

Totalsynthese von Dinatrium-prephenat, I

Synthese von zwei diastereomeren 3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxa-spiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethylestern

Walter Gramlich¹⁾ und Hans Plieninger*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 17. August 1978

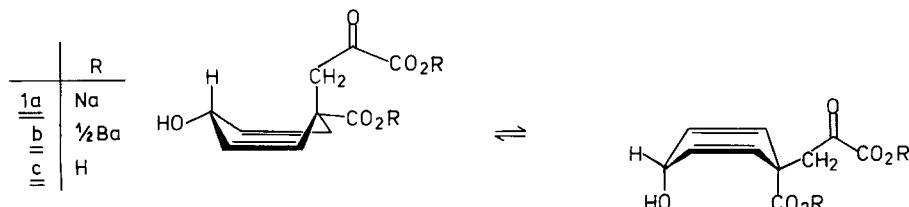
Die für die Totalsynthese des Dinatrium-Salzes **1a** von Prephensäure als Zwischenstufen wichtigen beiden diastereomeren (*3SR,5SR*)- und (*3RS,5SR*)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethylester **18a** und **b** wurden ausgehend von den isomeren α -Ketodicarbonsäuren **4a** und **b** über die Lactonester **14a,b**, die Hydroxylactonester **15a,b** und die Selenide **17a,b** synthetisiert. Die Eigenschaften aller spirocyclischen Zwischenstufen werden anhand ihrer Spektren diskutiert.

Total Synthesis of Disodium Prephenate, I

Synthesis of two Diastereomeric Ethyl 3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-ene-3-carboxylates

The synthesis of (*3SR,5SR*)- and (*3RS,5SR*)-ethyl 3-ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-ene-3-carboxylates **18a** and **b**, important key-steps in the total synthesis of the disodium salt **1a** of prephenic acid, is described. Both diastereomers were obtained starting with the isomeric keto dicarboxylic acids **4a,b** via the ester lactones **14a,b**, the hydroxy lactones **15a,b** and the selenides **17a,b**. The properties of all spirocyclic intermediates are discussed by means of their spectra.

Bei der Biosynthese aromatischer Verbindungen wie Phenylalanin und Tyrosin nimmt Prephensäure (**1c**) in Form ihres Salzes die zentrale Schlüsselposition ein²⁾. Die freie Säure selbst, mit ihren labilen Brenztraubensäure- und Cyclohexadienol-Gruppierungen, erwies sich als extrem instabil und konnte bisher nicht gefaßt werden³⁾.



Prephenat konnte als Bariumsalz **1b** erstmals aus den Kulturfiltraten einiger Mangelmutantenstämme von *Escherichia coli*, die die Fähigkeit zur Bildung von Phenylbrenztraubensäure verloren haben, angereichert werden⁴⁾. Ihre Existenz wurde von *Davis*⁵⁾ nach langwierigen Arbeiten ge-

sichert. Die Konstitutionsformel von Prephenat ergab sich aus der Aufnahme von 3–4 Mol Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung, dem Fehlen einer Absorption zwischen 240–260 nm, aus der säurekatalysierten Umwandlung in Phenylbrenztraubensäure sowie der Analyse des Bariumsalzes. Die Formulierung der Konstitution aufgrund dieser Daten von Weiss⁶⁾ war ein Meisterstück, wenn man in Rechnung stellt, daß ähnliche 2,5-Cyclohexadienole und deren Aromatisierungstendenz erst später bekannt wurden⁷⁾.

Prephensäure wandelt sich in saurem Medium leicht in Phenylbrenztraubensäure um, während sie im alkalischen in *p*-Hydroxyphenylmilchsäure übergeht⁸⁾. In der Natur findet man sowohl die Umwandlung in Phenyl- wie in *p*-Hydroxyphenylbrenztraubensäure.

Reines **1b** konnte außer aus Kulturfiltraten von Mutanten von *Escherichia coli* auch aus *Salmonella typhimurium* und *Neurospora crassa* isoliert werden⁹⁾.

Eine Totalsynthese erscheint aufgrund ihrer Säure- und Basenlabilität sowie ihrer hochfunktionell-kompakten Konstitution schwierig wie reizvoll zugleich, wovon mehrere vergebliche Syntheseversuche zeugen^{3,10,11)}.

Die erste Totalsynthese von Dinatrium-prephenat (**1a**) gelang Danzigsky erst vor kurzem auf einem Diels-Alder-Weg¹²⁾, während die chemische Darstellung von sehr stark verunreinigtem Barium-prephenat (**1b**) schon 1962 gelang¹¹⁾.

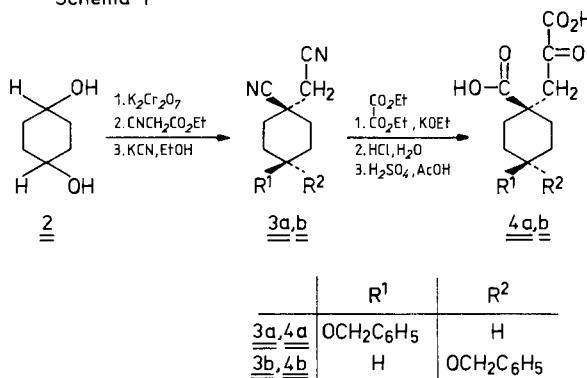
Wir berichten hier über eine schon vor einiger Zeit konzipierte¹³⁾ Synthese, die aber erst jetzt mit Hilfe neuer Methoden realisiert werden konnte. Die Schritte bis zum Spiroenon **18** sind in Schema 4 aufgeführt.

Gegenüber der vor kurzem erschienenen bietet unsere Totalsynthese den Vorteil, daß sich die Konfiguration der unmittelbaren Vorstufe, und damit die von Prephenat selbst, eindeutig ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmen läßt. Alle synthetisierten Verbindungen wurden durch UV-, IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren eindeutig gesichert.

Darstellung der Ausgangsverbindungen **4a** und **b**

Ausgehend von *cis/trans*-Chinit (**2**) lassen sich die epimeren α -Ketodicarbonylsäuren **4a** und **b** auf dem in Schema 1 aufgezeigten bekannten Syntheseweg erhalten^{14,15)}.

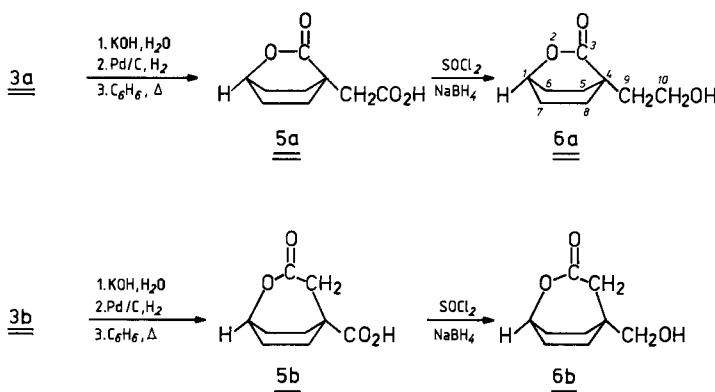
Schema 1



Wichtig bei dieser Synthese war die Tatsache, daß sich die beiden Dinitrile **3a** und **b** isomerenrein erhalten ließen und getrennt zu den α -Ketodicarbonsäuren **4a** und **b** umgesetzt werden konnten.

Die früher bereits auf chemischem Wege vorgenommene Zuordnung der beiden Dinitrile **3a** und **b**, deren Konfiguration im Hinblick auf diejenige der natürlichen Prephensäure große Bedeutung zukommt, konnte durch Reduktion der Lactonsäuren **5a** und **b** mit Natriumtetrahydroborat jetzt eindeutig $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestätigt werden (Schema 2).

Schema 2

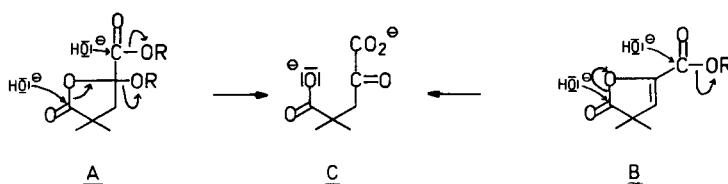


Die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6a** zufällig auftretende Überlappung des zu erwartenden Triplets der Protonen an C-9 mit dem Multiplett der Protonen an C-5 bis C-8 konnte durch Zusatz von einem Verschiebungsreagenz beseitigt werden (siehe Exp. Teil).

Synthesekonzept und Durchführung

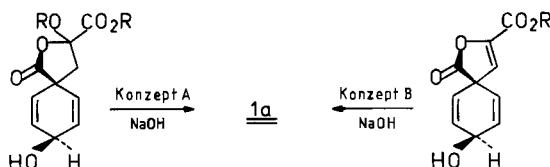
Im Vergleich zu früheren Versuchen der Totalsynthese^{3,11)} bestand das neue Konzept darin, die quartäre Säure- sowie die zur zweiten Säuregruppe α -ständige Ketofunktion so zu schützen, daß beide unter nur schwach alkalischen Reaktionsbedingungen zu Prephenat freigesetzt werden konnten (alle früher durchgeföhrten, mehr oder weniger erfolglosen Syntheseversuche liefen darauf hinaus, im letzten Reaktionsschritt vor der Prephensäure die vorhandenen Schutzgruppen unter schwach sauren Bedingungen abzuspalten).

Geeignet für unser neues Konzept erschien uns hierzu eine der beiden intramolekularen Schutzgruppen **A** oder **B**.



Beide Lactongruppierungen, die α -Alkoxy-Estergruppe **A** sowie die α , β -ungesättigte Estergruppierung **B** sollten sich leicht unter schwach alkalischen Bedingungen spalten lassen, wodurch in beiden Fällen die γ -Carboxy- α -ketosäure **C** in Form ihres Salzes freigesetzt werden würde.

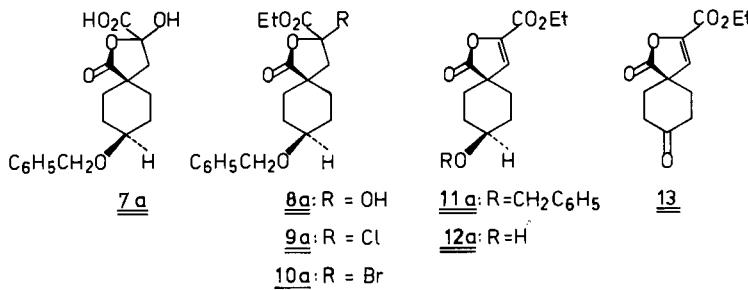
Die für die Totalsynthese von Prephenat benötigten Vorstufen wären für die beiden Konzepte **A** und **B** die aufgeführten Spirodienole.



Ausgehend von der Hydroxylactonsäure **7a**¹⁴⁾ führten wir zunächst Konzept B bis zur Ketonstufe **13** durch.

Gemäß Schema 3 erhielten wir nach Veresterung mit Ethanol/Benzol den Hydroxylactonester **8a**, der sich mit Thionylchlorid bzw. Phosphortribromid in den Chlorlactonester **9a** bzw. Bromlactonester **10a** überführen ließ. Dehydrohalogenierung mit Li₂CO₃/LiBr in Dimethylformamid, Abspaltung der Schutzgruppe mit HBr bei -60 °C und Oxidation mit K₂Cr₂O₇/H₂SO₄/Diethylether lieferte das Spiroketon **13** in schlechter Ausbeute (Spektroskopische Daten siehe Exp. Teil).

Schema 3

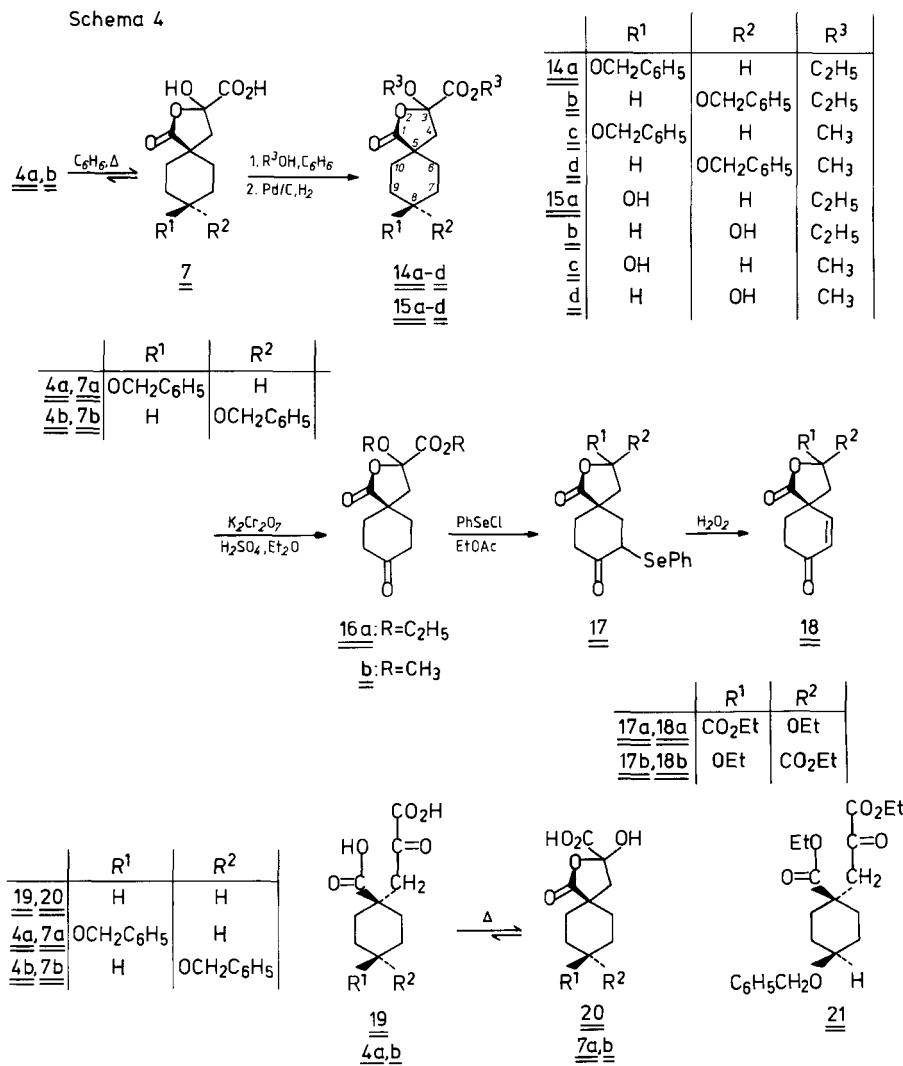


Aufgrund der niedrigen präparativen Ausbeuten entschieden wir uns schließlich für Konzept A. Der bis zur Enonstufe **18** verwirklichte Syntheseplan ist in Schema 4 aufgeführt.

Voraussetzung zur Durchführung der in Schema 4 angegebenen Reaktionsfolge waren frühere Studien über Lactonisierungsreaktionen bei α -Ketoglutarsäure-Derivaten¹³⁾. So zeigte sich, daß sich das Gleichgewicht zwischen **19** und **20** durch Entfernen von Wasserspuren fast vollständig auf die Lactonseite verschieben läßt.

Kocht man die stets wasserhaltigen Ketodicarbonsäuren **4a** oder **4b** 20 Stunden am Wasserabscheider mit Benzol, so erkennt man im IR-Spektrum eine starke Zunahme der Bande bei 1785 cm⁻¹. Da die vorliegenden Lactonsäuren **7a** und **b** nur schwierig zu reinigen waren, veresterten wir diese gleich mit Ethanol bzw. Methanol schonend weiter zu den Lactonestern **14a**, **b** bzw. **14c**, **d**.

Schema 4



Charakteristisch für das Vorliegen der Lactonester **14a–d** sind die im IR-Spektrum für gesättigte 5-Ringlactone typischen Banden bei 1790 cm^{-1} , ebenso die Esterbanden um 1750 cm^{-1} . Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in CDCl_3) spricht das Auftreten eines AB-Systems für die Methylenprotonen des Lactonringes (Protonen an C-4), die durch das bei der Lactonisierung neu entstandene Chiralitätszentrum an C-3 nicht mehr äquivalent sind, für das Vorliegen von **14a**; in gleicher Weise sind die Methylenprotonen der Ethylether-Gruppe wegen des zentrochiralen C-Atoms 3 diastereotop und erscheinen, einem ABX_3 -System entsprechend, als Multiplett.

Die ^{13}C -chemischen Verschiebungen des Carbonyl-C-Atoms der Lactonester **14a–d** von $179 \pm 1 \text{ ppm}$ sind nach bekannten¹⁶⁾ sowie eigenen Arbeiten¹⁷⁾ charakteristisch

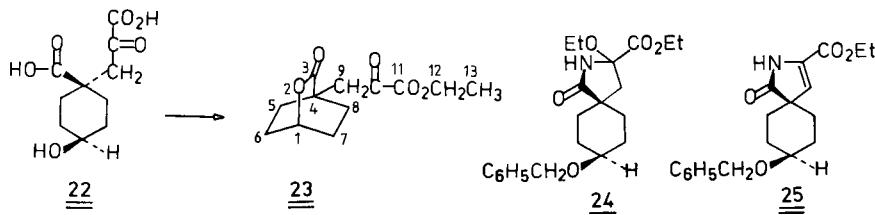
für gesättigte 5-Ringlactone. Ebenso zeigen die ^{13}C -Signale der Ester-Carbonylatome aller Isomeren **14a–d** typische Werte (siehe Tab. 1).

Das ^{13}C -NMR-Spektrum gibt daneben wertvolle Hinweise über das Vorliegen der offenen Form **21**, deren δ -Wert von 192 für Carbonyl-C-Atome von α -Ketosäureestern einen typischen Wert aufweist¹⁷⁾ (vgl. Brenztraubensäure-ethylester: $\delta_{\text{CO}} = 192.1$). Bei kürzeren Reaktionszeiten der Entwässerung der Ketodicarbonsäuren **4a** und **b** und nachfolgender Veresterung nimmt in den ^{13}C -Spektren von **14** die Intensität der ^{13}C -Signale der offenen Formen stark zu.

Analog zahlreicher Ester und Lactone¹⁸⁾ zeigen die epimeren Spirolactonester **14a** und **b** im Massenspektrum Molekül-Ionen von nur 4.3 und 4.5% rel. Intensität. Die zu erwartenden relevanten Fragment-Ionen $M - \text{CO}_2\text{Et}$ (**14a:b** = 85:90), $M - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (55:10) treten neben dem Basispeak ($m/e = 91$, C_7H_7) als intensivste Peaks auf. Interessant sind die bisweilen großen Intensitätsunterschiede einiger Fragment-Ionen der beiden Epimere (siehe Exp. Teil).

Nebenprodukte bei der Synthese von **14**

Kocht man die Ketodicarbonsäure **4a** längere Zeit mit Benzol am Wasserabscheider, so tritt nach Veresterung und Dehydratisierung in geringer Menge der ungesättigte Spirolactonester **11a** auf, der säulenchromatographisch abgetrennt und durch Spektrenvergleich mit der schon zuvor nach Konzept B (Schema 3) synthetisierten Verbindung **11a** identifiziert werden konnte. Daneben trat bei der Darstellung der beiden Ketodicarbonsäuren **4a** und **b** bei allen Ansätzen in geringem Ausmaß Abspaltung der Benzylgruppe durch die Behandlung mit Schwefelsäure/Eisessig ein. Im Falle des Isomeren **4a** entstand über die zuerst gebildete Hydroxyketosäure **22** unter den Reaktionsbedingungen sogleich der Lactonester **23**, der neben den üblichen IR-, $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und EI-MS-Daten zusätzlich durch ein CI-Massenspektrum¹⁹⁾ charakterisiert wurde.



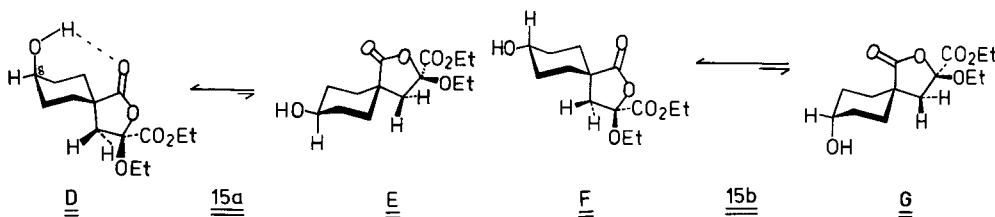
Außerdem wurden bei der säulenchromatographischen Reinigung von **14** in geringer Ausbeute die beiden Spirolactame **24** und **25** isoliert, die aus den meist nicht vollständig gereinigten Vorstufen unter den angewandten Reaktionsbedingungen entstanden.

Synthese und Eigenschaften der Hydroxylactone **15a–d**

Hydriert man die benzylierten Lactonester **14a–d** mit Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemperatur in Ethanol (**14a,b**) oder Methanol (**14c,d**), so erhält man in hohen Ausbeuten die Hydroxylactonester **15a–d**.

Die Epimeren **15a** und **b**, die beide als zähe Öle anfielen, ließen sich destillativ nicht weiter reinigen und konnten nur nach Säulenchromatographie an Kieselgel analysenrein erhalten werden. Von den beiden diastereomeren Alkoholen **15c** und **d** kristallisierte der erstere nach mehreren Tagen aus.

Die Bevorzugung der konformeren Form **D** des Isomeren **15a** mit axialer Hydroxylgruppe an C-8 folgt sowohl aus dem ^1H -NMR-Spektrum²⁰⁾ – aufgrund der chemischen Verschiebung und mittleren Bandenbreite des Protons an C-8 –, als auch aus den ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-1 und C-8 mit δ -Werten von 179.2 bzw. 66.3. Der Befund steht mit FMM-Modellen²¹⁾ in vollem Einklang, da die räumliche Entfernung zwischen der Hydroxylgruppe an C-8 und der Lactongruppe von C-1 in der Form **D** sehr viel geringer und damit günstiger zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke ist.

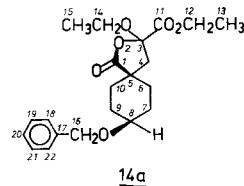


Beim Isomeren **15b** überwiegt dagegen die konformere Form **F** mit äquatorialer Hydroxylgruppe, was ebenso anhand der ^1H -NMR²⁰⁾- und ^{13}C -Daten ersichtlich ist.

Darüber hinaus unterstreicht eine um das vierfache erhöhte Intensität des nach Wasserabspaltung erhaltenen Fragment-Ions von **15a** gegenüber **15b** im Massenspektrum in klarer Weise die höhere Population der Form **D**.

^{13}C -NMR-Spektren

Tab. 1. ^{13}C -Chemische Verschiebungen der Spirolactone **8a, b** sowie **14a–d** und **15a–d**. δ -Werte, CDCl_3 , Meßtemp. 30°C [Bezifferung analog **14a**]



C ⁿ	8a	8b	14a	14b	14c	14d	15a	15b	15c	15d
1	179.2	180.1	179.1	179.6	179.1	179.4	179.2	180.0	179.2	179.8
3	99.2	99.8	102.9	103.1	103.0	103.2	103.0	103.3	103.1	103.4
4	41.7	41.9	44.8	43.6	43.3	43.3	43.3	43.3	43.7	43.0
5	44.0	44.6	43.7	43.8	43.6	43.7	44.2	43.8	43.2	43.7
6 ^{a)}	26.3	28.4	26.4	28.1	26.2	28.0	29.5	31.1	29.3	31.1
7 ^{b)}	29.6	32.9	29.5	32.7	29.4	32.1	29.9	32.9	30.0	32.2
8	72.3	75.8	72.3	75.4	72.2	75.3	66.3	68.6	65.9	68.7
9	29.7	32.5	29.9	32.1	29.8	32.6	30.2	32.2	29.7	32.8
10	26.4	28.4	26.4	28.1	26.3	28.0	29.5	31.1	29.3	31.1
11	168.8	169.0	168.0	167.8	168.0	167.9	168.0	167.9	168.1	168.0
12	63.4	63.7	61.8	61.9	53.0	53.1	61.9	62.0	53.1	53.2
13	13.9	14.3	14.0	14.1	—	—	14.1	14.1	—	—
14	—	—	62.3	62.3	53.0	53.0	62.4	62.5	53.1	53.2
15	—	—	15.3	15.3	—	—	15.4	15.4	—	—
16	69.8	70.3	69.9	70.1	69.3	70.1	—	—	—	—
17	139.0	139.1	139.1	138.8	139.0	138.8	—	—	—	—
18/20/22	127.4	127.9	127.4	127.5	127.4	127.5	—	—	—	—
19/21	128.3	128.7	128.4	128.4	128.3	128.4	—	—	—	—

^{a)} Zuordnung mit C-10 vertauschbar.

^{b)} Zuordnung mit C-9 vertauschbar.

Die ^{13}C -NMR-Daten der Spirolactone **8a, b, 14a – d** und **15a – d** sind in Tab. 1 aufgeführt. Die Zuordnungen der Signale konnte bei den ^1H -breitbandentkoppelten Spektren durch die ^1H -Off-Resonance-Technik sowie durch Spektrenvergleich fast immer eindeutig getroffen werden. Die ^{13}C -Werte für die Lacton-C-Atome von $\delta = 179$ (C-1) sind charakteristisch für die aufgeführten Spirolactone. Auch die Resonanzen der C-Atome 3, 4 und 5 stimmen bei allen Verbindungen gut überein (Tab. 1). Charakteristische Unterschiede zwischen den Diastereomerenpaaren **14a, b, 14c, d, 15a, b, 15c, d** und **8a, b** treten allein für die Signale von C-8 auf.

Oxidation, α -Phenylselenierung und Überführung in **18**

Beide Isomeren **15a** und **b** führten nach Oxidation mit Kaliumdichromat in verd. Schwefelsäure/Diethylether in mittleren Ausbeuten zum Spiroketon **16a**, das von geringen Mengen an Edukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden konnte. In analoger Weise ergaben **15c** und **d** das methylanaloge Keton **16b**, das im Gegensatz zur Ethylverbindung nach chromatographischer Reinigung in kristalliner Form anfiel. Andere Oxidationsverfahren wie mit Corey-Suggs-Reagenz²²⁾ führten zu Schwierigkeiten bei der Reinigung der Produkte. Probleme bereitete die Einführung der Doppelbindung zum Cyclohexenon-System.

Während durch Monobromierungs-Dehydrobromierungsreaktionen aufgrund der nur schwer zu reinigenden Monobromide immer nur Gemische von Keton **16** und Enon **18** erhalten wurden, die nicht mehr getrennt werden konnten, erhielten wir auch über Dehydrierungsreaktionen mit PdCl_2 , DDQ oder SeO_2 keine besseren Ergebnisse.

Erst das von *Sharpless*²³⁾ benutzte Verfahren zur Synthese α, β -ungesättigter Carbonylverbindungen über Phenylselenide²⁴⁾ führte zum Erfolg. Die direkte kinetische Methode^{25,26)} erwies sich für die Umsetzung des Spiroketons **16** als am besten geeignet. Mit Benzolselenylchlorid in Ethylacetat erhielten wir ein Gemisch isomerer Selenoketone **17a** und **b** (Schema 4), die voneinander, von geringen Mengen an Edukt sowie von bei der Aufarbeitung entstandenem Diphenyldisenid säulenchromatographisch abgetrennt und in reiner Form isoliert werden konnten. Eines der beiden Isomeren **17** kristallisierte bei Methanol-Zugabe langsam aus.

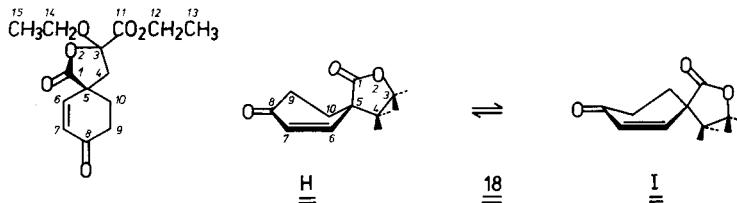
Im ^{13}C -NMR-Spektrum bewirkt die Einführung der Phenylseleno-Gruppierung in α -Stellung zur Ketogruppe eine geringe Hochfeldverschiebung des CO-Signals von 3 ppm nach 205 ppm, verglichen mit **16**.

Wir nehmen an, daß beide isolierten Selenide **17a** und **b** jeweils als Gemische von (*3SR,5SR,7RS*) und (*3SR,5SR,7SR*) sowie (*3RS,5SR,7RS*) und (*3RS,5SR,7SR*) vorliegen.

Die sterische Zuordnung der beiden Isomeren **17a** und **b** erfolgte erst auf der Stufe der daraus nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid und anschließender Eliminierung erhaltenen Spiroenonen **18a** und **b**.

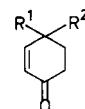
Da bei den beiden Spiroenonen **18** sperrige Substituenten in 9- oder 10-Position fehlen, sollte ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den beiden konformeren Formen **H** und **I** existieren.

Die UV-Spektren (in Methanol) mit Maxima beider Isomerer **18a** und **b** bei 220 nm ($\lg \epsilon = 3.9$) sowie die IR-Spektren mit Banden bei 1790 (Lacton), 1760 (Ester), 1690 (α, β -ungesättigte Ketogruppe) und 1630 cm^{-1} (CC-Doppelbindung) unterstützen



ebenso die Konstitution wie die ^{13}C -NMR-Spektren, deren Resonanzwert für das Carbonyl-C-Atom (C-8) von 197.0 (**18a**) und 196.8 ppm (**18b**) für 4,4-disubstituierte 2-Cyclohexen-1-one diagnostisch ist, wie aus Tab. 2 hervorgeht.

Tab. 2. ^{13}C -Chemische Verschiebungen der Carbonylsignale von 4,4-disubstituierten 2-Cyclohexenonen, δ -Werte, CDCl_3 , Meßtemp. 30°C



R^1	CH_3	CH_3	CH_3	C_6H_5	CH_3	Et	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
R^2	CH_3	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	C_6H_5	C_6H_5	CO_2Et	CO_2Et	CO_2Et	CO_2Et
δ_{CO}	199.0	199.1	198.8	198.6	198.0	198.3	197.8	197.3

Die Zuordnung der anderen ^{13}C -Signale der beiden Isomeren **18a** und **b** konnte auch hier durch die Off-Resonance-Technik sowie durch Spektrenvergleich mit ähnlichen Verbindungen getroffen werden (Tab. 3).

Tab. 3. ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten der beiden Spiroenone **18a** und **b**, δ -Werte, CDCl_3 , Meßtemp. 30°C (Bezifferung siehe Formel H)

	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
18a	175.4	103.4	45.6	45.6	147.3	131.5	197.0	33.7*	32.7*
18b	175.2	103.4	45.2	45.2	147.5	130.5	196.8	33.7**	32.3**

*.** Signalzuordnungen vertauschbar

restliche Signale von **18a**: C-11 166.9; C-12 62.7; C-13 14.1; C-14 62.3; C-15 15.3
restliche Signale von **18b**: C-11 166.8; C-12 62.7; C-13 14.1; C-14 62.3; C-15 15.3

Die Aufnahme der „gated decoupling“ ^{13}C -Spektren ergab Werte für die ^{13}C - ^1H -Kopplungskonstanten der olefinischen C-Atome 6 und 7 von $^1J_{\text{CH}} = 166.4$ Hz, ein für Olefine und Aromaten typischer Wert.

Eine überraschend große Hochfeldverschiebung zeigen die ^{13}C -Resonanzen der Lactoncarbonyl-C-Atome der beiden isomeren Enone, ein Effekt, der vermutlich auf die teilweise Abschirmung durch die π -Orbitale der neu eingeführten Doppelbindung zurückzuführen ist.

Die Unterschiede beim elektronenstoß-induzierten Zerfall sind nur sehr gering (siehe Exp. Teil).

Markante Unterschiede zwischen den beiden Enonen zeigen allein ihre ^1H -NMR-Spektren (Tab. 4).

Nach Molekülmodellen (FMM) sollte das olefinische Proton an C-6 beim Isomeren mit in Bezug zur Doppelbindung *cis*-ständiger Estercarbonylgruppe (an C-3) in den Bereich des magne-

Tab. 4. ^1H -NMR-spektroskopische Daten der diastereomeren Enone **18a** und **b** (δ -Werte, in CDCl_3)^{a)}

	18a	18b
olefin. 6-H	6.6 (d, $J = 10.2$)	6.9 (d, $J = 10.2$)
7-H	6.1 (d, $J = 10.2$)	6.1 (d, $J = 10.2$)
Ring-H 4-H	2.5 (s, 2 H)	2.5 (s, 2 H)
9-, 10-H	3–1.8 (m, 4 H)	3.2–1.5 (m, 4 H)
$\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4.3 (q, $J = 7.2$)	4.4 (q, $J = 7.2$)
ROCH_2CH_3	3.8 (m, 2 H)	3.8 (m, 2 H)
$\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.3 (t, $J = 7.2$)	1.4 (t, $J = 7.2$)
ROCH_2CH_3	1.2 (t, $J = 7.1$)	1.2 (t, $J = 7.2$)

^{a)} Kopplungskonstanten J in Hz.

tischen Anisotropie-Effektes fallen, was sich in einer geringen diamagnetischen Verschiebung der Resonanz dieses Protons äußern sollte. Aufgrund einer um 0.3 ppm unterschiedlichen chemischen Verschiebung der Dublettzentren des Protons an C-6 (siehe Tab. 4) ordnen wir dem Isomeren mit dem niedrigeren δ -Wert die Konfiguration **18a**, demjenigen mit dem höheren δ -Wert diejenige von **18b** zu. Mit dieser getroffenen Zuordnung liegt automatisch nun auch diejenige der beiden Selenoketone **17a** und **b** als die in Schema 4 angegebene fest.

Mit der erfolgreichen Synthese der beiden Spiroenone **18a** und **18b** steht nunmehr eine für die Totalsynthese von Prephenat wichtige Zwischenstufe zur Verfügung.

Für die Mithilfe bei der Herstellung von Ausgangsmaterialien sei Fräulein *M. Dezenter*, Herrn *G. Lang* und Herrn *W. Pürkott* gedankt. Ebenso danken wir Fräulein *G. Schwebel* für die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren, Frau Dr. *D. Krauß* für die EI- und Frau *B. Bräuninger* für die CI-Massenspektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Monoskop der Fa. H. Bock, Frankfurt/Main; alle Werte sind unkorrigiert. — **Elementaranalysen:** Mikroanalytische Laboratorien der Universität Heidelberg, I. Beetz (Kronach), E. Pascher (Bonn) sowie Analytische Laboratorien in Elbach. — **Infrarotspektren:** als Film (auf NaCl-Kristallen) oder KBr-Preßling, Perkin-Elmer 621, 180 und Beckman Spektrometer 4242. — **UV-Spektren:** Leitz-Unicam SP 800 Ultraviolett-Spektralphotometer. — **$^1\text{H-NMR-Spektren}$:** Varian EM-360, Bruker HFX-90 (90 MHz); innerer Standard Tetramethylsilan, bei AB-Systemen wurden jeweils die Dublettzentren angegeben. — **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$:** Varian CFT-20 (20 MHz, Standard TMS, Protonenbreitband- und ^1H -Off-Resonance-entkoppelt; unentkoppelte Spektren wurden unter Ausnutzung des NOE mittels „gated decoupling“ erhalten. Alle Meßlösungen waren ca. 1 M. — **Massenspektren:** MS (Elektronenstoß-Ionisierung): Dupont 21/110B, Varian-MAT-CH 4 sowie Varian MAT SM 1 A (Direkteinlaß, Beschleunigungsspannung 8000 V, Ionisationsstrom 300 μA , Ionisierungsenergie 70 eV). Die exakten Massen wurden nach der „peak-matching“-Methode bestimmt. CI-MS: Finnigan 3200E mit Datensystem 6100 (Reaktionsgas Methan oder Isobutan mit Drücken von 0.75 Torr). — **Dünnschichtchromatographie:** Kieselgel 60 F 254 (Merck Alu DC-Rolle, UV-Bestrahlung oder Anfärben mit Iod). — **Säulenchromatographie:** Kieselgel 60 der Korngröße 0.02–0.5 mesh, Macherey, Nagel u. Co., Düren. THF wurde über LiAlH₄ oder Benzophenon/Natrium-Ketyl unter Inertgas destilliert und jeweils durch Serumkappen mit Spritzen entnommen; alle anderen für Reaktionen und Chromatographie

eingesetzten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch getrocknet und destilliert. Handelspräparate waren u.a. Benzolselenylchlorid (Aldrich).

Abkürzungen: PE = Petrolether ($60 - 70^\circ\text{C}$), EA = Ethylacetat.

4-(2-Hydroxyethyl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-3-on (6a): 1.01 g (5 mmol) Lactonsäure **5a**, die aus dem Dinitril **3a** erhalten wurde¹⁵⁾, werden bei 0°C mit 1 ml Thionylchlorid und 1 Tropfen absolut Pyridin versetzt. Man röhrt noch 2 h bei dieser Temp., danach 5 h bei Raumtemp. weiter. Nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids i. Vak. bei 40°C wird mit 50 ml Diethylether aufgenommen, von ausgefallenem Pyridinhydrochlorid abgesaugt und das nach Entfernen des Ethers zurückbleibende gelbe Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/Diethylether (1:1) gereinigt. 1.0 g der erhaltenen farblosen Kristalle (Schmp. 125°C) wird direkt in 15 ml absolut. Dioxan gelöst und unter heftigem Rühren zu einer Lösung von 800 mg NaBH_4 in 30 ml absolut. Dioxan getropft. Man röhrt noch 30 min weiter, kühlt auf 5°C und hydrolysiert durch tropfenweise Zugabe von eiskalter verd. Salzsäure. Nach Sättigung der wäßrigen Phase mit Kochsalz wurde mit 5 mal 20 ml EA ausgeschüttelt und die organische Phase getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein farbloses zähes Öl, das nach SC an Kieselgel mit EA/PE (1:1) in Form farbloser Kristalle isoliert werden konnte. Schmp. $68 - 70^\circ\text{C}$, Ausb. 412 mg (48%).

IR (KBr): 3450 (OH), 2970, 2952, 2880 (CH), 1741 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1385, 1240, 1115, 1050, 1012, 980, 920, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 5. – MS (70 eV): $m/e = 170$ (56%, M^+), 152 (17, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 140 (100, $\text{M} - \text{CH}_2\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29

6a Gef. C 63.07 H 8.42

6b Gef. C 63.42 H 8.31

Tab. 5. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten von **6a** in CDCl_3 ^{a)} mit zunehmenden Mengen an $[\text{D}_{27}]\text{Eu}(\text{fod})_3$ ²⁷⁾. δ -Werte^{b)} (Multiplizität)

Äquivv. $[\text{D}_{27}]\text{Eu}(\text{fod})_3$ ^{c)}	1-H	5-, 6-, 7-, 8-H	9-H	10-H	OH
0	4.74 (s)	2.3 – 1.3 (m)	— ^{d)}	3.80 (t)	2.95 (s)
0.02	4.81 (s)	2.5 – 1.3 (m)	2.18 (t)	4.45 (t)	5.80 (s)
0.06	5.05 (s)	2.6 – 1.8 (m)	2.80 (t)	5.60 (t)	10.4 (s)
0.11	5.21 (s)	3.0 – 1.8 (m)	3.41 (t)	6.62 (t)	14.5 (s)
0.2	5.50 (s)	4.0 – 2.1 (m)	4.80 (t)	9.05 (t)	24.6 (s)

^{a)} Zur Bezeichnung der Atome siehe Schema 2.

^{b)} $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Messungen nach der Konstant-Inkrementen Verdünnungs-Methode²⁸⁾.

^{c)} Die Genauigkeit der Messungen wird durch eine gute Linearität der ΔEu -Werte²⁹⁾ bestätigt.

^{d)} Signal durch Multiplett der Protonen an C-5 bis C-8 verdeckt.

5-Hydroxymethyl-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-on (6b): Wie vorstehend erhält man, ausgehend von **5b**, den Alkohol **6b** in gleich hoher Ausb.; farblose Kristalle, Schmp. $61 - 65^\circ\text{C}$. – IR (KBr): 3400 (OH), 1730 cm^{-1} ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.9$ (br. s, 1 H, 1-H), 4.1 (s, 2 H, 4-H), 3.8 (s, 1 H, OH), 2.45 (s, 2 H, 10-H), 2.5 – 1.0 (s, 8 H). – MS (70 eV, Ionenquellentemp. 135°C , Probenverdampfungstemperatur 60°C): $m/e = 170$ (M^+ , 15%).

8c-Benzyloxy-3-hydroxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (8a): 12 g (37 mmol) **8c-Benzyloxy-3-hydroxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure (7a)** – erhältlich nach vollständiger Entfernung von Wasserspuren aus **4a**¹⁴⁾ – werden mit 170 ml absolut. Benzol, 50 ml Ethanol und 200 mg *p*-Toluolsulfinsäure versetzt. Das Azeotrop wird so lange langsam abdestilliert.

liert, bis ca. 60% des Lösungsmittels überdestilliert sind. Nach Entfernen des restlichen Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene gelbe Öl durch SC an Kieselgel mit EA/PE (1:2) gereinigt. Man erhält ein farbloses Öl, das nur unter Zersetzung destilliert werden kann. Ausb. 7.83 g (60%).

IR (Film): 3400 (OH), 3090, 3060, 2980, 2940 (CH), 1782 (O=C-O), 1750 (CO₂Et), 1455, 1445, 1370, 1305, 1255, 1212, 1185, 1145, 1090, 1065, 990, 930, 875, 855, 732, 695 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.37 (s, 5 H, C₆H₅), 5.01 (s, 1 H, OH), 4.55 (s, 2 H, C₆H₅CH₂), 4.32 (q, J = 7.2 Hz; 2 H, CO₂CH₂), 3.62 (br. s, 1 H, 8-H), 2.8–1.0 (m, Cyclohexan-H), 2.0 (s, 2 H, 4-H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz; 3 H, CH₃). — ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. — MS (70 eV): m/e = 275 (M - CO₂Et, 9%), 242 (M - C₆H₅CHO, 6), 224 (M - [C₆H₅CHO + H₂O], 4), 91 (C₇H₇, 100).

C₁₉H₂₄O₆ (348.4) Ber. C 65.50 H 6.94 OC₂H₅ 12.93 Gef. C 65.34 H 7.07 OC₂H₅ 13.22

8t-Benzylxyloxy-3-hydroxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (8a, PhCH₂O trans statt cis): Analog der vorstehenden Vorschrift erhält man in gleichen Ausbeuten, ausgehend von **4b**, das kristalline Produkt, Schmp. 83–85°C. — IR (KBr): 3350 (OH), 3092, 3070, 3042, 2995, 2945, 2872 (CH), 1790 (O=C-O), 1758 (CO₂Et), 1500, 1465, 1456, 1448, 1395, 1371, 1358, 1322, 1305, 1261, 1229, 1200, 1184, 1162, 1097, 1072, 1058, 1040, 1032, 1015, 996, 982, 955, 940, 885, 825, 765, 732, 728, 692 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.29 (s, 5 H, C₆H₅), 5.03 (s, 1 H, OH), 4.55 (s, 2 H, C₆H₅CH₂), 4.32 (q, J = 7.0 Hz; 2 H, CO₂CH₂), 3.45 (br. s, 1 H, 8-H), 2.65 (δ_A, J = 13.9 Hz; 1 H, 4-H), 2.27 (δ_B, J = 13.9 Hz; 1 H, 4-H), 2.5–1.1 (m, 8 H, Cyclohexan-H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz; 3 H, CH₃). — ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. — MS (70 eV): m/e = 348 (M⁺, 0.1%), 257 (M - [CO₂Et + H₂O], 16).

C₁₉H₂₄O₆ (348.4) Ber. C 65.50 H 6.94 OC₂H₅ 12.93 Gef. C 65.76 H 6.91 OC₂H₅ 12.85

8c-Benzylxyloxy-3-chlor-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (9a): Die Lösung von 800 mg (2.29 mmol) **8a** wird in 1 ml über Chinolin dest. Thionylchlorid mit 1 Tropfen absolut. Pyridin versetzt. Nach 20-stündigem Stehenlassen bei Raumtemp. entfernt man das überschüssige Thionylchlorid i. Vak., nimmt den Rückstand mit 40 ml Diethylether auf und filtriert von ausgefallenem Pyridinhydrochlorid ab. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. hinterbleibt ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether/PE (1:2) als Elutionsmittelgemisch gereinigt wird. R_F-Wert (EA/PE = 1:1): **8a** 0.5; **9a** 0.74. Beim Versetzen des farblosen Öls mit PE wurden farblose Nadeln erhalten; Schmp. 58–61°C, Ausb. 605 mg (72%).

IR (KBr): 3055, 3023, 2978, 2938, 2860 (CH), 1808 (O=C-O), 1749 (CO₂Et), 1452, 1442, 1370, 1330, 1320, 1302, 1278, 1258, 1242, 1200, 1170, 1161, 1128, 1115, 1065, 1008, 970, 922, 905, 851, 730, 695, 650 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (s, 5 H, C₆H₅), 4.53 (s, 2 H, C₆H₅CH₂), 4.35 (q, J = 7.5 Hz; 2 H, CO₂CH₂) 3.65 (s, 1 H, 8-H), 2.85 (s, 2 H, 4-H), 2.5–1.2 (m, 8 H, Cyclohexan-H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz; 3 H, CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.0 (C-1), 94.1 (C-3), 46.4 (C-4), 43.5 (C-5), 26.2 (C-6 u. C-10), 28.7 (C-7 od. C-9), 72.1 (C-8), 30.1 (C-9 od. C-7), 165.6 (O=C-OEt), 63.5 (CO₂CH₂), 13.8 (CH₃), 70.0 (C₆H₅CH₂), 138.9 (Aromat-C¹), 127.4 (Aromat-C^{2,6}), 128.3 (Aromat-C^{3,5}), 127.4 (Aromat-C⁴). — MS (70 eV): m/e = 366 (M⁺, 24%), 260 (M - C₆H₅CHO, 42), 224 (M - [C₆H₅CHO + HCl], 41), 167 (M - [C₇H₇ + CO₂Et + Cl], 96).

C₁₉H₂₃ClO₅ (366.8) Ber. C 62.21 H 6.32 Cl 9.66 Gef. C 62.31 H 6.52 Cl 9.78

8t-Benzylxyloxy-3-chlor-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (9a, PhCH₂O trans statt cis): Wie vorstehend erhält man aus **8a** (PhCH₂O trans statt cis) in 70 proz. Ausb. das Produkt als gelbes Öl. — IR (Film): 3090, 3065, 3035, 2995, 2874 (C – H), 1809 (O=C-O), 1765 (CO₂Et), 1755 (CO₂Et), 1605, 1495, 1458, 1450, 1394, 1372, 1358, 1303, 1275, 1263, 1214, 1182, 1140, 1117, 1098, 1089, 1075, 1029, 1008, 983, 962, 953, 930, 908, 857, 735, 697, 648 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (s, 5 H, C₆H₅), 4.58 (s, 2 H, C₆H₅CH₂), 4.32 (q, J = 7.0 Hz; 2 H, CO₂CH₂), 3.50 (br. s, 1 H, 8-H), 2.91 (s, 2 H, 4-H), 2.5–1.3 (m, 8 H, Cyclohexan-H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz; 3 H, CH₃).

C₁₉H₂₃ClO₅ (366.8) Ber. C 62.21 H 6.32 Cl 9.66 Gef. C 62.40 H 6.51 Cl 9.46

8c-Benzylxyloxy-1*r*-brom-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (10a**):** Zur Lösung von 800 mg (2.29 mmol) **8a** in 5 ml absol. Diethylether tropft man bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 278 mg (1.03 mmol) Phosphortribromid in 1 ml absol. Ether so, daß die Temp. 0°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man die Reaktionslösung langsam auf Raumtemp. erwärmen, läßt 24 h stehen und gießt auf Eis. Die abgetrennte organische Phase wird danach mit Wasser, 10proz. Natriumcarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wird der Ether i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende dunkle Öl wird an Kieselgel mit Ether/PE (1:2) als Elutionsmittelgemisch gereinigt. Das so erhaltene fast farblose Öl kristallisiert bei 5°C nach PE-Zugabe langsam aus. Die Kristalle werden gut bei 5–10°C getrocknet. **10a** zersetzt sich bei Raumtemp. langsam unter HBr-Abspaltung, was bei der Elementaranalyse Probleme bereitete. Ausb. 593.3 mg (63%), Schmp. 58–60°C.

IR (KBr): 3058, 3030, 2998, 2950, 2880 (CH), 1804 (O=C=O), 1744 (CO₂Et), 1495, 1468, 1455, 1445, 1395, 1368, 1330, 1318, 1302, 1278, 1260, 1242, 1198, 1168, 1160, 1126, 1115, 1065, 1025, 1005, 970, 920, 898, 850, 780, 765, 745, 705, 700, 610 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.32 (s, 5H, C₆H₅), 4.51 (s, 2H, C₆H₅CH₂) 4.32 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.63 (br. s, 1H, 8-H), 2.86 (s, 2H, 4-H), 2.6–1.1 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CH₃). – MS (70 eV, Quellentemp. 140°C, Probenverdampfungstemp. 70°C): m/e = 410 (M⁺, 0.4%), 195 (M – [HBr + CO₂ + C₇H₇], 6.0), 167 (M – [C₇H₇ + Br + CO₂Et], 73), 139 (M – [Br + C₇H₇ + CO₂Et + CO], 51), 121 (M – [Br + C₇H₇ + CO₂Et + CO + H₂O], 26).

C₁₉H₂₃BrO₅ (411.3) Ber. C 55.48 H 5.64 Br 19.42 Gef. C 56.11 H 5.87 Br 18.49

8c-Benzylxyloxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-en-3-carbonsäure-ethylester (11a**):** Unter Rühren tropft man eine Lösung von 10,25 g (28 mmol) **9a** in 50 ml Dimethylformamid (DMF) zu einer Suspension von 7 g Li₂CO₃ und 8 g LiBr in 50 ml DMF und erhitzt 6 h auf 120–130°C. Nach dem Abkühlen saugt man von den ungelösten Salzen ab, entfernt das DMF i. Hochvak. und nimmt mit einem Gemisch aus 50 ml Ether und 50 ml Wasser auf. Die Etherphase wird noch zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Die zurückbleibende teilweise kristalline Masse wird durch eine kurze Kieselgelsäule mit Ether/PE (1:1) filtriert und die erhaltene kristalline Substanz aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 4.16 g (45%), Schmp. 82–83°C (aus Ethanol).

IR (KBr): 3100, 3070, 3030 (CH), 1800 (O=C=O), 1750 (CO₂Et), 1648 (C=C), 1450, 1401, 1378, 1330, 1311, 1265, 1251, 1170, 1146, 1108, 1071, 1040, 1031, 948, 765, 740, 730, 705 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 238 nm (4.1). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.36 (s, 5H, C₆H₅), 6.62 (s, 1H, 4-H), 4.57 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.39 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.6 (br. s, 1H, 8-H), 2.5–1 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 178.4 (C-1), 144.1 (C-3), 122.0 (C-4), 49.7 (C-5), 26.2 (C-6 u. C-10), 28.5 (C-7 u. C-9), 72.2 (C-8), 158.4 (CO₂Et), 61.9 (CO₂CH₂), 14.1 (CH₃), 70.0 (C₆H₅CH₂), 138.9 (Aromat-C-1), 127.4 (Aromat-C-2, -6), 128.4 Aromat-C-3, -5). – MS (70 eV): m/e = 330 (M⁺, 38%), 257 (M – CO₂Et, 24), 224 (M – C₆H₅CHO, 52), 222 (M – C₆H₅CH₂OH, 63), 196 (M – [C₆H₅CHO + CO], 30).

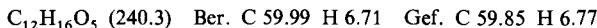
C₁₉H₂₂O₅ (330.4) Ber. C 69.07 H 6.71 Gef. C 69.35 H 6.82

8t-Benzylxyloxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-en-3-carbonsäure-ethylester (11a**, PhCH₂O trans statt cis):** Analog der vorstehenden Vorschrift aus **9a** (PhCH₂O trans statt cis), Schmp. 106–107°C, Ausb. 49%. – IR (KBr): 3119, 3095, 3072, 3038, 2990, 2970, 2867 (C–H), 1810 (O=C=O), 1726 (CO₂Et), 1651 (C=C), 1500, 1471, 1458, 1390, 1378, 1335, 1305, 1268, 1252, 1212, 1185, 1132, 1098, 1074, 1027, 1012, 998, 957, 936, 910, 859, 798, 764, 744, 727, 697 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 239 nm (4.0). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40 (s, 5H, C₆H₅), 6.62 (s, 1H, 4-H), 4.63 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.40 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.6 (br. s, 1H, 8-H), 2.5–1.0 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.4 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃).

C₁₉H₂₂O₅ (330.4) Ber. C 69.07 H 6.71 Gef. C 68.97 H 6.78 Molmasse 330 (M⁺, MS)

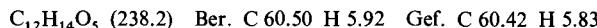
8c-Hydroxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäure-ethylester (12a): Man kondensiert HBr-Gas in einem Kolben bei -75°C und gibt zu 20–30 ml 5 g **11a**. Nachdem man die Temp. 1 h bei -70°C gehalten hat, vertreibt man das HBr im N_2 -Strom und entfernt die letzten HBr-Reste sowie das mitentstandene Benzylbromid i. Vak. bei Raumtemp. Der dunkle Rückstand wird nun mit 50 ml Ethylacetat aufgenommen, die Lösung mit 20 ml einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung, der 1 g NaHCO_3 zugesetzt wurde, ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das zurückbleibende dunkle Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit EA/PE (1:1) von zahlreichen Nebenprodukten gereinigt. Nach einwöchigem Stehenlassen bei 4°C über wenig PE kristallisiert das Hydroxylacton aus. Ausb. 290 mg (8%), Schmp. $66\text{--}70^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3320 ($\text{O} - \text{H}$), 2942, 2870, 1805 ($\text{O} = \text{C} - \text{O}$), 1742 (CO_2Et), 1650 ($\text{C} = \text{C}$), 1450, 1370, 1310, 1260, 1235, 1165, 1135, 1115, 1065, 1010, 945, 860, 748, 735, 720 cm^{-1} . ${}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.55$ (s, 1 H, 4-H), 4.38 (q, $J = 7.0$ Hz; 2 H, CO_2CH_2), 3.91 (br. s, 1 H, 8-H), 2.2 (m, 1 H, OH), 2.5–1.0 (m, 8 H, Cyclohexan-H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz; 3 H, CH_3). – MS (70 eV): $m/e = 240$ ($\text{M}^+, 13.5\%$), 212 ($\text{M} - \text{CO}$, 29), 195 ($\text{M} - \text{OEt}$, 17), 167 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Et}$, 21), 139 ($\text{M} - [\text{CO}_2\text{Et} + \text{CO}]$, 60), 121 ($\text{M} - [\text{CO}_2\text{Et} + \text{CO} + \text{H}_2\text{O}]$, 100), 91 (C_7H_7 , 20).



1,8-Dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäure-ethylester (13): Zur Suspension von 400 mg (1.66 mmol) **12a** in 6 ml Diethylether wird unter heftigem Rühren bei 10°C langsam ein Gemisch aus 1 g Kaliumdichromat, 3 ml Wasser und 1 ml konz. Schwefelsäure getropft. Danach röhrt man noch 3 h bei Raumtemp. weiter, setzt 20 ml Ether zu, trennt die beiden Phasen und schüttelt die wäßrige Phase noch einmal mit 5 ml Ether aus. Die organische Phase wird nun mit verd. wäßriger NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen, danach mit 5 ml gesättigter Kochsalzlösung und getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Öl enthält nach der DC noch ungefähr 10–15% Edukt, das sich säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether/PE (1:1) leicht abtrennen lässt. Ausb. 205 mg (52%), Schmp. $103\text{--}105^{\circ}\text{C}$.

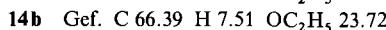
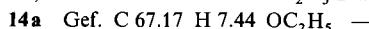
IR (Schmelze): 2960, 2952, 2895, 2860 ($\text{C} - \text{H}$), 1800 ($\text{O} = \text{C} - \text{O}$), 1770 (CO_2Et), 1720 ($\text{C} = \text{O}$), 1630 ($\text{C} = \text{C}$), 1455, 1438, 1410, 1367, 1332, 1303, 1240, 1182, 1145, 1105, 1090, 1055, 1015, 995, 960, 933, 858, 756, 722 cm^{-1} . – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 239 \text{ nm (3.9)}$. ${}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.62$ (s, 1 H, 4-H), 4.39 (q, $J = 7.5$ Hz; 2 H, CO_2CH_2), 2.9–1.2 (m, 8 H, Cyclohexan-H), 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz; 3 H, CH_3). – MS (70 eV, Quellentemp. 125°C , Probenverdampfungstemp. 50°C): $m/e = 238$ ($\text{M}^+, 42\%$), 210 ($\text{M} - \text{CO}$, 35), 165 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Et}$, 12).



8c-Benzyloxy-3-ethoxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (14a): 10 g (31 mmol) **4a**¹⁴⁾ werden durch Kochen am Wasserabscheider mit 300 ml Benzol entwässert (ca. 24 h). Ohne Isolierung der Lactonsäure **7a** fügt man 1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 60 ml Ethanol zu und kocht weitere 24 h am Wasserabscheider. Man destilliert nun 100 ml Ethanol/Benzol langsam ab, entfernt das restliche Lösungsmittelgemisch i. Vak. und nimmt das zurückbleibende dunkelgelbe Öl mit 300 ml Ether auf. Nach Ausschütteln mit verd. eiskalter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung trocknet man die organische Phase (MgSO_4) und entfernt das Lösungsmittel i. Vak., wobei ein hellgelbes Öl zurückbleibt, das nach kurzer Säulenfiltration (Kieselgel, EA/PE = 1:1) durch SC an Kieselgel mit EA/PE (2:5) gereinigt wird. Die als Nebenprodukte in mehr oder weniger großer Menge immer entstehenden Spirolactone **8a**, **11a** sowie das unter Abspaltung der Benzylgruppe entstandene Lacton **23** zeigten geringere R_F -Werte als **14a**, das in Form eines farblosen Öls isoliert wurde. Ausb. 7.0 g (59%).

IR (Film): 2990, 2940, 2870 ($\text{C} - \text{H}$), 1785 ($\text{O} = \text{C} - \text{O}$), 1750 (CO_2Et), 1493, 1454, 1445, 1390, 1368, 1328, 1300, 1275, 1249, 1210, 1164, 1139, 1085, 1060, 1035, 1023, 990, 930, 904, 852, 741, 730, 691 cm^{-1} . ${}^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 6. ${}^{13}\text{C-NMR}$: siehe Tab. 1. – MS (70 eV, Ionenquellen-temp. 170°C , Probenverdampfungstemp. 90°C): $m/e = 376$ ($\text{M}^+, 4.3\%$), 303 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Et}$, 85),

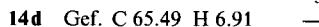
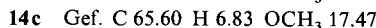
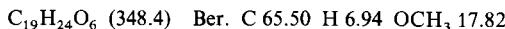
270 (M – C₆H₅CHO, 56), 226 (M – [C₆H₅CHO + CO₂], 74), 225 (M – [C₆H₅CHO + OEt], 37), 197 (M – [CO₂Et + C₆H₅CHO], 67), 91 (C₇H₇, 100).



8t-Benzylxyloxy-3-ethoxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (14b): Wie vorstehend ausgehend von **4b**¹⁵⁾. Nach Säulenchromatographie farbloses Öl, Ausb. 6.5 g (55%). – IR (Film): 3092, 3065, 3037, 2985, 2943, 2907, 2870 (C – H), 1788 (O = C – O), 1755 (CO₂Et), 1458, 1450, 1372, 1305, 1260, 1222, 1205, 1175, 1096, 1068, 1040, 960, 910, 735, 695 cm⁻¹. – ¹H-NMR: siehe Tab. 6. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. – MS (70 eV, Ionenquellentemp. 120°C, Probenverdampfungstemp. 20°C): m/e = 376 (M⁺, 4.5%), 332 (M – CO₂, 12.7), 331 (M – OEt, 4), 303 (M – CO₂Et, 90), 285 (M – C₇H₇, 82), 270 (M – C₆H₅CHO, 10), 239 (M – [C₇H₇ + EtOH], 49), 91 (C₇H₇, 100).

8c-Benzylxyloxy-3-methoxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-methylester (14c): Setzt man 10 g **4a** anstelle von Ethanol mit Methanol um und kocht mit 300 ml Benzol sowie katalytischen Mengen von p-Toluolsulfonsäure 48 h am Wasserabscheider, so erhält man nach Entfernen des Lösungsmittels ein dunkelgelbes Öl, das analog Verb. **14a** aufgearbeitet und gereinigt wird. Das nach SC an Kieselgel erhaltene farblose Öl wurde i. Hochvak. destilliert, Ausb. 5.4 g (50%), Sdp. 170°C/0.1 Torr.

IR (Film): 3090, 3068, 3038, 2956, 2863 (C – H), 1790 (O = C – O), 1760 (CO₂Me), 1458, 1445, 1256, 1224, 1210, 1142, 1090, 1065, 1010, 950, 930, 738, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR: siehe Tab. 6. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. – MS (70 eV, Quellentemp. 125°C, Probenverdampfungstemp. 20°C): m/e = 348 (M⁺, 7.5%), 317 (M – OMe, 4), 289 (M – CO₂Me, 20), 242 (M – C₆H₅CHO, 27), 183 (M – [CO₂Me + C₆H₅CHO], 23), 181 (M – [CO₂Me + C₆H₅CH₂OH], 33), 91 (C₇H₇, 100).



Tab. 6. ¹H-NMR-spektroskopische Daten der Spirolactone **14a – d** in CDCl₃ bei 20°C; δ-Werte (Multiplizitäten, Kopplungskonstanten, in Hz)

	14a	14b	14c	14d
C ₆ H ₅	7.32 (s)	7.32 (s)	7.40 (s)	7.38 (s)
C ₆ H ₅ CH ₂	4.50 (s)	4.55 (s)	4.52 (s)	4.58 (s)
8-H	3.60 (br. s)	3.51 (br. s)	3.61 (br. s)	3.41 (br. s)
CO ₂ CH ₂	4.31 (q, 7.2)	4.32 (q, 7.0)	—	—
ROCH ₂	3.6 (m)	3.5 (m)	—	—
CO ₂ CH ₂ CH ₃	1.30 (t, 7.2)	1.30 (t, 7.0)	3.85 (s)	3.90 (s)
ROCH ₂ CH ₃	1.21 (t, 7.2)	1.20 (t, 7.2)	3.41 (s)	3.40 (s)
4-H	2.35 ($\delta_{AB}^{a)}$	2.34 ($\delta_{AB}^{b)}$	2.35 ($\delta_{AB}^{b)}$	2.40 ($\delta_{AB}^{b)}$
Cyclohexan-H	2.6 – 1 (m)	2.5 – 1 (m)	2.5 – 1 (m)	2.6 – 1 (m)

^{a)} AB-System, J = 13.8 Hz.

^{b)} AB-System, J = 14.0 Hz.

8t-Benzylxyloxy-3-methoxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-methylester (14d): Analog **14c** ausgehend vom epimeren **4b**, farblose Kristalle, Schmp. 48 – 50°C, Ausb. 5.6 g (52%). – IR (KBr): 3090, 3060, 3038, 3008, 2950, 2870, 1770 (O = C – O), 1758 (CO₂Me), 1605, 1496, 1455,

1440, 1370, 1355, 1340, 1320, 1311, 1260, 1220, 1162, 1138, 1098, 1070, 1061, 1012, 958, 855, 748, 700 cm⁻¹. — ¹H-NMR: siehe Tab. 6. — ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 130 °C, Probenverdampfungstemp. 40 °C): *m/e* = 348 (M⁺, 0.3%), 289 (M — CO₂Me, 6.6), 257 (M — [CO₂Me + OM_{Et}], 14.5), 181 (M — [CO₂Me + C₆H₅CH₂OH], 21), 168 (M — [C₆H₅CH₂OH + CO + CO], 53), 91 (C₇H₇, 100).

*3-(3-Oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-4-yl)2-oxopropionsäure-ethylester (23): R_F-Wert (PE/EA = 5:2): 0.5; Ausb. ca. 3%, Schmp. 38–39 °C. — IR (KBr): 2990, 2950, 2880 (C—H), 1755, 1740, 1731, 1380, 1293, 1245, 1132, 1098, 1058, 1036, 1015, 975, 860, 770, 650 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.75 (s, 1H, 1-H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.03 (s, 2H, CH₂COCO₂Et), 1.93 (m, 8H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz; 3H, CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 75.2 (C-1), 176.5 (C-3), 41.7 (C-4), 28.6 (C-5, -8), 25.6 (C-6, -7), 41.7 (C-9), 192.0 (C-10), 161.1 (C-11), 62.4 (C-12), 14.0 (C-13). — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 150 °C, Probenverdampfungstemp. 30 °C): *m/e* = 240 (M⁺, 0.3%), 167 (M — CO₂Et, 100), 139 (M — [CO₂Et + CO], 90), 121 (M — [CO₂Et + CO + H₂O], 17). — CI-MS (Methan, Quellentemp. 120 °C, Probentemp. 50 °C, Emissionsstrom 0.1 μA): *m/e* = 241 (MH⁺, 32%), 195 (12), 162 (100), 107 (20).*

C₁₂H₁₆O₅ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 60.30 H 6.72

*8c-Benzylxyloxy-3-ethoxy-Ir-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (24): Schmp. 102–105 °C. — IR (KBr): 3200 (NH), 2990, 2940, 2885, 1750 (CO₂Et), 1705 (O=C—NH), 1450, 1370, 1355, 1260, 1245, 1200, 1175, 1140, 1090, 1065, 1025, 990, 913, 730, 698 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5 (s, 1H, NH), 7.33 (s, 5H, Aromaten-H), 4.52 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz; CO₂CH₂), 3.6 (br. s, 1H, 8-H), 3.5 (m, 2H, ROCH₂CH₃), 3.28 (δ_{AB}, *J* = 14.0 Hz; 2H, 4-H), 2.4–1 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.3 (t, *J* = 7.2 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz; 3H, ROCH₂CH₃). — MS (70 eV): *m/e* = 330 (M — OEt, 4.5%), 302 (M — CO₂Et, 46), 269 (M — C₆H₅CHO, 27), 223 (M — [C₆H₅CHO + OEt], 63), 91 (C₇H₇, 100).*

C₂₁H₂₉NO₅ (375.5) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.93 H 7.80 N 3.61

*8c-Benzylxyloxy-Ir-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäure-ethylester (25): Schmp. 142 °C. — IR (KBr): 3180 (NH), 3105, 3001, 2945, 2880 (CH), 1735 (CO₂Et), 1710 (O=C—NH), 1635 (C=C), 1445, 1430, 1325, 1290, 1265, 1215, 1140, 1088, 1075, 740, 699 cm⁻¹. — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 282 (3.8), 308 nm (2.4). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.75 (s, 1H, NH), 7.35 (s, 5H, C₆H₅), 6.4 (s, 1H, 4-H), 4.55 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.7 (br. s, 1H, 8-H), 2.5–1.0 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz; 3H, CH₃) [ca. 35% liegen in der Lactimform vor, deren Signale bis auf NH (7.9 ppm) und 4-H (6.38 ppm) mit der Lactamform übereinstimmen]. — MS (70 eV): *m/e* = 329 (M⁺, 0.3%), 223 (M — C₆H₅CHO, 24), 193 (M — [C₆H₅CH₂OH + CO], 41), 91 (C₇H₇, 100).*

C₁₉H₂₃NO₄ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 OC₂H₅ 13.68

Gef. C 69.04 H 7.20 N 4.19 OC₂H₅ 13.39

3-Ethoxy-8c-hydroxy-Ir-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (15a): 7.53 g (20 mmol) **14a** werden in 100 ml absol. Ethanol mit 1 g Palladium/Kohle (10%) so lange bei 20 °C hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (ber. 480.9 ml/760 Torr). Danach wird vom Katalysator abgesaugt, die Lösung durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es hinterbleibt ein farbloses Öl, Ausb. 5.44 g (95%).

IR (Film): 3530, 3420 (OH), 2995, 2935, 2865 (CH), 1785 (O=C—O), 1752 (CO₂Et), 1445, 1368, 1333, 1303, 1254, 1210, 1160, 1132, 1053, 1025, 988, 933, 855, 750 cm⁻¹. — ¹H-NMR: siehe Tab. 7. — ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. — MS: siehe Tab. 8.

C₁₄H₂₂O₆ (286.3) Ber. C 58.72 H 7.74 Gef. C 58.79 H 7.76

3-Ethoxy-8t-hydroxy-Ir-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (15b): Analog **15a** erhielten wir, ausgehend von **14b** den epimeren Alkohol **15b** mit gleicher Ausb. als farbloses Öl. —

IR (Film): 3550, 3440 (O – H), 2992, 2950, 2875 (C – H), 1792 (O = C – O), 1758 (CO₂Et), 1450, 1372, 1300, 1257, 1222, 1210, 1170, 1095, 1062, 1036, 935 cm⁻¹. – ¹H-NMR: siehe Tab. 7. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. – MS: siehe Tab. 8. – Hochauflösungs-MS: C₁₄H₂₂O₆ Ber. 286.1416 Gef. 286.1418.

Tab. 7. ¹H-NMR-spektroskopische Daten der Spirolactone **15a – d** in CDCl₃ bei 20 °C; δ-Werte (Multiplizitäten, Kopplungskonstanten in Hz)^{a)}

	15a	15b	15c	15d
OH ^{b)}	2.7	2.1	2.7	2.15
8-H	3.80 (s)	3.70 (s)	3.85 (s)	3.60 (s)
4-H	2.30 (s)	2.38 (13.8) ^{c)}	2.35 (s)	2.38 (13.8) ^{c)}
CO ₂ CH ₂ CH ₃	4.3 (q, 7.2)	4.3 (q, 7.1)	—	—
ROCH ₂ CH ₃	3.72 (m)	3.70 (m)	—	—
CO ₂ CH ₂ CH ₃	1.31 (t, 7.2)	1.30 (t, 7.1)	3.88 (s)	3.90 (s)
ROCH ₂ CH ₃	1.20 (t, 7.2)	1.21 (t, 7.2)	3.47 (s)	3.42 (s)
Cyclohexan-H	2.5 – 1 (m)	2.3 – 0.8 (m)	2.5 – 1 (m)	2.6 – 1.1 (m)

^{a)} Atombezeichnung analog Tab. 1.

^{b)} Signale tauschen mit D₂O aus.

^{c)} AB-System, δ-Wert des Zentrums ist angegeben.

Tab. 8. Relevante Fragment-Ionen in den Massenspektren der Spirolactone **15a – d** (rel. Intensitäten auf Basispeak bezogen)^{a)}

Fragment ^{b)}	15a <i>m/e (%)</i>	15b <i>(%)</i>	15c <i>m/e (%)</i>	15d <i>(%)</i>
M ⁺	286 (0.6)	(0.8)	258 (3.0)	(0)
(M – OR) ⁺	—	—	227 (10)	(4.0)
(M – CO ₂) ⁺	242 (14)	(15)	214 (31)	(26)
(M – CO ₂ R) ⁺	213 (46)	(50)	199 (75)	(74)
(M – [CO ₂ R + H ₂ O]) ⁺	195 (34)	(9)	181 (100)	(24)
(M – [CO ₂ R + H ₂ O + CO]) ⁺	167 (100)	(100)	153 (93)	(100)
(M – [CO ₂ R + H ₂ O + CO + C ₂ H ₄]) ⁺	139 (45)	(11)	—	—

^{a)} 70 eV, Ionenquellentemp. 100 – 120 °C, Probenverdampfungstemp. 20 °C.

^{b)} Die elementare Zusammensetzung aller angegebenen Fragment-Ionen wurde durch Hochauflösung gesichert.

*8c-Hydroxy-3-methoxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-methylester (15c):* Hydriert man 6.97 g (20 mmol) **14c** in 100 ml Methanol mit 1 g Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemp., so erhält man nach Aufarbeitung wie bei **15a** 5.0 g (97%) eines farblosen zähen Öls, das nach einigen Tagen langsam kristallisiert, Schmp. 58 – 60 °C.

IR (KBr): 3510, 3455 (O – H), 3020, 2970, 2950, 2865 (C – H), 1795 (O = C – O), 1760 (CO₂Me), 1445, 1372, 1340, 1312, 1182, 1262, 1230, 1205, 1142, 1080, 1066, 1022, 1016, 996, 955, 950, 931, 860, 830, 791, 768, 742, 725 cm⁻¹. – ¹H-NMR: siehe Tab. 7. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. – MS: siehe Tab. 8.



*8t-Hydroxy-3-methoxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-methylester (15d):* Aus **14d** wie vorstehend in 96proz. Ausb. als farbloses Öl. – IR (Film): 3540, 3400 (O – H), 2960, 2940,

2870 (C—H), 1792 (O=C—O), 1760 (CO₂Me), 1465, 1300, 1257, 1228, 1210, 1190, 1168, 1158, 1090, 1060, 1025, 1010, 988, 932, 925, 732 cm⁻¹. — ¹H-NMR: siehe Tab. 7. — ¹³C-NMR: siehe Tab. 1. — MS: siehe Tab. 8.

Hochauflösungs-MS: C₁₂H₁₈O₆ Ber. 258.1103 Gef. 258.1111

3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (16a): In Anlehnung an ein allgemeines Verfahren³⁰⁾ tropft man zu 5.73 g (20 mmol) **15a** in 15 ml Diethylether bei 20°C unter lebhaftem Rühren eine Lösung aus 4 g K₂Cr₂O₇, 3 ml konz. Schwefelsäure und 20 ml Wasser, röhrt danach noch 2 h bei gleicher Temp. weiter, trennt die beiden Phasen und schüttelt die wäßrige nach Zugabe von 5 g NaCl noch mit 5mal 20 ml Diethylether aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbliches Öl, das säulenchromatographisch an Kieselgel mit EA/PE (1:2) von geringen Mengen an Edukt **15a** abgetrennt werden konnte. Ausb. 3.9 g (68%) reines Keton **16a** als farbloses Öl. Der isomere Alkohol **15b** führte in gleicher Weise zu **16a**.

IR (Film): 2985, 2940, 2905, 2870 (C—H), 1787 (O=C—O), 1755 (CO₂Et), 1721 (C=O), 1451, 1370, 1340, 1302, 1274, 1238, 1210, 1142, 1062, 1034, 988, 958, 925, 852, 750 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.32 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.7 (m, 2H, ROCH₂), 2.45 (s, 2H, 4-H), 3—1.4 (m, 8H, Cyclohexan-H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.2 Hz; 3H, ROCH₂CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 208.4 (C-8), 178.1 (C-1), 167.4 (O=C—OEt), 103.1 (C-3), 62.6 (CO₂CH₂), 62.2 (ROCH₂), 43.9 (C-4), 42.9 (C-5), 37.3 (C-7 u. C-9), 34.3 (C-6 u. C-10), 15.4 (ROCH₂CH₃), 14.1 (CO₂CH₂CH₃). — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 140°C, Probenverdampfungstemp. 20°C): m/e = 284 (M⁺, 10%), 240 (M — CO₂, 24), 211 (M — CO₂Et, 100), 137 (M — [CO₂Et + EtOH + CO], 55), 91 (C₇H₇, 72).

C₁₄H₂₀O₆ (284.3) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.07 H 7.11

3-Methoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-methylester (16b): Wie vorstehend lassen sich **15c** und **d** oxidieren. Nach SC an Kieselgel lässt sich **16b** bei Zugabe von Diethylether in kristalliner Form erhalten. Schmp. 84—85°C, Ausb. 65%.

IR (KBr): 2960, 2878, 2850 (C—H), 1783 (O=C—O), 1760 (CO₂Me), 1720 (C=O), 1445, 1340, 1310, 1278, 1260, 1240, 1222, 1204, 1148, 1083, 1060, 1028, 990, 965, 922, 855, 785, 750 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.93 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.5 (s, 3H, ROCH₃), 2.52 (s, 2H, 4-H), 3—1.8 (m, 8H, Cyclohexan-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 208.3 (C-8), 178.0 (C-1), 167.5 (O=C—OMe), 103.2 (C-3), 53.3 (CH₃), 53.2 (CH₃), 43.5 (C-4), 42.7 (C-5), 37.3 (C-7 od. C-9), 37.2 (C-9 od. C-7), 34.5 (C-6 od. C-10), 34.3 (C-10 od. C-6). — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 150°C, Probenverdampfungstemp. 40°C): m/e = 256 (M⁺, 8%), 224 (M — MeOH, 6.2), 197 (M — CO₂Me, 100), 169 (M — [CO₂Me + CO], 55), 153 (M — [CO₂Me + CO₂], 18), 137 (M — [CO₂Me + CO + MeOH], 29).

C₁₂H₁₆O₆ (256.3) Ber. C 56.24 H 6.29 OCH₃ 24.22 Gef. C 56.14 H 6.42 OCH₃ 24.14

3-Ethoxy-1,8-dioxo-7-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (17): Zu einer Lösung von 2.80 g (10 mmol) **16a** in 80 ml absol. Ethylacetat gibt man unter starkem Rühren innerhalb von 3 min 2.24 g (11.7 mmol) Benzolselenylchlorid. Nach 2.5 h heftigen Röhrens ist die Reaktion beendet, was sich am langsamem Farbumschlag der Lösung von dunkelrot nach gelb gut erkennen lässt. Man versetzt nun mit 30 ml Wasser und schüttelt danach die organische Phase noch mehrfach mit 10-ml-Portionen einer gesätt. wäßrigen Kochsalzlösung bis zur neutralen Reaktion (ca. 5—7 mal). Die gesamte wäßrige Phase wird mit 50 ml Ethylacetat nochmals ausgeschüttelt und danach die letztere wie oben neutral gewaschen. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) wird i. Vak. eingeengt und das erhaltene gelbe Öl durch SC an wenig Kieselgel mit PE/EA (9:1) von entstandenen Diphenyldiselenid abgetrennt. Danach wird

das schwach gelbe Öl an einer Kieselgelsäule (250 g Kieselgel) mit PE/EA (4:1) chromatographiert. Die Verbindung mit dem größeren R_F -Wert ist nach der getroffenen Zuordnung (3SR,5SR)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-7-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (**17a**), während das isomere Selenid **17b** einen um 0.1 kleineren R_F -Wert (EA/PE = 1:1) besitzt; das Edukt **16a**, das keine Absorption im UV zeigt, konnte auf der DC-Platte leicht durch Besprühen mit DNP erkannt werden (kleinstter R_F -Wert). Nach Zugabe von Methanol konnte **17b** in kristalliner Form erhalten werden.

(3SR,5SR)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-7-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (17a): Gelbliches Öl, Ausb. 1.45 g (33%). – IR (Film): 3070 (C=C–H), 2995, 2945, 2905, 2880 (CH), 1791 (O=C–O), 1755 (CO₂Et), 1720 (C=O), 1580, 1480, 1440, 1375, 1300, 1210, 1138, 1060, 1030, 1022, 1001, 955, 935, 915, 855, 739, 690 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ε) = 215 (4.1), 237 (3.9), 273 nm (3.6). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5 (m, 2H, Aromaten-H), 7.3 (m, 3H, Aromaten-H), 4.50 (m, 1H, 7-H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.7 (m, 2H, ROCH₂), 3–1.8 (m, 6H, 6-, 9- und 10-H), 2.51 (s, 2H, 4-H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.21 (t, J = 7.0 Hz; 3H, ROCH₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 204.6 (C-8). – MS (70 eV, Ionenquellentemp. 160°C, Probenverdampfungstemp. 70°C): m/e = 440 (M⁺, 10%), 367 (M – CO₂Et, 5), 238 (M – [C₆H₆Se + CO₂], 16), 213 (M – [C₈H₇Se + CO₂], 72), 209 (M – [CO₂Et + C₆H₆Se], 28), 195 (M – [C₈H₇Se + CO₂ + H₂O], 30).

C ₂₀ H ₂₄ O ₆ Se (439.4)	Ber. C 54.67 H 5.51 OC ₂ H ₅ 20.51
17a	Gef. C 54.50 H 5.40 OC ₂ H ₅ 20.61
17b	Gef. C 54.92 H 5.70 OC ₂ H ₅ 20.28

(3RS,5SR)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-7-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (17b): Schmp. 104–105°C (aus Methanol), Ausb. 1.32 g (30%). – IR (KBr): 3060 (C=C–H), 2990, 2942, 2910 (C–H), 1790 (O=C–O), 1752 (CO₂Et), 1708 (C=O), 1485, 1445, 1375, 1325, 1275, 1238, 1210, 1200, 1145, 1133, 1060, 1015, 933, 745, 695 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ε) = 218 (4.15), 268 nm (3.5). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5 (m, 2H, Aromaten-H), 7.26 (m, 3H, Aromaten-H), 4.57 (m, 1H, 7-H), 4.32 (q, J = 7.4 Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.57 (m, 2H, ROCH₂), 3.1–1.8 (m, 4H, 9- und 10-H), 2.42 (s, 2H, 4-H), 2.33 (m, 2H, 6-H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.04 (t, J = 7.4 Hz; 3H, ROCH₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.5 (C-1), 103.0 (C-3), 45.4 (C-4 od. C-6), 43.3 (C-5), 42.4 (C-6 od. C-4), 47.6 (C-7), 205.3 (C-8), 34.7 (C-9 od. C-10), 36.2 (C-10 od. C-9), 167.0 (CO₂Et), 62.54 (CO₂CH₂), 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 62.0 (ROCH₂), 15.2 (ROCH₂CH₃), 127.7, 134.9, 129.3, 128.1 (aromat. C). – MS (70 eV, Ionenquellentemp. 160°C, Probenverdampfungstemp. 80°C): m/e = 440 (M⁺, 100%), 367 (M – CO₂Et, 46), 238 (M – [C₆H₆Se + CO₂], 16), 211 (M – [C₈H₇Se + CO₂], 73), 181 (M – [CO₂Et + C₆H₆Se + CO], 46).

(3SR,5SR)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethylester (18a): Zur Lösung von 2.2 g (5 mmol) **17a** in 55 ml Ethylacetat tropft man bei 12–14°C unter Kühlung innerhalb von 20 min 1.29 ml (15 mmol) 30proz. wäßriges H₂O₂. Danach röhrt man bei der gleichen Temp. noch 75 min weiter, schüttelt die organische Phase zuerst mit 20 ml kalter, gesättigter Kochsalzlösung, danach mit kalter verd. NaHCO₃-Lösung zur Entfernung der entstandenen Seleninsäure und zuletzt wieder mit gesättigter Kochsalzlösung aus. Nach Trocknen (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein gelbliches Öl, das durch SC an Kieselgel mit PE/EA (5:1) und zunehmenden Mengen an EA (Gradient bis 2:1) gereinigt wird. Nach erneuter Säulenfiltration erhält man ein farbloses Öl, das letzte Lösungsmittelreste hartnäckig festhielt, so daß keine innerhalb von 0.3% übereinstimmenden Analysenwerte erhalten wurden; Ausb. 1.07 g (76%).

IR (Film): 3050 (C=C–H), 2988, 2942, 2906, 2880 (C–H), 1791 (O=C–O), 1758 (CO₂Et), 1688 (C=O), 1630 (C=C), 1448, 1392, 1372, 1300, 1253, 1210, 1128, 1060, 1033, 1008, 975, 960,

932, 855 cm^{-1} . — UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 220$ nm (3.9). — $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 4. — $^{13}\text{C-NMR}$: siehe Tab. 3. — MS: siehe Tab. 9.

(*3RS,5SR*)-*3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethylester* (**18b**): Wie vorstehend in gleicher Ausb. ausgehend von **17b**; farbloses Öl. — IR (Film): 3050 (C=C—H), 2995, 2950, 2910, 2895, 1790 (O=C—O), 1755 (CO₂Et), 1690 (C=O), 1620 (C=C), 1449, 1340, 1322, 1300, 1275, 1248, 1215, 1128, 1081, 1065, 1038, 1020, 978, 932, 860, 818, 786, 749 cm^{-1} . — UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 219$ (3.8), 233 nm (sh, 3.1). — $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 4. — $^{13}\text{C-NMR}$: siehe Tab. 3. — MS: siehe Tab. 9.

Tab. 9. Wichtige Fragment-Ionen in den Massenspektren der Spiroenone **18a** und **b^a**

Bruttoformel	Berechnete Massen ^{b)}	Fragment	rel. Int. 18a 18b	
C ₁₄ H ₁₈ O ₆	282.1103	M ⁺	0.4	1.0
C ₁₃ H ₁₈ O ₅	254.1154	(M - CO) ⁺	1.7	0.7
C ₁₂ H ₁₄ O ₅	238.0841	(M - C ₂ H ₄ O) ⁺	53	44
C ₁₃ H ₁₈ O ₄	238.1205	(M - CO ₂) ⁺		
C ₁₁ H ₁₃ O ₄	209.0814	(M - CO ₂ Et) ⁺	75	53
C ₁₀ H ₁₃ O ₃	181.0865	(M - [CO ₂ Et + CO]) ⁺	21	16
C ₁₀ H ₁₃ O ₂	165.0915	(M - [CO ₂ Et + CO ₂]) ⁺	23	26
C ₈ H ₇ O ₂	135.0446	(M - [CO ₂ Et + CO + EtOH]) ⁺	49	37
C ₇ H ₇ O	107.0497	(M - [CO ₂ Et + CO + CO + EtOH]) ⁺	100	100

^{a)} 70 eV, Ionenquellentemp. 70 °C, Probenverdampfungstemp. von 160–180 °C.

^{b)} Die nach der „peak-matching“-Methode bestimmten exakten Massen weichen von den berechneten Werten bei beiden Isomeren um max. 7 ppm ab.

Literatur

- ¹⁾ Teil der Dissertation von *W. Gramlich*, Univ. Heidelberg 1978.
- ²⁾ *E. Haslam*, The Shikimate Pathway, Butterworths and Co, London 1974.
- ³⁾ *S. Danishefsky, R. K. Singh* und *T. Harayama*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5810 (1977).
- ⁴⁾ *B. D. Davis*, Science **118**, 251 (1953).
- ⁵⁾ *B. D. Davis* in Adv. Enzymol. Relat. Subj. Biochem. **16**, 247 (1955).
- ⁶⁾ *U. Weiss, C. Gilvarg, E. Mingioli* und *B. D. Davis*, Science **119**, 774 (1954).
- ⁷⁾ *H. Plieninger* und *G. Keilich*, Chem. Ber. **91**, 1891 (1958).
- ⁸⁾ *C. Gilvarg* in *W. D. McElroy* und *H. B. Glass*, A Symposium on Amino Acid Metabolism, S. 812, John Hopkins Press, Baltimore 1955.
- ⁹⁾ Übersicht: *P. K. Dudzinski* und *J. F. Morrison*, Prep. Biochem. **6**, 113 (1976).
- ¹⁰⁾ *T. L. Lemke*, Univ. of Kansas, Lawrence; Diss. Abstr. B **27** (6), 1841 (1966) [Chem. Abstr. **67**, 2501w (1967)].
- ¹¹⁾ Übersicht: *H. Plieninger*, Angew. Chem. **74**, 423 (1962); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1**, 367 (1962).
- ¹²⁾ *S. Danishefsky* und *M. Hirama*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 7740 (1977).
- ¹³⁾ *H. Plieninger, L. Arnold, A. v. d. Brück, W. Hoffmann, W. Kaden* und *R. Mündrich*, Chem. Ber. **108**, 159 (1975).
- ¹⁴⁾ *H. Plieninger* und *H. J. Grasshoff*, Chem. Ber. **90**, 1973 (1957).
- ¹⁵⁾ *H. Plieninger* und *G. Keilich*, Chem. Ber. **92**, 2897 (1959).
- ¹⁶⁾ *J. B. Stothers*, Carbon-13 NMR-Spectroscopy, Academic Press, New York 1972.
- ¹⁷⁾ *W. Gramlich*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹⁸⁾ *W. Benz*, Massenspektrometrie Organischer Verbindungen, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1969.
- ¹⁹⁾ *W. J. Richter* und *H. Schwarz*, Angew. Chem. **90**, 449 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 424 (1978).

- ²⁰⁾ *H. Feltkamp und N. C. Franklin*, Angew. Chem. **77**, 798 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 774 (1965).
- ²¹⁾ FMM: Framework Molecular Models, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, USA.
- ²²⁾ *E. J. Corey und J. W. Suggs*, Tetrahedron Lett. **1975**, 2647.
- ²³⁾ *K. B. Sharpless, R. F. Lauer und A. Y. Teranishi*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6137 (1973).
- ²⁴⁾ *H. J. Reich, J. M. Renga und I. L. Reich*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5434 (1975).
- ²⁵⁾ *K. B. Sharpless, K. M. Gordon, R. F. Lauer, D. M. Patrick, S. P. Singer und M. W. Young*, Chem. Scr. **8A**, 9 (1975).
- ²⁶⁾ *D. L. J. Clive*, Tetrahedron **34**, 1049 (1978).
- ²⁷⁾ Tris[2,2-bis(trideuteriomethyl)-1,1,1-trideuterio-6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-3,5-octandionato]-europium(III), Merck (Darmstadt).
- ²⁸⁾ *B. L. Shapiro und M. D. Jonston jr.*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 8185 (1972).
- ²⁹⁾ *P. V. Demarco, T. K. Elzey, R. B. Lewis und E. Wenkerl*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5734 (1970).
- ³⁰⁾ *H. C. Brown und G. P. Garg*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2952 (1961).

[306/78]