

Totalsynthese von Dinatrium-prephenat, II¹⁾

Synthese und sterische Zuordnung von Dinatrium-prephenat

Walter Gramlich²⁾ und Hans Plieninger*

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

Eingegangen am 17. August 1978

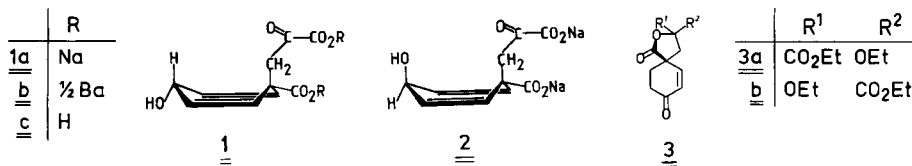
Ausgehend von (3*SR*,5*SR*)- und (3*RS*,5*SR*)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethylester (**3a** und **b**) konnten Dinatrium-prephenat (**1a**) und Dinatrium-epiprephenat (**2**) synthetisiert werden. Über die diastereomeren Enonselenide **4a** und **b** ließ sich das sehr labile Dienon **5** erhalten, das mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) zu den beiden Dienolen **10a** und **b** reduziert wurde. **10a** wurde in Dinatrium-prephenat (**1a**) übergeführt. Durch katalytische Hydrierung von **10a** und **b** und anschließenden ¹H-NMR-Spektrenvergleich mit auf unabhängigen Wege synthetisierten Proben bekannter Konfiguration konnte die sterische Zuordnung von **1** spektroskopisch gesichert werden.

Total Synthesis of Disodium Prephenate, II¹⁾

Synthesis and Stereochemical Assignment of Disodium Prephenate

Starting with ethyl (3*SR*,5*SR*)- and (3*RS*,5*SR*)-3-ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]dec-6-ene-3-carboxylate (**3a** und **b**) disodium prephenate (**1a**) and disodium epiprephenate (**2**) have been synthesized. The very unstable dienone **5** was obtained *via* the enone selenides **4a** and **b**; it was reduced with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) to the dienols **10a** and **b**. The isomer **10a** was transferred to disodium prephenate (**1a**). Furthermore the dienols **10a** and **b** were hydrogenated and the NMR spectra of the saturated alcohols were compared with compounds of well-known stereochemistry. In this way, the configuration of prephenate **1** has now been established without doubt.

Nachdem vorstehend¹⁾ die Synthese der beiden diastereomeren Spiroenone **3a** und **b** beschrieben wurde, wird hier über die Folgestufen zu **1a** berichtet^(3,4).



Synthese des Spirodienons 5

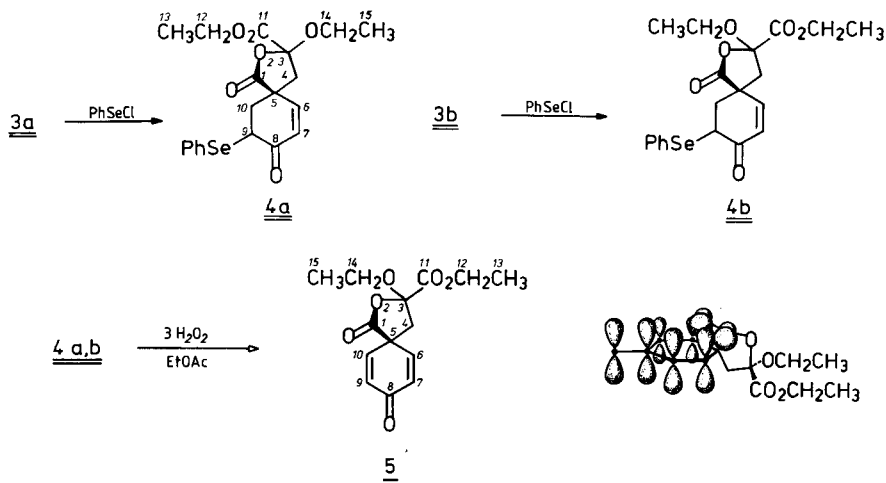
Zur Überführung der Spiroenone **3a** und **b** in das entsprechende Spirodienon **5** boten sich verschiedene Verfahren an.

Am häufigsten benutzt werden Dehydrobromierungen der zuvor bromierten Enone⁶⁾ oder die direkte Dehydrierung mit Selendioxyd (SeO_2)⁷⁾, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ)^{8,9)} und Palladiumchlorid¹⁰⁾.

Während man mit DDQ meist gut zu reinigende, jedoch unvollständig umgesetzte Produkte erhält, ist der Nachteil der SeO_2 -Methode neben der schwierigen Aufarbeitung das Vorhandensein selenorganischer Nebenprodukte, die sich vom Dienon meist nicht mehr vollständig abtrennen lassen. Cook und Waring⁶⁾ kamen bei alkylsubstituierten Dienonen zu gleichen Ergebnissen und benutzten ein von uns schon früher angewandtes Verfahren über das Enolaceta¹¹⁾, das hier jedoch nicht geeignet war.

Modellversuche an zehn verschiedenartig 4,4-disubstituierten 2-Cyclohexen-1-onen zeigten¹²⁾, daß Benzolselenenylchlorid nicht nur zur Einführung der ersten Doppelbindung zum Enonsystem, sondern auch zur Synthese von kreuzkonjugierten Ketonen geeignet war¹³⁾. Nach diesem Prinzip erhielten wir ausgehend von **3a** und **b** durch Umsetzung mit einem geringen Überschuß an Benzolselenenylchlorid die Enonselenide **4a**, **b**. Geringe Mengen an unumgesetztem Edukt **3a** bzw. **3b** konnten säulenchromatographisch an Kieselgel ebenso wie mitentstandenes Diphenyldiselenid abgetrennt werden. Interessanterweise kristallisierte hier, wie im Falle der beiden Ketoselenid-Vorstufen¹⁾, nur das Isomere mit *cis*-ständiger Ester- und Phenylselenogruppierung, aus.

Schema 1



Markante Unterschiede zwischen den beiden Enonseleniden **4a** und **b** treten in ihren ^1H -NMR-Spektren auf (Tab. 1).

Wie bei den entsprechenden Spiroenonen **3a** und **b** zeigen auch hier die Protonen an C-6 eine um 0.35 ppm unterschiedliche chemische Verschiebung. Die Differenz der Dublettzentren nimmt bei beiden Isomeren **4a** und **b** im Vergleich zu den Enonen **3a**, **b** ab, eine Erscheinung, die wir bei allen früher synthetisierten Enonseleniden¹²⁾ feststellten.

Tab. 1. ^1H -NMR-spektroskopische Daten von **4a**, **b** in CDCl_3 , δ -Werte (Multiplizitäten, Kopplungskonstanten in Hz)

	4a	4b
Aryl-H	7.6 (m, 2H) 7.3 (m, 3H)	7.55 (m, 2H) 7.3 (m, 3H)
6-H	6.52 (d, $J = 10.2$)	6.87 (d, $J = 10.1$)
7-H	6.21 (d, $J = 10.2$)	6.18 (d, $J = 10.1$)
9-H	4.63 (m)	4.78 (m)
CO_2CH_2	4.33 (q, $J = 7.2$)	4.30 (q, $J = 7.2$)
ROCH_2	3.62 (q, $J = 7.2$)	3.73 (m)
10-H	2.60 (m)	2.51 (m)
4-H	2.62 (s)	2.60 (s)
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.38 (t, $J = 7.2$)	1.32 (t, $J = 7.2$)
ROCH_2CH_3	1.10 (t, $J = 7.2$)	1.20 (t, $J = 7.2$)

In den ^{13}C -NMR-Spektren von **4a** und **b** findet eine im Vergleich zu den Edukten geringe Hochfeldverschiebung der Carbonylsignale in α -Stellung zur Phenylselenogruppe von 197 nach 193 ppm statt, während das direkt mit der Phenylselenogruppe verbundene C-9 um ca. 10 ppm (nach 43 ppm) entschirmt wird. Überraschend ist indes die im Vergleich zu den Enonen **3** fast gleich große Tieffeldverschiebung auch an C-10 bei beiden Enonseleniden **4a** und **b**. In Tab. 2 ist neben der ^{13}C -chemischen Verschiebung von **4a**, **b** zusätzlich die Verschiebungsdifferenz zu den betreffenden Edukten **3a** bzw. **3b** angegeben, wodurch der Einfluß, den die Phenylselenogruppe ausübt, sehr klar hervortritt.

Tab. 2. ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten der beiden Enonselenide **4a** und **b**, δ -Werte, Meßtemp. 30°C ($\Delta = \delta[3] - \delta[4]^a$)

C-Atom	4a	(Δ)	4b	(Δ)	C-Atom	4a	(Δ)	4b	(Δ)
1	174.2	(1.2)	174.8	(0.4)	10	40.2	(-7.5)	39.1	(-6.8)
3	103.4	(—)	103.4	(—)	11	166.7	(0.1)	166.4	(0.4)
4	46.0	(-0.4)	45.7	(-0.5)	12	62.8	(-0.1)	62.7	(—)
5	47.0	(-1.4)	46.4	(-1.2)	13	14.1	(—)	14.1	(—)
6	146.5	(0.8)	146.2	(1.3)	14	62.4	(-0.1)	62.3	(—)
7	130.9	(0.6)	129.3	(1.2)	15	15.2	(0.1)	15.3	(—)
8	194.0	(3.0)	193.4	(3.4)	C_6H_5^b	128.4	129.3	127.6	128.3
9	43.8	(-10.1)	43.6	(-9.9)		130.9	135.2	129.3	134.8

^{a)} ^{13}C -NMR-Daten von **3a** und **b** siehe vorstehende Mitteil.¹¹⁾

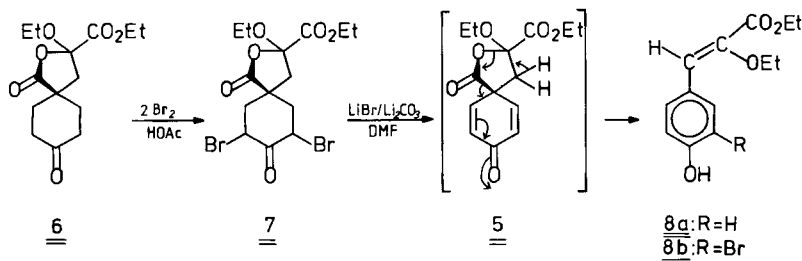
^{b)} Aromaten-Signale wurden nicht zugeordnet.

Bei Temperaturen von $5 - 10^\circ\text{C}$ lassen sich die beiden Enonselenide **4a** und **b** mit einem Überschuß an H_2O_2 ins Spirodienon **5** überführen, das sich gegenüber Spuren von Säuren¹⁴⁾ oder Alkali¹³⁾ noch labiler als die in der Literatur beschriebenen oder von uns untersuchten 2,5-Cyclohexadien-1-one zeigte¹⁵⁾.

Frühere Versuche, das Dienon **5** durch Dehydrobromierung von **7** mit $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}$ in DMF auf dem in Schema 2 skizzierten Reaktionsweg darzustellen, scheiterten, da unter den angewandten Reaktionsbedingungen das *in situ* entstandene **5** unter gleichzeitiger Decarboxylierung irreversibel

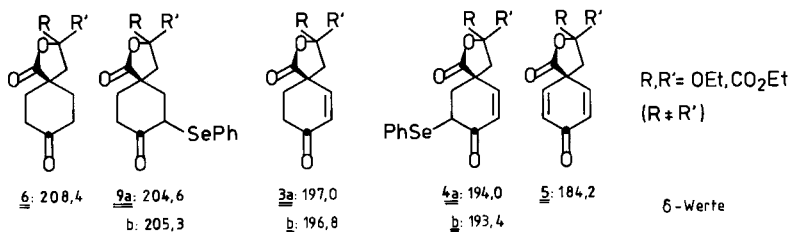
in das Phenol **8a** überging. **8b** entstand in Spuren durch geringe Verunreinigungen des Edukts **7** mit dreifach bromiertem Keton **6**; diese konnten massenspektrometrisch zuvor zwar nachgewiesen, jedoch chromatographisch nicht abgetrennt werden.

Schema 2



Die ^{13}C -chemische Verschiebung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms (C-8) stellt die beste Sonde der gesamten Reaktionsfolge, ausgehend vom gesättigten Keton **6** bis zum Dienon **5** dar, wie aus Schema 3 hervorgeht.

Schema 3



Chemische und spektroskopische Eigenschaften von **5**

Die Reinigung des Dienons **5** gestaltete sich sehr schwierig, da es sich auch schon bei kurzer Verweildauer auf der Kieselgel-Säule zu Dihydroisocumarinen umlagerte. Der Versuch, die Kinetik dieser Dienon-Phenol-Umlagerung bei ^1H -NMR-spektroskopisch in Trifluoressigsäure zu bestimmen mißlang, da sich **5** bereits beim Lösen augenblicklich umlagerte; bei weniger labilen Dienonen ließ sich die Kinetik dieser Umlagerungen dagegen gut verfolgen^{9,16)}.

Durch dreimalige schnelle Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether (60–70°C) ließ sich **5** von geringen Mengen an Diphenyldiselenid abtrennen und reinigen. Das erhaltene farblose Öl kristallisierte erst nach einigen Wochen bei 5°C aus.

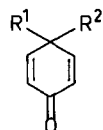
Die räumliche Abschirmung der Lactongruppe durch die beiden π -Systeme führt bei **5** zu einem für 5-Ring-Lactone unerwartet niedrigen δ_{CO} -Wert im ^{13}C -NMR-Spektrum, wie aus Tab. 3 und besonders aus der Orbitalformel (Schema 1) deutlich hervorgeht.

Tab. 3. ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten des Dienons **5**, δ -Werte, in CDCl_3 , Konzentration ca. 0.7 M

C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
170.6	103.7	43.4	50.5	144.8 ^{a)}	130.8 ^{b)}	184.2
C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15
132.1 ^{b)}	144.4 ^{a)}	166.3	62.8	14.1	63.0	15.3

a, b) Signalzuordnungen vertauschbar.

Das dem Dienonsystem benachbarte Chiralitätszentrum an C-3 bedingt eine Nicht-äquivalenz der Resonanzen aller vier Dienon-C-Atome. Diagnostisch für das 2,5-Cyclohexadien-1-on-System ist nach Literaturdaten¹⁷⁾ und eigenen Arbeiten²⁾ ein δ_{CO} -Wert von 185 ± 1 , wie aus den von uns vermessenen und in Tab. 4 aufgeführten ^{13}C -Daten verschiedener 4,4-disubstituierter Dienone klar hervorgeht.

Tab. 4. ^{13}C -Chemische Verschiebungen des Carbonyl-Kohlenstoffatoms verschiedenartig 4,4-disubstituierter Dienone (δ -Werte, in CDCl_3)

R ¹	Me	Me	Me	Ph	Me	Et	Ph	CH ₂ CO ₂ Et
R ²	Me	Prop.	Ph	Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et
δ_{CO}	185.8	186.1	185.6	185.4	184.7	185.1	184.6	184.6

Die intensive K-Bande des Dienonchromophors erscheint im *UV-Spektrum* (in Methanol) aufgrund der elektronenziehenden Lactongruppierung mit 229 nm ($\lg \epsilon = 3.9$) etwas kurzweilig. Im *IR-Spektrum* unterstreichen intensive Banden bei 1782 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1747 (CO_2Et), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1628 ($\text{C}=\text{C}$) und 1605 cm^{-1} die Konstitution. Die räumliche Nähe des zentrochiralen C-Atoms-3 führt im ^1H -NMR-Spektrum zu einer Nichtäquivalenz der chemischen Verschiebung aller vier vinylichen Protonen, wobei die Differenz zwischen den beiden zur Carbonylgruppe α -ständigen Protonen jedoch nur 0.06 ppm beträgt. Auch Messungen in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, $[\text{D}_4]\text{Methanol}$, $[\text{D}_3]\text{Acetonitril}$ und $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ ergaben diese Nichtäquivalenz und nicht den bekannten AA'BB'-Spektrontyp¹⁸⁾. Einen überraschend großen Lösungsmittelleffekt zeigt ein β -ständiges Dienon-Proton (10-H) in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ mit einer Hochfeldverschiebung gegenüber CDCl_3 von $\Delta = 0.90\text{ ppm}$ (siehe Exp. Teil).

Das zentrochirale C-3 verursacht in gleicher Weise eine Diastereotopie der Protonen an C-4 ($J = 13.8\text{ Hz}$) sowie der beiden Methylenprotonen der Ethoxygruppe (C-14), die als Multipllett erscheinen. **5** zeigt die für Cyclohexadienon-Systeme typischen 3J -Kopplungskonstanten der vinylichen Protonen von 10.2 Hz sowie 4J -Kopplungskonstanten von 2.8 Hz ($J_{6,10}$) und 1.7 Hz ($J_{7,9}$)¹⁹⁾.

Das nach dem üblichen Verfahren der Elektronenstoß-Ionisierung aufgenommene *Massenspektrum* (EI-MS) ergab infolge der thermischen Labilität von **5** keinen Mole-

külpeak ($m/e = 280$). In Tab. 5 sind die relevanten Fragment-Ionen von **5**, deren elementare Zusammensetzung durch Hochauflösung gesichert wurde, angegeben.

Tab. 5. EI-Massenspektrum des Dienons **5**^{a)}

Elementare Zusammen- setzung	Masse	rel. Int. (%)	Fragment
$C_{19}H_{16}O_4$	Ber. 236.1049 Gef. 236.1048	42.1	$(M - CO_2)^+$
$C_{11}H_{11}O_4$	Ber. 207.0657 Gef. 207.0651	52.2	$(M - CO_2Et)^+$
$C_{10}H_{11}O_3$	Ber. 179.0708 Gef. 179.0716	20.1	$(M - [CO_2Et + CO])^+$
$C_8H_7O_2$	Ber. 135.0446 Gef. 135.0440	33.5	$(M - [CO_2Et + CO + OC_2H_4])^+$
$C_8H_6O_2$	Ber. 134.0368 Gef. 134.0365	47.1	$(M - [CO_2Et + CO + OEt])^+$
C_7H_7O	Ber. 107.0497 Gef. 107.0491	100	$(M - [CO_2Et + 2CO + OC_2H_4])^+$

a) 70 eV, Ionenquellentemp. 80 °C, Probenverdampfungstemp. 20 °C.

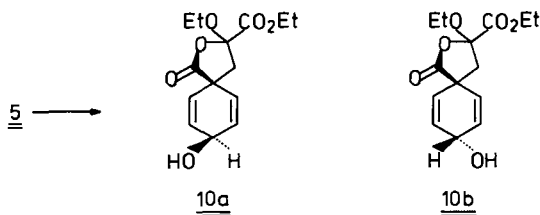
Da im EI-Massenspektrum kein Molekülpeak auftrat, versuchten wir mittels der Chemischen Ionisationsmethode (CI-MS)²⁰⁾ einen intensiven Quasi-Molekülpeak MH^+ zu erhalten. Wir erprobten Methan und Isobutan als Reagenzgas und konnten mit dem letzteren einen Quasi-Molekülpeak von 45% rel. Intensität erhalten, während der Basispeak ($m/e = 237$) durch Decarboxylierung vom Quasi-Molekülpeak aus zustande kam.

Reduktion des Spirodienons **5**

Das Problem der vorletzten Stufe der Totalsynthese bestand in der selektiven 1,2-Reduktion des Dienon- zum Dienol-System.

Zwar sind Reduktionen dieser Art mit AlH_3 , Diisobutylaluminiumhydrid und auch $LiAlH_4$ beschrieben²¹⁾, doch sind diese Reagenzien wegen der im Molekül vorhandenen Ester- und Lacton-Gruppen ungeeignet.

Versuche mit zahlreichen Modell-Dienonen und schonenden Reduktionsmitteln wie $NaBH_4$, $Zn(BH_4)_2$, $NaCNBH_3$, $Li(t-BuO)_3AlH$, PMHS/DBATO²²⁾ sowie 9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) wurden durchgeführt, wobei das von Brown²³⁾ zur Reduktion von 2-Cyclohexenonen benutzte 9-BBN die besten Resultate²⁾ ergab.



In THF setzten wir unter Stickstoff das Dienon **5** mit einem Überschuß an 9-BBN um und chromatographierten das Dienolgemisch nach zuvor erfolgter Zersetzung des 9-BBN-Dienol-Komplexes mit Ethanolamin mehrfach an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat und CHCl_3 /Ethanol). Es gelang so, die beiden diastereomeren Dienole **10a** und **b**, die bei der Reduktion im Verhältnis 4:3 entstanden waren [R_F -Wert (CHCl_3 : Ethanol = 9:1): **10a** > **10b**] vollständig zu trennen.

Wir nehmen bei beiden Diastereomeren **10a** und **b** ein Konformerengleichgewicht zwischen den beiden Formen **A** und **B** über eine Form mit planarem Energiemaximum²⁴⁾ an.



Während die IR-Spektren (Film) von **10a** und **b** fast übereinstimmen und intensive Banden bei 3470 (O–H), 1785 (O=C–O) und 1755 cm^{-1} (CO_2Et) zeigen, unterschieden sich ihre ^1H -NMR-Spektren bei 90 MHz zwar auch nur geringfügig, jedoch eindeutig, wie aus Tab. 6 hervorgeht. Die Dienol-Protonen beider Isomeren zeigen große Übereinstimmung mit vor kurzem synthetisierten ähnlichen Verbindungen²⁵⁾.

Tab. 6. ^1H -NMR-spektroskopische Daten der Dienole **10a** und **b** in CDCl_3 bei 20°C, δ -Werte (Multiplizitäten und Kopplungskonstanten in Hz)

Zuordnung	10a	10b
6-H od. 10-H	6.28 (dd, $J = 10.2$; $J = 1.8$) ^{a)}	6.23–5.93 (m, 3 H)
10-H od. 6-H	6.22 (dd, $J = 10.2$; $J = 1.8$)	
7-H od. 9-H	6.02 (dd, $J = 10.2$)	
9-H od. 7-H	5.72 (dd, $J = 10.2$)	5.65 (ddd, $J = 10.2$; $J = 2.9$; $J = 1.8$)
8-H	4.35 (br. m)	4.73 (br. m)
RCO_2CH_2	4.34 (q, $J = 7.5$)	4.33 (q, $J = 7.2$)
ROCH_2	3.76 (m)	3.80 (m)
4-H	2.55 (s)	2.57 (s)
O–H	1.80 (br. s)	1.84 (br. s)
$\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.39 (t, $J = 7.5$)	1.38 (t, $J = 7.2$)
ROCH_2CH_3	1.31 (t, $J = 7.5$)	1.30 (t, $J = 7.2$)

^{a)} Eine geringe Verbreiterung der Signale führen wir auf das Gleichgewicht der beiden Dienol-Formen zurück.

Die massenspektrometrische Untersuchung der beiden Dienole ergab aufgrund der leichten Zersetzlichkeit keine befriedigenden Resultate.

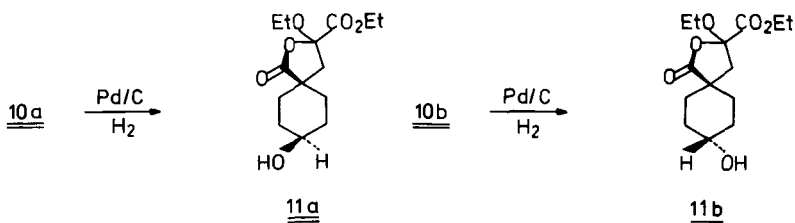
Konfigurationsbestimmung der Spirodienole **10a** und **b**

Eine Konfigurationsbestimmung von natürlichem Prephenat **1** sowie von Epiprephenat **2** kann über die Konfiguration der unmittelbaren Vorstufen, der beiden Dienole

10a und **b**, erreicht werden. Diese eindeutige Konfigurationsbestimmung läßt sich aufgrund unseres eingeschlagenen Syntheseweges sehr leicht durchführen.

Durch katalytische Hydrierung des Dienols **10a** mit Pd/C in Ethylacetat läßt sich der gesättigte Spiroalkohol **11a** quantitativ erhalten, dessen Konfiguration bekannt ist¹⁾.

In gleicher Weise führt die katalytische Hydrierung von **10b** zum Spiroalkohol **11b**, dessen Konfiguration gleichfalls bewiesen worden ist¹⁾.



Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren der beiden Alkohole **11a** und **b** ähneln einander zwar sehr, zeigen jedoch eindeutige Unterschiede an 8-H im ¹H-NMR- und an C-8 im ¹³C-NMR-Spektrum (Tab. 7).

Tab. 7. Charakteristische Unterscheidungsmerkmale in den 60-MHz-¹H-NMR- und 20-MHz-¹³C-NMR-Spektren von **11a** und **b**^{a)}

Spektrum	Verb.	Signal	δ	Differenz ^{b)}
¹ H-NMR ^{c)}	11a	8-H	3.80 (s)	0.1 ppm
	11b	8-H	3.70 (s)	
¹³ C-NMR ^{d)}	11a	C-8	66.3	2.3 ppm
	11b	C-8	68.6	

a) δ-Werte, in CDCl₃.

b) Auch im Gemisch läßt sich der Anteil von **11a** und **b** sehr leicht nach Zugabe von 0.3 Äquivv. [D₂₇]Eu(fod)₃²⁶⁾ durch Integration der jetzt noch weiter gespreizten Signale von 8-H bestimmen²⁾.

c) Vollständiges ¹H-NMR-Spektrum von **11a** und **b** siehe frühere Mitteilung¹⁾.

d) Vollständiges ¹³C-NMR-Spektrum von **11a** und **b** siehe I. Mitteilung¹⁾.

Auf diese Weise konnte die zuvor angegebene Konfiguration von **10a** und **b**, die allein aus den ¹H-NMR-Spektren nicht getroffen werden kann, jetzt eindeutig gesichert werden²⁷⁾.

Synthese und sterische Zuordnung von Dinatrium-prephenat (**1a**) und Dinatrium-epiprephenat (**2**)

Die letzte Stufe, die alkalische Öffnung des Lactonringes mit gleichzeitiger Esterhydrolyse mußte unter sehr schonenden Bedingungen durchgeführt werden, da Prephensäure im alkalischen Medium zwar weit weniger labil als im sauren ist³⁾, sich jedoch auch hier unter Hydridverschiebung und Aromatisierung langsam in *p*-Hydroxyphenylmilchsäure umwandelt²⁸⁾.

Für die richtige Wahl der Reaktionsbedingungen waren für uns die kurzen Angaben von *Danishefsky*, die er bei seinen vor kurzem publizierten Methylester-Dienolen angewendet hatte²⁵⁾, von Nutzen, jedoch hydrolysierten wir noch schonender.

Wir setzten 2.24 Äquivalente 0.1 N NaOH mit einer Lösung des Dienols **10a** bzw. **10b** in Methanol 10.5 Stunden bei 18 °C um. Nach Gefriertrocknen wurden die erhaltenen Dinatriumsalze **1a** und **2** in D₂O gelöst und bei 90 MHz sofort vermessen²⁹⁾.

Das ¹H-NMR-Spektrum der aus **10a** hergestellten Probe stimmte mit den Literaturdaten von natürlichem Dinatrium-prephenat (**1a**)^{25,30)} überein.

Im Gegensatz zu den Angaben von *Danishefsky*²⁵⁾ konnten wir durch geringeren Alkaliüberschuß die Signale der beiden Methylenprotonen bei $\delta = 3.17$ vermessen, während diese bei den dort gewählten Bedingungen im stark alkalischen D₂O austauschten.

Ebenso erhielten wir die Signale dieser Methylenprotonen beim isomeren Dinatrium-epiprephenat (**2**) bei $\delta = 3.22$ – ein unbekannter Wert, da natürliches Epiprephenat bisher nicht gefunden wurde.

Neben dem im ¹H-NMR-Spektrum erwarteten Signal für Wasser – Prephenat kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser – tauchte in den ¹H-NMR-Spektren beider diastereomeren Prephenate **1a** und **2** ein kleines Singulett bei 3.40 ppm auf; wir nehmen an, daß es sich hierbei um geringe Mengen an Methanol handelt, die bei der Gefrier-trocknung mit in das Kristallgitter eingebaut worden sind.

Beide Dinatriumsalze **1a** und **2** lagerten beim Versetzen mit 2 N HCl und anschließender Alkalizugabe quantitativ in Phenylpyruvat um (UV: $\lambda_{\max} = 320$ nm), das durch Vergleich mit einer auf unabhängigem Wege hergestellten Probe³¹⁾ identifiziert wurde.

Mit der Totalsynthese von Prephenat **1** und der zuvor eindeutig bestimmten Konfiguration der beiden Dienole **10a** und **b** kann nun auch die Konfiguration von natürlichem Prephenat eindeutig als die mit **1** bezeichnete festgelegt werden. Damit konnte die sterische Zuordnung von Prephenat, die 1961 nur aufgrund von papierchromatographischen Vergleichen³²⁾ der DNP-Derivate von hydriertem Prephenat mit synthetischen Tetrahydroprephenaten getroffen wurde, jetzt ¹H-NMR-spektroskopisch bewiesen und die frühere Zuordnung bestätigt werden.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte, Chemikalien sowie die Reinigung von Lösungsmitteln sind vorstehend¹⁾ beschrieben. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) wurde als 0.5 M-Lösung im Handel bezogen (Aldrich); der Titer wurde vor Reaktionsbeginn nach Lit.-Vorschrift²³⁾ bestimmt.

(3*SR*,5*RS*)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-9-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethyl-ester (**4a**): Zu einer Lösung von 3.16 g (11.21 mmol) **3a** in 110 ml absol. Ethylacetat gibt man unter heftigem Rühren portionsweise innerhalb von 5 min 2.47 g (12.89 mmol, 1.15 Äquivv.) Benzolselenenylchlorid und rührt noch 10 h weiter. Zur Entfernung der entstandenen Salzsäure wird 10mal mit 20-ml-Portionen kalter, gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit wenig Ethylacetat nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein dunkelgelbes Öl, das säulen-chromatographisch an Kieselgel mit PE/EA (3:1) von Diphenyldiselenid und geringen Mengen

an Edukt abgetrennt wurde. Aus dem fast farblosen Öl kristallisieren bei Zugabe von Methanol farblose Prismen aus; Schmp. 87–88°C, Ausb. 3.48 g (71%).

IR (KBr): 3075, 3030 (C=C–H), 2992, 2948, 2908, 2881 (C–H), 1795 (O=C–O), 1748 (CO₂Et), 1683 (C=O), 1625 (C=C), 1580, 1482, 1470, 1440, 1395, 1372, 1327, 1306, 1260, 1221, 1188, 1124, 1075, 1060, 1045, 1033, 1007, 991, 948, 928, 882, 863, 845, 812, 805, 782, 770, 748, 698, 668, 638, 508, 467 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 218 (4.09), 236 (3.90), 266 nm (3.39). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 2. – MS: siehe Tab. 8.

C₂₀H₂₂O₆Se (437.4) Ber. C 54.93 H 5.07 OC₂H₅ 20.61

4a Gef. C 54.88 H 5.07 OC₂H₅ 20.31

4b Gef. C 54.80 H 5.09 OC₂H₅ 20.69

(3*SR*,5*SR*)-3-Ethoxy-1,8-dioxo-9-phenylseleno-2-oxaspiro[4.5]dec-6-en-3-carbonsäure-ethyl-ester (**4b**): Wie vorstehend ausgehend vom isomeren **3b**¹⁾. **4b** konnte auch nach wiederholter SC an Kieselgel nicht in kristalliner Form erhalten werden; schwach gelbliches Öl, Ausb. 3.1 g (64%).

IR (Film): 3070, 3058 (C=C–H), 2985, 2938, 2901, 2872 (C–H), 1786 (O=C–O), 1755 (CO₂Et), 1696 (C=O), 1659 (C=C), 1630 (C=C), 1578, 1477, 1439, 1370, 1297, 1215, 1125, 1093, 1060, 1023, 1000, 956, 858, 742, 690 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 220 (4.05), 276 nm (sh, 3.35). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1. – ¹³C-NMR: siehe Tab. 2. – MS: siehe Tab. 8.

Tab. 8. Wichtige Fragment-Ionen in den Massenspektren von **4a** und **b**^{a)}

Masse	rel. Intensität (%) 4a	rel. Intensität (%) 4b	Fragment
438	11.3	58.0	M ⁺
365	4.0	17.0	(M – CO ₂ Et) ⁺
294	3.3	22.1	(M – [CO ₂ Et + CO + C ₂ H ₃]) ⁺
263	4.0	21.0	(M – [CO ₂ Et + 2CO + EtOH]) ⁺
254	5.3	14.0	(M – C ₈ H ₈ Se) ⁺
238	17.3	7.3	(M – [C ₆ H ₄ Se + CO ₂]) ⁺
236	7.3	10.1	(M – [C ₆ H ₆ Se + CO ₂]) ⁺
209	33.3	13.0	(M – [C ₈ H ₈ Se + OEt]) ⁺
208	7.2	18.1	(M – [C ₈ H ₈ Se + EtOH]) ⁺
181	11.3	9.2	(M – [C ₈ H ₈ Se + CO ₂ Et]) ⁺
158	24.0	31.1	C ₆ H ₆ Se
135	24.6	22.0	(M – [C ₈ H ₈ Se + CO ₂ Et + EtOH]) ⁺
134	13.1	24.5	(M – [C ₆ H ₆ Se + CO ₂ Et + CO + OEt]) ⁺
107	100	100	C ₇ H ₇ O

^{a)} 70 eV, Ionenquellentemp. 150°C. Probenverdampfungstemp. 70°C.

3-Ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-carbonsäure-ethylester (**5**): Die Lösung von 600 mg (1.37 mmol) **4a** oder **b** in 15 ml Ethylacetat wird bei 5°C unter heftigem Rühren tropfenweise mit 0.36 ml (4.12 mmol, 3.0 Äquiv.) einer 30proz. H₂O₂-Lösung versetzt, wobei die Temp. nicht über 7°C ansteigen sollte. Danach rührt man noch 50 min bei der gleichen Temp. weiter, wäscht 2mal mit je 5 ml eiskalter, verd. NaHCO₃-Lösung, danach mit Wasser und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein gelbes Öl, das durch dreimalige SC an desaktiviertem Kieselgel mit PE/EA (4:1) gereinigt wird. Die reine Chromatographiedauer des Dienons **5** sollte 10 min nicht übersteigen, da ab diesem Zeitpunkt die unter Dienon-Phenol-Umlagerung eintretende Bildung von Dihydroisocumarinen stark zunimmt. Am besten eignete sich die Mitteldruck-SC. Schließlich wurde ein farbloses Öl

erhalten, das erst nach mehreren Wochen bei 5°C kristallisierte, Schmp. 34–36°C, Ausb. 118.9 mg (31%).

IR (KBr): 3040 (C=C–H), 2970, 2920, 2890 (C–H), 1782 (O=C–O), 1747 (CO₂Et), 1662 (C=O), 1628 (C=C), 1605, 1465, 1445, 1402, 1370, 1298, 1255, 1220, 1197, 1180, 1121, 1090, 1058, 1022, 960, 875, 860 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 229 nm (3.9). – EI-MS: siehe Tab. 5. – CI-MS (Isobutan als Reagenzgas mit 0.5 Torr, Ionenquellentemp. 110°C, Proben temp. 80°C, Emissionsstrom 1 μ A): m/e = 281 (MH⁺, 45%), 253 (MH – CO, 28), 237 (MH – CO₂, 100).

C₁₄H₁₆O₆ (280.3) Ber. C 60.00 H 5.75 Gef. C 59.80 H 6.02

Tab. 9. ¹H-NMR-spektroskopische Daten des Dienons **5**, δ -Werte, in CDCl₃, [D₆]Aceton und [D₆]Benzol (Multiplizitäten, Kopplungskonstanten in Hz)

	CDCl ₃	[D ₆]Aceton	[D ₆]Benzol	$\Delta(\delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6})$
6-H	7.08 (dd, $J = 10.2$; $J = 2.8$)	7.52 (dd)	6.64 (dd)	0.44
10-H	6.74 (dd, $J = 10.2$; $J = 2.8$)	7.06 (dd)	5.84 (dd)	0.90
7- od. 9-H	6.48 (dd, $J = 10.2$; $J = 1.7$)	6.42 (dd)	6.23 (dd)	0.25
9- od. 7-H	6.42 (dd, $J = 10.2$; $J = 1.7$)	6.37 (dd)	6.17 (dd)	0.25
CO ₂ CH ₂	4.38 (q, $J = 7.2$; 2H)	4.38 (q)	3.90 (q)	0.48
ROCH ₂	3.84 (m)	3.80 (m)	3.53 (q)	0.31
4-H	2.75 (δ_{AB} , $J = 13.8$)	2.95 (s)	2.13 (s)	0.62
CO ₂ CH ₂ CH ₃	1.40 (t, $J = 7.2$)	1.32 (t)	0.94 (t)	0.46
ROCH ₂ CH ₃	1.33 (t, $J = 7.2$)	1.25 (t)	0.86 (t)	0.47

7,9-Dibrom-3-ethoxy-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (**7**): Zu einer Lösung von 500 mg (1.76 mmol) **6**¹⁾ wird in 10 ml Eisessig bei 12°C unter heftigem Rühren eine Lösung von 562 mg (3.52 mmol) Brom in 2 ml Eisessig so getropft, daß die Temp. 15°C nicht übersteigt. Nach einer Induktionsperiode, die durch Zugabe von einem Tropfen HBr/Eisessig stark verkürzt werden kann (Säurekatalyse), findet die anschließende Bromierung fast augenblicklich statt. Man rührt nach beendeter Zugabe noch 10 min weiter, gießt in 50 ml Eiswasser, dem 2 g Na₂CO₃ zugesetzt waren und neutralisiert die Lösung unter Kühlung langsam mit NaHCO₃. Nun wird mit 3mal 50 ml Diethylether ausgeschüttelt, die Etherphase getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das zurückbleibende zähe Öl wird durch eine kurze Säule mit Kieselgel (10 g) mit Diethylether eluiert. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. wird mit 10 ml PE versetzt. Nach 6 Tagen bei 10°C kristallisierte das farblose Öl, Schmp. 100–102°C, Ausb. 358 mg (46%).

IR (KBr): 3460 (Enol-OH), 2985, 2940, 2900, 2875 (C–H), 1775 (O=C–O), 1745 (CO₂Et), 1444, 1395, 1371, 1288, 1278, 1269, 1246, 1215, 1203, 1155, 1150, 1091, 1057, 1031, 975, 933, 894, 855, 657, 592 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.85 (m, 1H, 7- od. 9-H), 4.32 (q, $J = 7.4$ Hz; 2H, CO₂CH₂), 3.72 (m, 1H, 9- od. 7-H), 3.65 (m, 2H, ROCH₂), 2.95–2.1 (m, 4H, 6- und 10-H), 2.4 (s, 2H, 4-H), 1.35 (t, $J = 7.4$ Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz; 3H, ROCH₂CH₃). – MS (70 eV): m/e = 440 (M⁺, 0.5%), 369 (M – CO₂Et, 53.7), 289 (M – [Br + CO₂Et], 10).

C₁₄H₁₈Br₂O₆ (442.1) Ber. C 38.03 H 4.10 Gef. C 37.75 H 3.93

(Z)-2-Ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)propensäure-ethylester (**8a**): 500 mg (1.13 mmol) **7** in 10 ml absol. Dimethylformamid (DMF) werden zu einer Suspension von 580 mg (6.78 mmol) LiBr und 500 mg (6.78 mmol) Li₂CO₃ in 30 ml DMF gegeben. Unter Rühren wird in einer Stickstoff-Atmosphäre auf 150°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr sichtbar ist (70 min). Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether auf 80 ml verdünnt, von den anorganischen

Salzen abgesaugt und das Lösungsmittel i. Hochvak. entfernt. Die zurückbleibende, halbfeste dunkle Masse wird mit einem Gemisch aus 30 ml gesätt. wäßriger Kochsalzlösung und 50 ml EA aufgenommen, die wäßrige Phase noch einmal mit 5 ml EA extrahiert und die organische Phase nach Trocknen (MgSO_4) i. Vak. eingengt. Die Verbindung ergab nach Besprühen auf der DC keine positive DNP-Reaktion mehr. Nach SC an Kieselgel mit EA/PE (1:1) und präparativer DC mit Benzol/Chloroform (10:1) isolierten wir **8a** und **b** im Verhältnis 5:1.

8a: Farbloses Öl, Ausb. 168 mg (62%). — IR (Film): 3395 (O—H), 2995, 2942, 2905 (C—H), 1720 (CO_2Et), 1640 (C=C), 1616, 1592, 1520, 1485, 1450, 1400, 1368, 1350, 1312, 1260, 1210, 1178, 1100, 1040, 1001, 940, 840, 765 cm^{-1} . — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (4.34). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)³³: δ = 7.7 (d, J = 8.8 Hz; 2H, arom. 2- u. 6-H), 6.9 (s, 1H, olefin. H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz; 2H, arom. 3- u. 5-H), 5.95 (br. s, 1H, OH), 4.3 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CO_2CH_2), 3.97 (q, J = 7.0 Hz; 2H, ROCH_2), 1.35 (t, J = 7.2 Hz; 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (t, J = 7.0 Hz; 3H, ROCH_2CH_3). — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 125°C, Probenverdampfungstemp. 20°C): m/e = 236 (M^+ , 57%), 134 ($\text{M} - [\text{CO}_2\text{Et} + \text{Et}]$, 93).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236.3) Ber. C 66.09 H 6.83 Gef. C 66.27 H 7.11

(*Z*)-3-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropensäure-ethylester (**8b**): Farbloses Öl. — IR (Film): 3370 (O—H), 2990, 2940, 2905 (C—H), 1715 (CO_2Et), 1640 (C=C), 1605 (C=C), 1560, 1500, 1480, 1450, 1415, 1401, 1370, 1342, 1291, 1250, 1201, 1175, 1100, 1042, 905, 820, 715, 705, 665 cm^{-1} . — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 287 nm (4.36). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.0 (d, J = 2.1 Hz; 1H, arom. 2-H), 7.61 (dd, J = 8.2, J = 2.1 Hz; 1H, arom. 6-H), 6.98 (m, 1H, arom. 5-H), 6.84 (s, 1H, olefin. H), 5.97 (br. s, 1H, OH), 4.31 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CO_2CH_2), 4.02 (q, J = 7.1 Hz; 2H, ROCH_2), 1.35 (t, J = 7.2 Hz; 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (t, J = 7.1 Hz; 3H, ROCH_2CH_3). — MS (70 eV, Ionenquellentemp. 120°C, Probenverdampfungstemp. 20°C): m/e = 314 (M^+ , 18.6%), 212 ($\text{M} - [\text{CO}_2\text{Et} + \text{Et}]$, 30). — Hochauflösungs-MS:

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_4$ Ber. 314.0154 Gef. 314.0157

3-Ethoxy-8-hydroxy-1-oxo-2-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-carbonsäure-ethylester (**10**): Unter N_2 tropft man bei 0°C zu 325 mg (1.16 mmol) **5** in 1 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) unter Rühren innerhalb von 20 min 8.1 ml (3.48 mmol, 3 Äquiv.) einer 0.43 M Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN), deren Gehalt kurz vor Reaktionsbeginn bestimmt wurde²³). Man rührt danach noch 2.5 h bei 0°C, dann 30 min bei 18°C weiter und zersetzt das überschüssige Reduktionsmittel mit 3 ml Methanol unter Kühlung. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., zuletzt i. Hochvak., löst man die zurückbleibende zähe Masse in 40 ml PE/Ether (3:1)-Gemisch, tropft unter Rühren 0.074 ml (1.19 mmol) Ethanolamin zu und rührt 3 h weiter. Danach filtriert — oder besser zentrifugiert — man vom ausgefallenen Ethanolamin-Addukt des 9-BBN ab, behandelt den Rückstand noch mit 3mal 20-ml-Portionen PE/Ether (2:1) und vereinigt die gesamten Extrakte. Das nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. zurückbleibende gelbe zähe Öl wird säulenchromatographisch zunächst an Kieselgel mit Benzol/Methanol (10:1), danach erneut mit EA/PE und letztlich mit Chloroform/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert. Die beiden Diastereomeren [R_F -Werte ($\text{CHCl}_3/\text{Ethanol}$ 9:1): **10a** = 0.64; **10b**: 0.56] konnten auf diese Weise getrennt werden.

3-Ethoxy-8c-hydroxy-1r-oxo-2-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-carbonsäure-ethylester (**10a**): Leicht gelbliches Öl, Ausb. 79.2 mg (24%). — IR (Film): 3480 (O—H), 3048 (C=C—H), 2980, 2937, 2903, 2875 (C—H), 1784 (O=C—O), 1753 (CO_2Et), 1605 (C=C), 1478, 1470, 1448, 1415, 1390, 1372, 1298, 1220, 1204, 1108, 1096, 1068, 1038, 964, 920, 887, 870, 841, 778, 737 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 6.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (282.3) Ber. C 59.57 H 6.43

10a Gef. C 59.34 H 6.36

10b Gef. C 59.31 H 6.31

3-Ethoxy-8*t*-hydroxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-carbonsäure-ethylester (10b): Farbloses Öl, Ausb. 92.4 mg (28%). — IR (Film): 3470 (O—H), 3042 (C=C—H), 2981, 2938, 2904, 2875 (C—H), 1785 (O=C—O), 1754 (CO₂Et), 1447, 1391, 1371, 1300, 1223, 1206, 1142, 1112, 1095, 1067, 1038, 962, 920, 888, 861, 779, 734 cm⁻¹. — ¹H-NMR: siehe Tab. 6.

3-Ethoxy-8*c*-hydroxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (11a): 28.2 mg (0.1 mmol) **10a** werden in 20 ml absol. Ethylacetat mit 15 mg 10proz. Pd/C bei Raumtemp. hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen der Lösung i. Vak. hinterbleibt ein farbloses Öl, dessen IR- und NMR-Spektren mit denen einer authentischen Vergleichsprobe¹⁾ übereinstimmen, Ausb. 28.0 mg (97%).

3-Ethoxy-8*t*-hydroxy-1*r*-oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure-ethylester (11b): Wie vorstehend erhält man, ausgehend von **10b**, den gesättigten Alkohol **11b**¹⁾ in gleich hoher Ausb.; die Konfiguration der Vergleichsprobe wurde früher¹⁾ bewiesen.

Dinatrium-prephenat (1a)³⁶⁾: Zur Lösung von 11.4 mg (0.04 mmol) **10a** in 2.5 ml Methanol tropft man langsam bei 0°C (Eisbad) unter heftigem Rühren 0.9 ml (2.24 Äquivv.) 0.1 N NaOH, läßt anschließend innerhalb von 10.5 h auf 18°C erwärmen und entfernt das Lösungsmittelgemisch Methanol/Wasser durch Gefriertrocknung. Nach 12 h nimmt man den ganz schwach gelblich gefärbten Rückstand mit D₂O auf, dem zuvor ein wasserlöslicher Standard²⁹⁾ zugesetzt wurde. Die Lösung wurde sofort bei 90 MHz vermessen. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den bekannten Literaturdaten^{25,30)} des Naturproduktes überein.

Dinatrium-epiprephenat (2): In genau gleicher Weise wie vorstehend, ergibt **10b** bei der Spaltung mit Natronlauge Dinatrium-epiprephenat, das durch die Literaturdaten²⁵⁾ identifiziert wurde.

Literatur

- ¹⁾ I. Mitteil.: W. Gramlich und H. Plieninger, Chem. Ber. **112**, 1550 (1979), vorstehend.
- ²⁾ W. Gramlich, Teil der Dissertation, Univ. Heidelberg 1978.
- ³⁾ Übersicht über Prephensäure: H. Plieninger, Angew. Chem. **74**, 423 (1962); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1**, 367 (1962).
- ⁴⁾ Von den beiden konformen Formen von Prephenat wurde hier nur die nach MO-Berechnungen⁵⁾ stabilere Form angegeben (vgl. Mitteil. I¹⁾).
- ⁵⁾ P. R. Andrews, G. D. Smith und I. G. Young, Biochemistry **12**, 3492 (1973).
- ⁶⁾ K. L. Cook und A. J. Waring, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 529.
- ⁷⁾ H. Alper und J. T. Edward, J. Organomet. Chem. **16**, 342 (1969).
- ⁸⁾ V. P. Vitullo, J. Org. Chem. **35**, 3976 (1970).
- ⁹⁾ J. N. Marx, J. C. Argyle und L. R. Norman, J. Am. Chem. Soc. **96**, 2121 (1974).
- ¹⁰⁾ B. Bierling, K. Kirschke und H. Oberender, J. Prakt. Chem. **314**, 170 (1972).
- ¹¹⁾ H. Plieninger, G. Ege, H. J. Grasshoff, G. Keilich und W. Hoffmann, Chem. Ber. **94**, 2115 (1961).
- ¹²⁾ H. Plieninger und W. Gramlich, Chem. Ber. **111**, 1944 (1978).
- ¹³⁾ Für eine weitere vor kurzem ausgearbeitete, schonende Synthesemethode für 2,5-Cyclohexadien-1-one über einen Diels-Alder-Weg siehe S. Danishefsky, C. F. Yan und P. M. McCurry, J. Org. Chem. **42**, 1819 (1977).
- ¹⁴⁾ J. N. Marx und E. J. Bomback, Tetrahedron Lett. **1977**, 2391.
- ¹⁵⁾ Vorläufige Kurzmitteilung: W. Gramlich und H. Plieninger, Tetrahedron Lett. **1978**, 475.
- ¹⁶⁾ G. Farges und A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta **49**, 552 (1966).
- ¹⁷⁾ R. Hollenstein und W. v. Philipsborn, Helv. Chim. Acta **55**, 2030 (1972).
- ¹⁸⁾ W. Regel und W. v. Philipsborn, Helv. Chim. Acta **52**, 1354 (1969).
- ¹⁹⁾ A. J. Waring in Adv. Alicyclic Chem. **1**, 12 (1966).
- ²⁰⁾ W. J. Richter und H. Schwarz, Angew. Chem. **90**, 449 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 424 (1978).
- ²¹⁾ C. F. Lane in Aldrichimica Acta **9**, 31 (1976).
- ²²⁾ PMHS: Poly(methylhydrogensiloxan); DBATO: Tetrabutylidiacetoxazinnoxid (Merck).
- ²³⁾ S. Krishnamurthy und H. C. Brown, J. Org. Chem. **42**, 1197 (1977).
- ²⁴⁾ M. C. Grossel und M. J. Perkins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1975**, 1544.
- ²⁵⁾ S. Danishefsky und M. Hiram, J. Am. Chem. Soc. **99**, 7740 (1977).

- ²⁶⁾ [D₂₇]Eu(fod)₃: Tris[2,2-bis(trideuteriomethyl)-1,1,1-trideuterio-6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-3,5-octandionato]europium(III), Merck (Darmstadt).
- ²⁷⁾ S. Danishefsky²⁵⁾ konnte die Konfiguration seiner beiden isomeren Dienole nur vermuten.
- ²⁸⁾ C. Gilbarg in W. D. McElroy und H. B. Glass, A Symposium on Amino Acid Metabolism, S. 812, John Hopkins Press, Baltimore 1955.
- ²⁹⁾ Als wasserlöslicher Standard diente Natrium-3-(trimethylsilyl)propionat (Aldrich). Die angegebenen δ -Werte wurden auf die SiMe-Gruppen bezogen.
- ³⁰⁾ P. K. Dudzinski und J. F. Morrison, Prep. Biochem. **6**, 113 (1976).
- ³¹⁾ R. M. Herbst und D. Shemin, Org. Synth., Coll. Vol. II, 519 (1943).
- ³²⁾ H. Plieninger und G. Keilich, Z. Naturforsch., Teil B **16**, 81 (1961).
- ³³⁾ Die angenommene Z-Konfiguration stimmt mit theoretisch ber. Verschiebungen nach Pascual³⁴⁾ und Suhr³⁵⁾ gut überein.
- ³⁴⁾ C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. Chim. Acta **49**, 164 (1966).
- ³⁵⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer, Berlin 1965.
- ³⁶⁾ IUPAC-Name für **1a**: Dinatrium-3-(1*r*-carboxylato-4*c*-hydroxy-2,5-cyclohexadienyl)-2-oxo-propionat.

[307/78]