 0.22 g (1 mmol) Ester **232** in 15 mL THF wird mit 0.30 g (1 mmol) Keten **19** und einer katalytischen Menge Benzoesäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  Aceton).

Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 65% (0.18 g, 0.72 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.22 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$ Aceton), 0.19 ( $\text{Et}_2\text{O}$ )



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.37 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{arom}}\text{H}_5$ ), 5.15 (s, 1H, C3H), 4.98 (d, 2H,  $\text{C}_{10}\text{H}_2$ ,  $^2J = 3.56$  Hz), 4.12 (dd, 1H, C5H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz), 1.76 (m, 1H, C6H), 1.61 (m, 1H, C3H), 1.47 (m, 1H, C6H), 0.94 (d, 3H,  $\text{C}_8\text{H}_3$ ,  $^3J = 6.7$  Hz), 0.91 (d, 3H,  $\text{C}_9\text{H}_3$ ,  $^3J = 6.7$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 178.6 (C4), 175.0 (C2), 137.4 (C11), 129.9 (13/C15), 127.9 (C14), 125.9 (C12/C16), 92.9 (C3), 73.7 (C10), 52.7 (C5), 41.3 (C6), 26.6 (C7), 20.5 (C8/C9).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3336 (s), 2969 (s), 1725 (s), 1631 (s), 1359 (s).

$[\alpha]_D^{23} = 49^\circ$  (1.2 g/100 mL)      Lit<sup>[20]</sup>:  $[\alpha]_D^{23} = 52$  (1.0 g/100 mL)

**EA**    Ber.:    C 73.44%, H 7.81%, N 5.71%

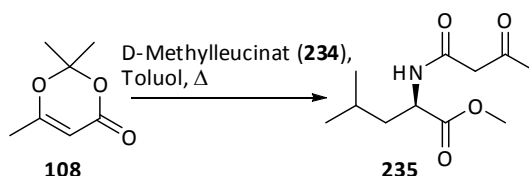
        Gef.:    C 73.51%, H 7.89%, N 5.74%

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 245.3 (100)  $[M]^+$ .

$C_{15}H_{19}NO_2$

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[20]</sup>

#### 7.15.4      Darstellung      von      (R)-4-Methyl-2-(3-oxobutanamidoyl)-valeriansäuremethylester **235**

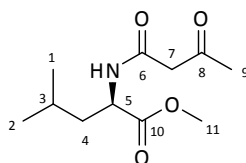


Zu einer Lösung aus 1.02 g (7 mmol) Ester (**234**) in 50 mL Toluol werden 0.92 mL (7 mmol) Dioxinon **108** hinzugefügt und für 24 h zum Sieden erhitzt. Anschließend werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (CH/EE 3:1).

Das Produkt fällt als hellgelbes Öl an.

**Ausbeute:** 41% (1.15 g, 5.0 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.2 (CH/EE, 3:1)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.62 (tr, 1H, C6H,  $^3J = 4.9$  Hz), 3.73 (s, 3H, C7H<sub>3</sub>), 3.45 (s, 2H, C9H<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, C11H<sub>3</sub>), 1.65 (m, 4H, C3H/4H<sub>2</sub>NH), 0.94 (d, 3H, C1H<sub>3</sub>,  $^3J = 3.9$  Hz), 0.93 (d, 3H, C2H<sub>3</sub>,  $^3J = 3.9$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.1 (C10), 171.8 (C6), 164.1 (C8), 52.1 (C7), 51.9 (C5), 48.5 (C9), 39.1 (C4), 30.1 (C11), 22.1 (C3), 21.9 (C1/2).

IR  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3298 (s), 2936 (s), 1768 (s), 1639 (s), 1545 (w), 1206 (m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -15.46$  (1.77 g/100 mL)

EA Ber.: C 57.62%, H 8.35%, N 6.11%

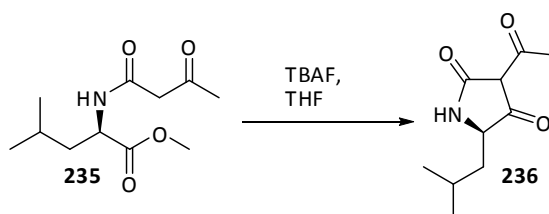
Gef.: C 57.71%, H 8.25%, N 5.90%

FD-MS:  $m/z$  (%) = 229.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur<sup>[127]</sup>

#### 7.15.5 Darstellung von (5S)-3-Acetyl-5-isobutylpyrrolidin-2,4-(3H,5H)-dion **236**

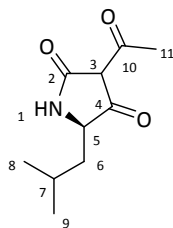


In eine ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wird eine Lösung aus 0.23 g (1 mmol) von Amid **235** in 10 mL THF mit 2 mL (2 mmol) einer 1 molaren TBAF-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur 14 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit verdünnter Zitronensäure angesäuert und 3 Mal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 35% (0.06 g, 0.3 mmol)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.3 ( $\text{Et}_2\text{O}$ )



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.60 (tr, 1H, C5H,  $^3J = 4.8$  Hz), 3.45 (s, 1H, C3H), 2.28 (s, 3H, C11H<sub>3</sub>), 1.67 (m, 4H, C6/7H<sub>2</sub>NH), 0.94 (d, 3H, C8H<sub>3</sub>,  $^3J = 3.9$  Hz), 0.92 (d, 3H, C9H<sub>3</sub>,  $^3J = 3.9$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.9 (C4), 172.9 (C10), 165.1 (C2), 50.6 (C3), 49.4 (C5), 41.0 (C6), 24.7 (C11), 22.7 (C7), 21.6 (C8/9).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3319 (s), 2958 (s), 1746 (s), 1651 (s), 1545 (s), 1438 (s), 1206 (s).

**$[\alpha]_D^{23}$**  = -10.40 (1.58 g/100 mL)

**EA** Ber.: C 60.90%, H 7.67%, N 7.10%

Gef.: C 61.07%, H 7.75%, N 7.18%

**FD-MS: m/z (%)** = 197.23 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 197.1

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

abs	absolutiert
Ac	Acetyl
Äq	Äquivalente
b	breit
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CH	Cyclohexan
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FT	Fourier Transformation
g	Gramm
h	Stunde
HMDS	Hexamethyldisilazan
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molare Masse
Me	Methyl



min	Minute
MS	Massenspektrometrie
mg	Milligramm
mL	Milliliter
NMR	Kernresonanzspektroskopie
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
PE	Petrolether
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Ppm	parts per million
Ph	Phenyl
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
$R_f$ -Wert	Retentionsfaktor (DC)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Tf	Triflat
TFA	Trifluoracetyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TBS	<i>tert</i> Butyldimethylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
w	schwach

## 9 Literatur

- [1] Harvey, A. *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 294-300.
- [2] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M. *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2001**.
- [3] Voet, D.; Voet, J. G. *Biochemmie* **1994**, VCH Verlagsgesellschaft; Weinheim.
- [4] Böhm, H. J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, **1996**.
- [5] Eckert, H.; Bajorath, J., *Drug Discov.Today* **2007**, 12, 225-233.
- [6] Bajorath, J., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 882-894.
- [7] Kubinyi H.; *Perspect. Drug Discov. Des.* **1998**, 9-11, 225–252.
- [8] Pattenden, G., *Fortgeschr. Chem. Org. Naturst.* **1978**, 35, 133-198.
- [9] Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F., *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, 36, 35-59.
- [10] Yoshii, E., Takeda, K., *Recent Prog. Chem. Synth. Antibiot. Relat. Microb. Prod.* **1993**, 67-98.
- [11] Haynes, L.; Plimmer, J. R. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1960**, 14, 292.
- [12] Saito, K.; Yamaguchi, T.; Tsujimoto, T.; Yuki, H., *J. Heterocyclic. Chem.* **1976**, 13, 533-537.
- [13] Smirnoff, N., *Ann. Bot.* **1996**, 78, 661-669.
- [14] Simonsen, O.; Torsten Reffstr, T.; Boll, P. M. *Tetrahedron* **1980**, 36 (6), 795-797.
- [15] Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G., *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859-866.
- [16] Lacey, R. N., *J. Chem. Soc.* **1954**, 832-839.
- [17] Illarionova, W.; Eisenreich, W.; Fischer, M.; Haußmann, W.; Römisch, G.; Richter, A., *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 28841-28847
- [18] Brennan, J.; Harvey, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2063-2066.
- [19] Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, D.; Urbina-Gonzalez, J. M., *Synthesis* **2006**, 22, 3902-3914.
- [20] Krepski, L. R.; Lynch, L. E.; Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26, 981.
- [21] Chiarello J.; Joullie, M. M., *Synth Comm.* **1989**, 19, 3379-3383.
- [22] Jones, E., R., H.; Whiting, M., C., *J. Chem. Soc.* **1949**, 1423-1430.

- [23] Ladlow, M.; Pattenden, G., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4413-4416.
- [24] Miyata, O.; Schmidt, R., R., *Angew. Chem.* **1982**, 94, 651-652.
- [25] Miyata, O.; Schmidt, R., R., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1793-1796.
- [26] Pévet, I.; Meyer, C.; Cossy, J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5215-5218.
- [27] Royles, B. J. L., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981-2001.
- [28] Eaton, N. R.; Klein, H. P., *Biochem. J.* **1957**, 67, 373-381.
- [29] Ghisalberti, E.L., *In studies in Natural Products Chemistry, Elsevier* **2003**, 28, 109-163.
- [30] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1319.
- [31] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 3033.
- [32] Willard, P. G.; de Laszlo, S. E., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3489.
- [33] Igglessi-Markopoulou, O.; Sandris, C., *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 883.
- [34] King, J. A.; McMillan, F. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1236.
- [35] Habicht, E. (Cilag-Chemie, Ltd.), Swiss Patent 358,803, **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, 57, 8549a.
- [36] Lacey, R. N., *J. Chem. Soc.* **1954**, 850.
- [37] Andrews, M. D.; Brewster, A. G.; Crapnell, K. M.; Ibbett, A. J.; Jones, T.; Moloney, M. G.; Prout, K.; Watkin, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 223-235.
- [38] Capraro, H. G.; Winkler, T.; Martin, P., *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 362.
- [39] Sebti, S.; Foucaud, A., *J. Chem. Res.* **1987**, 72, 790.
- [40] Hentschel, C.; Buchholz, H.; Gelbin A.; Koppe, A.; Henning, H. G., *Z. Chem.* **1988**, 28, 260.
- [41] Brennan, J.; Murphy, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2036.
- [42] Clough, J. M.; Pattenden, G.; Wight, P. G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7469.
- [43] Palomo, C.; Cossio, F. P.; Rubiales, G.; Aparicio, D., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3115.
- [44] Jones, R. C. F.; Bhalay, G.; Carter, P. A.; Duller, K. A. M.; Vulto S. I. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2513.

- [45] Marquardt, U.; Schmid, D.; Jung, G., *Synlett* **2000**, 1131.
- [46] Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1177.
- [47] Bloomer, J. L.; Kappler, F. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1845.
- [48] Jones, R. C. F.; Sumaria, S., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 37, 3173.
- [49] Jones, R. C. F.; Peterson, G. E., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4755.
- [50] Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2585.
- [51] Tietze, L. F.; Beifuß, U. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, London **1991**.
- [52] Crowell, T. I.; Peck, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1075-1077.
- [53] Kunz, F. Z.; Margaretha, P.; Polansky, O. E., *Chimia* **1970**, 24, 165.
- [54] Blicke, F. F., *Org. React.* **1942**, 1, 303-341.
- [55] Hellmann, H.; Opitz, G., *Angew. Chem.* **1956**, 68, 265-272.
- [56] Reichert, B., *Die Mannich-Reaktion*, Springer, Berlin, **1959**.
- [57] Hellmann, H.; Opitz, G. -*Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**.
- [58] Tramontini, M., *Synthesis* **1973**, 703-775.
- [59] Tramontini, M.; Angiolino, L., *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791-1837.
- [60] Tramontini, M.; Angiolino, L., *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*, CRC, Boca Raton, FL, **1994**.
- [61] Overmann, L. E.; Ricca, D. J., *The intramolecular Mannich and Related Reactions in Comprehensive Organic Synthesis*, (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl., Bd. 2, Kapitel 4.4, 1007.
- [62] Robinson, R., *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.
- [63] Schöpf, C.; Lehmann, G., *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 1.
- [64] Hellmann, H.; Opitz, G., *Angew. Chem.* **1956**, 68, 265-272.
- [65] Chhabra, B. R.; Bolte, M. L.; Crow, W. D., *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 1795-1797.
- [66] Albinati, A.; Brückner, S.; Camarda, L.; Nasini, G., *Tetrahedron* **1980**, 36, 117-121.
- [67] Oh, H.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Shearer, C. A., *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 73-79.
- [68] Hirota, A.; Nakagawa, M.; Hirota, H., *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55 (4), 1187-1188.

- [69] Doi, J.; Hirota, H.; Nkagawa, M.; Sakai, H.; Isogai, A., *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49* (7), 2247-2248.
- [70] Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Shearer, C. A., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 975-977.
- [71] Rether, J., Erkel, G., Anke, T.; Sterner, O., *Biol. Chem.* **2004**, *385*, 829-834.
- [72] Rether, J., Erkel, G., Anke, T.; Sterner, O., *J. Antibiotics* **2004**, *57*, 493-495.
- [73] Dai, M.; Krauss, I. J.; Danishefsky, S. J., *J. of Org. Chemistry* **2008**, *73*, 9576-9583.
- [74] Dai, M. J.; Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3498-3499.
- [75] Jan Leinberger, Ausbildung Chemielaborant, **2009**.
- [76] Elena Gringer, Forschungspraktikum, September, **2009**.
- [77] Sato, M.; Sakaki, J.; Sugita, Y.; Yasuda, S.; Sakoda, H.; Kaneko, C., *Tetrahedron* **1991** *47* (30), 5689-5708.
- [78] Shimamura, H.; Sunazuka, T.; Izuhara, T.; Hirose, T.; Shiomi, K.; Omura, S., *Organic Lett.* **2007**, *9* (1), 65-67.
- [79] Sato, M.; Sakaki, J.; Sugita, Y.; Kaneko, C., *Tetrahedron* **1991**, *47* (32), 6197-6214.
- [80] Pashkovskii, F. S.; Katok, Y. M.; Khlebnikova, T. S.; Koroleva, E. V.; Lakhvich, F. A., *Russian J. Org. Chem.* **2003**, *39* (7), 998-1009.
- [81] Marco, J. L.; Martin, N.; Martinez-Grau, A.; Seonane, C.; Albert, A.; Cano, F. A., *Tetrahedron* **1994**, *50* (11), 3509-3528.
- [82] Fleming, I.; Ramarao, C., *Chem. Comm.* **1999**, 1113-1114.
- [83] Fleming, I.; Ramarao, C., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1504-1510.
- [84] Comins, D. L.; Hong, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852.
- [85] Lager, E.; Andersson, P.; Nilsson, J.; Pettersson, I.; Nielsen, E. Ø.; Nielsen, ;.; Sterner, O.; Liljefors, T., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2526-2533.
- [86] Blackburn, L.; Taylor, R. J. K., *Org. Lett.* **2001**, *3* (11), 1637-1639.
- [87] Babu, S., A.; Yasuda, M.; Okabe, Y.; Shibata, I.; Baba, A., *Organic Lett.* **2006**, *8* (14), 3029-3032.
- [88] Momose, T.; Toyooka, N.; Fujii, H.; Yanagino, H., *Heterocycles* **1989**, *29* (3), 453-458.
- [89] Brandlänge, S.; Flodman, L.; Norberg, A., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 927-928.

- [90] Shimano, M.; Kamei, N.; Shibats, T.; Inoguchi, K.; Itoh, N.; Ikari, N.; Senda, H., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12745-12774.
- [91] Widmer, U., *Synthesis* **1987**, 568-570.
- [92] Iversen, T.; Bundle, D. R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240.
- [93] Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundle, D. R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247.
- [94] Sonawane, H. R.; Sudrik, S. G.; Balaji, B. S.; Singh, A. P.; Mitra, R. B., *Synlett* **1996**, 369.
- [95] Bösche, U., *Dissertation* **1998**, Universität Berlin.
- [96] Jones, G., *Org. React.* **1967**, *15*, 204-599.
- [97] Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5203-5205.
- [98] Stanchev, S.; Hadjimitova, V.; Traykov, T.; Boyanov, T.; Manolov, I., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3077-3082.
- [99] Schuster, R.; Polansky, O. E.; Wessely, F., *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 53.
- [100] Lehnert, W., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4723.
- [101] Baer, E.; Fischer, H., O., L., *J. Biol. Chem.* **1939**, *128*, 463.
- [102] Schmid, C. R.; Bryant, J., D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J., L.; Prather, D., E.; Schantz, R., D.; Sear, N., L.; Vianco, C., S., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056.
- [103] Schmid, C., R.; Bryant, J., D., *Org. Syn.* **1993**, *72*, 6.
- [104] Mann, J.; Partlett, N., K.; Thomas, A., *J. Chem. Research (S)* **1987**, *137*, 369.
- [105] Jackson, D. Y., *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 337.
- [106] Chhabra, B. R.; Bolte, M. L.; Crow, W. D., *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1795-1797.
- [107] Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 5203-5205.
- [108] Margaretha, P.; Polansky, O. E., *Tetrahedron Lett.* **1969**, *57*, 4983-4986.
- [109] Criegee, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (11), 745-752.
- [110] Geletneky, C.; Berger, S., *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *8*, 1625-1627.
- [111] Davies, S. G.; Diez, D.; Dominguez, S. H. Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Price, P. D.;

- Smith, A. D., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1284-1301.
- [112] Paitner, F. F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G., *Synlett* **2003**, *1*, 83-86.
- [113] Hendrickson, J. B., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 8; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester **1995**, 5405.
- [114] Schobert, R.; Gordon, G. J., *Science of Synthesis*, Thieme **2004**, *27*, 973-1070.
- [115] Bestmann, H. J., *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 361-376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349-354.
- [116] Kolodiaznyi, O. J., *Phosphorus Ylides. Chemistry and Application in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim-New York **1999**, Chapter 3.
- [117] Nader, F. W.; Brecht, A.; Kreis, S., *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1196-1207.
- [118] Schobert, R.; Siegfried, S.; Gordon, G.; Mulholland, D.; Nieuwenhuyzen, M., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4561-4564.
- [119] Wells Rollinson S., Amos R. A., Katzenellenbogen J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4114-4125.
- [120] Lebarillier, L.; Outurquin, F.; Paulmier, C., *Tetrahedron* **2000**, *56* (38), 7483-7493.
- [121] Tarbell, D. S.; Wilson, J. W.; Fanta, P. E., *Organic Syntheses* **1955**, *3*, 267, **1949**, *29*, 35.
- [122] Marquardt, U.; Schmid, D.; Jung, G., *Synlett* **2000**, 1131.
- [123] Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1177.
- [124] Böhme, R.; Jung, G.; Braitmaier, E., *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2873.
- [125] Jones, R. C. F.; Bates, A. D., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (14), 1565-1568.
- [126] Ley, S. V.; Smith, S. C.; Woodward, P. R., *Tetrahedron* **1992**, *48* (6), 1145-1174.
- [127] Lin, W.; Tryder, N.; Su, F.; Zercher, C. K.; Jasinski, J. P.; Butcher, R. J., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8140-8145.
- [128] Comins, D. L.; Dehghani, A.; Foti, C. J.; Joseph, S. P.; *Organic Syntheses* **1998**, *9*, 165; **1997**, *74*, 77.
- [129] Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878-15892.
- [130] Dussault, H., P.; Sloss, D., G.; Symonsbergen, D., J., *Synlett* **1997**, 1387-1398.
- [131] Kraus, G.; Cui, W., *Synlett* **2003**, *1*, 95-96.

- [132] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467-4470.
- [133] Chinchilla, R.; Nàjero, C., *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874-922.
- [134] Webster, F. X.; Silverstein, R. M., *Synthesis* **1987**, 922-923.
- [135] Biffin, M., E., C.; Mority, A., G.; Paul, D., B., *Austr. J. Chem.* **1972**, *25*, 1329.
- [136] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; Thieme: Stuttgart, New York **2002**.
- [137] Boccardo, G.; Capozzi, G.; Giuntini, M.; Menichetti, S.; Nativi, C., *Tetrahedron* **1997**, *53* (51), 17383-17394.
- [138] Sato, M., *Chem. Pharm. Bulletin* **1990**, *38* (1), 94-98.
- [139] Hoffman, R. V.; Kim, H. O.; Lee, J. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1933-1936.
- [140] Orita, A.; Chiaki, T.; Atsushi, K.; Junzo, O., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (26), 8926-8934.
- [141] Polborn, K.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (24), 4708-4711.
- [142] Bestmann, H. J.; Liberda, H. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2963-2964.
- [143] Jeong, J. C.; Moloney, M. G., *Synlett* **2009**, *15*, 2487-2491.