

**Synthese funktionalisierter, polarer 1,2,4-Trioxane
durch Photooxygenierung von
Allylalkoholen mit Singulett-Sauerstoff $^1\Delta_g\text{-O}_2$
in polymeren Matrizen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lars-Oliver Höinck

aus Köln

Köln 2009

Berichterstatter:

Prof. Dr. A. G. Griesbeck

Prof. Dr. B. Goldfuß

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 10. 2008

meinen Eltern

Danksagung

Ich danke vor allem Herrn Prof. Dr. Axel G. Griesbeck für die Möglichkeit diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen zu können, die gute Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit und die zahlreichen wertvollen Anregungen. Meinem Labor-Kollegen Herrn Elmar Zimmermann danke ich für eine gute Arbeitsatmosphäre im Labor und auch für das eine oder andere erheiternde Gespräch. Frau Angela Raabe danke für die aufmunternden und anspornenden Worte in der Situation des „Abgabe-Stresses“. Auch allen anderen Mitarbeitern des Arbeitskreises sei für die gute und meistens heitere Stimmung gedankt.

Dank gilt auch meinen Praktikanten, insbesondere Frau Anna Elissevitch, die mir in der experimentellen Endphase der Arbeit eine große Hilfe war.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Jörg Neudörfl für sein großes Engagement bei der Durchführung zahlreicher Röntgenstrukturanalysen, Herrn Christoph Schmitz für die schnelle Durchführung von Elementaranalysen sowie allen anderen Mitarbeitern der analytischen, spektroskopischen und technischen Abteilungen.

Herrn Thomas Sachert danke ich sehr für die Korrektur dieser Arbeit in letzter Minute.

Liste der Publikationen und Präsentationen

Publikationen:

1. "Novel spiro-anellated 1,2,4-trioxanes with high *in-vitro* antimalarial activities" Axel G. Griesbeck, Tamer T. El-Idreesy, Lars-Oliver Höinck, Johann Lex, Reto Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 595-597.
2. "A family of new 1,2,4-trioxanes by photooxygenation of allylic alcohols in sensitizer-doped polymers and secondary reactions" Anna Bartoschek, Tamer T. El-Idreesy, Axel G. Griesbeck, Lars-Oliver Höinck, Johann Lex, Claus Miara, Jörg M. Neudörfl, *Synthesis* **2005**, 2433-2444.
3. "Type II photooxygenation in polymer matrices for the synthesis of new antimalarial peroxides" Axel G. Griesbeck, Anna Bartoschek, Tamer T. El-Idreesy, O. Höinck, Claus Miara, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 251, 41-48.
4. "Synthesis of polar antimalarial 1,2,4-trioxanes from C₅-aldehyde and ipsdienol" Axel G. Griesbeck, Lars-Oliver Höinck, Johann Lex, *Letters Org. Chem.* **2006**, 3, 247-249.
5. "1,2,5,8,9,12-Hexaoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes: Novel Spirofused Bis-Trioxane Peroxides" Tamer T. El-Idreesy, Lars-Oliver Höinck, Johann Lex, Jörg Neudörfl, Dirk Blunk, Axel G. Griesbeck, *Molecules* **2008**, 13, 1743-1758.
6. "Structural Properties of 3-Arylated 1,2,4-Trioxanes derived from 4-Hydroxy-tiglates" Axel G. Griesbeck, Jörg Neudörfl, Lars-Oliver Höinck, *Org. Biomol. Chem.*, in Vorbereitung.

Posterbeiträge:

1. "Synthese polarer antimalariaaktiver 1,2,4-Trioxane", Oliver Höinck und Axel G. Griesbeck, 19. Vortragstagung mit Sonderforum. "Neuere spektroskopische Entwicklungen in der Photochemie" 29.-31. März **2005**.

2. "Synthesis of New Polar Antimalarial 1,2,4-Trioxanes", Oliver Höinck und Axel G. Griesbeck, "Central European Conference on Photochemistry" Bad Hofgastein, Österreich, 5.- 9. März **2006**.

Inhalt

Verwendete Abkürzungen	1
Kurzzusammenfassung	2
Abstract	3
1. Einführung	4
2. Kenntnisstand	7
2.1 Photochemische Reaktionen	7
2.2 Elektronische Zustände von molekularem Sauerstoff	9
2.3 Singulett-Sauerstoff	9
2.3.1 Darstellung von Singulett-Sauerstoff	9
2.3.2 Reaktionen von Singulett-Sauerstoff	11
2.3.3 Löschung von Singulett-Sauerstoff	15
2.4 Malaria	17
2.4.1 Einige Fakten zur Malaria	17
2.4.2 Formen von Malaria	17
2.4.3 Etablierte Pharmaka zur Therapie von Malaria	20
2.5 Synthese von antimalariaaktiven Verbindungen	23
2.5.1 Grundlegende Pharmakörper	23
2.5.2 Aktuelle Synthesestrategien für Peroxide	27
2.5.3 Synthese von Trioxanen	32
2.6 Antitumoraktivität von Artemisinin-Derivaten	35
2.7 Pharmakologischer Wirkmechanismus der Trioxane	36
3. Zielsetzung der Arbeit	40
4. Ergebnisse und Diskussion	41
4.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen	41
4.2 Allgemeines zur Typ II Photooxygenierung von Alkenen und allylischen Alkoholen	45
4.2.1 Typ II Photooxygenierung von Tiglinsäure-Derivaten	46
4.2.2 Typ II Photooxygenierung von rac-4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol) und verwandten Substraten	53
4.2.3 Typ II Photooxygenierung von trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol	59
4.2.4 Weitere Photooxygenierungsexperimente	61
4.3 Synthese von 1,2,4-Trioxanen	65
4.3.1 Aus Tiglinsäure-Derivaten	65
4.3.1.1 Durch Peroxyacetalisierung mit Ketonen	65
4.3.1.2 Durch Peroxyacetalisierung mit Acetalen	80
4.3.1.3 Durch Peroxyacetalisierung mit Aldehyden	80
4.3.2 Aus rac-4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol)	96
4.3.2.1 Durch Peroxyacetalisierung mit Ketonen	96

4.3.2.2 Durch Peroxyacetalisierung mit Aldehyden	99
4.3.3 Aus (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol).....	105
4.3.4 Aus trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol.....	109
4.4 Strukturelle Eigenschaften der 1,2,4-Trioxane	114
4.4.1 Aus NMR-Daten	114
4.4.2 Aus MS-Daten	116
4.4.3 Aus Röntgen-Daten	117
4.5 Antimalariaaktivität einiger synthetisierter 1,2,4-Trioxane.....	122
4.6 Untersuchungen an einer Polymermatrix mit kovalent gebundenem $^1\text{O}_2$ -Sensibilisatorfarbstoff	125
5. Zusammenfassung	129
6. Ausblick	132
7. Experimenteller Teil	133
7.1 Allgemeine Hinweise.....	133
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	136
7.3 Synthese der Ausgangsverbindungen	140
7.4 Photooxygenierungen mit Singulett-Sauerstoff	151
7.5 Synthese der Trioxane	162
7.5.1 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäuremethylester	162
7.5.2 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäureethylester	191
7.5.3 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäure	193
7.5.4 Aus rac-4-Methyl-3-penten-2-ol	196
7.5.5 Aus trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol.....	204
7.5.6 Aus (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol	208
7.6 Synthese der DVB-Protoporphyrin-Polystyrol-Matrix.....	211
8. Anhang	212
9. Literatur.....	218

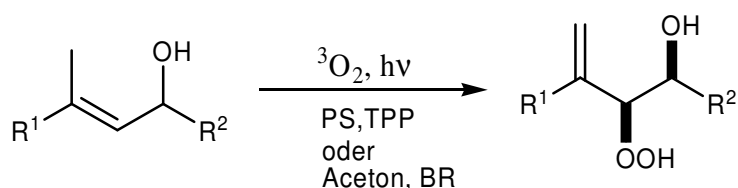
Verwendete Abkürzungen

ATR:	attenuated total reflection
AVV:	Allgemeine Arbeitsvorschrift
BR:	B engal R osa
DVB:	D ivinyl b enzol
d:	Dublett
dd:	Dublett von Dublett
ddd:	Dublett von Dublett von Dublett
eq.:	Äquivalente
HRMS:	H igh R esolution M ass S pectrometry
IR:	I nfrarot
<i>J</i> :	Kopplungskonstante
MS:	M assenspektrometrie
NMR:	N uclear M agnetic R esonance
RT:	Raumtemperatur (20 ± 5 °C)
R_f :	Retentions-Faktor
PS:	P olystyrol (Polystyrene)
PP IX:	P rotoporphyrin IX
p-TosOH:	para-Toluolsulfonsäure
q:	Quartett
rac:	racemische Mischung
s:	Singulett
S_0 :	Singulett-Grundzustand
Sens:	Sensibilisator
SEM:	scanning e lectron m icroscopy
TPP:	T etra p henyl p orphin
T_1 :	Erster angeregter Triplett-Zustand
t:	Triplett
TLC:	thick layer chromatography (Dickschichtchromatographie)

Kurzzusammenfassung

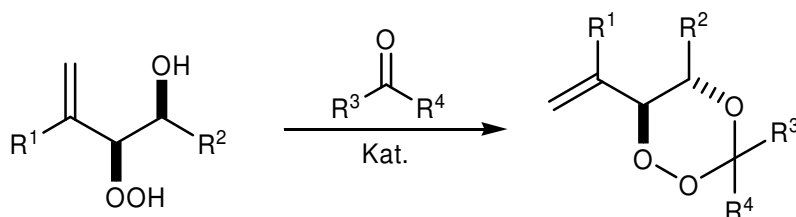
Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reihe von (chiralen) Allylalkoholen und einfach funktionalisierten Alkenen in Lösung (z. T. mit Hilfe einer neuartigen Lösungsmittel/Sensibilisator-Kombination) sowie lösungsmittelfrei (unter Einsatz einer polymeren Trägermatrix) photooxygeniert (Schema 0-1). Im ersten Fall stand die Erschließung neuer, möglichst polarer Substrate für die Typ II Photooxygenierung und nachfolgende Peroxyacetalisierung zu polaren 1,2,4-Trioxanen im Vordergrund.

Im Bereich der Festphasen-Photooxygenierungen wurde insbesondere untersucht, inwieweit eine mehrfache Nutzung von Polymermatrizen möglich ist. Hierzu wurde eine mit DVB quervernetzte Polystyrol-Matrix mit einem kovalent gebundenem Sensibilisator (Protoporphyrin IX) synthetisiert und anhand einiger Substrate hinsichtlich ihrer Wiederverwendbarkeit getestet.



Schema 0-1: Typ II Photooxygenierung verschiedener Allylalkohole in Festphase und in Lösung.

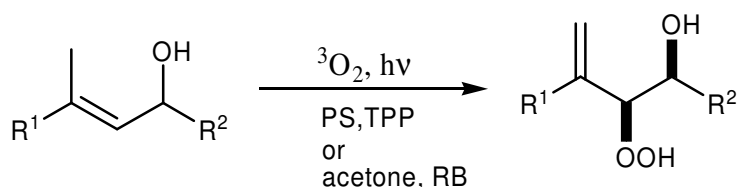
Die aus den Photooxygenierungsexperimenten hervorgegangenen Hydroxyhydroperoxide wurden zur Synthese einer Reihe neuer, funktionalisierter 1,2,4-Trioxane eingesetzt. Die Synthese der Trioxane erfolgte durch Peracetalisierung der Hydroxyhydroperoxide mit funktionalisierten, polaren Aldehyden und Ketonen unter Einsatz von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ oder $p\text{-TosOH}$ als Katalysator (Schema 0-2). Hieraus resultierten sowohl mono-spirocyclische und bis-spirocyclische 1,2,4-Trioxane als auch eine Serie 3-arylierter 1,2,4-Trioxane mit unterschiedlichem Substitutionsmuster.



Schema 0-2: Katalysierte Peracetalisierung von Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen und Aldehyden.

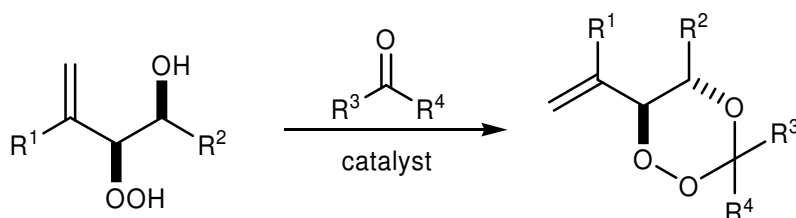
Abstract

In this thesis the photooxygenation of a series of allylic alcohols and simple alkenes was investigated (using a new combination of solvent/sensitizer) in order to make this method accessible for more polar substrates. Subsequent peroxyacetalization of the synthesized peroxide compounds yielded several new polar 1,2,4-trioxanes. Another approach was to develop a reusable solid support. Therefore a covalent bound polymer porphyrin sensitizer system (crosslinked with divinylbenzene) was synthesized. Subsequently, several photooxygenation reactions were performed using this covalent sensitizer polymer matrices (Scheme 0-1).



Scheme 0-1: Typ II photooxygenation of different allylic alcohols in solution and on solid support.

The hydroxy hydroperoxides resulting from the typ II photooxygenation reactions were used for synthesis of a wide variety of new, different functionalized 1,2,4-trioxanes. The synthesis of the trioxanes was performed by peroxyacetalization of the hydroxy hydroperoxides with different polar ketones and aldehydes using $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ or $p\text{-TosOH}$ as catalysts (Scheme 0-2). From this procedure a series of new mono-spirocyclic, bis-spirocyclic and 3-arylated 1,2,4-trioxanes (with different substitution patterns) was obtained.



Scheme 0-2: Catalyzed peracetalization of hydroxy hydroperoxides with different carbonyl compounds.

1. Einführung

Die *1,2,4-Trioxane* stellen eine Verbindungsklasse dar, die zunehmende Bedeutung für die pharmakologische Therapie schwerwiegender Erkrankungen gewinnt. Als wichtigstes Anwendungsgebiet ist hier vor allem die Behandlung von *Malaria* zu nennen. Darüber hinaus wird Verbindungen mit einem Trioxan-Grundkörper eine Antitumor-Wirkung zugeschrieben [1,2].

Die *Malaria tropica* gehört neben HIV und Tuberkulose zu den gefährlichsten Infektionskrankheiten unserer Zeit. Die zunehmende *Resistenzbildung* der verschiedenen Parasitenstämme gegenüber den bisher verwendeten Wirkstoffen (Chinolin-Derivate wie z. B. Chloroquin und möglicherweise auch Artemisinin-Derivate, siehe Abb. 1-1) stellt schon jetzt ein gravierendes Problem dar, das sich in Zukunft voraussichtlich noch weiter verschärfen wird. Es erscheint daher dringend notwendig, im Laufe der nächsten Jahre und Jahrzehnte neuartige antimalaria-wirksame Verbindungen zu synthetisieren und dem Markt als Medikamente zur Verfügung zu stellen.

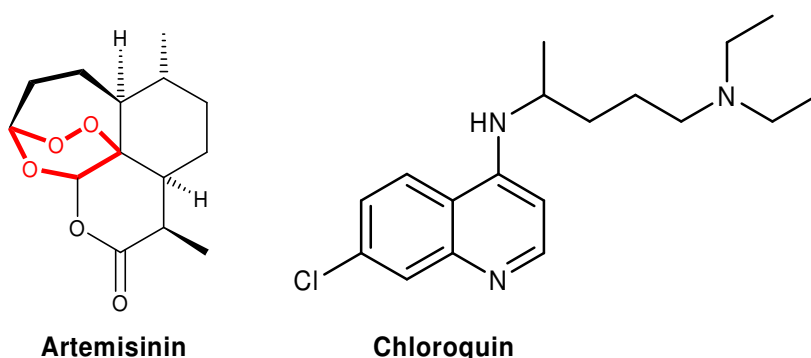
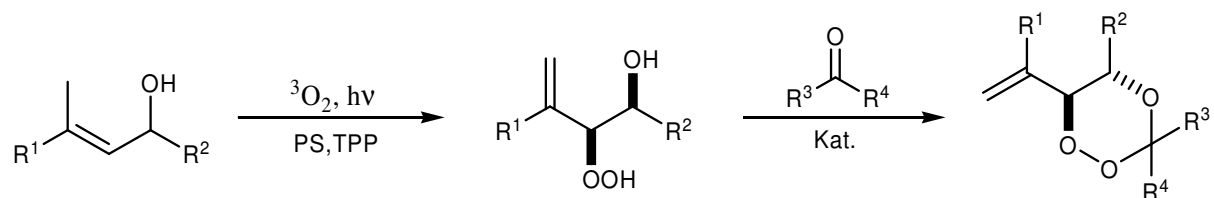


Abb. 1-1: Artemisinin und Chloroquin sind Standardwirkstoffe in der Malariatherapie.

Hierbei soll allerdings die pharmakophore Leitstruktur des Naturstoffes *Artemisinin* weiterhin als Vorbild dienen. Einen wichtigen Ansatzpunkt liefert hier die Synthese einfach gebauter *1,2,4-Trioxane*, die durch Peroxyacetalisierung von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen oder Aldehyden gewonnen werden können. Die hierfür benötigten Hydroxyhydroperoxide sind wiederum über eine Typ II

Photooxygenierung von allylischen Alkoholen unter Einsatz einer Polymermatrix auf elegante Weise zugänglich (siehe Schema 1-1).



Schema 1-1: Synthese einfach gebauter 1,2,4-Trioxane über eine Typ II Photooxygenierung von allylischen Alkoholen als Schlüsselschritt und nachfolgender Peroxyacetalisierung mit einer Carbonyl-Komponente.

Bei vielen, auf diese Weise gewonnenen Verbindungen konnte bereits eine, mit den etablierten Wirkstoffen vergleichbare, Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* im Rahmen von *in-vitro* Untersuchungen nachgewiesen werden.

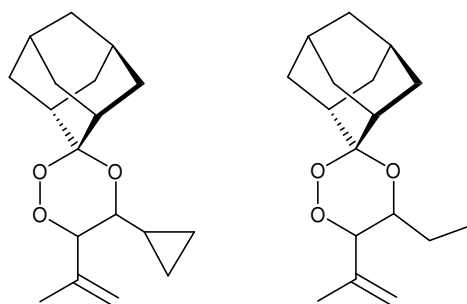


Abb. 1-2: Einfach gebaute, hoch aktive spirocyclische 1,2,4-Trioxane.

Ein grosser Teil dieser bisher synthetisierten "einfachen" Trioxane, beispielsweise aus der Reihe von Griesbeck und El Idreesy [3,4] (siehe Abb. 1-2), haben jedoch den Nachteil, dass sie nur eine geringe *Funktionalisierung* und *Polarität* aufweisen. Diese Verbindungen gelangen daher nur sehr schlecht an ihren vorgesehenen Wirkungsort, d. h. sie besitzen eine unzureichende *Bioverfügbarkeit*. Im Idealfall wären hier also leicht zugängliche wasserlösliche Trioxan-Derivate wünschenswert.

Ein weiteres vielversprechendes Konzept besteht darin, die bisherigen Wirkstoffklassen, insbesondere den (komplex aufgebauten) Naturstoff Artemisinin, mit dem (einfachen) 1,2,4-Trioxanstrukturmotiv in kovalenter Weise zu verknüpfen. Für die Verknüpfung von einfach gebauten 1,2,4-Trioxanen mit Chinolin-Derivaten sind bereits viele Beispiele bekannt (Meunier *et al.*) [5].

Aus Sicht der organisch-präparativen Chemie besteht das grundlegende Problem darin, neue für die Typ II Photooxygenierung geeignete Ausgangssubstrate zu synthetisieren, die von vorneherein die gewünschte Funktionalisierung und Polarität aufweisen. Es hat sich im Zuge der dieser Arbeit zugrunde liegenden präparativen Untersuchungen jedoch gezeigt, dass die Möglichkeiten der Variation des zu photooxygenierenden En-Systems relativ eng begrenzt sind. Dagegen bietet die Variation der Carbonyl-Komponenten offensichtlich weitreichende Möglichkeiten zur Synthese neuer 1,2,4-Trioxane.

2. Kenntnisstand

2.1 Photochemische Reaktionen

Fast alle organischen Moleküle, die eine Elektronenkonfiguration mit abgeschlossener Schale besitzen, liegen in ihrem Grundzustand im Singulett-Zustand S_0 vor, wobei die beiden Elektronen im HOMO (highest occupied molecular orbital) antiparallelen Spin aufweisen. Eine Ausnahme bildet jedoch der molekulare Sauerstoff, bei welchem der elektronische Grundzustand einen Triplett-Zustand darstellt.

Bei den meisten thermischen organisch-chemischen Reaktionen liegen die beteiligten Moleküle im elektronischen Grundzustand vor (S_0). Bei einer photochemischen Reaktion wird hingegen ein Elektron durch Einwirkung elektromagnetischer Strahlung vom HOMO in ein höheres antibindendes Orbital angehoben, wobei die Energie der Strahlung der Energiedifferenz der betreffenden elektronischen Zustände entspricht. Das Molekül wird also aus seinem Grundzustand S_0 in angeregte Singulettzustände S_1, S_2, \dots, S_n überführt.

Die Anhebung eines Elektrons vom HOMO zum LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) also der Übergang von S_0 nach S_1 , stellt eine wichtige Bande im Absorptionsspektrum der meisten organischen Moleküle dar. In der Regel sind die Eigenschaften der ersten angeregten Singulett und Triplett-Zustände entscheidend für die organische Photochemie.

Ein elektronisch angeregter Zustand kann seine Energie auf verschiedenen Wegen wieder abgeben. Eine Möglichkeit der Desaktivierung des angeregten Zustands besteht in Emission eines Photons. In Konkurrenz dazu steht immer die *strahlungslose* Desaktivierung. Darunter versteht man den Übergang von einem Schwingungszustand eines höheren elektronischen Zustands in einen entsprechend hoch angeregten Schwingungszustand eines tieferliegenden elektronischen Zustands mit anschließender Schwingungsrelaxation (internal conversion, IC bzw. vibrational relaxation, VR). Ein strahlungsloser Übergang vom Singulett- in den Triplettzustand

wird als Intersystemwechsel bezeichnet (intersystem crossing, ISC). Für die Desaktivierung durch Strahlung kommen im Wesentlichen zwei Mechanismen in Frage. Zum einen die Fluoreszenz, bei der zunächst durch innere Umwandlung und anschließende Schwingungsrelaxation ein strahlungsloser Übergang in einen tiefergelegenen Singulett-Zustand erfolgt und anschließend unter Emission eines Photons der Grundzustand erreicht wird. Zum anderen die Phosphoreszenz, bei der zunächst ein strahlungsloser Übergang in den Triplett-Zustand stattfindet (intersystem crossing) und dann die Desaktivierung durch Emission eines Photons erfolgt. Das in Abb. 2-1 gezeigte *Jablonski-Diagramm* gibt einen Überblick über alle Möglichkeiten der Desaktivierung von elektronisch angeregten Zuständen.

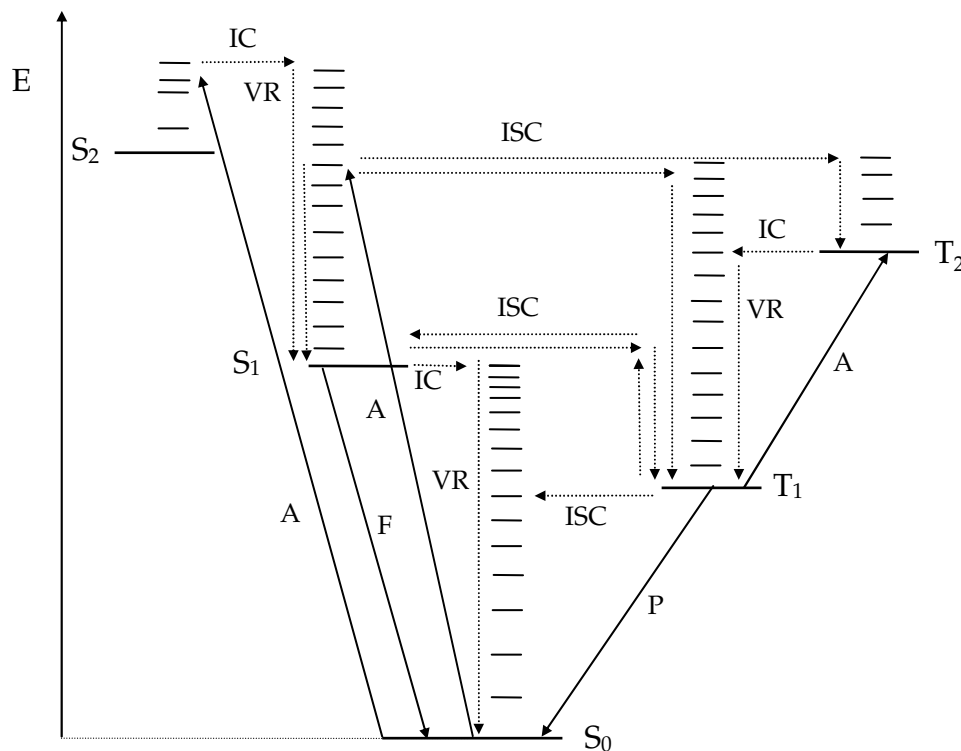


Abb. 2-1: Jablonski-Diagramm. Absorptions-(A) und Emissionsprozesse (F = Fluoreszenz, P = Phosphoreszenz) sind durch durchgezogene Pfeile und strahlungslose Prozesse durch unterbrochene Pfeile angedeutet (IC = innere Umwandlung, ISC = Interkombinationsübergänge, VR = Schwingungsrelaxation).

2.2 Elektronische Zustände von molekularem Sauerstoff

Im elektronischen Grundzustand des molekularen Sauerstoffs liegen zwei ungepaarte Elektronen mit parallelem Spin in $2\pi_x^*$ bzw. $2\pi_y^*$ -Molekülorbitalen vor. Durch Zufuhr von Energie ist es jedoch möglich, den Sauerstoff in seine angeregten Zustände zu überführen und die besondere Reaktivität dieser angeregten Formen des Sauerstoffs für synthetische Zwecke zu nutzen. Es sind zwei niedrig liegende angeregte Zustände zu unterscheiden. Zum einen der $^1\Delta_g$ -Zustand, bei dem beide π -Elektronen mit antiparallelem Spin dasselbe Orbital ($2\pi^*$) besetzen und zum anderen der $^1\Sigma_g$ -Zustand bei dem die Elektronen ebenfalls einen antiparallelen Spin besitzen, jedoch verschiedenen Orbitale besetzen. In Abb. 2-2 werden die Verhältnisse verdeutlicht. Es werden 22.4 kcal/mol benötigt, um vom Grundzustand in den ersten angeregten Zustand bzw. 37.0 kcal/mol um in den zweiten angeregten Zustand zu gelangen. Der erste angeregte Zustand $^1\Delta_g$ hat in Lösung mit 10^{-3} bis 10^{-6} s eine deutlich längere Lebensdauer als der zweite angeregte Zustand $^1\Sigma_g$ ($\tau = 10^{-12}$ s). Diese stabilere Spezies $^1\Delta_g$ ist daher das entscheidende Agens bei der Photooxygenierung von organischen Substraten in Lösung [6].

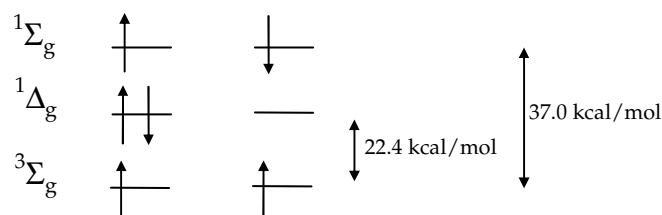


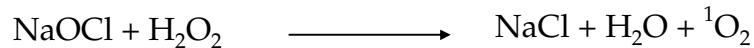
Abb. 2-2: Elektronenkonfiguration der höchsten besetzten Molekülorbitale (HOMO) von O_2 in den drei verschiedenen elektronischen Zuständen.

2.3 Singulett-Sauerstoff

2.3.1 Darstellung von Singulett-Sauerstoff

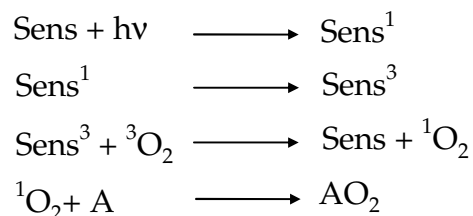
Eine besonders einfache und sehr effektive Methode zur Darstellung von Singulett-Sauerstoff stellt neben der Thermolyse von Triaryl- bzw. Trialkylphosphinozoniden

die in Schema 2-1 gezeigte Reaktion von Natriumhypochlorid mit Wasserstoffperoxid dar. Die Ausbeute für diese Reaktion beträgt ca. 80 %.



Schema 2-1: Chemische Erzeugung von Singulett-Sauerstoff.

Die für präparative Zwecke gebräuchlichste und wichtigste Methode zur Erzeugung von Singulett-Sauerstoff ist jedoch die Photosensibilisierung von Triplett-Sauerstoff mit Hilfe eines Farbstoffes. Hierbei wird die Energie des eingestrahnten Lichts zunächst auf ein Farbstoffmolekül übertragen, das dabei vom Grundzustand S_0 in den angeregten Singulett-Zustand S_1 übergeht. Anschließend geht das Sensibilisator-Molekül unter Spinumkehr (intersystem crossing, siehe Abb. 2-1) innerhalb weniger Nanosekunden in den ersten angeregten Triplett-Zustand T_1 über. Da der Triplett-Zustand eine relativ lange Lebensdauer besitzt (um die 10^{-4} s), besteht eine ausreichend große Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Sensibilisator-Molekül seine Energie durch Kollision mit einem ${}^3\text{O}_2$ -Molekül auf dieses überträgt und seinerseits unter Spinumkehr wieder in den Grundzustand S_0 zurückfällt, wobei der Gesamtspin des Systems erhalten bleibt. Das so erzeugte ${}^1\text{O}_2$ -Molekül kann dann direkt mit einem in der Reaktionsmischung vorhandenen Substrat reagieren.



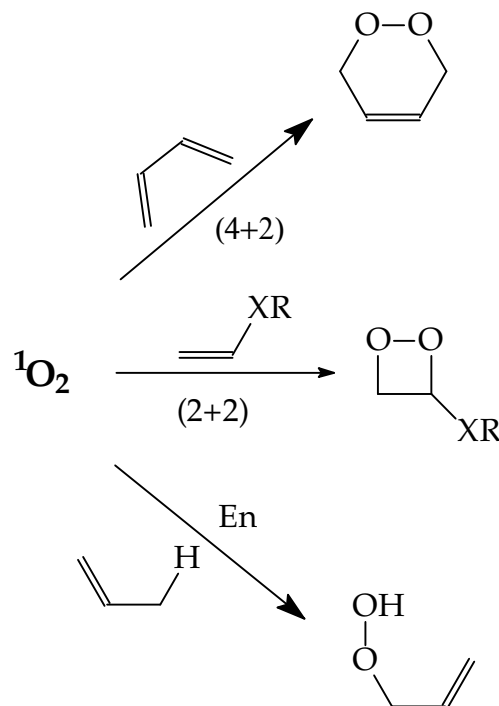
Schema 2-2: Teilschritte bei der Erzeugung von Singulett-Sauerstoff mit Hilfe eines Farbstoffes.

Die in Schema 2-2 dargestellte Reaktion wird als *Typ II Photooxygenierung* bezeichnet. Im Gegensatz dazu existiert auch ein Mechanismus der Photooxygenierung, bei dem überhaupt kein freier Singulett-Sauerstoff auftritt. Hierbei bindet das Sens^3 -Molekül

den Sauerstoff in einem Diradikal-Komplex (Schenck-Komplex). Der so aktivierte Sauerstoff reagiert dann unter Rückbildung des Sensibilisators mit einem Akzeptor-Molekül. In diesem Fall spricht man von einer *Typ I Photooxygenierung* [7].

2.3.2 Reaktionen von Singulett-Sauerstoff

Man kann bei der Reaktion von Singulett-Sauerstoff mit organischen Substraten zwischen verschiedenen Reaktionstypen unterscheiden. Zum einen ist hier die [4+2] Cycloaddition vom Diels-Alder-Typ zu nennen. Ausgehend von konjugierten Dienen gelangt man hierbei zu Endoperoxiden. Der zweite wichtige Reaktionstyp ist die [2+2]-Cycloaddition von aktivierten elektronenreichen Olefinen mit Singulett-Sauerstoff, die zu 1,2-Dioxetanen führt. Der im Folgenden entscheidene Reaktionstyp ist schließlich die En-Reaktion (Schenck-Reaktion), welche durch Reaktion von nicht aktivierten Olefinen mit allylischen H-Atomen allylische Hydroperoxide ergibt. Schema 2-3 gibt eine Übersicht über die beschriebenen Reaktionswege [6,8].



Schema 2-3: Die wichtigsten Reaktionsmöglichkeiten von Singulett-Sauerstoff.

Da die erwähnte En-Reaktion die Grundlage für die durchgeführten Photooxygenierungen darstellt, soll im Folgenden noch auf einige Einzelheiten dieser Reaktion insbesondere auf die stereochemischen Aspekte der En-Reaktion eingegangen werden.

Die En-Reaktion wurde 1943 von *Schenck* entdeckt [9]. Seit ihrer Entdeckung wurden zwei Reaktionsmechanismen für diese Reaktion vorgeschlagen. Die in Frage kommenden Mechanismen sind in Abb. 2-3 zusammengestellt. Es handelt sich hierbei um einen konzertierten Mechanismus a) und um einen schrittweisen Mechanismus, der die Intermediate b) bis d) beinhaltet. Die bisherigen experimentellen Untersuchungen deuten auf die Bildung eines Pereperoxids d) hin. Außerdem konnte als Intermediat die Bildung eines Exciplexes e), worunter man einen elektronisch angeregten Charge-Transfer-Komplex zwischen Substrat und Singulett-Sauerstoff versteht, bewiesen werden.

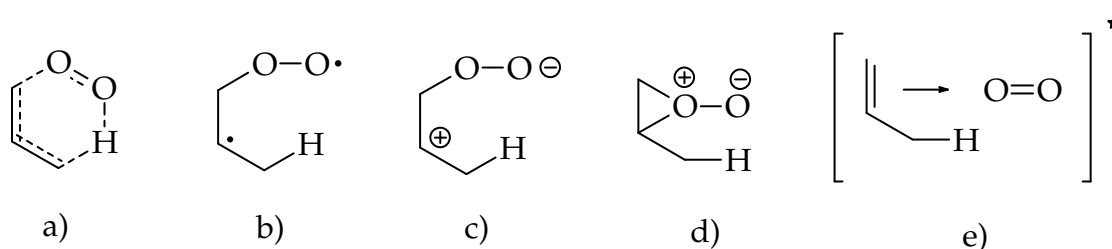


Abb. 2-3: Diskutierte Übergangszustände und Zwischenstufen der En-Reaktion.

Die En-Reaktion besitzt, wie in der Einleitung bereits angedeutet wurde, eine ausgeprägte Regio- und Stereoselektivität. Man unterscheidet wie in Abb. 2-4 gezeigt drei verschiedene Effekte, die die Regioselektivität der Schenck-Reaktion beeinflussen.

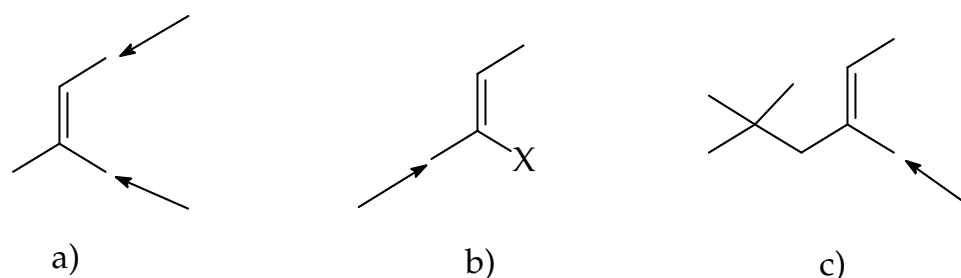
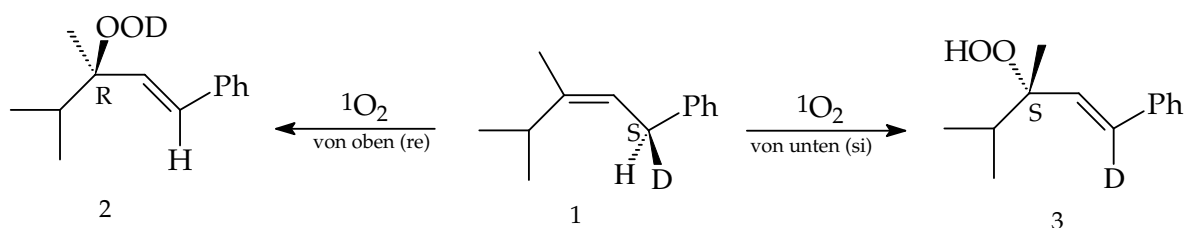


Abb. 2-4: Für die Regioselektivität der En-Reaktion maßgebliche Effekte a) cis-Effekt, b) geminaler Effekt ($X = \text{COOH}, \text{COOR}, \text{CN}, \text{SiR}_3, \text{SnR}_3$) und c) large-group-non-bonding-Effekt.

Zunächst ist hier der *cis-Effekt* zu nennen, der die bevorzugte Regioselektivität der En-Reaktion beschreibt. Danach wird das Singulett-Sauerstoff-Molekül bevorzugt an die *disubstituierte* Seite einer trisubstituierten Doppelbindung addiert. Dies bedeutet, dass das allylische H-Atom auf der höher substituierten Seite der Doppelbindung leichter zu abstrahieren ist [10]. Bei Anwesenheit von funktionellen Gruppen wie z. B. $X = \text{COOH}, \text{COOR}, \text{CN}, \text{SiR}_3, \text{SnR}_3$ wird bevorzugt ein H-Atom von der Alkylgruppe abstrahiert, die hierzu eine *geminale Position* einnimmt. Man spricht daher vom *gem-Effekt* [10,11,12,13,14]. Bei hochsubstituierten Olefinen, die einen sperrigen Alkylsubstituenten besitzen, erfolgt die H-Abstraktion bevorzugt an der dazu geminal stehenden Methyl-Gruppe. Dieses Phänomen wird daher als *large-group-non-bonding-Effekt* bezeichnet [15,16,17].

Neben der Regioselektivität ist vor allem auch die *Stereoselektivität* der En-Reaktion von besonderem Interesse. Zunächst muß gesagt werden, dass die Stereoselektivität der En-Reaktion aufgrund der fehlenden stereodifferenzierenden Eigenschaften des Singulett-Sauerstoff-Moleküls ausschließlich *substratkontrolliert* ist. Es hat sich herausgestellt, dass die Addition von Singulett-Sauerstoff bei der En-Reaktion einen suprafacialen Ablauf hat, d. h. der Angriff des $^1\text{O}_2$ -Moleküls und die Abstraktion des H-Atoms erfolgt auf derselben Seite des olefinischen π -Elektronensystems. Dies läßt sich mit Hilfe der in Schema 2-4 gezeigten Reaktion auf elegante Art beweisen [18]. Die Reaktion der optisch reinen Verbindung **1** mit Singulett-Sauerstoff liefert nur die suprafacialen Produkte **2** und **3**. Das Sauerstoff-Molekül greift entweder von der *re*-Seite an und abstrahiert ein Deuterium-Atom oder es greift von der *si*-Seite an und abstrahiert ein H-Atom. Die Produkte, die auf einen antarafacialen Ablauf der Reaktion hindeuten würden, werden nicht beobachtet.



Schema 2-4: Zur Erläuterung der Stereoselektivität der En-Reaktion.

Für die in Schema 2-4 gezeigte Reaktion können zwei diastereomere Übergangszustände mit unterschiedlicher Energie formuliert werden. In Abb. 2-5 sind die Übergangszustände gezeigt, die zu Verbindung **2** bzw. zu Verbindung **3** führen.

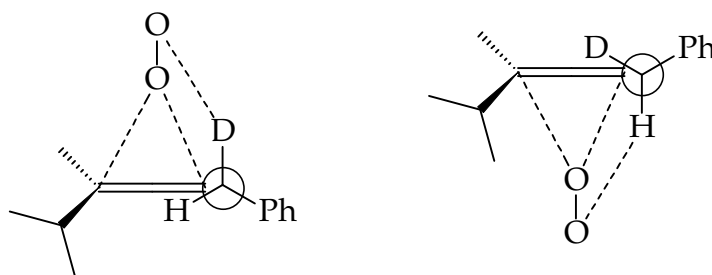


Abb. 2-5: Aus dem suprafacialen Angriff von Singulett-Sauerstoff resultierende Übergangszustände. Links: Angriff der re-Fläche, rechts: Angriff der si-Fläche.

Man unterscheidet insgesamt vier Faktoren, welche die π -faciale Selektivität der En-Reaktion beeinflussen. Zum einen ist hier die *sterische Kontrolle* zu nennen. Hierunter versteht man die mehr oder weniger starke Erschwerung des Zugangs zu einer Seite der Doppelbindung durch raumfüllende Nachbargruppen. Sie ist vom verwendeten Lösungsmittel weitestgehend unabhängig und spielt besonders bei cyclischen Substraten eine große Rolle, da die Konformationsisomerisierung stark eingeschränkt ist. Wenn aus irgendeinem Grund (z. B. durch Verzerrung der Orbitale) eine Seite des Substrates eine größere π -Elektronendichte aufweist als die andere, wird die *stereoelektronische Kontrolle* wirksam.

Beschränkt sich die Wechselwirkung des Singulett-Sauerstoff-Moleküls nur auf bestimmte Bereiche eines Substrates z. B. auf einen Substituenten X im Substrat-Molekül, so spricht man von *elektronischer Kontrolle*.

Ebenfalls von entscheidender Bedeutung für den Ablauf einer En-Reaktion ist die *konformative Kontrolle*. Hierbei steht eine günstige Anordnung des allylischen Wasserstoff-Atoms im Mittelpunkt. Eine günstige Geometrie liegt dann vor, wenn die CH-Bindung eine senkrechte Anordnung zu der Fläche besitzt, in der die der Doppelbindung benachbarten Atome liegen (Doppelbindungsebene) [19,20]. Wie bei der sterischen Kontrolle liegt auch hier eine besondere Relevanz für cyclische Systeme vor.

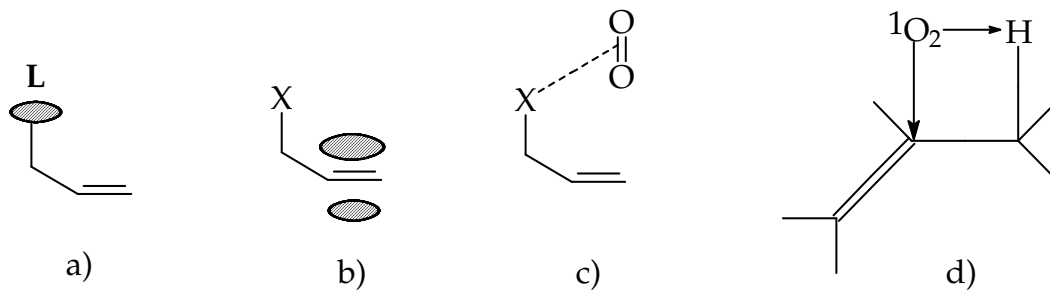
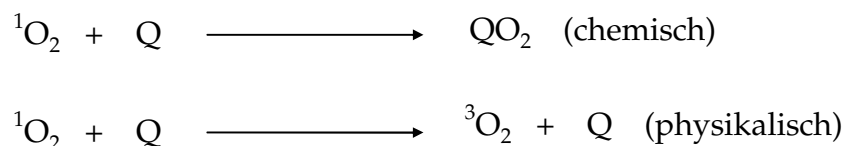


Abb. 2-6: Faktoren welche die π -faciale Selektivität der En-Reaktion kontrollieren: a) sterische Kontrolle, b) stereoelektronische Kontrolle, c) elektronische Kontrolle und d) konformative Kontrolle.

2.3.3 Löschung von Singulett-Sauerstoff

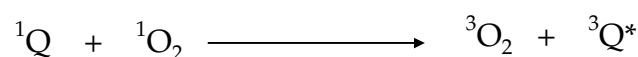
Bei der Löschung des angeregten Zustands von Singulett-Sauerstoff kann zwischen einer *chemischen* und einer *physikalischen* Löschung unterschieden werden. Bei der chemischen Löschung reagiert der Singulett-Sauerstoff mit dem Quencher Q zu einem Produkt QO_2 . Im Gegensatz dazu führt der Prozess der physikalischen Löschung durch Wechselwirkung z. B. mit einem Substrat, dem Lösungsmittel oder einem Sensibilisator-Molekül lediglich zur Rückkehr des Singulett-Sauerstoffs in den Grundzustand.



Schema 2-5: Zur Erklärung der chemischen und physikalischen Löschung.

Es werden im Wesentlichen zwei Mechanismen für die Löschung von Singulett-Sauerstoff diskutiert.

Einen speziellen Lösungsmechanismus stellt die *Energie-Transfer-Löschung* dar. Er wurde zuerst an Quencher-Molekülen wie β -Carotin beobachtet und kann als Umkehr-Prozess zur Erzeugung von Singulett-Sauerstoff aufgefasst werden.



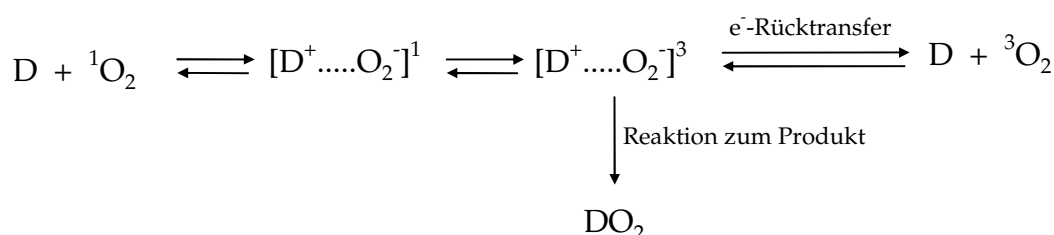
Schema 2-6: Zur Erklärung der Energie-Transfer-Löschung.

Die Beobachtung, dass die Löschungsgeschwindigkeit in Beziehung zu den möglichen Schwingungsfrequenzen des Quencher-Moleküls steht, hat zu der Theorie geführt, dass die Löschungsgeschwindigkeit davon abhängt, wie gut die übertragene Energie auf Schwingungs- und Rotations-Zustände des Quencher-Moleküls verteilt werden kann. Dabei wird das Quencher-Molekül in einen angeregten Schwingungszustand von S_0 überführt. Da Moleküle mit CH- oder OH-Bindungen höhere Schwingungsfrequenzen besitzen, erklärt sich die in Tab. 2-1 angegebene Reihenfolge der Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff in den verschiedenen Lösungsmitteln.

Tab. 2-1: Lebensdauern von Singulett-Sauerstoff in einigen Lösungsmitteln.

Solvens	$\tau(^1O_2)$ [10^{-6} s]
H ₂ O	2
CH ₃ OH	7
C ₆ H ₆	24
(CH ₃)CO	26
CH ₃ CN	30, 61
CHCl ₃	265
CCl ₄	700, 900
CFCl ₃	1000

Einen zweiten und allgemeineren Lösungsmechanismus stellt die *Charge-Transfer-Löschung* dar. In diesem Fall bildet der elektronenarme Singulett-Sauerstoff mit einem Elektronen-Donor D einen Komplex. Dieser Komplex kann durch einen Intersystemwechsel ISC in den Triplett-Zustand gelangen. Der anschließende Zerfall des Komplexes setzt den Donor und Sauerstoff im Grundzustand frei.



Schema 2-7: Zur Erklärung der Charge-Transfer-Löschung.

2.4 Malaria

2.4.1 Einige Fakten zur Malaria

Malaria ist heute neben Tuberkulose und AIDS die gefährlichste Infektionskrankheit mit hoher Mortalität. Allerdings hatte die Menschheit schon seit Jahrtausenden mit dieser Krankheit zu kämpfen. Bereits 400 v. Ch. hat der griechische Arzt *Hypokrates* als erster ein Krankheitsbild beschrieben, das mit periodisch wiederkehrendem Fieber, nachfolgendem Schwitzen, Schüttelfrost und Schwindel einhergeht, also den Symptomen, die heute als für die Malaria typisch bekannt sind. Später wurde die Malaria von den *Römern* als eine regelmäßig während der Sommermonate auftretende Seuche beschrieben, die jedes Mal viele Opfer forderte.

Nach aktuellem Stand liegt die geschätzte jährliche Sterblichkeitsrate als Folge von Malariainfektionen bei 1 bis 2,5 Millionen Menschen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind mindestens 240 Millionen Menschen chronisch infiziert, und es sind jedes Jahr 120 Millionen neue Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Für den Fall, dass keine grundlegend neuen Strategien im Kampf gegen die Malaria entwickelt werden, ist bis zum Jahr 2010 mit einer Verdoppelung der Krankheitsfälle zu rechnen.

2.4.2 Formen von Malaria

Überträger für den Malariaparasiten (*Plasmodium*) ist die weibliche *Anophelesmücke* (Abb. 2-7). Der Lebenszyklus des Parasiten ist insgesamt sehr komplex und findet sowohl im Moskito (sexueller Zyklus) als auch im Menschen (asexueller Zyklus) statt. Die Plasmodien gehören zur Gruppe der *Protozoen*. In Abb. 2-8 ist deren taxonomische Einordnung gezeigt.

Entsprechend den vier verschiedenen Plasmodiumarten treten unterschiedliche Malariaformen in Erscheinung, die sich hinsichtlich ihrer Pathogenität und Letalität unterscheiden (siehe Tab. 2-2). Die



Abb. 2-7: Anophelesmücke

Malaria Tropica ist mit Abstand die gefährlichste Variante und verursacht die meisten Todesfälle in den betroffenen Gebieten.

Tab. 2-2: Verschiedene Formen von Malaria.

Erregertyp (Plasmodium)	Malariaform
P. Vivax	Malaria Tertiana
P. Ovale	Malaria Tertiana
P. Malariae	Malaria Quartana
P. Falciparum	Malaria Tropica

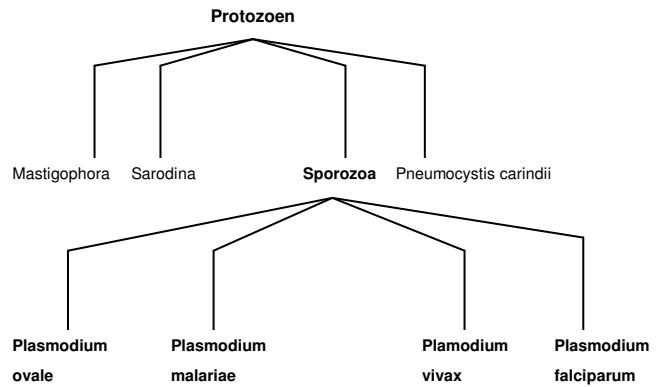


Abb. 2-8: Taxonomische Einordnung der Plasmodien.

In Abb. 2-9 ist der gesamte Lebenszyklus der Parasiten aus der Plasmodiumreihe noch einmal ausführlich dargestellt. Man erkennt, dass man drei unterschiedliche Teilzyklen unterscheiden kann:

- A Entwicklungsschritte die *außerhalb* des Erythrocyten stattfinden (Leberzyklus)
- B Entwicklungsschritte die *innerhalb* des Erythrocyten stattfinden
- C Entwicklungsschritte die im *Moskito* stattfinden

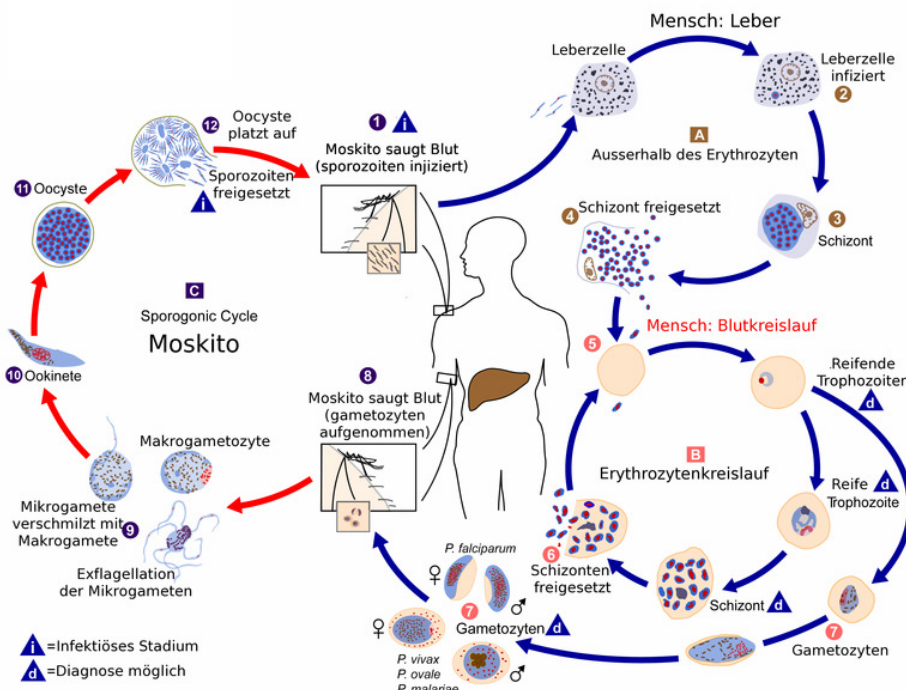


Abb. 2-9: Vermehrungszyklus von Plasmodien im Moskito und im menschlichen Körper.

Wenn eine Anophelesmücke einen Menschen sticht, gelangen aus ihrer Speicheldrüse die sogenannten *Sporozoiten* (Sichelkeime) in die Blutgefäße der Haut (1). Sie wandern weiter zur Leber und reifen hier innerhalb von ein bis drei Wochen zu sogenannten *Leberplasmodien* heran (2). Diese Gebilde sind mit hunderten von winzigen *Merozoiten* angefüllt wie eine Mohnkapsel mit Mohnsamen (3).

Innerhalb von ein bis drei Wochen reifen die Leberplasmodien heran. Dann platzt die Kapsel, die sie umschließt (4). Die Merozoiten werden frei, sie schwärmen im Blut aus. Eine jede von ihnen dringt in ein rotes Blutkörperchen ein, und auf dessen Kosten wächst sie zu einem kugelförmigen *Schizonten* heran (5). Sobald der Schizont reif geworden ist, sprengt er das Blutkörperchen (6). Die Merozoiten werden frei. Wieder dringt ein jedes von ihnen in ein gesundes rotes Blutkörperchen ein. So wiederholt sich der Vorgang und nimmt einen immer größeren Umfang an.

Bei jedem Zerfall eines roten Blutkörperchens tritt ein Fieberschub auf. Je nach Art des Malariaerregers ereignen sich die solche Fieberattacken zu verschiedenen Zeiten: bei der *Malaria tertiana* an jedem dritten Tag, bei der *Malaria quartana* an jedem vierten Tag und bei der *Malaria tropica* in völlig unregelmäßigen Abständen.

Neben den ungeschlechtlichen Formen der Parasiten bilden sich von Zeit zu Zeit große weibliche und kleinere männliche Geschlechtsformen heraus, sogenannte *Gametocyten* (7). Auch sie wachsen in roten Blutkörperchen heran. Bei der Blutmahlzeit der Mücke gelangen sie in den Magen des Tieres (8). Hier findet die Befruchtung statt: der kleinere männliche Gamet dringt in den größeren weiblichen Gameten ein (9). Ist die Befruchtung vollzogen, wandert der Parasit in die Wand des Mückenmagens und wächst hier zu einer *Oozyste* (Eikugel) heran (11). In ihrem inneren bilden sich die Sporozoiten. Sobald sie reif geworden sind, platzt die Oozyste, die Sichelkeime werden frei und wandern zur Speicheldrüse der Mücke (12). Hier bleiben sie sitzen und warten auf den nächsten Stich, der sie in den Körper des Menschen befördert. Damit ist der Kreislauf der Malariainfektion geschlossen.

2.4.3 Etablierte Pharmaka zur Therapie von Malaria

Der erste wesentliche Durchbruch in der Behandlung der Malaria gelang 1820 mit der Isolierung des Alkaloids *Chinin* aus der Rinde des südamerikanischen Chinarindenbaums (*Cinchona pubescens*, siehe auch Abb. 2-10). Das Chinin war bis in die dreißiger Jahre des 20. Jahrhunderts das wichtigste Medikament zur Therapie von Malaria. In den folgenden Jahren wurden eine Reihe, von Chinolin abgeleitete, synthetische Antimalariamittel wie z. B. Chloroquin, Primaquin, Amidoquin und Mefloquin eingeführt. Das Chloroquin war über Jahrzehnte hinweg das Standardmedikament in der Malaria-Therapie. Jedoch haben fast alle Parasitenstämme eine hohe Resistenz gegenüber den Chinolin-Derivaten entwickelt. Auch die *Kombinationstherapie* mit Chinolin-Derivaten und Pyrimidin-Derivaten (Sulfadoxin, Pyrimethamin) hat zu keiner durchgreifenden Verbesserung der Situation geführt, da auch hier zunehmende Resistenzbildung zu beobachten war.



Abb. 2-10: Cinchona

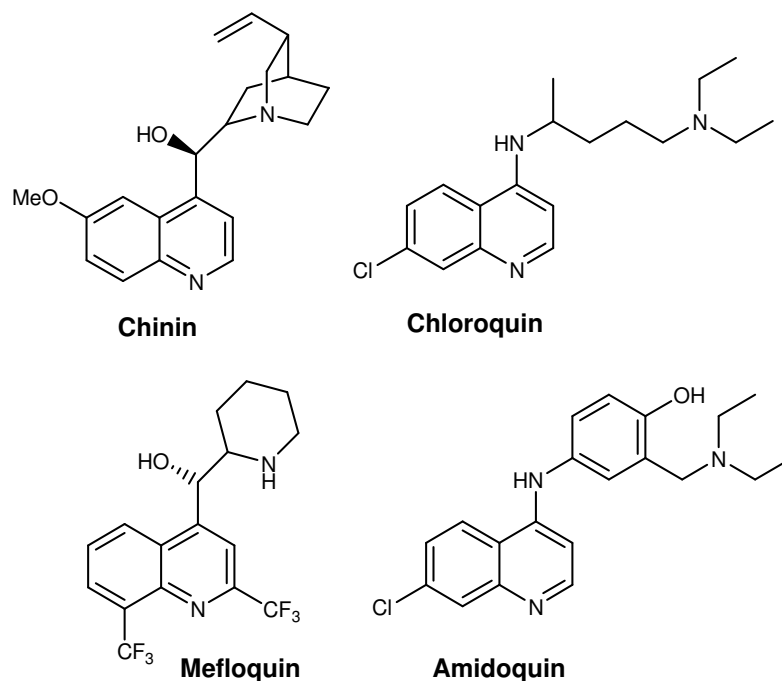


Abb. 2-11: Vom Chinolin abgeleitete Antimalaria-Wirkstoffe.

Eine weitere wichtige Klasse von Antimalaria-Wirkstoffen stellen die Artemisinin-Derivate dar. Bei der Stammverbindung, dem *Artemisinin* (auch als Qinghaosu bekannt), handelt es sich um ein enantiomerenreines Sesquiterpenlacton. Es ist das erste beschriebene natürliche 1,2,4-Trioxan und wurde 1972 erstmals in China durch Extraktion aus den Blättern des *Einjährigen Beifuss* (*Artemisia annua*, Abb. 2-12) isoliert. Die Pflanzenextrakte von *Artemisia annua* finden schon seit über 2000 Jahren Anwendung in der traditionellen chinesischen Medizin. Artemisinin zeigt eine bemerkenswert hohe Antimalaria-Aktivität (im nanomolaren Konzentrationsbereich) und ist der bisher effektivste Wirkstoff gegenüber dem multiresistenten Erreger *Plasmodium falciparum*.

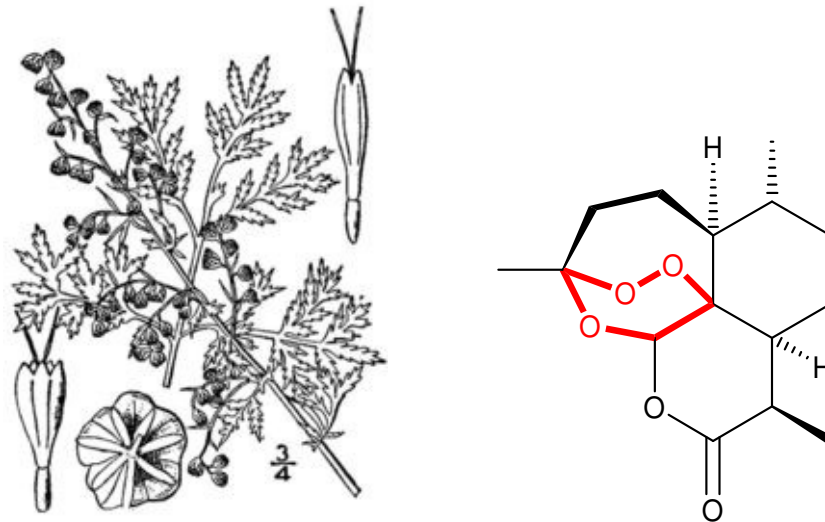


Abb. 2-12: Einjähriger Beifuss (*Artemisia annua*, links) und das daraus gewonnene Artemisinin (rechts).

Es wurden bereits viele *Totalsynthesen* für das Artemisinin beschrieben [21]. Darüber hinaus wurde das Artemisinin-Grundgerüst zu zahlreichen Derivaten abgewandelt.

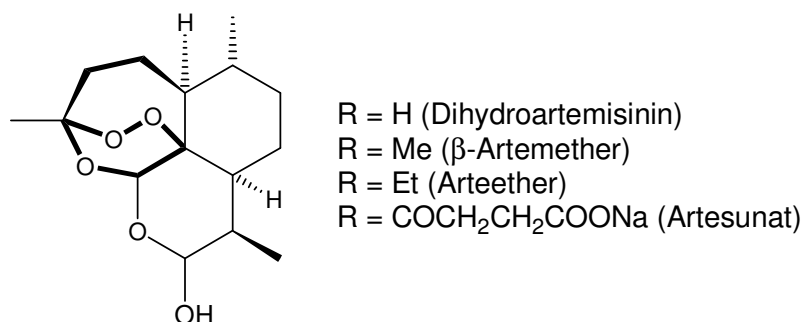


Abb. 2-13: Verschiedene Artemisinin-Derivate.

In Abb. 2-13 sind die wichtigsten Artemisinin-Derivate gezeigt. Sie werden zur sogenannten artemisinin combination therapy (ACT) eingesetzt. Die Anwendung von Therapieansätzen, die Artemisinin als Wirkstoff beinhalten, hat seit seiner Entdeckung exponentiell zugenommen. Nach neueren Publikationen [22] wurde bis jetzt auch noch keine Resistenzbildung gegenüber Artemisin-Derivaten nachgewiesen. Zusätzlich muss noch erwähnt werden, dass es auch eine Reihe von Verbindungen mit ganz verschiedenen Funktionalitäten synthetisiert wurden, die ebenfalls eine hohe Antimalaria-Aktivität besitzen. Besonders erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang diverse *Endoperoxid*-Strukturen (1,2-Dioxane) vor allem *Yingzhaosu A* und C (siehe Abb. 2-14).

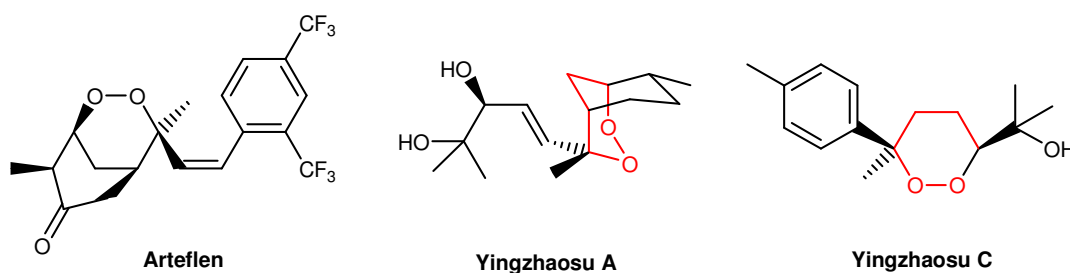


Abb. 2-14: Antimalaria-Wirkstoffe mit einer Endoperoxidfunktion im Molekül.

Aber auch *Chinone* sowie *Pyrimidin*-Derivate sind als Antimalaria-Wirkstoffe bekannt. In Abb. 2-15 ist jeweils ein Vertreter aus der Klasse dieser Verbindungen gezeigt.

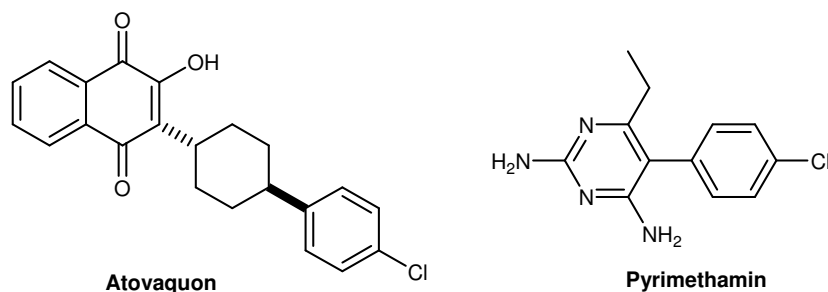


Abb. 2-15: Antimalariaaktive Wirkstoffe aus der Klasse der Chinone (Atovaquon) und der Pyrimidine (Pyrimethamin).

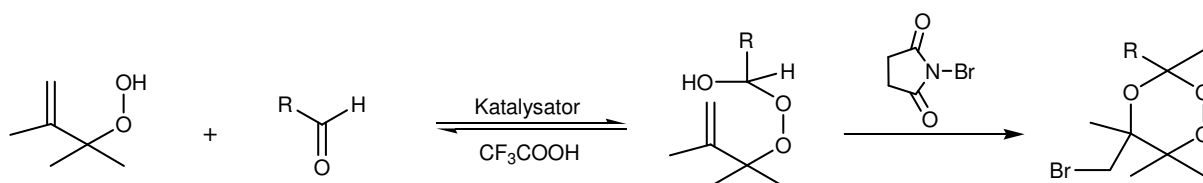
2.5 Synthese von antimalariaaktiven Verbindungen

Im folgenden Abschnitt sollen Synthesestrategien für die verschiedenen antimalariaaktiven Verbindungen vorgestellt werden. Dabei soll zunächst auf die Synthese der grundlegenden Pharmakophore und anschließend auf neuere Synthesestrategien für organische Peroxide im Allgemeinen sowie auf die Synthese von 1,2,4-Trioxanen im speziellen eingegangen werden.

2.5.1 Grundlegende Pharmakörper

Peroxide

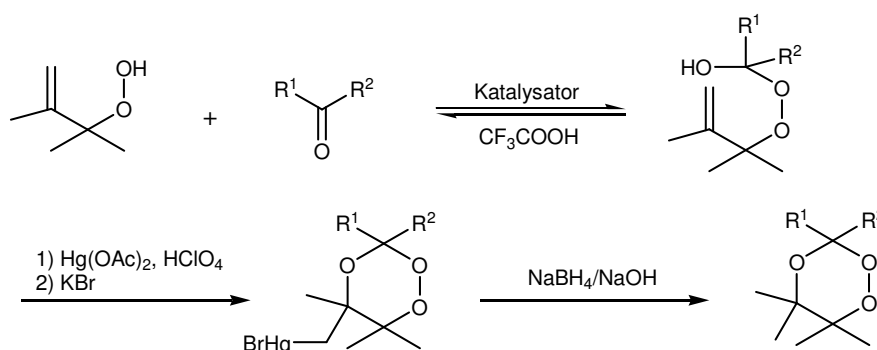
Eine von *Bloodworth et al.* [23] beschriebene Methode, den Trioxan-Grundkörper aufzubauen, geht von allylischen Peroxiden aus, welche mit Aldehyden zunächst zu Peroxyhalbacetalen umgesetzt werden und anschließend mit Hilfe von NBS zum 1,2,4-Trioxan cyclisiert werden.



Schema 2-8: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend von Hydroperoxiden nach *Bloodworth et al.*

Das Hydroperoxid ist für den in Schema 2-8 gezeigten Fall durch Photooxygenierung von Tetramethylethylen mit Singulett-Sauerstoff zugänglich.

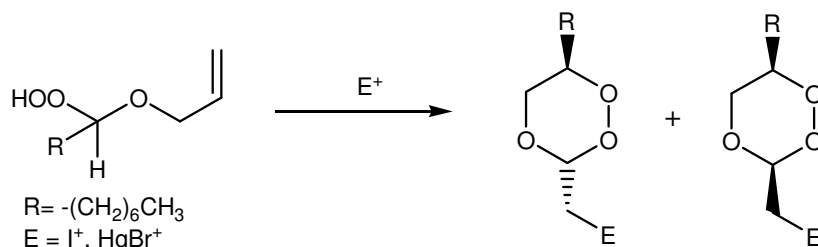
Eine zweite sehr ähnliche Methode wurde einige Jahre später ebenfalls von *Bloodworth et al.* [24,25,26] veröffentlicht.



Schema 2-9: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend von Hydroperoxiden nach einer modifizierten Methode von *Bloodworth et al.*

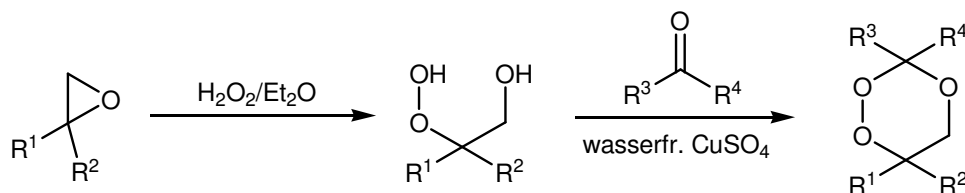
Bei dem in Schema 2-9 gezeigten Synthese wurde die Cyclisierung zum 1,2,4-Trioxan mit Hilfe von Quecksilber(II)-trifluoracetat vorgenommen. Die anschließende reduktive Demercurierung mit Natriumborhydrid führte schließlich zum Zielmolekül.

In Analogie zu den vorher gezeigten Reaktionen wurde auch *Dussault et al.* [27] die elektrophile Cyclisierung von Hydroperoxyacetalen zur Trioxan-Synthese genutzt. Die Reaktion liefert ein Diastereomeren-Gemisch, besitzt jedoch eine moderate Diastereoselektivität. Das eingesetzte ungesättigte Hydroperoxyacetal wurde durch eine Abfangreaktion von (durch Ozonolyse gewonnenen) Carbonyloxiden mit Allylalkoholen gewonnen.



Schema 2-10: Trioxan-Synthese durch elektrophile Cyclisierung von Hydroperoxyacetalen nach *Dessault et al.*

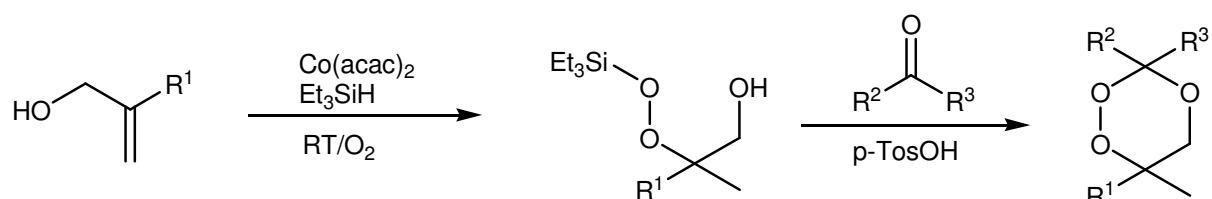
Eine weitere Methode zur Synthese von 1,2,4-Trioxanen stellt die Kondensation von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Carbonyl-Verbindungen unter Einsatz von wasserfreiem Kupfersulfat als Katalysator.



Schema 2-11: Synthese von 1,2,4-Trioxanen durch Kondensation von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Carbonyl-Verbindungen.

Das Hydroxyhydroperoxid wurde in diesem Fall durch säurekatalysierte Perhydrolyse des entsprechenden Oxirans mit 98 %igem Wasserstoffperoxid erhalten [28,29].

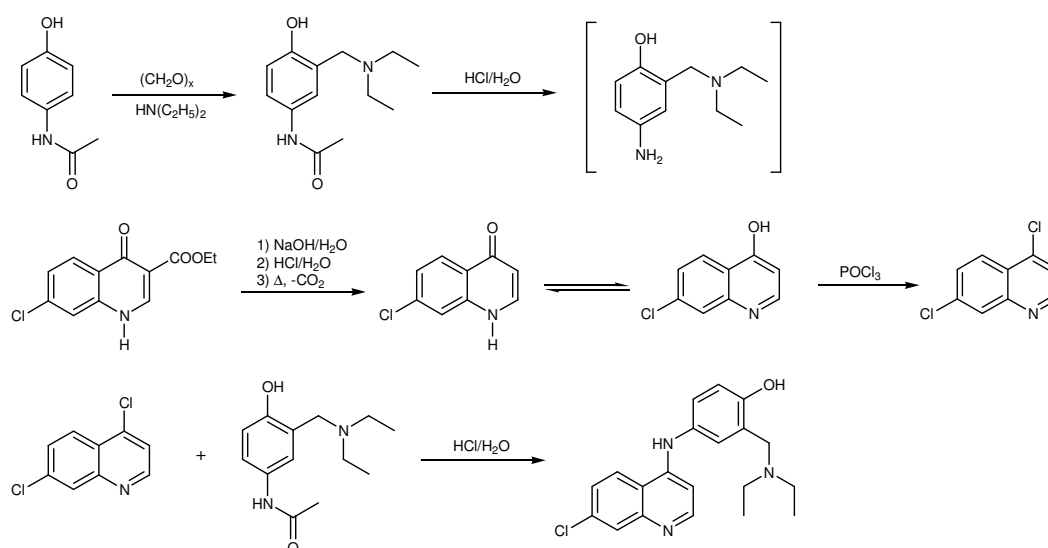
Durch *O'Neill et al.* [30] wurde die Möglichkeit einer regioselektiven Peroxysilylierung von Allylalkoholen mit Hilfe eines Co(II)-Acetylaceton-Komplexes genutzt um β -peroxysilylierte Alkohole zu synthetisieren. Anschließend erfolgte, wie in Schema 2-12 gezeigt, die säurekatalysierte Kondensation mit Carbonylverbindungen zum 1,2,4-Trioxan.



Schema 2-12: Synthese von 1,2,4-Trioxanen über eine Co(II)-vermittelte Peroxysilylierung von Allylalkoholen mit anschließender Kondensation der so gewonnenen peroxysilylierten Alkohole mit Ketonen oder Aldehyden (nach *O'Neill et al.*).

Chinoline

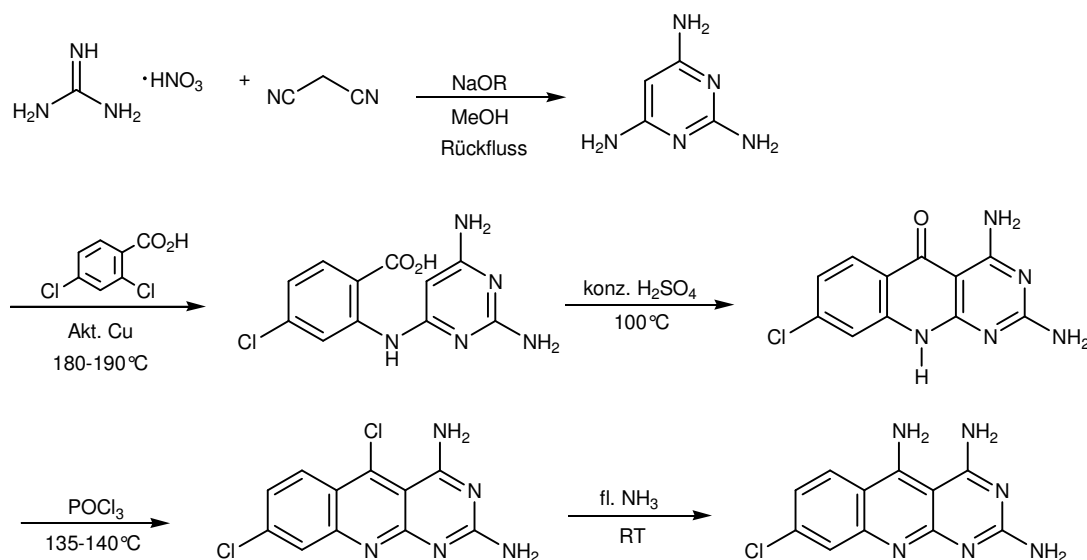
Im Folgenden soll als Beispiel für ein antimalariaaktives Chinolin-Derivat die Synthese von *Amidoquin* beschrieben werden. Amidoquin (Camoquin) ist eine Verbindung aus einer größeren Serie von ähnlichen Chinolin-Derivaten, die in den vierziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts von *Burckhalter et al.* [31] synthetisiert wurden. Der Syntheseweg ist in Schema 2-13 gezeigt.



Schema 2-13: Konvergente Synthese des Chinolin-Derivates Amidoquin aus 4,7-Dichlorchinolin und 4-Amino-3-(diethylaminomethyl)-phenol.

Der Aufbau des Amidoquins erfolgt in konvergenter Synthese aus den Bausteinen 4,7-Dichlorchinolin und 4-Amino-3-(diethylaminomethyl)-phenol. Der erste Baustein, das 4,7-Dichlorchinolin, wird aus 4-Chinolin-3-carbonsäureester durch Verseifung des Esters, Decarboxylierung und Chlorierung mit POCl_3 gewonnen. Der eingesetzte 4-Chinolin-3-carbonsäureester ist wiederum durch Cyclokondensation von 3-Chloranilin mit Ethoxymethylenmalonester zugänglich. Der zweite Baustein wird ausgehend von Paracetamol durch Aminoalkylierung mit Paraformaldehyd/Diethylamin erhalten. Das in der Konvergenz benötigte Aminophenol (Schema 2-13, in eckigen Klammern) wird durch entacetylierende Hydrolyse ($\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$) in situ erzeugt.

Als zweites Beispiel soll noch eine aktuelle Synthese eines Chinolin-Derivates von *Joshi et al.* [32] gezeigt werden. Die Synthese beginnt mit der Formierung eines 2,4,6-Pyrimidins aus Guanidin-Nitrat und Malonnitril. In drei weiteren Stufen wird dann, wie in Schema 2-14 gezeigt, das Chinolin-Grundgerüst aufgebaut.

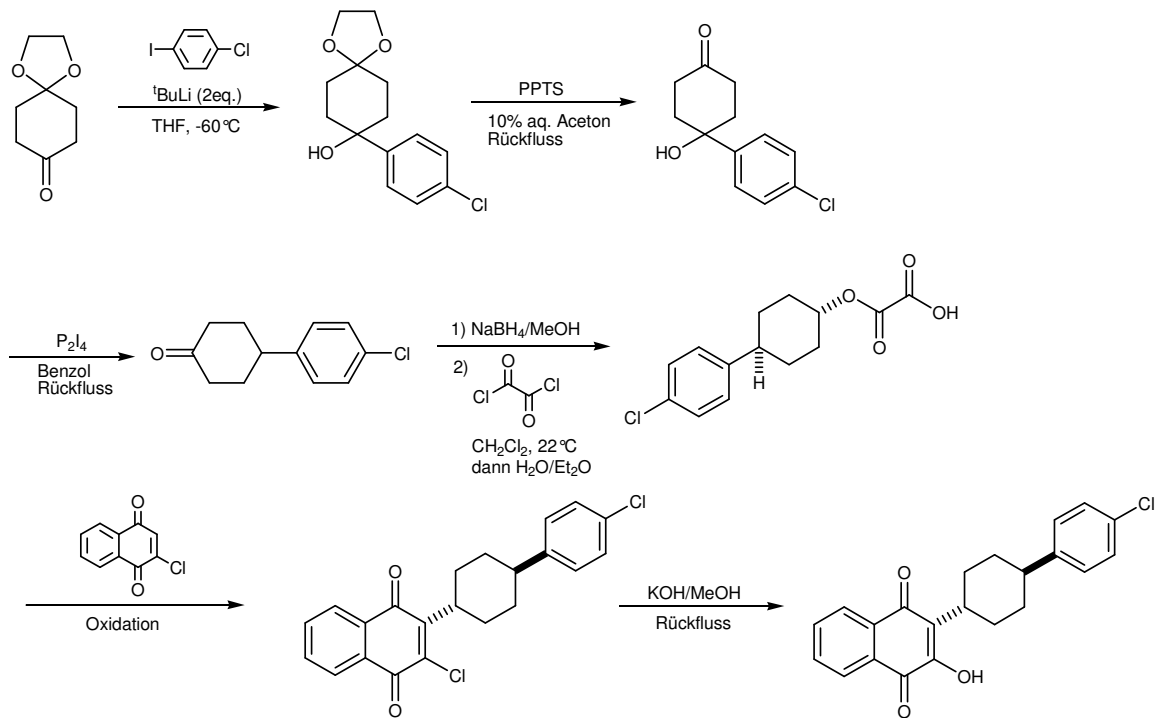


Schema 2-14: Synthese eines antimalariaaktiven, substituierten Pyrimido-[4,5-b]chinolins ausgehend von Guanidin-Nitrat und Malonnitril.

Chinone

Als Beispiel für ein in der Malariatherapie wichtiges Chinon-Derivat soll im Folgenden die Synthese von *Atovaquon* beschrieben werden. Nach *Williams* und

Clark [33] ist Atovaquon sowie eine ganze Reihe davon abgeleiteter Derivate durch Kupplung von verschieden substituierten Cyclohexyl-Radikalen mit 2-Chlor-naphthochinon und anschließender Behandlung mit KOH/MeOH zugänglich (siehe Schema 2-15).

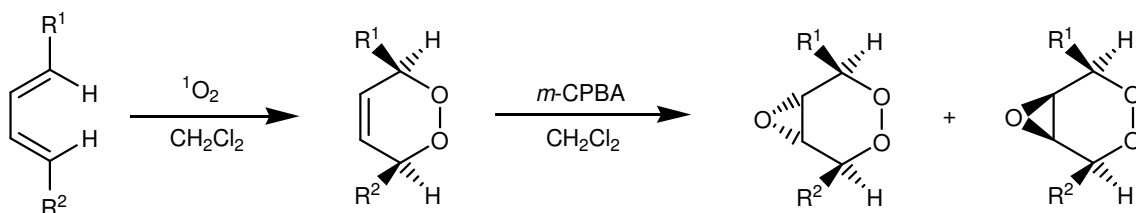


Schema 2-15: Synthese von Atovaquon nach Williams und Clark.

2.5.2 Aktuelle Synthesestrategien für Peroxide

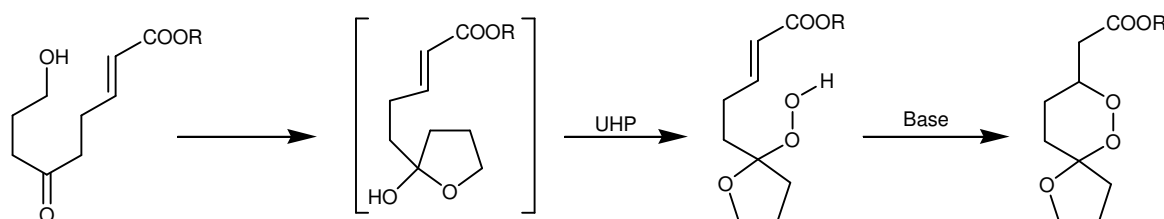
Endoperoxide (1,2-Dioxane)

Eine relativ einfache Syntheseroute zur Darstellung von Epoxyendoperoxiden, die jedoch zu sehr aktiven Verbindungen führte, wurde durch Taylor *et al.* [34] entwickelt.



Schema 2-16: Darstellung hochaktiver Endoperoxide durch [2+4]-Cycloaddition von Singulett-sauerstoff an 1,3-Butadiene und anschließende Oxidation mit *m*-CPBA.

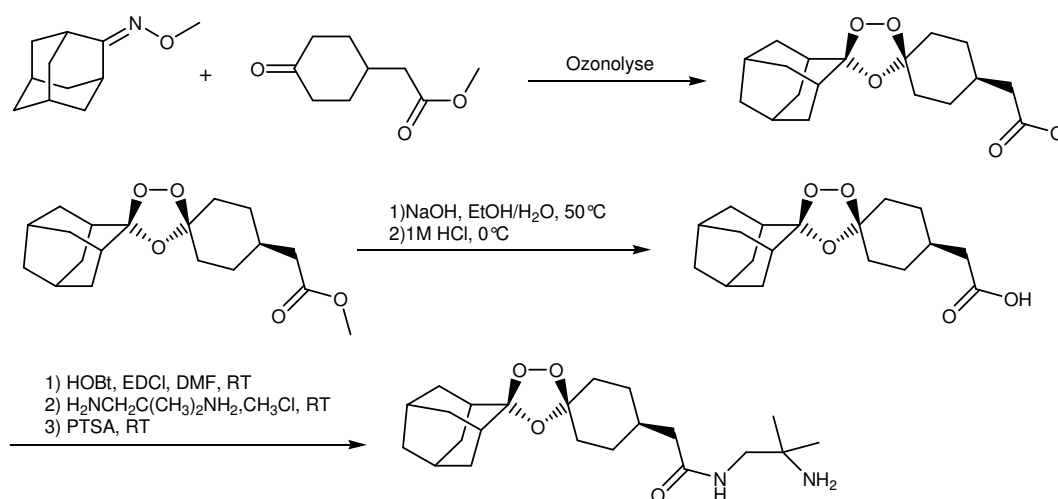
Eine weitere wichtige Synthesemöglichkeit für 1,2-Dioxane besteht in der Anwendung der *Kobayashi-Methode* [35,36]. Durch *Zhang et al.* [37] wurden in einer neueren Arbeit 1,2-Dioxane durch Ausnutzung der leichten Bildung von Semiketalen synthetisiert. Zur Einführung der Hydroperoxy-Gruppe diente UHP, ein Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Komplex. Die in Schema 2-17 gezeigte Synthese führt auf diese Weise zu spirocyclischen 1,2-Dioxanen.



Schema 2-17: Synthese von spirocyclischen 1,2-Dioxanen nach *Zhang et al.*

Trioxalane

Ein vielversprechendes Konzept zur Synthese antimalariawirksamer Trioxalane von *Vennerstrom et al.* [38] ist in Schema 2-18 zu sehen.

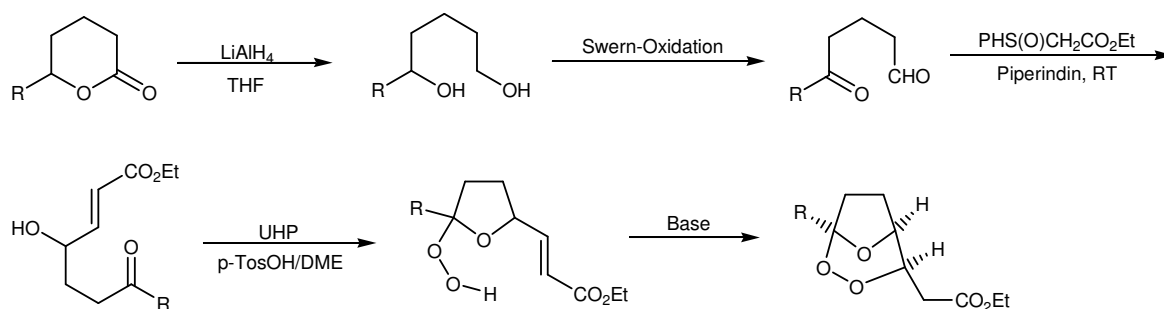


Schema 2-18: Synthese eines Trioxalans mit Adamantan-Grundgerüst durch Ozonolyse.

Der Aufbau der Trioxalan-Grundkörper erfolgte hier durch eine *Griesbaum-Ozonolyse* [39].

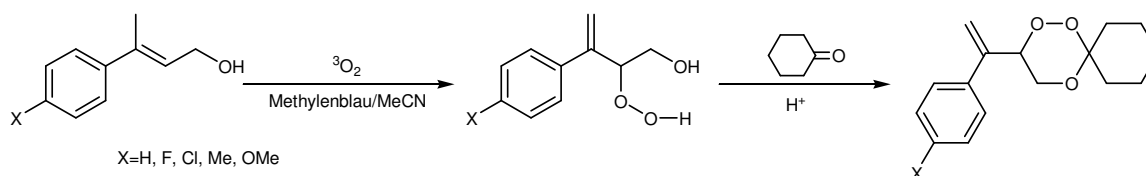
Trioxane

Eine aktuelle Methode zur Darstellung überbrückter 1,2,4-Trioxane wurde von *Zhang et al.* [40] beschrieben.



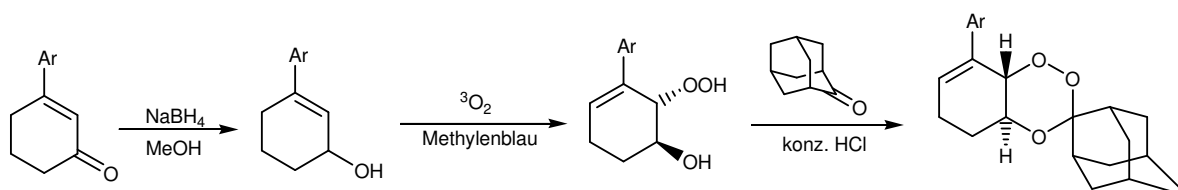
Schema 2-19: Synthese von überbrückten 1,2,4-Trioxanen ausgehend von kommerziell erhältlichen Lactonen nach *Zhang et al.*

Durch *Singh et al.* [41] wurden arylsubstituierte spirocyclische 1,2,4-Trioxane über eine Typ II Photooxygenierung von Allylalkoholen mit Singulett-Sauerstoff und anschließende Peroxyacetalisierung mit Ketonen dargestellt.



Schema 2-20: Synthese von arylsubstituierten 1,2,4-Trioxanen durch Photooxygenierung von Allylalkoholen und anschließende säurekatalysierte Peroxyacetalisierung mit Cyclohexanon.

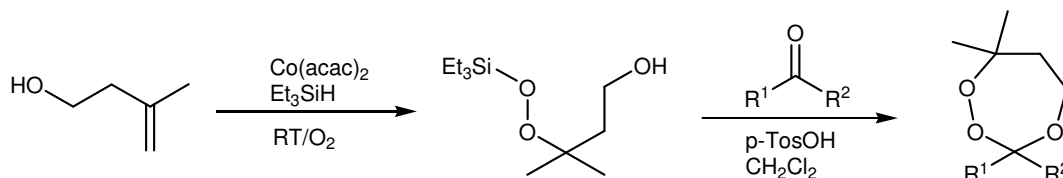
In einer weiteren Arbeit von *Singh et al.* [42] wurden nach der gleichen Methode ausgehend von arylsubstituierten Cyclohexenolen tricyclische 1,2,4-Trioxane synthetisiert. Bei dem in Schema 2-21 gezeigten Beispiel wurde 2-Adamantanon zu Peroxyacetalisierung eingesetzt.



Schema 2-21: Synthese von arylsubstituierten 1,2,4-Trioxanen durch Photooxygenierung von Arylcyclohexenolen und anschließende säurekatalysierte Peroxyacetalisierung mit 2-Adamantanon.

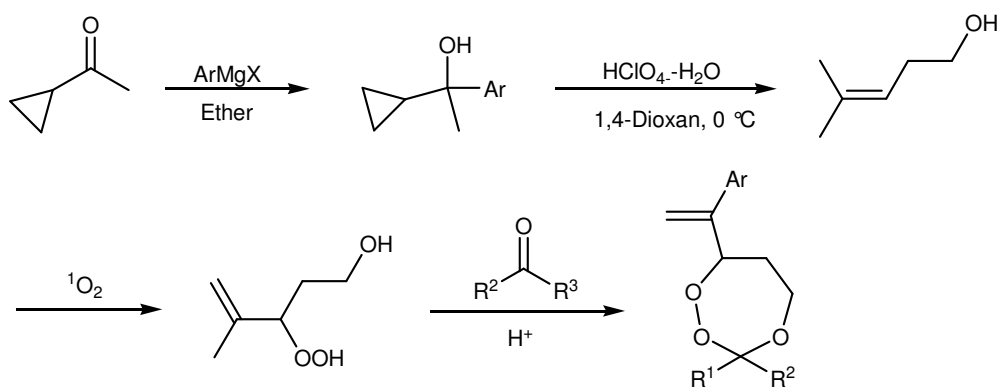
Trioxepane

Ein möglicher Zugang zu 1,2,4-Trioxepanen stellt nach *Dussault et al.* [43] die katalysierte Peroxysilylierung von Homoallylalkoholen zu entsprechenden Peroxysilylalkohol-Derivaten mit einer anschließenden säurekatalysierten Kondensation zum Trioxepan dar.



Schema 2-22: Synthese von 1,2,4-Trioxepanen ausgehend von Homoallylalkoholen nach *Dussault et al.*

Eine weitere Synthese nach *Singh et al.* [44] geht ebenfalls von Homoallylalkoholen aus. Diese wurden jedoch durch eine regioselektive Reaktion mit Singulett-Sauerstoff in die entsprechenden Hydroxyhydroperoxide überführt. Die anschließende säurekatalysierte Kondensation mit Carbonyl-Komponenten lieferte schließlich die 1,2,4-Trioxepane. Die benötigten Homoallylalkohole sind leicht aus Cyclopropylmethylketon zugänglich.

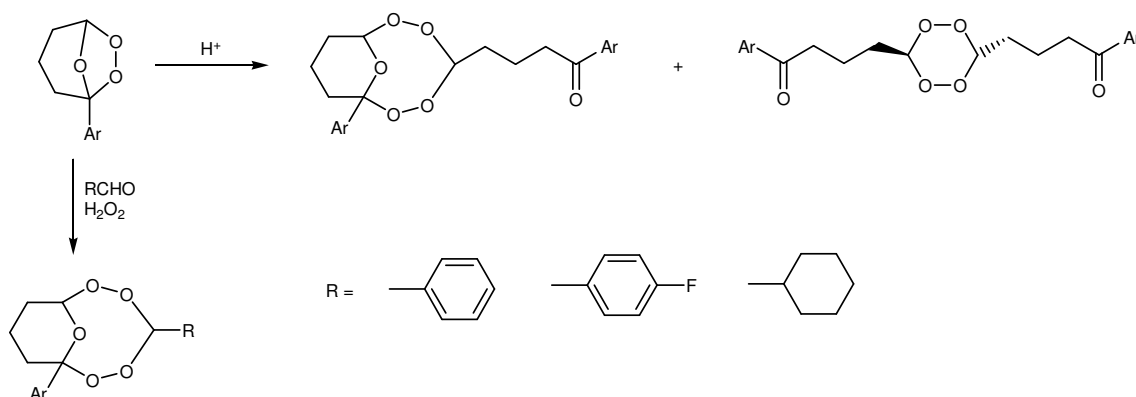


Schema 2-23: Synthese von 1,2,4-Trioxepanen über eine Photooxygenierung von Homoallylalkoholen mit Singulett-Sauerstoff nach *Singh et al.*

Tetroxane

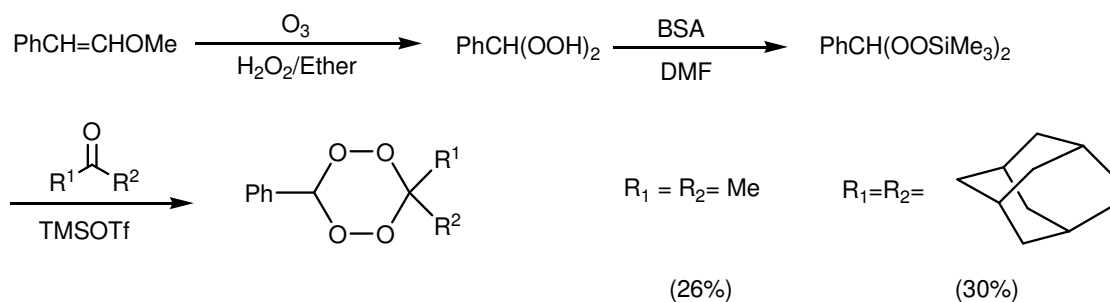
Eine Darstellungsmethode für Tetroxane wurde z. B. von *Kim et al.* [45] berichtet. Hierbei wurden 1-Arylcyclopentan-Ozonoide säurekatalysiert zu 1,2,4,5,7-Pentoxodecanen umgesetzt, wobei als zweites Produkt das in Schema 2-24 gezeigte Tetroxan

gebildet wurde. In Gegenwart von Aldehyden (RCHO) und Wasserstoffperoxid konnten substituierte 1,2,4,5,7-Pentoxodecane erhalten werden.



Schema 2-24: Synthese von Tetroxanen durch Acidolyse von 1-Arylcyclopentan-Ozoniden.

Ein weiterer Synthese-Ansatz von *Kim et al.* [46] geht von Vinylethern aus. Die Ozonolyse der Vinylether in Gegenwart von Wasserstoffperoxid führte zu Bis-Hydroxyhydroperoxiden. Die Peroxy-Gruppen wurden mit Trimethylsilyl-Gruppen geschützt und anschließend erfolgte die Kondensation mit diversen Ketonen zum Tetroxan. In Schema 2-25 ist als Beispiel die Kondensation mit Aceton und 2-Adamantanon gezeigt.

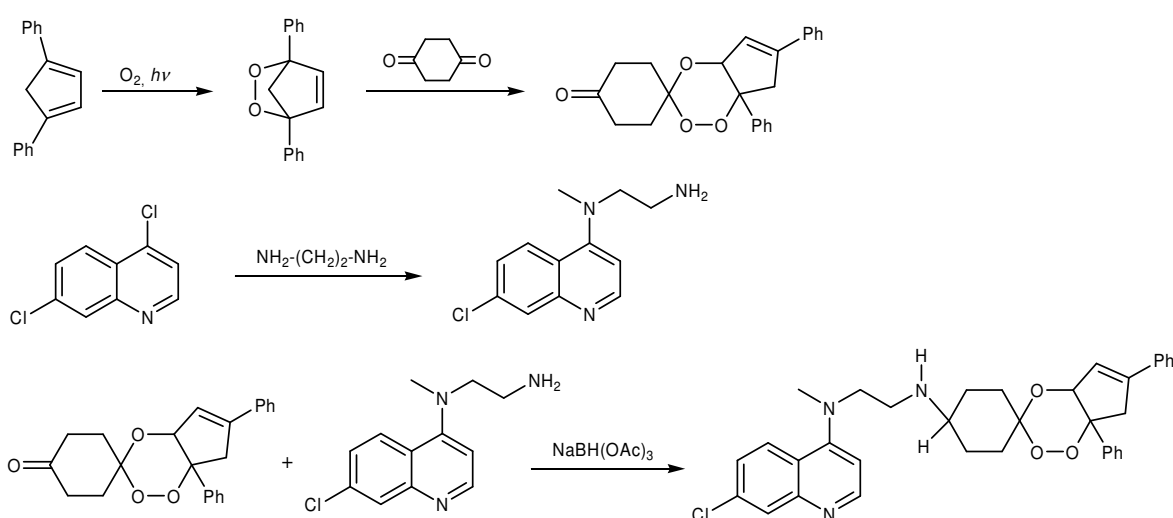


Schema 2-25: Synthese von Tetroxanen durch Ozonolyse von Vinylethern in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und anschließender Kondensation des als Trimethylsilylperoxyether geschützten Bis-Hydroperoxids mit diversen Ketonen.

2.5.3 Synthese von Trioxanen

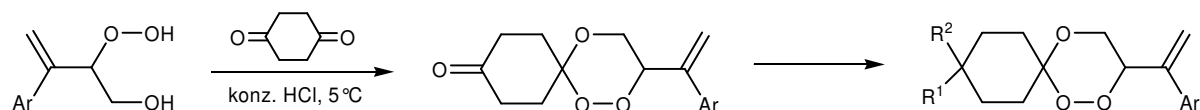
Neuere Entwicklungen in der Trioxansynthese

Innerhalb der letzten Jahre wurden zahlreiche Synthesestrategien entwickelt, die den Chinolin-Grundkörper mit dem Trioxan-Grundkörper verbinden sollen. Besonders bahnbrechend sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten von *Meunier et al.* [5]. In Schema 2-26 ist ein Beispiel für eine derartige Synthese gezeigt.



Schema 2-26: Synthese eines spirocyclischen Trioxan-Grundkörpers auf photochemischem Wege und anschließende Verknüpfung mit einem Chinolin-Derivat.

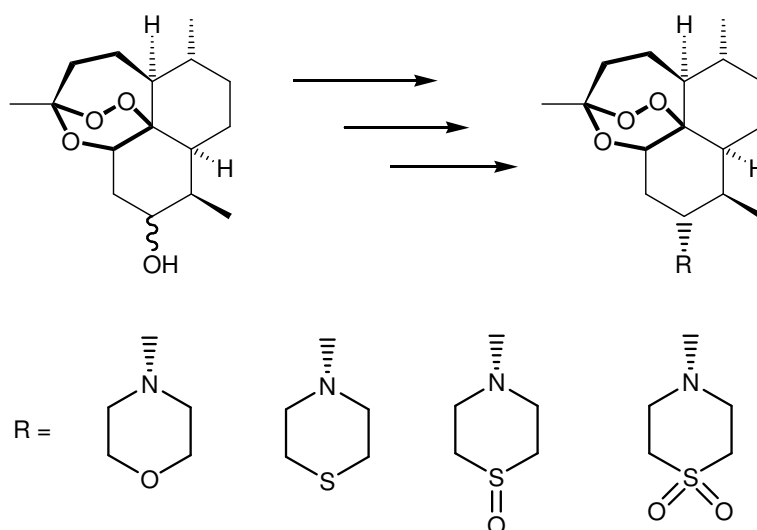
Ein ganz ähnliches Konzept wurde auch von *Singh et al.* [47] verfolgt. Hierbei wurde ein arylsubstituiertes Hydroxyhydroperoxid mit 1,4-Cyclohexadion zu einem spirocyclischen Trioxan umgesetzt. Anschließend wurde die im Molekül noch vorhandene Carbonyl-Funktion in verschiedener Weise funktionalisiert. Auch hier eröffnet sich die Möglichkeit zur Kombination mit Chinolin-Derivaten.



Schema 2-27: Synthese 9-funktionalisierter 3-(1-Arylvinyl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecane nach *Singh*.

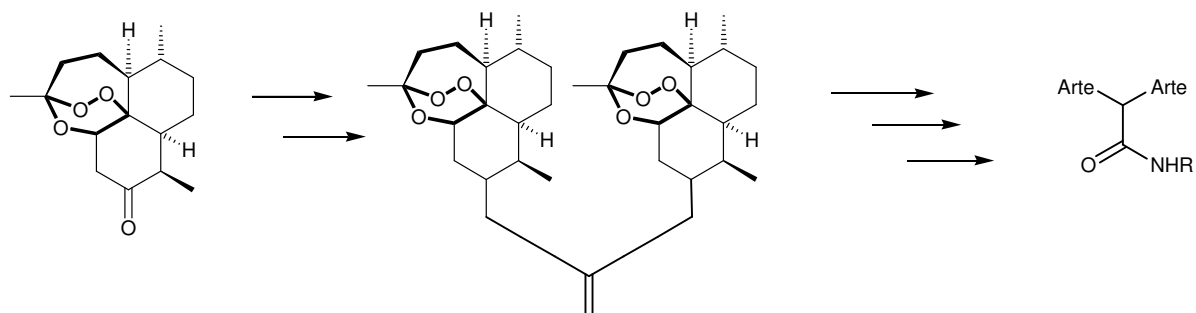
Ein weiteres wichtiges Konzept bei der Synthese von antimalariawirksamen Trioxan-Derivaten besteht in der Abwandlung des Naturstoffes Artemisinin. Hier liefert eine

aktuelle Arbeit von *Haynes et al.* [48] wichtige Beispiele. Ausgehend von Dihydroartemisinin (DHA) wurden eine ganze Reihe von hochaktiven Antimalaria-wirkstoffen synthetisiert. In Schema 4-20 ist eine Auswahl der in das DHA-Molekül eingeführten Reste R angegeben.



Schema 2-28: Semisynthetischer Ansatz zur Gewinnung antimalariaaktiver Artemisinin-Derivate ausgehend von Dihydroartemisinin (DHA). Für die eingeführten Reste R sind einige ausgewählte Beispiele angegeben.

Darüber hinaus wurden durch mehrere Arbeitsgruppen auch verschiedene Dimere des Artemisinins synthetisiert. In Schema 2-29 ist ein aktuelles Beispiel von *Posner et al.* [49] gezeigt.



Schema 2-29: Synthese von Artemisinin-Dimeren nach *Posner et al.*

Eigene Trioxan-Synthesen

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Synthese der 1,2,4-Trioxane durch Peroxy-acetalisierung von unterschiedlich substituierten (durch Photooxygenierung von

entsprechenden allylischen Alkoholen dargestellten) vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit (cyclischen) Ketonen und insbesondere mit polaren, funktionalisierten aromatischen Aldehyden.

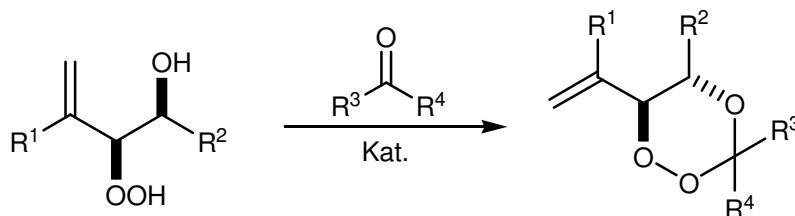


Abb 2-16: Synthese des Trioxan-Grundkörpers durch Peracetalisierung von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen und Aldehyden unter Einsatz eines (Lewis) Katalysators.

Die Reaktionen wurden hauptsächlich mit Hilfe einer Lewissäure (Bortrifluorid-Etherat) als Katalysator durchgeführt. Diese Methode wurde bereits durch *El Idreesy* [50] eingeführt. Es hat sich bei den zahlreich durchgeführten Experimenten allerdings herausgestellt, dass im Prinzip der Einsatz von *p*-Toluolsulfonsäure gleich gute Ergebnisse liefert. Diese, neben dem Einsatz von konzentrierter Salzsäure am häufigsten angegebene Methode, hat sich in einigen Fällen sogar als unumgänglich erwiesen (vor allem bei sauerstoffhaltigen Aldehyden und Ketonen). Bezüglich der Wahl des Lösungsmittels hat sich gezeigt, dass in diesem Punkt nicht sehr viel Spielraum besteht. Dichlormethan hat sich als Lösungsmittel als besonders günstig erwiesen. Aber auch 1,4-Dioxan hat sich als bedingt brauchbar erwiesen. In THF ließ sich die Reaktion aber erstaunlicherweise nicht durchführen. Die Einschränkungen bei der Wahl des Lösungsmittels stellen ein gewisses Problem dar, da mit zunehmender Polarität der zur Peracetalisierung eingesetzten Hydroxyhydroperoxide auch wesentlich polarere Lösungsmittel als Reaktionsmedium benötigt werden. Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Peroxyacetalisierungsreaktion bei mangelnder Löslichkeit des Hydroxyhydroperoxids auch heterogen abläuft.

Ein weiters grundlegendes Problem war die Abtrennung des bei der Reaktion nicht vollständig umgesetzten Aldehyds oder Ketons. Hierbei hat sich die Anwendung einer gesättigten Bisulfit-Lösung zur Abtrennung der überschüssigen Carbonyl-Komponente als sehr effektiv erwiesen.

2.6 Antitumoraktivität von Artemisinin-Derivaten

Neben der Antimalaria-Wirkung des Artemisinins und seiner Derivate werden schon seit längerer Zeit auch *Antitumor*-Eigenschaften dieser Verbindungsklasse diskutiert [1,2]. Es wurden bereits mit Hilfe von pharmakogenetischen und molekular-pharmakologischen Methoden verschiedene Gene ermittelt, die einen Einfluss auf Sensivität und Resistenz von Tumorzellen besitzen. Diese Gene besitzen unterschiedliche biologische Funktionen in der Zelle wie z. B. die Regulation der *Proliferation* (Zellteilung) oder die Regulation der *Angiogenese* (Neubildung von Gefäßen). Grundsätzlich kann man zwischen drei Wirkebenen unterscheiden. Man spricht in diesem Zusammenhang von „upstream“-Mechanismen, „downstream“-Mechanismen und Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen. Unter „upstream“-Mechanismen versteht man Wirkmodalitäten, bei denen der Wirkstoff z. B. durch Erzeugung von oxidativem Stress bestimmte und für den Stoffwechsel der Zelle notwendige Proteine zerstört. Dies führt dann zum Absterben der (Tumor)-Zelle. Zu den „downstream“- Mechanismen wird z. B. die *Apoptose* (programmierter Zelltod) gerechnet. Hierbei werden durch den Wirkstoff bestimmte Gene aktiviert, die zur Selbstzerstörung der Zelle führen. Darüber hinaus kann auch die Aktivität sogenannter *Onkogene* unterdrückt bzw. können *Tumor-Suppressions-Gene* aktiviert werden, wodurch die weitere Proliferation der Tumorzellen gebremst wird. Die oben bereits erwähnte Angiogenese-Hemmung ist in den Bereich der Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen einzuordnen. Bei diesem Ansatz wird der Tumor durch die Blockade spezifischer Rezeptoren daran gehindert ab einer bestimmten Größe neue Blutgefäße zu bilden, welche für sein weiteres Wachstum erforderlich sind.

Die Antitumoraktivität von Artemisinin-Derivaten konnte durch Experimente, bei denen menschliches Tumorgewebe in Mäuse verpflanzt wurde, direkt nachgewiesen werden. Außerdem gibt es bereits erste vielversprechende klinische Erfahrungen bei Patienten mit Uvealmelanomen¹. Dies spricht für die Ausweitung von klinischen Studien mit Artemisin-Derivaten und möglicherweise auch anderen Trioxan-Derivaten.

¹ Tumor, der von den Pigmentzellen des Auges (Iris) ausgeht.

2.7 Pharmakologischer Wirkmechanismus der Trioxane

Wie bereits im Einleitungsteil und unter 2.6 beschrieben, besitzen die Trioxane eine ausgeprägte pharmakologische Wirkung. An dieser Stelle soll noch kurz auf die wichtigsten Aspekte der z. Zt. diskutierten Theorien zum Wirkmechanismus dieser Verbindungsklasse eingegangen werden. Es gibt bereits zahlreiche Untersuchungen zum Wirkmechanismus des natürlichen Sesquiterpen-Endoperoxids *Artemisinin*, insbesondere von *Posner et al.* [51]. Maßgeblich für die Wirksamkeit ist offensichtlich die Peroxid-Funktion, denn das in Abb. 2-17 gezeigte *Deoxyartemisinin* ist völlig inaktiv.

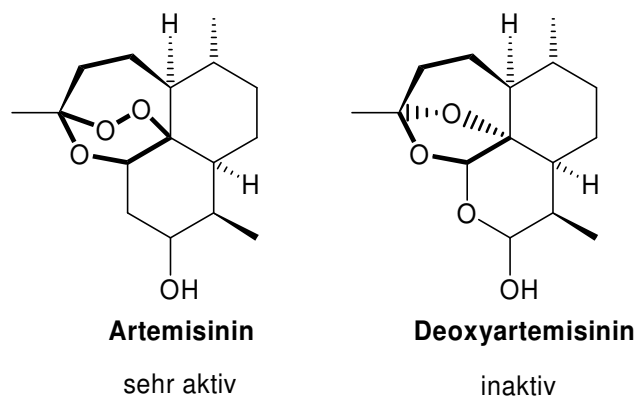


Abb. 2-17: Artemisinin (links) und Deoxyartemisinin (rechts).

Der Wirkmodus von Artemisinin und seinen Derivaten wird immer noch kontrovers diskutiert [52]. Aktuell werden im Wesentlichen zwei unterschiedliche Wirkmodalitäten diskutiert. Der in Abb. 2-18 dargestellte Wirkmechanismus wird vor allem von *Posner et al.* [51] favorisiert. Der Schlüsselschritt dieses Wirkmodells besteht in einer reduktiven Spaltung der Peroxid-Bindung. Hierbei fungiert das im Häm-Teil des Hämoglobins gebundene Eisen (II) als Reduktionsmittel. Durch den Angriff des Fe(II) an O1 bildet sich zunächst ein O-Radikal. Anschließend kommt es unter Bildung eines C-Radikals zur Öffnung des Siebenrings des Artemisinins. Das entstandene C-Radikal kann nun mit Parasiten-spezifischen Proteinen (PP) reagieren, was dann letztlich zum Absterben der Parasiten führt.

Der beschriebene Mechanismus greift immer dann, wenn sich der Parasit in einem Stadium seines Lebenszyklus befindet, in dem er in die Erythrocyten eindringt, um

den Aminosäuregehalt des Hämoglobins für die Unterhaltung seiner Lebensfunktionen zu nutzen (Erythrocytenkreislauf).

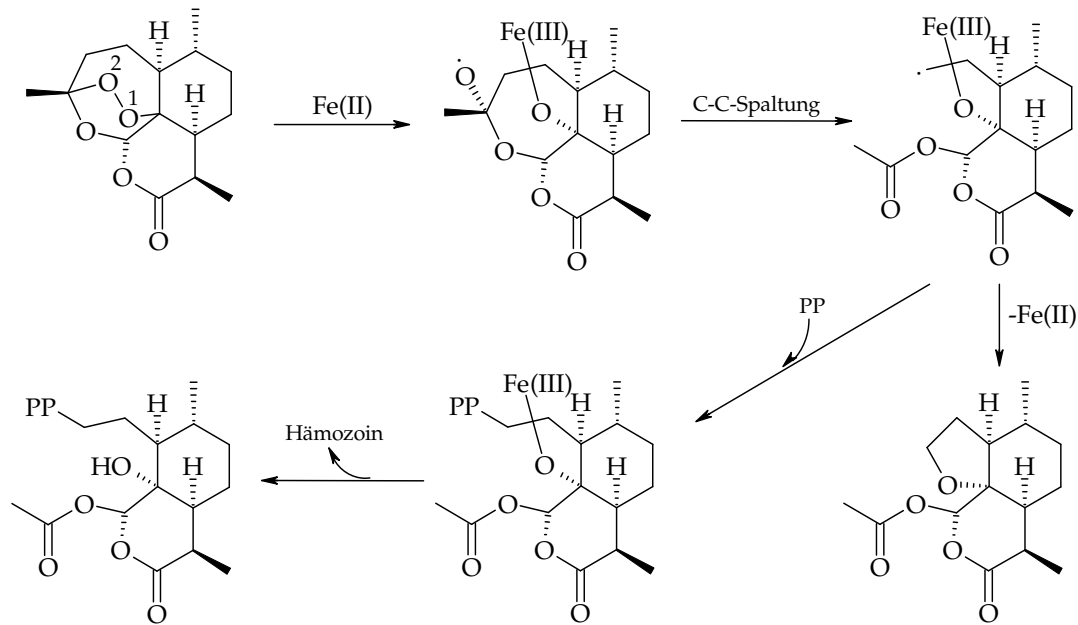


Abb. 2-18: Schlüsselschritt für die Antimalaria-Wirkung von Trioxan-Derivaten, hier am Beispiel des in dieser Hinsicht sehr gut untersuchten Artemisinins. Es ist die Reaktionsfolge für die Reduktion der Peroxid-Bindung mit Fe(II) für den Fall gezeigt, dass der Sauerstoff O1 angegriffen wird.

Darüber hinaus konnte von *Krishna et al.* [53] gezeigt werden, dass Artemisinin als starker Inhibitor für das Calcium-Transportenzym PfATP6 (*P. falciparum*-spezifische ATPase vom SECRA-Typ) wirkt. Von diesem Wirkmodus kann eine wesentlich selektivere Beeinflussung des Parasiten erwartet werden, als es bei der radikal-induzierten Zerstörung des Parasiten (oxidativer Stress) der Fall ist.

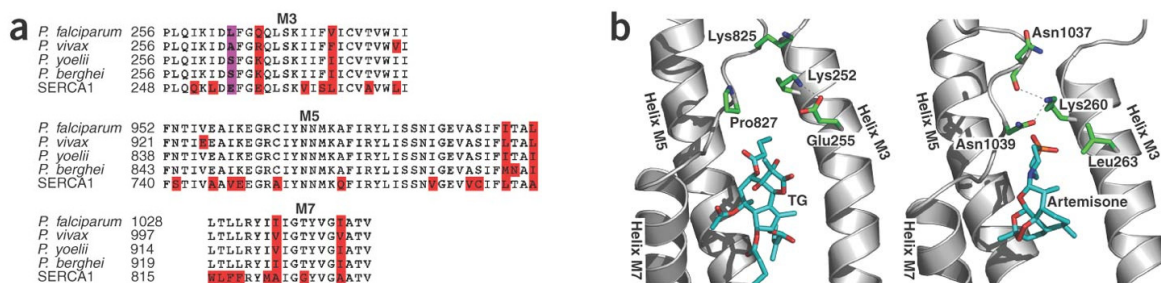


Abb. 2-19: Inhibitor-Bindungsstelle; (a) Sequenzübereinstimmung der Helix-Abschnitte M3, M5 und M7 der SECRA1. Die Unterschiede sind rot markiert, die mit dem Leu263 in PfATP6 übereinstimmenden Reste sind in magenta dargestellt. (b) Energieminimierte Modelle einer Kaninchen-SECRA1-Thapsigarginbindungsstelle (links) und die entsprechende Region eines Modells von PfATP6 welches Artemisin enthält (rechts). Quelle: Nature Structural & Molecular Biology [54].

Neuere Untersuchungen von *Uhlemann et al.* [54] haben sogar gezeigt, dass ein einzelner Aminosäurerest darüber entscheiden kann, ob das Calcium-Transportenzym (SECRA²) durch Artemisinin-Derivate blockiert werden kann oder nicht. In Abb. 2-19 sind die Verhältnisse verdeutlicht. Es sind jeweils die Sequenzabschnitte markiert, die bei den Parasiten- und Kaninchen-SECRAs übereinstimmen bzw. nicht übereinstimmen. Die Thapsigarginbindungsstelle besitzt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung, da Thapsigargin (ein Sequiterpen-Lacton) sowohl die SECRAs als auch das Calcium-Transportenzym PfATP6 blockieren kann. Wahrscheinlich tritt Artemisinin mit einem Bereich des Calcium-Transportenzym des Parasiten in Wechselwirkung der auch das Thapsigargin bindet. Die Aminosäuresequenz in diesem Enzym-Abschnitt ist daher wohl auch maßgeblich für die Sensivität gegenüber Artemisinin-Derivaten. Ein grundsätzlicher Vorteil des zuletzt beschriebenen Wirkmodells besteht darin, dass es auf recht elegante Weise das Phänomen der Resistenzbildung erklären kann. Denn man muss davon ausgehen, dass es durch Mutationen ständig zu Veränderungen der Aminosäuresequenz im entscheidenden Bereich der SECRAs kommt.

Zum Abschluss soll noch ein Überblick über die bereits gefundenen Antimalaria-Aktivitäten von einigen spiroanellierten 1,2,4-Trioxanen aus der Reihe von *El Idreesy* [4] im Vergleich mit Artemisinin und Chloroquin gegeben werden. Die angegebenen Daten beziehen sich alle auf Verbindungen, die sich von der in Abb. 2-20 gezeigten Grundstruktur ableiten.

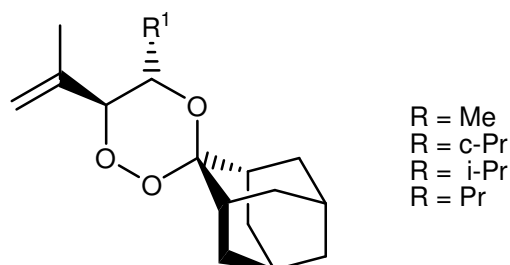


Abb. 2-20: 1,2,4-Trioxane mit sehr hoher Antimalariaaktivität.

² Sarco Endoplasmatic Reticulum Ca²⁺ -ATPase

In Tab. 2-3 sind die *in vitro*-Aktivitäten gegenüber *Plasmodium falciparum* einer Auswahl von 1,2,4-Trioxanen aus der Serie von Griesbeck *et al.* [55] zusammengestellt. Die Cytotoxizität wurde, als ein weiteres wichtiges Kriterium, mit Hilfe der Säugetier-Zelllinie L-6 bestimmt und ist mit der von Artemisinin und Chloroquin vergleichbar. Wie man ebenfalls leicht aus Tab. 2-3 erkennen kann, besitzen die getesteten Verbindungen zum Teil eine größere Aktivität als Artemisinin (nanomolarer Bereich).

Tab. 2-3: Antimalaria-Aktivitäten einer Auswahl einfacher, spiroanellierter 1,2,4-Trioxane gegenüber *Plasmodium falciparum* im Vergleich mit Chloroquin und Artemisinin. Die Cytotoxizität wurde mit Hilfe der Säugetier-Zelllinie L-6 bestimmt.

Verbindung	P. falciparum (IC ₅₀)		Cytotoxizität
	[µg/ml]	[nM]	IC ₅₀ (µg/ml)
Chloroquin	0.06380	200	1.90
Artemisinin	0.00080	2.8	1.90
R = Me	0.00130	4.9	1.70
R = c-Pr	0.00054	1.9	0.74
R = i-Pr	0.00140	4.8	2.60
R = Pr	0.00053	1.8	1.40

3. Zielsetzung der Arbeit

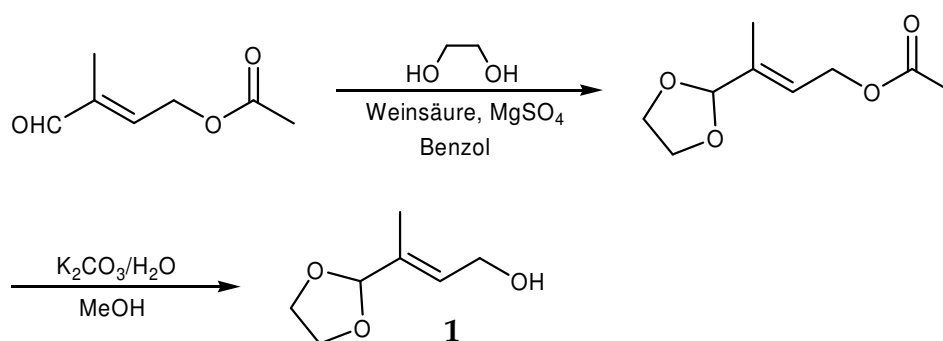
Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, einerseits umfangreicher funktionalisierte, polarere, besser bioverfügbare 1,2,4-Trioxane zu synthetisieren, zu charakterisieren, einer *in-vitro*-Testung im Hinblick auf eine antimalaria-Aktivität durchführen zu lassen und andererseits zu versuchen mit Hilfe der Methoden der Strukturanalyse (insbesondere der Röntgenstrukturanalyse) einen Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung herzustellen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

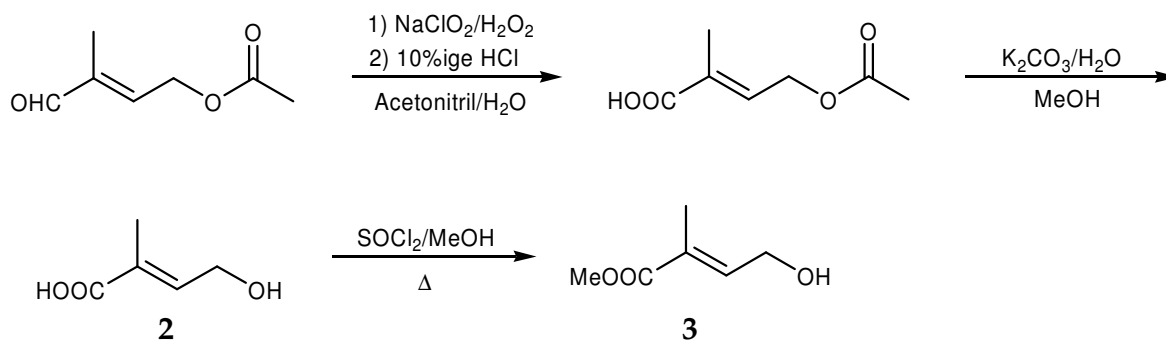
Es wurden verschiedene *Allylalkohole* als Ausgangssubstrate für die Typ II Photooxygenierung und z. T. auch für die nachfolgende Peroxyacetalisierung zum 1,2,4-Trioxan synthetisiert.

Das Substrat **1** wurde durch azeotrope Acetalisierung von C₅-Acetat mit Glykol und nachfolgende Hydrolyse des Acetats gewonnen [56,58].



Schema 4-1: Syntheseroute zum 3-[1,3]Dioxolan-2-yl-but-2-en-1-ol.

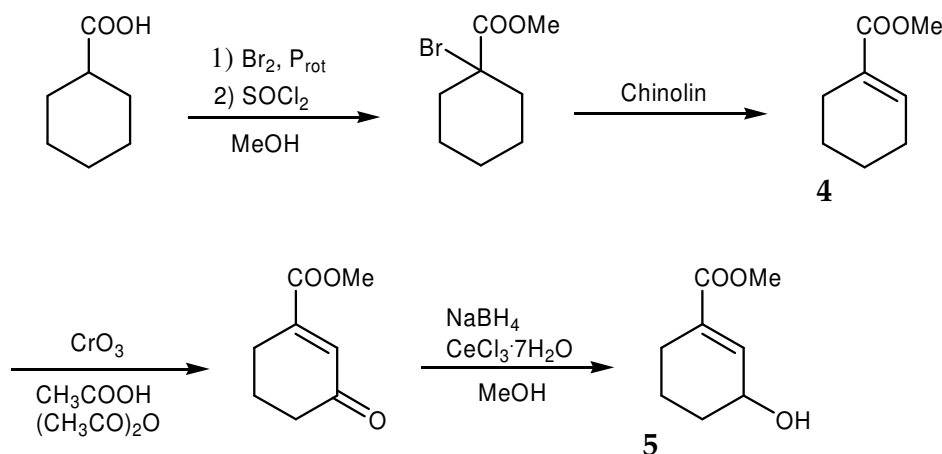
Die Synthese des zweiten Substrates beginnt mit der Oxidation von C₅-Acetat zur entsprechenden Carbonsäure [57]. Die Hydrolyse des Acetats [58] führt zur 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäure **2** als einem weiteren Substrat für die Photooxygenierung zum Hydroxyhydroperoxid. Die anschließende Veresterung der Carbonsäurefunktion führt zur Ausgangsverbindung **3**.



Schema 4-2: Syntheseroute zum 4-Hydroxytiglinsäuremethylester.

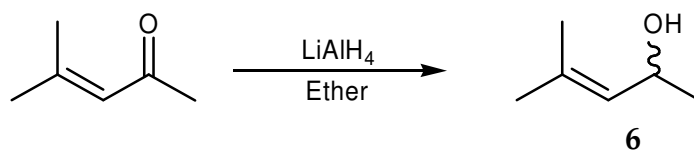
Das der in Schema 4-2 gezeigten Synthese zugrunde liegende C_5 -Acetat stellt eine vom *Isopren*-Grundkörper abgeleitete Verbindung dar und fungiert als eine Komponente für die großtechnische Vitamin A₁-Synthese (Verfahren der BASF AG).

Als zwei weitere Substrate, welche in einer gewissen strukturellen Relation zu den *Tiglinsäure-Derivaten* stehen, wurden die Verbindungen **4** und **5** (Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester bzw. 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester) synthetisiert. Die Synthese beginnt mit der α -Bromierung von Cyclohexancarbonsäure nach *Hell-Vollhard-Zelinsky* [59]. Die anschließende Einführung der Doppelbindung durch Eliminierung mit Chinolin führt zu Verbindung **4** [60]. Allylische Oxidation [60] und nachfolgende selektive Reduktion nach *Luche* [61] führen schließlich zu Verbindung **5**.



Schema 4-3: Synthese von Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester **4** bzw. 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester **5**.

Ein weiteres Substrat für die Typ II Photooxygenierung und nachfolgende Trioxan-Synthese wurde durch Reduktion des kommerziell erhältlichen Mesityloxids zum 4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol) mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen. Es handelt sich hierbei um einen einfachen chiralen Allylkohol, der bei dieser Synthese als Racemat erhalten wird.



Schema 4-4: Synthese von rac- 4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol) **6** durch Reduktion von Mesityloxid mit Lithiumaluminiumhydrid.

Durch *Griesbeck* und *El Idreesy* [4] wurden bereits eine Reihe von Allylalkoholen synthetisiert, die strukturell in enger Beziehung zum Mesitylol stehen. Sie besitzen am stereogenen Kohlenstoffatom anstelle der Methyl-Gruppe verschiedene, aber ausschließlich aliphatische Reste wie z. B. Ethyl-, Isobutyl-, Isopropyl- oder Cyclohexyl-Reste. In enger Anlehnung an die Synthese dieser Verbindungen wurden im Rahmen dieser Arbeit anstelle der aliphatischen Gruppen ein (substituierter) Phenyl-Rest eingeführt. Die Synthese gelingt durch die Umsetzung von 2-Methyl-1-propenyl-magnesiumbromid mit Benzaldehyd bzw. verschieden substituierten Aldehyden [62].



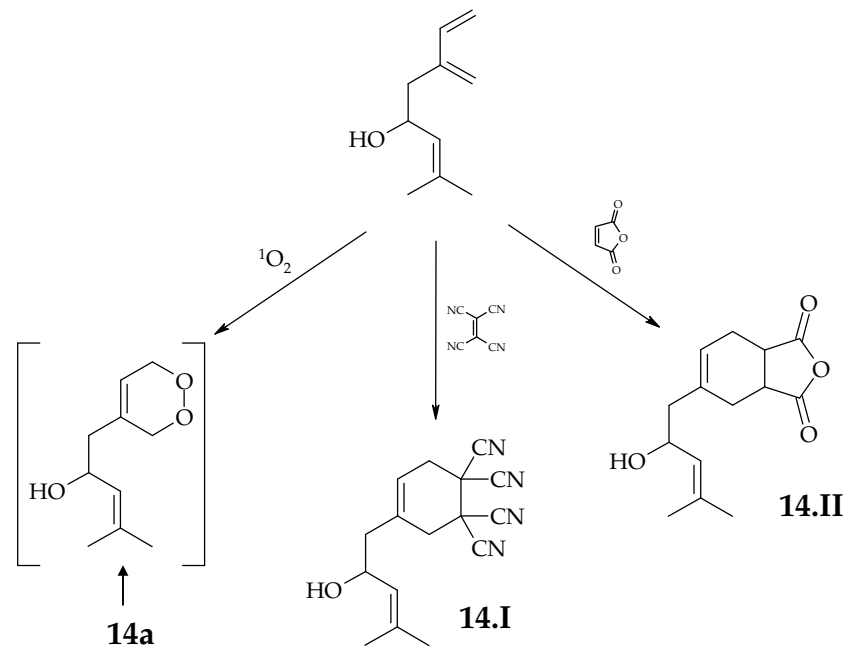
Schema 4-5: Synthese von rac-3-Methyl-1-phenyl-but-2-en-1-ol-Derivaten.

Ein weiterer synthetischer Ansatz mit dem Ziel ein geeignetes Ausgangssubstrat für die Trioxan-Synthese zu erhalten, geht vom chiralen Terpenalkohol *Ipsdienol*³ [63,64] aus. Neben der (an späterer Stelle zu besprechenden) direkten Photooxygenierung des *Ipsdienols* zum Endoperoxid-Hydroxyhydroperoxid wurde versucht, das Dien-System des *Ipsdienols* via Diels-Alder-Reaktion zu verschiedenen Cyclohexenyl-Derivaten zu funktionalisieren. Als Dienophil wurde zum einen Tetracyanoethylen (TCNE) und zum anderen Maleinsäureanhydrid (MSA) eingesetzt. Sowohl die Cycloaddition von Tetracyanoethylen an *Ipsdienol* als auch die entsprechende Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid verliefen in Benzol glatt und führten zu den Produkten **14.I** und **14.II**. Beim Produkt **14.II** wurden, wie zu erwarten, zwei Diastereomere im Verhältnis 1 : 1 gefunden. Der Versuch, die Reaktion von *Ipsdienol* mit Maleinsäureanhydrid in Anlehnung an die bereits von *Diels* und *Alder* [65] be-

³ *Ipsdienol* ist ein chiraler Terpenalkohol, welcher in der Natur als Pheromon verschiedener Borkenkäferarten (*Ips confusus*) vorkommt und synthetisch durch Photooxygenierung von Myrcen mit anschließender säurekatalysierter Umlagerung zugänglich ist [63,64].

schriebene Reaktion von *Myrcen* mit Maleinsäureanhydrid ohne Lösungsmittel durchzuführen, hat dagegen nicht zum Erfolg geführt.

Wie bereits oben angedeutet, addiert auch Singulett-Sauerstoff als Dienophil im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion an Ipsdienol. Hierauf wird in 4.2 noch näher eingegangen. Schema 4-6 gibt einen Überblick über die mit Ipsdienol durchgeführten Diels-Alder-Reaktionen.



Schema 4-6: Cycloaddition verschiedener Dienophile an Ipsdienol.

4.2 Allgemeines zur Typ II Photooxygenierung von Alkenen und allylischen Alkoholen

Die Typ II Photooxygenierungsreaktionen wurden zum Teil in *Festphase* mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen polymeren Trägermaterials durchgeführt. Bei dieser von Griesbeck und Bartoschek [66] entwickelten *lösungsmittelfreien* Photooxygenierungsmethode werden Polymerkügelchen (bestehend aus Divinylbenzolquervernetztem Polystyrol) mit einem mittleren Durchmesser von 60 μm mit Hilfe eines nichtpolaren Lösungsmittels einem Quellungsprozess unterzogen. Nach der Quellung besitzen die Kügelchen einen Durchmesser von 120 μm und können mit dem Sensibilisatorfarbstoff und dem zu photooxygenierenden Substrat beladen werden. In Abb. 4-1 sind die einzelnen Arbeitsschritte des Verfahrens gezeigt. Darüber hinaus wurde eine Polymermatrix mit *kovalent* gebundenem Protoporphyrin IX verwendet. Deren Synthese erfolgte durch Copolymerisation von Styrol mit Divinylbenzol und Protoporphyrin IX. Ein anderer Teil der eingesetzten Ausgangsverbindungen wurde nach der Standardmethode in *homogenen Lösungen* photooxygeniert.

Es wurden unterschiedlich substituierte allylische Alkohole sowie unfunktionalierte En-Systeme zur Photooxygenierung eingesetzt, um deren photochemisches Verhalten unter den verschiedenen Bedingungen zu studieren.

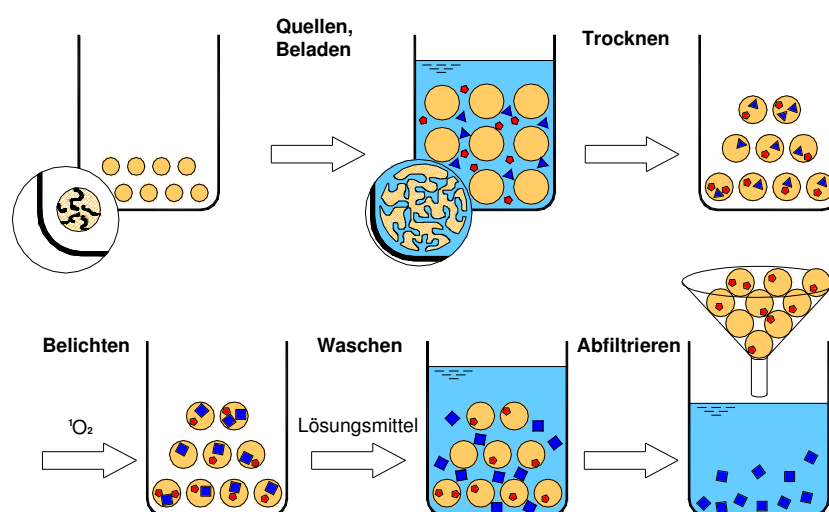


Abb. 4-1: Arbeitsschritte des angewendeten lösungsmittelfreien Photooxygenierungsverfahrens.

4.2.1 Typ II Photooxygenierung von Tiglinsäure-Derivaten

Im Folgenden soll die Typ II Photooxygenierung von Allylalkoholen untersucht werden, die sich von der in Abb. 4-2 hervorgehobenen Grundstruktur der *Tiglinsäure* ableiten lassen.

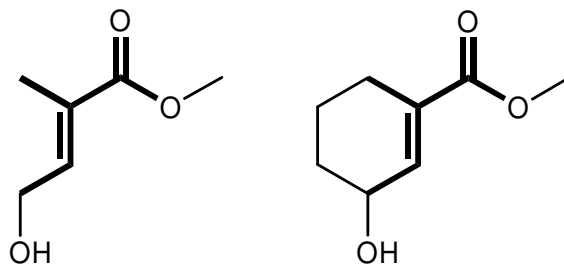
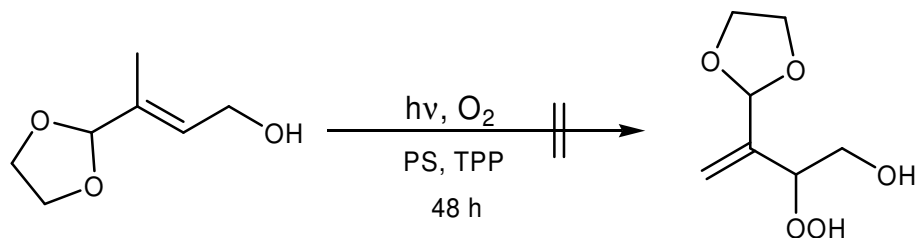


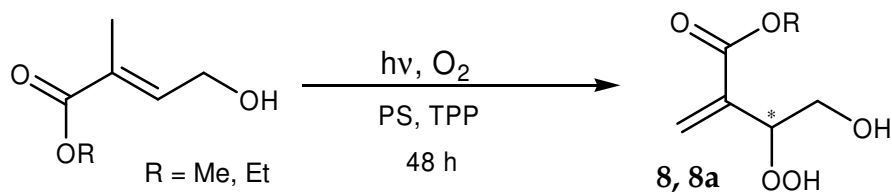
Abb. 4-2: Allylische Alkohole, die das Strukturelement der Tiglinsäure enthalten.

Das als Ausgangsverbindung für die 1,2,4-Trioxan-Synthese bereits erwähnte C₅-Acetat ist bei der Typ II Photooxygenierung aufgrund der sehr stark deaktivierenden Wirkung der Acetoxy-Gruppe zu wenig reaktiv. Der in Schema 4-7 gezeigte, als Acetal geschützte, 4-Hydroxytiglyaldehyd ist zwar wesentlich reaktiver, führt jedoch nicht zum erwarteten Hydroxyhydroperoxid, sondern zu einem komplexen, nicht identifizierbaren Produktgemisch.



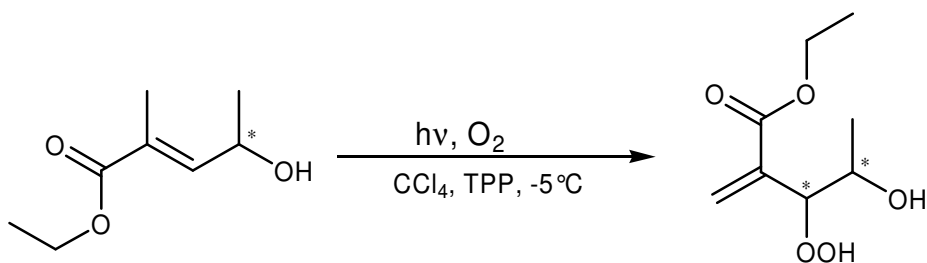
Schema 4-7: Die Photooxygenierung von 3-[1,3]Dioxalan-2-yl-but-2-en-1-ol führte nicht zum erwarteten Hydroxyhydroperoxid.

Das C₅-Acetat lässt sich jedoch durch Oxidation der Aldehydfunktion zur Carbonsäurefunktion, Abspaltung der Acetyl-Gruppe und nachfolgende Veresterung mit Methanol oder Ethanol in den ausreichend reaktiven und vor allem selektiv mit Singulett-Sauerstoff reagierenden 4-Hydroxytiglinsäureester **3** überführen. Bei der Photooxygenierung der 4-Hydroxytiglinsäure können zwei *regiodirigierende* Effekte dieser Struktur in eleganter Weise ausgenutzt werden. Zum einen der *gem*-Effekt und zum anderen der *Hydroxy-Effekt* [67].



Schema 4-8: Photooxygenierung von 4-Hydroxytiglinsäuremethylester **8** und -ethylester **8a**.

Die Photooxygenierung eines ähnlichen Substrates wurde bereits von *Adam et al.* [68] untersucht. Es handelt sich um den in 4-Position zusätzlich methylsubstituierten und damit chiralen Ethylester. Die Photooxygenierung in Lösung bei tieferer Temperatur führte zu dem in Schema 4-9 gezeigten Hydroxyhydroperoxid.



Schema 4-9: Die Photooxygenierung des oben gezeigten, strukturell in enger Beziehung zum 4-Hydroxytiglinsäuremethylester stehenden chiralen Allylkohols wurde bereits eingehend von *Adam et al.* untersucht.

Der 4-Hydroxytiglinsäuremethylester kann als mäßig reaktives Substrat eingestuft werden. Die Photooxygenierung kann unter Festphasenbedingungen problemlos durchgeführt werden und verläuft innerhalb von 48 Stunden quantitativ. Die Reaktion verläuft streng *regioselektiv* und es werden dem entsprechend keine unerwünschten Nebenprodukte gebildet. In Abb. 4-3 ist das ^{13}C - bzw. das ^1H -Spektrum des Hydroxyhydroperoxids **8** zu sehen. Das wichtigste neue Signal im ^{13}C -Spektrum gegenüber dem Spektrum des entsprechenden Allylkohols liegt bei 84.5 ppm. Es ist dem hydroperoxytragenden Kohlenstoff zuzuordnen und kann als Indikatordesignal für den Eintritt von Singulett-Sauerstoff in die gewünschte Position des Moleküls herangezogen werden. Das Signal für das entsprechende Proton ist im ^1H -Spektrum bei ca. 5.00 ppm zu finden. Das Signal für die Protonen der hydroxytragenden Methylene-Gruppe zeigt aufgrund des stereogenen Zentrums am benachbarten C-Atom die zu erwartende Aufspaltung, d. h. sie werden diastereotop.

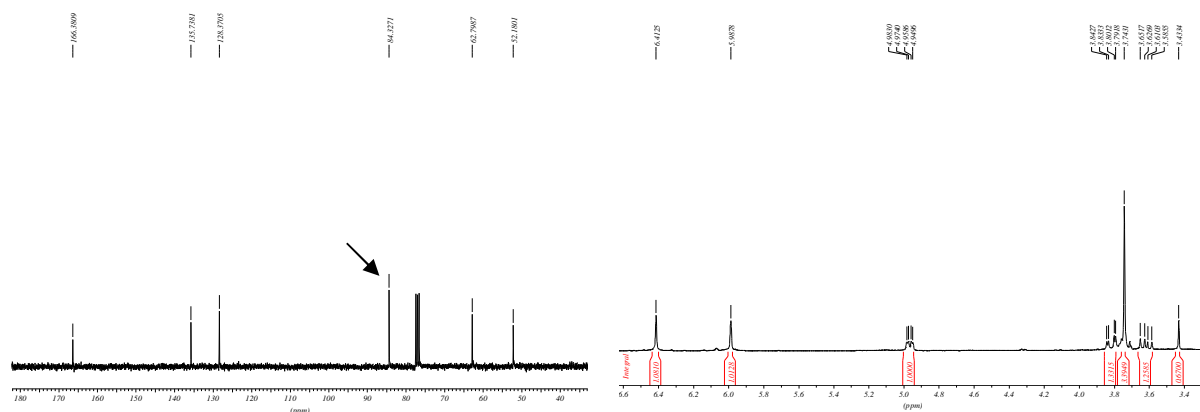
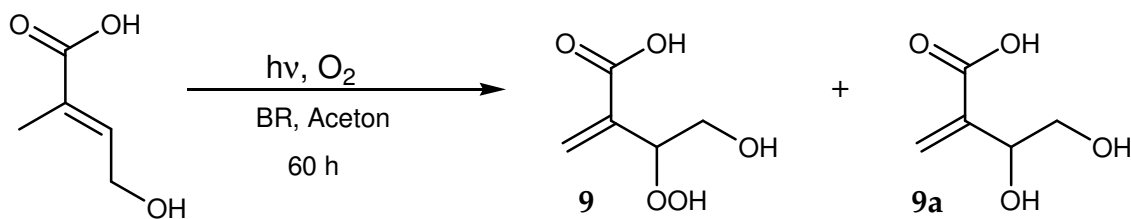


Abb. 4-3: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) des Peroxids **8**.

Die freie 4-Hydroxytiglinsäure erweist sich dagegen unter Festphasenphotooxygenierungsbedingungen als unreaktiv. Einer erfolgreichen Photooxygenierung dieses Substrates in Lösung steht grundsätzlich dessen sehr geringe Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln (z. B. CCl_4) im Wege. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die 4-Hydroxytiglinsäure durch die Anwendung einer selten eingesetzten Lösungsmittel/Sensibilisator-Kombination (Aceton/Bengal Rosa) als Substrat für die Typ II Photooxygenierung (und damit auch für die Trioxan-Synthese) zu erschließen ist.



Schema 4-10: Photooxygenierung von 4-Hydroxytiglinsäure in Aceton und mit Bengal Rosa als Sensibilisatorfarbstoff.

Bei der Photooxygenierung unter diesen Bedingungen wurde allerdings überraschenderweise neben der Bildung des erwarteten Hydroxyhydroperoxids die Bildung des entsprechenden *Diols* beobachtet, ohne dass ein Reduktionsmittel zugegen war. Auf diesen speziellen Effekt soll an anderer Stelle noch genauer eingegangen werden. In Abb. 4-4 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum der Mischung aus Hydroxyhydroperoxid **9** und Diol **9a** zu sehen.

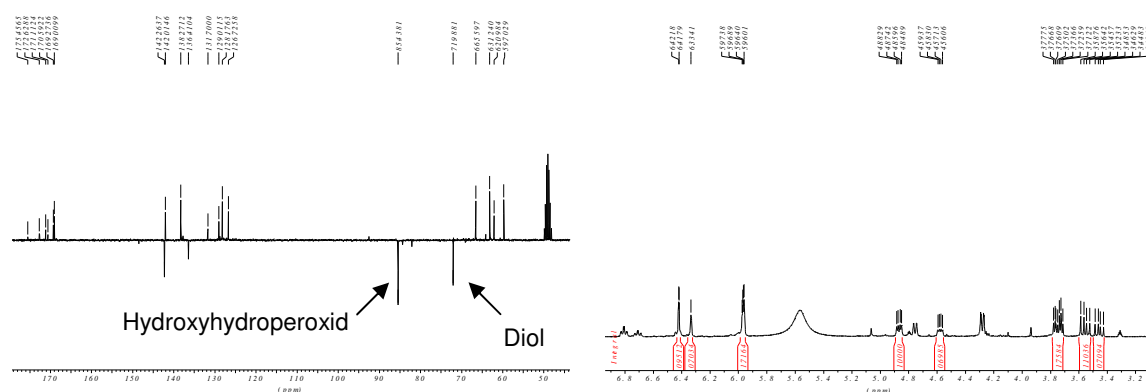
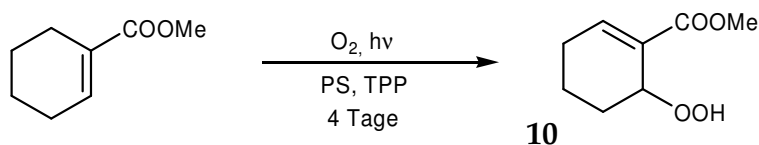


Abb. 4-4: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) einer Mischung aus Hydroxyhydroperoxid **9**, Diol **9a** und 4-Hydroxytiglinsäure. Das ^{13}C -Signal für die hydroperoxy- bzw. die hydroxytragende CH-Gruppe ist mit einem Pfeil markiert.

Als ein weiteres Beispiel für ein Substrat, welches das Strukturmotiv der Tiglinsäure bzw. der 4-Hydroxytiglinsäure enthält, wurde das Verhalten von Cyclohex-1-en-carbonsäuremethylester bzw. 3-Hydroxycyclohex-1-en-carbonsäuremethylester gegenüber Singulett-Sauerstoff untersucht. Es sind bisher nur wenige Untersuchungen über Photooxygenierung von Cyclohexenolen bekannt [69,70] und nur in einem Fall konnte ein entsprechendes Hydroxyhydroperoxid isoliert werden [71]. Andererseits wurde durch *Singh et al.* [42] die Photooxygenierung von 2-Arylcyclohexenolen untersucht.

In Schema 4-11 ist die Photooxygenierungsreaktion von Cyclohex-1-en-carbonsäuremethylester gezeigt.



Schema 4-11: Photooxygenierung von Cyclohex-1-en-carbonsäuremethylester.

Die Reaktion verläuft deutlich langsamer als die des entsprechenden acyclischen Systems (Ethyltiglat). Die bereits gut untersuchte Photooxygenierung von Tiglinsäureethylester führt bereits nach 24 Stunden Bestrahlungszeit zu einem quantitativen Umsatz. Andererseits erweist sich auch Cyclohexen als sehr reaktives Substrat gegenüber Singulett-Sauerstoff. Diese Beobachtungen bestätigen die deaktivierende Wirkung der Esterfunktion bzw. der cyclischen Struktur des En-

System. In Abb. 4-5 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum des Hydroperoxids **10** zu sehen.

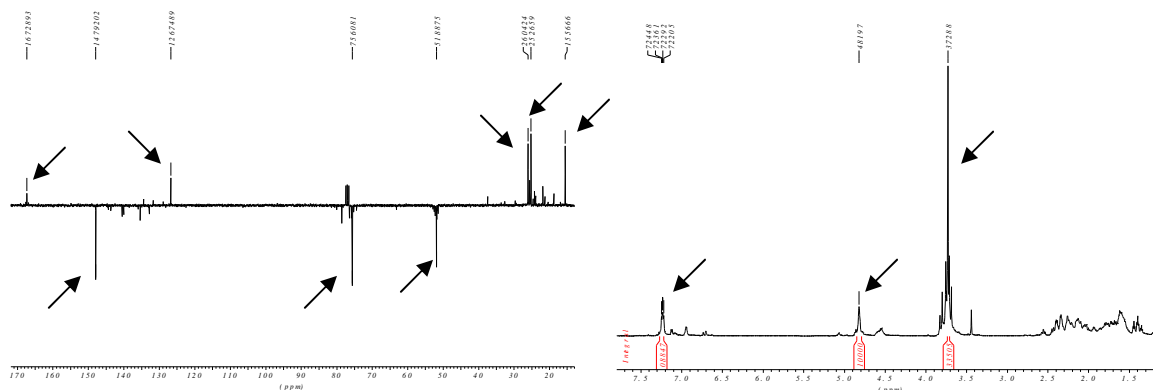
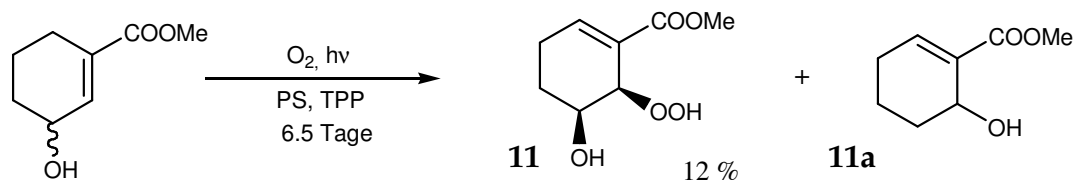


Abb. 4-5: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) des Hydroperoxids **10**. Die Produkt-Signale sind mit Pfeilen markiert.

Bei der Photooxygenierung von 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester (Schema 4-12) kommt als dritter deaktivierender Faktor die Hydroxy-Gruppe hinzu. Entsprechend wurde bei dieser Reaktion auch nach über sechs Tagen Bestrahlungszeit kein vollständiger Umsatz erreicht. Außerdem wurde eine Konkurrenzreaktion zur Einführung der Hydroperoxy-Gruppe beobachtet, die zu einem unerwarteten Produkt führte, welches rechts in Schema 4-12 zu sehen ist. Das erwünschte Produkt (**11**) wurde folglich nur in einer recht geringen Ausbeute (12 %) erhalten, so dass der präparative Nutzen der in Schema 4-12 gezeigten Photooxygenierungsreaktion (besonders im Hinblick auf die Trioxansynthese) nicht groß ist.



Schema 4-12: Photooxygenierung von 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester. Die Verbindung rechts (**11a**) stellt das Hauptprodukt dar.

Die Bestimmung der Kopplungskonstanten zwischen den Protonen des die Hydroxy- bzw. Hydroperoxy-Gruppe tragenden Kohlenstoffatoms ergab einen Wert

von $J = 2.3$ Hz. Dies spricht für die Bildung des in Schema 4-12 gezeigten *cis*-Produktes, obwohl durch *Singh et al.* die Bildung des *trans*-Produktes postuliert wurde [42].

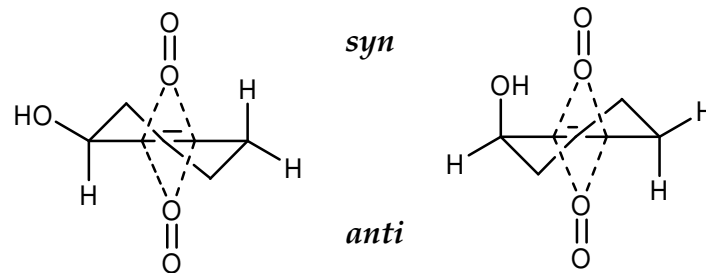


Abb. 4-6: Zur Erklärung der Stereochemie der Photooxygenierung von 3-Hydroxycyclohex-1-en-carbonsäuremethylester. Links: Bei äquatorialer Position der OH-Gruppe müsste der Angriff von Singulett-Sauerstoff von der Oberseite des Moleküls her erfolgen. Rechts: Bei axialer Position der OH-Gruppe müsste der Angriff von der Unterseite her erfolgen. Die Esterfunktion ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit eingezeichnet.

In Abb. 4-7 ist der Tieffeld-Bereich des ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrums des Hydroxyhydroperoxids **11** bzw. des Allylalkohols **11a** zu sehen.

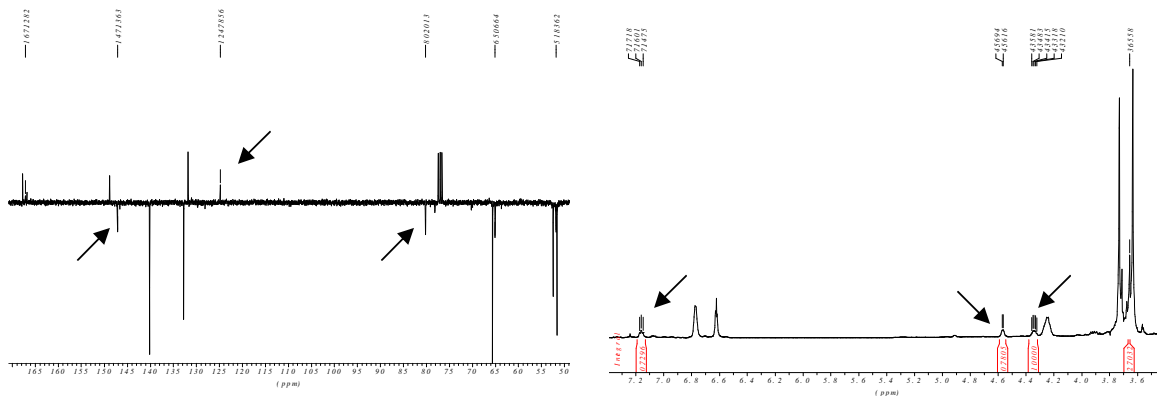


Abb. 4-7: Tieffeld-Bereich des ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) des Hydroxyhydroperoxids **11** bzw. des Allylalkohols **11a**. Die charakteristischen Produkt-Signale (Hydroxyhydroperoxid) sind mit Pfeilen markiert.

Die Untersuchungen zur Photooxygenierung von Cyclohexenol durch *Adam et al.* [71] auf der einen Seite sowie die präparativen Studien von *Singh et al.* [42] zur Synthese von cyclischen Hydroxyhydroperoxiden, die anstelle der Esterfunktion einen Aryl-Substituenten aufweisen, führen zusammen mit den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimenten zu der Schlussfolgerung, dass jeweils zwei de-

aktivierende Faktoren im Molekül tolerierbar sind. Also z. B. die Kombination von *Hydroxygruppe/Esterfunktion*, *Esterfunktion/cyclisches System* oder *Hydroxygruppe/cyclisches System*. Treffen jedoch alle drei genannten deaktivierenden Funktionalitäten im Molekül zusammen, verläuft die Typ II Photooxygenierung derart langsam, dass der Nutzen für eine präparative Anwendung der Reaktion gering ist.

4.2.2 Typ II Photooxygenierung von rac-4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol) und verwandten Substraten

In diesem Kapitel soll das Verhalten von Allylalkoholen gegenüber Singulett-sauerstoff untersucht werden, die sich formal von *Prenol* ableiten lassen.

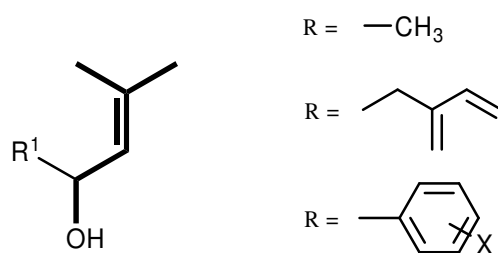
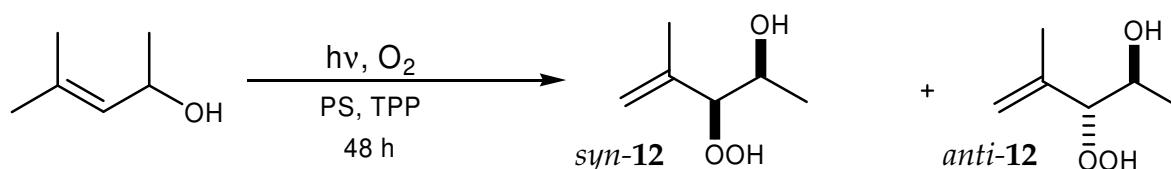


Abb. 4-8: Strukturell von Prenol abgeleitete Allylalkohole.

Da es sich im Fall $R \neq H$ um einen chiralen Allylalkohol handelt und mit dem Eintritt der Hydroperoxy-Gruppe ein zweites asymmetrisches Zentrum geschaffen wird, sind bei der Photooxygenierung dieses Substrates prinzipiell vier Enantiomeren bzw. zwei Diastereomeren zu erwarten (siehe Schema 4-13).



Schema 4-13: Photooxygenierung des chiralen Allylalkohols rac-4-Methyl-3-penten-2-ol.

Der normale *cis*-Effekt [72,73,74] kann nicht maßgeblich für den Ablauf der in Schema 4-13 gezeigten Reaktion sein, da die beobachtete *Regioselektivität* völlig im Widerspruch hierzu steht. Die tatsächlich beobachtete *Regioselektivität* ist auf einen dirigierenden Einfluss der Hydroxy-Gruppe (*Hydroxy-Effekt*) beim Eintritt des $^1\text{O}_2$ -Moleküls zurückzuführen [75,76]. Es können dabei zwei diastereomere pereperoxidartige Übergangszustände gebildet werden, welche jeweils die Vorstufe für das threo- bzw. erythro-Diastereomer darstellen. Der threo-Übergangszustand wird allerdings bevorzugt gebildet, da die H/H-Wechselwirkung geringer ist als die

H/R-Wechselwirkung (siehe Abb. 4-9) [77]. Das Diastereomer *syn-12* stellt somit das Hauptprodukt der Photooxygenierung dar.

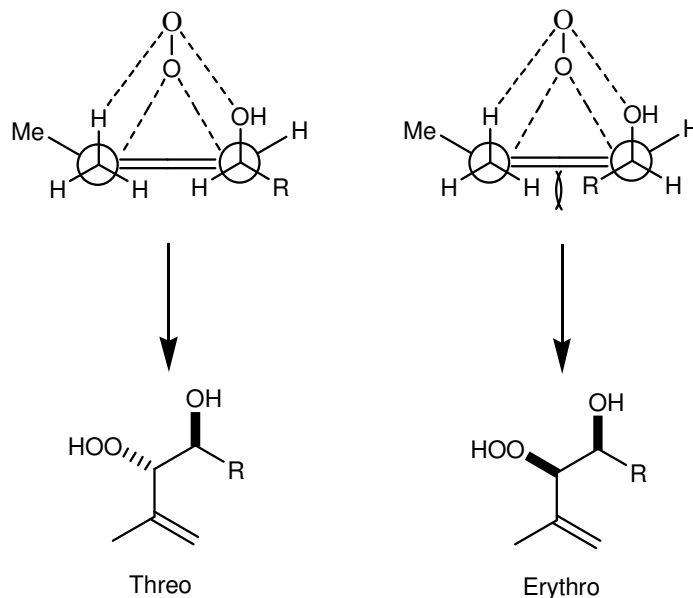


Abb. 4-9: Zur Erklärung der beobachteten Regio- und Stereoselektivität.

Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen sollte man erwarten, dass für Reste, die eine größere Raumerfüllung besitzen als $R = \text{Me}$ das *threo*-Produkt, noch stärker bevorzugt wird.

In Abb. 4-10 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum des Hydroxyhydroperoxids **12** gezeigt. Die Photooxygenierung des entsprechenden allylischen Alkohols mit $R = \text{Me}$ (Mesityl) wurde von *Griesbeck et al.* [3] bereits ausführlich untersucht und beschrieben.

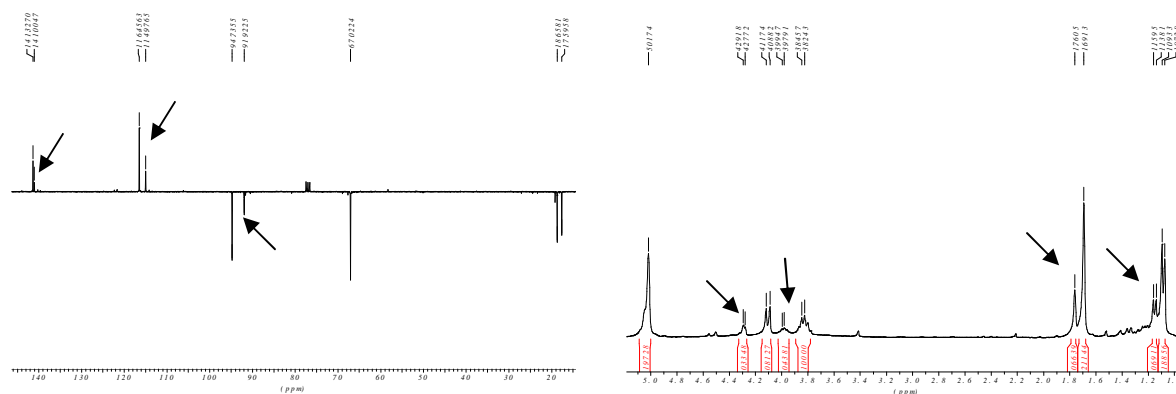
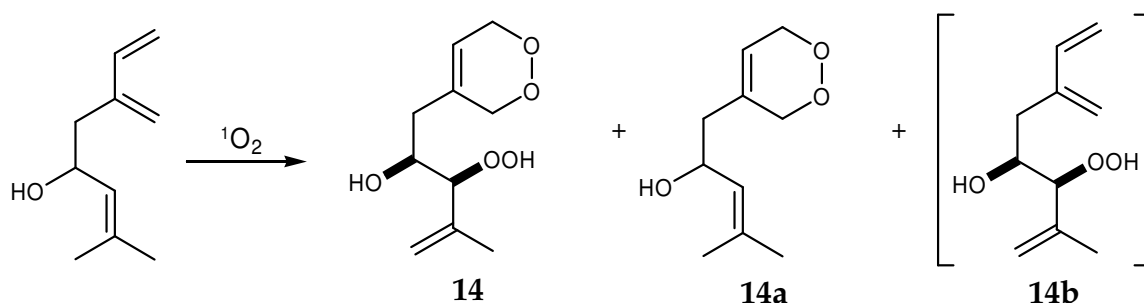


Abb. 4-10: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) des Hydroxyhydroperoxids **12**. Die Signale für das Neben-Diastereomer sind mit Pfeilen gekennzeichnet.

Nach den in Abb. 4-9 dargestellten Zusammenhängen hätte man eigentlich nur eine weitere Zunahme der Diastereoselektivität, jedoch keine Spaltung des Produktes erwarten können. Eine säurekatalysierte Spaltung (z. B. durch den Einfluss der Polymermatrix) kann weitgehend ausgeschlossen werden, da auch die Photooxygenierung in Lösung (CCl_4/TPP) in Gegenwart einer Base zum gleichen Resultat führte.

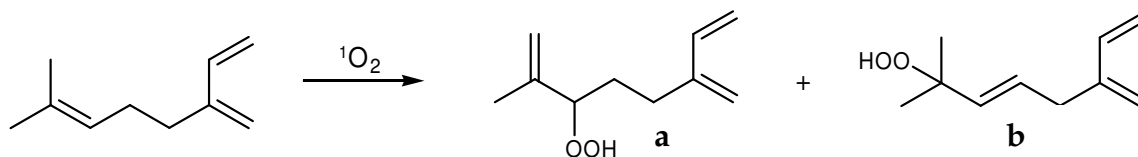
Zusätzlich zum Problem der *Stereoselektivität* und der *Regioselektivität* der En-Reaktion kommt beim dritten Beispiel, der Photooxygenierung von (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (*Ipsdienol*, siehe Abb. 4-8), noch der Aspekt der *Chemoselektivität* hinzu. Ipsdienol besitzt zwei Funktionalitäten im Molekül, die mit Singulett-Sauerstoff reagieren können. Zum einen das En-System und zum anderen ein Dien-System, welches in der Lage ist, [2+2]-Cycloadditionsreaktionen vom Diels-Alder-Typ einzugehen. Prinzipiell sind daher alle in Schema 4-15 gezeigten Produkte denkbar. Tatsächlich wurde bei dieser Reaktion jedoch überraschenderweise nur das Produkt **14** beobachtet. Unter experimentellen Bedingungen, die zu einem unvollständigen Umsatz (ca. 50 %) führten (Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel anstelle von Chloroform, kürzere Bestrahlungszeiten), wurde ausschließlich das Produkt **14a** beobachtet. Die Bildung des Produktes **14b** wurde dagegen niemals beobachtet. Dieser Befund spricht sehr dafür, dass beim Ipsdienol die [2+2]-Cycloaddition wesentlich schneller abläuft als die En-Reaktion.



Schema 4-15: Theoretisch mögliche Produkte bei der Photooxygenierung von (R)-(-)-Ipsdienol. Die beiden Verbindungen links konnten tatsächlich beobachtet werden. Die Bildung der Verbindung rechts in Klammern wurde dagegen niemals beobachtet.

Im Vergleich hierzu beobachtet man bei Photooxygenierung von Myrcen die Bildung der beiden in Schema 4-16 gezeigten Regioisomeren (55 : 45). Eine Addition von

Singulett-Sauerstoff an das Dien-System des Myrcens ist dagegen erst nach sehr langen Belichtungszeiten zu beobachten.



Schema 4-16: Beobachtete Produkte bei der Photooxygenierung von Myrcen.

Der Grund hierfür ist vermutlich die stark deaktivierend wirkende Hydroxy-Gruppe in der allylischen Position des Ipsdienols. Auf der anderen Seite deaktiviert die Hydroperoxy-Gruppe in **a** und **b** das Substrat in noch stärkerem Umfang, möglicherweise durch physikalische Löschung von Singulett-Sauerstoff, so dass eine nachfolgende [2+2]-Cycloaddition im Falle des Myrcens erschwert wird.

Andererseits hat sich auch bei der Untersuchung verschiedener Diels-Alder-Addukte (siehe Abb. 4-12) des Ipsdienols gezeigt, dass diese gegenüber einer En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff sehr stark deaktiviert sind. Dies trifft in vollem Umfang zumindest für das Maleinsäureaddukt zu. Das in Abb. 4-12 gezeigte TCNE-Addukt lässt dagegen noch eine gewisse Reaktivität erkennen.

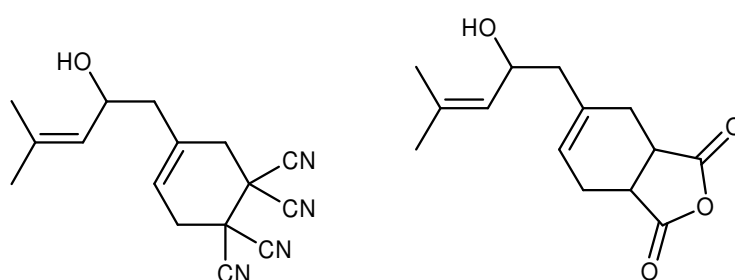


Abb. 4-12: Diel-Alder-Addukte von Ipsdienol.

Zur Identifikation der charakteristischen Signale des Endoperoxid-Ringes von Verbindung **14** und **14a** wurde die in Abb. 4-13 gezeigte, und bereits eingehend charakterisierte Verbindung [78] herangezogen.

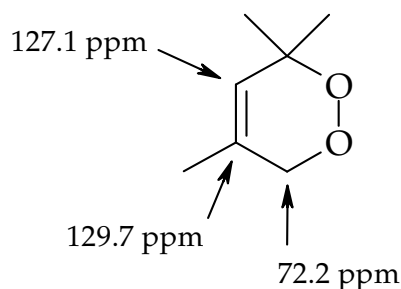


Abb. 4-13: Charakteristische ^{13}C -NMR-Signale (75 MHz, CDCl_3) eines Endoperoxid-Grundgerüsts, das mit dem von Verbindung **14** bzw. **14a** vergleichbar ist.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **14** (Abb. 4-14, links) erkennt man das Signal für den hydroperoxytragenden Kohlenstoff bei 92.6 ppm. Die Signale der beiden aliphatischen Kohlenstoffe im Endoperoxid-Ring sind bei 72.8 ppm und 69.9 ppm zu finden. Das zuletzt genannte Signal fällt allerdings mit dem Signal für den die Hydroxy-Gruppe tragenden Kohlenstoff zusammen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **14a** (Abb. 4-14, rechts) findet man die Signale für die CH_2 -Gruppen des Endoperoxid-Gerüsts bei 72.8 ppm und 70.0 ppm. Das Signal für den hydroxytragenden Kohlenstoff ist dagegen etwas zu höherem Feld hin verschoben und liegt bei 67.2 ppm. Ein Signal, welches auf einen hydroperoxytragenden Kohlenstoff hindeuten würde, fehlt im Spektrum von Verbindung **14a** vollständig.

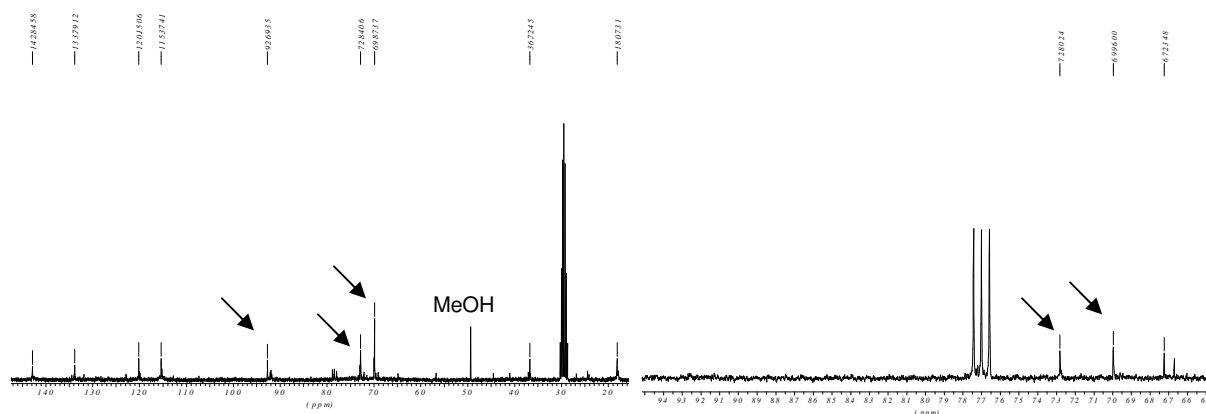


Abb. 4-14: ^{13}C -Spektrum (75 MHz, Aceton- d_6) der Verbindung **14** (links) bzw. Ausschnitt aus dem ^{13}C -Spektrum (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **14a** (rechts). Die charakteristischen Signale für die Hydroperoxy- bzw. peroxytragende C-Atome sind jeweils mit Pfeilen markiert.

4.2.3 Typ II Photooxygenierung von trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol

Neben den bisher beschriebenen allylischen Alkoholen wurde noch das Verhalten eines weiteren Substrates unter verschiedenen Typ II Photooxygenierungsbedingungen untersucht, das neben der reaktiven Doppelbindung noch eine Dreifachbindung im Molekül besitzt (*Enyn*). Wie man in Abb. 4-15 erkennt, steht auch diese Verbindung strukturell in einer gewissen Beziehung zum Prenol.

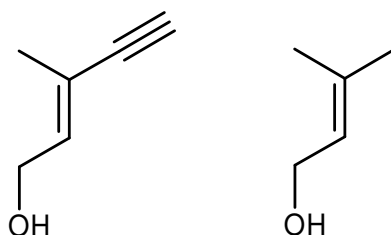
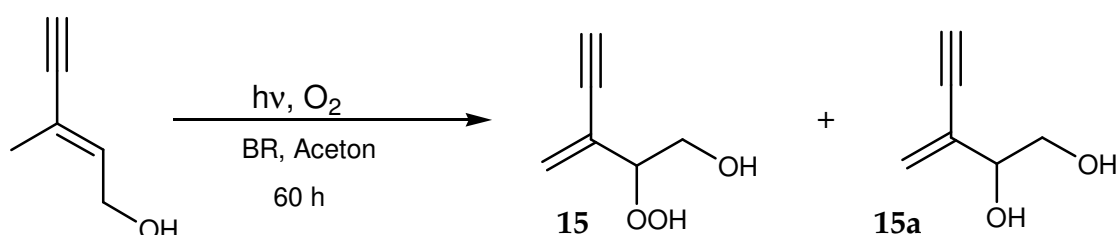


Abb. 4-15: Struktur des Enyns (links) und des Prenols (rechts).

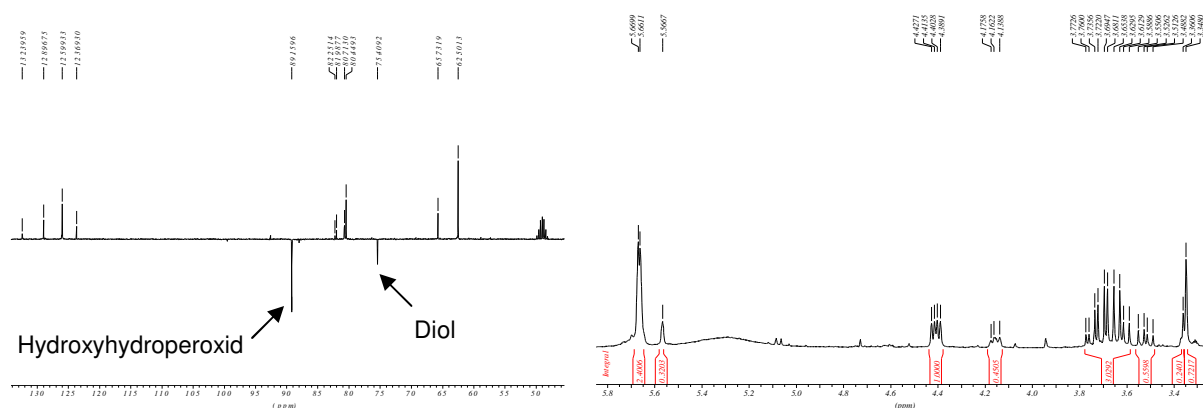
Es handelt sich bei dieser Verbindung, im Gegensatz zu den unter 4.2.2 beschriebenen Substraten um einen einfachen achiralen Allylalkohol. Auch hier wurde, ähnlich wie bei der Photooxygenierung der 4-Hydroxytiglinsäure in Lösung (Aceton/Bengal Rosa), eine teilweise Reduktion des primär gebildeten Hydroxyhydroperoxids zum Diol beobachtet.



Schema 4-17: Photooxygenierung von trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol in Aceton und mit Bengal Rosa als Sensibilisatorfarbstoff.

In einem Fall führte die Photooxygenierung des Enyns in Aceton unter Einsatz von TPP als Sensibilisator sogar ausschließlich zum Diol. Die Reaktivität des oben gezeigten Enyns gegenüber Singulett-Sauerstoff ist mit der von Mesitylol vergleichbar. Allerdings ist das Photooxygenierungsprodukt des trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ols in unpolaren Lösungsmitteln wie z. B. Chloroform oder Tetrachlor-

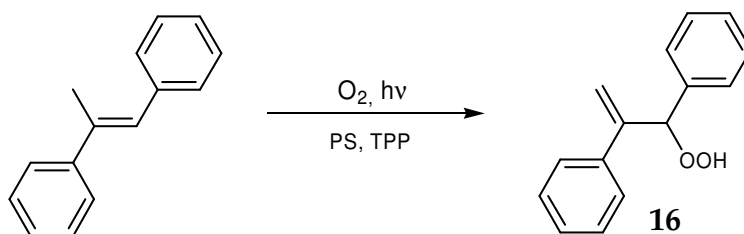
kohlenstoff praktisch unlöslich. In protischen, polaren Lösungsmitteln wie Methanol verläuft die Reaktion ähnlich wie beim Mesitylol viel zu langsam.



4.2.4 Weitere Photooxygenierungsexperimente

Im Zusammenhang mit der Typ II Photooxygenierung von 4-Hydroxytiglinsäure und trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol wurde bereits erwähnt, dass es zu einem partiellen Zerfall des primär gebildeten Hydroxyhydroperoxid kommt. Als Produkt der Photooxygenierungsreaktion wird daher Produktgemisch beobachtet, das aus dem eigentlich erwünschten *Hydroxyhydroperoxid* und dem entsprechenden *Diol* besteht. Das Verhältnis in dem die beiden Verbindungen vorlagen, variierte in einem gewissen Bereich und lag im Mittel bei 1 : 1.

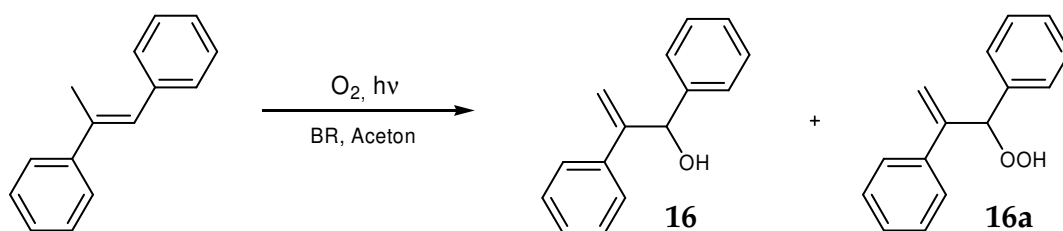
Im Folgenden sollen einige Photooxygenierungsexperimente beschrieben werden, die zur Aufklärung dieses besonderen Effekts beitragen sollen. Hierzu wurden einerseits einige einfache, sehr reaktive Alkene einer Typ II Photooxygenierung unterzogen. Auf der anderen Seite wurde anhand von α -trans-Stilben als relativ einfaches *Modellsubstrat* untersucht, ob es sich bei dem unerwartet beobachteten Produkt tatsächlich um ein Diol handelt. Darüber hinaus sollte mit Hilfe dieses Modellsubstrates geklärt werden, inwieweit es sich bei dem beobachteten Phänomen um einen photochemischen Effekt oder um eine sekundäre Dunkelreaktion handelt.



Schema 4-18: Photooxygenierung von α -trans-Stilben unter Festphasenbedingungen mit TPP als Sensibilisator.

Bei der Typ II Photooxygenierung von α -trans-Stilben unter Festphasenbedingungen hat sich gezeigt, dass in diesem Fall entsprechend Schema 4-18 ausschließlich das erwartete Hydroperoxid gebildet wurde.

Ein völlig anderes Bild ergibt sich unter den in Schema 4-19 angegebenen Bedingungen. In diesem Fall war die Bildung eines Gemisches aus Hydroperoxid **16a** und dem entsprechenden Alkohol **16** zu beobachten. Bei einem Experiment wurde sogar eine vollständige Reaktion zum Alkohol **16** beobachtet.



Schema 4-19: Photooxygenierung von α -trans-Stilben in Lösung (Aceton) mit Bengal Rosa als Sensibilisator.

Offensichtlich ist die beobachtete Reduktion des primär gebildeteten Hydroperoxids an spezielle Photooxygenierungsbedingungen gebunden. In Abb. 4-17 sind die ^{13}C -NMR-Spektren der unter den verschiedenen Photooxygenierungsbedingungen erhaltenen Produkte zu sehen.

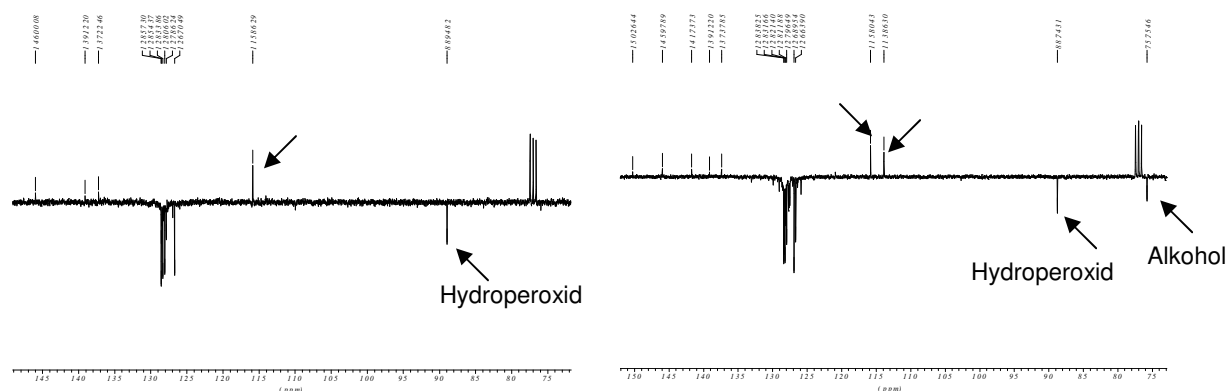
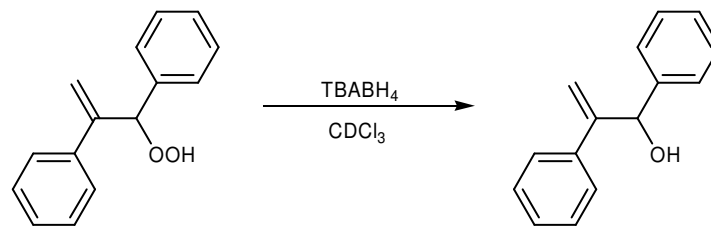


Abb. 4-17: ^{13}C -NMR-Spektrum des Hydroperoxids **16a**, welches durch Photooxygenierung unter Festphasenbedingungen erhalten wurde (links) und ^{13}C -NMR-Spektrum der Mischung aus Hydroperoxid **16a** und Alkohol **16**, welche durch Photooxygenierung in Lösung erhalten wurde (rechts). Die besonders charakteristischen Signale sind mit Pfeilen markiert.

Um zu überprüfen, ob es sich bei dem zweiten Photooxygenierungsprodukt tatsächlich um den Alkohol **16** handelt, wurde sowohl das durch Festphasenphotooxygenierung (PS, TPP) gewonnene Hydroperoxid **16a** als auch die durch Photooxygenierung in Lösung (Aceton, BR) gewonnene Mischung aus dem Alkohol **16** und dem Hydroperoxid **16a** einer Reduktion mit Tetrabutylammoniumborhydrid (TBABH_4) unterzogen (Schema 4-20).



Schema 4-20: Reduktion von Hydroperoxid **16a** mit Tetrabutylammoniumborhydrid (TBABH₄).

In Abb. 4-18 sind die ¹³C-NMR-Spektren nach Behandlung von Verbindung **16a** bzw. der Mischung aus **16a** und **16** mit Tetrabutylammoniumborhydrid (TBABH₄) zu sehen.

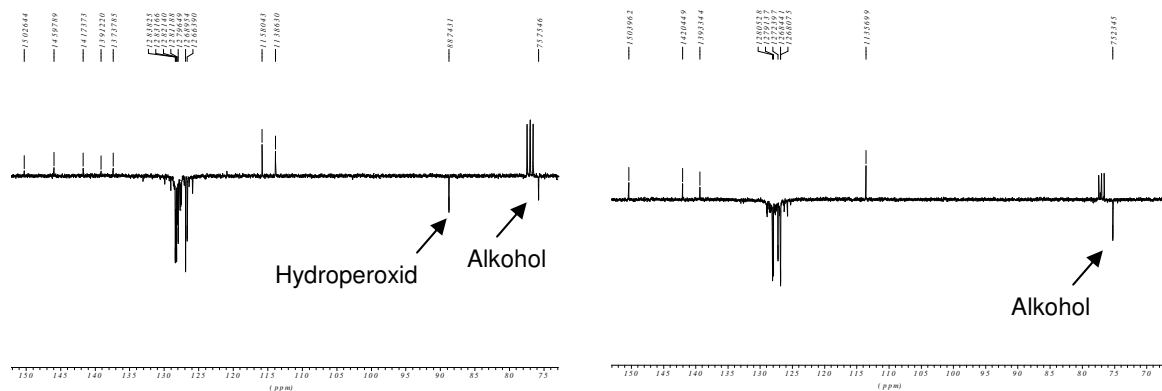
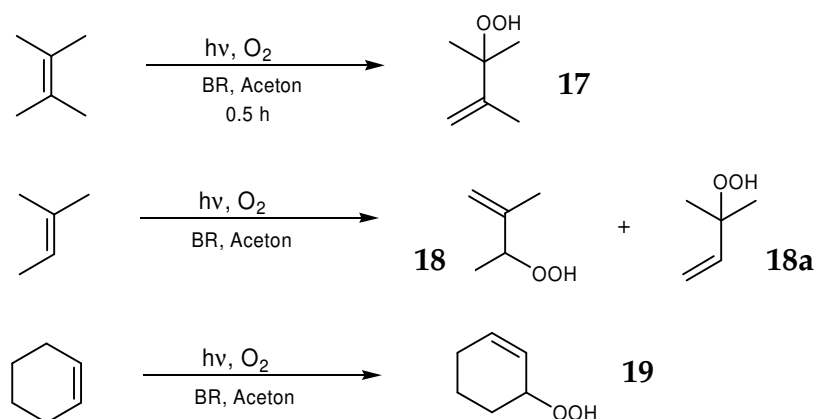


Abb. 4-18: ¹³C-NMR-Spektrum der Mischung aus Hydroperoxid **16a** und Alkohol **16**, welche durch Photooxygenierung in Lösung erhalten wurde (links) und ¹³C-NMR-Spektrum dieser Mischung nach Behandlung mit Tetrabutylammoniumborhydrid (rechts). Die besonders charakteristischen Signale sind mit Pfeilen markiert.

Man erkennt im ¹³C-NMR-Spektrum (Abb. 4-18, rechts) deutlich, dass durch die Behandlung des Gemisches aus dem Hydroperoxid **16a** und dem Alkohol **16** keine neuen Signale erscheinen. Vielmehr verschwinden die Signale des Hydroperoxids **16a** und man beobachtet nur noch die Signale des Alkohols **16**. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es sich bei dem unerwarteten Nebenprodukt der Photooxygenierung tatsächlich um den Alkohol **16** und nicht um irgendeine andere unbekannte Verbindung handelt.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Wahl des Substrates auf diesen Effekt hat, wurde die Typ II Photooxygenierung einiger einfacher Alkene unter diesen speziellen Photooxygenierungsbedingungen (Aceton/Bengal Rosa) untersucht.



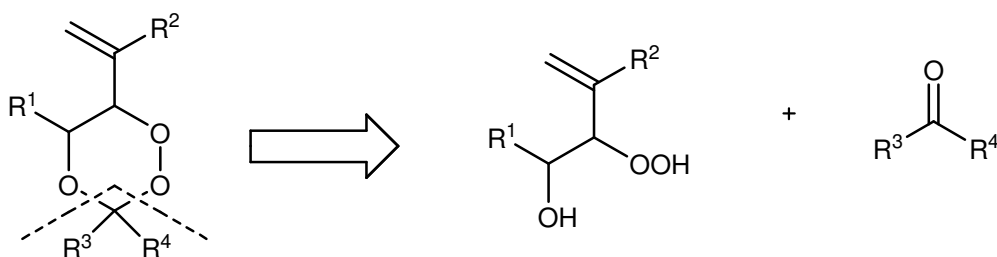
Schema 4-21: Typ II Photooxygenierung einiger einfacher Alkene.

Bei den in Schema 4-21 gezeigten Photooxygenierungsreaktionen wurde keine Bildung von allylischen Alkoholen, sondern lediglich die Bildung der erwarteten Hydroperoxide beobachtet. Es handelt sich bezüglich der En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff um sehr reaktive Alkene. Obwohl der Umsatz nach 30 min. bereits 100 % beträgt, wurde die Reaktionszeit beispielsweise auf 24 h oder 48 h verlängert. Diese Experimente sollten Aufschluß darüber geben, ob eine lange Reaktionszeit die Bildung von Alkoholen bzw. Diolen im Verlauf der Photooxygenierungsreaktion begünstigt. Aber auch in diesem Fall waren ausschließlich die Hydroperoxide zu beobachten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass auf der einen Seite der beobachtete Effekt von der Wahl des Substrates abhängt und andererseits auf die Typ II Photooxygenierung in Lösung beschränkt ist. Weiterhin kann festgehalten werden, dass die Wahl des Lösungsmittels und/oder des Sensibilisators einen Einfluss auf das quantitative Ausmaß der beobachteten Reduktion zum Alkohol bzw. Diol hat.

4.3 Synthese von 1,2,4-Trioxanen

Der Aufbau des Trioxan-Grundkörpers gelingt durch Peroxyacetalisierung von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen, Acetalen und Aldehyden unter Einsatz von katalytischen Mengen Bortrifluorid-Etherat oder p-Toluolsulfonsäure. In Schema 4-22 ist die entsprechende Retrosynthese gezeigt.



Schema 4-22: Zerlegung des 1,2,4-Trioxangrundkörpers in seine Komponenten.

4.3.1 Aus Tiglinsäure-Derivaten

Es konnten eine Reihe von neuen 1,2,4-Trioxanen synthetisiert werden, die sich von der 4-Hydroxytiglinsäure und ihren Estern ableiten lassen.

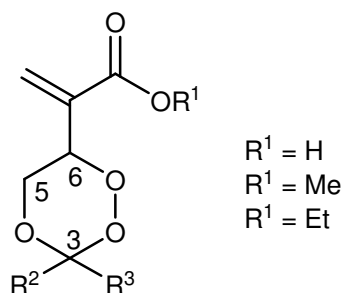


Abb. 4-19: 1,2,4-Trioxane mit unterschiedlichen Substitutionsmuster, die von den entsprechenden 4-Hydroxytiglinsäureestern ($R^1 = H, Me, Et$) abgeleitet sind.

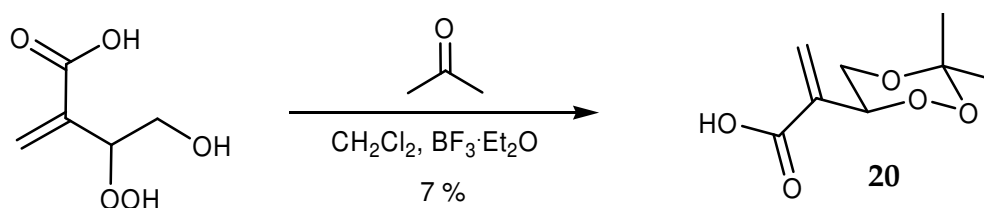
Es wurden hauptsächlich Derivate mit $R^1 = Me$, jedoch auch einige Verbindungen mit $R^1 = Et$ und sogar mit $R^1 = H$ synthetisiert. Die Substituenten R^3 und R^4 wurden dagegen in einen weiten Bereich variiert.

4.3.1.1 Durch Peroxyacetalisierung mit Ketonen

Im folgenden Abschnitt sollen einige neue, in 3-Position disubstituierte aber insbesondere auch *spirocyclische* 1,2,4-Trioxane beschrieben und charakterisiert

werden. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Peroxyacetalisierung mit diversen Ketonen.

Das durch Photooxygenierung der freien 4-Hydroxytiglinsäure ($R^1 = H$) in Aceton mit Bengal Rosa als Sensibilisator erhaltene Gemisch aus dem Hydroxyhydroperoxid **9** und dem entsprechenden Diol **9a**, konnte mit Aceton zur einfachsten Verbindung dieser Serie umgesetzt werden.



Schema 4-23: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **9** mit Aceton.

Es wurde dabei allerdings ein Gemisch aus dem 1,2,4-Trioxan und dem entsprechenden Acetal im Verhältnis 1 : 3 erhalten (Abb. 4-20).

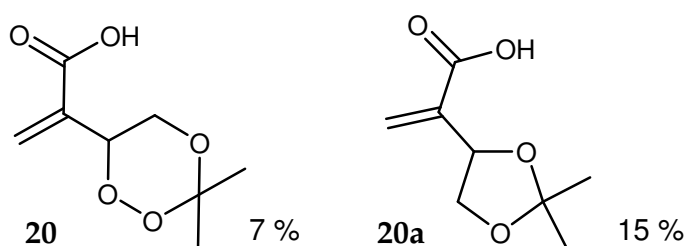


Abb. 4-20: 1,2,4-Trioxan und das entsprechende Acetal aus der Photooxygenierung eines Gemisches von Hydroxyhydroperoxid **9** und dem Diol **9a**.

In Abb. 4-21 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches aus Verbindung **20** und **20a** gezeigt.

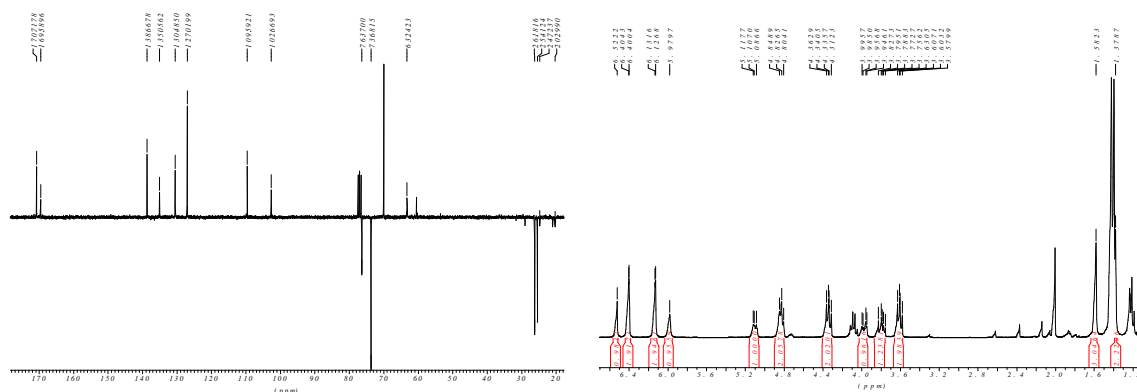
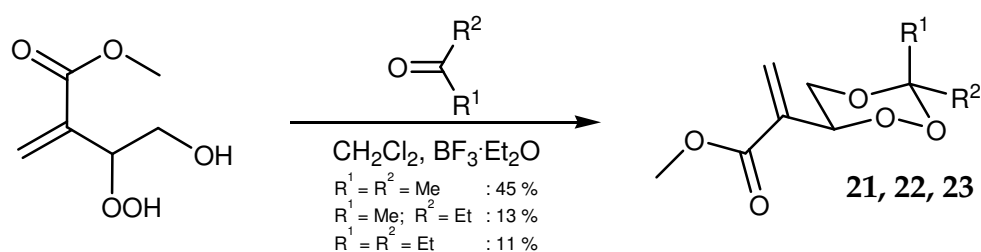


Abb. 4-21: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **20** und **20a**.

Man kann anhand der NMR-Spektren deutlich erkennen, dass zwei sehr ähnlich aufgebaute Verbindungen nebeneinander vorliegen müssen. Besonders charakteristisch im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Signale für den peroxyacetalischen Kohlenstoff bei 102.6 ppm bzw. den acetalischen Kohlenstoff bei 109.5 ppm

Die Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Aceton in Gegenwart einer Lewissäure führte zu dem in Schema 4-24 gezeigten 1,2,4-Trioxan **21** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$). Die Peroxyacetalisierung mit 3-Pentanon führte analog zum diethylsubstituierten 1,2,4-Trioxan **23** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$).



Schema 4-24: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Aceton.

In Abb. 4-22 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **21** als Beispiel für ein in 3-Position symmetrisch substituiertes Trioxan gezeigt.

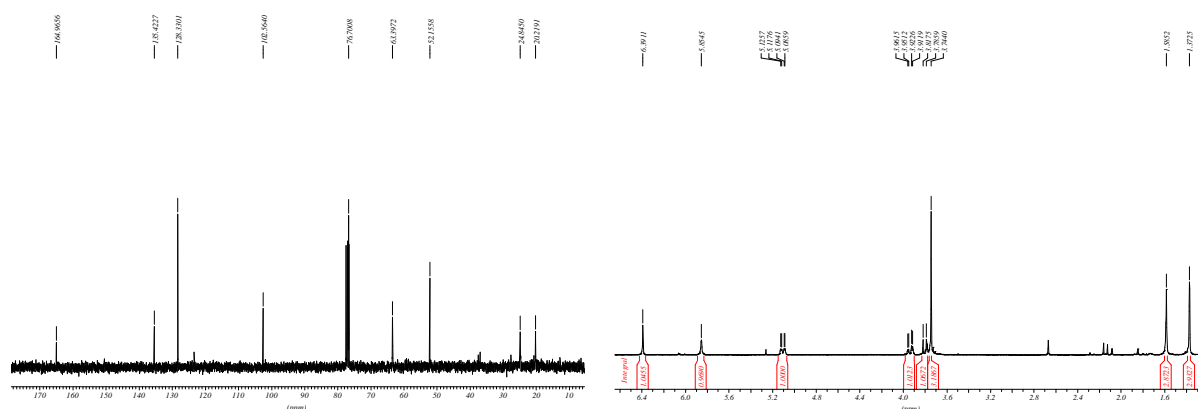


Abb. 4-22: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **21**.

Die Umsetzung mit 2-Butanon führt dagegen zu einem unsymmetrischen 1,2,4-Trioxan (**22**; $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$), welches ein weiteres stereogenes Zentrum im Molekül besitzt.

In Abb. 4-23 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **22** zu sehen. Vor allem in ^{13}C -NMR-Spektrum ist gut zu erkennen, dass ein Diastereomeren-Gemisch vorliegt.

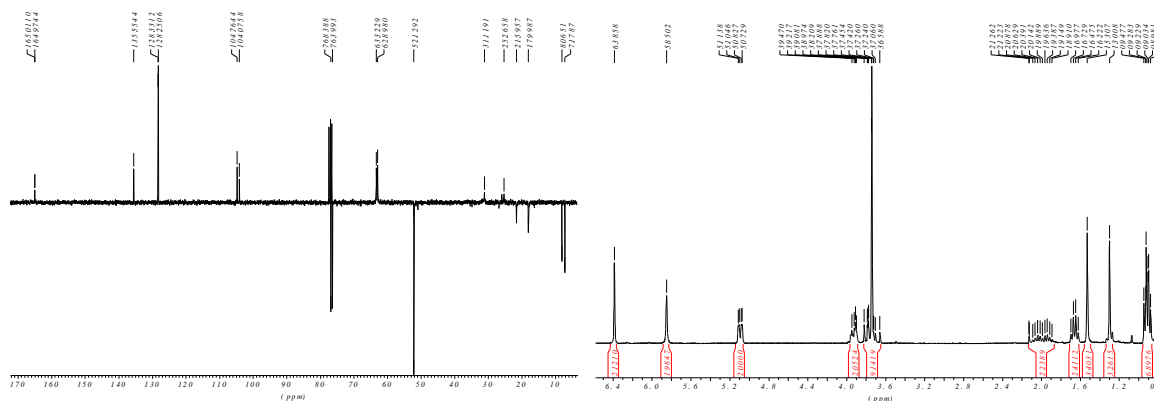
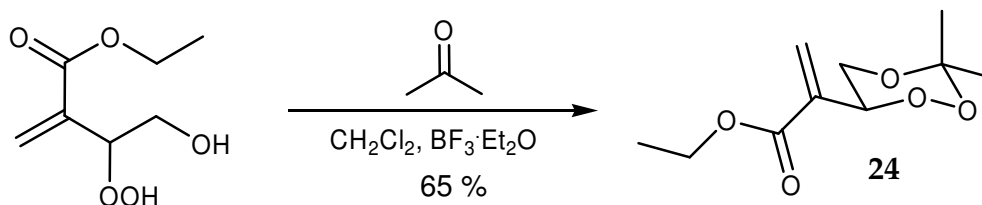


Abb. 4-23: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **22** als Beispiel für ein in 3-Position unsymmetrisch substituiertes 1,2,4-Trioxan.

Die Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8a** ($\text{R}^1 = \text{Et}$) mit Aceton führte zur Verbindung **24**.



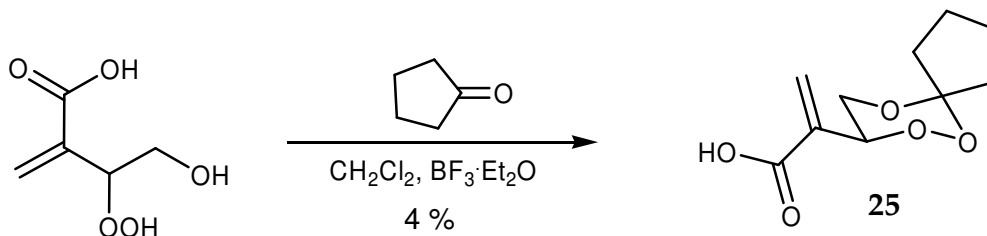
Schema 4-25: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8a** mit Aceton.

In Tab. 4-1 sind noch einmal alle synthetisierten, vom Hydroxyhydroperoxid **8**, **8a** und **9** abgeleiteten Verbindungen zusammengestellt.

Tab. 4-1: Übersicht über die synthetisierten, in 3-Position einfach substituierten 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R^1	R^2	R^3	Ausbeute [%]
20	H	Me	Me	7
21	Me	Me	Me	45
22	Me	Me	Et	13
23	Me	Et	Et	11
24	Et	Me	Me	65

Das einfachste *spirocyclische* 1,2,4-Trioxan wurde durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **9** (im Gemisch mit Diol **9a**) mit Cyclopentanon erhalten (Schema 4-26).



Schema 4-26: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **9** mit Cyclopentanon.

Da auch hier zwangsläufig ein Gemisch aus Hydroxyhydroperoxid **9** und Diol **9a** eingesetzt wurde, musste die Bildung des entsprechenden Acetals als Nebenprodukt in Kauf genommen werden. In Abb. 4-24 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches aus Verbindung **25** und **25a** gezeigt. Besonders auffällig ist hier die deutliche Tieffeldverschiebung des Signals für den peroxyacetalischen Kohlenstoff gegenüber Verbindung **20** (102.7 ppm bzw. 114.7 ppm).

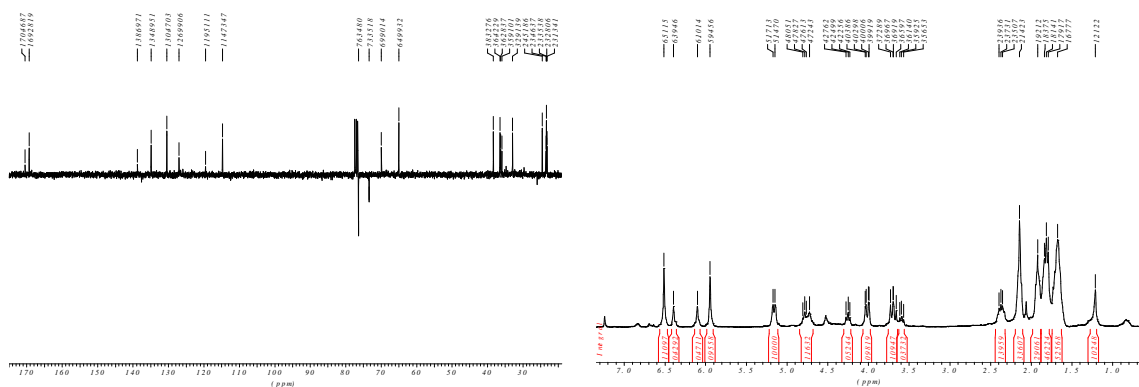
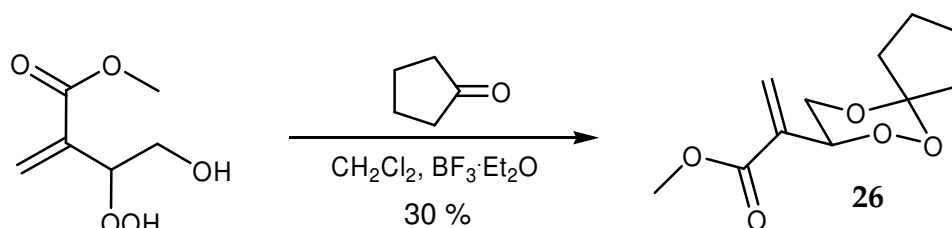


Abb. 4-24: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **25** und **25a**.

Der Einsatz von Hydroxyhydroperoxid **8** zur Peroxyacetalisierung mit Cyclopentanon führte dagegen zu der reinen, als Methylester funktionalisierten Verbindung **26**.



Schema 4-27: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Cyclopentanon.

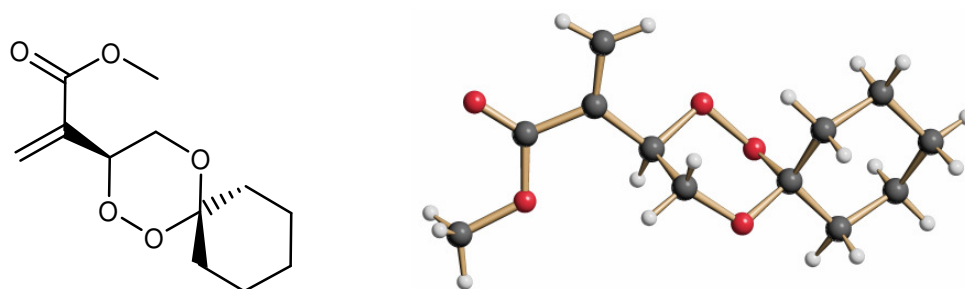
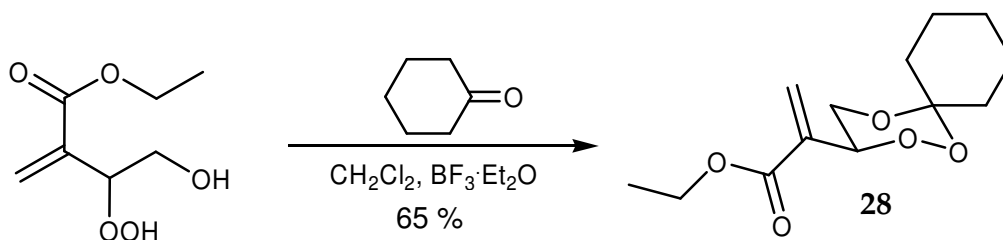


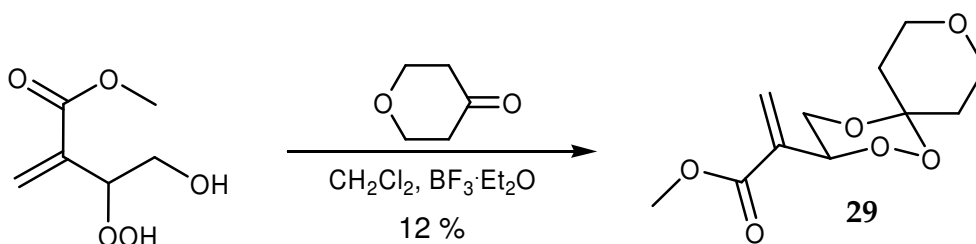
Abb. 4-26: Röntgenstruktur von Verbindung **27** (monokline Raumgruppe $P2_1/c$; O-O-Abstand: 146.5 pm).

Andererseits konnte analog zu Verbindung **27** auch eine als Ethylester funktionalisierte Verbindung ($R^1 = Et$) gewonnen werden, die jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.



Schema 4-29: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8a** mit Cyclohexanon.

Die Kombination von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Tetrahydro-4H-pyran-4-on lieferte entsprechend dem Schema 4-30 ein spirocyclisches Trioxan, welches ein weiteres Sauerstoffatom im Molekül enthält.



Schema 4-30: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Tetrahydro-4H-pyran-4-on.

In Abb. 4-27 ist das ^{13}C - und 1H -NMR-Spektrum von Verbindung **29** zu sehen. Auch hier fällt im ^{13}C -NMR-Spektrum wie bei der analogen Verbindung **27** auf, dass zwei Signale des spirokondensierten Cyclohexan-Ringes eine sehr geringe Intensität aufweisen (die entsprechenden Signale sind wieder mit Pfeilen markiert). Durch den

Vergleich mit dem Spektrum von Verbindung 27, kann man unmittelbar erkennen, dass es sich dabei um die dem peroxyacetalischen C-Atom benachbarten Kohlenstoffe handeln muss (die übrigen beiden Methylenkohlenstoffe sind bei Verbindung 29 stark tiefeldverschoben). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind erwartungsgemäß Signale für vier stark entschirmte Methylen-Protonen als Multipllett zu erkennen (3.70 ppm), die sich z. T. mit dem Signal für die Methyl-Gruppe der Esterfunktion überschneiden. Es handelt sich hierbei um die Methylen-Gruppen des Cyclohexan-Ringes in Nachbarschaft zum neu eingeführten Sauerstoffatom in 9-Position.

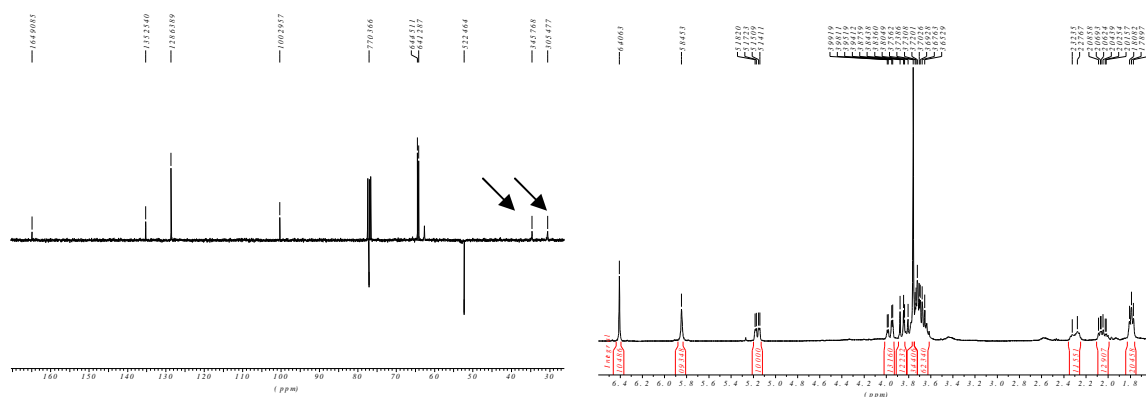


Abb. 4-27: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung 29.

Auch in diesem Fall gelang die Isolierung von Einkristallen, so dass eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte. Das Resultat ist in Abb. 4-28 zu sehen. Die Verbindung kristallisierte in der triklinen Raumgruppe P-1. Das zusätzlich eingeführte Sauerstoffatom in 9-Position des Cyclohexan-Ringes bewirkt gegenüber Verbindung 27 eine Vergrößerung des O-O-Bindungsabstandes um 1.5 pm auf 148.0 pm.

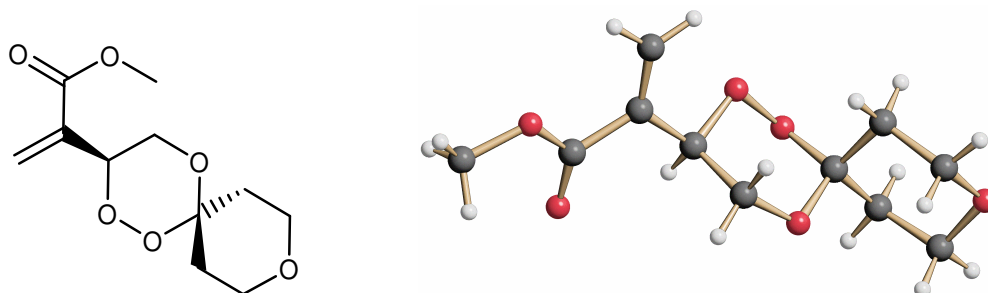
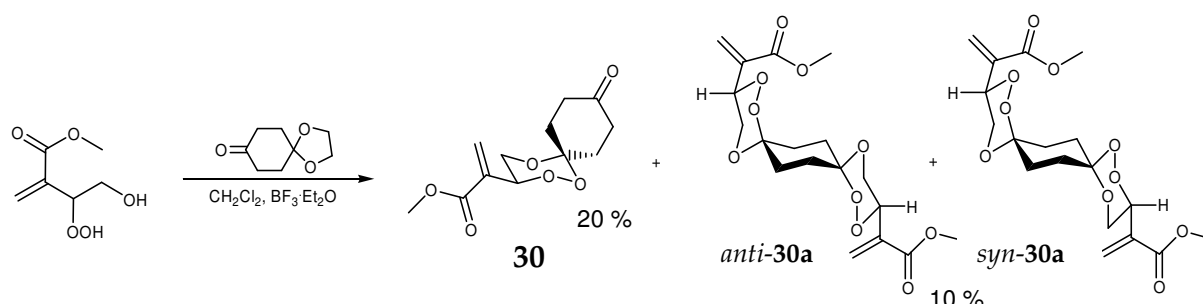


Abb. 4-28: Röntgenstruktur von Verbindung 29.

Die Umsetzung des Hydroxyhydroperoxids **8** mit 1 eq. bzw. 0.5 eq. 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on lieferte ein Produktgemisch aus einem einfachen spirocyclischen und einem neuartigen bis-spirocyclischen Trioxan (Schema 4-31) [79]. Der Einsatz von 1 eq. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on führte zu einem Produktgemisch, welches zu 50 % aus der bis-spirocyclischen Verbindung **30a** (Diastereomeren-gemisch) und zu 50 % aus der mono-spirocyclischen Verbindung **30** bestand. Der Einsatz von 0.5 eq. der oben genannten Keton-Komponente führte dagegen zu einer bevorzugten Bildung der bis-spirocyclischen Verbindung (75 % bis-spirocyclische und 25 % mono-spirocyclische Verbindung). Die Zusammensetzung des Produkt-gemisches ist also offensichtlich in einem gewissen Rahmen steuerbar.



Schema 4-31 Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on.

Ursprünglich wurde bei der in Schema 4-31 gezeigten Synthese die *acetalgeschützte* Form von Verbindung **30** erwartet. Dies ist auch der Grund dafür, dass für die Synthese 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on und nicht 1,4-Hexadion eingesetzt wurde. Als Nebenprodukt konnte allerdings im Roh-NMR-Spektrum die Bildung von 1,4-Hexadiondiacetal nachgewiesen werden (siehe Abb. 4-29).

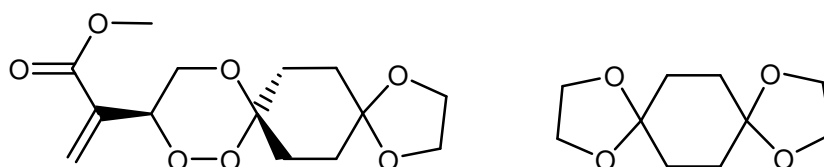


Abb. 4-29: Ursprünglich bei der oben beschriebenen Synthese erwartetes Produkt (links) und das durch Umacetalisierung entstandene Nebenprodukt (rechts).

In Abb. 4-30 ist das ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **30** und Verbindung **30a** im Vergleich gezeigt. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass im Hochfeld-

Bereich des ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **30** (Abb. 4-30, links) vier Signale von Methylenkohlenstoffen, im Spektrum von Verbindung **30a** (Abb. 4-30, rechts) erwartungsgemäß nur zwei Methylen-Resonanzen zu beobachten sind.

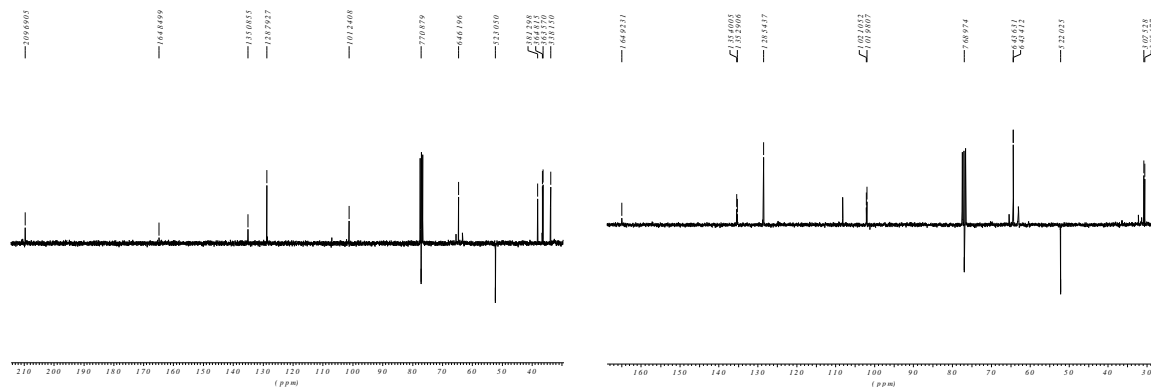


Abb. 4-30: ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **30** und **30a** im Vergleich.

Darüberhinaus erkennt man im ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **30a** einen doppelten Signalsatz, was auf das Vorliegen von zwei Diastereomeren zurückzuführen ist (einige Signale liegen allerdings genau übereinander).

Sowohl von der mono-spirocyclischen als auch von der bis-spirocyclischen Verbindung konnte eine Röntgenstruktur erhalten werden (Abb. 4-31 bzw. Abb. 4-32). Die Verbindungen kristallisierten in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ (Verbindung **30**) bzw. $P2_1/n$ (Verbindung **30a**). Der O-O-Bindungsabstand bei Verbindung **30** ist mit 146.9 pm kleiner als bei Verbindung **29** und liegt wieder näher beim Wert von Verbindung **27** (146.5 pm). Der entsprechende Wert für die bis-spirocyclische Verbindung **30a** ist geringfügig kleiner und beträgt 146.6 pm.

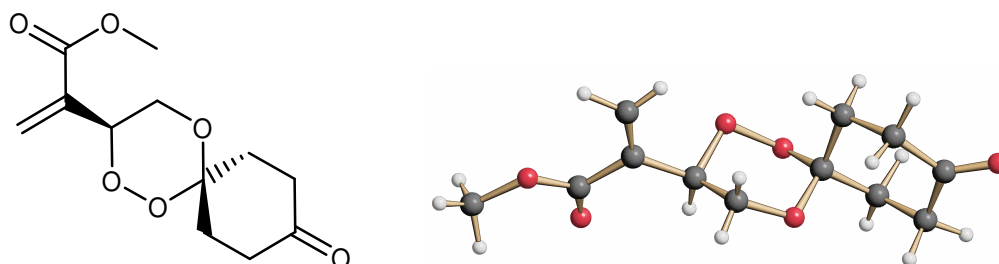


Abb. 4-31: Röntgenstruktur von Verbindung **30**.

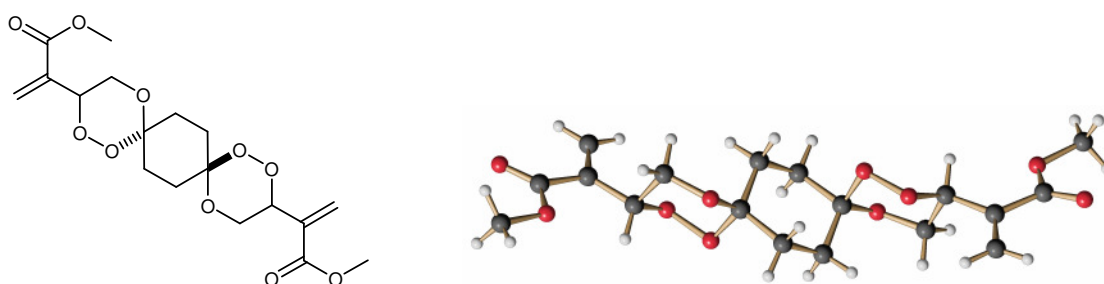
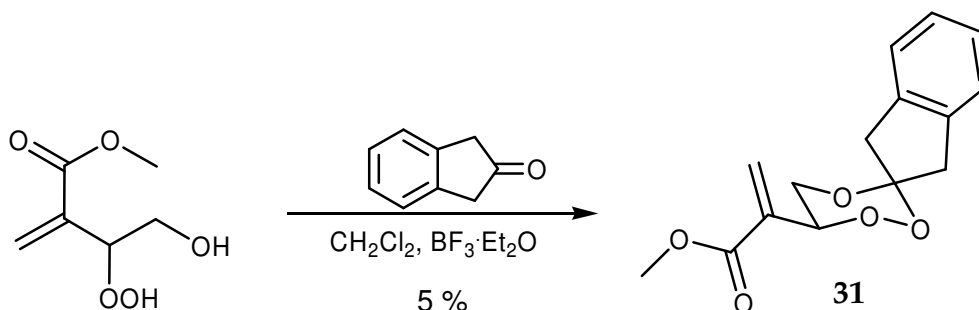


Abb. 4-32: Röntgenstruktur der bis-spirocyclischen Verbindung **30a** (*anti*-Diastereomer).

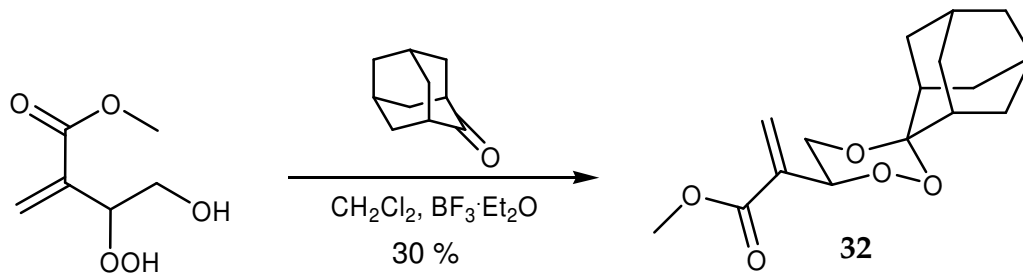
Die monocyclische Verbindung **30** ist unter anderem deshalb recht interessant, weil sie entsprechend den Konzepten von *Meunier* [5] und *Singh* [47] die Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung in 9-Position bietet. Selbst die Reduktion der Carbonyl-Gruppe mit komplexen Boriden zur Hydroxy-Gruppe ist ohne Zerstörung des Trioxan-Grundgerüsts möglich [47].

In Anlehnung an Verbindung **26** konnte durch Peroxyacetalisierung mit 2-Indanon auch eine benzoanellierte spirocyclische 1,2,4-Trioxan mit allerdings recht geringer Ausbeute synthetisiert werden (Schema 4-32).



Schema 4-32: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Indanon.

In Abb. 4-33 ist das ^{13}C - bzw. das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **31** zu sehen. Das Signal für den peroxyacetalischen Kohlenstoff im ^{13}C -Spektrum ist, wie bei einer Verbindung mit einem Spiro[4.5]decan-Grundgerüst zu erwarten, deutlich tieffeldverschoben und liegt bei 114.2 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **31** fällt auf, dass die Resonanzen für die vier Methylen-Protonen des spirokondensierten Cyclopentan-Ringes in vier einzelne Dubletts aufgespalten sind. Zwei der genannten Signale überschneiden sich jedoch mit den Signalen für die Methylen-Protonen des Trioxan-Ringes und mit dem Signal für die Methyl-Gruppe der Esterfunktion und



Schema 4-33: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Adamantanon.

Auch von dieser Verbindung konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden. Die Verbindung kristallisierte ebenfalls in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Der gefundene O-O-Bindungsabstand ist mit 142.7 pm gegenüber den vorher betrachteten Verbindungen ungewöhnlich gering.

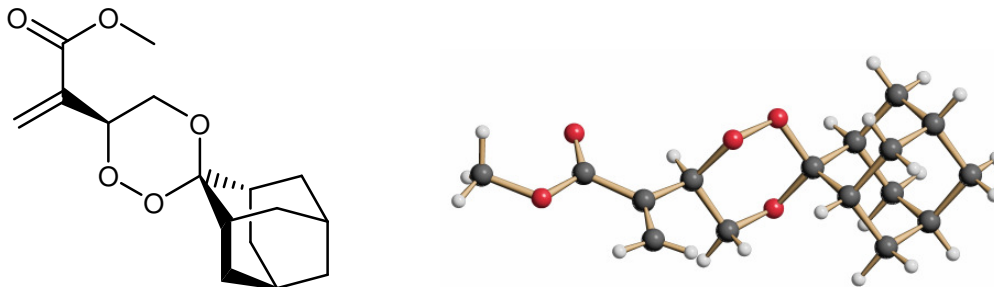


Abb. 4-35: Röntgenstruktur von Verbindung **32**.

In Abb. 4-36 ist das ^{13}C - bzw. das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **32** zu sehen. Die Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen im Wesentlichen mit denen der bisher beschriebenen Verbindungen überein. Im Hochfeld-Bereich erkennt man eine große Dichte von Resonanzen, die alle auf das Adamantan-Grundgerüst zurückzuführen sind.

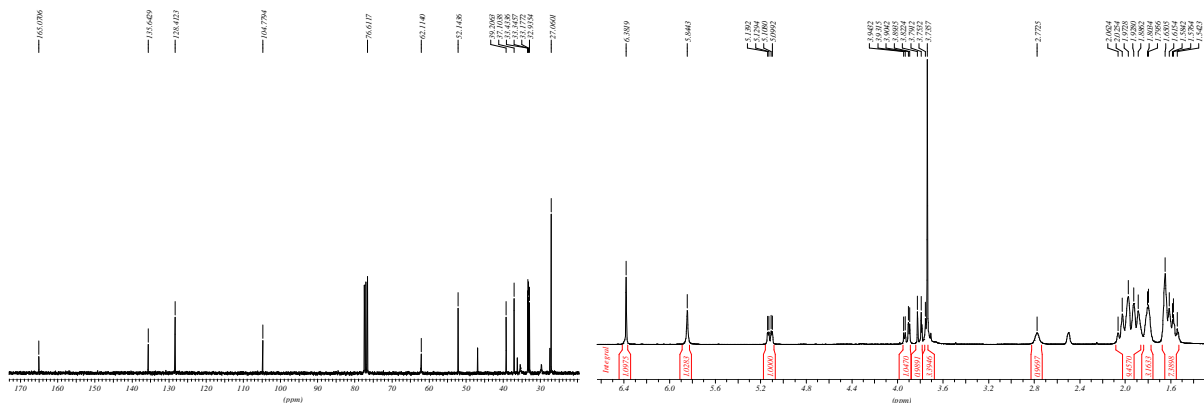


Abb. 4-36: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **32**.

Im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **32** erkennt man ebenfalls im Hochfeld-Bereich die charakteristischen Signale für die Protonen des Adamantan-Gerüsts. Das breite Singulett bei 2.8 ppm ist auf ein einzelnes Proton einer Methylen-Gruppe des Adamantan-Gerüsts zurückzuführen. Diese signifikante Entschirmung eines Methylen-Protons ist allerdings auch beim 2-Adamantanon selbst zu beobachten. Die Kopplungskonstanten für die Wasserstoffatome in 5- und 6-Position konnten, wie aus Abb. 4-37 ersichtlich, zu $^3J_1 = 9.4$ Hz bzw. $^3J_2 = 2.6$ Hz bestimmt werden. Dies spricht in Übereinstimmung mit der Röntgenstruktur für eine antiperiplanare Anordnung der genannten Wasserstoffatome.

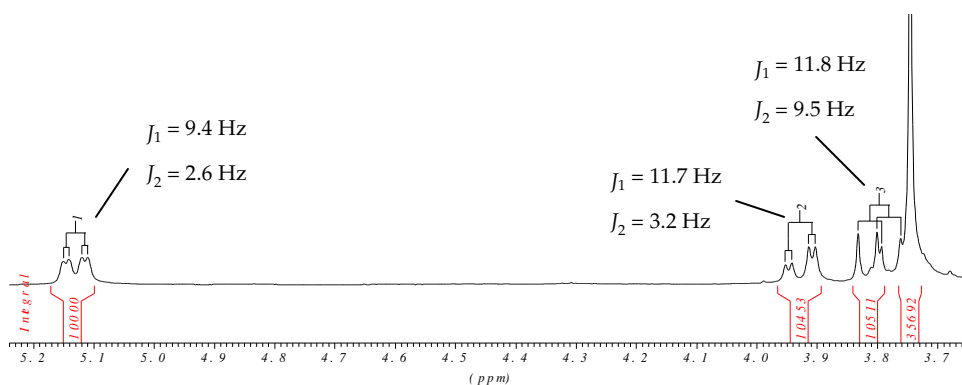


Abb. 4-37: Vergrößerter Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **32** zur Bestimmung der Kopplungskonstanten.

In Abb. 4-38 sind die Kopplungsmöglichkeiten für die Protonen in 5- und 6-Position im Einzelnen dargestellt. Neben der bereits oben erwähnten vicinalen trans-Kopplung beobachtet man noch die geminale Kopplung ($^2J = 11.7$ Hz) der beiden diastereomeren Protonen in Position 5, sowie die erwartungsgemäß recht kleine Kopplung ($J = 3.2$ Hz) zwischen dem äquatorialen Proton in Position 5 und dem axial stehenden Proton in Position 6.

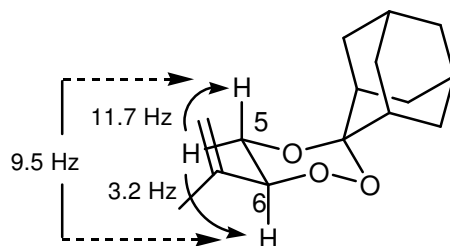


Abb. 4-38: Darstellung der Kopplungsverhältnisse der Protonen in 5,6-Position von Verbindung **32**.

In Tab. 4-2 sind die dargestellten spirocyclischen 1,2,4-Trioxane mit Angabe der erzielten Ausbeuten zusammengestellt.

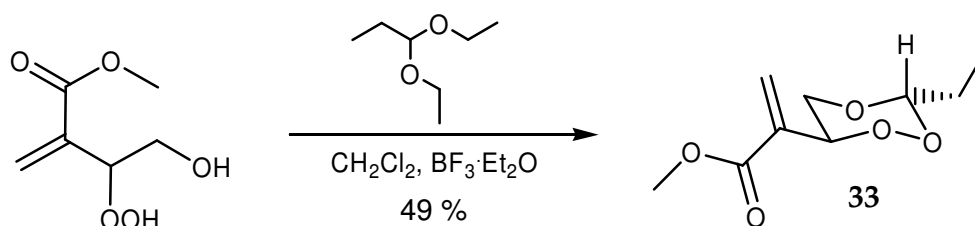
Tab. 4-2: Übersicht über die synthetisierten spirocyclischen 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]
25	H	c-Pentan		4
26	Me	c-Pentan		30
27	Me	c-Hexan		86
28	Et	c-Hexan		65
29	Me	Tetrahydro-4H-Pyran		12
30	Me	c-Hexan-4-on		20
30a	Me	Bis-spiro-c-Hexan		10
31	Me	2-Indan		5
32	Me	2-Adamantan		30

4.3.1.2 Durch Peroxyacetalisierung mit Acetalen

Die Peracetalisierung mit Acetalen bietet gegenüber dem Einsatz von (aliphatischen) Aldehyden den Vorteil, dass es nicht zu einer Trimerisierung des Aldehyds und damit zur Bildung von 1,2,5-Trioxanen kommt.

Auf diese Weise wurde durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Propionaldehyddiacetal die in Schema 4-34 gezeigte in 3-Position ethylsubstituierte Verbindung mit einer Ausbeute von 49 % erhalten.

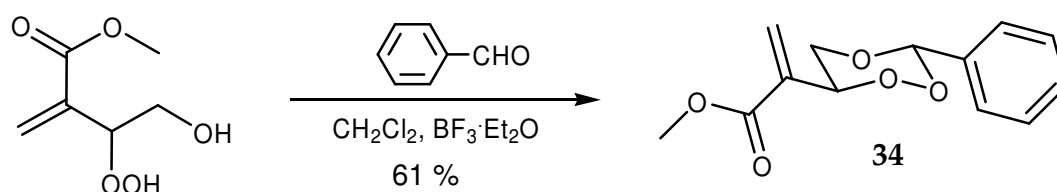


Schema 4-34: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Propionaldehyddiacetal.

Der Versuch, durch den Einsatz von 3-Chlorpropionaldehyddiacetal zu einem der Verbindung **33** entsprechenden Trioxan mit chlorierter Alkylgruppe zu gelangen, ist dagegen fehlgeschlagen. Gleiches gilt für den Einsatz von Bromacetaldehyddimethylacetal.

4.3.1.3 Durch Peroxyacetalisierung mit Aldehyden

Abgeleitet von 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäuremethylester wurde durch Peroxyacetalisierung mit unterschiedlich funktionalisierten Benzaldehyd-Derivaten eine Serie neuer 1,2,4-Trioxane erhalten. Im einfachsten Fall lieferte die Peroxyacetalisierung mit Benzaldehyd das in Schema 4-35 gezeigte 1,2,4-Trioxan.



Schema 4-35: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit Benzaldehyd.

Die Verbindung **34** stellt die Stammverbindung dieser Serie von mono- bis trisubstituierten 3-Aryl-1,2,4-Trioxanen dar. Von **34** konnte eine Röntgenstruktur

erhalten werden, die in Abb. 4-39 gezeigt ist. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Der O-O-Bindungsabstand beträgt 148.5 pm.

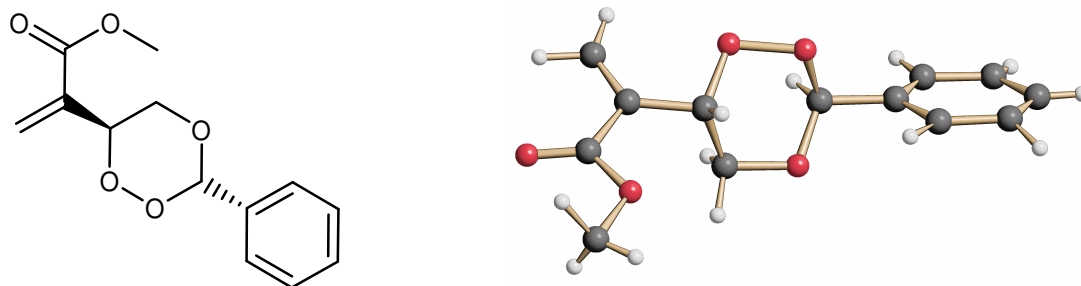


Abb. 4-39: Röntgenstruktur von Verbindung **34** (monokline Raumgruppe $P2_1/c$; O-O-Abstand: 148.5 pm).

In Abb. 4-40 ist das ^{13}C - bzw. ^1H -Spektrum von Verbindung **34** zu sehen. Im Vergleich zum Spektrum des Hydroxyhydroperoxids **8** tritt im Bereich mittlerer Feldstärke des ^{13}C -Spektrums von Verbindung **34** ein neues Signal bei 104.2 ppm auf. Dieses Signal ist dem peroxyacetalischen Kohlenstoff zuzuordnen und ist daher das wichtigste Indicatorsignal für die Bildung des Trioxans. Im Tieffeldbereich sind sechs neue Signale für den eingeführten aromatischen Rest zu beobachten.

Die in Abb. 4-39 dargestellte Röntgenstruktur lässt erkennen, dass die trans-isomere Verbindung vorliegt.

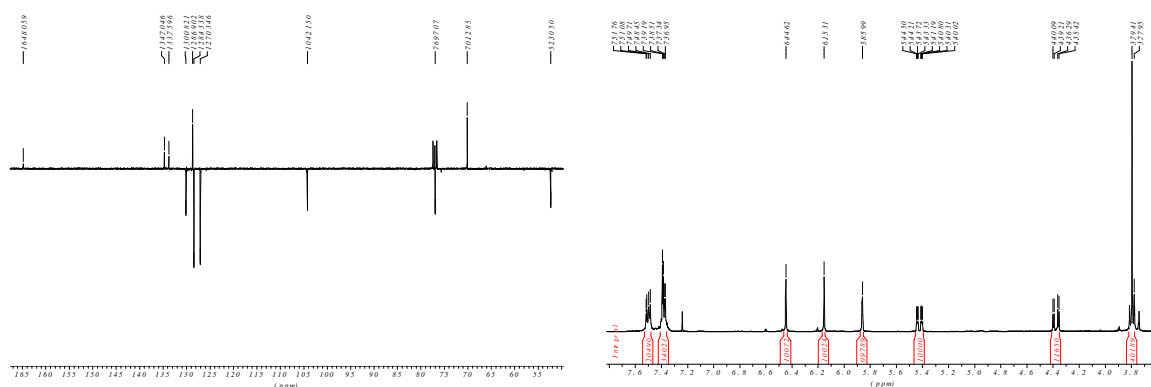
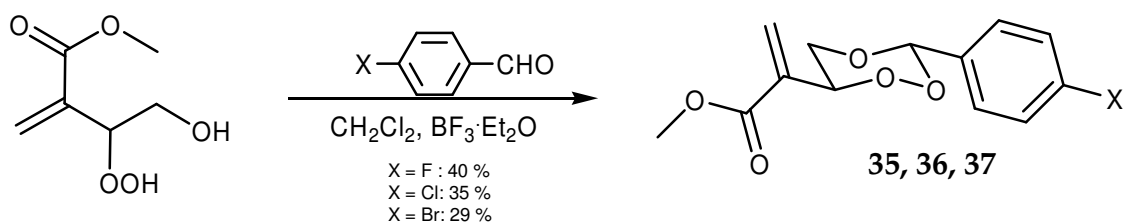


Abb. 4-40: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **34**.

In Analogie zu Verbindung **34** wurden, ausgehend von entsprechend halogenierten Benzaldehyden, einige in para-Stellung halogenierte 3-Aryl-Trioxane synthetisiert (Schema 4-36). Es wurden Benzaldehydderivate mit $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ eingesetzt.



Schema 4-36: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit para-halogenierten Benzaldehyden.

Von allen drei Verbindungen konnten auch Röntgenstrukturen erhalten werden. In Abb. 4-41 ist exemplarisch die Röntgenstruktur von Verbindung **36** gezeigt.

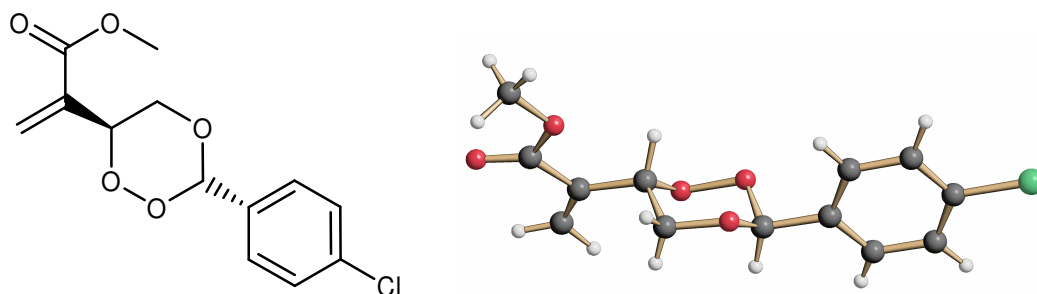


Abb. 4-41: Röntgenstruktur von Verbindung **36**.

In Abb. 4-42 ist ein Ausschnitt aus der Struktur von Verbindung **37** gezeigt. Man erkennt, dass die Struktur Hohlräume aufweist, die mit Fremdmolekülen (Lösungsmittel oder Wasser) gefüllt sein müssen. Diese Beobachtung wurde bei allen para-halogensubstituierten Verbindungen (**35** bis **37**) gemacht.

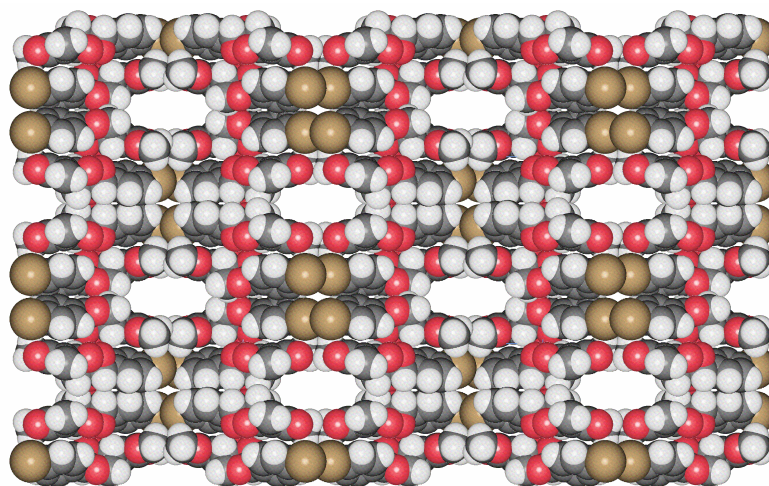
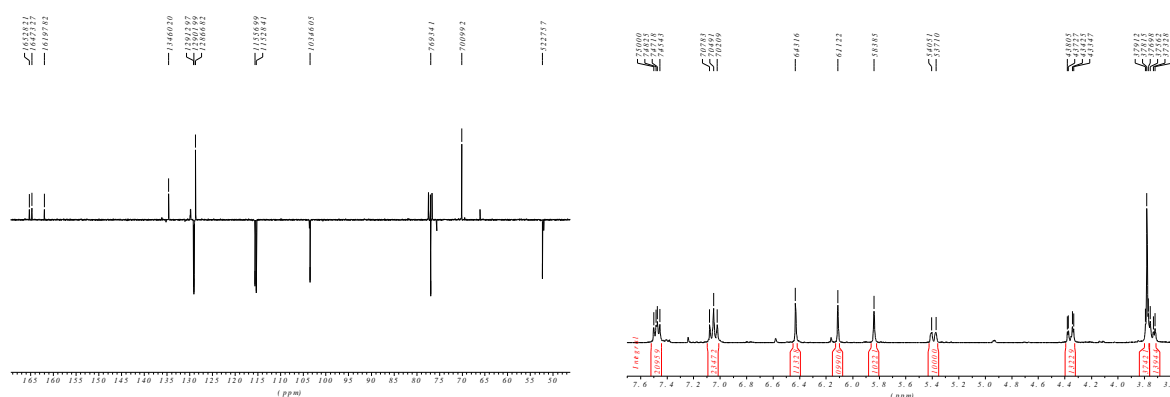


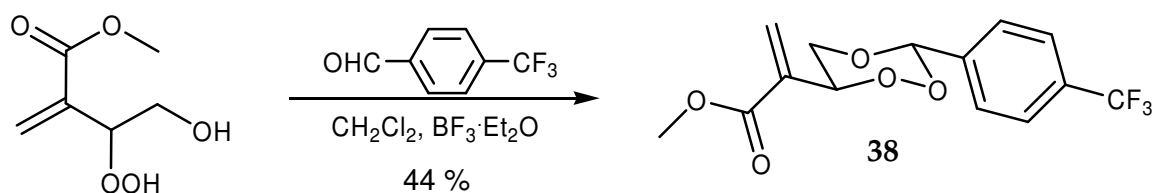
Abb. 4-42: Ausschnitt aus der Struktur von Verbindung **37**. Man erkennt, dass unbekannte Fremdmoleküle in die Struktur eingebaut wurden.

Die in die Struktur eingebauten Fremdmoleküle weisen eine Fehlordnung auf. Es konnte jedoch kein geeignetes *Fehlordnungsmodell* aufgestellt werden, so dass die entsprechenden Atome bei der Verfeinerung des der Verbindungen **35** bis **37** zugrunde liegenden Strukturmodells nicht berücksichtigt werden konnten. Aus diesem Grund verbleibt bei den oben genannten Strukturen eine Restelektronendichte, die nicht zugeordnet werden kann. Die gefundenen *R*-Werte sind daher insbesondere bei Verbindung **37** recht groß. Alle Verbindungen dieser Serie weisen ein orthorhombisches Kristallsystem auf und kristallisierten in den Raumgruppen Pnaa (Verbindung **35** und **37**) bzw. Pccn (Verbindung **36**).

Aus den gleichen Gründen, wie oben diskutiert, zeigen auch die durchgeführten Elementaranalysen erhebliche Abweichungen vom Sollwert.

In Abb. 4-43 ist exemplarisch das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **35** gezeigt. Naturgemäß weisen die Spektren der Verbindungen **35**, **36**, **37** eine große Ähnlichkeit auf. Eine Besonderheit im ^{13}C -NMR-Spektrum der fluorierten Verbindung **35** stellt jedoch die Hochfeldverschiebung von zwei der vier aromatischen CH-Kohlenstoffatome dar. Die Signale sind bei 115.3 bzw. 115.6 ppm zu finden.





Schema 4-37: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit α,α,α -Trifluortolualdehyd.

Die Röntgenstruktur der trifluorierten Verbindung **38** ist in Abb. 4-44 zu sehen. Diese Verbindung kristallisierte in zwei verschiedenen Modifikationen. Die Strukturen konnten in beiden Fällen bestimmt werden. Beide Modifikationen kristallisieren in der monoklinen Raumgruppe P2₁/c. Eine der beiden Modifikationen weist jedoch eine signifikant größere Elementarzelle auf. Der Unterschied bei der O-O-Bindungslänge beträgt lediglich 0.5 pm. Im Gegensatz zu den Verbindungen **35** bis **37** wurde hier jedoch kein Einbau von Fremdmolekülen in die Kristallstruktur beobachtet.

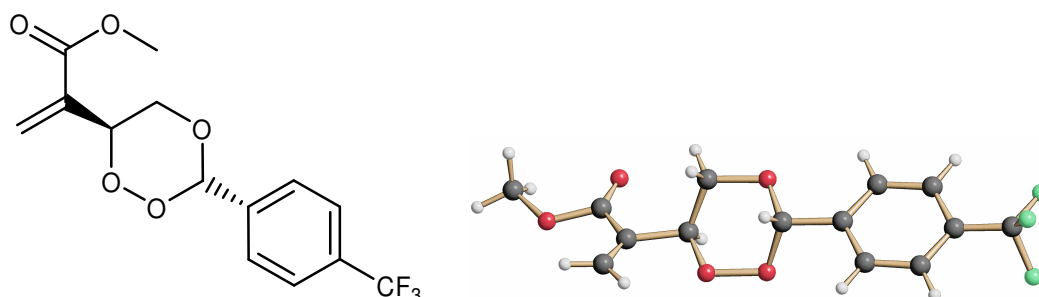


Abb. 4-44: Röntgenstruktur von Verbindung **38**.

In Abb. 4-45 sind Ausschnitte aus der Struktur der beiden Modifikationen von Verbindung **38** mit eingezeichneter Elementarzelle zu sehen.

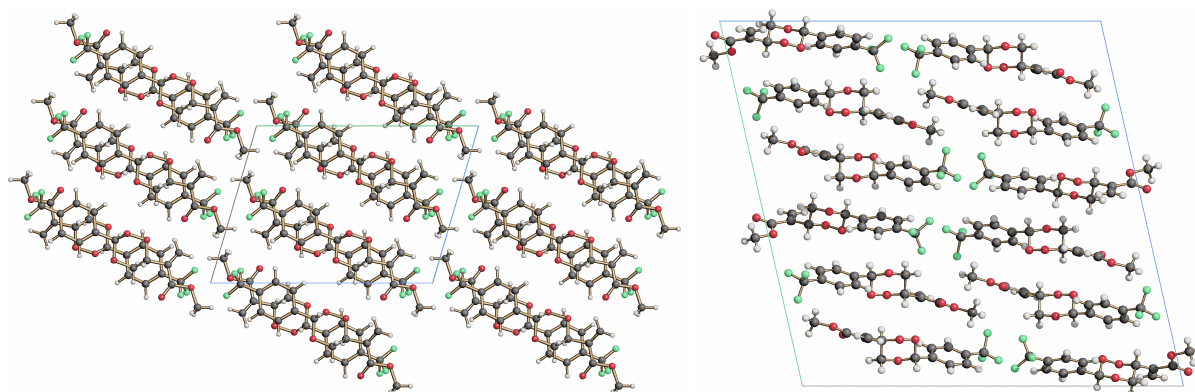


Abb. 4-45: Ausschnitte aus der Struktur der beiden Modifikationen von Verbindung **38**.

Die in Abb. 4-45 rechts gezeigte Struktur baut sich aus drei kristallographisch unabhängigen Molekülen auf. Die Moleküle einer Sorte sind jeweils genau übereinander gestapelt. Die links abgebildete Struktur besteht dagegen nur aus einer Molekülsorte.

In Abb. 4-46 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **38** zu sehen. Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung fällt sofort auf, dass die vier Protonen des Aryl-Restes als ein Singulett mit der Integration 4 erscheinen (Bei der para-Fluor-Verbindung **35** sind zwei relativ weit auseinander liegende Multipletts zu beobachten).

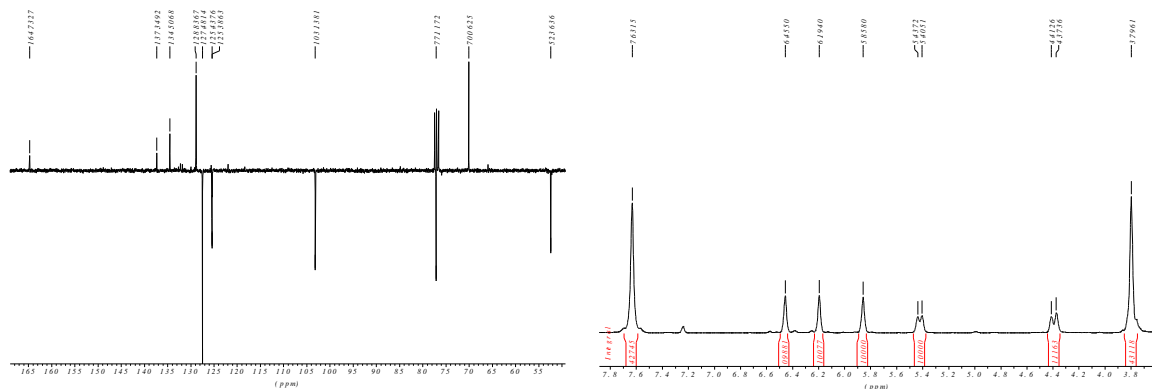
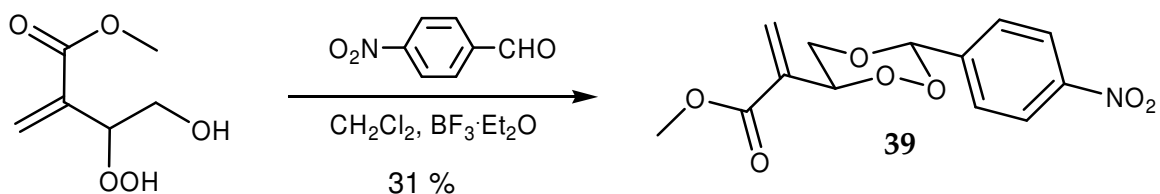


Abb. 4-46: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **38**.

Neben den halogenierten Verbindungen konnten auch zwei stickstoffhaltige Trioxan-Derivate in moderaten Ausbeuten dargestellt und charakterisiert werden. Schema 4-38 zeigt die Peroxyacetalisierung von 4-Nitrobenzaldehyd mit dem Hydroxyhydroperoxid **8**.



Schema 4-38: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 4-Nitrobenzaldehyd.

Auch hier gelang die Isolierung eines Einkristalls zur Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse. Das Ergebnis ist in Abb. 4-47 zu sehen. Verbindung kristallisierte in

der triklinen Raumgruppe P-1. Die Nitro-Gruppe liegt wie zu erwarten in einer Ebene mit dem Benzol-Ring.

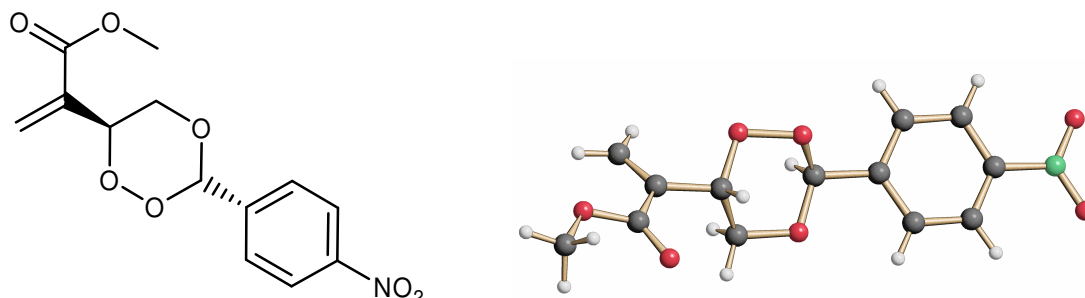
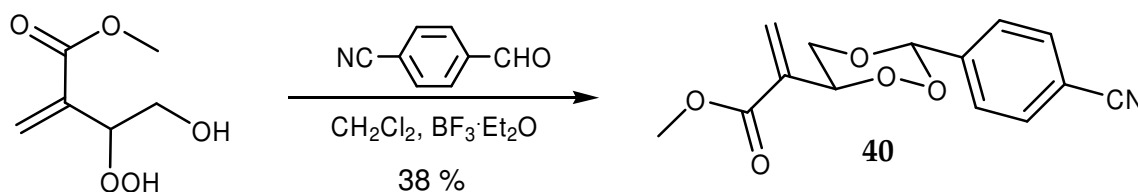


Abb. 4-47: Röntgenstruktur von Verbindung 39.

Die Peroxyacetalisierung von 4-Cyanobenzaldehyd mit Hydroxyhydroperoxid 8 lieferte entsprechend das in Schema 4-39 gezeigte 1,2,4-Trioxan in moderater Ausbeute.



Schema 4-39: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid 8 mit 4-Cyanobenzaldehyd.

In Abb. 4-48 ist das Ergebnis der durchgeführten Röntgenstrukturanalyse zu sehen. Die Verbindung kristallisierte wie Verbindung 39 in der triklinen Raumgruppe P-1, auch die Abmessungen der Elementarzelle sind der von Verbindung 39 sehr ähnlich.

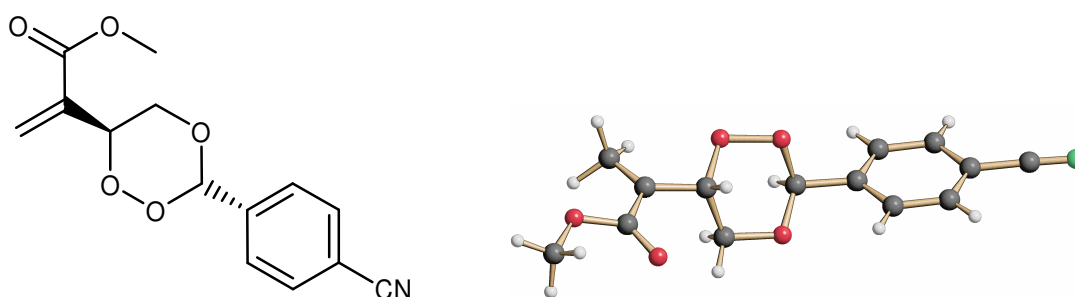
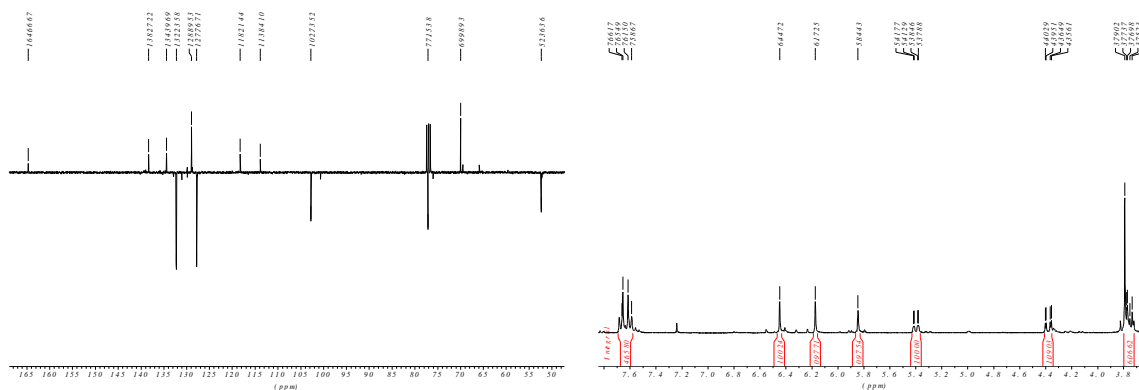


Abb. 4-48: Röntgenstruktur von Verbindung 40.

In Abb. 4-49 ist das das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung gezeigt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man gegenüber den bisher beschriebenen Verbin-

dungen ein neues quarternäres Signal bei 118.2 ppm, welches auf den Kohlenstoff der CN-Gruppe zurückzuführen ist.



Darüber hinaus hat sich 4-Methoxybenzaldehyd ohnehin als eine sehr wenig reaktive Carbonyl-Komponente herausgestellt. Dies hat sich sowohl bei den Peroxyacetalisierungsreaktionen als auch bei der Umsetzung mit Natriumhydrogensulfit gezeigt. Diese Beobachtungen sind auch sehr plausibel, da die Methoxy-Gruppe aufgrund ihres +M-Effekts die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs außerordentlich stark herabsetzt.

In Abb. 4-50 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **41** zu sehen. Im ^{13}C -Spektrum sind wie zu erwarten zwei dicht beieinander liegende Signale für entschirmte Methyl-Gruppen zu erkennen. Im ^1H -NMR-Spektrum liegen die beiden Signale für die Protonen der Methoxy-Gruppe und für die Protonen der Methyl-Gruppe der Esterfunktion genau übereinander und führen zu einem Signal mit der Integration 6.

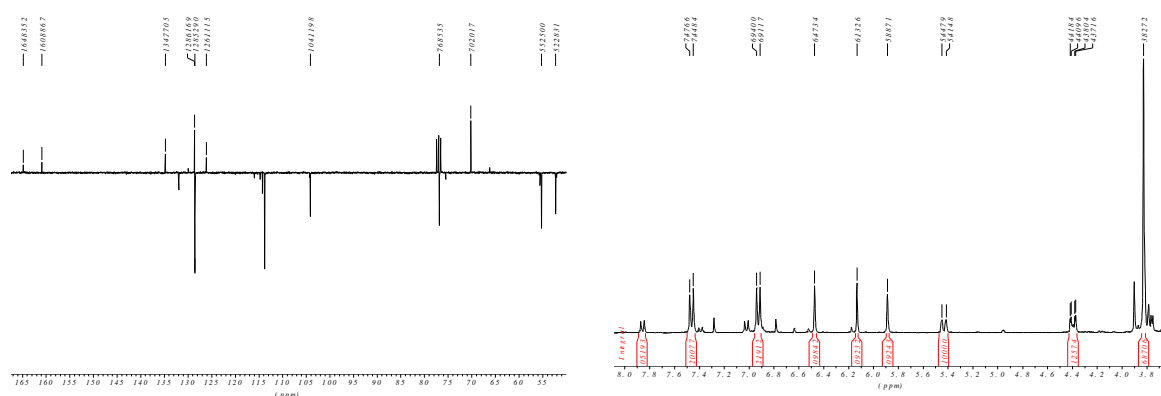


Abb. 4-50: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **41**.

Von Verbindung **41** konnte auch eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Das Ergebnis ist in Abb. 4-51 zu sehen. Die Verbindung kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Der O-O-Bindungsabstand beträgt 148.0 pm.

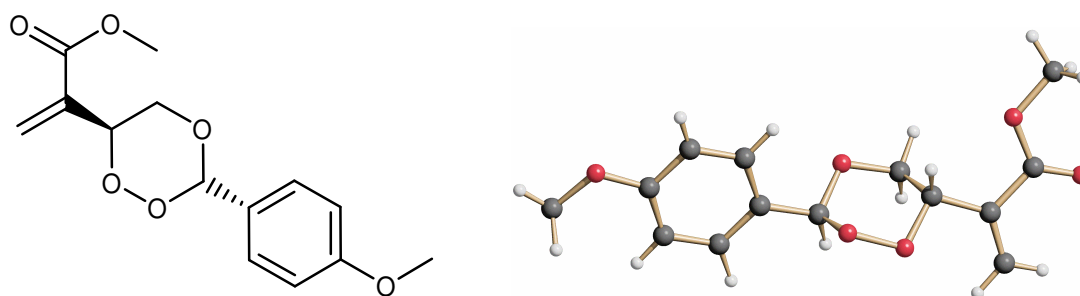


Abb. 4-51: Röntgenstruktur von Verbindung **41**.

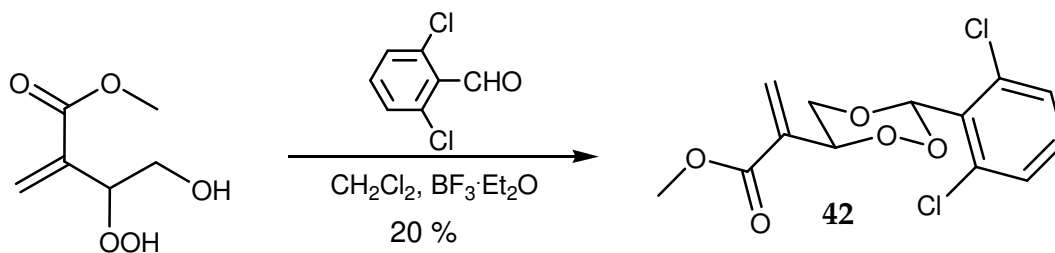
In Tab. 4-3 sind noch einmal die synthetisierten 3-Aryl-1,2,4-Trioxane mit Substitution des Aryl-Restes in para-Stellung zusammengestellt.

Tab. 4-3: Übersicht über alle synthetisierten, in para-Stellung substituierten 3-Aryl-1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]
34	Me	H	H	61
35	Me	H	p-F	40
36	Me	H	p-Cl	35
37	Me	H	p-Br	29
38	Me	H	p-CF ₃	44
39	Me	H	p-NO ₂	31
40	Me	H	p-CN	38
41	Me	H	p-OMe	23

Neben den 3-aryl-para-monosubstituierten 1,2,4-Trioxanen konnten auch einige ortho- bzw. mehrfach substituierte Verbindungen dargestellt werden.

So führte z. B. die Peroxyacetalisierung von 2,6-Dichlorbenzaldehyd mit dem Hydroxyhydroperoxid **8**, wie in Schema 4-41 gezeigt, zu einer in ortho-Position dichlorierten Verbindung.



Schema 4-41: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2,6-Dichlorbenzaldehyd.

Die Verbindung konnte allerdings im Gegensatz zu der in para-Stellung monochlorierten Verbindung nicht zur Kristallisation gebracht, sondern nur als hochviskoses Öl isoliert werden.

In Abb. 4-52 ist das ¹³C- und ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **42** als Beispiel für ein disubstituiertes 3-Aryl-Trioxan zu sehen.

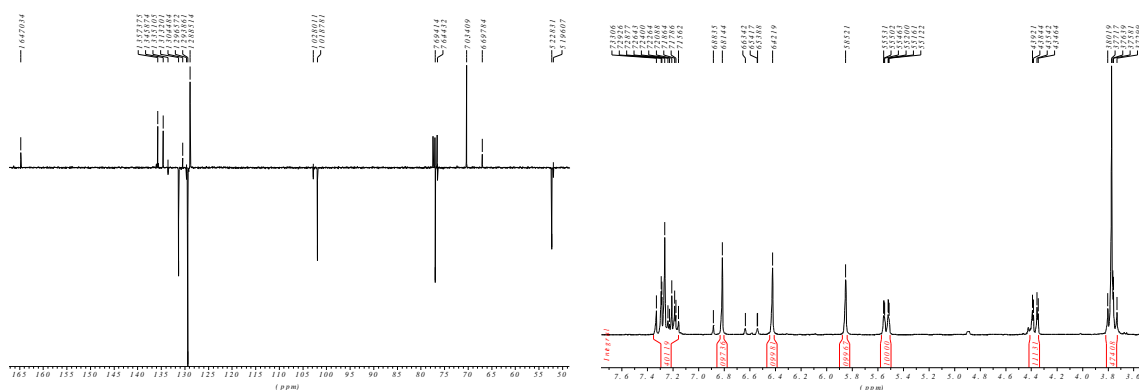
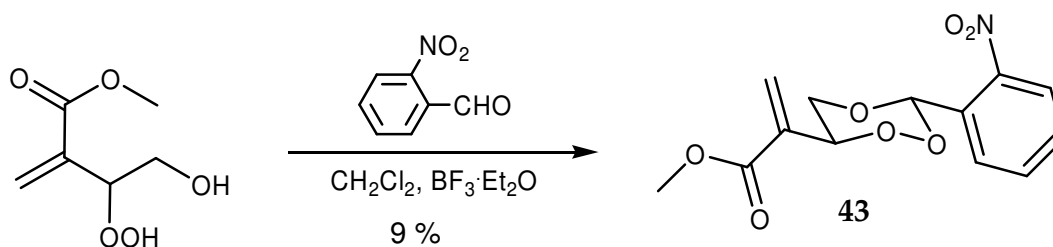


Abb. 4-52: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **42**.

Die oben abgebildeten Spektren zeigen im Prinzip gegenüber den bisher besprochenen Verbindungen keine Besonderheiten. Man erkennt jedoch vor allem im ^{13}C -NMR-Spektrum, dass in geringem Umfang ein zweites Diastereomer gebildet wurde. Bei diesem Diastereomeren muss der 1,6-Dichloraryl-Rest die ungünstigere axiale Position einnehmen. Die deutlich bevorzugte Bildung des äquatorialen Produktes entspricht also auch der Erwartung.

Als Beispiel für eine in ortho-Position monosubstituierte Verbindung konnte durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Nitrobenzaldehyd das Trioxan **43** erhalten werden (Schema 4-42). Die Verbindung konnte ebenfalls nur in Form eines hochviskosen Öles isoliert werden. Substituenten in ortho-Stellung erschweren offensichtlich die Kristallisation. Dies erscheint, insbesondere bei Verbindung **43** aufgrund der geringeren Symmetrie im Vergleich zu Verbindung **39** auch plausibel.



Schema 4-42: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Nitrobenzaldehyd.

Der peroxyacetalische Kohlenstoff der oben gezeigten Verbindung (**43**) weist im Vergleich zu der entsprechenden p-Nitroverbindung im ^{13}C -NMR-Spektrum eine auffallend starke Verschiebung zu höherem Feld hin auf. Der Wert für die chemische

In Abb. 4-54 sind die Ergebnisse der durchgeführten Röntgenstrukturanalysen für beide Verbindungen zu sehen. Bei der Struktur von Verbindung **45** fällt sofort auf, dass die Nitro-Gruppe geringfügig aus ihrer optimalen Position (mit dem Benzol-Ring in einer Ebene) herausgedreht ist. Die Nitro-Gruppe weist eine Fehlordnung auf, d. h. ihre genaue Lage konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Die Bindungsabstände des Trioxan-Grundgerüsts gleichen sich im Wesentlichen bei den beiden dargestellten piperonylsubstituierten Derivaten. Lediglich beim O-O-Bindungsabstand und dem Abstand der gegenüber liegenden C-O-Bindung ist eine etwas größere Differenz von 0.8 pm bzw. 1.4 pm festzustellen.

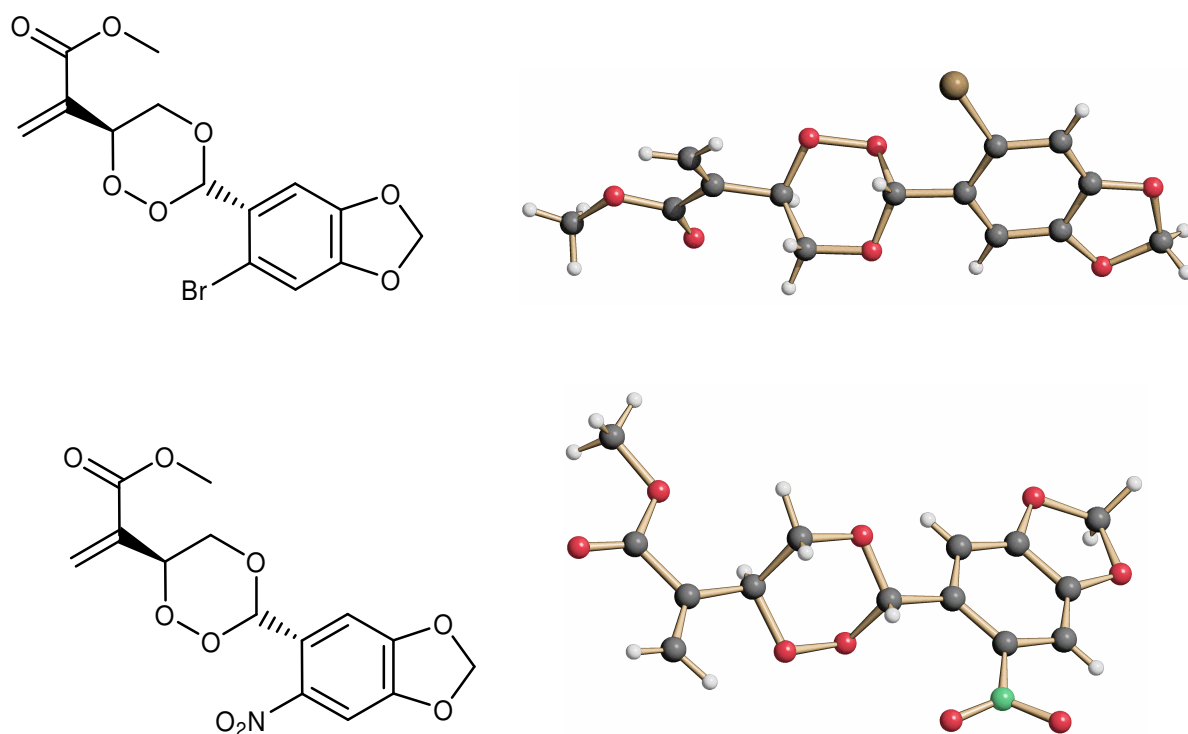


Abb. 4-54: Röntgenstrukturen der Verbindungen **44** und **45**.

In Abb. 4-55 ist als Beispiel das ^{13}C - bzw. das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **45** zu sehen. Als neues, charakteristisches Signal gegenüber den bisher vorgestellten Verbindungen fällt vor allem die stark entschirmte Methylen-Gruppe des Piperonyl-Restes auf. Das Signal für den entsprechenden Kohlenstoff ist bei 103.3 ppm und das Signal für die dazugehörigen Protonen ist bei 6.24 ppm zu finden. Erstaunlicherweise zeigt das zuletzt genannte Protonen-Resonanzsignal eine geringfügige Aufspaltung,

Nicotinaldehyden sind allerdings fehlgeschlagen. Dies ist vermutlich auf eine zu leichte Oxidierbarkeit des Stickstoffs zurückzuführen. Aus ähnlichen Gründen haben sich auch Aminobenzaldehyde bzw. methylierte Aminobenzaldehyde für die Peroxyacetalisierung mit Hydroxyhydroperoxiden als unbrauchbar erwiesen. Auf der anderen Seite hat aber auch der Einsatz von Nicotinaldehyd-N-oxid nicht zum Erfolg geführt.

In Abb. 4-56 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **46** zu sehen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum ist stark durch die zahlreichen aromatischen Resonanzen des Naphthyl-Restes geprägt und unterscheidet sich sonst nicht wesentlich von den bisher beschriebenen arylsubstituierten Verbindungen.

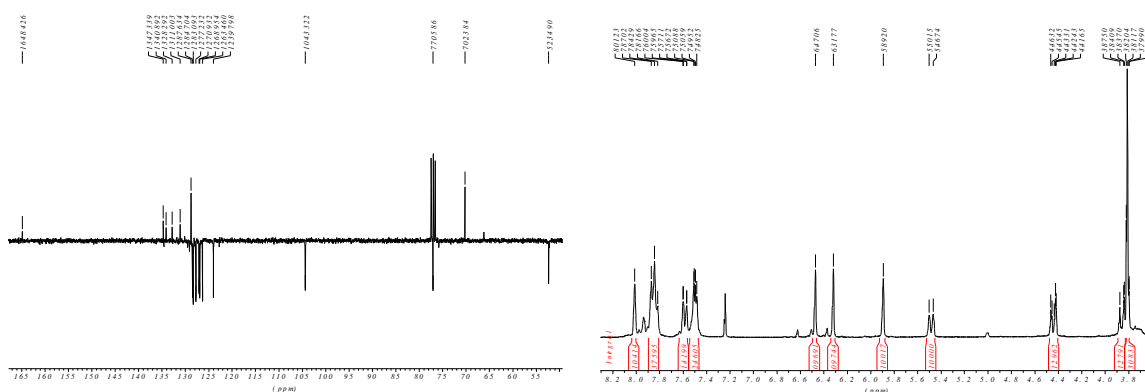
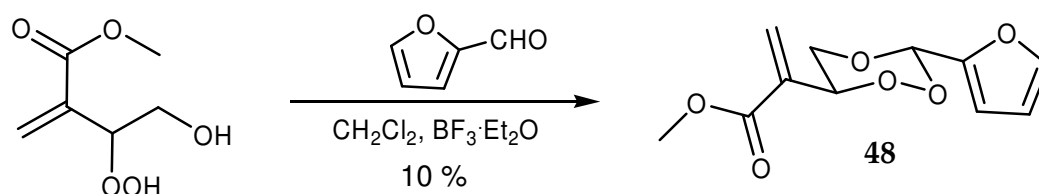


Abb. 4-56: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **46**.

Als ein weiteres Beispiel für ein in 3-Position substituiertes 1,2,4-Trioxan konnte eine Verbindung (**48**) synthetisiert werden, die sich nicht in die bisher dargestellte Reihe einordnen lässt. Hierzu wurde das Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Furaldehyd (Furaldehyd, Furfural) in Gegenwart einer katalytischen Menge Bortrifluorid umgesetzt.



Schema 4-45: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **8** mit 2-Furaldehyd (Furfural).

Es hat sich bei einer Reihe von Experimenten leider gezeigt, dass nur die Umsetzung von 2-Furaldehyd zu einem befriedigenden Ergebnis führt. Der Einsatz von 5-substituierten Furanaldehyden zur Peroxyacetalisierung hat sich dagegen als wenig vielversprechend herausgestellt, da offensichtlich die Bildung von unbekanntem Nebenprodukten außerordentlich stark begünstigt wird.

In Abb. 4-57 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **48** zu sehen. Man erkennt auch hier sofort, dass das ^{13}C -Signal für den peroxyacetalischen Kohlenstoff ungewöhnlich stark zu hohem Feld hin verschoben ist. Ferner ist zu erkennen, dass zwei der drei H-tragenden Kohlenstoffe bzw. die dazugehörigen Protonen des Furanyl-Restes ebenfalls eine deutliche Hochfeldverschiebung aufweisen.

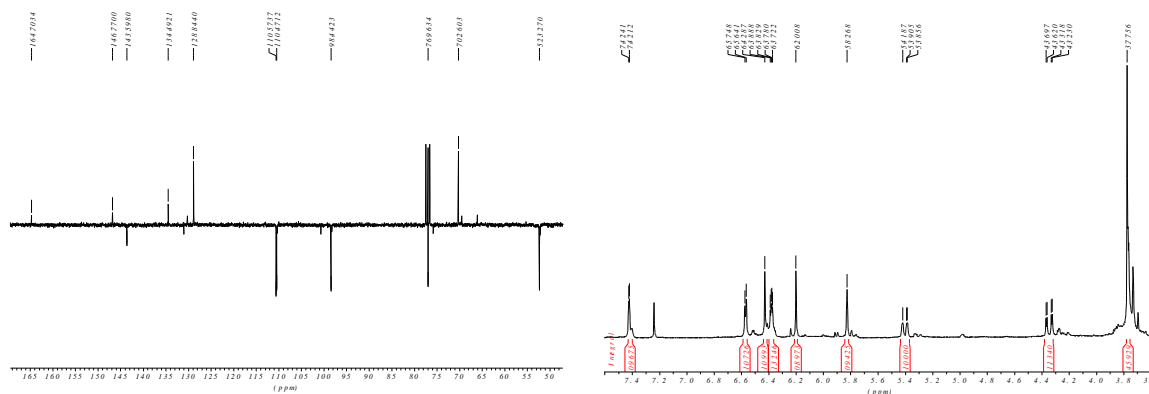


Abb. 4-57: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **48**.

In Tab. 4-4 sind noch einmal alle in diesem Abschnitt beschriebenen Verbindungen zusammengefasst.

Tab. 4-4: An der 3-Position substituierte 1,2,4-Trioxane mit unterschiedlichem Substitutionsmuster.

Verb. Nr.	R^1	R^2	R^3	Ausbeute [%]
42	Me	H	2,6- Cl_2Ph	20
43	Me	H	2- NO_2Ph	9
44	Me	H	6-Brompiperonyl	7
45	Me	H	6-Nitropiperonyl	8
46	Me	H	2-Naphthyl	12
47	Me	H	1-Naphthyl	5
48	Me	H	2-Furanyl	10

4.3.2 Aus rac-4-Methyl-3-penten-2-ol (Mesitylol)

Im folgenden Abschnitt sollen einige neue 1,2,4-Trioxane diskutiert werden, die im Gegensatz zu den vorher vorgestellten Derivaten in 5-Position eine Methyl-Gruppe und in 6-Position einen Isopropenyl-Gruppe als Substituenten tragen.

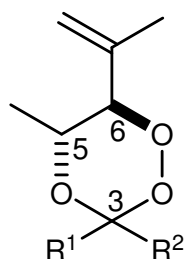
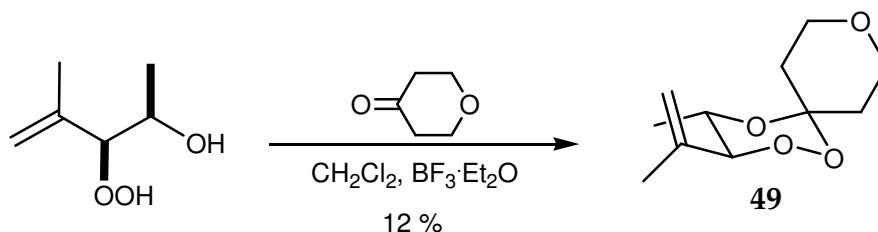


Abb. 4-58: Vom chiralen Allylalkohol Mesitylol abgeleitete 3,5,6-substituierte 1,2,4-Trioxane.

Die Synthese dieser Trioxane knüpft an eine Serie von Verbindungen an, die von *El-Idreesy* [4] dargestellt und charakterisiert wurden. Die hier vorgestellten Verbindungen besitzen jedoch eine umfangreichere Funktionalisierung und z. T. auch eine wesentlich größere Polarität.

4.3.2.1 Durch Peroxyacetalisierung mit Ketonen

Die erste Verbindung dieser Serie wurde durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit Tetrahydro-4H-pyran-4-on erhalten. Eine analoge Verbindung mit bemerkenswert hoher Aktivität gegenüber *P. falciparum* wurde bereits durch *El-Idreesy* [4] (Einsatz von Cyclohexanon anstelle von Tetrahydro-4H-pyran-4-on) synthetisiert.



Schema 4-46: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit Tetrahydro-4H-pyran-4-on.

In Abb. 4-59 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **49** gezeigt. Man erkennt im ^1H -NMR-Spektrum wie bei der analogen Verbindung **29** ein breites Multiplett im mittleren Feldbereich (3.7 ppm), welches auf die Methylen-Gruppen in Nachbarschaft des Sauerstoffatoms in Position 9 zurückzuführen ist.

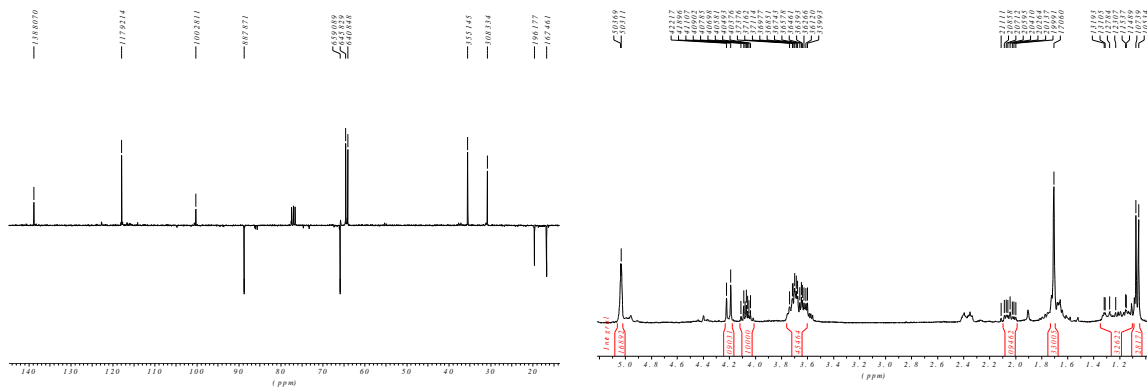
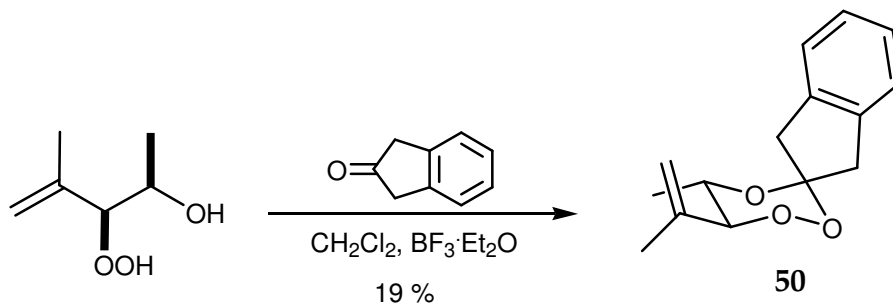


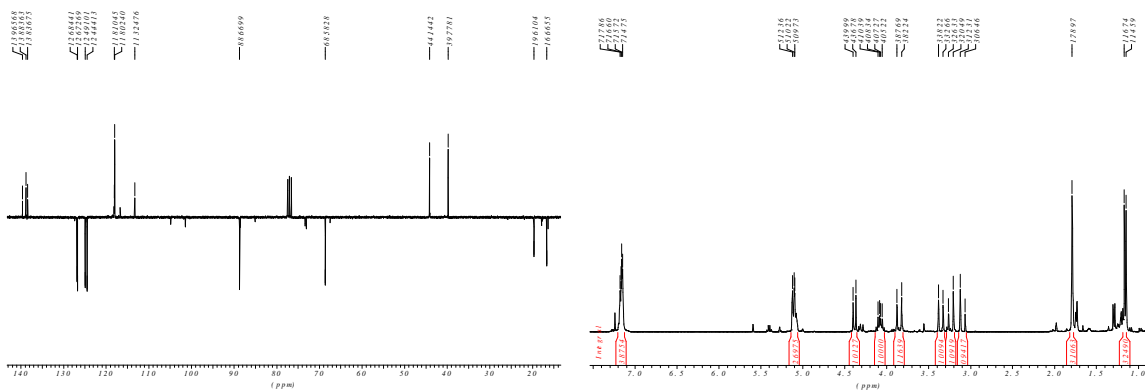
Abb. 4-59: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung 49.

Eine weitere Verbindung wurde durch Peroxyacetalisierung von **12** mit 2-Indanon gewonnen (Verbindung **50**).



Schema 4-47: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit 2-Indanon.

In Abb. 4-60 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **50** zu sehen. Besonders auffällig im ^1H -NMR-Spektrum ist die Tatsache, dass alle vier Protonen des spirokondensierten Cyclopentan-Ringes eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen (vergl. auch Verbindung **31**), wobei eines der Protonen eine deutliche Entschirmung aufweist (Signal bei 3.85 ppm).



Von Verbindung **50** konnte auch eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Das Ergebnis ist in Abb. 4-61 zu sehen. Die Verbindung kristallisierte in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die O-O-Bindungslänge beträgt 146.4 pm und ist somit etwas kürzer als bei der analogen Verbindung **31**.

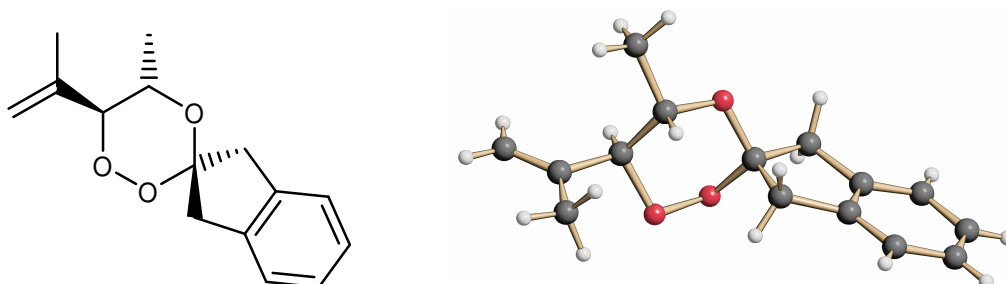
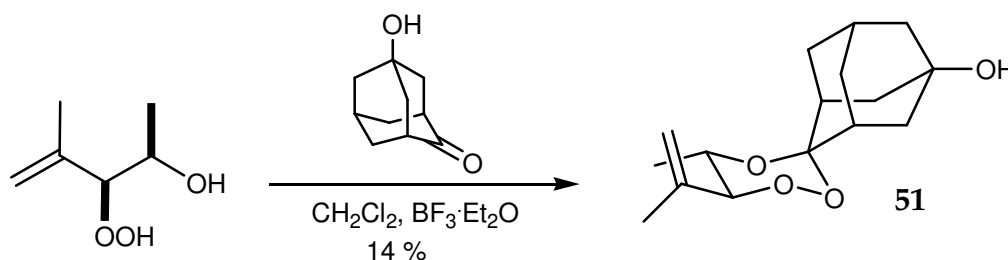


Abb. 4-61: Röntgenstruktur von Verbindung **50**.

In Anlehnung an eine bereits von *El-Idreesy* [4] synthetisierten Verbindung (durch Umsetzung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit 2-Adamantanon) gelang auch die Synthese einer am Adamantan-Gerüst hydroxysubstituierten Verbindung. Auch in diesem Fall hat die von *El-Idreesy* [4] synthetisierte Vorläuferverbindung bereits ein vielversprechendes Ergebnis bei *in-vitro*-Untersuchungen erzielt.



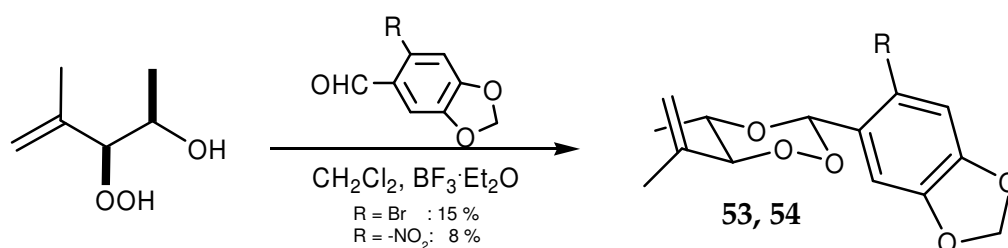
Schema 4-48: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit 5-Hydroxyadamantan-2-on.

Die in Schema 4-48 gezeigte Synthese stellt also eine konsequente Weiterentwicklung der Trioxan-Serie von *El-Idreesy* [4] in Richtung mehr Funktionalisierung und größere Polarität dar.

Tab. 4-5: Zusammenstellung der synthetisierten, von Hydroxyhydroperoxid **12** abgeleiteten spirocyclischen 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
49	Tetrahydro-4H-Pyran		12
50	2-Indan		19
51	5-Hydroxydamantan		14

Die Verbindung kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Bei Betrachtung der Struktur fällt sofort auf, dass der Phenyl-Rest fast exakt um einen Winkel von 90° gegenüber dem Trioxan-Ring verdreht ist. Dies war bei den bisher diskutierten Strukturen nur näherungsweise der Fall. Vergleicht man die Struktur von Verbindung **52** mit der von Verbindung **35** (analoge p-Fluorverbindung, abgeleitet von Hydroxyhydroperoxid **8**), so findet man bezüglich der Bindungslängen und -winkel des Trioxan-Grundkörpers keine signifikanten Unterschiede. Die Abweichungen bei den Bindungslängen betragen beispielsweise weniger als 1 pm. In Analogie zu den von Hydroxyhydroperoxid **8** abgeleiteten Trioxanen gelang auch ausgehend von Hydroxyhydroperoxid **12** die Synthese von 3-piperonylsubstituierten 1,2,4-Trioxanen.



Schema 4-50: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit Piperonal-Derivaten ($\text{R} = \text{Br}, \text{NO}_2$).

Im Falle von $\text{R} = \text{NO}_2$ (**54**) wurden laut NMR-Spektroskopie als Nebenprodukte die in Abb. 4-64 gezeigten Verbindungen erhalten.

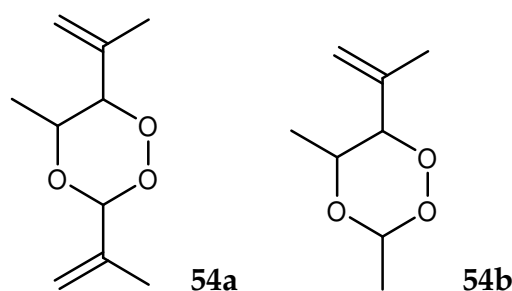


Abb. 4-64: Nebenprodukte der Peroxyacetalisierung Hydroxyhydroperoxid **12** mit 6-Nitropiperonal.

Abb. 4-65 zeigt einen Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von Verbindung **54**. Man erkennt die Dubletts für das Proton in Position 6 des Trioxan-Gerüsts.

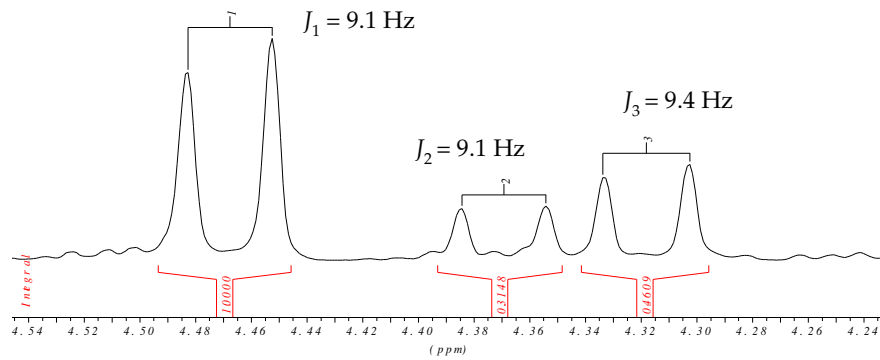


Abb. 4-65: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von Verbindung **54**.

Die gefundenen Kopplungskonstanten sprechen ebenfalls für die in Abb. 4-64 angegebenen Produkte und gegen die Bildung von Diastereomeren von Verbindung **54**, da in diesem Fall für das *syn*-Produkt eine wesentlich kleinere Kopplungskonstante zu beobachten sein müsste.

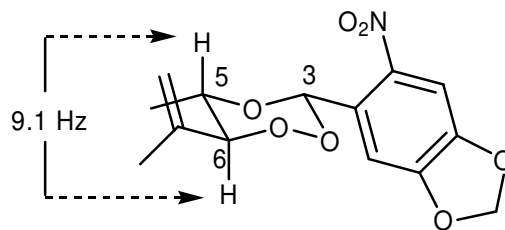


Abb. 4-66: Kopplung der antiperiplanar angeordneten Wasserstoffatome in Position **5** und **6**.

In Abb. 4-67 ist das ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **53** dargestellt. Hier ist ausschließlich die Bildung des erwarteten piperonylsubstituierten 1,2,4-Trioxans zu beachten.

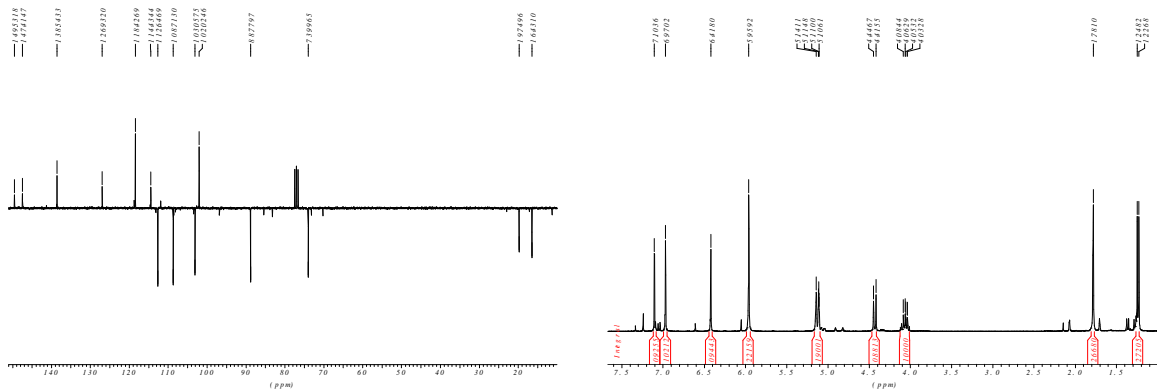
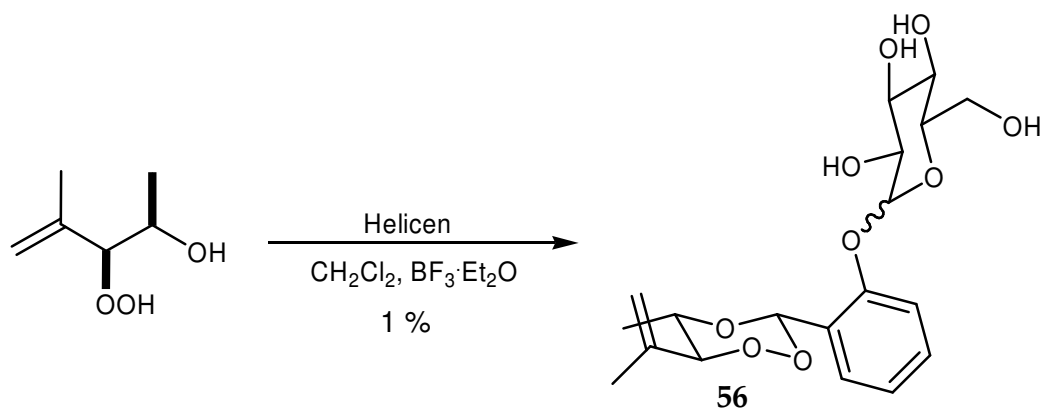


Abb. 4-67: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **53**.

Ein besonders interessantes Beispiel, vor allem im Hinblick auf die Polarität und Bioverfügbarkeit, stellt die Synthese der in Schema 4-52 gezeigten Verbindung dar.



Schema 4-52: Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **12** mit 2-[(2R,3S,4S,5S)-tetrahydro-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2-yloxy]benzaldehyd (Helicen).

Hierbei wurde 2-[(2R,3S,4S,5S)-tetrahydro-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2-yloxy]benzaldehyd (Helicen, ein mit Glucose veretherter Salicylaldehyd) zur Peroxyacetalisierung mit Hydroxyhydroperoxid **12** eingesetzt. Auf diese Weise wurde, wenn auch mit geringer Ausbeute, das in Schema 4-52 gezeigte 3-aryl-substituierte 1,2,4-Trioxan erhalten.

In Abb. 4-69 ist das ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **56** zu sehen. In diesem Fall bietet sich besonders ein direkter Vergleich mit dem ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **55** an. Die mit Pfeilen gekennzeichneten Signale in Abb. 4-68 entsprechen denen von Verbindung **55**. Alle anderen Signale sind auf den mit der Hydroxy-Gruppe verethernten Zucker-Rest zurückzuführen. Ferner erkennt man aufgrund der Doppelung einiger Signale, dass mindestens zwei Diastereomere vorliegen müssen. Besonders deutlich ist dies im Hochfeld-Bereich des Spektrums zu erkennen (Signale bei 1.81/1.74 ppm bzw. bei 1.31/1.27 ppm). Das gedoppelt erscheinende Dublett bei 1.31 ppm bzw. bei 1.27 ppm ist auf die Methyl-Gruppe in 5-Position des Trioxan-Gerüsts zurückzuführen. Die Kopplungskonstanten für die beiden Diastereomeren-Signale unterscheiden sich nur wenig und betragen $J = 6.1$ Hz bzw. $J = 6.4$ Hz.

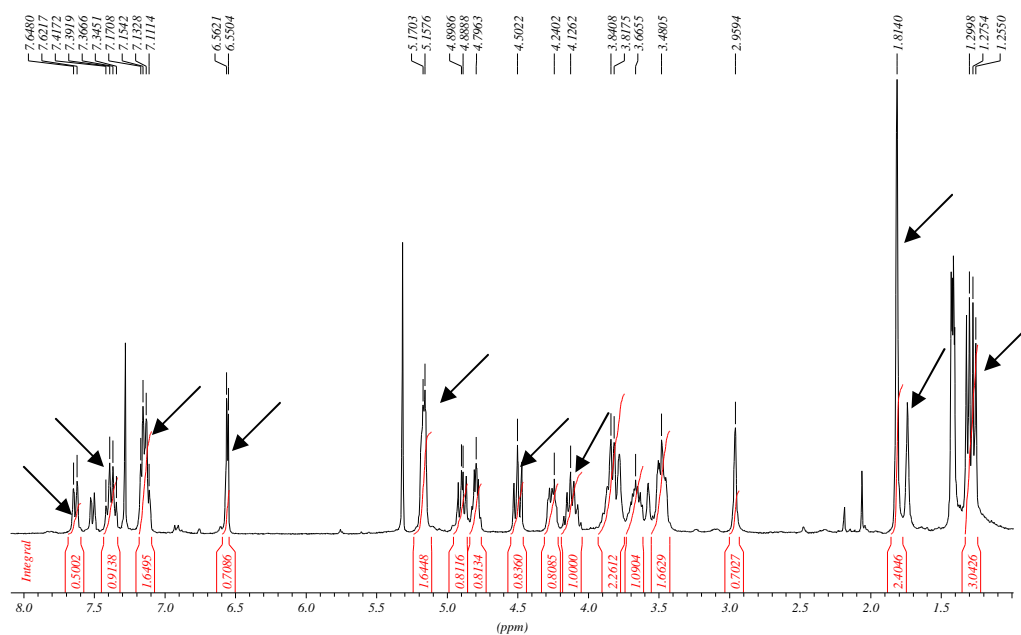


Abb. 4-69: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **56**.

Die Betrachtung der Kopplungskonstanten für die teilweise übereinander liegenden Dubletts bei 4.5 ppm spricht für Bildung von Epimeren. Die Kopplungskonstanten betragen $J = 9.3$ Hz bzw. $J = 8.3$ Hz, d. h. die Wasserstoffe in 5- und 6-Position des Trioxan-Rings müssen auf jeden Fall antiperiplanar zueinander stehen. Vermutlich kommt es während der Peroxyacetalisierungsreaktion oder während der wässrigen Aufarbeitung zu einer Epimerisierung am anomeren Zentrum des Glucose-Restes. In Tab. 4-6 sind noch einmal alle, von Hydroxyhydroperoxid **12** ausgehend synthetisierten 1,2,4-Trioxane zusammengefasst.

Tab. 4-6: Zusammenfassung der synthetisierten, von Hydroxyhydroperoxid **12** abgeleiteten 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R^1	R^2	Ausbeute [%]
52	H	4-Fluorphenyl	28
53	H	6-Brompiperonyl	15
54	H	6-Nitropiperonyl	8
55	H	2-Hydroxyphenyl	47
56	H	2-(TTHP)-phenyl ⁵	1

⁵ 2-((2R,3S,4S,5S)-tetrahydro-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2-yl-oxy)-phenyl

4.3.3 Aus (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol)

Die vom Ipsdienol abgeleitete Trioxan-Serie steht in enger struktureller Beziehung zu den von Mesitylol abgeleiteten Verbindungen. Sie besitzen jedoch anstelle des Methyl-Substituenten einen Endoperoxid-Rest in 5-Position.

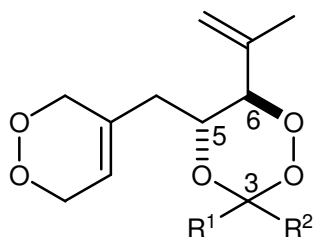
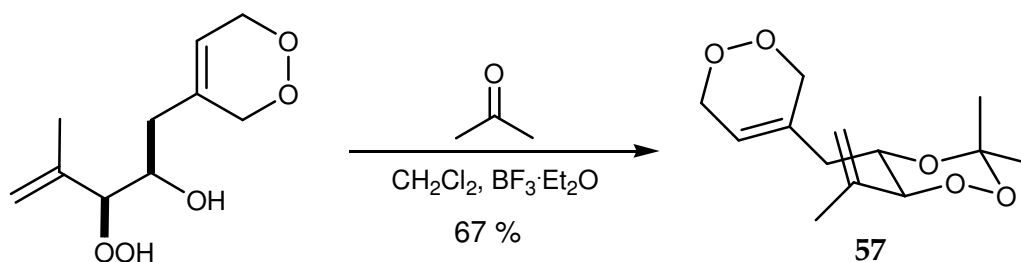


Abb. 4-70: 3,5,6-substituierte 1,2,4-Trioxane mit einem Endoperoxid-Rest in 5-Position.

Da Endoperoxide ebenfalls eine Antimalariaaktivität besitzen, werden bei den Trioxanen dieser Reihe zwei prinzipiell wirksame Struktur motive miteinander verknüpft.

Auch hier wurde zunächst mit Aceton in Gegenwart von Bortrifluorid als Lewis-Katalysator peroxyacetalisiert, was zu der einfachsten Verbindung (**57**) dieser Serie führte. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Hydroxyhydroperoxids **14** in Dichlormethan wurde ein sehr großer Überschuss an Aceton verwendet, so dass dieses zugleich als Lösungsmittel fungierte.



Schema 4-53: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **14** mit Aceton.

In Abb. 4-71 ist das ^{13}C -NMR-Spektrum bzw. ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums (Hochfeld-Bereich) von Verbindung **57** zu sehen.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (APT) von Verbindung **57** zeigt gegenüber dem Spektrum der Ausgangsverbindung drei neue Signale. Es ist zum einen das Signal für den

In Abb. 4-72 ist das ^{13}C -NMR-Spektrum und ein Ausschnitt aus dem mittleren Feld-Bereich des ^1H -NMR-Spektrums zu sehen. Bis auf den Hochfeld-Bereich entsprechen die Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum im Wesentlichen denen von Verbindung **57**. Eine Ausnahme stellt das Signal für den peroxyacetalischen Kohlenstoff C3 dar. Es ist wie für Verbindungen mit 6,7,10-trioxa-spiro[4.5]decan-Grundgerüst typisch, sehr stark tieffeldverschoben und liegt bei 114.7 ppm.

Im Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums erkennt man die charakteristischen Signale für die Protonen in 5- und 6-Position. Die in Abb. 4-72 gezeigten Kopplungskonstanten sprechen auch hier für eine antiperiplanare Anordnung der entsprechenden Wasserstoffatome.

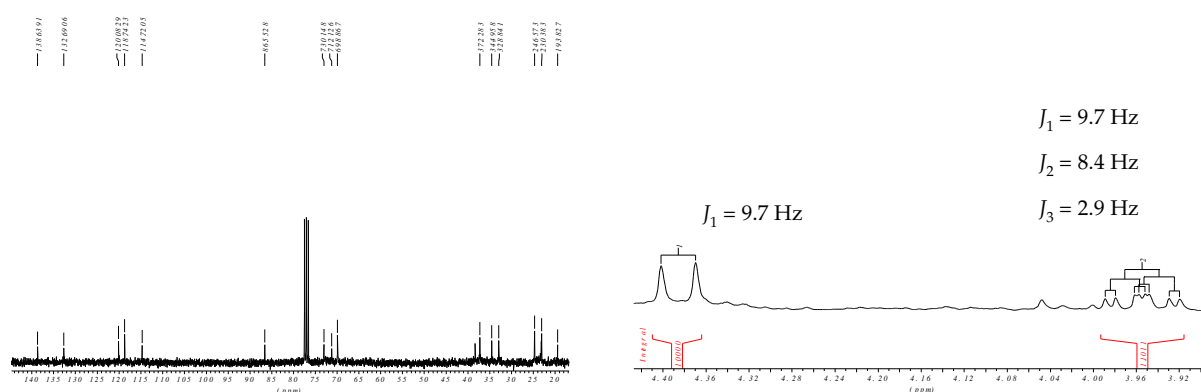
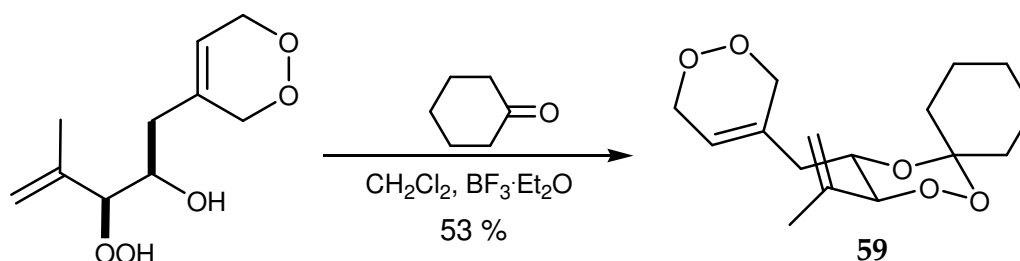


Abb. 4-72: ^{13}C -NMR-Spektrum und mittlerer Feld-Bereich des ^1H -NMR-Spektrums von Verbindung **58** (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3).

Eine weitere spirocyclische Verbindung (**59**) wurde durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxid **14** mit Cyclohexanon gewonnen. Bezüglich des Lösungsmittelproblems gelten ähnliche Überlegungen wie bei der Synthese von Verbindung **58**.



Schema 4-55: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **14** mit Cyclohexanon.

NMR-spektroskopisch weist diese Verbindung keine Besonderheiten gegenüber Verbindung 58 auf.

In Tab. 4-7 sind alle 1,2,4-Trioxane zusammengestellt, die ausgehend von 2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) synthetisiert wurden.

Tab. 4-7: Zusammenstellung der synthetisierten, von Ipsdienol abgeleiteten 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
57	Me	Me	67
58	c-Pentan		88
59	c-Hexan		53

4.3.4 Aus trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol

Als eine weitere Klasse von 3,6-substituierten 1,2,4-Trioxanen wurden einige neue Verbindungen synthetisiert, die sich von trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol ableiten. Daraus ergibt sich eine Serie von 1,2,4-Trioxanen, die eine C-C-Dreifachbindung im Molekül besitzen. Es sollen jeweils zwei Beispiele für in 3-Position einfach substituierte, sowie für spirocyclische Trioxane vorgestellt werden. Aus Gründen, die bereits in früheren Kapiteln erläutert wurden, wurden die Trioxane zumindest in einigen Fällen im Gemisch mit dem entsprechenden *Acetal* erhalten.

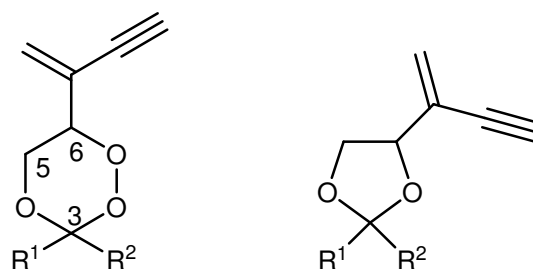
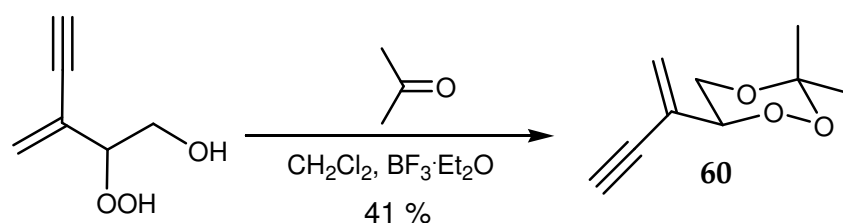


Abb. 4-73: 3,6-substituierte Trioxan-Derivate mit einer C-C-Dreifachbindung im Molekül (links) und das dazu analoge Acetal (rechts).

Ähnlich wie bei Hydroxyhydroperoxid **9** wurde auch hier ein Gemisch aus dem Hydroxyhydroperoxid **15** und dem entsprechenden Diol **15a** eingesetzt. Die einfachste Verbindung aus dieser Serie wurde durch Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxids **15** mit Aceton in Gegenwart katalytischer Mengen Bortrifluorid-Etherat im Gemisch mit dem entsprechenden Acetal (siehe Abb. 4-73) als Nebenprodukt gewonnen.



Schema 4-56: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **15** mit Aceton.

In Abb. 4-74 ist das ^{13}C -NMR-Spektrum und das ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **60** zu sehen. Das Trioxan und das Acetal bildeten sich in einem Verhältnis von 86 % zu 14 %, welches durch Integration der entsprechenden Signale im ^1H -NMR-Spektrum bestimmt wurde.

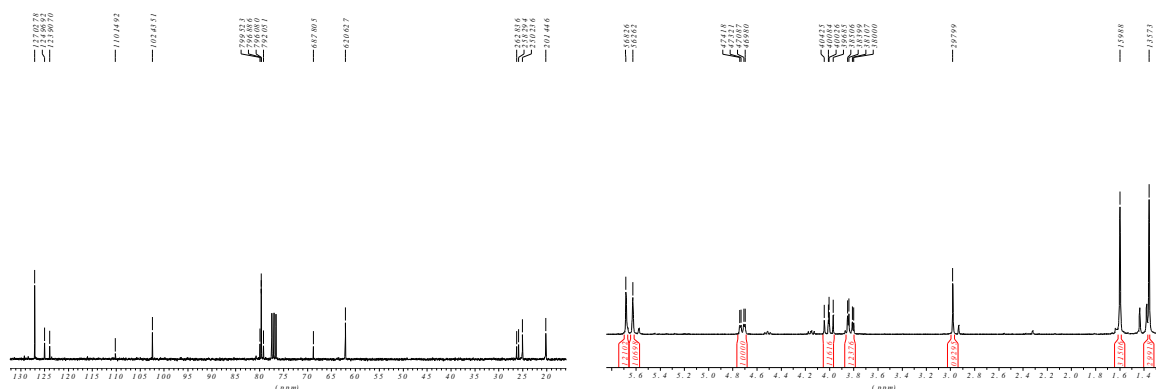
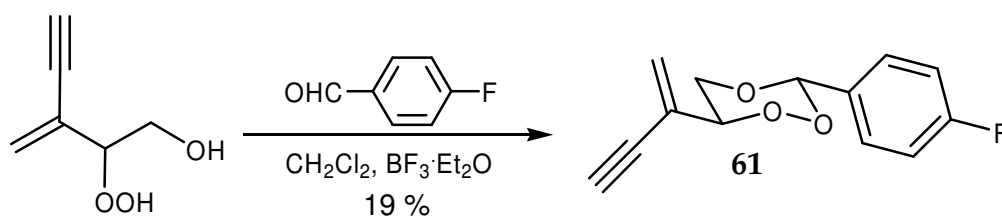


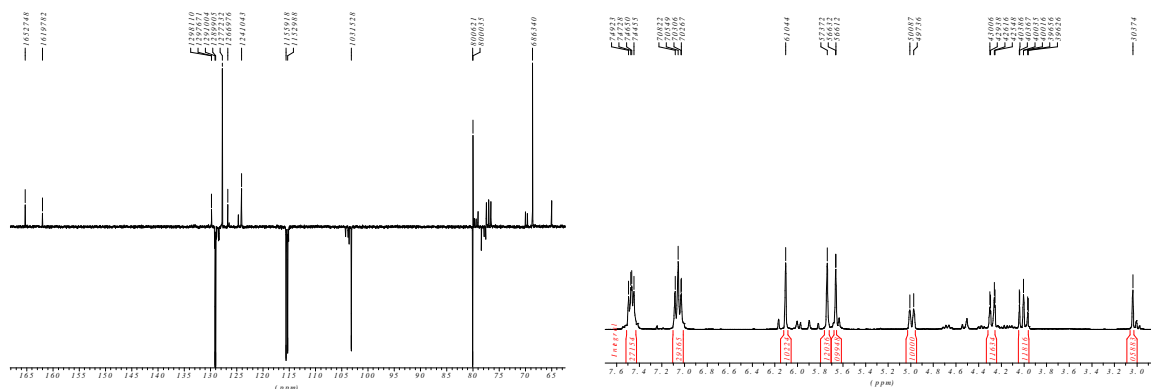
Abb. 4-74: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **60**.

Die Peroxyacetalisierung von 4-Fluorbenzaldehyd mit Hydroxyhydroperoxids **15** führte zu dem in Schema 4-57 gezeigten arylsubstituierten 1,2,4-Trioxan **61**. In diesem Fall war überraschenderweise keine Acetal-Bildung zu beobachten.

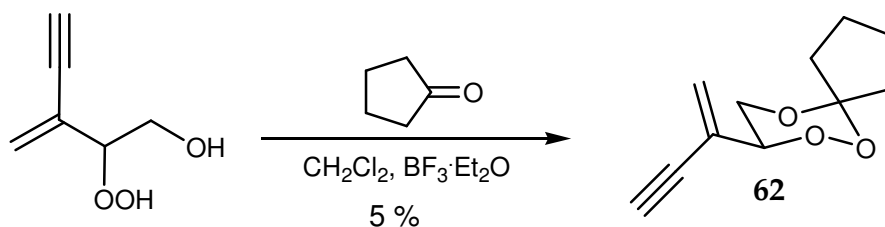


Schema 4-57: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **15** mit 4-Fluorbenzaldehyd.

In Abb. 4-75 ist das ^{13}C -NMR-Spektrum und das ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **61** dargestellt. Auch hier zeigen die abgebildeten Spektren, zumindest im Bereich tieferen Feldes, eine große Ähnlichkeit zu den NMR-Spektren von Verbindung **35**.



Die Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **15** mit Cyclopentanon führte mit einer relativ geringen Ausbeute zur spirocyclischen Verbindung **62**. Auch bei dieser Umsetzung kam es nicht zur Bildung eines Acetals.



Schema 4-58: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **15** mit Cyclopentanon.

In Abb. 4-76 ist das ^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **62** zu sehen. Der Hochfeld-Bereich der unten abgebildeten Spektren zeigt eine große Ähnlichkeit zu den entsprechenden Bereichen der Spektren von Verbindung **25** bzw. **26**.

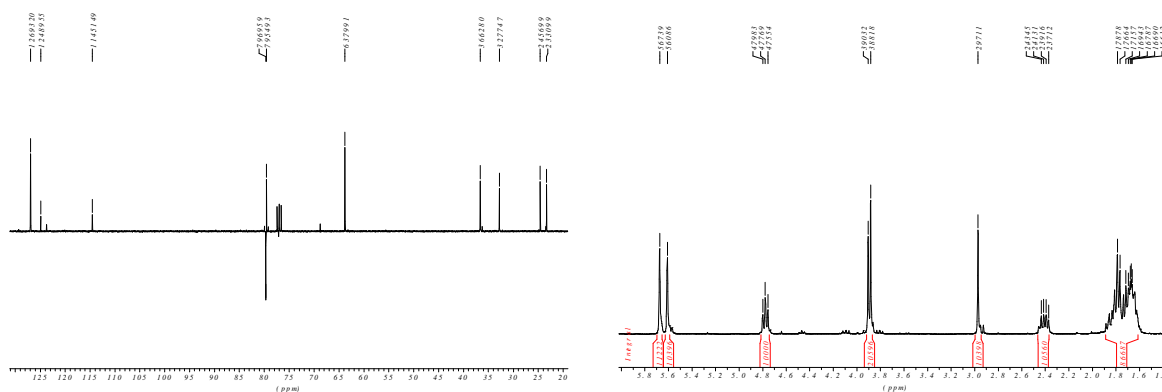
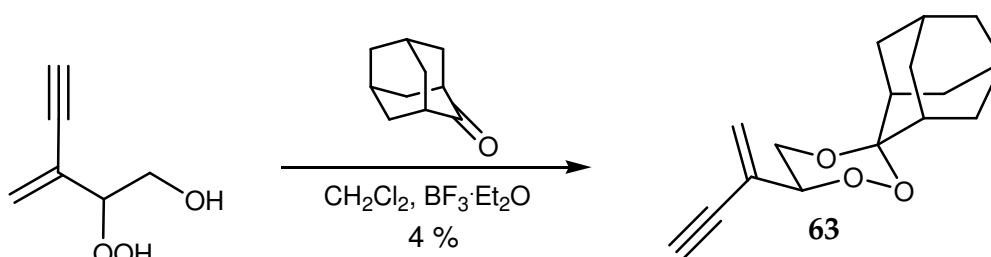


Abb. 4-76: ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum (75 MHz bzw. 300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **62**.

Bei der in Schema 4-59 gezeigten Umsetzung der Hydroxyhydroperoxid/Diol-Mischung mit 2-Adamantanon ergab sich ein ganz ähnliches Bild wie bei der Synthese von Verbindung **60**. Auch hier wurde ein Gemisch aus dem gewünschten Trioxan (**63**) und einem Acetal (**63a**) gefunden, welches allerdings nicht getrennt werden konnte.



Schema 4-59: Peroxyacetalisierung des Hydroxyhydroperoxids **15** mit 2-Adamantanon.

Ein gewisses Problem der vorgestellten Verbindungen aus der 3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol-Reihe stellt deren begrenzte Haltbarkeit dar. Es hat sich gezeigt, dass die Verbindungen aus dieser Serie auch bei kühler Lagerung (0 bis 5 °C) nur für ca. vier bis sechs Wochen aufbewahrt werden können.

In Tab. 4-8 sind noch einmal alle, vom Hydroxyhydroperoxid **15** abgeleiteten Trioxane zusammengefasst.

Tab. 4-8: Zusammenfassung der synthetisierten, von Hydroxyhydroperoxid **15** abgeleiteten 1,2,4-Trioxane.

Verb. Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
60	Me	Me	41
61	H	p-F	19
62	c-Pentan		5
63	Adamantan		4

4.4 Strukturelle Eigenschaften der 1,2,4-Trioxane

Im folgenden Kapitel werden die strukturellen Eigenschaften der synthetisierten 1,2,4-Trioxane mit Hilfe von Daten aus der NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und der Röntgenstrukturanalyse einer genaueren Betrachtung unterzogen.

4.4.1 Aus NMR-Daten

In diesem Abschnitt sollen noch einmal exemplarisch die wichtigsten Aspekte der in den vorangegangenen Kapiteln bereits vorgenommenen NMR-spektroskopischen Charakterisierung der dargestellten (vom C₅-Acetat abgeleiteten) 1,2,4-Trioxane zusammengefasst werden.

In Tab. 4-9 sind die charakteristischen ¹³C-Verschiebungen des Trioxan-Grundkörpers für die arylsubstituierten Verbindungen zusammengestellt.

Tab. 4-9: ¹³C-Verschiebungen der von C₅-Acetat abgeleiteten arylsubstituierten 1,2,4-Trioxane.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	δ C3 [ppm]	δ C5 [ppm]	δ C6 [ppm]
34	Me	H	H	104.2	70.1	77.0
35	Me	H	p-F	103.5	70.1	77.0
36	Me	H	p-Cl	103.4	70.1	77.0
37	Me	H	p-Br	103.4	70.0	77.0
38	Me	H	p-CF ₃	103.1	70.0	77.1
39	Me	H	p-NO ₂	102.6	70.1	77.2
40	Me	H	p-CN	102.7	70.0	77.2
41	Me	H	p-OMe	104.1	70.2	76.9
42	Me	H	2,6-Cl ₂ Ph	101.0	70.3	76.9
43	Me	H	2-NO ₂ Ph	99.5	70.3	77.2
44	Me	H	6-Brompiperonyl	103.2	70.2	76.8
45	Me	H	6-Nitropiperonyl	99.4	70.4	77.1
46	Me	H	2-Naphthyl	104.3	70.2	77.1
47	Me	H	1-Naphthyl	102.9	70.6	77.2
48	Me	H	2-Furanyl	98.3	70.1	76.9

Man kann aus Tab. 4-9 entnehmen, dass nur das Kohlenstoffatom C3 eine größere Variation der chemischen Verschiebung δ aufweist. Die Werte liegen in einem Bereich zwischen 98.3 ppm bei der furanylsubstituierten Verbindung und 104.3 ppm bei der 2-naphthylsubstituierten Verbindung. Besonders charakteristisch ist auch die starke Entschirmung des C3-Kohlenstoffs bei Verbindungen mit einer Nitro-Gruppe in ortho-Position. Allgemein kann man sagen, dass der Wert für die chemische Verschiebung des Kohlenstoffs C3 in sehr charakteristischer Weise vom Substituenten in dieser Position abhängt und somit ein gutes diagnostisches Kriterium dafür darstellt, ob bei einer durchgeführten Peroxyacetalisierungs-Reaktion das gewünschte Trioxan gebildet wurde oder nicht.

In Tab. 4-10 sind die entsprechenden Werte für die spirocyclischen Verbindungen (abgeleitet von vom C₅-Acetat) dargestellt. Hier ergibt sich ein ganz ähnliches Bild wie bei den 3-arylsubstituierten Verbindungen. Besonders auffällig sind die Werte für Verbindungen mit einem Spiro[4.5]decan-Gerüst (Verbindungen **25**, **26** und **31**). In diesem Fall findet man immer Werte zwischen 113 ppm und 115 ppm. Der niedrigste δ -Wert für die spirocyclische Reihe liegt bei 100.1 ppm (Verbindung **29**). Verschiebungs-Werte für den C3-Kohlenstoff von unter 100 ppm wurden bei keiner spirocyclischen Verbindung gefunden.

Tab. 4-10: Charakteristische ¹³C-Verschiebungen der von C₅-Acetat abgeleiteten spirocyclischen 1,2,4-Trioxane.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	δ C3 [ppm]	δ C5 [ppm]	δ C6 [ppm]
25	H	c-Pentan		114.7	65.0	76.3
26	Me	c-Pentan		114.7	65.2	76.7
27	Me	c-Hexan		102.7	62.7	76.8
28	Et	c-Hexan		102.7	62.7	76.8
29	Me	Tetrahydro-4H-Pyran		100.1	64.2	76.8
30	Me	c-Hexan-4-on		101.2	64.6	77.1
30a	Me	Bis-spiro-c-Hexan		102.0/102.1	64.3/64.4	76.9
31	Me	2-Indan		113.2	65.1	76.8
32	Me	2-Adamantan		104.8	62.0	76.5

4.4.2 Aus MS-Daten

Im Folgenden werden die wichtigsten diagnostischen Ionen, die bei der massenspektrometrischen Untersuchung der Trioxane beobachtet wurden, exemplarisch für eine Auswahl der vom C₅-Acetat abgeleiteten 3-Aryl-Trioxane betrachtet. In Tab. 4-11 sind die wichtigen beobachteten Ionen zusammengestellt.

Tab. 4-11: Wichtige diagnostische Ionen bei der Fragmentierung der massenspektrometrisch untersuchten 3-Aryl-Trioxane.

Verb.	R ¹	R ²	M ⁺ (%)	m/z (%) (a)	m/z (%) (b)	m/z (%) (c)
34	COOMe	H	–	105 (100)	112 (88)	218 (15)
37	COOMe	p-Br	328/330 (3/1)	183/185 (29/40)	112 (100)	296/298 (25/23)
40	COOMe	p-CN	–	130 (80)	112 (100)	243 (3)
39	COOMe	p-NO ₂	–	150 (50)	112 (100)	263 (5)
41	COOMe	p-OMe	280 (2)	135 (100)	112 (5)	248 (10)
38	COOMe	p-CF ₃	–	173 (74)	112 (100)	286 (6)

Aufgrund der Auswertung der massenspektrometrischen Daten, kann der in Abb. 4-79 dargestellte Fragmentierungsmechanismus für die in 3-Position monosubstituierten 1,2,4-Trioxane als wahrscheinlich gelten.

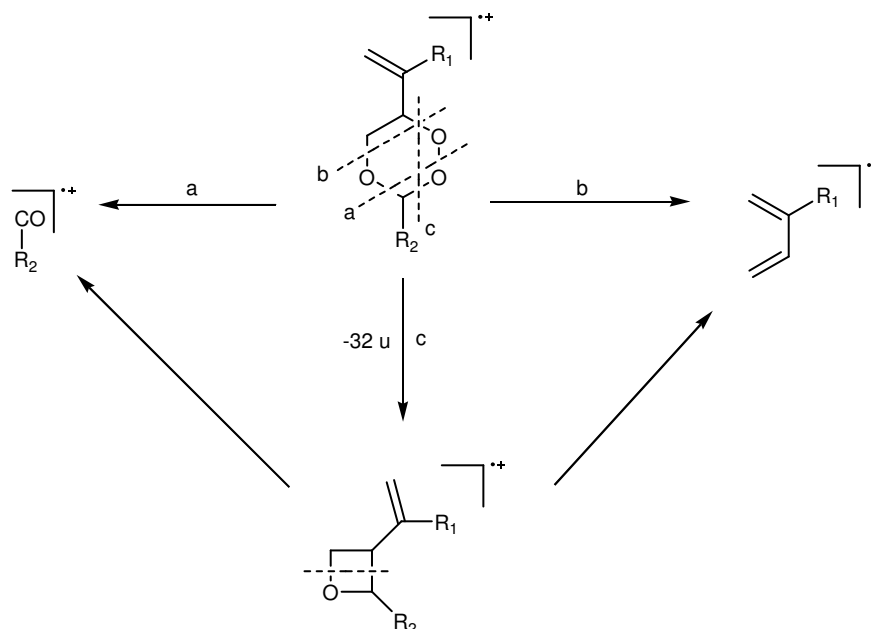


Abb. 4-79: Wahrscheinlicher Fragmentierungsmechanismus für die in 3-Position monosubstituierten 1,2,4-Trioxane.

Es konnte in jedem untersuchten Fall die Rückbildung des Aldehyds nachgewiesen werden (a). Ebenso wurde bei allen massenspektrometrisch untersuchten Trioxanen

ein Fragment mit $m/z = M^+ - 32$ beobachtet (c), allerdings in den meisten Fällen mit sehr geringer Intensität. Dies entspricht der Abspaltung eines Sauerstoffmoleküls aus dem Molekülion. Ob tatsächlich das in Abb. 4-79 gezeigte Oxetan gebildet wird, ist allerdings unklar. Außerdem wurde bei jeder Verbindung ein Fragment gefunden, welches dem in Abb. 4-79 gezeigten Dien-Molekülion entspricht (b). Für dieses sehr charakteristische Ion wurde in der Regel die größte Intensität beobachtet. Eine Ausnahme bildet hier die Verbindung **41**. Die Molekülionen M^+ wurden in den meisten Fällen nicht oder nur mit sehr geringer Intensität beobachtet.

4.4.3 Aus Röntgen-Daten

In diesem Abschnitt sollen die strukturellen Eigenschaften der 1,2,4-Trioxane basierend auf röntgenographisch gewonnenen Daten etwas genauer betrachtet werden [80]. Aus Abb. 4-80 kann man entnehmen, dass es bezüglich der O-O-Bindungslängen bei 1,2,4-Trioxanen eine deutliche Häufung bei Werten im Bereich von 1.465 Å bis 1.480 Å gibt. Die in Abb. 4-80 gezeigte Graphik wurde allerdings nur mit Hilfe einer begrenzten Auswahl von Verbindungen (definierte Suchkriterien) aus einer Struktur-Datenbank (Cambridge Structural Database CSD) erstellt.

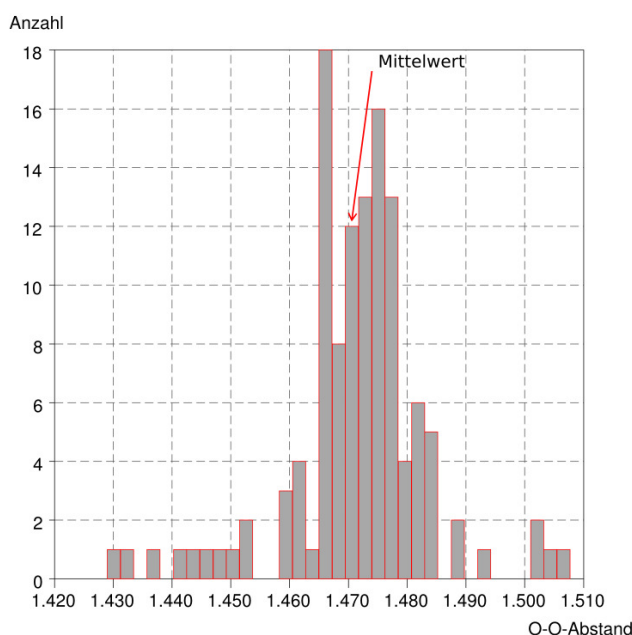


Abb. 4-80: Statistische Verteilung der O-O-Bindungslänge bei einer Auswahl von insgesamt 96 1,2,4-Trioxanen. Der Mittelwert liegt bei 1.471 Å (Quelle: Cambridge Structural Database CSD).

In Abb. 4-81 ist der Ausschnitt aus der Struktur der untersuchten Trioxane gezeigt, bei dem alle Bindungslängen, Bindungswinkel sowie einige ausgewählte Torsionswinkel bestimmt wurden.

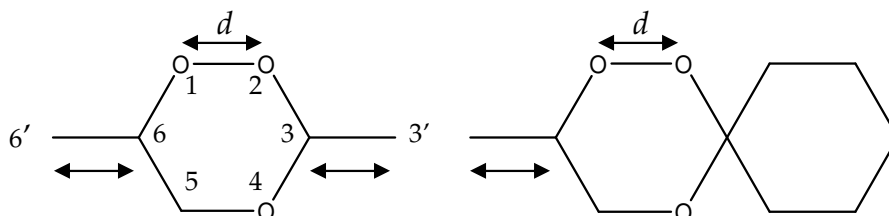


Abb. 4-81: Grundkörper der röntgenographisch untersuchten 1,2,4-Trioxane. Links: Trioxan-Grundgerüst mit einfacher Substitution. Rechts: Spirocyclisches Trioxan-Gerüst. Es wurden alle Bindungslängen und -winkel des Trioxan-Grundkörpers untersucht. Bei den einfach 3,6-substituierten Verbindungen zusätzlich die Bindungen C3-C3' und C6-C6'.

In Tab. 4-12 sind die Ergebnisse für die Bindungslängen des Trioxan-Grundgerüsts der p-arylsubstituierten Reihe zusammengestellt. Man erkennt sofort, dass es keine signifikanten Abweichungen bei den Bindungslängen in der untersuchten Reihe gibt. Die O-O-Bindungslängen liegen im Bereich von 1.469 Å (p-Fluor- bzw. p-Brom-Verbindung) bis 1.485 Å (R = H) und damit im statistischen Trend (siehe Abb. 4-80).

Tab. 4-12: Vergleich der Bindungslängen des Trioxan-Grundgerüsts bei den in para-Stellung substituierten 3-Aryl-Trioxanen.

R	O1-O2 [Å]	O2-C3 [Å]	C3-O4 [Å]	O4-C5 [Å]	C5-C6 [Å]	C6-O1 [Å]	C3-C3' [Å]	C6-C6' [Å]
H	1.485	1.451	1.406	1.433	1.528	1.440	1.497	1.512
p-F	1.469	1.436	1.407	1.433	1.516	1.445	1.503	1.498
p-Cl	1.473	1.427	1.408	1.433	1.508	1.445	1.504	1.504
p-Br	1.469	1.413	1.401	1.424	1.505	1.440	1.480	1.500
p-CN	1.482	1.436	1.403	1.439	1.503	1.449	1.498	1.500
p-NO ₂	1.471	1.399	1.398	1.447	1.513	1.439	1.505	1.507
p-OMe	1.480	1.439	1.409	1.443	1.513	1.457	1.487	1.515
p-CF ₃	1.474	1.432	1.399	1.439	1.513	1.447	1.499	1.505

In Tab. 4-13 sind die Daten für die sechs Bindungswinkel des Trioxan-Grundkörpers zusammengestellt. Auch bei den bestimmten Bindungswinkeln des Trioxan-Grundgerüsts sind keine größeren Abweichungen innerhalb der Trioxan-Serie festzustellen. Die Unterschiede bei den Winkeln betragen in der Regel weniger als 1°. Die Hypothese, dass die Substituenten am Aryl-Rest überhaupt einen Einfluss auf die Geometrie des Trioxan-Grundkörpers haben könnten, hat sich somit nicht bestätigt.

Tab. 4-13: Vergleich der sechs Bindungswinkel des Trioxan-Grundgerüsts bei den in para-Stellung substituierten 3-Aryl Trioxanen.

R	Wink. [°] O1-O2-C3	Wink. [°] O2-C3-O4	Wink. [°] C3-O4-C5	Wink. [°] O4-C5-C6	Wink. [°] C5-C6-O1	Wink. [°] C6-O1-O2
H	105.8	108.9	110.5	110.2	108.0	106.0
p-F	106.9	110.1	110.1	110.1	107.5	106.2
p-Cl	106.9	110.4	109.8	110.6	107.7	106.4
p-Br	107.3	111.5	110.6	110.8	108.3	106.1
p-CN	107.1	109.9	109.9	110.6	107.0	105.5
p-NO ₂	107.3	111.7	110.1	109.5	108.7	105.8
p-OMe	106.9	109.3	109.9	110.7	107.4	106.3
p-CF ₃	107.3	110.5	110.3	109.6	107.3	106.0

In Tab. 4-14 sind einige ausgewählte Torsionswinkel des Trioxan-Grundkörpers zusammengestellt. Auch hier ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den Bindungslängen und -winkeln. Lediglich die p-Brom-Verbindung zeigt mit -68.8° bzw. 53.2° eine etwas größere Abweichung zu den übrigen Verbindungen.

Tab. 4-14: Vergleich von zwei ausgewählten Torsionswinkeln des Trioxan-Grundgerüsts bei den in para-Stellung substituierten 3-aryl Trioxanen.

R	Tors.-Wink. [°] C3-O2-O1-C6	Tors.-Wink. [°] C3-O4-C5-C6
H	69.1	-55.6
p-F	-67.7	55.9
p-Cl	67.3	-55.7
p-Br	-68.8	53.2
p-CN	67.8	-56.0
p-NO ₂	67.0	-53.6
p-OMe	68.0	-56.5
p-CF ₃	67.1	56.6

In Tab. 4-15 sind die Daten für die Bindungslängen der untersuchten spirocyclischen Verbindungen zusammengestellt. Man erkennt auch hier, dass es keine größeren Unterschiede bei den Bindungslängen der untersuchten Verbindungen gibt. Eine Ausnahme bildet hier die Verbindung mit dem Adamantan-Grundgerüst. Der O-O-Bindungsabstand ist mit 1.427 \AA deutlich kleiner als bei den anderen Verbindungen. Auch die anderen Bindungslängen sind bis auf den Abstand C6-O1 (1.460 \AA) bei dieser Verbindung etwas kürzer. Dies ist auch plausibel, da es sich bei dieser

Verbindung nicht um eine einfache spirocyclische, sondern um eine polycyclische Verbindung handelt.

Tab. 4-15: Vergleich der Bindungslängen des Trioxan-Grundgerüsts bei den spirocyclischen Trioxanen.

R ² /R ³	O1-O2 [Å]	O2-C3 [Å]	C3-O4 [Å]	O4-C5 [Å]	C5-C6 [Å]	C6-O1 [Å]
c-Hexan	1.465	1.436	1.431	1.422	1.495	1.445
TH-4H-P	1.480	1.431	1.419	1.433	1.513	1.443
c-H-4-on	1.469	1.412	1.416	1.428	1.495	1.452
2-Indan	1.478	1.421	1.418	1.449	1.483	1.421
2-Adam.	1.427	1.402	1.384	1.406	1.426	1.460
Bis-spiro-c-H	1.466	1.436	1.436	1.421	1.514	1.447

In Tab. 4-16 sind die Daten für die sechs Bindungswinkel des Trioxan-Grundkörpers für die spirocyclischen Verbindungen zusammengestellt. Auch hier erkennt man wieder, dass nur die Adamantan-Verbindung signifikante Abweichungen zeigt. Besonders groß ist die Abweichung beim Winkel O1-O2-C3. Dieser Winkel beträgt bei der Adamantan-Verbindung 114.5°. Bei den übrigen spirocyclischen Verbindungen liegt er bei nur ca. 108°.

Tab. 4-16: Vergleich der sechs Bindungswinkel des Trioxan-Grundgerüsts bei den spirocyclischen Trioxanen.

R ² /R ³	Wink. [°] O1-O2-C3	Wink. [°] O2-C3-O4	Wink. [°] C3-O4-C5	Wink. [°] O4-C5-C6	Wink. [°] C5-C6-O1	Wink. [°] C6-O1-O2
c-Hexan	109.2	107.8	112.9	111.3	107.7	105.3
TH-4H-P	108.0	109.4	113.0	110.7	107.6	104.5
c-H-4-on	109.4	109.4	112.3	109.6	107.2	105.1
2-Indan	107.7	109.7	110.4	110.3	107.8	104.8
2-Adam.	114.5	106.5	106.3	109.5	104.8	105.5
Bis-spiro-c-H	108.5	108.5	113.1	110.0	107.8	104.3

In Tab. 4-17 sind einige ausgewählte Torsionswinkel des Trioxan-Grundkörpers der spirocyclischen Verbindungen zusammengestellt. Auch hier fällt wieder die Adamantan-Verbindung aus dem Rahmen, zumindest was den Torsionswinkel C3-O4-C5-C6 betrifft. Er ist mit 63.2° deutlich größer als bei den anderen Verbindungen.

Tab. 4-17: Vergleich von zwei ausgewählten Torsionswinkeln des Trioxan-Grundgerüsts bei den spirocyclischen Trioxanen.

R ² /R ³	Tors.-Wink. [°] C3-O2-O1-C6	Tors.-Wink. [°] C3-O4-C5-C6
c-Hexan	-69.4	53.4
TH-4H-P	-70.8	51.1
c-H-4-on	67.8	-55.3
2-Indan	68.7	-55.0
2-Adam.	-67.2	63.2
Bis-spiro-c-H	70.7	-52.5

Abschließend kann also gesagt werden, dass der Einfluss der unterschiedlichen Substituenten auf die Geometrie des Trioxan-Grundkörpers offensichtlich eher gering ist. Nur bei der Adamantan-Verbindung gibt es aufgrund ihrer grundlegend anderen Struktur größere Abweichungen.

4.5 Antimalariaaktivität einiger synthetisierter 1,2,4-Trioxane

Einige der neu synthetisierten 1,2,4-Trioxane wurden im Rahmen von Kooperationen in verschiedenen Instituten mit Hilfe von *in-vitro*-Verfahren auf ihre Antimalariaaktivität hin getestet [81,82].

In Abb. 4-82 ist das Resultat der Testung der spirocyclischen Verbindung **32** zu sehen. Als Referenzsubstanz wurde Dihydroartemisinin (DHA) verwendet (graue Kurve). Man erkennt, dass unter dem Einfluss von DHA die Parasiten-Konzentration innerhalb von vier Tagen auf Null zurückgeht. Die schwarze Kurve beschreibt die Entwicklung der Parasitenzahl ohne Behandlung (Kontrolle). Die drei roten Kurven beschreiben das Parasitenwachstum in Gegenwart des zu testenden Trioxans bei verschiedenen Wirkstoff-Konzentrationen. Man erkennt, dass in drei Fällen die Parasitenkonzentration während der Beobachtungszeit von vier Tagen zumindest stabil bleibt und nicht weiter ansteigt.

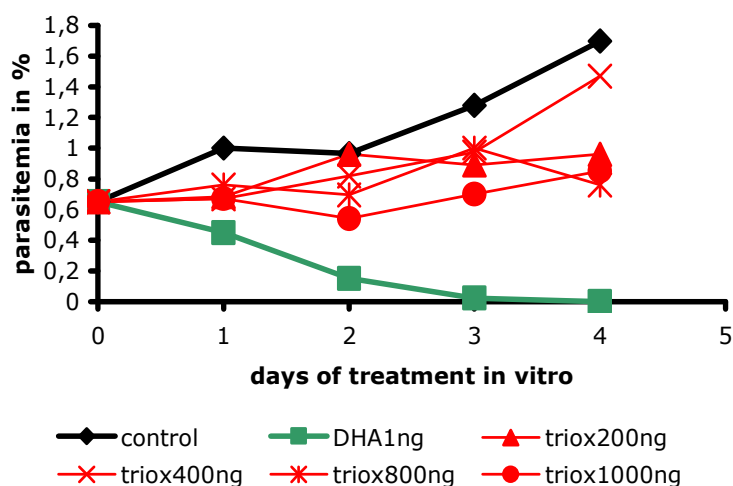


Abb. 4-82: Untersuchung der Antimalariaaktivität eines der synthetisierten Trioxane (Verbindung **32**) mit Hilfe eines *in-vitro*-Verfahrens. Als Vergleich wurde 1 ng Dihydroartemisinin (DHA) eingesetzt.

In Tab. 4-18 sind die Resultate einer weiteren *in-vitro*-Testreihe dargestellt bei der zusätzlich zu Verbindung **32** sechs weitere Verbindungen auf ihre Wirksamkeit gegenüber *Plasmodium Falciparum* untersucht wurden. Bei dieser Untersuchung

wurden jeweils EC_{50} -Werte⁶ für die Trioxane bestimmt. In Abb. 4-83 sind die Strukturen der getesteten 3-Aryl-Trioxane gezeigt. Aus Tab. 4-18 kann man entnehmen, dass die arylsubstituierten Verbindungen (34 bis 43) oberhalb des EC_{50} -Wertes 100% Wachstum zeigen.

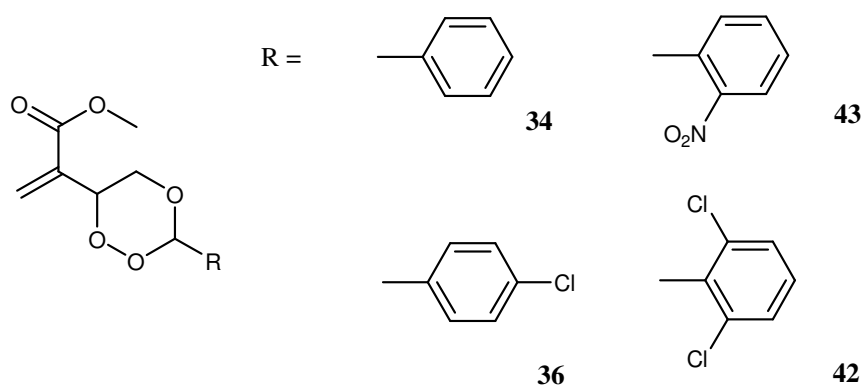


Abb. 4-83: 3-Arylsubstituierte 1,2,4-Trioxane für die ein EC_{50} -Wert bestimmt wurde.

In Abb. 4-84 sind die Strukturen der spirocyclischen 1,2,4-Trioxane gezeigt. Bei den spirocyclischen Trioxanen zeigt eine Verbindung (26) ebenfalls 100% Wachstum. Die Verbindungen 27 und 28 setzen sich mit ihren gemessenen EC_{50} -Werten deutlich von den anderen Verbindungen ab, zeigen also eine gewisse Wirkung.

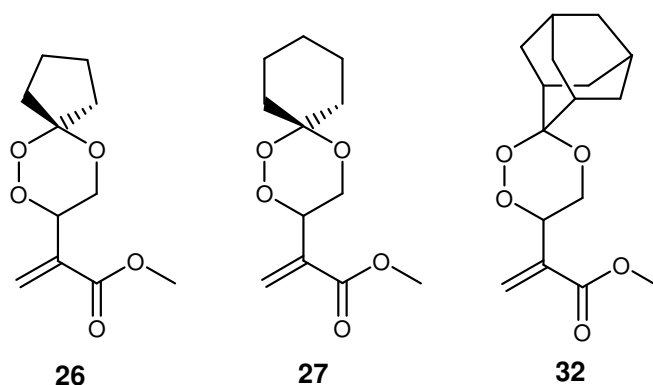


Abb. 4-84: Spirocyclische 1,2,4-Trioxane für die ein EC_{50} -Wert bestimmt wurde.

Abschließend kann also gesagt werden, dass die getesteten Verbindungen z. T. eine nennenswerte Wirkung zeigen, die jedoch noch nicht mit den bisher bekannten

⁶ Half maximal effective concentration

Wirkstoffen vergleichbar ist. Es ist aber sicherlich von Interesse weitere Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisiert wurden, testen zu lassen.

Tab. 4-18: Bestimmung von EC₅₀-Werten einiger ausgewählter 1,2,4-Trioxane [82].

Verb.	Solvens	Temp.	MW	m (mg)	Conc. (M)	EC ₅₀
34	DMSO	-20	250.3	0.91	5.8e-5	>5.8e-5 (74 % growth)
43	DMSO	-20	284.7	1.98	3.5e-5	>3.5e-5 (100 % growth)
36	DMSO	-20	319.1	15	2.4e-4	>2.4e-5 (100 % growth)
42	DMSO	-20	295.2	72	1.2e-3	4.8e-5
26	DMSO	-20	228.2	149	3.3e-3	>3.3e-5 (100 % growth)
27	DMSO	-20	242.3	30	6.2e-4	1.2e-6
32	DMSO	-20	294.3	60	1.0e-3	3.9e-6

Von besonderem Interesse ist es sicherlich auch, einen Zusammenhang zwischen der O-O-Bindungslänge und der Wirksamkeit von Verbindungen bei *in-vitro*-Untersuchungen herstellen zu können. Wenn man zumindest von einem Wirkmechanismus ausgeht, der eine reduktive Spaltung der Peroxid-Bindung beinhaltet (*Posner et al.* [51]), sollte man erwarten, dass die Wirksamkeit mit zunehmender O-O-Bindungslänge ansteigt. In Tab. 4-19 wurden einige der im Rahmen dieser Arbeit röntgenographisch gewonnenen Daten für die O-O-Bindungslänge den ermittelten EC₅₀-Werten gegenübergestellt. Man erkennt bei der Betrachtung der Werte sofort, dass dieser Zusammenhang zumindest derzeit mit den aktuellen Daten nicht herzustellen ist.

Hier sind in Zukunft weitere Untersuchungen erforderlich, die auf einem umfangreicheren Datenmaterial aufbauen.

Tab. 4-19: Gegenüberstellung von O-O-Bindungsabständen und EC₅₀-Werten für einige der röntgenographisch und *in-vitro* untersuchten Trioxane.

Verb.	O-O [Å]	EC ₅₀
34	1.485	>5.8e-5 (74 % growth)
43	–	>3.5e-5 (100 % growth)
36	1.473	>2.4e-5 (100 % growth)
42	–	4.8e-5
26	–	>3.3e-5 (100 % growth)
27	1.465	1.2e-6
32	1.427	3.9e-6

4.6 Untersuchungen an einer Polymermatrix mit kovalent gebundenem $^1\text{O}_2$ -Sensibilisatorfarbstoff

Wie bereits in 4.2 kurz erwähnt, können für Typ II Photooxygenierungen sowohl polymere Träger mit nicht kovalent als auch mit kovalent gebundenen Sensibilisatorfarbstoffen verwendet werden. Im Folgenden sollen die Eigenschaften einer Polymermatrix mit kovalent gebundenem Protoporphyrin IX charakterisiert und den Eigenschaften des nicht kovalenten Systems Polystyrol/TPP gegenübergestellt werden. In Abb. 4-85 ist die Synthese und der Aufbau des Matrix-Systems Polystyrol/DVB/PP IX schematisch dargestellt [83].

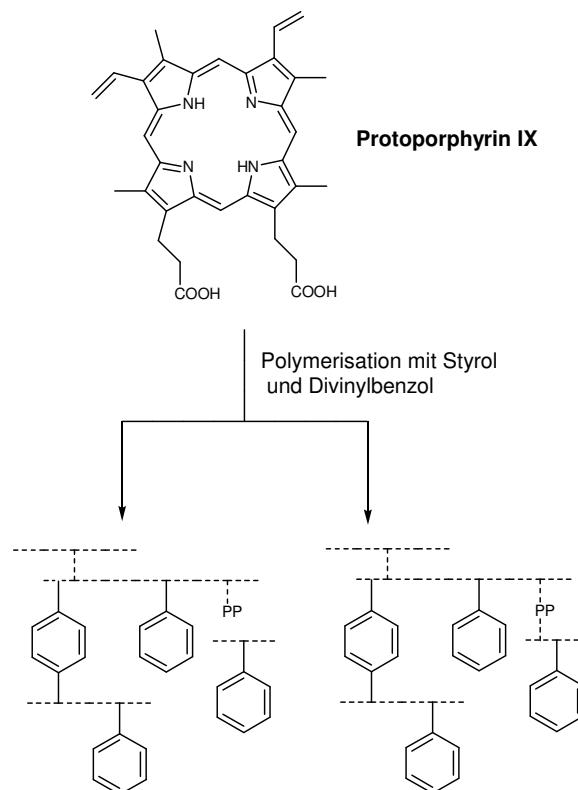


Abb. 4-85: Schematische Darstellung der Struktur der Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix.

Die synthetisierten Polymerproben wurden mit Hilfe der Elektronenmikroskopie (SEM) charakterisiert [84]. In Abb. 4-86 sind die SEM-Aufnahmen von zwei Polymerproben zu sehen, die aus unterschiedlichen Synthesechargen stammen. Im ersten Bild ist zu erkennen, dass die Polymerkügelchen teilweise miteinander verklebt und verschmolzen sind, wohingegen das zweite Bild diskrete, annähernd monodisperse

Polymerkügelchen erkennen lässt. Die in Abb. 4-86 gezeigte Nanostruktur ist für die Effektivität der Polymermatrix von entscheidender Bedeutung, denn die dem ersten Bild in Abb. 4-86 entsprechende Polymerprobe hat sich bei den Typ II Photooxygenierungsexperimenten mit verschiedenen Substraten als weitestgehend inaktiv erwiesen.

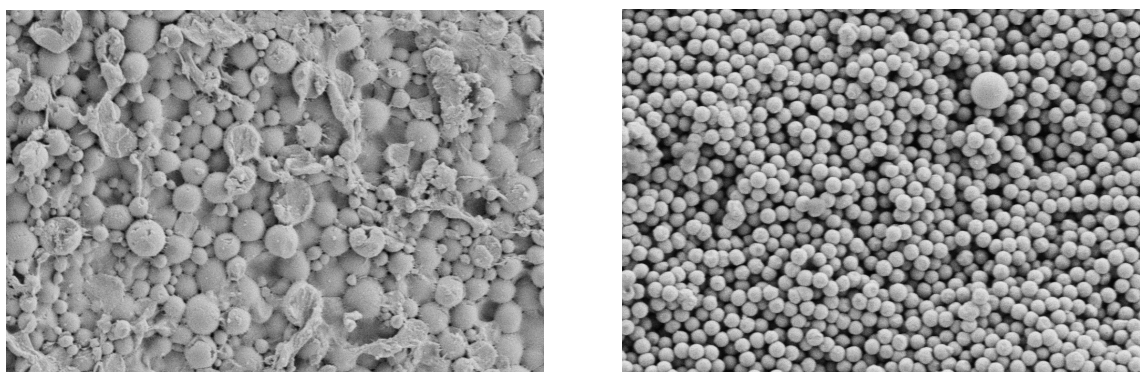


Abb. 4-86: SEM-Aufnahmen von Polymerproben aus verschiedenen Syntheseladungen.

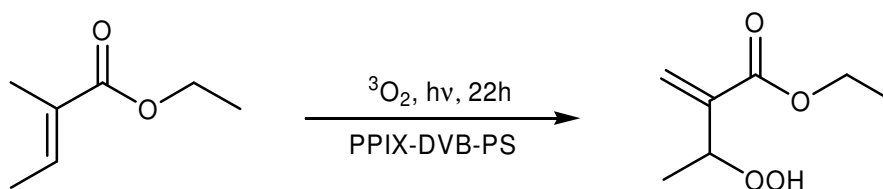
Die Effektivität der synthetisierten Polymermatrix, insbesondere im Hinblick auf ihre Wiederverwendbarkeit, wurde mit Hilfe von verschiedenen Testsubstraten untersucht. In Tab. 4-20 sind alle durchgeführten Experimente zusammengestellt.

Tab. 4-20: Entwicklung von Umsatz und Ausbeute bei der Photooxygenierung verschiedener Substrate bei mehrfacher Verwendung der Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix.

Charge	Substrat	Exp.	Belicht.-Zeit	Umsatz ⁷	Ausbeute
3	Ethyltigliat	1.	22 h	100 %	24 %
		2.	22 h	100 %	6 %
		3.	22 h	Ed./Prod. 60 : 40	–
3	α -Pinen	1.	20 h	100 %	20 %
		2.	20 h	100 %	23 %
		3.	20 h	100 %	24 %
4	Mesitylol	1.	48 h	100 %	14 %
		2.	48 h	Ed./Prod. 25 : 75	11 %
		3.	48 h	Ed./Prod. 23 : 77	6 %

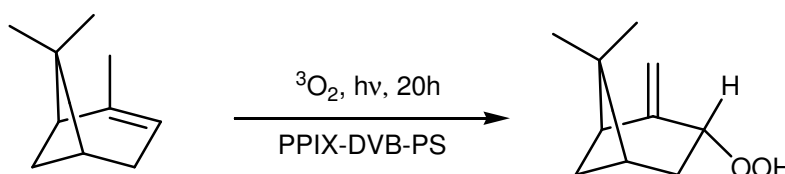
⁷ Aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt.

In Schema 4-60 ist die Photooxygenierungsreaktion von Ethyltiglat gezeigt. Die Reaktion wurde zunächst mit Hilfe einer Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix durchgeführt, die der Beschaffenheit des *linken* SEM-Bildes in Abb. 4-86 entspricht. Bei diesem Experiment konnte nur eine unvollständige Reaktion beobachtet werden. Unter Verwendung einer Polymermatrix, die aus einer weiteren Synthesecharge stammte (*rechtes* SEM-Bild in Abb. 4-86), konnte dagegen bei der ersten und zweiten Benutzung ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Die Ausbeute nahm jedoch stark ab. Die dritte Benutzung der Polymermatrix lieferte schließlich eine Mischung im Verhältnis 6 : 4 aus Ausgangsverbindung und Produkt.



Schema 4-60: Photooxygenierung von Tiglinsäureethylester (Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix aus Synthesecharge 3).

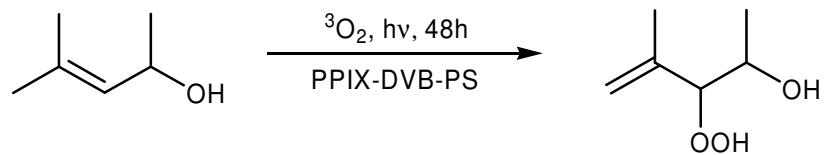
Für die in Schema 4-61 gezeigte Photooxygenierung von α -Pinen ergibt sich ein etwas anderes Bild. Hier ist sowohl der Umsatz als auch die erzielte Ausbeute mit zunehmender Benutzungshäufigkeit des Polymers stabil. Der geringfügige Anstieg der Ausbeuten innerhalb der Versuchsreihe ist wahrscheinlich auf Schwankungen bei der Extraktion des Produktes zurückzuführen.



Schema 4-61: Photooxygenierung von α -Pinen (Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix aus Synthesecharge 3).

Bei der in Schema 4-62 gezeigten Photooxygenierung von Mesitylrol, die mit Hilfe der Polymer-Matrix aus Charge 4 erfolgte, wurden ähnliche Resultate wie im Falle des Ethyltiglats gefunden. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Ausbeute

mit zunehmender Benutzungshäufigkeit der Polymer-Matrix. Außerdem war der Umsatz bereits bei der zweiten Benutzung unvollständig.



Schema 4-62: Photooxygenierung von Mesityl (Protoporphyrin-DVB-PS-Matrix aus Charge 4).

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Substrate (einfache Alkene sowie verschieden substituierte Allylalkohole) auf ihr Verhalten gegenüber Singulett-sauerstoff untersucht. Hierbei wurden die Photooxygenierungsreaktionen sowohl in Festphase (mit Hilfe einer Polymermatrix) als auch in Lösung vorgenommen. Die Photooxygenierungen in Lösung wurden in Aceton als Lösungsmittel und Bengal Rosa als Sensibilisator vorgenommen. Durch Anwendung dieser eigentlich unüblichen Kombination wurde gefunden, dass die im Zuge der Photooxygenierungsreaktion gebildeten Hydroxyhydroperoxide in erheblichem Umfang zum Diol reduziert wurden. Andererseits konnte gezeigt werden, dass 4-Hydroxytiglinsäure, ein Substrat, das sich unter allen sonst üblichen Bedingungen als inaktiv erwiesen hat, für die Reaktion mit Singulett-sauerstoff zugänglich gemacht werden kann. Im Bereich der Festphasenphotooxygenierung wurde zusätzlich untersucht, inwieweit es möglich ist, Polymermatrizen mit kovalent gebundenem Sensibilisator (Protoporphyrin IX) mehrfach für Photooxygenierungsreaktionen einzusetzen. Es hat sich bei dieser Versuchsreihe gezeigt, dass eine mehrfache Benutzung des Polymersystems prinzipiell möglich ist, jedoch der Umsatz der Substrate sowie die Ausbeute mit jedem erneuten Einsatz deutlich zurückgehen.

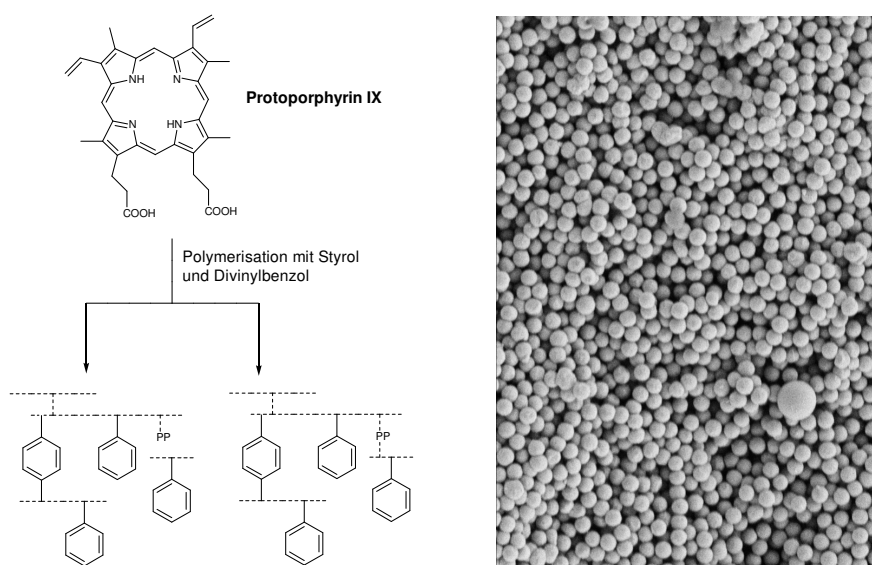
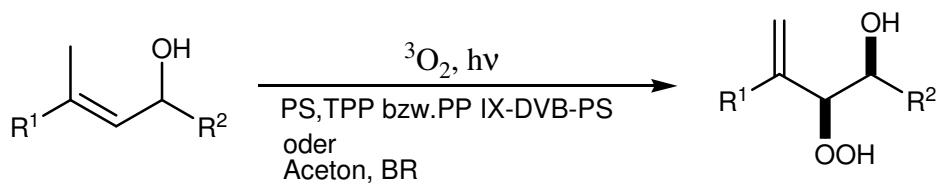
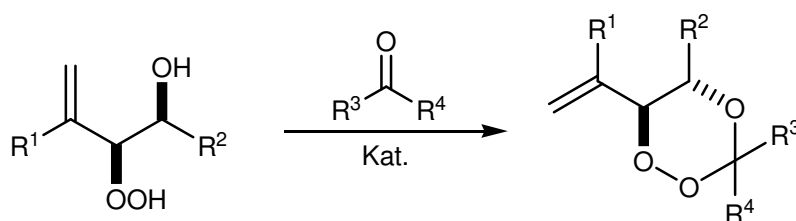


Abb. 5-1: Schematische Darstellung der Synthese der Polymermatrix mit kovalent gebundenem Sensibilisator-Farstoff (links) und SEM-Aufnahme der synthetisierten Polymerkügelchen (rechts).



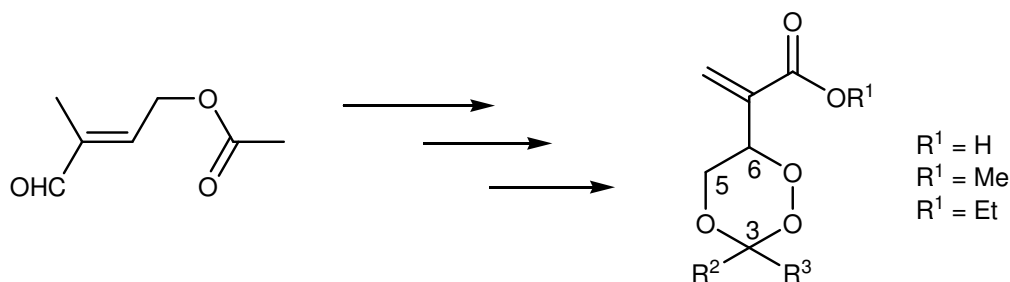
Schema 5-1: Synthese von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden durch Photooxygenierung mit Singulett-sauerstoff in Festphase und in Lösung.

Die erfolgreich photooxygenierten Allylalkohole wurden zur Synthese verschiedener Serien von 1,2,4-Trioxanen umgesetzt.



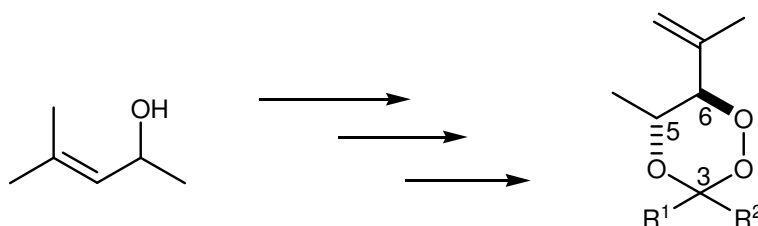
Schema 5-2: Synthese von 1,2,4-Trioxanen durch Peroxyacetalisierung von vicinalen Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen und Aldehyden.

Es konnte gezeigt werden, dass ausgehend von "C₅-Acetat" (einem Zwischenprodukt der Vitamin A₁-Synthese der Firma BASF) eine große Zahl verschiedenartig substituierter 1,2,4-Trioxane zugänglich ist. Die Synthesen konzentrierten sich vor allem auf 3-arylsubstituierte und spirocyclische Verbindungen. Im Bereich der spirocyclischen Trioxane konnte eine völlig neuartige bis-spirocyclische Verbindung isoliert und charakterisiert werden. Von einem großen Teil der Verbindungen, einschließlich der bis-spirocyclischen Verbindung, konnten Kristalle gewonnen und anschließend Röntgenstrukturanalysen durchgeführt werden. Hierdurch konnte ein umfangreiches Datenmaterial bezüglich der geometrischen Eigenschaften der Trioxane gewonnen und ausgewertet werden.



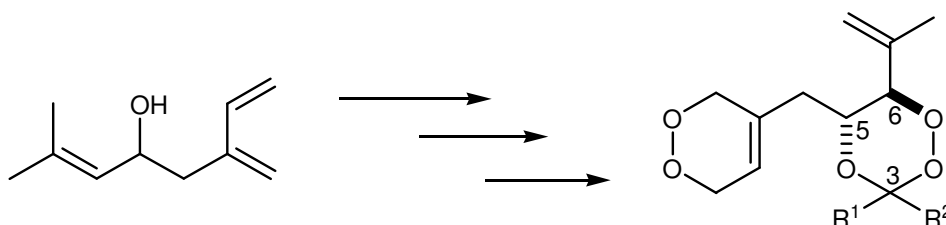
Schema 5-3: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend von "C₅-Acetat".

In Anlehnung an die Arbeit von *El-Idreesy* [4] konnten einige neue 1,2,4-Trioxane abgeleitet von "Mesitylol" mit umfangreicherer Funktionalisierung und größerer Polarität dargestellt und charakterisiert werden. Auch aus dieser Serie von 1,2,4-Trioxanen konnte von zwei Verbindungen eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden.



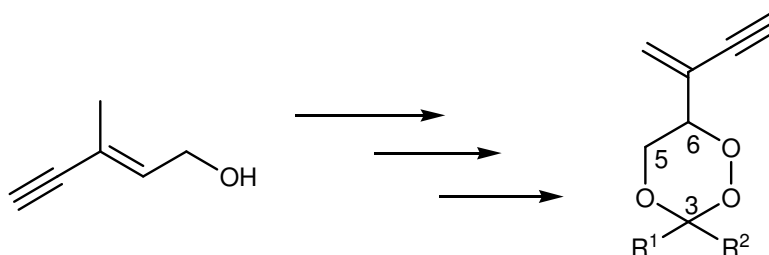
Schema 5-4: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend vom Allylkohol "Mesitylol".

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ausgehend von *Ipsdienol* (einem Borkenkäferpheromon) ebenfalls 1,2,4-Trioxane synthetisiert werden können. Die hieraus resultierende Trioxan-Serie besitzt als ein zusätzliches Pharmakophor einen Endoperoxid-Rest im Molekül.



Schema 5-5: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend von Ipsdienol.

Das *Enyn* trans-3-methyl-2-penten-4-in-1-ol bildet die Grundlage für eine weitere Serie von 1,2,4-Trioxanen mit polaren Eigenschaften, die allerdings in den meisten Fällen nur im Gemisch mit den analogen Acetalen isoliert werden konnten. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Verbindungen dieser Reihe nicht über einen längeren Zeitraum haltbar sind.

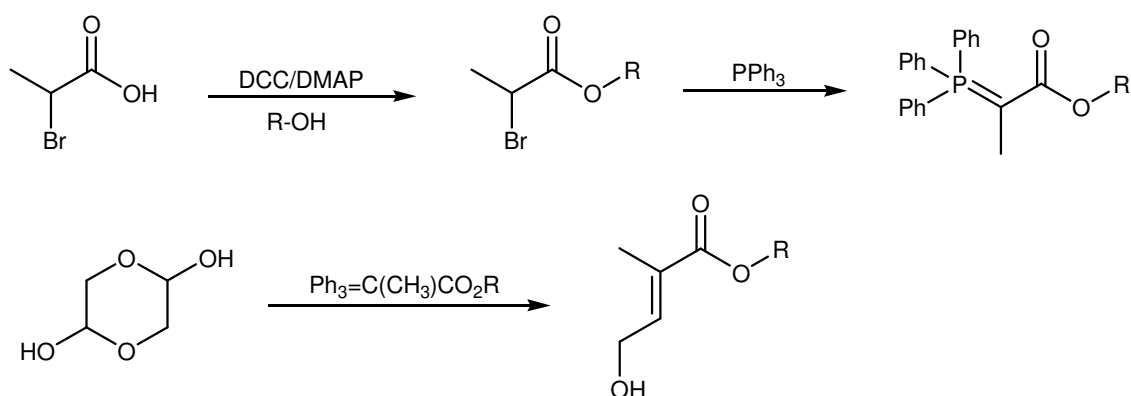


Schema 5-6: Synthese von 1,2,4-Trioxanen ausgehend vom Enyn trans-3-methyl-2-penten-4-in-1-ol.

6. Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden als Schwerpunkt 1,2,4-Trioxane ausgehend vom Methylester der 4-Hydroxytiglinsäure synthetisiert. Hier wäre es naheliegend weitere Variationen einzuführen, d. h. komplexere Ester darzustellen und anschließend via Photooxygenierung zum entsprechenden komplexer substituierten Trioxan umzusetzen. Von besonderem Interesse wären in diesem Zusammenhang sicherlich Ester des *Dihydroartemisinin* (DHA, ein Derivat des Artemisinin). Hierzu ist aber die Anwendung einer völlig anderen Synthesestrategie erforderlich, da sich bei entsprechenden Experimenten gezeigt hat, dass eine direkte Veresterung von 4-Hydroxytiglinsäure mit DHA (z. B. unter Anwendung von DCC) nicht möglich ist.

Als eine Alternative bietet sich die Veresterung von DHA mit 2-Brompropionsäure und die anschließende Wittig-Reaktion mit 2,5-Dihydroxy-1,4-dioxan zum Tiglinsäure-Derivat an.



Schema 6-1: Synthese von 4-Hydroxytiglinsäureestern durch Aufbau des Tiglinsäure-Gerüsts mit Hilfe der Wittig-Reaktion.

Durch den oben gezeigten Syntheseansatz sollten praktisch alle Ester der 4-Hydroxytiglinsäure und damit auch die davon ableitbaren 1,2,4-Trioxane zugänglich sein.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

Chromatographische Methoden

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel* verwendet (0.040-0.063 mm; 230-240 mesh ASTM). Die als mobile Phase verwendeten Lösungsmittel wurden vorher getrocknet und destilliert.

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfolien mit einer 0.2 mm dicken Kieselgelbeschichtung und Fluoreszenzindikator der Firma *Macherey-Nagel* verwendet (ALUGRAM[®] SIL-G/UV₂₅₄).

Präparative Dickschichtchromatographie (TLC): Für die präparative Dickschichtchromatographie wurden mit Kieselgel (G F₂₅₄) beschichtete Glasplatten mit den Abmessungen 20 x 20 cm der Firma *Merck* verwendet.

Spektroskopische Methoden

Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Infrarotspektren wurden mit Hilfe eines FT-IR-Spektrometers der Firma *Perkin-Elmer* (Paragon 1000) als Film aufgenommen. Die Daten wurden in der Einheit [cm⁻¹] dargestellt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker* DPX 300 Avance Spektrometer bei einer Messfrequenz von 300 MHz bzw. 75 MHz aufgenommen. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden in der Regel mit Hilfe des APT (Attached Proton Test)-

Verfahrens, in einigen Fällen auch mit Hilfe von ^1H -Breitband-Entkopplungsexperimenten gemessen. Nichttriviale Signalzuordnungen erfolgten durch Anwendung von 2D-NMR-Experimenten (H,H-COSY, HMQC, HMBC). Die chemischen Verschiebungen δ sind in der Einheit [ppm] angegeben. Zur Kalibrierung der Spektren wurde das Protonen-Restsignal des jeweils eingesetzten deuterierten Lösungsmittels verwendet.

Massenspektrometrie (MS)

Messungen mit Elektronenstoß-Ionisation (EI) wurden an einem *Finnigan* MAT Inco 50 Galaxy System unter Anwendung eines Ionisierungspotentials von 70 eV und unter Einsatz eines Direkteinlass-Systems (Direct Inlet Procedure, DIP) vorgenommen. Die Messungen mit Elektrospray-Ionisierung (ESI) wurden an einem *Finnigan* MAT 900S -Spektrometer durchgeführt. Die Massenfragmente wurden als m/z mit der dazu gehörenden Intensität in [%] dargestellt.

Analytische Methoden

Elementaranalysen

Die CHN-Verbrennungsanalysen wurden mit Hilfe eines Vario EL-Analysensystems der Firma *Elementar* durchgeführt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden unter Anwendung einer Schmelzpunktapparatur vom Typ B-535 der Firma *Büchi* in offenen Kapillarröhrchen bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Röntgenstrukturanalysen

Die Röntgenstrukturanalysen wurden mit Hilfe eines Vierkeisdiffraktometers Kappa CCD der Firma *Nonius* angefertigt ($2\Theta_{\text{max}} = 54^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, Graphitmonochromator, φ/ω -Scans). Die Strukturen wurden durch Anwendung

direkter Methoden gelöst und durch Anwendung der Methode der kleinsten Fehlerquadrate nach F^2 verfeinert (SHELXS-97, SHELXL-97).

Reagenzien und Lösungsmittel

Die Lösungsmittel Diethylether, Tetrahydrofuran und Benzol wurden über Natrium getrocknet und anschließend destilliert. Als Lösungsmittel eingesetztes Dichlormethan und zur Synthese eingesetztes Aceton wurde über Calciumchlorid destilliert. Die für die Chromatographie eingesetzten Lösungsmittel wurden über eine Kolonne destilliert. Die zur Peroxyacetalisierung eingesetzten Ketone und Aldehyde wurden frisch destilliert bzw. umkristallisiert.

Photolysen

Alle Festphasen-Belichtungen wurden mit einer 150 Watt Natriumdampflampe oder Halogenlampe vorgenommen. Belichtungen in Lösung wurden in Belichtungsrohren aus Normalglas mit Wasserkühlung (Kühlfinger) und unter Verwendung von zwei 150 Watt Natriumdampflampen durchgeführt. Als Sauerstoff-Quelle wurde hierbei Pressluft durch die Reaktions-Lösung geleitet.

Nomenklatur

Die neu synthetisierten Verbindungen wurden mit Hilfe des Programms AutoNom 2000 der Firma MDL benannt.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid (AAV1a)

Zu einer Suspension von 0.28 eq. Lithiumaluminiumhydrid (10 % Überschuss) in 60 ml absolutem Ether wurde unter Rühren eine Lösung von 1 eq. frisch destilliertem Enon in 40 ml Ether so zugetropft, dass ein schwacher Rückfluss aufrecht erhalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde noch 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1 ml Wasser, 1 ml 15 %ige Natronlauge und nochmals 3.5 ml Wasser zugegeben. Nach Abfiltrieren des Aluminiumhydroxids wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (40 °C/600 mbar) entfernt.

b) Mit Natriumborhydrid nach Luche (AAV1b)

1 mmol des zu reduzierenden Enons und 1 mmol $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ wurden in 8 ml Methanol vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden 3 mmol (3 eq.) Natriumborhydrid portionsweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Anschließend wurde die Suspension noch für 10 Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf 10 °C wurde die Reaktion mit 3N Salzsäure gequencht. Im Anschluss wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C, 600 mbar).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrolyse von Acetaten (AAV2)

1 mmol des zu hydrolysierenden Acetats wurden unter Rühren zu einer Lösung von 3 mmol (3 eq.) Kaliumcarbonat in 1.2 ml Wasser getropft. Anschließend wurde soviel Methanol zugegeben, dass die Reaktionsmischung eine leichte Trübung aufwies. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/180 mbar). Bei Carbonsäuren wurde die

Reaktionsmischung mit 10 %iger Salzsäure angesäuert (pH-Kontrolle!) und fünf- bis achtmal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/600 mbar).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung mit Thionylchlorid (AAV3)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Thermometer wurde Methanol oder Ethanol vorgelegt. Unter Eiskühlung wurden ca. 1 mmol Thionylchlorid pro ml Alkohol so zugetropft, dass die Temperatur gegen Ende der Zugabe 20 °C erreichte. Anschließend wurden 1 mmol (1 eq.) der Carbonsäure zugegeben und fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zwischenzeitlich wurden nochmals 0.33 mmol Thionylchlorid zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase fünfmal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt (40 °C/600 mbar).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Isobutenyl-Magnesiumbromid mit aromatischen Aldehyden nach Grignard (AAV4)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Magnetrührer wurden 25.0 ml (12.5 mmol) einer kommerziell erhältlichen Lösung der Grignard-Verbindung in Tetrahydrofuran (0.5 molar) vorgelegt. Zu dieser Mischung wurden 4.2 mmol (0.33 eq.) des aromatischen Aldehyds in 15 ml absolutem THF zugetropft. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit 200 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und fünfmal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (40 °C/210 mbar) entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Diels-Alder-Addition an Ipsdienol (AAV5)

1 mmol Ipsdienol wurde mit 1 mmol (1 eq.) des Dienophils in ca. 20 ml trockenem Benzol vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Benzol am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/200 mbar).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Typ II Photooxygenierung von Allylalkoholen in Festphase (AAV6)**a) Unter Verwendung von kommerziell erhältlichem PS-DVB-Copolymer**

1.5 g Polystyrol wurden in einer Petrischale in absolutem Methylenchlorid suspendiert. Die Suspension wurde durch vorsichtiges Schwenken der Schale über den Schalenboden verteilt. Nachdem das Lösungsmittel verdampft war, wurde eine Lösung von 0.5 g des zu photooxygenierenden Substrates und 0.004 g meso-Tetraphenylporphin (TPP) über die getrocknete Polystyrolschicht gegossen. Nach Verdampfen des Essigesters, wurde 24 bis 48 Stunden mit einer 150 Watt Natriumdampflampe belichtet. Anschließend wurde der Rückstand mit Methanol aufgenommen und einige Zeit stehen gelassen. Nach Abfiltrieren des Polystyrols und gründlichem Nachspülen mit Methanol wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/180 mbar).

b) Unter Verwendung von synthetisiertem PS-DVB-PP IX-Copolymer

0.5 g des PS-DVB-PPIX-Copolymers wurden in einer Petrischale in Dichlormethan suspendiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das zu photooxygenierende Substrat in 20 ml Essigester gelöst und über die trockene Polymerschicht gegossen. Nach Verdampfen des Essigesters wurde 24 bis 48 h mit einer 150 W Natriumdampflampe belichtet. Im Anschluss wurde das Produkt mit Methanol oder Diethylether extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Typ II Photooxygenierung von Allylalkoholen in Lösung (AAV7)

Der Allylalkohol wurde in 100 ml Lösungsmittel und mit 0.1 g Bengal Rosa bzw. 0.3 g Tetraphenylporphyrin als Sensibilisator in einen Standard-Belichtungsschacht aus Normalglas mit Kühlfinger unter Einsatz von zwei 150 Watt Halogenlampen bestrahlt. Während der Belichtung wurde kontinuierlich ein Pressluftstrom durch die Lösung geleitet. Nach beendeter Photooxygenierung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Peroxyacetalisierung von Hydroxyhydroperoxiden mit Ketonen, Acetalen und Aldehyden (AAV8)

1 mmol des Hydroxyhydroperoxids wurden mit einem Äquivalent der Carbonylverbindung und mit 40 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wurden 0.2 ml einer Lösung von Bortrifluorid in Ether oder 0.2 eq. p-TosOH zugegeben. Bei leicht flüchtigen Carbonylverbindungen wurden zehn Äquivalente eingesetzt. Nach Rühren über Nacht (12 h) bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt. Anschließend wurde je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-, Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt (40 °C/520 mbar).

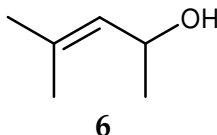
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abtrennung überschüssiger Aldehyde und Ketone (AAV9)

Zur Abtrennung überschüssiger Aldehyde und Ketone aus Rohprodukten (Trioxane) wurden die Substanzgemische in 50 ml Dichlormethan gelöst. Bei den reaktiveren Carbonylkomponenten wurde dreimal mit einer gesättigten Natriumhydrogensulfid-Lösung ausgeschüttelt. Bei den weniger reaktiven Carbonylverbindungen wurde die organische Phase 12 h mit gesättigter NaHSO₃-Lösung gerührt. Im Anschluss wurde jeweils die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/520 mbar).

7.3 Synthese der Ausgangsverbindungen

rac-4-Methyl-3-penten-2-ol (6)

(LOH2-291)



20.0 g (203.6 mmol) frisch destilliertes Mesityloxid wurden unter Einsatz von 5.0 g (105.6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid nach **AAV1a** zum allylischen Alkohol reduziert. Das Rohprodukt wurde fraktioniert destilliert (kp 87-89 °C, 90 Torr). Es wurden 12.3 g (59 %) des Produktes als farblose Flüssigkeit erhalten [85].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz; 3H, CH₃), 1.66 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz; 3H, CH₃), 1.69 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz; 3H, CH₃), 4.53 (dq, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 6.3 Hz; 1H, CH), 5.19 (d v. sept., *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz; 1H, CH olef.).

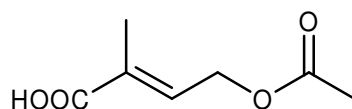
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 18.0 (q; 1C, CH₃), 23.6 (q; 1C, CH₃), 25.6 (q; 1C, CH₃), 64.7 (d; 1C, CH), 129.3 (d; 1C, CH olef.), 134.0 (s; 1C, C_q).

4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäuremethylester

a) 4-Acetoxy-2-methyl-crotononsäure

(LOH2-266)



In einen 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Magnetrührer und Blasenähler wurde eine Lösung von 10.0 g (70.42 mmol) 4-Acetoxy-2-methyl-crotonaldehyd in 70 ml Acetonitril vorgelegt. Zu dieser Mischung wurden 2.26 g Kaliumdihydrogen-

phosphat im 28 ml Wasser und anschließend 7.4 ml (73.24 mmol) 35 %iges Wasserstoffperoxid gegeben. Innerhalb von zwei Stunden wurde eine Lösung von 8.92 g Natriumchlorit in 100 ml Wasser zugetropft. Die Temperatur wurde während dieser Zeit auf 10 °C gehalten (Eiswasserbad). Nach Beendigung der Zugabe wurde noch so lange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (ca. zwei Stunden). Nach Zugabe von ca. 0.7 g Natriumsulfit und Ansäuern mit 10 %iger Salzsäure (80 ml) wurde die Reaktionsmischung fünfmal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels (40 °C/600 mbar) wurden 9.7 g (84 %) des Produktes als fast farbloses Öl erhalten [57].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

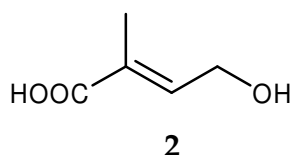
δ = 1.84 (s; 3H, CH₃), 2.05 (s; 3H, CH₃), 4.73 (d, *J* = 6.2 Hz; 2H, CH₂), 6.83 (m; 1H, CH olef.), 9.93 (s breit; 1H, COOH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 12.4 (q; 1C, CH₃), 20.7 (q; 1C, CH₃), 61.0 (t; 1C, CH₂), 129.8 (s; 1C, C_q olef.), 137.3 (d; 1C, CH olef.), 170.8 (s; 1C, C_q CO), 172.4 (s; 1C, C_q CO).

b) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäure (2)

(LOH2-267)



9.7 g (61.39 mmol) 4-Acetoxy-2-methyl-crotonsäure wurden unter Einsatz einer Lösung von 25.45 g (184.17 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser nach AAV2 hydrolysiert. Das Produkt fiel zunächst in Form eines gelben Öles an, welches nach kurzer Zeit zu einem blassgelben Feststoff kristallisierte. Es wurden 5.9 g (83 %) des Produktes erhalten [58].

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

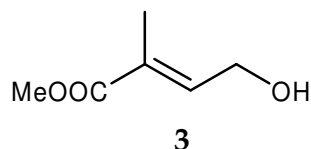
$\delta = 1.70$ (s; 3H, CH_3), 4.12 (d, $J = 6.2$ Hz; 2H, CH_2), 4.92 (s breit; 1H, OH), 6.65 (m; 1H, CH olef.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

$\delta = 12.4$ (q; 1C, CH_3), 58.1 (t; 1C, CH_2), 126.8 (s; 1C, C_q olef.), 142.1 (d; 1C, CH olef.), 168.7 (s; 1C, CO).

c) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäuremethylester (**3**)

(LOH2-302)



5.9 g (50.86 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäure wurden unter Einsatz von 3.7 ml (50.86 mmol) Thionylchlorid entsprechend **AAV3** mit Methanol verestert. Zwischenzeitlich wurden nochmals 1.2 ml Thionylchlorid zugesetzt. Es wurden 4.3 g (65 %) des Esters als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

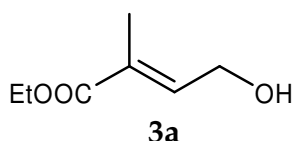
$\delta = 1.77$ (s; 1H, CH_3), 3.67 (s; 3H, CH_3), 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz; 2H, CH_2), 6.76 (m; 1H, CH olef.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 12.5$ (q; 1C, CH_3), 51.9 (q; 1C, CH_3), 59.4 (t; 1C, CH_2), 128.1 (s; 1C, C_q olef.) 140.5 (d; 1C, CH olef.), 168.3 (s; 1C, CO).

4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäureethylester (3a)

(LOHP-011)



1.0 g (8.66 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäureethylester wurden unter Einsatz von 0.6 ml (8.25 mmol) Thionylchlorid entsprechend **AAV3** mit Ethanol verestert. Zwischenzeitlich wurden nochmals 0.2 ml Thionylchlorid zugesetzt. Es wurden 0.6 g (60 %) des Esters als ölige Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.24 (t; 3H, CH₃), 1.78 (s; 3H, CH₃), 4.28 (d, *J* = 5.3 Hz; 2H, CH₂), 4.13 (q; 2H, CH₂), 6.77 (m; 1H, CH olef.)

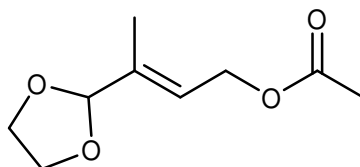
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 12.5 (q; 1C, CH₃), 14.1 (q; 1C, CH₃), 59.5 (t; 1C, CH₂), 60.7 (t; 1C, CH₂), 128.4 (s; 1C, C_q olef.) 140.1 (d; 1C, CH olef.), 167.8 (s; 1C, CO).

3-[1,3]Dioxolan-2-yl-but-2-en-1-ol

a) Essigsäure-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-but-2-enyl)-ester

(LOH1-022c,e)



In einen 100 ml Zweihalskolben mit Wasserabscheider (Dean-Stark) und Kühler wurden 5.0 g (35.2 mmol) C₅-Acetat, 0.132 g (0.88 mmol) L-Weinsäure und 4.24 g (23.2 mmol) wasserfreies Magnesiumsulfat in 50 ml Benzol vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von 4.37 g (70.4 mmol) Ethylenglykol in 10 ml Benzol innerhalb

von 20 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluss erhitzt bis die Wasserabscheidung beendet war (ca. 20 h). Nach dem Abkühlen wurden 0.148 g (1.76 mmol) festes Natriumhydrogencarbonat zugesetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktions-Lösung durch wasserfreies Natriumhydrogencarbonat filtriert und dreimal mit je 10 ml Dichlormethan nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels (40 °C/520 mbar) wurden 5.2 g (79 %) des Produktes als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten [56].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

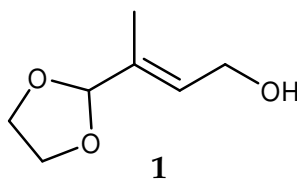
δ = 1.67 (s; 3H, CH₃), 2.02 (s; 3H, CH₃), 3.87-4.01 (m; 4H, CH₂), 4.62 (d, J = 6.7 Hz; 2H, CH₂), 5.10 (s; 1H, CH), 5.75 (m; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 10.7 (q; 1C, CH₃), 20.9 (q; 1C, CH₃), 60.5 (t; 1C, CH₂), 65.4 (t; 2C, CH₂), 106.2 (d; 1C, CH), 124.3 (d; 1C, CH olef.) 137.3 (s; 1C, C_q olef.), 170.9 (s; 1C, CO).

b) 3-[1,3]Dioxolan-2-yl-but-2-en-1-ol (1)

(LOH1-023)



1.0 g (5.38 mmol) Propionsäure-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-but-2-enyl)-ester wurden nach AVV2 unter Einsatz einer Lösung von 2.23 g (16.14 mmol) Kaliumcarbonat in 4.3 ml hydrolysiert. Es wurden 0.75 g (96.5 %) des Produktes als fast farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.63 (s; 3H, CH₃), 1.92 (s breit; 1H, OH), 3.87-4.01 (m; 4H, CH₂), 4.20 (d, J = 6.4 Hz; 2H, CH₂), 5.01 (s; 1H, CH), 5.80 (m; 1H, CH olef.).

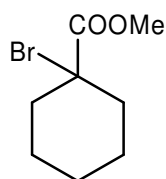
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 10.4$ (q; 1C, CH_3), 58.9 (t; 1C, CH_2), 65.4 (t; 2C, CH_2), 106.6 (d; 1C, CH), 129.9 (d; 1C, CH olef.), 134.6 (s; 1C, C_q olef.).

3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester

a) 1-Bromcyclohexancarbonsäuremethylester

(LOHP-059)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Trockenrohr wurden zu 50.3 g (0.41 mmol) Cyclohexancarbonsäure 36.5 ml frisch destilliertes Thionylchlorid innerhalb von 50 Minuten zugetropft. Das Gemisch wurde dann bei 85 °C für zwei Stunden unter Rückfluss gehalten und anschließend auf 80 °C eingestellt. Anschließend wurden 0.65 g roter Phosphor unter Rühren zugegeben. Nachdem die Temperatur auf 90 °C eingestellt wurde, wurden 25.6 ml (0.5 mol) Brom innerhalb von 70 Minuten zugetropft. Dabei wurde die Temperatur unter 105 °C gehalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur der Reaktionsmischung auf 100 °C eingestellt und weitere 80 Minuten unter Rückfluss gekocht. Im Anschluss wurde auf 5 °C abgekühlt und 85.0 ml (2.10 mmol) absolutes Methanol zugetropft. Dabei wurde die Temperatur unter 25 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann erneut für 15 Minuten zu Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt und in 170 ml Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/600 mbar). Anschließend wurde das Roh-

produkt wurde über eine Vigreux-Kolonnen destilliert (0.6 Torr, 63-66 °C). Es wurden 78.8 g (83 %) des α -Bromesters als farblose Flüssigkeit erhalten [59].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

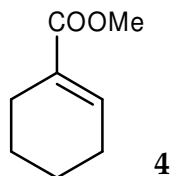
$\delta = 1.43\text{-}1.48$ (m; 4H, CH_2), 1.65-1.69 (m; 2H, CH_2), 2.12 (m; 4H, CH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 23.7$ (t; 2C, CH_2), 24.7 (t; 1C, CH_2), 37.9 (t; 2C, CH_2), 52.8 (t; 1C, CH_3), 62.8 (s; 1C, C_q), 171.5 (s; 1C, C_q).

b) Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester (4)

(LOHP-062, 063)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden zu 20.0 g (90.5 mmol) 1-Bromcyclohexancarbonsäuremethylester 17.1 ml (145 mmol) frisch destilliertes Chinolin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde im Stickstoffstrom bei 120 °C unter Rückfluss gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung abgekühlt und mit 100 ml 20 %iger Salzsäure behandelt. Anschließend wurde viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 %iger Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine anschließende Destillation (3.1 Torr, 50 °C) lieferte 8.1 g (64 %) der reinen Verbindung **4** [60].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

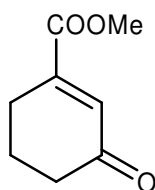
$\delta = 1.47\text{-}1.57$ (m; 4H, CH_2), 2.08-2.16 (m; 4H, CH_2), 3.62 (s; 3H, CH_3), 6.95 (t, 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 21.3$ (t; 1C, CH_2), 21.9 (t; 1C, CH_2), 23.9 (t; 2C, CH_2), 25.5 (t; 2C, CH_2), 51.1 (q; 1C, CH_3), 130.0 (s; 1C, C_q), 139.4 (d; 1C, CH olef.), 167.7 (s; 1C, C_q).

c) 3-Oxocyclohex-1-encarbonsäuremethylester

(LOHP-064a)



In einem 500 ml Dreihalskolben wurde zu einer Lösung von 4.60 g (32.9 mmol) Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester in 50 ml Benzol eine Lösung von 10.0 g (100 mmol) Chrom(VI)-oxid in 25 ml Essigsäureanhydrid und 50 ml Eisessig innerhalb von 35 Minuten bei 18-20 °C zutropft. Die Suspension wurde für weitere 10 Minuten gerührt und dann mit 50 ml Benzol versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Kühlung (Eisbad) mit 100 ml einer konzentrierten Kaliumhydroxid-Lösung neutralisiert (zutropfen innerhalb von 30 Minuten). Das Zweiphasengemisch wurde anschließend in 200 ml Wasser gegeben und viermal mit je 120 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C/600 mbar). Nach Destillation des Rückstandes (0.3 Torr, 57 °C) wurden 2.1 g (42 %) des Enons als schwach gelbliche Flüssigkeit erhalten [60].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

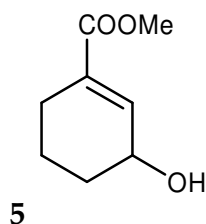
$\delta = 1.89$ - 1.98 (m; 2H, CH_2), 2.31 - 2.35 (m; 2H, CH_2), 2.45 - 2.49 (m; 2H, CH_2), 3.71 (s; 3H, CH_3), 6.62 (s, 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 22.0$ (t; 1C, CH_2), 24.7 (t; 1C, CH_2), 37.6 (t; 1C, CH_2), 51.5 (q; 1C, CH_3), 133.0 (d; 1C, CH olef.), 148.7 (s; 1C, C_q), 166.9 (s; 1C, C_q), 199.9 (s; 1C, CO).

d) 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester (5)

(LOHP-065, 068, 072)



1.0 g (6.54 mmol) 3-Oxocyclohex-1-encarbonsäuremethylester wurden unter Einsatz von 2.44 g (6.54 mmol) Cer(III)-chlorid-Heptahydrat und 0.74 g (19.6 mmol) Natriumborhydrid gemäß **AAV1b** zum Allylalkohol reduziert. Es wurden 0.55 g (54 %) des Produktes als hochviskose Flüssigkeit erhalten [61].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

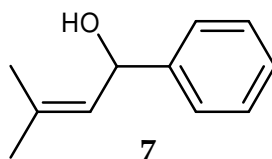
$\delta = 1.44$ - 1.60 (m; 2H, CH_2), 1.68 - 1.88 (m; 2H, CH_2), 2.18 (s; 2H, CH_2), 3.68 (s; 3H, CH_3), 4.28 (s; 1H, CHOH), 6.81 (s, 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 19.0$ (t; 1C, CH_2), 24.1 (t; 1C, CH_2), 30.9 (t; 1C, CH_2), 51.7 (q; 1C, CH_3), 65.7 (d; 1C, CH), 132.0 (s; 1C, C_q), 140.1 (s; 1C, CH olef.), 167.8 (s; 1C, C_q).

rac-3-Methyl-1-phenyl-but-2-en-1-ol (7)

(LOH2-158a, 305)



25.0 ml einer 0.5 M Lösung von 2-Methyl-1-propyl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran wurden nach **AAV4** mit 0.46 g (4.34 mmol) Benzaldehyd umgesetzt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, EE/Cyclohexan 1:5) wurden 0.29 g (41 %) des Allylalkohols als gelbliches Öl erhalten [62].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

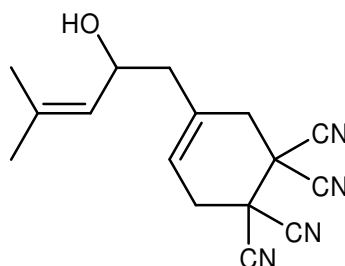
δ = 1.78 (s; 3H, CH₃), 1.83 (s; 3H, CH₃), 5.44 (d, *J* = 9.1 Hz; 1H, CH), 5.41 (m; 1H, CH), 7.28-7.42 (m; 5H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 18.3 (q; 1C, CH₃), 25.8 (q; 1C, CH₃), 70.6 (d; 1C, CH), 125.8 (d; 2C, CH), 127.2 (d; 1C, CH), 127.7 (d; 1C, CH), 128.4 (d; 2C, CH), 135.0 (s; 1C, C_q), 144.3 (s; 1C, C_q).

4-(2-Hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)-cyclohex-4-en-1,1,2,2-tetracarbonitril

(LOH1-050a)



0.2 g (1.316 mmol) (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) wurden mit 168.4 g (1.316 mmol) Tetracyanoethylen nach **AAV5** umgesetzt. Es wurden 0.3 g (81 %) des Produktes in Form eines braunen Öles erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

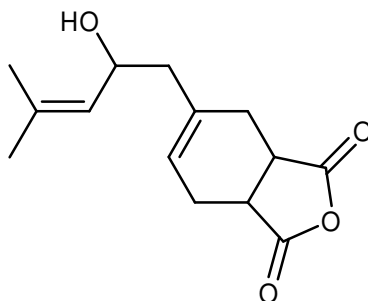
δ = 1.67 (s; 3H, CH₃), 1.71 (s; 3H, CH₃), 2.25 (m; 2H, CH₂), 3.10 (m; 2H, CH₂), 3.17 (m; 2H, CH₂), 4.43-4.50 (m; 1H, CH), 5.11-5.15 (m; 1H, CH olef.), 5.59 (1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 18.1 (q; 1C, CH₃), 25.6 (q; 1C, CH₃), 32.2 (t; 1C, CH₂), 35.6 (t; 1C, CH₂), 37.2 (s; 2C, C_q), 37.8 (s; 2C, C_q), 43.5 (t; 1C, CH₂), 67.7 (d; 1C, CH), 110.7 (s; 4C, CN), 116.9 (d; 1C, CH olef.), 126.2 (d; 1C, CH olef.), 131.6 (s; 1C, C_q olef.), 136.6 (s; 1C, C_q olef.).

5-(2-Hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)- 3a,4,7,7a-tetrahydro-isobenzofuran-1,3-dion

(LOH1-065)



0.1 g (0.658 mmol) (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) wurden mit 0.0645 g (0.658 mmol) Maleinsäureanhydrid nach **AAV5** umgesetzt. Es wurden 0.187 g (100 %) des Produktes als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.61 (s; 3H, CH₃), 1.64 (s; 3H, CH₃), 2.09-2.27 (m; 4H, CH₂), 2.48-2.57 (m; 2H, CH₂), 3.27-3.38 (m; 2H, CH), 4.30-4.40 (m; 1H, CH), 5.05 (m; 1H, CH olef.), 5.66 (m; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (Diastereomer 1, CDCl₃, 75 MHz):

δ = 18.0 (q; 1C, CH₃), 23.8 (t; 1C, CH₂), 25.5 (q; 2C, CH₃), 27.3 (t; 1C, CH₂), 39.4 (d; 1C, CH), 39.9 (d; 1C, CH), 44.9 (t; 1C, CH₂), 66.4 (d; 1C, CH), 122.7 (d; 1C, CH olef.), 126.9 (d; 1C, CH olef.), 135.3 (s; 1C, C_q olef.), 137.1 (s; 1C, C_q olef.), 174.3 (s; 1C, CO), 174.4 (s; 1C, CO).

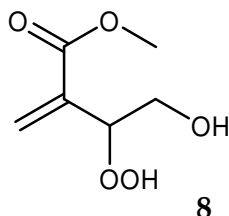
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 2. Diastereomer):

δ = 18.0 (q; 1C, CH₃), 23.9 (t; 1C, CH₂), 25.5 (q; 2C, CH₃), 27.6 (t; 1C, CH₂), 39.4 (d; 1C, CH), 40.1 (d; 1C, CH), 45.4 (t; 1C, CH₂), 66.5 (d; 1C, CH), 123.1 (d; 1C, CH olef.), 127.0 (d; 1C, CH olef.), 135.9 (s; 1C, C_q olef.), 137.2 (s; 1C, C_q olef.), 174.4 (s; 1C, CO), 174.4 (s; 1C, CO).

7.4 Photooxygenierungen mit Singulett-Sauerstoff

Photooxygenierung von 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäuremethylester

(LOH2-292)



0.3 g (2.31 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäuremethylester wurden gemäß **AAV6a** 42 Stunden photooxygeniert. Es wurden 0.3 g (80 %) des Hydroxyhydroperoxids **8** in Form einer schwach gefärbten, öligen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

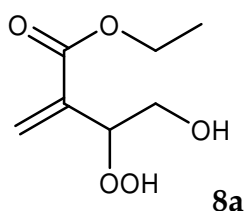
$\delta = 3.59\text{-}3.65$ (m; 1H, CH_2), 3.74 (s; 3H, CH_3), 3.71-3.84 (m; 1H, CH_2), 4.96 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz; 1H, CH), 5.99 (s; 1H, CH olef.), 6.41 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.2$ (q; 1C, CH_3), 62.8 (t; 1C, CH_2), 84.3 (d; 1C, CH), 128.4 (d; 1C, CH olef.), 135.7 (d; 1C, C_q olef.), 166.4 (s; 1C, CO).

Photooxygenierung von 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäureethylester

(LOHP-014)



0.3 g (2.1 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäureethylester wurden 48 Stunden nach **AAV6a** photooxygeniert. Es wurden 1.9 g (51%) des Hydroxyhydroperoxids **8a** als grünlich gefärbtes, viskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

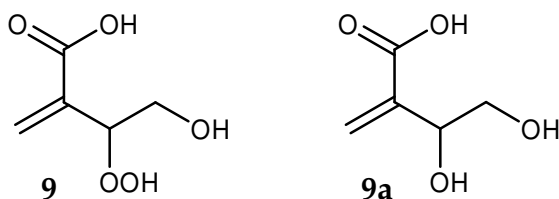
$\delta = 1.22$ (t, $J = 7.0$ Hz; 3H, CH_3), 3.56 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz; 1H, CH_2), 3.77 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz; 1H, CH_2), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz; 1H, CH_2), 4.90 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz; 1H, CH), 5.91 (s; 1H, CH olef.), 6.35 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 13.7$ (q; 1C, CH_3), 61.0 (t; 1C, CH_2), 62.5 (t; 1C, CH_2), 84.1 (d; 1C, CH), 127.9 (d; 1C, CH olef.), 135.9 (d; 1C, C_q olef.), 165.8 (s; 1C, CO).

Photooxygenierung von 4-Hydroxy-2-methyl-crotonsäure

(LOH2-043f)



0.5 g (4.31 mmol) 4-Hydroxytiglinsäure wurden gemäß AAV7 mit Bengal Rosa als Sensibilisator 72 Stunden photooxygeniert. Es wurde ein Gemisch aus dem Hydroxyhydroperoxid **9** und dem Diol **9a** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.47$ (m; 1H, CH_2), 3.57 (m; 1H, CH_2), 4.89 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz; 1H, CH), 5.98 (s; 1H, CH olef.), 6.43 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 63.1$ (t; 1C, CH_2), 85.4 (d; 1C, CH), 128.2 (s; 1C, C_q), 138.3 (t; 1C, CH_2), 169.0 (s; 1C, C_q).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

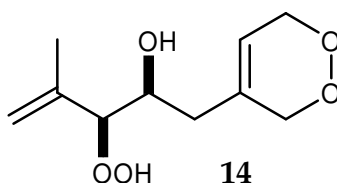
$\delta = 3.76$ (m; 2H, CH_2), 4.59 (dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz; 1H, CH), 5.98 (s; 1H, CH olef.), 6.35 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 66.6$ (t; 1C, CH_2), 72.0 (d; 1C, CH), 126.7 (s; 1C, C_q), 142.0 (t; 1C, CH_2), 169.3 (s; 1C, C_q).

Photooxygenierung von (R)-(-)-Ipsdienol

(LOH1-016, 049a)



0.250 g (1.156 mmol) (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) wurden nach **AAV6a** 48 Stunden photooxygeniert. Es wurden 0.246 g (98 %) des Produktes als leicht gefärbtes, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 300 MHz):

$\delta = 1.72$ (s; 3H, CH_3), 2.05-2.11 (m; 2H, CH_2), 3.77-3.82 (m; 1H, CH), 4.16 (d, $J = 7.3$ Hz; 1H, CH), 4.49 (m; 4H, CH_2), 4.99 (m; 2H, CH_2 olef.), 5.75 (m; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Haupt-Diastereomer, Aceton- d_6 , 75 MHz):

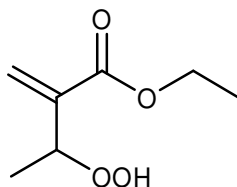
$\delta = 18.5$ (q; 1C, CH_3), 37.2 (t; 1C, CH_2), 70.3 (d u. t; 2C, CH u. CH_2), 73.2 (t; 1C, CH_2), 93.1 (d; 1C, CH), 115.8 (d; 1C, CH olef.), 120.5 (d; 1C, CH olef.), 134.2 (s; 1C, C_q olef.), 143.2 (s; 1C, C_q olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Neben-Diastereomer, Aceton- d_6 , 75 MHz):

$\delta = 18.6$ (q; 1C, CH_3), 37.4 (t; 1C, CH_2), 70.4 (d u. t; 2C, CH u. CH_2), 73.3 (t; 1C, CH_2), 93.3 (d; 1C, CH), 115.6 (d; 1C, CH olef.), 120.5 (d; 1C, CH olef.), 134.3 (s; 1C, C_q olef.), 143.2 (s; 1C, C_q olef.).

Photooxygenierung von Tiglinsäureethylester

(LOH1-029, LOH2-040, 040a)



0.2 g (1.653 mmol) Tiglinsäureethylester wurden 22 Stunden gemäß **AAV6b** photooxygeniert. Es wurden 0.061 g (24 %) des Produktes als farblose Flüssigkeit erhalten. Die zweite Benutzung des Protoporphyrin-DVB-Polystyrols lieferte 0.015 g (6 %) des Hydroperoxids.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

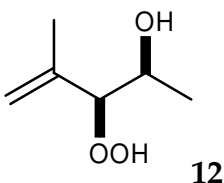
δ = 1.29 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CH₃), 1.31 (d, J = 6.5 Hz; 3H, CH₃), 4.21 (q, J = 7.2 Hz; 2H, CH₂), 4.96 (d v. q, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 0.8 Hz; 1H, CH), 5.89 (s; 1H, CH olef.), 6.32 (s; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 14.1 (q; 1C, CH₃), 18.5 (q; 1C, CH₃), 61.0 (t; 1C, CH₂), 79.4 (d; 1C, CH), 125.3 (d; 1C; CH olef.), 140.7 (s; 1C, C_q olef.), 166.1 (s; 1C, CO).

Photooxygenierung von rac-4-Methyl-3-penten-2-ol

(LOH2-301)



0.25 g (2.5 mmol) rac-4-Methyl-3-penten-2-ol wurden nach **AAV6b** 48 Stunden photooxygeniert. Es wurden 0.047 g (14 %) einer fast farblosen öligen Flüssigkeit erhalten. Die zweite und dritte Benutzung des Protoporphyrin-DVB-Polystyrols lieferte 0.035 g (11 %) bzw. 0.021 g (6 %) des Hydroxyhydroperoxids.

0.5 g (5 mmol) rac-4-Methyl-3-penten-2-ol wurden gemäß **AVV6a** photooxygeniert. Es wurden 0.38 g (58 %) des Produktes als Öl erhalten.

¹H-NMR (threo-Diastereomer, CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.12 (d, *J* = 6.3; 3H, CH₃), 1.73 (s; 3H, CH₃), 3.86 (dq, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 6.39 Hz; 1H, CH), 4.14 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, CH), 5.06-5.07 (m; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (threo-Diastereomer, CDCl₃, 75 MHz):

δ = 17.9 (q; 1C, CH₃), 18.7 (q; 1C, CH₃), 67.3 (d; 1C, CH), 94.9 (d; 1C, CH), 116.6 (t; 1C, CH₂ olef.), 141.2 (s; 1C, C_q olef.).

¹H-NMR (erythro-Diastereomer, CDCl₃, 300 MHz):

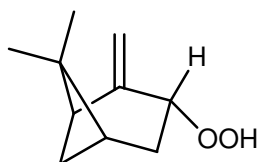
δ = 1.19 (d, *J* = 6.5; 3H, CH₃), 1.79 (s; 3H, CH₃), 3.97 (dq, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz; 1H, CH), 4.30 (d, *J* = 4.6 Hz; 1H, CH), 5.10-5.11 (m; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (erythro -Diastereomer, CDCl₃, 75 MHz):

δ = 18.6 (q; 1C, CH₃), 19.6 (q; 1C, CH₃), 67.1 (d; 1C, CH), 92.8 (d; 1C, CH), 115.9 (t; 1C, CH₂ olef.), 141.2 (s; 1C, C_q olef.).

Photooxygenierung von α-Pinen

(LOH1-046)



0.2 g (1.468 mmol) α-Pinen wurden gemäß **AAV6b** 20 Stunden photooxygeniert. Es wurden 0.04 g (20 %) einer farblosen öligen Flüssigkeit erhalten. Die zweite und dritte Benutzung des Protoporphyrin-DVB-Polystyrols lieferte 0.046 g (23 %) bzw. 0.048 g (24 %) des Hydroperoxids.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

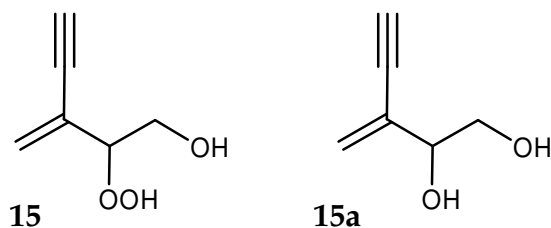
$\delta = 0.65$ (s; 3H, CH_3), 1.24 (s; 3H, CH_3), 1.48 (d, $J = 10.0$ Hz; 1H, CH), 1.87-1.95 (m; 2H, CH_2), 2.14-2.35 (m; 2H, CH_2), 2.46 (t, $J = 5.4$ Hz; 1H, CH), 4.59 (d, $J = 7.9$ Hz; 1H, CH), 4.96 (m; 1H, CH_2 olef.), 5.10 (m; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 21.9$ (q; 1C, CH_3), 25.9 (q; 1C, CH_3), 27.5 (t; 1C, CH_2), 30.6 (t; 1C, CH_2), 39.3 (s; 1C, C_q), 41.1 (d; 1C, CH), 50.4 (d; 1C, CH), 80.6 (d; 1C, CH), 115.1 (t; 1C, CH_2 olef.), 148.4 (s; 1C, CH_2 olef.).

Photooxygenierung von *trans*-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol

(LOH2-012)



0.5 g (5.20 mmol) *trans*-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol wurden nach **AAV7** 48 Stunden in Lösung photooxygeniert. Es wurden 0.7 g (100 %) einer Mischung aus dem Hydroxyhydroperoxid **15** und dem Diol **15a** als viskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Verbindung **15**, CD_3OD , 300 MHz):

$\delta = 3.35$ (s; 1H, CH), 3.63-3.74 (m; 2H, CH_2), 4.41 (m; 1H, CH), 5.67 (m; 2H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Verbindung **15**, CD_3OD , 75 MHz):

$\delta = 62.5$ (t; 1C, CH_2), 80.5 (d; 1C, CH), 82.0 (s; 1C, C_q), 89.2 (d; 1C, CH), 126.0 (d; 1C, CH olef.), 129.0 (s; 1C, C_q olef.).

$^1\text{H-NMR}$ (Verbindung **15a**, CD_3OD , 300 MHz):

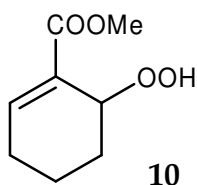
$\delta = 3.36$ (s; 1H, CH), 3.51-3.55 (m; 2H, CH_2), 4.16 (m; 1H, CH), 5.57 (m; 2H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Verbindung **15a**, CD_3OD , 75 MHz):

$\delta = 65.7$ (t; 1C, CH_2), 75.4 (d; 1C, CH), 80.7 (d; 1C, CH), 82.3 (s; 1C, C_q), 123.7 (d; 1C, CH olef.), 132.4 (s; 1C, C_q olef.).

Photooxygenierung von Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester

(LOHP-082)



0.3 g (2.14 mmol) Cyclohex-1-encarbonsäuremethylester wurden nach **AAV6a** vier Tage photooxygeniert. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 75 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

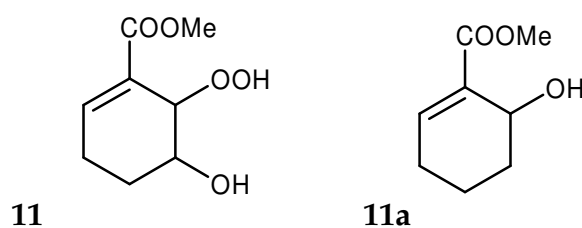
$\delta = 1.39$ (t; 2H, CH_2), 1.62-2.44 (t; 4H, CH_2), 3.73 (t; 3H, CH_3), 4.73 (s; 1H, CH), 7.24 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 15.6$ (t; 1C, CH_2), 25.3 (t; 1C, CH_2), 26.0 (t; 1C, CH_2), 51.9 (q; 1C, CH_3), 75.6 (d; 1C, CH), 126.7 (s; 1C, C_q olef.), 147.9 (d; 1C, CH olef.), 167.3 (s; 1C, CO).

Photooxygenierung von 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester

(LOHP-081a)



0.36 g (2.31 mmol) 3-Hydroxycyclohex-1-encarbonsäuremethylester wurden gemäß **AAV6a** 6.5 Tage photooxygeniert. Es wurde ein Gemisch aus dem Hydroxyhydroperoxid **11** und dem Allylalkohol **11a** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz; **11**):

δ = 1.45 (m; 2H, CH₂), 1.85 (m; 2H, CH₂), 3.70 (s; 3H, CH₃), 4.34 (m; 1H, CH), 4.56 (m; 1H, CH), 7.16 (s; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; **11**):

δ = 21.1 (t; 1C, CH₂), 23.3 (t; 1C, CH₂), 51.8 (q; 1C, CH₃), 65.1 (d; 1C, CH), 124.8 (s; 1C, C_q olef.), 147.1 (d; 1C, CH olef.), 166.9 (s; 1C, CO).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz; **11a**):

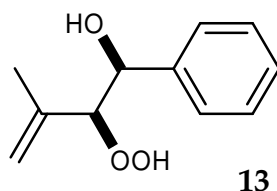
δ = 1.96 (m; 2H, CH₂), 2.53 (m; 2H, CH₂), 2.48 (d v. t; 2H, CH₂), 3.73 (s; 3H, CH₃), 6.62 (s; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; **11a**):

δ = 21.9 (t; 1C, CH₂), 24.6 (t; 1C, CH₂), 37.4 (t; 1C, CH₂), 52.4 (q; 1C, CH₃), 65.1 (d; 1C, CH), 132.7 (s; 1C, C_q olef.), 148.8 (d; 1C, CH olef.), 166.8 (s; 1C, CO).

Photooxygenierung von rac-3-Methyl-1-phenyl-but-2-en-1-ol

(LOH2-159)



0.29 g (1.49 mmol) rac-3-Methyl-1-phenyl-but-2-en-1-ol wurden nach **AAV6a** 48 Stunden photooxygeniert. Es wurden 0.3 g eines öligen Produktes erhalten, welches nur zu einem geringen Anteil aus dem erwarteten Hydroxyhydroperoxid **13** bestand.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

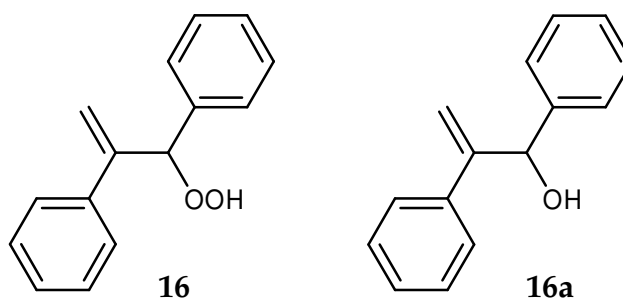
$\delta = 18.3$ (q; 1C, CH_3), 64.4 (d; 1C, CH), 93.3 (d; 1C, CH), 116.1 (t; 1C, CH_2 olef.), 128.8 (d; 2C, CH), 130.0 (d; 2C, CH), 133.8 (d; 1C, CH), 135.5 (s; 1C, C_q arom.), 140.1 (s; 1C, C_q olef.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

Spektrum nicht auswertbar.

Photooxygenierung von α -trans-Stilben

(LOH2-057a, 057b, 057d, 061, 061a)



0.1 g (0.48 mmol) α -trans-Stilben wurden 1. nach **AAV6a** und 2. nach **AAV7** mit Bengal Rosa als Sensibilisator jeweils 24 Stunden photooxygeniert. Die Produkte wurden jeweils in Form von hochviskosen Flüssigkeiten erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Verbindung **16**, CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 5.46$ (s; 1H, CH), 5.69 (s; 1H, CH olef.), 5.98 (s; 1H, CH olef.), 7.28-7.46 (m; 10H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Verbindung **16**, CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 88.9$ (d; 1C, CH), 115.9 (t; 1C, CH_2 olef.), 126.7-128.5 (d; 10C, CH), 137.6 (s; 1C, C_q olef.), 143.5 (s; 1C, C_q arom.), 146.0 (s; 1C, C_q arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (Verbindung **16a**, CDCl_3 , 300 MHz):

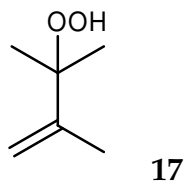
$\delta = 5.47$ (s; 1H, CH), 5.49 (s; 1H, CH olef.), 5.68 (s; 1H, CH olef.), 7.20-7.29 (m; 10H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Verbindung **16a**, CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 75.2$ (d; 1C, CH), 113.6 (t; 1C, CH_2 olef.), 126.8-128.1 (d; 10C, CH), 139.3 (s; 1C, C_q olef.), 142.0 (s; 1C, C_q arom.), 150.4 (s; 1C, C_q arom.).

Photooxygenierung von 2,4-Dimethyl-2-buten

(LOH2-091, 091d)



1.0 g (11.9 mmol) 2,4-Dimethyl-2-buten wurden nach **AAV7** mit Bengal Rosa als Sensibilisator 1 h photooxygeniert. In einem zweiten Experiment wurde die Reaktionszeit auf 24 h verlängert. Das Produkt wurde jeweils in Form einer öligen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

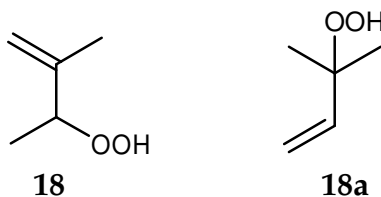
$\delta = 1.31$ (s; 6H, CH_3), 1.79 (s; 3H, CH_3), 4.85 (s; 1H, CH_2 olef.), 4.92 (s; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 18.9$ (q; 1C, CH_3), 24.4 (q; 1C, CH_3), 84.3 (s; 1C, C_q), 111.7 (t; 1C, CH_2 olef.), 149.9 (s; 1C, C_q olef.).

Photooxygenierung von 2-Methyl-2-buten

(LOH2-100)



1.0 g (14.3 mmol) 2-Methyl-2-buten wurden nach **AAV7** mit Bengal Rosa als Sensibilisator 20 h photooxygeniert. Es wurde ein Produktgemisch aus den regioisomeren **18** und **18a** als ölige Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (Verbindung **18**, CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz; 3H, CH₃), 1.66 (s; 3H, CH₃), 4.39 (s; 1H, CH), 4.88 (m; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (Verbindung **18**, CDCl₃, 75 MHz):

δ = 16.9 (q; 2C, CH₃), 84.7 (d; 1C, CH), 114.7 (t; 1C, CH₂ olef.), 144.7 (s; 1C, C_q olef.).

¹H-NMR (Verbindung **18a**, CDCl₃, 300 MHz):

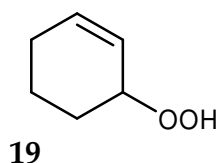
δ = 1.25 (d; 6H, CH₃), 5.10 (m; 2H, CH₂ olef.), 5.88 (m; 1H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (Verbindung **18a**, CDCl₃, 75 MHz):

δ = 23.6 (q; 2C, CH₃), 82.3 (s; 1C, C_q), 112.9 (t; 1C, CH₂ olef.), 141.7 (s; 1C, C_q olef.).

Photooxygenierung von Cyclohexen

(LOHP-080)



1.0 g (12.2 mmol) Cyclohexen wurden nach AAV7 mit Bengal Rosa als Sensibilisator eine Stunde photooxygeniert. Das Produkt wurde in Form einer öligen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.47-2.06 (m; 6H, CH₂), 4.43 (m; 1H, CH), 5.68-5.72 (m; 1H, CH olef.), 5.92-5.98 (m; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

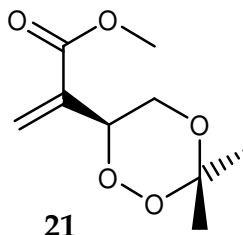
δ = 18.2 (t; 1C, CH₂), 25.2 (t; 1C, CH₂), 26.2 (t; 1C, CH₂), 78.3 (s; 1C, C_q), 124.0 (d; 1C, CH olef.), 134.2 (d; 1C, CH olef.).

7.5 Synthese der Trioxane

7.5.1 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäuremethylester

(6RS)-2-(3,3-Dimethyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (21)

(LOHP-050, 051)



0.280 g (1.73 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit einem Überschuß Aceton (10 ml) und mit 40 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wurden 0.2 ml einer Lösung von Bortrifluorid in Ether zugegeben. Nach Rühren über Nacht (12 h) erfolgte die Aufarbeitung nach **AAV 8**. Nach Entfernen des überschüssigen Acetons und des Lösungsmittels wurden 0.157 g (45 %) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

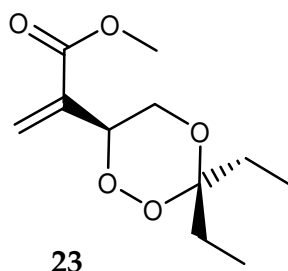
δ = 1.37 (s; 3H, CH₃), 1.58 (s; 3H, CH₃), 3.74 (s; 1H, CH₃), 3.74-3.82 (m; 1H, CH₂), 3.91-3.96 (m; 1H, CH₂), 5.10 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz $J_2 = 2.4$ Hz; 1H, CH), 5.85 (s; 1H, CH olef.), 6.39 (s; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 20.2 (q; 1C, CH₃), 24.9 (q; 1C, CH₃), 52.2 (q; 1C, CH₃), 63.4 (t; 1C, CH₂), 76.7 (d; 1C, CH), 102.6 (s; 1C, C_q), 128.3 (d; 1C, CH olef.), 135.4 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

(6RS)-2-(3,3-Ethyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (23)

(LOH2-033)



0.245 g (1.51 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 2.45 g (28.0 mmol) Diethylketon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8**, Entfernen des überschüssigen Diethylketons im Vakuum und nachfolgende chromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/n-Hexan 1:4, $R_f = 0.65$) lieferten 0.039 g (11 %) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 0.93$ (m; 6H, CH_3), 1.69 (m; 2H, CH_2), 2.03 (m; 2H, CH_2), 3.79 (s; 3H, CH_3), 3.87 (m; 1H, CH_2), 3.96 (m; 1H, CH_2), 5.13 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz; 1H, CH), 5.90 (s; 1H, CH olef.), 6.43 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

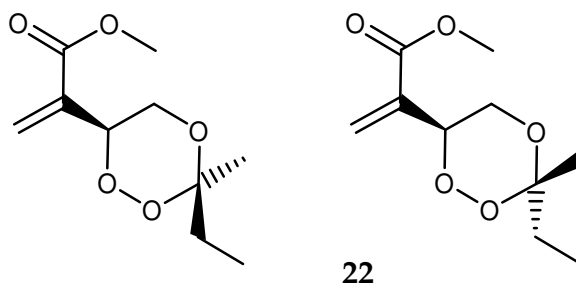
$\delta = 6.9$ (q; 1C, CH_3), 7.8 (q; 1C, CH_3), 20.8 (t; 1C, CH_2), 27.3 (t; 1C, CH_2), 52.2 (q; 1C, CH_3), 62.9 (t; 1C, CH_2), 77.0 (d; 1C, CH), 106.0 (s; 1C, C_q), 128.3 (d; 1C, CH olef.), 135.7 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2973, 2880, 1716 (CO), 1632, 1460, 1356, 1268, 1193, 1156, 1098, 1067, 975, 919, 815, 709, 675.

(3RS,6RS)-2-(3-Ethyl-3-Methyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester und (3RS,6SR)-2-(3-Ethyl-3-Methyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (22)

(LOH2-345)



0.337 g (2.08 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 1.497 g (20.8 mmol) Methylethylketon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8**, die Entfernung des überschüssigen Ketons im Vakuum und anschließende chromatographische Reinigung mit Hilfe von TLC (SiO_2 , EE/n-Hexan 1 : 4, $R_f = 0.60$) lieferte 0.06 g (13 %) des Produktes als Diastereomergemisch (Verhältnis 1 : 1) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, Diastereomer 1):

$\delta = 0.92$ (m; 6H, CH_3), 1.30 (s; 3H, CH_3), 1.68 (m; 2H, CH_2), 3.74 (s; 3H, CH_3), 3.77 (m; 1H, CH_2), 3.92 (m; 1H, CH_2), 5.09 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 5.85 (s; 1H, CH olef.), 6.39 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, Diastereomer 1):

$\delta = 8.1$ (q; 1C, CH_3), 21.6 (q; 1C, CH_3), 31.1 (t; 1C, CH_2), 52.1 (q; 1C, CH_3), 63.3 (t; 1C, CH_2), 76.8 (d; 1C, CH), 104.8 (s; 1C, C_q), 128.3 (d; 1C, CH olef.), 135.6 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, Diastereomer 2):

$\delta = 0.92$ (m; 6H, CH_3), 1.53 (s; 3H, CH_3), 1.91-2.09 (m; 2H, CH_2), 3.74 (s; 3H, CH_3), 3.77 (m; 1H, CH_2), 3.92 (m; 1H, CH_2), 5.09 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 5.85 (s; 1H, CH olef.), 6.39 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, Diastereomer 2):

$\delta = 7.2$ (q; 1C, CH_3), 18.0 (q; 1C, CH_3), 25.3 (t; 1C, CH_2), 52.1 (q; 1C, CH_3), 62.9 (t; 1C, CH_2), 76.4 (d; 1C, CH), 104.1 (s; 1C, C_q), 128.3 (d; 1C, CH olef.), 135.6 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2976, 2940, 2880, 1716 (CO), 1629, 1437, 1374, 1271, 1176, 1156, 1133, 1097, 1067, 974, 899, 870, 854, 816, 714, 676.

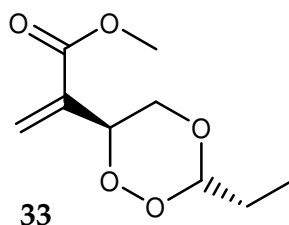
Elementaranalyse ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$, $M = 216.2$ g/mol):

Berechnet: C 55.55 % H 7.46 %

Gefunden: C 55.00 % H 7.36 %

(3RS,6RS)-2-(3-Ethyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (33)

(LOH1-039)



0.302 g (1.864 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.247 g (1.864 mmol) Propionaldehyddiacetal in Gegenwart von 0.2 ml Bortrifluorid als Katalysator umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und Entfernen des überschüssigen Diacetals im Vakuum wurden 0.184 g (49 %) einer fast farblosen, leicht öligen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

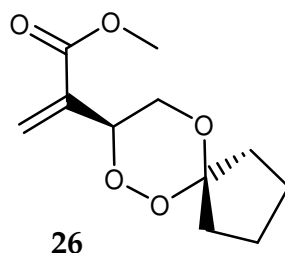
$\delta = 0.94$ (t, $J = 7.6$ Hz; 3H, CH_3), 1.58-1.63 (m; 2H, CH_2), 3.75 (s; 3H, CH_3), 3.71-3.76 (m; 1H, CH_2), 4.13-4.17 (m; 1H, CH_2), 5.12 (t, $J = 5.4$ Hz; 1H, CH), 5.20 (dd; 1H, CH), 5.75 (s; 1H, CH olef.), 6.34 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 8.0$ (q; 1C, CH_3), 25.1 (t; 1C, CH_2), 52.2 (q; 1C, CH_3), 69.7 (t; 1C, CH_2), 76.9 (d; 1C, CH), 105.5 (d; 1C, C_q), 128.5 (d; 1C, CH olef.), 134.8 (s; 1C, C_q olef.), 164.8 (s; 1C, CO).

(8RS)-2-(6,7,10-Trioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acrylsäuremethylester (26)

(LOH1-038)



0.248 g (1.531 mmol) Hydroxyhydroperoxid **8** wurden mit 10 eq. Cyclopentanon in Gegenwart von 0.2 ml Bortrifluorid als Katalysator umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** wurde das überschüssige Cyclopentanon im Vakuum entfernt. Es wurden 0.1 g (30 %) des Produktes als farblose, ölige Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

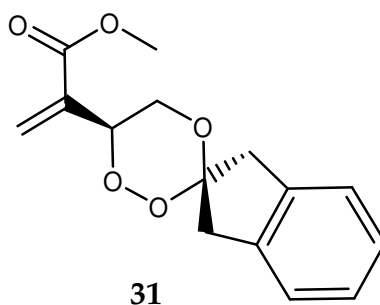
$\delta = 1.64$ -1.73 (m; 7H, CH_2), 2.34-2.41 (m; 1H, CH_2), 3.67-3.76 (m; 1H, CH_2), 3.75 (s; 3H, CH_3) 3.96-4.01 (m; 1H, CH_2), 5.17 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz; 1H, CH), 5.82 (s; 1H, CH olef.), 6.38 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 23.4$ (t; 1C, CH_2), 24.6 (t; 1C, CH_2), 32.9 (t; 1C, CH_2), 36.5 (t; 1C, CH_2), 52.2 (q; 1C, CH_3), 65.2 (t; 1C, CH_2), 76.7 (d; 1C, CH), 114.7 (s; 1C, C_q), 128.4 (d; 1C, CH olef.), 135.3 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

(6RS)-2-(Spiro[1,2,4]trioxacyclohexan-3,2'-indan-6-yl)-acrylsäuremethylester (31)

(LOH2-376)



0.469 g (2.895 mmol) des Peroxids **8** wurden mit 0.383 g (2.895 mmol) 2-Indanon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.36$) lieferte 0.042 g (5 %) des reinen Produktes als gelben Feststoff. Nach Umkristallisation aus Aceton wurden farblose Nadeln erhalten, welche zur Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse eingesetzt werden konnten.

Smp.: 68-70 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 2.13$ (s; 1H, CH_2), 2.16 (s; 1H, CH_2), 2.22 (s; 1H, CH_2), 2.28 (s; 1H, CH_2), 3.74-3.87 (m; 1H, CH_2), 3.78 (s; 3H, CH_3), 4.01-4.14 (m; 1H, CH_2), 5.35 (d, $J = 8.5$ Hz; 1H, CH), 5.91 (s; 1H, CH olef.), 6.44 (s; 1H, CH olef.), (s; 4H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 39.7$ (t; 1C, CH_2), 43.2 (t; 1C, CH_2), 52.2 (q; 1C, CH_3), 65.1 (t; 1C, CH_2), 76.8 (d; 1C, CH), 113.2 (s; 1C, C_q), 124.5 (d; 1C, CH arom.), 124.9 (d; 1C, CH arom.), 126.9 (d; 1C, CH arom.), 127.0 (d; 1C, CH arom.) 128.6 (d; 1C, CH olef.), 135.2 (s; 1C, C_q olef.), 138.3 (s; 1C, C_q arom.), 139.2 (s; 1C, C_q arom.), 164.9 (s; 1C, CO).

MS (EI, 70 eV):

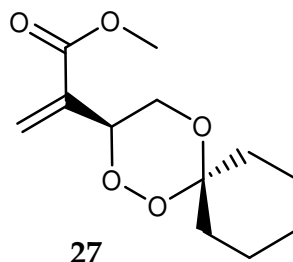
m/z (%) = 276 (M^+ , 1), 244 ($\text{M}^+ - 32$, 1), 132 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}^+$, 15), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 7), 104 (C_8H_8 , 100), 78 (C_6H_6 , 21).

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2946, 2913, 1714 (CO), 1626, 1486, 1437, 1275, 1193, 1156, 1110, 1065, 1032, 974, 903, 816, 742, 686.

(3RS)-2-(1,2,5-Trioxa-spiro[5.5]undec-3-yl)-acrylsäuremethylester (27)

(LOH2-035d)



0.432 g (2.667 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.216 g (2.667 mmol) Cyclohexanon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) Bortrifluorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß AAV8 und Entfernen des überschüssigen Cyclohexans im Vakuum wurden 0.553 g (86 %) des Produktes als ölige, fast farblose Flüssigkeit erhalten, welche beim Stehenlassen in Form von farblosen Plättchen kristallisierte. Mit den erhaltenen Kristallen konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

Smp.: 45-47 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.38-1.45 (m; 2H, CH₂), 1.48-1.58 (m; 4H, CH₂), 1.61-1.66 (m; 2H, CH₂), 1.88-1.97 (m; 1H, CH₂), 2.06-2.13 (m; 1H, CH₂), 3.75 (s; 3H, CH₃), 3.80-3.84 (m; 1H, CH₂), 3.89-3.94 (m; 1H, CH₂), 5.12 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz; 1H, CH), 5.82 (s; 1H, CH olef.), 6.39 (s; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 22.2 (t; 2C, CH₂), 25.4 (t; 1C, CH₂), 29.2 (t; 1C, CH₂), 34.0 (t; 1C, CH₂), 52.2 (q; 1C, CH₃), 62.7 (t; 1C, CH₂), 76.8 (d; 1C, CH), 102.7 (s; 1C, C_q), 128.4 (d; 1C, CH olef.), 135.6 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

IR: (ATR)

ν (cm^{-1}) = 2938, 2890, 1721, 1600, 1440, 1361, 1280, 1156, 1100, 1079, 1040, 1000, 941, 926, 818.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 210 ($M^+ - 32$, 4), 112 ($C_6H_8O_2^+$, 73), 98 ($C_6H_6O^+$, 27), 55 ($C_3H_3O^+$, 100).

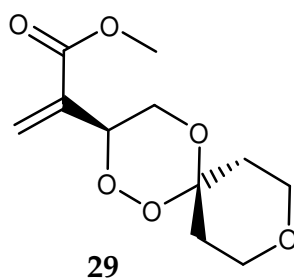
Elementaranalyse ($C_{12}H_{18}O_5$, $M = 242.3$ g/mol):

Berechnet: C 59.49 % H 7.49 %

Gefunden: C 57.75 % H 7.25 %

(3RS)-2-(1,2,5,9-Tetraoxa-spiro[5.5]undec-3-yl)-acrylsäuremethylester (29)

(LOH2-438)



0.262 g (1.6 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.162 g (1.6 mmol) Tetrahydro-4H-pyran-4-on in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) Bortrifluorid-Etherat umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Reinigung mit Hilfe von TLC (SiO_2 , EE/Cyclohexan 1:10, $R_f = 0.22$) lieferte 0.045 g (12 %) der reinen Verbindung als farbloses Öl, welches beim Stehenlassen in Form von farblosen Plättchen oder Prismen kristallisierte.

Smp.: 47-49 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

$\delta = 1.82$ (m; 2H, CH_2), 2.10 (m; 1H, CH_2), 2.32 (m; H, CH_2), 3.75-3.80 (m; 4H, CH_2), 3.75-3.80 (m; 1H, CH_2), 3.80 (s; 3H, CH_3), 3.85-3.89 (m; 1H, CH_2), 5.20 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 5.89 (s; 1H, CH olef.), 6.45 (s; 1H, CH olef.).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 30.4$ (t; 1C, CH_2), 34.4 (t; 1C, CH_2), 52.1 (q; 1C, CH_3), 63.9 (t; 1C, CH_2), 64.2 (t; 1C, CH_2), 76.8 (d; 1C, CH), 100.1 (s; 1C, C_q), 128.5 (d; 1C, CH olef.), 135.1 (s; 1C, C_q olef.), 164.7 (s; 1C, CO).

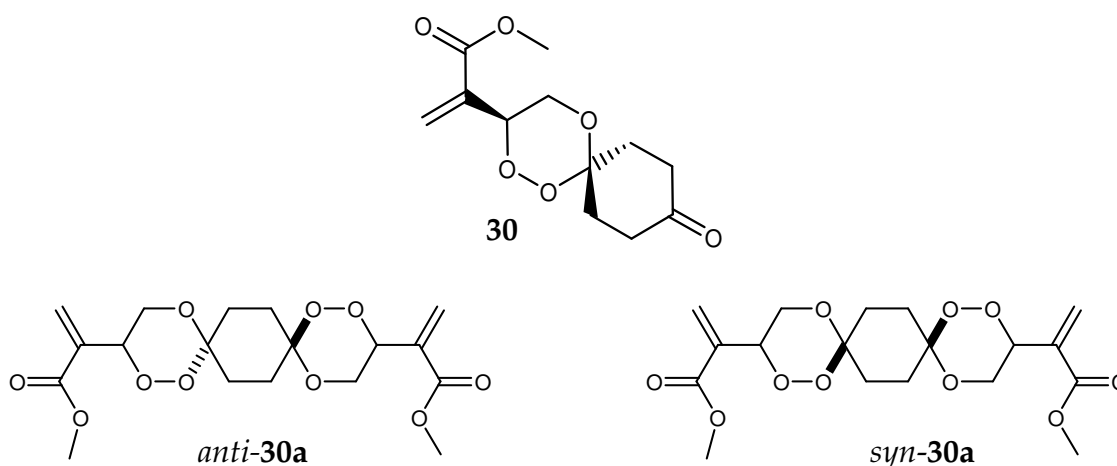
MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 276 (M^+ , < 1), 212 ($\text{M}^+ - 32$, 15), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 100).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2956, 2866, 1717 (CO), 1436, 1353, 1266, 1143, 1106, 1076, 959, 918, 844, 816, 740, 710, 680.

(3RS)-2-(9-Oxo-1,2,5-trioxa-spiro[5.5]undec-3-yl)-acrylsäuremethylester (30), 2-[12-(1-Methoxycarbonyl-vinyl)-1,2,5,10,11,14-hexa-dispiro[5.2.5.2]-hexadec-3-yl]-acrylsäuremethylester (*anti*-30a) und 2-[12-(1-Methoxycarbonyl-vinyl)-1,2,5,10,11,14-hexa-dispiro[5.2.5.2]hexadec-3-yl]-acrylsäuremethylester (*syn*-30a)
(LOH2-294, 246)



0.330 g (2.0 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.310 g (2.0 mmol, 1eq.) 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on in Gegenwart einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure (50 mg) oder Bortrifluorid (0.2 ml) umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** lieferte eine Mischung der Produkte **30** und **30a** (Diastereomerenmischung 1 : 1)

im Verhältnis 1:1. Nach einer chromatographischen Reinigung (TLC; SiO₂, EE/Petrolether 1:10, R_f = 0.08) wurden 0.1 g (20 %) von Verbindung **30** isoliert.

In einem weiteren Experiment wurden 0.4 g (2.55 mmol) des Peroxids mit 0.2 g (1.28 mmol, 0.5 eq.) 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on unter sonst gleichen Bedingungen umgesetzt bzw. aufgearbeitet. In diesem Fall wurde ein Gemisch der Produkte **30** und **30a** im Verhältnis 25 : 75 erhalten und es wurden nach Säulenchromatographie (SiO₂, EE/Petrolether 1:10, R_f = 0.12) 0.1 g (10%) eines Gemisches aus *anti*-**30a** und *syn*-**30a** isoliert.

Verbindung 30:

Smp. 83-85 °C (farblose Plättchen)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.98 (m; 2H, CH₂), 2.06 (m; 2H, CH₂), 2.43 (m; 4H, CH₂), 3.77 (s; 3H, CH₃), 3.89 (dd; 1H, CH₂), 4.05 (m; 1H, CH₂), 5.21 (dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2.8 Hz; 1H, CH), 5.88 (s; 1H, CH₂ olef.), 6.43 (s; 1H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 33.8 (t; 1C, CH₂), 36.4 (t; 1C, CH₂), 36.5 (t; 1C, CH₂), 38.1 (t; 1C, CH₂), 52.3 (q; 1C, CH₃), 64.6 (t; 1C, CH₂), 77.1 (d; 1C, CH), 101.2 (s; 1C, C_q), 128.8 (d; 1C, CH₂ olef.), 135.1 (s; 1C, C_q olef.), 164.8 (s; 1C, CO), 209.7 (s; 1C, C_q).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 256 M⁺; < 1), 224 (C₁₂H₁₆O₄⁺; 5), 112 (C₆H₈O₂⁺; 70), 57 (C₃H₅O⁺; 50), 56 (C₃H₄O⁺; 93), 55 (C₃H₃O⁺; 100).

IR: (ATR)

ν (cm⁻¹) = 2957, 2893, 1716, 1631, 1439, 1269, 1115, 1089, 1032, 969, 954, 921, 911.

Verbindung 30a (Diastereomeren-Gemisch):

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz; 1. Diastereomer):

δ = 1.70 (m; 4H, CH₂), 1.82 (m; 4H, CH₂), 3.75 (s; 6H, CH₃), 3.81 (dd; 2H, CH₂), 4.05 (m; 2H, CH₂), 5.13 (dd; 2H, CH), 5.86 (s; 2H, CH₂ olef.), 6.40 (s; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; 1. Diastereomer):

δ = 30.6 (t; 4C, CH₂), 52.2 (q; 2C, CH₃), 64.3 (t; 2C, CH₂), 76.9 (d; 2C, CH), 102.0 (s; 2C, C_q), 128.5 (d; 2C, CH₂ olef.), 135.3 (s; 2C, C_q olef.), 164.9 (s; 2C, CO).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz; 2. Diastereomer):

δ = 1.70 (m; 4H, CH₂), 1.82 (m; 4H, CH₂), 3.75 (s; 6H, CH₃), 3.81 (dd; 2H, CH₂), 4.05 (m; 2H, CH₂), 5.13 (dd; 2H, CH), 5.86 (s; 2H, CH₂ olef.), 6.40 (s; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; 2. Diastereomer):

δ = 30.8 (t; 4C, CH₂), 52.2 (q; 2C, CH₃), 64.4 (t; 2C, CH₂), 76.9 (d; 2C, CH), 102.1 (s; 2C, C_q), 128.5 (d; 2C, CH₂ olef.), 135.4 (s; 2C, C_q olef.), 164.9 (s; 2C, CO).

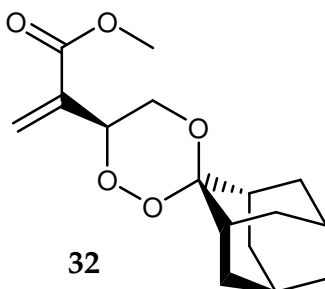
MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 400 (M⁺; nicht beobachtet), 112 (C₆H₈O₂⁺; 100), 57 (C₃H₅O⁺; 20), 56 (C₃H₄O⁺; 33), 55 (C₃H₃O⁺; 52).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2956, 2853, 1725, 1634, 1438, 1273, 1250, 1199, 1161, 1116, 967, 954, 920, 814.

(6RS)-2-(Spiro[1,2,4]trioxacyclohexan-3,2'-adamantan-6-yl)-acrylsäuremethylester (32)

(LOH1-034b)



0.498 g (3.074 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.461 g (3.074 mmol) 2-Adamantanon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) Bortrifluorid umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende chromatographische Reinigung (TLC; Silicagel, Laufmittel: Essigester/n-Hexan 1:4, $R_f = 0.63$) lieferte ein fast farbloses Öl, welches beim Stehenlassen in Form dünner Nadeln kristallisierte.

Smp.: 59-61 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.54\text{-}2.07$ (m; 14H, CH u. CH_2), 2.76 (m; 1H, CH), 3.75 (s; 3H, CH_3), 3.79-3.83 (m; 1H, CH_2), 3.90-3.95 (s; 1H, CH_2), 5.10 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz; 1H, CH), 5.83 (s; 1H, CH olef.), 6.36 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

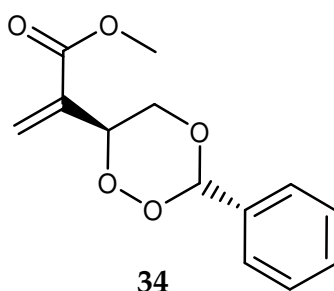
$\delta = 27.1$ (d; 4C, CH), 32.8 (t; 1C, CH_2), 33.1 (t; 1C, CH_2), 33.2 (t; 1C, CH_2), 33.3 (t; 1C, CH_2), 37.0 (t; 1C, CH_2), 52.1 (q; 1C, CH_3), 62.0 (t; 1C, CH_2), 76.5 (d; 1C, CH), 104.8 (d; 1C, CH), 128.4 (d; 1C, CH olef.), 135.5 (s; 1C, C_q olef.), 165.0 (s; 1C, CO).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 294 (M^+ , < 1), 262 ($\text{M}^+ - 32$, 10), 150 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}^+$, 100), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 27), 81 (C_6H_9^+ , 18), 80 (C_6H_8^+ , 33), 79 (C_6H_7^+ , 47), 55 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$, 24).

(3*RS*,6*RS*)-2-(3-Phenyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (34**)**

(LOH2-396)



0.497 g (3.068 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.326 g (3.068 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml)

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in Dichlormethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV 8** und **AAV9**. Das Produkt wurde zunächst als farbloses Öl erhalten, welches beim Stehenlassen in Form dünner, farbloser Nadeln kristallisierte. Die Ausbeute betrug 0.465 g (61 %).

Smp.: 42-45 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.82$ (m; 1H, CH_2), 3.83 (dd; 3H, CH_3), 4.42 (m; 1H, CH_2), 5.46 (ddd, $J_1 = 10.4$ Hz $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 0.8$ Hz; 1H, CH), 5.90 (s; 1H, CH olef.), 6.19 (s; 1H, CH), 6.48 (s; 1H, CH olef.), 7.41-7.43 (m; 3H, CH arom.), 7.53-7.55 (m; 2H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.3$ (q; 1C, CH_3), 70.1 (t; 1C, CH_2), 77.0 (d; 1C, CH), 104.2 (d; 1C, CH), 126.9 (d; 1C, CH arom.), 127.0 (d; 1C, CH arom.), 128.4 (d; 2C, CH arom.) 128.6 (t; 1C, CH_2 olef.), 130.0 (d; 1C, CH arom.), 133.8 (s; 1C, C_q arom.), 134.7 (s; 1C, C_q olef.), 164.8 (s; 1C, CO)

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 218 ($\text{M}^+ - 32$, 15), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 88), 106 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}^+$, 25), 105 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 47), 51 (C_4H_3^+ , 22).

Elementaranalyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$, $M = 300.3$ g/mol):

Berechnet: C 62.39 % H 5.64 %

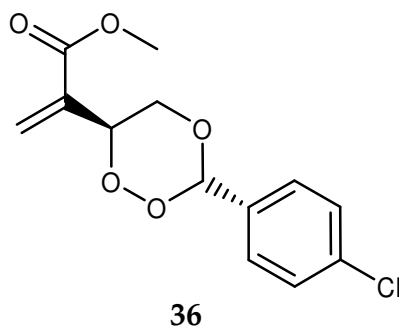
Gefunden: C 61.30 % H 5.60 %

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2866, 1716 (CO), 1633, 1438, 1360, 1270, 1196, 1157, 1111, 1063, 983, 916, 813, 756, 697.

(3RS,6RS)-2-(3-(4-Chlorphenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (36)

(LOH2-377)



0.326 g (2.012 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.283 g (2.012 mmol) frisch destilliertem 4-Chlorbenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AVV8** und Behandlung des Rohproduktes gemäß **AAV9** lieferten 0.2 g (35 %) des Produktes als gelbliches Öl, das beim Stehenlassen in Form von farblosen Plättchen kristallisierte. Von den Kristallen konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden.

Smp.: 50-52 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.80$ (m; 1H, CH_2), 3.81 (dd; 3H, CH_3), 4.39 (dd, $J_1 = 11.4$ Hz $J_2 = 2.3$ Hz; 1H, CH_2), 5.42 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz $J_2 = 1.3$ Hz; 1H, CH), 5.87 (s; 1H, CH olef.), 6.14 (s; 1H, CH), 6.47 (s; 1H, CH olef.), 7.36-7.47 (m; 4H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.4$ (q; 1C, CH_3), 70.1 (t; 1C, CH_2), 77.0 (d; 1C, CH), 103.4 (d; 1C, CH), 128.5 (d; 2C, CH arom.), 128.7 (d; 2C, CH arom.), 128.8 (t; 1C, CH_2 olef.), 132.3 (s; 1C, C_q arom.), 134.6 (s; 1C, C_q olef.), 136.0 (s; 1C, C_q olef.), 164.8 (s; 1C, CO)

Elementaranalyse ($\text{C}_{13} \text{H}_{13} \text{Cl} \text{O}_5$, $M = 284.7$ g/mol):

Berechnet: C 54.84 % H 4.60 %

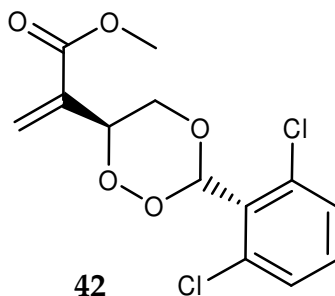
Gefunden: C 53.56 % H 4.69 %

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2955, 1717 (CO), 1626, 1600, 1492, 1436, 1362, 1269, 1195, 1157, 1090, 1063, 1015, 987, 818, 740, 676.

(3RS,6RS)-2-(3-(1,6-Dichlorphenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (42)

(LOH-354)



0.506 g (3.123 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.547 g (3.123 mmol) 1,6-Dichlorbenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Anschließende Säulenchromatographie (SiO₂, EE/Petrolether 1:10, R_f = 0.36) lieferte 0.195 g (20 %) des reinen Produktes als farbloses, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.82 (s; 3H, CH₃), 3.81-3.86 (m; 1H, CH₂), 4.42 (dd; 1H, CH₂), 5.59 (d, *J* = 9.1 Hz; 1H, CH), 5.91 (s; 1H, CH olef.), 6.47 (s; 1H, CH olef.), 6.87 (s; 1H, CH), 7.21-7.34 (m; 3H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.3 (q; 1C, CH₃), 70.3 (t; 1C, CH₂), 76.9 (d; 1C, CH), 101.9 (s; 1C, C_q), 128.9 (t/s; 3C, CH₂ olef., C_q arom.), 129.4 (d; 2C, CH arom.), 131.3 (d; 1C, CH arom.), 134.6 (s; 1C, C_q arom.), 135.7 (s; 1C, C_q olef.), 164.7 (s; 1C, CO).

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2950, 1714 (CO), 1626, 1580, 1562, 1435, 1267, 1191, 1155, 1107, 1050, 995, 912, 862, 772, 726.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 288 (C₁₃H₁₃³⁷ClO₃⁺, 21), 286 (C₁₃H₁₃³⁵ClO₃⁺, 45), 175 (C₇H₅³⁷ClO⁺, 40), 173 (C₇H₅³⁵ClO⁺, 55), 112 (C₆H₈O₂⁺; 100).

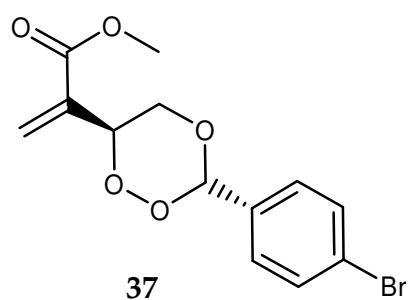
Elementaranalyse (C₁₃ H₁₂ Cl₂ O₅, M = 318.01 g/mol):

Berechnet: C 48.93 % H 3.79 %

Gefunden: C 47.22 % H 3.76 %

(3RS,6RS)-2-(3-(4-Bromphenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (37)

(LOH2-277)



0.380 g (2.30 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.440 g (2.30 mmol) 4-Brombenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) BF₃·Et₂O umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV8. Die Abtrennung des überschüssigen Aldehyds erfolgte nach AAV9.

Das Produkt fiel zunächst als gelbliches Öl an, welches beim Stehenlassen zu einem blassgelben Feststoff kristallisierte. Es wurden 0.22 g (29 %) des Produktes erhalten.

Smp.: 63-65 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.71 (m; 1H, CH₂), 3.79 (s; 3H, CH₃), 4.36 (dd; 1H, CH₂), 5.39 (dd, J₁ = 10.1 Hz J₂ = 1.3 Hz; 1H, CH), 5.84 (s; 1H, CH olef.), 6.10 (s; 1H, CH), 6.43 (s; 1H, CH olef.), 7.36 (m; 2H, CH arom.), 7.50 (m; 2H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.3$ (q; 1C, CH_3), 70.0 (t; 1C, CH_2), 77.0 (d; 1C, CH), 103.4 (d; 1C, CH), 124.3 (s; 1C, C_q arom.), 128.7 (d; 2C, CH arom.), 128.7 (t; 1C, CH_2 olef.), 131.6 (d; 2C, CH arom.), 132.7 (s; 1C, C_q arom.), 134.6 (s; 1C, C_q olef.), 164.7 (s; 1C, CO)

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 330 (M^+ , 1), 328 (M^+ , 3), 298 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{81}\text{BrO}_3^+$, 23), 296 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{79}\text{BrO}_3^+$, 25) 186 ($\text{C}_7\text{H}_5^{81}\text{BrO}^+$, 8), 184 ($\text{C}_7\text{H}_5^{79}\text{BrO}^+$, 10), 185 ($\text{C}_7\text{H}_4^{81}\text{BrO}^+$, 40), 183 ($\text{C}_7\text{H}_4^{79}\text{BrO}^+$, 29), 157 ($\text{C}_6\text{H}_4^{81}\text{Br}^+$, 14), 155 ($\text{C}_6\text{H}_4^{79}\text{Br}^+$, 13), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$; 100).

Elementaranalyse ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$, $M = 329.1$ g/mol):

Berechnet: C 47.44 % H 3.98 %

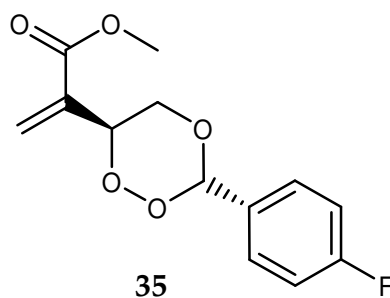
Gefunden: C 47.34 % H 4.19 %

IR (ATR):

ν (cm^{-1}) = 2900, 1729 (CO), 1268, 1160, 1114, 1100, 1066, 818.

(3RS,6RS)-2-(3-(4-Fluorphenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (35)

(LOH2-406, 413)



0.29 g (2.00 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.22 g (2.00 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung gemäß **AAV8** und Abtrennung des überschüssigen Aldehyds nach **AAV9** lieferte 0.2 g (40 %) des Produktes in Form eines fast farblosen Öles, das beim Stehenlassen in Form von dünnen Plättchen kristallisierte.

Smp.: 44-46 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.79 (m; 1H, CH₂), 3.82 (s; 3H, CH₃), 4.40 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz; 1H, CH₂), 5.43 (dd, *J*₁ = 9.9 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz; 1H, CH), 5.88 (s; 1H, CH olef.), 6.15 (s; 1H, CH), 6.47 (s; 1H, CH olef.), 7.09 (m; 2H, CH arom.), 7.52 (m; 2H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.3 (q; 1C, CH₃), 70.1 (t; 1C, CH₂), 77.0 (d; 1C, CH), 103.5 (d; 1C, CH), 115.3 (d; 1C; CH arom.), 115.6 (d; 1C, CH arom.), 128.7 (t; 1C, CH₂ olef.), 129.0 (d; 1C, CH arom.), 129.1 (d; 1C, CH arom.), 134.6 (s; 1C, C_q olef.), 162.0 (s; 1C, C_q arom.), 164.8 (s; 1C, CO), 165.3 (s; 1C, C_q arom.).

MS (positive ESI):

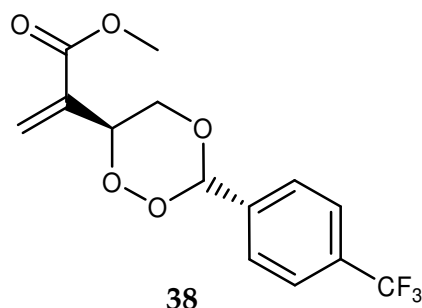
m/z (%) = 291 ([M+Na]⁺, 30).

IR (Film):

v (cm⁻¹) = 2956, 1714 (CO), 1606, 1512, 1438, 1360, 1269, 1223, 1193, 1155, 1110, 1058, 983, 825, 701, 678.

(3*RS*,6*RS*)-2-(3-(1,1,1-Trifluor-*p*-toluolyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (38)

(LOH2-442)



0.551 g (3.40 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.592 g (3.40 mmol) 1,1,1-Trifluor-*p*-tolualdehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) BF₃·Et₂O umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** und **AAV 9** lieferte 0.474 g (44 %)

des Produktes in Form von farblosen, dünnen Plättchen, mit welchen eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte.

Smp.: 54-55 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.76 (m; 1H, CH₂), 3.78 (s; 3H, CH₃), 4.38 (m; 1H, CH₂) 5.41 (dd, *J*₁ = 10.1 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz; 1H, CH), 5.84 (s; 1H, CH olef.), 6.18 (s; 1H, CH), 6.44 (s; 1H, CH olef.), 7.63 (s; 4H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.3 (q; 1C, CH₃), 70.0 (t; 1C, CH₂), 77.1 (d; 1C, CH), 103.1 (d; 1C, CH), 125.4 (d; 1C, CH arom.), 125.5 (d; 1C, CH arom.), 127.5 (d; 2C, CH arom.), 128.8 (t; 1C, CH₂ olef.), 134.5 (s; 1C, C_q olef.), 137.4 (s; 1C, C_q arom.), 164.7 (s; 1C, CO).

MS (EI, 70 eV):

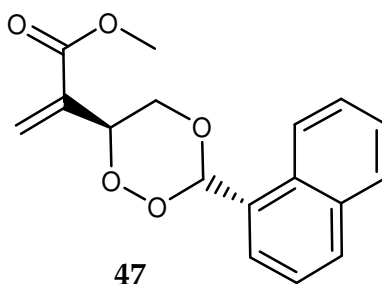
m/z (%) = 286 (M⁺-32, 6), 174 (C₈H₅F₃O⁺, 15), 173 (C₈H₄F₃O⁺, 74), 145 (C₇H₄F₃O⁺, 43), 112 (C₆H₈O₂⁺, 100).

IR (Film):

v (cm⁻¹) = 2955, 1717 (CO), 1627, 1439, 1322, 1269, 1159, 1125, 1065, 1018, 986, 928, 827, 770, 682, 667.

(3*RS*,6*RS*)-2-(3-(1-Naphtyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (47)

(LOH2-340)



0.32 g (2.0 mmol) Hydroxyhydroperoxid **8** wurden mit 0.31 g (2.0 mmol) 1-Naphtylaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) BF₃·Et₂O umgesetzt. Die

Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende Reinigung mittels TLC (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.27$) lieferte 0.031 g (5 %) des Produktes als gelbliches, hochviskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

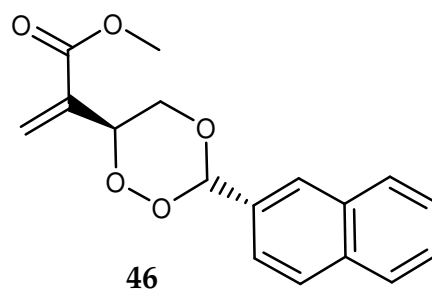
$\delta = 3.82$ (s; 3H, CH_3), 3.91 (m; 1H, CH_2), 4.45 (dd; 1H, CH_2), 5.55 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz; 1H, CH), 5.91 (s; 1H, CH olef.), 6.49 (s; 1H, CH olef.), 6.78 (s; 1H, CH), 7.52 (m; 3H, CH arom.), 7.86 (m; 3H, CH arom.), 8.28 (m; 1H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.4$ (q; 1C, CH_3), 70.6 (t; 1C, CH_2), 77.2 (d; 1C, CH), 102.9 (d; 1C, CH), 123.8 (d; 1C, CH arom.), 125.1 (d; 1C, CH arom.), 125.8 (d; 1C, CH arom.), 125.9 (d; 1C, CH arom.), 126.7 (d; 1C, CH arom.), 128.6 (d; 1C, CH arom.), 128.8 (t; 1C, CH_2 olef.), 129.3 (s; 1C, C_q arom.), 130.1 (s; 1C, C_q arom.), 130.7 (d; 1C, CH arom.), 133.6 (s; 1C, C_q arom.), 134.8 (s; 1C, C_q olef.), 164.9 (s; 1C $_q$, CO).

(3RS,6RS)-2-(3-(2-Naphtyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (46)

(LOH2-436)



0.405 g (2.50 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.391 g (2.50 mmol) 2-Naphtylaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.26$) lieferte 0.087 g (12 %) des Produktes als farblosen, feinkristallinen Feststoff.

Smp.: 115-118 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.80$ (s; 3H, CH_3), 3.84 (dd; 1H, CH_2), 4.43 (dd; 1H, CH_2), 5.48 (d, $J = 10.2$ Hz; 1H, CH), 5.89 (s; 1H, CH olef.), 6.32 (s; 1H, CH), 6.47 (s; 1H, CH olef.), 7.50 (m; 3H, CH arom.), 7.85 (m; 4H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.3$ (q; 1C, CH_3), 70.2 (t; 1C, CH_2), 77.1 (d; 1C, CH), 104.3 (d; 1C, CH), 124.0 (d; 1C, CH arom.), 126.3 (d; 1C, CH arom.), 126.9 (d; 1C, CH arom.), 127.1 (d; 1C, CH arom.), 127.7 (d; 1C, CH arom.), 128.3 (d; 1C, CH arom.), 128.5 (d; 1C, CH arom.), 128.8 (t; CH_2 olef.), 131.1 (s; 1C, C_q arom.), 132.8 (s; 1C, C_q arom.), 134.1 (s; 1C, C_q arom.), 134.7 (s; 1C, C_q olef.), 164.8 (s; 1C, C_q).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 300 (M^+ , 2), 268 ($\text{M}^+ - 32$, 3), 156 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}^+$, 100), 155 ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}^+$, 70), 128 ($\text{C}_{10}\text{H}_7^+$, 30), 127 ($\text{C}_{10}\text{H}_7^+$, 96), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 6).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2953, 1730 (CO), 1714 (CO), 1630, 1439, 1356, 1344, 1271, 1195, 1159, 1123, 1100, 1067, 1053, 978, 900, 864, 826, 795, 747, 682.

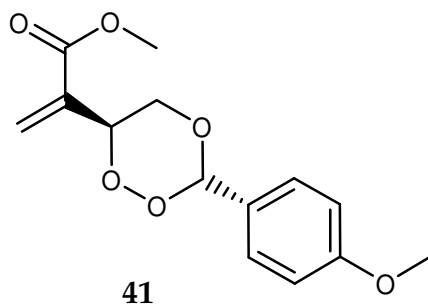
Elementaranalyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$, $M = 300.3$ g/mol):

Berechnet: C 67.99 % H 5.37 %

Gefunden: C 66.00 % H 5.38 %

2-((3RS,6RS)-3-(4-Methoxyphenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)acrylsäuremethylester (41)

(LOH2-428)



0.399 g (2.463 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.335 g (2.463 mmol) p-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd) in Gegenwart einer katalytischen Menge (50 mg) p-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Im Anschluß wurde das Rohprodukt zur Abtrennung des überschüssigen Aldehyds gemäß **AVV9** mit Natriumhydrogensulfit-Lösung behandelt. Es wurden 0.160 g (23 %) des Produktes als gelbliches Öl erhalten, welches beim Stehenlassen in Form von farblosen Prismen kristallisierte. Von den Kristallen konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden.

Smp.: 53-55 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.80 (m; 1H, CH₂), 3.82 (s; 6H, OCH₃), 4.39 (dd; 1H, CH₂), 5.43 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz; 1H, CH), 5.89 (s; 1H, CH olef.), 6.13 (s; 1H, CH), 6.47 (s; 1H, CH olef.), 6.92 (d; 2H, CH arom.), 7.46 (d; 2H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.3 (q; 1C, CH₃), 55.3 (q; 1C, CH₃), 70.2 (t; 1C, CH₂), 76.9 (d; 1C, CH), 104.1 (d; 1C, CH), 113.8 (d; 2C, CH, arom.), 126.1 (s; 1C, C_q arom.), 128.5 (d; 2C, CH arom.), 128.6 (t; 1C, CH₂ olef.), 134.8 (s; 1C, C_q olef.), 160.9 (s; 1C, C_q arom.), 164.8 (s; 1C, CO).

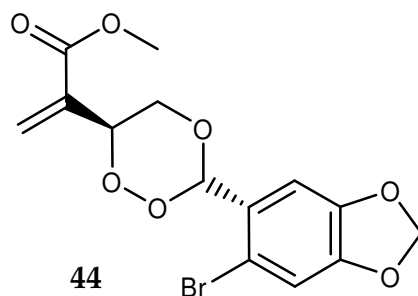
MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 280 (M⁺, 2), 248 (M⁺-32, 10), 136 (C₈H₈O₂⁺, 97), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 112 (C₆H₈O₂⁺, 5), 107 (C₇H₇O⁺, 10), 77 (C₆H₅⁺, 20).

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2953, 2833, 1716 (CO), 1612, 1514, 1438, 1361, 1303, 1249, 1158, 1103, 1058, 1030, 981, 823, 701, 679.

2-((3RS,6RS)-3-(5-Brombenzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäuremethylester
(44) (LOH2-315)



0.29 g (2.00 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.41 g (2.00 mmol) 6-Brompiperonal in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Zur Reduzierung des Aldehydgehalts wurde das Rohprodukt anschließend gemäß **AAV9** behandelt. Die Reinigung mittels präparativer Dickschichtchromatographie (TLC, SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.23$) lieferte 0.046 g (7 %) des Produktes in Form eines gelblichen Öles, welches beim Stehenlassen in Form von farblosen Prismen kristallisierte. Mit den erhaltenen Kristallen konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

Smp.: 110-112 °C

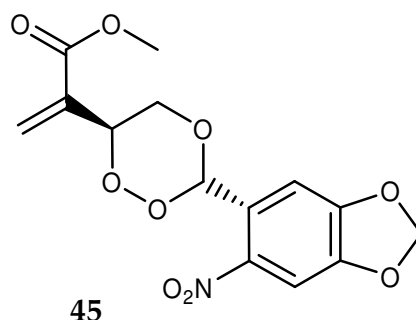
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.77$ (m; 1H, CH_2), 3.79 (s; 3H, CH_3), 4.36 (dd; 1H, CH_2) 5.39 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz; 1H, CH), 5.87 (s; 1H, CH olef.), 5.98 (d; 2H, CH_2), 6.37 (s; 1H, CH), 6.44 (s; 1H, CH olef.), 6.98 (s; 1H, CH arom.), 7.12 (s; 1H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.3$ (q; 1C, CH_3), 70.2 (t; 1C, CH_2), 76.8 (d; 1C, CH), 101.2 (t; 1C, CH_2), 103.2 (d; 1C, CH), 108.6 (d; 1C, CH arom.), 112.6 (d; 1CH arom.), 114.5 (s; 1C, C_q arom.), 126.2 (s; 1C, C_q arom.), 128.8 (t; 1C, CH_2 olef.), 134.4 (q; 1C, C_q olef.), 147.4 (q; 1C, C_q arom.), 149.7 (q; 1C, C_q arom.), 164.7 (s; 1C, CO).

2-((3RS,6RS)-3-(5-Nitrobenzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäuremethylester
(45) (LOH2-317)



0.300 g (2.00 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.37 g (2.00 mmol) 6-Nitropiperonal in Gegenwart katalytischer Mengen (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.24$) lieferte 0.051 g (8 %) des Produktes als gelbes Öl, das beim Stehenlassen in Form von gelben Prismen kristallisierte.

Smp.: 118-120 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.78$ (m; 1H, CH_2), 3.80 (s; 3H, CH_3), 4.35 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz; 1H, CH_2), 5.41 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz; 1H, CH), 5.91 (s; 1H, CH olef.), 6.23 (s; 2H, CH_2), 6.43 (s; 1H, CH olef.), 6.78 (s; 1H, CH), 7.26 (s; 1H, CH arom.), 7.45 (s; 1H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.4$ (q; 1C, CH_3), 70.4 (t; 1C, CH_2), 77.1 (d; 1C, CH), 99.4 (d; 1C, CH), 103.3 (t; 1C, CH_2), 105.6 (d; 1C, CH arom.), 107.8 (d; 1C, CH arom.), 124.7 (s; 1C, C_q arom.), 129.0 (t; 1C, CH_2 olef.), 134.3 (s; 1C, C_q olef.), 142.8 (s; 1C, C_q arom.), 148.9 (s; 1C, C_q arom.), 151.8 (s; 1C, C_q arom.), 164.7 (s; 1C $_q$, CO).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 339 (M^+ , 2), 307 ($\text{M}^+ - 32$, 10), 195 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_5^+$, 20), 165 (42), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 52).

Elementaranalyse (C₁₄ H₁₃ N O₉, M = 339.3 g/mol):

Berechnet: C 49.56 % H 3.86 % N 4.31 %

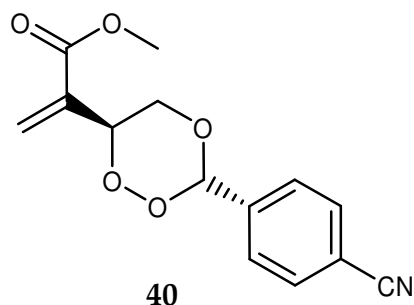
Gefunden: C 49.42 % H 3.94 % N 4.01 %

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2946, 2914, 1716 (CO), 1526, 1505, 1486, 1431, 1396, 1333, 1267, 1194, 1157, 1104, 1061, 1033, 979, 924, 883, 816, 757, 727.

(3RS,6RS)-2-(3-(4-Cyanophenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (40)

(LOH2-258)



0.355 g (2.2 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.288 g (2.2 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) BF₃·Et₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und Abtrennung des überschüssigen Aldehyds nach **AAV9** wurden 0.23 g (38 %) des Produktes als fast farbloses Öl erhalten, welches beim Stehenlassen in Form von farblosen Prismen kristallisierte. Mit den erhaltenen Kristallen wurde eine Röntgenstrukturbestimmung durchgeführt.

Smp.: 70-75 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.77 (m; 1H, CH₂), 3.79 (s; 3H, CH₃), 4.38 (m; 1H, CH₂), 5.40 (s, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz; 1H, CH), 5.84 (s; 1H, CH olef.), 6.17 (s; 1H, CH), 6.45 (s; 1H, CH olef.), 7.58-7.68 (m; 4H, CH arom.).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

52.4 (q; 1C, CH_3), 70.0 (t; 1C, CH_2), 77.2 (d; 1C, CH), 102.7 (d; 1C, CH), 113.8 (s; 1C, C_q arom.), 118.2 (s; 1C, CN), 127.8 (d, 2C, CH arom.), 128.9 (t; 1C, CH_2 olef.), 132.2 (d; 2C, CH arom.), 134.4 (s; 1C, C_q olef.), 138.3 (s; 1C, C_q arom.), 164.7 (s; 1C, C_q).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 275 (M^+ , nicht beobachtet, 243 ($\text{M}^+ - 32$, 3), 131 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}^+$, 13), 130 ($\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}^+$, 80), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 100).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2993, 2954, 2900, 2853, 2229 (CN), 1715 (CO), 1628, 1437, 1360, 1267, 1194, 1157, 1103, 1058, 985, 824, 678.

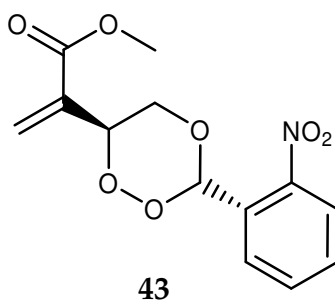
Elementaranalyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$, $M = 275.3$ g/mol):

Berechnet: C 61.09 % H 4.76 % N 5.09 %

Gefunden: C 58.96 % H 4.19 % N 4.09 %

(3*RS*,6*RS*)-2-(3-(2-Nitrophenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (43)

(LOHP-010c)



0.465 g (2.87 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.434 g (2.87 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß AAV8 und chromatographischer Reinigung (SiO_2 , EE/Cyclohexan 1:4, $R_f = 0.38$) wurden 0.072 g (9 %) des Produktes als hochviskoses, gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

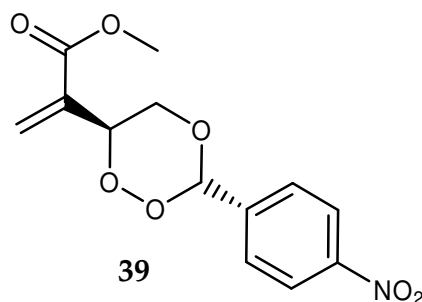
$\delta = 3.79$ (s; 3H, CH_3), 3.84 (dd; 1H, CH_2), 4.38 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz; 1H, CH_2), 5.40 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz; 1H, CH), 5.87 (s; 1H, CH olef.), 6.45 (s; 1H, CH olef.), 6.79 (s; 1H, CH), 7.55 (m; 1H, CH arom.), 7.65 (s; 1H, CH arom.), 7.85 (s; 1H, CH arom.), 7.93 (s; 1H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.3$ (q; 1C, CH_3), 70.3 (t; 1C, CH_2), 77.2 (d; 1C, CH), 99.5 (d; 1C, CH), 124.5 (d; 1C, CH arom.), 127.9 (s; 1C, C_q arom.), 128.6 (d; 1C, CH arom.), 129.0 (t; 1C, CH_2 olef.), 130.7 (d; 1C, CH arom.), 133.2 (d; 1C, CH arom.), 134.3 (s; 1C, C_q olef.), 164.7 (s; 1C, C_q).

(3RS,6RS)-2-(3-(4-Nitrophenyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (39)

(LOH2-232)



0.355 g (2.2 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mit 0.334 g (2.2 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und Abtrennung des überschüssigen Aldehyds nach **AAV9** lieferte 0.2 g (31 %) des Produktes zunächst als gelbliches Öl, welches beim Stehenlassen kristallisierte.

Smp.: 92-94 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.77$ (m; 1H, CH_2), 3.79 (s; 3H, CH_3), 4.38 (m; 1H, CH_2), 5.41 (d, $J = 9.9$ Hz; 1H, CH), 5.85 (s; 1H, CH olef.), 6.22 (s; 1H, CH), 6.45 (s; 1H, CH olef.), 7.66 (m; 2H, CH arom.), 8.22 (m; 2H, CH arom.).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

52.4 (q; 1C, CH_3), 70.1 (t; 1C, CH_2), 77.2 (d; 1C, CH), 102.6 (d; 1C, CH), 123.6 (d; 2C, CH arom.), 128.2 (d, 2C, CH arom.), 129.0 (t; 1C, CH_2 olef.), 134.4 (s; 1C, C_q olef.), 140.0 (s; 1C, C_q arom.), 148.8 (s; 1C, C_q arom.), 164.7 (s; 1C, C_q).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 295 (M^+ , nicht beobachtet, 263 (M^+-32 , 5), 151 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3^+$, 15), 150 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3^+$, 50), 112 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$, 100).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2953, 2860, 1715 (CO), 1626, 1608, 1522, 1438, 1347, 1269, 1196, 1157, 1106, 1060, 985, 854, 813, 747, 720, 694.

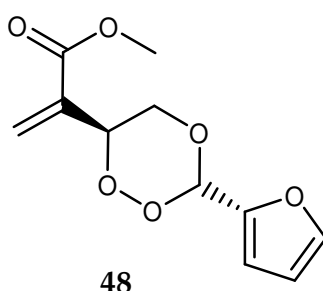
Elementaranalyse ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_7$, $M = 295.2$ g/mol):

Berechnet: C 52.88 % H 4.44 % N 4.74 %

Gefunden: C 52.22 % H 4.69 % N 3.81 %

(3RS,6RS)-2-(3-(1-Furanyl)-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäuremethylester (48)

(LOH2-181)



0.433 g (2.673 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8** wurden mit 0.257 g (2.673 mmol) 2-Furaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** bzw. **AAV9** und anschließende

säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, EE/Petrolether 1:10, R_f = 0.2) lieferte 0.069 g (10 %) des Produktes als schwach gelblich gefärbtes, viskoses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.75 (m; 1H, CH₂), 3.78 (dd; 3H, CH₃), 4.34 (m; 1H, CH₂), 5.39 (ddd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 1.8, J₃ = 0.2 Hz; 1H, CH), 5.82 (s; 1H, CH olef.), 6.20 (s; 1H, CH), 6.38 (m; 1H, CH arom.), 6.43 (s; 1H, CH olef.), 6.56 (m; 1H, CH arom.), 7.42 (m; 1H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.2 (q; 1C, CH₃), 70.1 (t; 1C, CH₂), 76.9 (d; 1C, CH), 98.3 (d; 1C, CH), 110.4 (d; 1C, CH arom.), 110.5 (d; 1C, CH arom.), 128.7 (t; 1C, CH₂ olef.), 134.4 (s; 1C, C_q), 143.5 (d; 1C, CH arom.), 146.7 (s; 1C, C_q arom.), 164.6 (s; 1C, CO).

MS (positive ESI):

m/z (%) = 263 ([M+Na]⁺, 19).

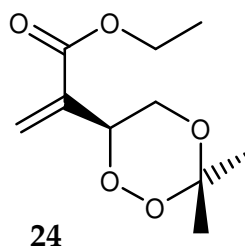
IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2952, 2880, 1716, 1630, 1500, 1436, 1353, 1271, 1190, 1152, 1106, 1058, 979, 816, 748, 680.

7.5.2 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäureethylester

(6*RS*)-2-(3,3-Dimethyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäureethylester (24)

(LOHP-023)



0.3 g (1.70 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8a** wurden mit 10 eq. (ca. 10 ml) Aceton in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Es wurden 0.25 g (65 %) eines gelblichen Öles erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

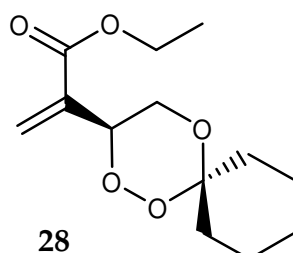
$\delta = 1.24$ (t, $J = 7.3$ Hz; 3H, CH_3), 1.36 (s; 3H, CH_3), 1.57 (s; 3H, CH_3), 3.74 (s; 1H, CH_3), 3.77 (dd, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz; 1H, CH_2), 3.92 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz; 1H, CH_2), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz; 2H, CH_2), 5.09 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz; 1H, CH), 5.82 (s; 1H, CH olef.), 6.37 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 14.0$ (q; 1C, CH_3), 20.2 (q; 1C, CH_3), 24.8 (q; 1C, CH_3), 61.1 (t; 1C, CH_2), 63.4 (t; 1C, CH_2), 76.7 (d; 1C, CH), 102.5 (s; 1C, C_q), 128.0 (d; 1C, CH olef.), 135.7 (s; 1C, C_q olef.), 164.5 (s; 1C, CO).

(3*RS*)-2-(1,2,5-Trioxa-spiro[5.5]undec-3-yl)-acrylsäureethylester (28)

(LOHP-022)



0.3 g (1.70 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **8a** wurden mit 10 eq. (ca. 10 ml) Cyclohexanon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach **AAV8**. Es wurden 0.29 g (65 %) eines gelblichen Öles erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.25$ (t; 3H, CH_3), 1.38 (m; 2H, CH_2), 1.53 (m; 4H, CH_2), 1.59 (m; 2H, CH_2), 1.90 (m; 1H, CH_2), 2.05 (m; 1H, CH_2), 3.82 (m; 1H, CH_2), 3.88 (m; 1H, CH_2), 4.18 (q; 2H, CH_2), 5.11 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 5.81 (s; 1H, CH olef.), 6.36 (s; 1H, CH olef.).

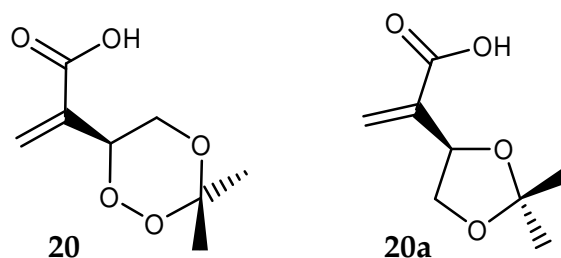
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 14.0$ (q; 1C, CH_3), 22.1 (t; 1C, CH_2), 22.2 (t; 1C, CH_2), 25.4 (t; 1C, CH_2), 29.1 (t; 1C, CH_2), 34.0 (t; 1C, CH_2), 61.1 (t; 1C, CH_2), 62.7 (t; 1C, CH_2), 76.8 (d; 1C, CH), 102.7 (s; 1C, C_q), 128.1 (d; 1C, CH olef.), 135.8 (s; 1C, C_q olef.), 164.5 (s; 1C, CO).

7.5.3 Aus 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäure

(6RS)-2-(3,3-Dimethyl-[1,2,4]trioxan-6-yl)-acrylsäure (**20**) und (4RS)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure (**20a**)

(LOH2-355)



0.7 g (4.73 mmol) Hydroxyhydroperoxid **9** wurden mit ca. 40 ml Aceton versetzt und mit Hilfe von p-TosOH (50 mg) als Katalysator umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** (jedoch nur mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt) und chromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.14$) lieferte 0.1 g einer Mischung aus dem Trioxan **20** und dem Acetal **20a** im Verhältnis 35 : 65 als farblosen, feinkristallinen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, Trioxan):

$\delta = 1.40$ (s; 3H, CH_3), 1.59 (s; 3H, CH_3), 3.78-3.84 (m; 1H, CH_2), 3.96-4.00 (m; 1H, CH_2), 5.12 (d, $J_1 = 9.4$ Hz; 1H, CH), 5.99 (s; 1H, CH olef.), 6.53 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, Trioxan):

$\delta = 24.7$ (q; 1C, CH_3), 20.3 (q; 1C, CH_3), 63.2 (t; 1C, CH_2), 76.4 (d; 1C, CH), 102.7 (s; 1C, C_q), 130.5 (d; 1C, CH olef.), 135.1 (s; 1C, C_q olef.), 169.6 (s; 1C, CO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, Acetal):

$\delta = 1.41$ (s; 3H, CH_3), 1.43 (s; 3H, CH_3), 3.59-3.64 (m; 1H, CH_2), 4.32-4.37 (m; 1H, CH_2), 4.84 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz $J_2 = 8.3$ Hz; 1H, CH), 5.14 (s; 1H, CH olef.), 6.41 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, Acetal):

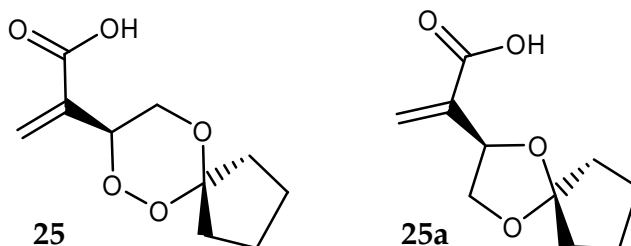
$\delta = 25.4$ (q; 1C, CH_3), 26.2 (q; 1C, CH_3), 70.0 (t; 1C, CH_2), 73.7 (d; 1C, CH), 109.6 (s; 1C, C_q), 127.0 (d; 1C, CH olef.), 138.7 (s; 1C, C_q olef.), 170.7 (s; 1C, CO).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 188 (M^+ ; nicht beobachtet), 156 ($\text{M}^+ - 32$; 5), 98 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2^+$; 100).

(8RS)-2-(6,7,10-Trioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acrylsäure (25) und (2RS)-2-(1,4-Dioxa-spiro[4.4]non-2-yl)-acrylsäure (25a)

(LOH2-071)



0.7 g (4.73 mmol) Hydroxyhydroperoxid **9** wurden mit 10 eq. Cyclopentanon in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-TosOH (50 mg) umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** (jedoch nur mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt) und anschließende chromatographische Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10) lieferte 0.067 g (4 %) des Produktes **25** im Gemisch mit dem entsprechenden Acetal **25a**.

$^1\text{H-NMR}$ (Verbindung **49**; CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.67$ - 2.39 (m; 7H, CH_2), 2.37 (m; 1H, CH_2), 3.70 (m; 1H, CH_2), 4.01 (m; 1H, CH_2), 5.16 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz; 1H, CH), 5.95 (s; 1H, CH olef.), 6.51 (s; 1H, CH olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Verbindung **49**; CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 23.4$ (t; 1C, CH_2), 24.5 (t; 1C, CH_2), 32.9 (t; 1C, CH_2), 36.4 (t; 1C, CH_2), 65.0 (t; 1C, CH_2), 76.3 (d; 1C, CH), 114.7 (s; 1C, C_q), 130.5 (d; 1C, CH olef.), 134.9 (s; 1C, C_q olef.), 169.3 (s; 1C, CO).

¹H-NMR (Verbindung **49a**; CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.67-2.39 (m; 7H, CH₂), 2.38 (m; 1H, CH₂), 3.56-3.61 (m; 1H, CH₂), 4.23-4.28 (m; 1H, CH₂), 4.77 (m; 1H, CH), 6.10 (s; 1H, CH olef.), 6.39 (s; 1H, CH olef.).

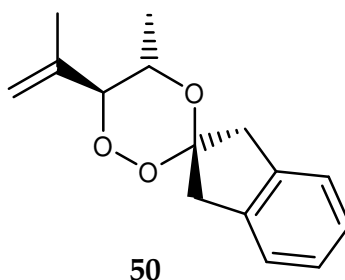
¹³C-NMR (Verbindung **49a**; CDCl₃, 75 MHz):

δ = 23.3 (t; 1C, CH₂), 23.5 (t; 1C, CH₂), 35.9 (t; 1C, CH₂), 36.3 (t; 1C, CH₂), 69.9 (t; 1C, CH₂), 73.4 (d; 1C, CH), 119.5 (s; 1C, C_q), 127.0 (d; 1C, CH olef.), 138.7 (s; 1C, C_q olef.), 170.5 (s; 1C, CO).

7.5.4 Aus rac-4-Methyl-3-penten-2-ol

(5*RS*,6*RS*)-5-Isopropenyl-6-methyl-spiro[1,2,5-trioxacyclohexan-3,2'-indan] (50)

(LOH2-445)



0.228 g (1.725 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.228 g (1.725 mmol) 2-Indanon in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende Reinigung mit Hilfe der präparativen Dickschichtchromatographie (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.67$) lieferte 0.079 g (19 %) des Produktes in Form eines fast farblosen Öles, welches zu einem blassgelbem Feststoff erstarrte. Eine Probe der Substanz wurde bei 54 °C aufgeschmolzen, von den aus der Schmelze erhalten Kristallen (dünne, farblose Plättchen) konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

Smp.: 50-51 °C **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.15$ (d, $J = 6.4$ Hz; 3H, CH_3), 1.78 (s; 3H, CH_3), 3.10 (d; 1H, CH_2), 3.23 (d; 1H, CH_2), 3.36 (d; 1H, CH_2), 3.85 (d; 1H, CH_2), 4.07 (m; 1H, CH), 4.37 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, CH), 5.09 (m; 2H, CH_2 olef.), 7.14 (m; 4H, CH arom.).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 16.5$ (q; 1C, CH_3), 19.5 (q; 1C, CH_3), 39.7 (t; 1C, CH_2), 44.0 (t; 1C, CH_2), 68.4 (d; 1C, CH), 88.5 (d; 1C, CH) 113.1 (s; 1C, C_q), 117.9 (t; 1C, CH_2 olef.), 124.3 (d; 1H, CH arom.), 126.5 (d; 1H, CH arom.), 126.7 (d; 1H, CH arom.), 138.2 (s; 1C, C_q arom.), 138.7 (s; 1C, C_q olef.), 139.5 (s; 1C, C_q arom.).

MS (EI, 70 eV):

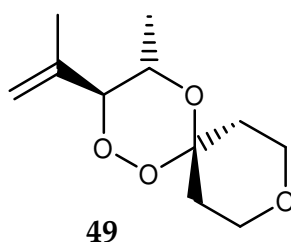
m/z (%) = 246 (M^+ , 15), 132 ($C_9H_8O^+$, 33), 104 ($C_8H_8^+$, 100), 82 ($C_6H_{10}^+$, 20), 78 ($C_6H_6^+$, 20), 67 ($C_5H_7^+$, 7).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2973, 2912, 1646, 1485, 1460, 1420, 1377, 1328, 1282, 1234, 1123, 1095, 1033, 1001, 913, 859, 741, 720.

(3*RS*,4*RS*)-3-Isopropenyl-4-methyl-1,2,5,9-tetroxa-spiro[5.5]undecan (49)

(LOH2-432b)



0.4 g (3.027 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.303 g (3.027 mmol) Tetrahydro-4H-pyran-4-on in Gegenwart einer katalytischen Menge (50 mg) p-TosOH umgesetzt. Die Aufarbeitung gemäß **AAV8** und anschließende chromatographische Reinigung mittels TLC (SiO_2 , EE/Cyclohexan 1:10, $R_f = 0.36$) lieferte 0.075 g (12 %) des Produktes als hochviskoses, gelbes Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ = 1.06 (d, $J = 5.6$ Hz; 3H, CH_3), 1.15-1.32 (m; 3H, CH_2), 1.71 (s; 3H, CH_3), 2.00-2.11 (m; 1H, CH_2), 3.60-3.74 (m; 4H, CH_2), 4.07 (m; 1H, CH), 4.20 (d, $J = 9.4$ Hz; 1H, CH), 5.03 (m; 2H, CH_2 olef.).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz):

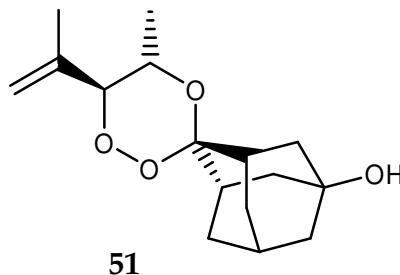
δ = 16.7 (q; 1C, CH_3), 19.6 (q; 1C, CH_3), 30.8 (t; 1C, CH_2), 35.5 (t; 1C, CH_2), 64.1 (t; 1C, CH_2), 64.6 (t; 1C, CH_2), 65.9 (d; 1C, CH), 88.8 (d; 1C, CH) 100.3 (s; 1C, C_q), 117.9 (t; 1C, CH_2 olef.), 138.8 (s; 1C, C_q olef.).

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2969, 2933, 2866, 1650, 1452, 1376, 1354, 1302, 1270, 1228, 1099, 1005, 913, 841, 668.

(5*RS*,6*RS*)-6-Isopropenyl-5-methyl-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan-3,2'-5-hydroxyadamantan]

(51) (LOH2-316)



0.34 g (0.54 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.18 g (0.54 mmol) 5-Hydroxy-2-adamantanon in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-TosOH (50 mg) umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und anschließender chromatographischer Reinigung mittels TLC (SiO₂, EE/Petroether 1:10) wurden 0.022 g (14 %) des Produktes in Form eines fast farblosen, hochviskosen Öles erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.10 (d; 3H, CH₃), 1.46-2.20 (m; 13H, CH u. CH₂), 1.74 (s; 3H, CH₃), 3.07 (s; 1H, CH), 4.06 (m; 1H, CH), 4.21 (d; 1H, CH), 5.06 (s; 2H, CH₂ olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 16.9 (q; 1C, CH₃), 19.8 (q; 1C, CH₃), 29.6-47.0 (d u. t; 8C, CH u. CH₂), 65.2 (d; 1C, CH), 67.9 (s; 1C, C_q), 88.7 (d; 1C, CH), 103.8 (d; 1C, CH), 117.9 (t; 1C, CH₂ olef.), 139.0 (s; 1C, C_q).

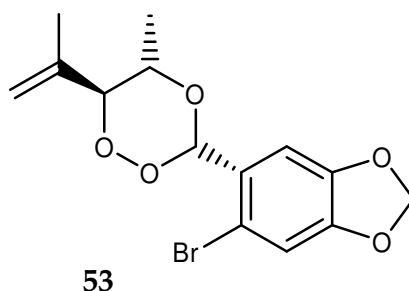
MS (positive ESI):

m/z (%) = 303 ([M+Na]⁺, 80), 319 ([M+K]⁺, 100).

HRMS (ESI):

m/z = 303.1560 u \pm 0.0015 u ([M+Na]⁺); M(ber.) = 303.1573 u

5-Brom-6-((3RS,5RS,6RS)-5-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-3-yl)benzo[d][1,3]dioxol (53) (LOH2-397)



0.145 g (1.10 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.250 g (1.10 mmol) 6-Brompiperonal in Gegenwart einer katalytischen Menge (50 mg) p-TosOH umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende chromatographische Reinigung mit Hilfe von TLC (SiO₂, EE/Cyclohexan 1:10, R_f = 0.48) lieferte 0.057 g (15 %) des reinen Produktes als gelbliches, hochviskoses Öl.

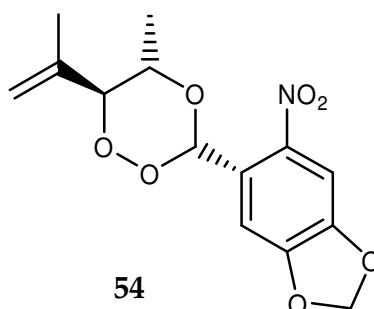
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.24 (d; 3H, CH₃), 1.78 (s; 3H, CH₃), 4.06 (m; 1H, CH), 4.43 (d; 1H, CH), 5.11 (s; 1H, CH₂ olef.), 5.14 (s; 1H, CH₂ olef.), 5.96 (s; 2H, CH₂), 6.42 (s; 1H, CH), 6.97 (s; 1H, CH arom.), 7.10 (s; 1H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 16.4 (q; 1C, CH₃), 19.8 (q; 1C, CH₃), 74.0 (d; 1C, CH), 88.8 (d; 1C, CH), 102.0 (t; 1C, CH₂), 103.1 (d; 1C, CH), 108.7 (d; 1C, CH arom.), 112.7 (d; 1C, CH arom.), 114.4 (s; 1C, C_q arom.), 118.4 (t; 1C, CH₂ olef.), 126.9 (s; 1C, C_q arom.), 138.5 (s; 1C, C_q olef.), 147.4 (s; 1C, C_q arom.), 149.5 (s; 1C, C_q arom.).

5-((3RS,5RS,6RS)-5-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-3-yl)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (54) (LOH2-404)



0.325 g (2.46 mmol) Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.48 g (2.46 mmol) 6-Nitropiperonal in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.24$) wurden 0.062 g (8 %) des Produktes als gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

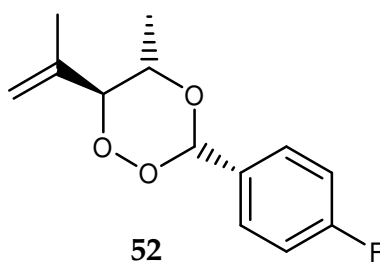
$\delta = 1.25$ (m; 3H, CH_3), 1.79 (s; 3H, CH_3), 4.11 (m; 1H, CH), 4.45 (d; 1H, CH), 5.14 (m; 2H, CH_2 olef.), 6.13 (s; 2H, CH_2), 6.82 (s; 1H, CH), 7.32 (s; 1H, CH arom.), 7.52 (s; 1H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 17.7$ (q; 1C, CH_3), 19.6 (q; 1C, CH_3), 74.1 (d; 1C, CH), 89.0 (d; 1C, CH), 99.1 (d; 1C, CH), 103.2 (t; 1C, CH_2), 105.4 (d; 1C, CH arom.), 107.6 (d; 1C, CH arom.), 118.6 (t; 1C, CH_2 olef.), 125.2 (s; 1C, C_q arom.), 128.1 (s; 1C, C_q arom.), 138.3 (s; 1C, C_q olef.), 148.7 (s; 1C, C_q arom.), 151.6 (s; 1C, C_q arom.).

(3*RS*,5*RS*,6*RS*)-3-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-6-isopropenyl-1,2,4-trioxan (**52**)

(LOH2-414)



0.20 g (1.53 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.19 g (1.53 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.2 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und Abtrennung des überschüssigen Aldehyds nach **AAV9** lieferte 0.1 g (28 %) des Produktes als farblose ölige Flüssigkeit, welche beim Stehenlassen zu einem Feststoff erstarrte. Die Umkristallisation aus der Schmelze lieferte Kristalle zur Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse.

Smp.: 36-38 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.25$ (d, $J = 6.4$ Hz; 3H, CH_3), 1,78 (s; 3H, CH_3), 4.04 (m; 1H, CH), 4.45 (d, $J = 9.4$ Hz; 1H, CH), 5.12 (m; 2H, CH_2 olef.), 6.18 (s; 1H, CH), 7.05 (m; 2H, CH arom.), 7.48 (m; 2H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 16.4$ (q; 1C, CH_3), 19.7 (q; 1C, CH_3), 73.9 (d; 1C, CH), 88.8 (d; 1C, CH), 103.4 (d; 1C, CH), 115.2 (d; 1C, CH arom.), 115.5 (d; 1C, CH arom.) 118.4 (t; 1C, CH_2 olef.), 129.0 (d; 1C, CH arom.), 129.1 (d; 1C, CH arom.), 138.6 (s; 1C, C_q olef.), 161.9 (s; 1C, C_q arom.), 165.2 (s; 1C, C_q arom.).

MS (EI, 70 eV):

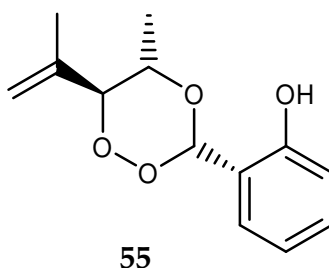
m/z (%) = 238 (M^+ , 4), 124 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{FO}^+$, 15), 123 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}^+$, 100), 95 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^+$, 40).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2979, 2886, 1604, 1557, 1511, 1454, 1373, 1329, 1293, 1223, 1155, 1130, 1065, 990, 919, 825, 793, 676, 668.

(3RS,5RS,6RS)-3-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-6-isopropenyl-1,2,4-trioxan (55)

(LOH2-418)



0.319 g (1.969 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.240 g (1.965 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd (Salicylaldehyd) in Gegenwart einer katalytischen Menge (50 mg) *p*-TosOH umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und chromatographischer Reinigung (SiO_2 , EE/Petrolether 1:10, $R_f = 0.56$) wurden 0.217 g (47 %) des Produktes als gelbliche, ölige Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.31$ (d, $J = 6.1$ Hz; 3H, CH_3), 1,80 (s; 3H, CH_3), 4.12 (m; 1H, CH), 4.54 (d, $J = 9.4$ Hz; 1H, CH), 5.17 (s; 2H, CH_2 olef.), 6.36 (s; 1H, CH), 6.89 (m; 2H, CH arom.), 7.25 (m; 2H, CH arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 16.3$ (q; 1C, CH_3), 19.6 (q; 1C, CH_3), 74.5 (d; 1C, CH), 88.8 (d; 1C, CH), 105.2 (d; 1C, CH), 117.2 (d; 1C, CH arom.), 117.8 (s; 1C, C_q arom.), 118.8 (t; 1C, CH_2 olef.), 119.9 (d; 1C, CH arom.), 129.2 (d; 1C, CH arom.), 131.5 (d; 1C, CH arom.), 138.1 (s; 1C, C_q olef.), 155.7 (s; 1C, C_q arom.).

MS (positive ESI):

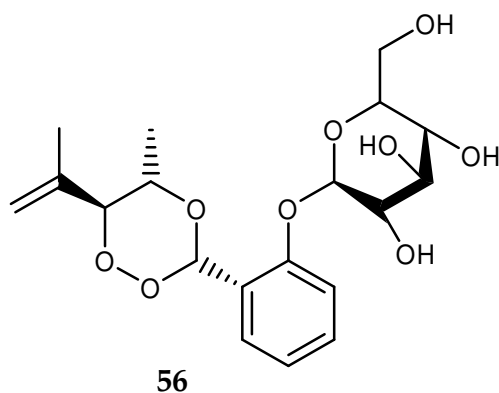
m/z (%) = 259 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 40), 275 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 30).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2978, 2906, 1643, 1616, 1586, 1490, 1455, 1375, 1299, 1247, 1150, 1057, 1027, 984, 918, 753, 679.

(2R,3S,4S,5S)-2-(2-((3R,5R,6R)-5-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-3-yl)phenoxy)-tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-3,4,5-triol (56)

(LOH2-321)



0.419 g (3.170 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **12** wurden mit 0.9 g (3.170 mmol) 2-((2R,3S,4S,5S)-tetrahydro-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2-yl-oxy)-benzaldehyd (Helicen) umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und

chromatographischer Reinigung (TLC-Platten; SiO₂, Methanol/Chloroform 1:10) wurden 0.018 g (1 %) des Produktes als schwach gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

1.26 (d, $J = 6.1$ Hz; 3H, CH₃), 1.41 (s; 1H, OH), 1.42 (s; 1H, OH), 1.42 (s; 1H, OH), 1.43 (s; 1H, OH), 3.48 (m; 1H, CH), 3.65 (m; 1H, CH), 3.82 (m; 1H, CH), 4.11 (m; 1H, CH), 4.26 (m; 1H, CH), 4.50 (d, $J = 8.3$ Hz; 1H, CH), 4.80 (m; 1H, CH), 4.89 (m; 1H, CH), 5.18 (m; 2H, CH₂ olef.), 6.55 (s; 1H, CH), 7.14 (m; 2H, CH arom.), 7.38 (m; 1H, CH arom.), 7.60 (m; 1H, CH arom.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

$\delta = 16.4$ (q; 1C, CH₃), 19.8 (q; 1C, CH₃), 66.8 (d; 1C, CH), 68.1 (t; 1C, CH₂), 72.9 (d; 1C, CH), 74.0 (d; 1C, CH), 74.4 (d; 1C, CH), 79.5 (d; 1C, CH), 89.0 (d; 1C, CH), 100.0 (d; 1C, CH), 103.2 (d; 1C, CH), 116.0 (d; 1C, CH arom.), 116.7 (s; 1C, C_q arom.), 118.7 (t; 1C, CH₂ olef.), 123.4 (d; 1H, CH arom.), 127.7 (d; 1C, CH arom.), 131.2 (d; 1C, CH arom.), 138.3 (s; 1C, C_q olef.), 155.9 (s; 1C, C_q arom.).

¹H-NMR (Zusätzliche Signale des 2. Diastereomers; CDCl₃, 300 MHz):

1.31 (d, $J = 6.4$ Hz; 3H, CH₃), 1.74 (s; 3H, CH₃), 4.50 (d, $J = 9.1$ Hz; 1H, CH), 6.56 (s; 1H, CH).

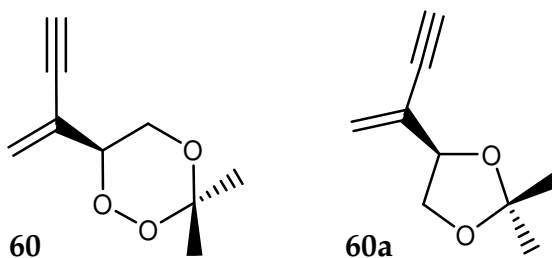
¹³C-NMR (Zusätzliche Signale des 2. Diastereomers; CDCl₃, 75 MHz):

$\delta = 73.1$ (d; 1C, CH), 74.2 (d; 1C, CH), 74.8 (d; 1C, CH), 100.3 (d; 1C, CH), 103.7 (d; 1C, CH), 117.1 (d; 1C, CH arom.), 118.8 (t; 1C, CH₂ olef.), 123.6 (d; 1H, CH arom.), 127.9 (d; 1C, CH arom.), 131.6 (d; 1C, CH arom.), 138.4 (s; 1C, C_q olef.).

7.5.5 Aus trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol

(6RS)-6-(But-1-en-3-yn-2-yl)-3,3-dimethyl-1,2,4-trioxan (**60**) und (4RS)-4-(But-1-en-3-yn-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**60a**)

(LOH2-030d)



0.7 g (5.46 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **15** wurden mit 10 eq. Aceton in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende Reinigung mit präparativer Dickschichtchromatographie (TLC-Platte, SiO_2 , Essigester/Petrolether 1:10) lieferte 0.376 g (41 %) einer Mischung aus dem Trioxan **60** und dem Acetal **60a**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Trioxan **60**):

$\delta = 1.31$ (s; 3H, CH_3), 1.56 (s; 3H, CH_3), 2.98 (s; 1H, CH), 3.78 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz; 1H, CH), 3.97 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz; 1H, CH), 4.68 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 3.1$; 1H, CH), 5.59 (s; 1H, CH_2 olef.), 5.64 (s; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz; Trioxan **60**):

$\delta = 19.7$ (q; 1C, CH_3), 24.5 (q; 1C, CH_3), 61.4 (t; 1C, CH_2), 79.2 (d; 1C, CH), 79.3 (s; 1C, C_q), 79.7 (d; 1C, CH), 101.9 (s; 1C, C_q), 124.9 (s; 1C, C_q olef.), 126.9 (d; 1C, CH olef.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Acetal **60a**):

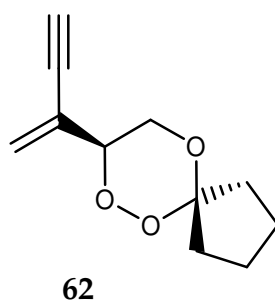
$\delta = 1.31$ (s; 3H, CH_3), 1.36 (s; 3H, CH_3), 2.91 (s; 1H, CH), 4.01 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz; 2H, CH_2), 4.45 (dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 6.7$; 1H, CH), 5.51 (s; 1H, CH_2 olef.), 5.61 (s; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz; Acetal **60a**):

$\delta = 25.7$ (q; 1C, CH_3), 26.1 (q; 1C, CH_3), 68.6 (t; 1C, CH_2), 77.3 (d; 1C, CH), 79.3 (s; 1C, C_q), 79.7 (d; 1C, CH), 110.0 (s; 1C, C_q), 124.8 (s; 1C, C_q olef.), 129.1 (d; 1C, CH olef.).

(8RS)-8-(But-1-en-3-yn-2-yl)-6,7,10-trioxa-spiro[4.5]decan (62)

(LOH2-372)



0.7 g (5.46 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **15** wurden mit 10 eq. Cyclopentanon in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende Reinigung mit präparativer Dickschichtchromatographie (TLC-Platte; SiO_2 , Essigester/Petrolether 1:10) lieferte 0.05 g (5 %) des reinen Produktes als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.64$ - 1.85 (m; 7H, CH_2), 2.40 (m; 1H, CH_2), 2.97 (s; 1H, CH), 3.89 (d, $J = 6.4$ Hz; 2H, CH_2), 4.78 (t, $J = 6.4$ Hz; 1H, CH), 5.60 (s; 1H, CH_2 olef.), 5.67 (s; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

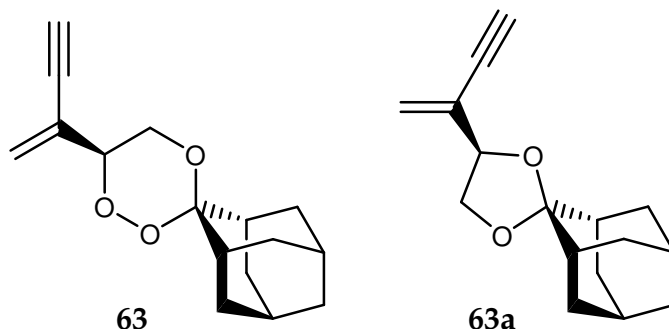
$\delta = 23.3$ (t; 1C, CH_2), 24.6 (t; 1C, CH_2), 32.8 (t; 1C, CH_2), 36.6 (t; 1C, CH_2), 63.8 (t; 1C, CH_2), 79.6 (d; 1C, CH), 79.6 (s; 1C, C_q), 79.7 (d; 1C, CH), 114.5 (s; 1C, C_q), 124.9 (s; 1C, C_q olef.), 126.9 (d; 1C, CH olef.).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) 194 (M^+ , nicht beobachtet), 162 ($\text{M}^+ - 32$, 6), 84 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+$, 11), 78 (C_6H_6^+ , 45).

(6RS)-6-(But-1-en-3-yn-2-yl)-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan-3,2'-adamantan] (**63**) und (4RS)-4-(But-1-en-3-yn-2-yl)-spiro[1,3-dioxacyclopentan-2,2'-adamantan] (**63a**)

(LOH2-075c)



0.7 g (5.46 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **15** wurden mit 1 eq. 2-Adamantanon in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Aufarbeitung nach **AAV8** und anschließende Reinigung mit Hilfe präparativer Dickschichtchromatographie (TLC-Platte; SiO_2 , Essigester/n-Hexan 1:10) lieferte 0.085 g (4 %) einer Mischung aus dem Trioxan **63** und dem Acetal **63a**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Trioxan **63**):

$\delta = 1.54\text{-}1.70$ (m; 11H, CH_2 od. CH), 1.77-2.04 (m; 13H, CH_2 od. CH), 2.83 (s; 1H, CH), 2.97 (s; 1H, CH), 3.79-3.86 (m; 2H, CH_2), 4.00 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz; 1H, CH_2), 4.74 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz; H, CH), 5.62 (s; 1H, CH_2 olef.), 5.68 (s; 1H, CH_2 olef.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz; Trioxan **63**):

$\delta = 27.1$ (d; 2C, CH), 32.9 (t; 1C, CH_2), 33.2 (t; 1C, CH_2), 33.4 (t; 1C, CH_2), 35.7 (d; 1C, CH), 36.7 (d; 1C, CH), 37.1 (t; 1C, CH_2), 60.9 (d; 1C, CH), 79.1 (s; 1C, C_q), 79.6 (d; 1C, CH), 79.7 (d; 1C, CH), 104.7 (s; 1C, C_q), 123.4 (s; 1C, C_q olef.), 127.0 (d; 1C, CH olef.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Acetal **63a**):

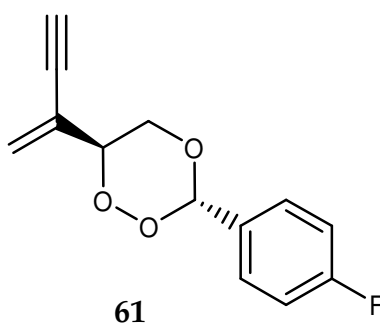
$\delta = 1.54\text{-}1.70$ (m; 11H, CH_2 od. CH), 1.77-2.04 (m; 13H, CH_2 od. CH), 2.83 (s; 1H, CH), 2.91 (s; 1H, CH), 3.79-3.86 (m; 2H, CH_2), 4.15 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz; 1H, CH_2), 4.52 (dd; H, CH), 5.56 (s; 1H, CH_2 olef.), 5.70 (s; 1H, CH_2 olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; Acetal **63a**):

δ = 26.8 (d; 1C, CH), 27.0 (d; 1C, CH), 29.5 (d; 1C, CH), 34.6 (t; 1C, CH₂), 34.7 (t; 1C, CH₂), 34.8 (t; 1C, CH₂), 35.0 (d; 1C, CH), 36.0 (d; 1C, CH), 37.1 (t; 1C, CH₂), 68.4 (d; 1C, CH), 77.2 (d; 1C, CH), 79.1 (s; 1C, C_q), 79.6 (d; 1C, CH), 113.2 (s; 1C, C_q), 125.2 (s; 1C, C_q olef.), 129.8 (d; 1C, CH olef.).

(3*RS*,6*RS*)-6-(But-1-en-3-yn-2-yl)-3-(4-fluorphenyl)-1,2,4-trioxan (**61**)

(LOH2-444)



0.723 g (5.644 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **15** wurden mit 0.7 g (5.644 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in Gegenwart einer katalytischen Menge BF₃·Et₂O umgesetzt. Die Aufarbeitung nach **AAV8** und **AAV9** lieferte 0.359 g (19 %) des Produktes in Form einer gelblichen, öligen Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.03 (s; 1H, CH), 3.97 (m; 1H, CH₂), 4.25 (m; 1H, CH₂), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, CH), 5.63 (s; 1H, CH), 5.70 (s; 1H, CH₂ olef.), 6.01 (s; 1H, CH₂ olef.), 7.02 (m; 2H, CH arom.), 7.45 (m; 2H, CH arom.).

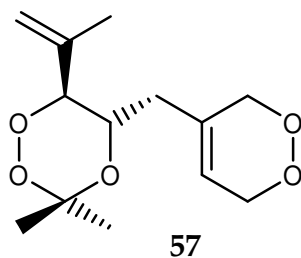
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 68.6 (t; 1C, CH₂), 80.0 (s; 1C, C_q), 80.1 (d; 1C, CH), 103.2 (d; 1C, CH), 115.2 (d; 1C, CH arom.), 115.5 (d; 1C, CH arom.), 124.1 (s; 1C, C_q olef.), 127.6 (d; 1C, CH olef.), 164.7 (s; 1C, C_q arom.), 165.2 (s; 1C, C_q arom.).

7.5.6 Aus (R)-(-)-2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol

(5*RS*,6*RS*)-5-(3,6-Dihydro-[1,2]dioxan-4-yl-methyl)-6-isopropenyl-3,3-dimethyl-1,2,4-trioxan (57)

(LOH2-409)



0.259 g (1.0 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **14** wurden mit einem sehr großen Überschuss Aceton (20 ml), 40 ml Dichlormethan und einer katalytischen Menge Bortrifluorid (0.2 ml) versetzt. Nach Rühren über Nacht, Aufarbeitung nach **AAV 8** und Entfernen des Lösungsmittels sowie des überschüssigen Acetons am Rotationsverdampfer (40 °C/520 mbar) wurden 0.173 g (77 %) des Produktes als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 1.30 (s; 3H, CH₃), 1.59 (s; 3H, CH₃), 1.73 (s; 3H, CH₃), 2.12 (m; 2H, CH₂), 4.04 (ddd, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 4.27 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, CH), 4.51 (m; 4H, CH₂), 5.08 (m; 2H, CH₂ olef.), 5.62 (m; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

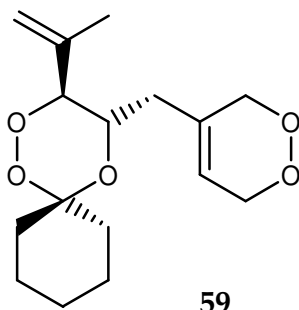
δ = 19.4 (q; 1C, CH₃), 20.4 (q; 1C, CH₃), 25.8 (q; 1C, CH₃), 34.6 (t; 1C, CH₂), 69.3 (d; 1C, CH), 69.8 (t; 1C, CH₂), 73.0 (t; 1C, CH₂), 86.4 (d; 1C, CH), 102.7 (s; 1C, C_q), 118.7 (t; 1C, CH₂ olef.), 120.1 (d; 1C, CH olef.), 132.6 (s; 1C, C_q olef.), 138.7 (s; 1C, C_q olef.).

IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 2986, 2924, 1723, 1433, 1371, 1205, 1163, 1061, 1016, 913, 730.

(5*RS*,6*RS*)-4-(3,6-Dihydro-[1,2]dioxan-4-yl-methyl)-3-isopropenyl-1,2,5-trioxa-spiro[5.5]undecan (59)

(LOH1-055)



0.074 g (0.25 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **14** wurden mit einem großen Überschuß Cyclohexanon (20 eq.) und 40 ml Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Bortrifluorid und Rühren über Nacht wurde der Ansatz nach **AAV8** aufgearbeitet. Nach Entfernen des überschüssigen Cyclohexanons im Ölpumpenvakuum wurden 0.039 g (53 %) des Produktes als zähflüssiges, gelblich gefärbtes Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

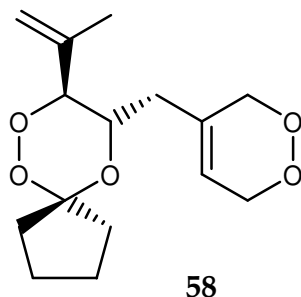
δ = 1.13-1.55 (m; 10H, CH₂), 2.11 (m; 2H, CH₂), 4.03 (ddd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz; 1H, CH), 4.25 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, CH), 4.51 (m; 4H, CH₂), 5.07 (m; 2H, CH₂ olef.), 5.66-5.70 (m; 1H, CH olef.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 19.5 (q; 1C, CH₃), 22.1 (t; 1C, CH₂), 22.3 (t; 1C, CH₂), 25.4 (t; 1C, CH₂), 29.3 (t; 1C, CH₂), 34.7 (t; 1C, CH₂), 34.8 (t; 1C, CH₂), 68.9 (d; 1C, CH), 69.8 (t; 1C, CH₂), 73.1 (t; 1C, CH₂), 86.6 (d; 1C, CH), 103.0 (s; 1C, C_q), 118.6 (t; 1C, CH₂ olef.), 120.1 (d; 1C, CH olef.), 132.8 (s; 1C, C_q olef.), 138.8 (s; 1C, C_q olef.).

(5*RS*,6*RS*)-4-(3,6-Dihydro-[1,2]dioxan-4-yl-methyl)-3-isopropenyl-6,7,10-trioxa-spiro[4.5]decan (58)

(LOH2-017b)



0.152 g (0.593 mmol) des Hydroxyhydroperoxids **14** wurden in Gegenwart einer katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 ml) mit einem Überschuß Cyclopentanon (20 eq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß **AAV8** und Entfernen des überschüssigen Cyclopentanons im Ölpumpenvakuum wurden 0.147 g (88 %) des Produktes als hochviskoses, stark gefärbtes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ = 1.65 (m; 7H, CH_2), 1.72 (s; 3H, CH_3), 2.42 (m; 1H, CH_2), 3.91 (ddd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz; 1H, CH), 4.35 (d, $J = 9.7$ Hz; 1H, CH), 4.52 (m; 4H, CH_2), 5.08 (m; 2H, CH_2 olef.), 5.67 (m; 1H, CH olef.).

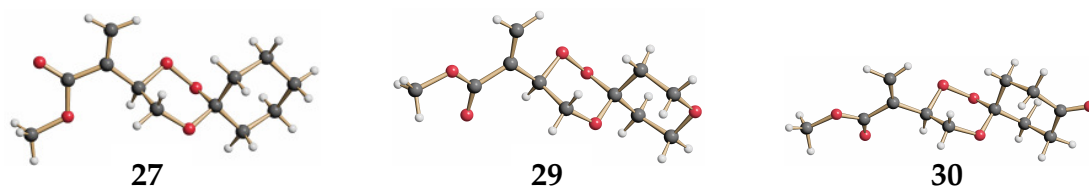
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ = 19.4 (q; 1C, CH_3), 23.0 (t; 1C, CH_2), 24.7 (t; 1C, CH_2), 32.9.3 (t; 1C, CH_2), 34.5 (t; 1C, CH_2), 37.2 (t; 1C, CH_2), 68.9 (d; 1C, CH), 71.2 (t; 1C, CH_2), 73.0 (t; 1C, CH_2), 86.6 (d; 1C, CH), 114.7 (s; 1C, C_q), 118.7 (t; 1C, CH_2 olef.), 120.1 (d; 1C, CH olef.), 132.7 (s; 1C, C_q olef.), 138.6 (s; 1C, C_q olef.).

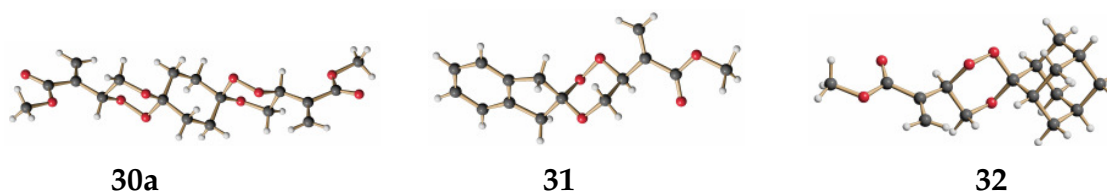
7.6 Synthese der DVB-Protoporphyrin-Polystyrol-Matrix

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Gaseinleitungsmöglichkeit für N₂-Schutzgas wurden jeweils 200 ml, mit verdünnter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 2.3 eingestelltes, destilliertes Wasser vorgelegt. Nach Erhitzen auf 70 °C und zwanzigminütigem Fluten mit Stickstoff wurden schnell nacheinander 10.0 g Styrol, 100 mg Divinylbenzol und 10 mg Protoporphyrin IX zugesetzt. Anschließend wurden unter starkem Rühren 120 mg Kaliumperoxydisulfat in 10 ml Wasser zugegeben. Nach einer Polymerisationszeit von 7 Stunden wurde der Ansatz mit 200 ml Methanol versetzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Rohprodukt wurde abzentrifugiert und so oft mit Methylenchlorid gewaschen, bis die nach der Zentrifugation überstehende Lösung farblos war. Anschließend wurden noch 2-3 Mal mit Essigsäureethylester und schließlich noch einmal mit Methanol gewaschen und jeweils zentrifugiert. Das Produkt wurde im Vakuumexsiccator getrocknet und fiel entweder direkt als feines schwach rosafarbenen Pulvers oder in größeren Stücken an, die mit Hilfe eines Mörsers zerkleinert wurden. Das Polymer wurde mit 46 %iger Ausbeute erhalten.

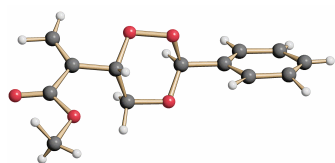
8. Anhang



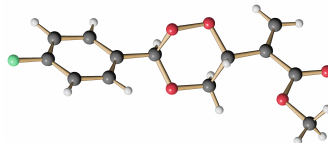
Kristalldaten	27	29	30
Formel	C ₁₂ H ₁₈ O ₅	C ₁₁ H ₁₆ O ₆	C ₁₂ H ₁₆ O ₆
Molmasse [g/mol]	242.26	244.24	256.25
Meßtemperatur [K]	298 (2)	100 (2)	100 (2)
Kristallsystem	monoklin	triklin	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P-1	P2 ₁ /c
<i>a</i> [Å]	20.051 (4)	6.3350 (5)	11.498 (2)
<i>b</i> [Å]	6.1825 (6)	8.8461 (10)	15.974 (3)
<i>c</i> [Å]	10.198 (2)	10.9312 (10)	6.7890 (10)
α [°]	90	103.368 (4)	90
β [°]	99.993 (4)	98.634 (6)	102.93 (7)
γ [°]	90	99.666 (6)	90
<i>V</i> _{EZ} [Å ³]	1245.0 (4)	576.01 (10)	1215.3(4)
<i>Z</i>	4	2	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.292	1.408	1.401
Kristallgröße [mm]	0.5 x 0.5 x 0.02	0.3 x 0.2 x 0.05	0.2 x 0.2 x 0.03
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.100	0.115	0.113
<i>F</i> (000)	520	260	544
θ -Bereich zur Datensammlung [°]	1.03 bis 25.00	1.95 bis 27.00	1.82 bis 27.47
Anzahl der gemessenen Reflexe	4806	3259	8313
Unabhängige Reflexe	2082/0.0943	2451/0.0329	2675/0.1329
Goodness-of-fit	0.883	0.925	0.880
Reflexe [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	914	1594	1035
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0516	0.0405	0.0546
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.1181	0.0963	0.1429
Größte/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	0.218/-0.192	0.218/-0.192	0.318/-0.217



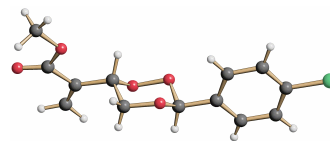
Kristalldaten	30a	31	32
Formel	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₀	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	C ₁₆ H ₂₂ O ₅
Molmasse [g/mol]	400.37	276.28	294.34
Meßtemperatur [K]	100(2)	100(2)	100(2)
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
<i>a</i> [Å]	18.154(5)	15.528 (4)	6.788(1)
<i>b</i> [Å]	6.04427(15)	6.988 (2)	12.459(1)
<i>c</i> [Å]	26.540(7)	12.198 (3)	16.049(1)
α [°]	90	90	90
β [°]	109.863(5)	92.381	98.72(1)
γ [°]	90	90	90
V_{EZ} [Å ³]	2738.3(12)	1322.6 (6)	1341.68(2)
<i>Z</i>	6	4	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.457	1.388	1.457
Kristallgröße [mm]	0.1 x 0.03 x 0.01	0.3 x 0.3 x 0.03	0.40 x 0.40 x 0.30
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm ⁻¹]	0.120	0.104	0.107
<i>F</i> (000)	1272	584	632
θ -Bereich zur Datensammlung [°]	1.19 bis 26.99	1.31 bis 26.99	2.08 bis 27.00
Anzahl der gemessenen Reflexe	10215	5809	7954
Unabhängige Reflexe/ <i>R</i> _{int}	5374/0.1547	2726/0.1151	2911/0.0427
Goodness-of-fit	0.940	0.873	1.061
Reflexe [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	1768	1061	2074
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0828	0.0650	0.0539
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.2466	0.1555	0.1546
Größte/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	0.453/-0.345	0.465/-0.232	0.421/-0.373



34



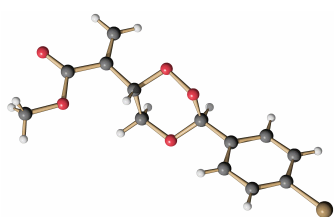
35



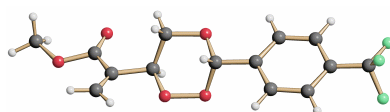
36

Kristalldaten	34	35 ⁸	36 ⁸
Formel	C ₁₃ H ₁₄ O ₅	C ₁₃ H ₁₅ F O ₆	C ₁₅ H ₁₃ Cl O ₅
Molmasse [g/mol]	250.24	286.25	308.70
Meßtemperatur [K]	100 (2)	100 (2)	100 (2)
Kristallsystem	monoklin	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ /c	Pnaa	Pccn
<i>a</i> [Å]	6.0213 (3)	6.1264 (3)	16.9858 (7)
<i>b</i> [Å]	7.6597 (4)	16.8514 (9)	27.2292 (13)
<i>c</i> [Å]	26.3744 (14)	26.2519 (14)	6.1015 (3)
α [°]	90	90	90
β [°]	99.660 (3)	90	90
γ [°]	90	90	90
<i>V</i> _{EZ} [Å ³]	1199.17 (11)	2710.2 (2)	2822.0 (2)
<i>Z</i>	4	8	8
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.308	1.403	1.453
Kristallgröße [mm]	0.2 x 0.1 x 0.03	0.3 x 0.03 x 0.03	0.2 x 0.1 x 0.05
μ(MoK _α) [mm ⁻¹]	0.104	0.120	0.289
<i>F</i> (000)	472	1200	1280
θ-Bereich zur Datensammlung [°]	2.77 bis 24.98	1.44 bis 27.00	1.41 bis 27.00
Anzahl der gemessenen Reflexe	5906	15276	18758
Unabhängige Reflexe	2098/0.0524	2948/0.0926	3073/0.0881
Goodness-of-fit	1.259	1.107	1.037
Reflexe [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1875	1549	1828
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1253	0.0573	0.0511
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.2973	0.1995	0.1771
Größte/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	0.762/-0.541	0.458/-0.314	0.773/-0.225

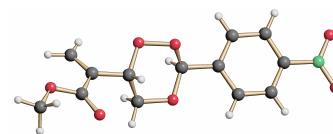
⁸ Die Kristalle enthielten fehlgeordnetes Lösungsmittel (wahrscheinlich Wasser).



37



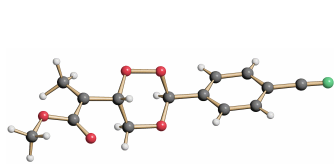
38



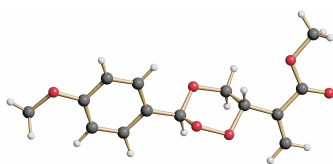
39

Kristalldaten	37 ⁸	38 ⁹	39
Formel	C ₁₃ H ₁₅ Br O ₆	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ O ₅	C ₁₃ H ₁₃ N O ₇
Molmasse [g/mol]	347.16	318.24	295.24
Meßtemperatur [K]	100 (2)	100 (2)	100 (2)
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin	triklin
Raumgruppe	Pnaa	P2 ₁ /c	P-1
<i>a</i> [Å]	6.1082 (11)	6.7371 (4)	6.0692 (10)
<i>b</i> [Å]	17.0754 (3)	13.4255 (11)	7.7846 (10)
<i>c</i> [Å]	27.5381 (17)	15.6125 (13)	14.425 (3)
α [°]	90	90	79.035 (9)
β [°]	90	97.454 (5)	80.493 (9)
γ [°]	90	90	85.826 (9)
<i>V</i> _{EZ} [Å ³]	2872.2 (5)	1400.20 (18)	659.28 (19)
<i>Z</i>	8	4	2
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.606	1.510	1.487
Kristallgröße [mm]	0.1 x 0.02 x 0.02	0.3 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.1 x 0.03
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	2.884	0.139	0.123
<i>F</i> (000)	1408	656	308
θ -Bereich zur Datensammlung [°]	1.40 bis 27.00	2.01 bis 27.00	1.46 bis 22.5
Anzahl der gemessenen Reflexe	4990	7339	2764
Unabhängige Reflexe/ <i>R</i> _{int}	2722/0.0751	3043/0.0364	1716/0.0653
Goodness-of-fit	1.117	1.036	1.173
Reflexe [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	1854	2085	987
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0882	0.0427	0.1004
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.2580	0.1103	0.2820
Größte/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	1.431/-1.430	0.358/-0.374	0.322/-0.322

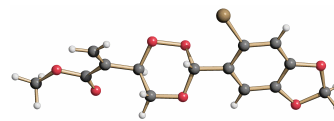
⁹ Von dieser Verbindung wurde noch eine zweite Modifikation bestimmt.



40

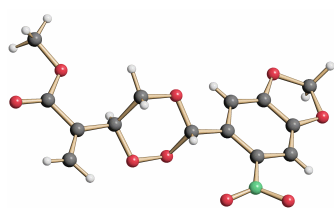


41

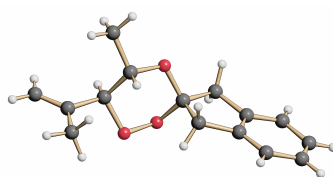


44

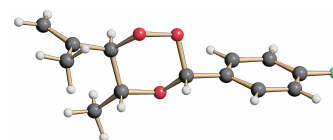
Kristalldaten	40	41	44
Formel	C ₁₄ H ₁₃ N O ₅	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C ₁₄ H ₁₃ Br O ₇
Molmasse [g/mol]	225.25	280.27	373.15
Meßtemperatur [K]	100 (2)	100 (2)	100 (2)
Kristallsystem	triklin	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	P-1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /n
<i>a</i> [Å]	6.4453 (5)	6.1344(6)	10.0547 (7)
<i>b</i> [Å]	7.0445 (5)	14.6897 (14)	11.1478 (6)
<i>c</i> [Å]	14.618 (2)	14.9871 (15)	12.6918 (10)
α [°]	96.086 (5)	90	90
β [°]	100.781 (5)	90	92.578 (2)
γ [°]	94.454 (5)	90	90
<i>V</i> _{EZ} [Å ³]	645.09 (11)	1350.5 (2)	1421.16 (17)
<i>Z</i>	2	4	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.417	1.378	1.744
Kristallgröße [mm]	0.2 x 0.1 x 0.03	0.3 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.05 x 0.03
μ(MoK _α) [mm ⁻¹]	0.109	0.108	2.926
<i>F</i> (000)	288	592	752
θ-Bereich zur Datensammlung [°]	2.86 bis 27.00	1.94 bis 27.00	2.43 bis 27.00
Anzahl der gemessenen Reflexe	3984	5450	8113
Unabhängige Reflexe	2727/0.0284	1717/0.0533	3076/0.1035
Goodness-of-fit	0.894	0.973	1.001
Reflexe [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1503	1257	1695
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0412	0.0338	0.0542
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.0865	0.0560	0.1174
Größte/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	0.170/-0.210	0.156/-0.196	0.701/-0.883



45



50



52

Kristalldaten	45	50	52
Formel	C ₁₄ H ₁₃ N O ₉	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	C ₁₃ H ₁₅ F O ₃
Molmasse [g/mol]	339.25	246.29	238.25
Meßtemperatur [K]	100 (2)	100 (2)	100 (2)
Kristallsystem	triklin	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	P-1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /c
<i>a</i> [Å]	7.8840 (13)	6.603 (2)	12.6965 (17)
<i>b</i> [Å]	9.4226 (17)	7.6838 (10)	4.9653 (9)
<i>c</i> [Å]	10.4727 (14)	25.384 (9)	19.261 (4)
α [°]	80.778 (9)	90	90
β [°]	79.520 (9)	90	91.165 (10)
γ [°]	74.291 (8)	90	90
<i>V</i> _{EZ} [Å ³]	735.0 (2)	1287.9(6)	1214.0 (4)
<i>Z</i>	2	4	4
Dichte (ber.) [g/cm ³]	1.533	1.270	1.304
Kristallgröße [mm]	0.1 x 0.1 x 0.05	0.2 x 0.1 x 0.02	0.2 x 0.05 x 0.01
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.131	0.087	0.101
<i>F</i> (000)	352	528	504
θ -Bereich zur Datensammlung [°]	1.98 bis 25.00	2.77 bis 25.00	2.12 bis 25.00
Anzahl der gemessenen Reflexe	3718	3805	3013
Unabhängige Reflexe	2556/0.0509	1903/ 0.2736	1980/0.3159
Goodness-of-fit	0.897	0.827	1.082
Reflexe [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	1268	546	831
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0547	0.0817	0.1261
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.1380	0.1959	0.3657
Größe/kleinste Restelektronendichte [<i>e</i> /Å ³]	0.263/-0.218	0.240/-0.253	0.290/-0.386

9. Literatur

- [1] T. Efferth, *Drug Resist. Updat.* **2005**, *8*, 85-97.
- [2] T. Efferth, *Planta Med.* **2007**, *73*, 299-309.
- [3] A. G. Griesbeck, T. El Idreesy, M. Fiege, R. Brun, *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4193-4195.
- [4] T. T. El Idreesy, *Dissertation*, Universität zu Köln **2005**.
- [5] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, A. Robert, B. Meunier, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 281-283.
- [6] W. Adam, *Chem.-Zeitung* **1975**, *3*, 142-155.
- [7] P. Lechtken, *Chem. i. u. Zeit* **1974**, *1*, 11-16.
- [8] W. Adam, *Chem. i. u. Zeit* **1981**, *6*, 190-196.
- [9] G. O. Schenck, *Naturwiss.* **1948**, *35*, 28-29.
- [10] W. Adam, M. Prein, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.
- [11] W. Adam, A. G. Griesbeck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1070-1071.
- [12] W. Adam, L. H. Catalani, A. G. Griesbeck, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5494-5496.
- [13] W. Adam, A. G. Griesbeck, *Synthesis* **1986**, 1050-1052.
- [14] W. Adam, A. G. Griesbeck, X. Wang, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 193-197.
- [15] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemis, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4875-4878.
- [16] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6417-6419
- [17] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 425-430.
- [18] M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1417-1418.
- [19] K. H. Schulte-Elte, V. J. Rautenstrauch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1738-1740.
- [20] H. Kropf, R. Reichwaldt, *J. Chem. Res.* **1987**, 412.

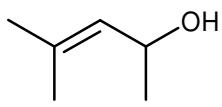
-
- [21] W.-S. Zhou, X.-X. Xu, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 211.
- [22] H. Noedel, *Trends in Parasitol.* **2005**, *9*, 404-405.
- [23] A. J. Bloodworth, A. Shah, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6643-6646.
- [24] A. J. Bloodworth, T. Hagen, K. A. Johnson, I. Lenoir, C. Moussy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 635-638.
- [25] A. J. Bloodworth, N. A. Tallant, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 428-429.
- [26] A. J. Bloodworth, A. Shah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 947-948.
- [27] P. H. Dussault, D. R. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 463-466.
- [28] W. Adam, A. Rios, *Chem. Commun.* **1971**, 822-823.
- [29] V. Subramanyam, C. L. Brizuela, A. H. Soloay, *Chem. Commun.* **1976**, 508-509.
- [30] P. M. O'Neill, M. Pugh, J. Davies, S. A. Ward, B. K. Park, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4569-4571.
- [31] J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, A. L. Rawlins, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1363-1373.
- [32] A. A. Joshi, S. S. Narkhede, C. L. Viswanathan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 73-76.
- [33] D. R. Williams, M. P. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *42*, 7629-7632.
- [34] D. K. Taylor, Th. D. Avery, B. W. Dreatrex, E. R. T. Tiekink, I. G. Marceadie, P. I. Marceadie, A. D. Humphries, M. Kalkandis, E. N. Fox, N. Klonis, L. Tilley, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1833-1839.
- [35] N. Murakami, M. Kawanishi, S. Itagaki, T. Horii, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4569-4571.
- [36] N. Murakami, M. Kawanishi, S. Itagaki, T. Horii, M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 69-72.
- [37] H.-X. Jin, H.-H. Liu, Q. Zhang, Y.-K. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5767-5769.
- [38] J. L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S. A. Charman, F. C. K. Chiu, J. Chollet, Y. Dong, A. Dorn, D. Hunziker, H. Matile, K. McIntosh, M. Padmanilayam, J. S. Tomas, Ch. Scheurer, B. Scorneaux, Y. Tang, H. Urwyler, S. Wittlin, W. N. Charman, *Nature* **2004**, *430*, 900-904.

-
- [39] K. Griesbaum, X. Liu, A. Kassiaris, M. Scherer, *Liebigs Ann./Recueil*. **1997**, 1381-1390.
- [40] Q. Zhang, H.-X. Jin, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 11627-11634.
- [41] C. Singh, R. Kanchan, D. Srivastava, S. K. Puri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 584-586.
- [42] C. Singh, N. Gupta, S. K. Puri, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 205-207.
- [43] A. Ahmed, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2004**, 20, 3609-3611.
- [44] C. Singh, S. Pandey, G. Saxena, N. Srivastava, M. Sharma, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9057-9061.
- [45] H. S. Kim, Y. Shibata, Y. Wataya, K. Tsuchiya, A. Masuyama, M. Nojima, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2604-2609.
- [46] H. S. Kim, K. Tsuchiya, Y. Shibata, Y. Wataya, Y. Ushigoe, A. Masuyama, M. Nojima, K. J. Mc Cullough, *J. Chem., Perkin Trans.* **1999**, 1, 1867-1870.
- [47] C. Singh, H. Malik, S. K. Puri, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2794-2803.
- [48] R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, H.-D. Heilmann, H.-W. Chan, M.-K. Cheung, W.-L. Lam, H.-N. Wong, S. L. Croft, L. Vivas, L. Rattray, L. Steward, W. Peters, B. L. Robinson, M. D. Edstein, B. Kotecka, D. E. Kyle, B. Beckermann, M. Gerisch, M. Radtke, G. Schmuck, W. Steinke, U. Wollborn, K. Schmeer, A. Römer, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2136.
- [49] G. H. Posner, I.-H. Paik, W. Chang, K. Borstnik, S. Sinishtaj, A. S. Rosenthal, T. A. Shapiro, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2516-2519.
- [50] T. T. El Idreesy, *Diplom-äquivalente exp. Arbeit*, Universität zu Köln **2001**.
- [51] G. H. Posner, P. M. O'Neill, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 397-404.
- [52] S. Krishna, A. C. Uhlemann, R. K. Haynes, *Drug Resist. Updat.* **2004**, 7, 233-244.
- [53] U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, I. D. A. van Goethem, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. A. Ward, S. Krishna, *Nature* **2003**, 424, 957.

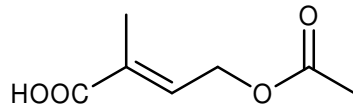
-
- [54] A.-C. Uhlemann, A. Cameron, U. Eckstein-Ludwig, J. Fischbarg, P. Iserovich, F. A. Zuniga, M. East, A. Lee, L. Brady, R. K. Haynes, S. Krishna, *Nat. Strukt. Mol. Biol.* **2005**, *7*, 628-629.
- [55] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, L.-O. Höinck, J. Lex und R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 595-597.
- [56] T.-J. Lu, J.-F. Yang, L.-J. Sheu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2931-2934.
- [57] E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
- [58] M. E. Jung, L. A. Light, *J. Org. Chem.* **1982**, *6*, 1084-1090.
- [59] A. Campbell, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3002.
- [60] G. L. Lange, J. A. Otulakowski, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5093-5096.
- [61] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- [62] T. Mugishima, M. Tsuba, Y. Kasai, H. Ishiyama, E. Fukushi, J. Kawabata, M. Watanabe, K. Akao, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9434.
- [63] P. Baeckström, S. Okecha, N. De Silva, D. Wijekoon, T. Norin, *Acta Chem. Scand.* **1982**, *36*, 31-36.
- [64] P. Baeckström, F. Björkling, H.-E. Högberg, T. Norin, *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37*, 1-5.
- [65] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 62-103.
- [66] A. G. Griesbeck, A. Bartoschek, *Chem. Commun.* **2002**, 1594-1595.
- [67] A. G. Griesbeck, W. Adam, A. Bartoschek, T. T. El Idreesy, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 877.
- [68] W. Adam, J. Renze, Th. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 226-227.
- [69] J. A. Marshall, W. I. Fanta, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2501-2505.
- [70] A. Nickon, W. L. Mendelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3921-3928.
- [71] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477-494.
- [72] R. A. Scott, D. M. Dooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4348-4350.
- [73] J. McCracken, J. Peisach, D. M. Dooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4064-4072.

-
- [74] D. M. Dooley, M. A. McGuirl, C. E. Cote, P. F. Knowles, I. Singh, M. Spiller, R. D. Brown, S. H. Koenig, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 754-761.
- [75] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549-6550.
- [76] W. Adam, B. Nestler, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 611-614.
- [77] R. W. Hoffman, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- [78] A. G. Griesbeck, M. Fiege, M. S. Guidipati und R. Wagner, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2833-2838.
- [79] A. G. Griesbeck, L.-O. Höinck, J. Lex, J. Neudörfl, D. Blunk, T. El Idreesy, *Molecules* **2008**, *13*, 1743-1758.
- [80] A. G. Griesbeck, J. Neudörfl, L.-O. Höinck, *Org. Biomol. Chem.*,
in Vorbereitung.
- [81] durchgeführt im *Institut für Medizinische Parasitologie* der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, A. Hörauf, M. Saefel, **2005**.
- [82] durchgeführt im *Department of Drug Informatics* der Okayama University,
Japan, H.-S. Kim, **2007**.
- [83] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, A. Bartoschek, *Adv. Synth. Catal.* **2004**,
346, 245-251.
- [84] durchgeführt im *Max-Planck-Institut für Kolloide und Grenzflächenforschung*,
Golm, M. Antonietti, **2004**.
- [85] M. E. Cain, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3532-3535.

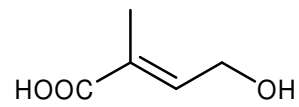
Übersicht über die synthetisierten Verbindungen



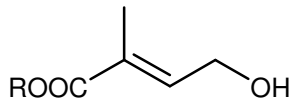
6



2

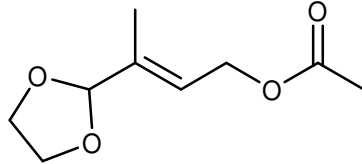


1

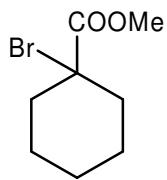


3, 3a

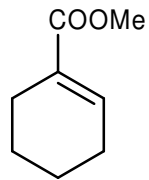
R = Me
R = Et



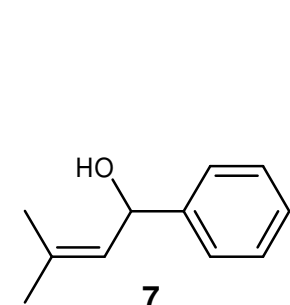
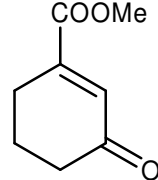
1



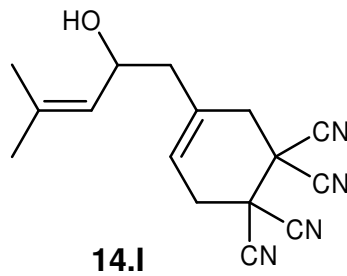
4



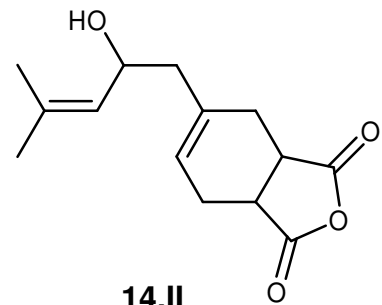
5



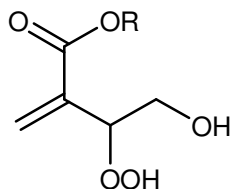
7



14.I

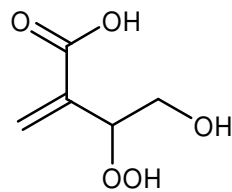


14.II

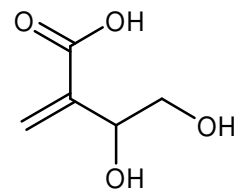


8, 8a

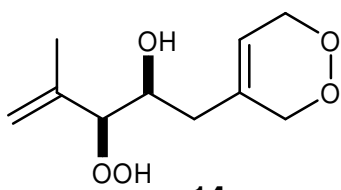
R = Me
R = Et



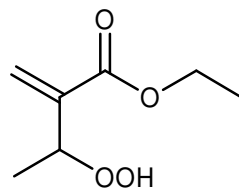
9



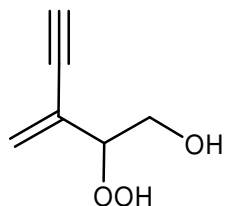
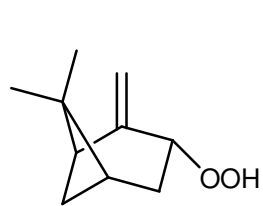
9a



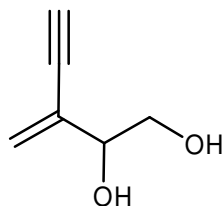
14



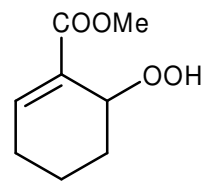
12



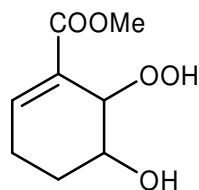
15



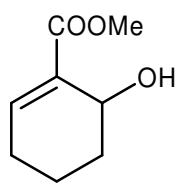
15a



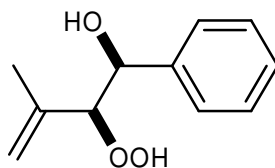
10



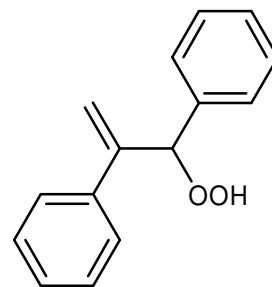
11



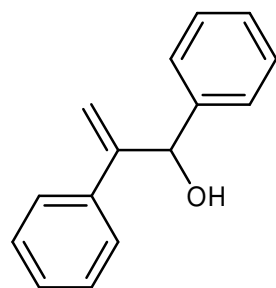
11a



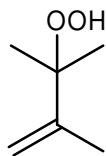
13



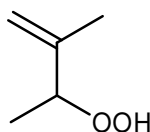
16



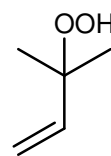
16a



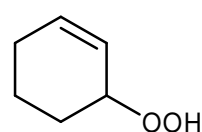
17



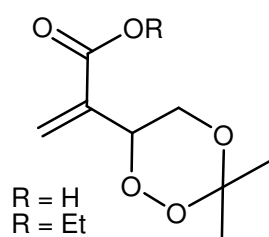
18



18a

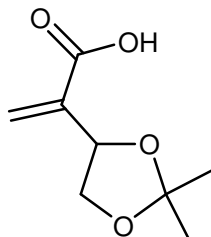


19

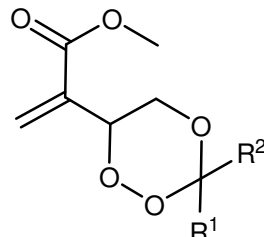


R = H
R = Et

20, 24

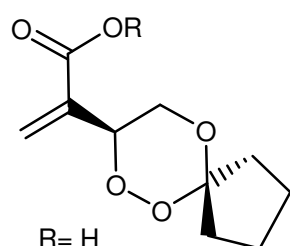


20a



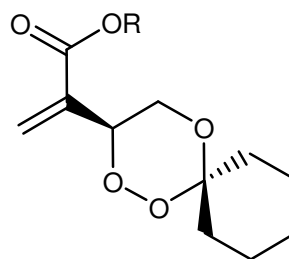
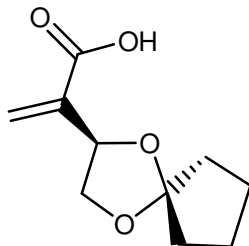
R¹ = R² = Me
R¹ = Me; R² = Et
R¹ = R² = Et

21, 22, 23



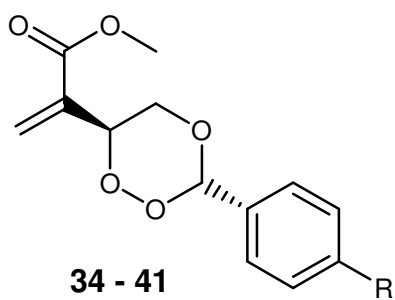
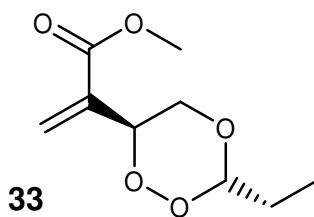
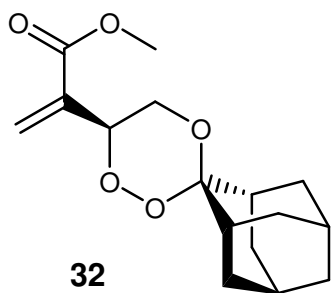
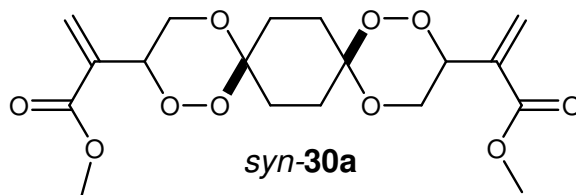
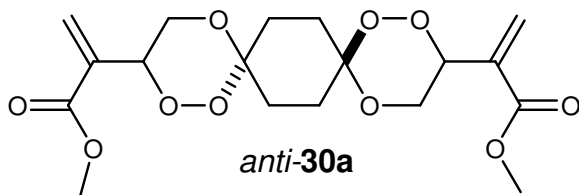
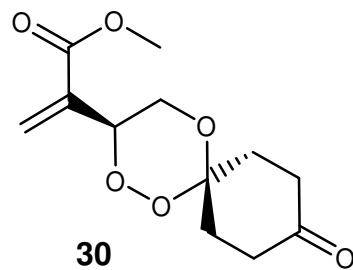
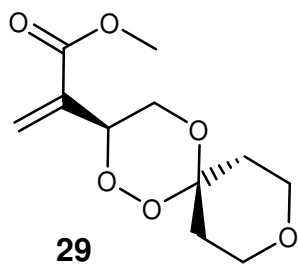
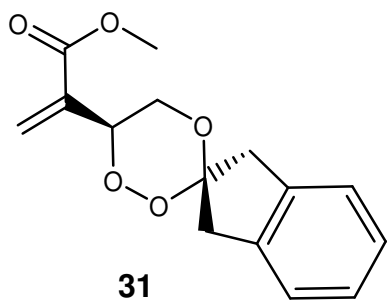
R = H
R = Me

25, 26

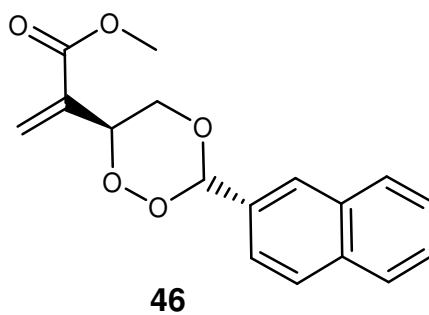
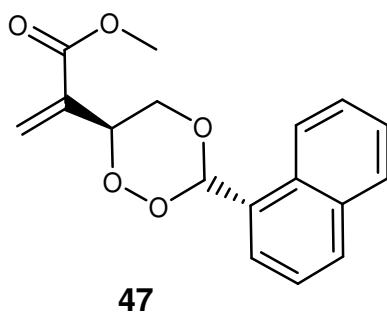
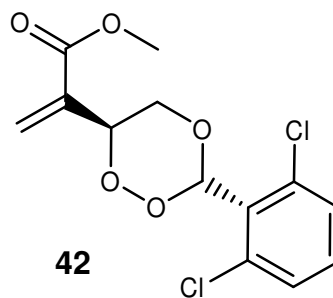


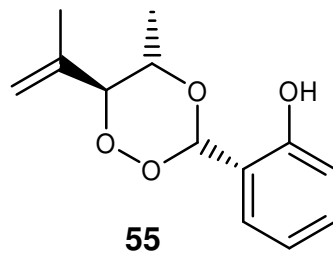
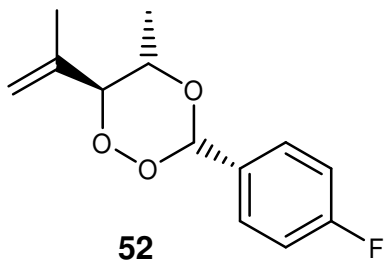
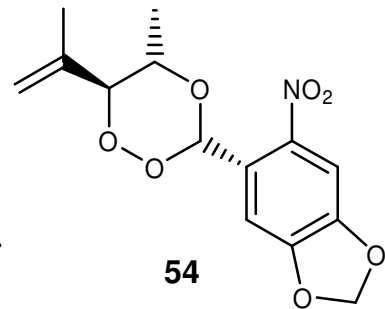
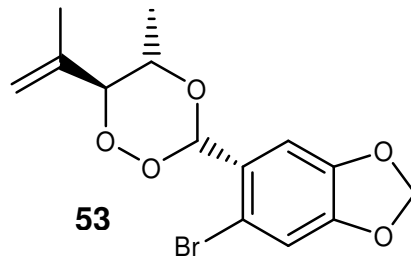
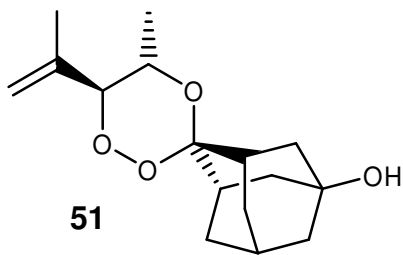
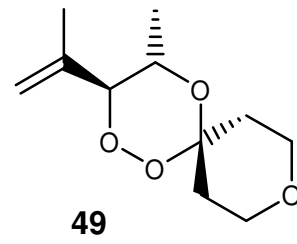
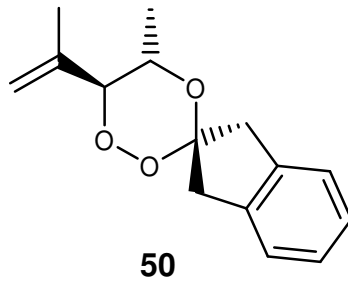
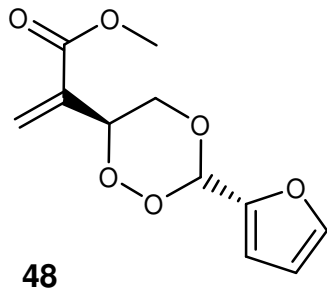
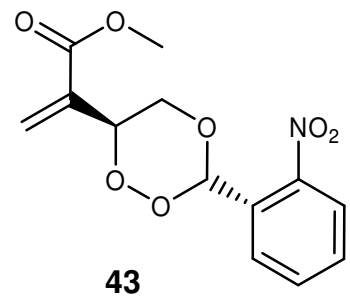
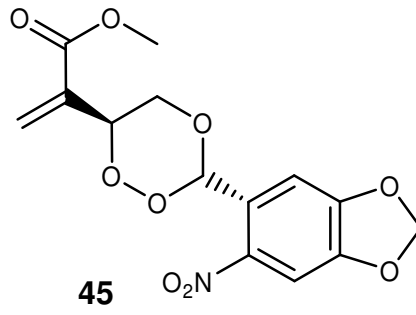
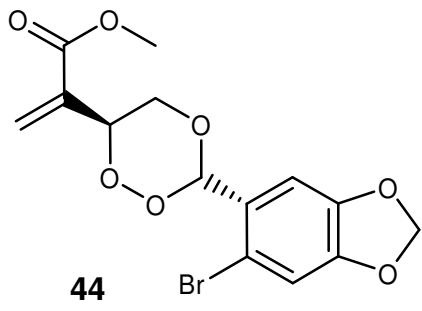
R = Me
R = Et

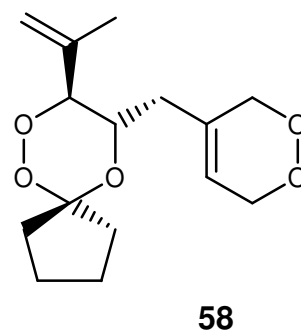
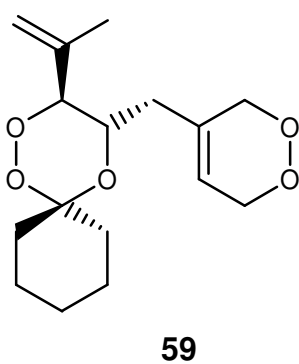
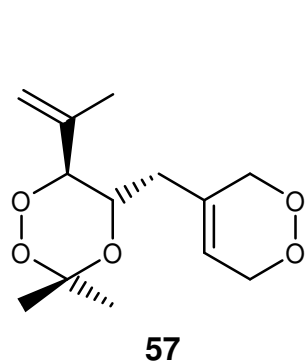
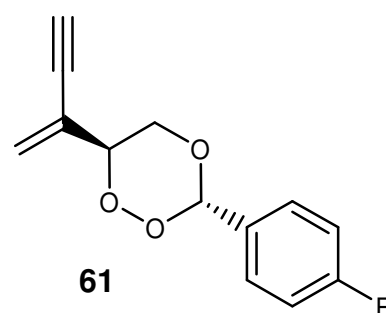
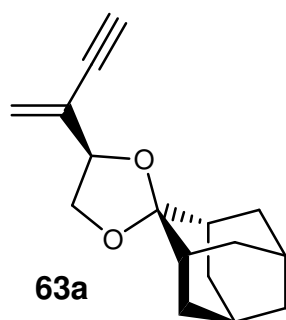
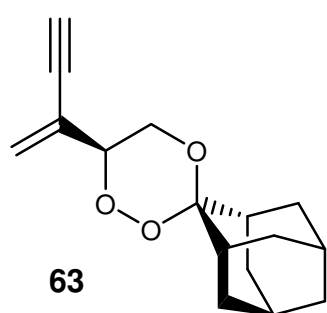
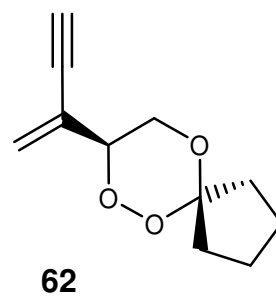
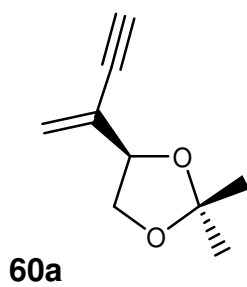
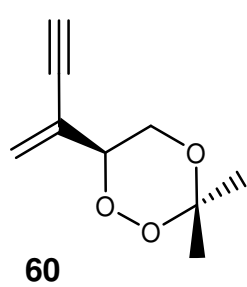
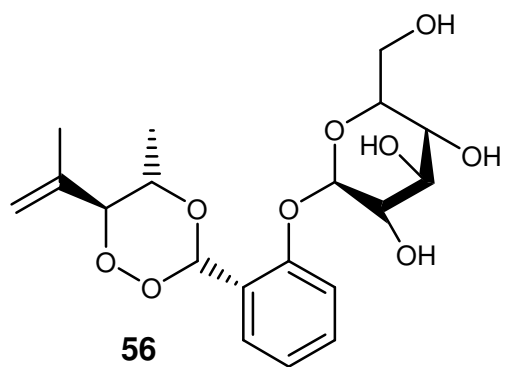
27, 28



R = H
 R = F
 R = Cl
 R = Br
 R = CF₃
 R = NO₂
 R = CN
 R = OMe







Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen - die anderen Werken im Wortlaut oder Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. A. G. Griesbeck betreut worden.

Köln, 18. August 2008

(O. Hoinck)