

# Zur Acylierung von Hydroxy- und Mercapto-carbonsäureestern nach dem Carbodiimid/Acylierungskatalysator-Verfahren

Nagaraj N. Rao und Hermann J. Roth\*

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen, BRD

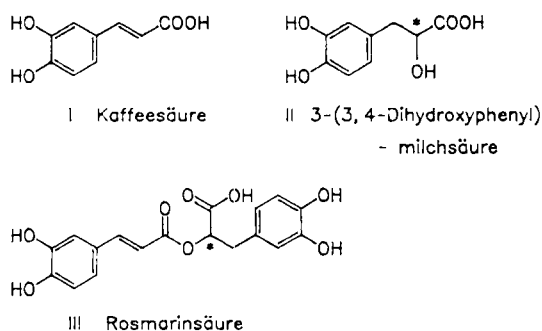
Eingegangen am 30. August 1988

Acylierte Hydroxycarbonsäureester sind nach dem Carbodiimid/Acylierungskatalysator-Verfahren leicht und in guten Ausbeuten zugänglich. Die Reaktion kann auch auf Dihydroxy- und Mercaptocarbonsäureester ausgedehnt werden. Die aus bestimmten Hydroxycarbonsäureestern erhaltenen Verbindungen sind Hitze-unbeständig und zersetzen sich leicht unter Freisetzung der Carbonsäure. Bei Einsatz von Enantiomeren als Alkoholkomponente tritt keine Racemisierung ein. Wenn man racemische Carbonsäuren einsetzt, erhält man Diastereomere, deren  $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen für charakteristische Protonen erwartungsgemäß unterschiedlich sind. Verschiedene Carbonsäuren, darunter fünf Arzneistoffe, sind untersucht worden.

## On the Acylation of Hydroxy- and Mercaptocarboxylic Acid Esters Using the Carbodiimide/Acylation Catalyst Method

Acylation of esters of hydroxycarboxylic acids can be carried out easily and in good yields by using the carbodiimide/acylation catalyst method. The reaction has also been applied to dihydroxy- and mercaptocarboxylic acid esters. The compounds formed from certain esters of hydroxycarboxylic acids are unstable to heat and decompose easily to the free carboxylic acid. No racemization is observed when using enantiomeric hydroxycarboxylic acids. Use of racemic carboxylic acids leads to diastereomers, whose  $^1\text{H-NMR}$  shifts for characteristic protons are different as expected. Five drugs are among the carboxylic acids investigated in this context.

Als Alternative zu den zahlreichen NSAIDs (Non steroidal anti-inflammatory drugs) wird bekanntlich die Rosmarinsäure (III)<sup>2)</sup> diskutiert, die einen Ester aus Kaffeesäure (I) und der *R*-Form der 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-milchsäure (II) darstellt<sup>3,4)</sup>.



Als Analoga erlangen daher phenolische Arylalkancarbonsäuren sowie acylierte Hydroxycarbonsäureester pharmazeutisches Interesse. Wir möchten hier über eine einfache Methode zur inversions- und racemisierungsfreien Darstellung acylierter Hydroxy- und Mercaptocarbonsäureestern berichten.

Für die Veresterung von Carbonsäuren stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung<sup>5)</sup>. Seit der Entdeckung hochwirksamer Acylierungskatalysatoren wie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und 4-Pyrrolidinopyridin (PPY)<sup>6,7)</sup> hat sich das Carbodiimid-Verfahren<sup>8,9)</sup> unter verschiedensten Aspekten bewährt<sup>10,11)</sup>. Wie wir festgestellt haben, kann der Anwendungsbereich dieses Verfahren auf die Acylierung von chiralen Hydroxy- und Mercaptocarbonsäureestern ausgedehnt werden, ohne daß dabei Konfigurationsinversion oder Racemisierung eintritt (Tabelle 1).

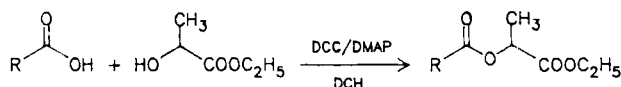
Tab. 1: Eingesetzte Hydroxy- und Mercaptocarbonsäureester

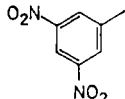
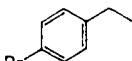
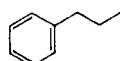
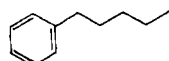
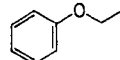
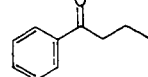
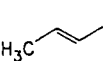
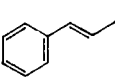
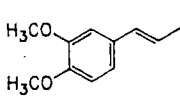
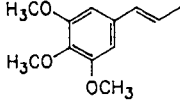
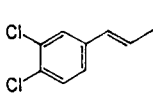
|      |                               |
|------|-------------------------------|
| IV   | (S)-Ethyllactat               |
| V    | (S)-Apfelsäuredimethylester   |
| VI   | (RR)-Weinsäuredimethylester   |
| VII  | (RS)-Methylmandelat           |
| VIII | (RS)-Thiomilchsäureethylester |

## Acylierung von Hydroxycarbonsäureestern

a) (*S*)-2-Hydroxypropansäureethylester (IV) (Ethylester der Milchsäure) bietet sich als preiswerte, leicht zugängliche und chirale Alkoholkomponente für Acylierungsreaktionen mit Carbonsäuren an. Obwohl (*S*)-Ethyllactat zum Teil als Zusatzstoff für Lebensmittel zugelassen worden ist<sup>12)</sup> und in der Synthese von Pflanzenschutzmitteln verwendet wird<sup>13-16)</sup>, hat es bisher keine nennenswerte Bedeutung in der Pharmazie erlangt. Die Acylierung von IV durch Carbonsäurechloride ist teilweise untersucht worden<sup>17)</sup>. Die Acylierung mit Carbonsäuren nach dem DCC/DMAP-Verfahren läuft, wie wir zeigen konnten, in guter Ausbeute ab und ohne Konfigurationsinversion. So konnten wir aus aromatischen Arylalkan-, Aryloxy-, Aroylalkan-, Alkylpropen- und Arylpropencarbonsäuren chirale, acylierte 2-Hydroxypropansäureester erhalten (Tabelle 2).

Es wurde auch untersucht, ob Wirkstoffe, die Carbonsäuren darstellen, mit (*S*)-Ethyllactat acyliert werden können. Dabei sollten Arzneistoffe mit einem (eventuell zusätzlichen) chiralen Zentrum entstehen, die aufgrund der partiell-modifizierten Struktur veränderte biopharmazeutische und pharmakologische Eigenschaften aufweisen würden. Die Antirheumatika Indometacin, Flufenaminsäure, Ketoprofen und Flurbiprofen sowie das Diuretikum Etacrynsäure

**Tab. 2:** Acylierung von (S)-Ethyllactat durch verschiedene Carbonsäuren

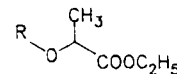
| Verb.Nr. | R                                                                                   | Ausb. in % |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1        |    | 84         |
| 2        |    | 86         |
| 3        |    | 86         |
| 4        |    | 81         |
| 5        |    | 87         |
| 6        |    | 79         |
| 7        |   | 81         |
| 8        |  | 75         |
| 9        |  | 86         |
| 10       |  | 89         |
| 11       |  | 65a/78b    |
| 12       |  | 87         |
| 13       |  | 69a/80b    |

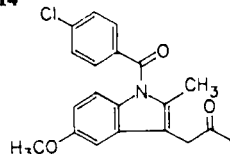
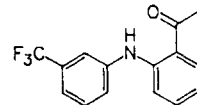
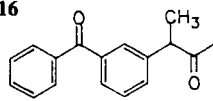
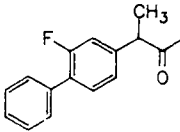
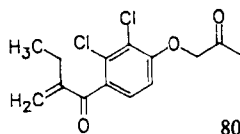
a. Mit Dicyclohexylcarbodiimid

b. Mit Diisopropylcarbodiimid

dienten hierbei als Carboxylgruppen-haltige Komponenten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

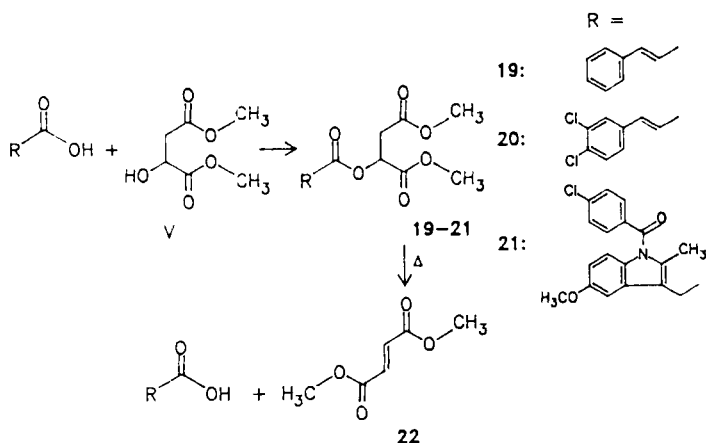
Von den dargestellten acylierten 2-Hydroxypropansäureestern **1** bis **18** konnten die flüssigen Produkte unter vermindertem Druck ohne Zersetzung destillativ gereinigt werden.

**Tab. 3:** Acylierung von (S)-Ethyllactat durch Arzneistoffe, die Carbonsäuren darstellen

| Edukt           | Verb. Nr.: | R:                                                                                    | Ausb. in % |
|-----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Indometacin     | 14         |    | 89         |
| Flufenaminsäure | 15         |    | 76         |
| Ketoprofen      | 16         |    | 73         |
| Flubiprofen     | 17         |  | 78         |
| Etacrynsäure    | 18         |  | 80         |

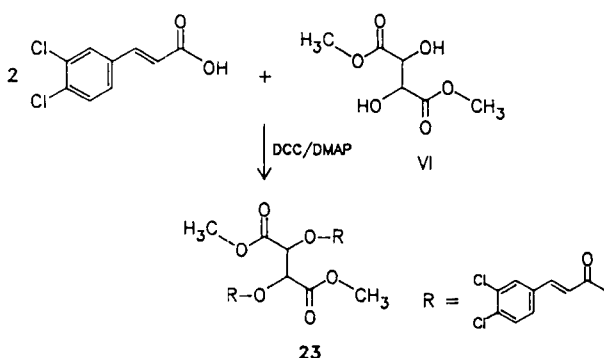
b) Es wurde untersucht, ob das DCC/DMAP-Verfahren auch zur Acylierung von Verbindungen, die leicht Eliminierungen erleiden, verwendet werden kann. Im Gegensatz zu der sehr reaktiven Trifluormethansulfonatgruppe, die eine gute Abgangsgruppe darstellt<sup>18,19</sup>, ist der Dicyclohexylharnstoff erwartungsgemäß weniger reaktiv. Das DCC-Hydroxycarbonsäureester-Addukt erleidet keine Eliminierung. So konnte (*S*-2-Hydroxybutandicarbonsäuredimethylester, der Dimethylester der Apfelsäure, quantitativ zu den Verbindungen **19** bis **21** acyliert werden. Allerdings waren Versuche, die flüssigen Ester durch Vakuumdestillation zu reinigen, nur teilweise erfolgreich. Ein Teil der Produkte zersetzt sich unter Eliminierung zu Fumarsäuredimethylester (**22**).

In Gegenwart von DCC und DMAP erleidet der Diester auch nach 24 stdg. Rühren bei Raumtemp. keine Dehydratisierung. Weder die Entstehung des Fumardiesters noch die von Dicyclohexylharnstoff wird beobachtet. Erst bei Zusatz der Carbonsäure tritt die Acylierungsreaktion spontan ein, die sich durch Auftreten des

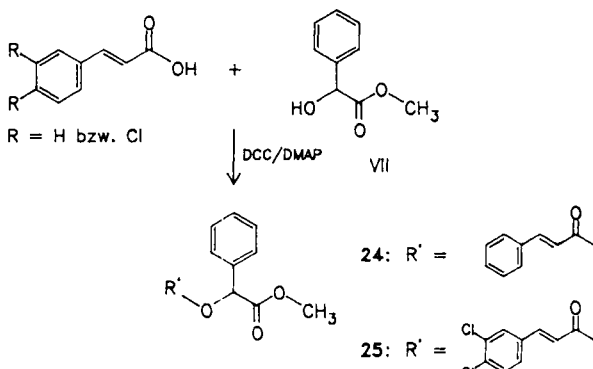


Harnstoffniederschlags zu erkennen gibt. Diese Beobachtung bestätigt den von Höfle et al.<sup>6)</sup> sowie Hassner und Alexanian<sup>10)</sup> postulierten Reaktionsmechanismus, nach welchem zunächst ein hochnucleophiles *N*-Acylpyridiniumsalz aus dem *in situ* entstehenden Carbonsäureanhydrid und Katalysator gebildet wird.

c) Die Reaktion von *(RR)*-2,3-Dihydroxybutandicarbonsäuredimethylester (Dimethylester der natürlichen Weinsäure) mit Carbonsäure zu **23** tritt schnell ein und läuft vollständig ab.

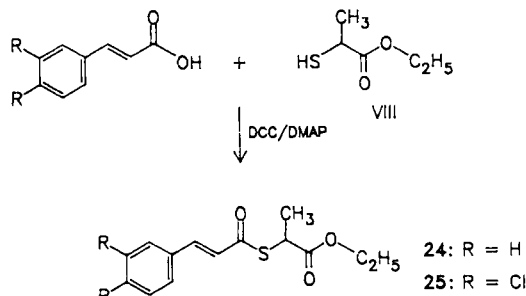


d) 2-Hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester, der Methylester der *(RS)*-Mandelsäure, läßt sich mit Carbonsäuren nach dem DCC/DMAP-Verfahren leicht zu **24** acylieren.



Zur Synthese von **25** wurde Diisopropylcarbodiimid statt DCC eingesetzt, um die Aufarbeitung zu vereinfachen.

Acylierung von *(RS)*-Mercaptopropansäureester. Thiolester sind wichtige Ausgangsverbindungen in der organischen Synthese, vor allem in der Synthese von Lactonen<sup>20)</sup>. Analog zu dem Verfahren von Neises und Steglich<sup>11)</sup> konnte *(RS)*-2-Mercaptopropansäureethylester, der Ethylester der Thiomilchsäure, mit Carbonsäuren leicht zu **26** und **27** acyliert werden.



### Diskussion

Der Anwendungsbereich des Carbodiimid/Acylierungskatalysator-Verfahrens zur Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen und Thiolen kann auf die Acylierung von Hydroxy- und Mercaptocarbonsäureestern ausgedehnt werden. Dabei läuft die Reaktion in guter Ausbeute ab. Die Wahl des Carbodiimids hängt u.a. von den Unterschieden in den physikalischen Eigenschaften zwischen dem Produkt und dem gebildeten Harnstoff ab.

Für die Synthese von **16** und **17** wurden racemisches Ketoprofen bzw. Flurbiprofen mit *(S)*-Ethyllactat umgesetzt. Die <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz) Spektren der Produkte deuten auf Diastereomere hin. Die Signale von bestimmten Protonen weisen auf unterschiedliche Verschiebungen und erscheinen im Verhältnis 1:1 (s. Experimenteller Teil). Aus dieser Beobachtung ist zu schließen, daß die Acylierung der Hydroxygruppe des *(S)*-Ethyllactats entweder unter vollständigem Erhalt oder unter vollständiger Inversion der Konfiguration stattfindet. Aus demselben Grund ist auch eine

Tab. 4:

| Verbind.<br>Nr. | Ausb.<br>g(%)   | Schmp.<br>°C<br>(K <sub>p</sub> , °C) | $[\alpha]_{578}^{20}$<br>(c = 1.0<br>in CHCl <sub>3</sub> ) | Summenformel<br>Mol.-Masse)                                                | Elementaranalyse<br>C:      | H:           |
|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1               | 1.86g<br>(83.8) | K <sub>p27</sub> 145-147              | +13.9                                                       | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub><br>(222.2)                  | Ber. 64.8<br>Gef. 64.5      | 6.35<br>6.03 |
| 2               | 2.68g<br>(85.9) | 93-94                                 | +39.8                                                       | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub><br>(312.2)   | Ber. 312.2<br>Gef. 312      | MS           |
| 3               | 2.04g<br>(86.4) | K <sub>p58</sub> 208-211              | -32.8                                                       | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub><br>(236.3)                  | Ber. 66.1<br>Gef. 66.2      | 6.83<br>6.82 |
| 4               | 2.56g<br>(81.3) | K <sub>p55</sub> 243-247              | -22.8                                                       | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> Br<br>(315.2)               | Ber. 49.5<br>Gef. 49.3      | 4.80<br>4.82 |
| 5               | 2.18g<br>(87.1) | K <sub>p23</sub> 204-205              | -27.4                                                       | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub><br>(250.3)                  | Ber. 67.2<br>Gef. 66.9      | 7.25<br>7.34 |
| 6               | 2.21g<br>(79.5) | K <sub>p55</sub> 245-247              | -18.3                                                       | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub><br>(278.3)                  | Ber. 69.0<br>Gef. 69.7      | 7.97<br>8.46 |
| 7               | 2.05g<br>(81.3) | K <sub>p15</sub> 173-176              | -26.4                                                       | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub><br>(252.3)                  | Ber. 61.9<br>Gef. 61.8      | 6.39<br>6.34 |
| 8               | 2.10g<br>(75.5) | K <sub>p17</sub> 239-242              | -23.5                                                       | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub><br>(278.3)                  | Ber. 64.7<br>Gef. 65.0      | 6.52<br>6.59 |
| 9               | 1.60g<br>(86.0) | K <sub>p15</sub> 128-129              | -13.9                                                       | C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub><br>(186.2)                   | Ber. 58.0<br>Gef. 57.8      | 7.58<br>7.53 |
| 10              | 2.21g<br>(89.1) | K <sub>p12</sub> 186-188              | +34.6                                                       | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub><br>(248.3)                  | Ber. 248.3<br>Gef. 248      | MS           |
| 11<br>Var.A     | 2.00g<br>(64.9) | pastös                                | +16.1                                                       | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub><br>(308.3)                  | Ber. 308.33<br>Gef. 308/309 | MS           |
| 11<br>Var.B     | 2.42g<br>(78.5) |                                       |                                                             |                                                                            |                             |              |
| 12              | 2.95g<br>(87.3) | 113-114                               | +32.2                                                       | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub><br>(338.3)                  | Ber. 60.3<br>Gef. 61.1      | 6.55<br>6.47 |
| 13              | 3.02<br>(95.2)  | 92-93                                 | +26.9                                                       | C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub><br>(317.2)  | Ber. 53.0<br>Gef. 53.4      | 4.45<br>4.26 |
| 14              | 4.07g<br>(88.9) | 73-74                                 | -22.0                                                       | C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> ClN                         | Ber. 457.9<br>Gef. 458      | MS           |
| 15              | 2.90g<br>(76.1) | K <sub>p15</sub> 227-230              | -51.5                                                       | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>             | Ber. 381.3<br>Gef. 381      | MS           |
| 16              | 2.60g<br>(73.4) | K <sub>p0.06</sub> 172-174            | -                                                           | C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>                             | Ber. 354.4<br>Gef. 354      | MS           |
| 17              | 2.70g<br>(78.5) | K <sub>p15</sub> 257-260              | -                                                           | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FO <sub>4</sub>                            | Ber. 344.38<br>Gef. 344     | MS           |
| 18              | 3.05g<br>(75.7) | K <sub>0.05</sub> 187-189             | -20.5                                                       | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>             | Ber. 403.3<br>Gef. 403      | MS           |
| 19              | 2.22g<br>(76.0) | (flüssig,<br>thermolabil!)            | -0.5                                                        | C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub><br>(292.29)                 | Ber. 292.3<br>Gef. 292/293  | MS           |
| 20              | 2.92g<br>(80.9) | (flüssig,<br>thermolabil!)            | +8.0                                                        | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub><br>(361.18) | Ber. 49.9<br>Gef. 50.7      | 3.91<br>3.93 |
| 21              | 2.02<br>(40.2)  | K <sub>p0.06</sub> 225-226            | -22.3                                                       | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub> NCl                         | Ber. 501.9<br>Gef. 501      | MS           |
| 22              | +0.60           |                                       |                                                             |                                                                            |                             |              |
| 23              | 4.60<br>(79.9)  | 150-151                               | -177(!)                                                     | C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> Cl <sub>4</sub><br>(576.2)  | Ber. 50.0<br>Gef. 50.3      | 3.15<br>3.08 |
| 24              | 2.52<br>(85.1)  | 79.5-80.5                             | -                                                           | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub><br>(296.3)                  | Ber. 73.0<br>Gef. 73.2      | 5.44<br>5.30 |
| 25<br>Var.A     | 2.30<br>(72.6)  | 84-85                                 | -                                                           | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub><br>(365.2)  | Ber. 59.2<br>Gef. 59.1      | 3.86<br>4.08 |
| 25<br>Var.B     | 2.81<br>(88.6)  |                                       |                                                             |                                                                            |                             |              |
| 26              | 2.18<br>(82.6)  | K <sub>p12</sub> 234-236              | -                                                           | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S<br>(264.3)                | Ber. 63.6<br>Gef. 63.8      | 6.10<br>6.39 |
| 27              | 2.82<br>(76.4)  | 39-40                                 | -                                                           | C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> SCl <sub>2</sub><br>(333.2) | Ber. 50.5<br>Gef. 50.9      | 4.23<br>4.12 |

Razemisierung auszuschließen. Verbindungen **1**, hergestellt aus Benzoesäure und (S)-Ethyllactat, zeigt einen (+)-Drehwert, entsprechend dem (S)-Enantiomer<sup>18</sup>. Diese Schlussfolgerung kann durch Synthese aus (S)-Ethyllactat und Benzoylchlorid bestätigt werden.

Die Acylierung von (S)-Ethyllactat nach dem Carbodiimid/Acylierungskatalysatoren-Verfahren könnte unter bestimmten Voraussetzungen eine praktikable und preiswerte Möglichkeit zur Enantiomerentrennung von Carboxylgruppen-haltigen Razematen bieten. Die absolute Konfiguration chiraler Carbonsäure könnte dabei über ihre Protonenresonanzspektren bestimmt werden<sup>22,23</sup>.

In-vitro Untersuchungen der dargestellten Verbindungen auf Beeinflussung der 5-Lipoxygenase-Aktivität gab in einigen Fällen eine schwache Hemmung, die zwischen 3 und 39% lag, bezogen auf die Wirkstoff-freie Kontrolle.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Forschungsbeihilfe.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Glaskapillaren, Schmelzpunktapparat nach Lindström, unkorrigiert. - <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: wenn nicht anders vermerkt, in CDCl<sub>3</sub> bei 60 bzw. 90 MHz, Varian Modell T 60 oder Bruker Modell WH 90. - Massenspektren: AEI-Massenspektrometer "MS 90", 70 eV. - Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und nach Trocknung mit üblichen Trocknungsmitteln durch Filtration über basisches Aluminiumoxid der Fa. Woelm, Eschwege, absolutiert.

### Vorschrift zur Darstellung von acylierten 2-Hydroxycarbonsäureestern

10 mmol Carbonsäure, 11 mmol Alkohol-Komponente und 0.4 bis 1.0 mmol Acylierungskatalysator werden in 20 ml Lösungsmittel bei -10 bis -5°C unter Rühren gelöst. Nach Zusatz von 11 mmol Carbodiimid wird das Gemisch 30 min bei dieser Temp. gerührt. Anschließend wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Wenn die Bildung des Harnstoff-Niederschlags innerhalb 30 min nicht eintritt, rührt man 12 - 16 h bei Raumtemp..

Das Reaktionsgemisch wird auf 0 - 5°C gekühlt und vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat versetzt man mit ein paar Tropfen Eisessig und rührt 15 min bei Raumtemp.. Ein eventuell gebildeter Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und sukzessive mit Wasser, N-HCl (wenn nicht anders angegeben), gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Dichlormethan entfernt. Die Reinigung der erhaltenen Produkte erfolgte durch Auskristallisieren, Vak. destillation oder SC.

#### (S)-2-Benzoyloxypropionsäureethylester (1)

Aus 1.22 g (10 mmol) Benzoesäure, 1.30 g (11 mmol) (S)-2-Hydroxypropionsäureethylester (**IV**), 0.10 g (0.82 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und 2.27 g (11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3020-2820 (br., CH-Val.), 1760 (C=O), 1720 (C=O), 1610 (C=C arom.). - UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 228 (4.04), 275 nm (2.94). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20-7.96 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.61-7.22 (m, 3H, arom. H-3', H-4', H-5'), 5.32 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.22 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.64 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.27 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

#### (S)-2-(3,5-Dinitrobenzoyl)-oxypropionsäureethylester (2)

Aus 2.12 g (10 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylforma-

mid. Hellgelbe Nadeln aus Aceton. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3100-2800 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1720 (C=O), 1630 (C=C arom.), 1550 (C-N=O), 1350 (C-NO<sub>2</sub>). - UV (Chloroform) λ<sub>max</sub> = 241 nm. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.07 (m, 3H, arom. H), 5.43 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.17 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.75 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.32 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 312 (M<sup>+</sup>, 17), 296 (5), 282 (4), 268 (6), 267 (38), 240 (7), 239 (40), 224 (14), 196 (26), 195 (100), 179 (14), 149 (25), 103 (7), 77 (24), 45 (17).

#### (S)-2-Phenylacetoxypionsäureethylester (3)

Aus 1.36 g (10 mmol) Phenylessigsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.05 g (0.41 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR, UV, NMR s.<sup>1)</sup>.

#### (S)-2-(4-Bromphenylacetoxypionsäureethylester (4)

Aus 2.15 g (10 mmol) 4-Bromphenylessigsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3100-2800 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1490 (C=C arom.), 1100 (C-Br). - UV (Chloroform): λ<sub>max</sub> = 239; 268 nm. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45 (d, 2H, arom. H-3', H-5', J = 8 Hz), 7.18 (d, 2H, arom. H-2', H-6', J = 8 Hz), 5.06 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.16 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 3.63 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 1.50 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.20 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

#### (S)-2-(3-Phenylpropionyl)-oxypropionsäureethylester (5)

Aus 1.50 g (10 mmol) 3-Phenylpropionsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.05 g (0.41 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR, UV, NMR s.<sup>1)</sup>.

#### (S)-2-(5-Phenylpentanyl)-oxypropionsäureethylester (6)

Aus 1.78 g (10 mmol) 5-Phenylpentansäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.05 g (0.41 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR, UV, NMR s.<sup>1)</sup>.

#### (S)-2-(Phenoxyacetyl)-oxypropionsäureethylester (7)

Aus 1.52 g (10 mmol) Phenoxyessigsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.05 g (0.41 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3100-2800 (br., CH-Val.), 1760 (C=O), 1740 (C=O), 1600 (C=C arom.). - UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 269 (3.15), 276 nm (3.05). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.47 - 6.77 (m, 5H, arom. H), 5.20 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.70 (s, 2H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-), 4.20 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.52 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.23 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

#### (S)-2-(3-Benzoylpropionyl)-oxypropionsäureethylester (8)

Aus 1.78 g (10 mmol) 3-Benzoylpropionsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.05 g (0.41 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Rötlichgelbe Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3000-2850 (CH-Val.), 1740 (C=O), 1690 (C=C arom.). - UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 241 (4.15), 277 nm (3.26). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.11-7.93 (m, 2H, arom. H, H-2', H-6'), 7.71-7.33 (m, 3H, arom. H, H-3', H-4', H-5'), 5.12 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.20 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 3.44-3.24 (m, 2H, Ar-CO-CH<sub>2</sub>-), 2.93-2.75 (m, 2H, Ar-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.49 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.27 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

#### (S)-2-(2-Butenyl)-oxypropionsäureethylester (9)

Aus 0.86 g (10 mmol) Crotonsäure, 1.30 g (11 mmol) **IV**, 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 2990 (CH-Val.), 2940 (CH-Val.), 1760 (C=O), 1730 (C=O), 1660 (C=C Val.). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.07 (m, 1H, H-2'), 5.93 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz), 5.17 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.23 (q, 2H,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.92 (dd, 3H, H-4', J<sub>1</sub> = 6.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz), 1.53 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.30 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

*(S)*-2-(3-Phenyl-2-propenyl)-oxypropionsäureethylester (10)

Aus 1.48 g (1.0 mmol) Zimtsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in 50 ml Ether. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3060-2920 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1710 (C=O), 1635 (C=C Val.). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.67-7.19 (m, 5H, arom. H), 6.50 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 5.22 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.24 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.58 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.24 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 248/249 (M<sup>+</sup>/M+1<sup>+</sup>, 37/5), 204 (1), 203 (1), 175 (2), 132 (10), 131 (100), 104 (2), 103 (17), 102 (4), 77 (9), 51 (3).

*(S)*-2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-propenyl]-oxypropionsäureethylester (11)

Variante A

Aus 2.08 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxyzimtsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.65 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in 200 ml Dichlormethan.

Variante B

Wie in A, aber statt DCC mit 1.39 g (11 mmol) DIC. Pastöses Produkt. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3020-2850 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1710 (C=O), 1630 (C=C Val.), 1600 (C=C Val.), 1510 (C=C Val.). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.11 (m, 1H, arom. H-6), 7.05 (s, 1H, arom. H-2), 6.82 (m, 1H, arom. H-5), 6.37 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 5.22 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz). - MS: 308/309 (M<sup>+</sup>/M+1<sup>+</sup>, 36/6), 263 (2), 192 (14), 191 (100), 164 (14), 163 (9), 77 (6), 70 (7).

*(S)*-2-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-propenyl)-oxypropionsäureethylester (12)

Aus 2.38 g (10 mmol) 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Weiße Kristalle aus Aceton. - IR, UV, NMR s.<sup>1)</sup>

*(S)*-2-(3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-propenyl)-oxypropionsäureethylester (13)

Variante A

Aus 2.17 g (10 mmol) 3,4-Dichlorzimtsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylformamid.

Variante B

Wie in A, aber statt DCC mit 1.39 g (11 mmol) DIC. Weiße Kristalle aus Aceton. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3060-2840 (br., CH-Val.), 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=C arom.), 1550 (C=C), 980 (C-Cl Val.). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.55 (m, 1H, arom. H-2'), 7.37 (m, 2H, arom. H-5' und H-6'), 6.42 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 5.17 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.18 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.52 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.25 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

*(S)*-2-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetoxy)-propionsäureethylester (14)

Aus 3.58 g (10 mmol) Indometacin, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Gelbe Nadeln aus Ether. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3010-2800 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1730 (C=O), 1670 (C=C arom.), 1600 (C=C arom.), 1480 (CH-Def.), 1220 (C-Cl Val.). - UV (Chloroform) λ<sub>max</sub> = 242; 320 nm. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.67 (dt, 2H, arom. H-2', H-6', J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz), 7.43 (dt, 2H, arom. H-3', H-5', J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz), 6.99 (d, 1H, H-6, J = 0.6 Hz), 6.83 (s, 1H, H-4), 6.63 (dd, 1H, H-7, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 5.10 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.17 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>),

3.74 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-), 2.38 (s, 3H, H-2'), 1.48 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.22 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 458/460 (3:1, M<sup>+</sup>, 12/4), 459 (15), 457 (43), 341 (2), 339 (5), 314 (7), 312 (20), 174 (3), 173 (8), 158 (6), 141 (31), 140 (7), 139 (100), 113 (4), 111 (11).

*(S)*-2-[2-{3-[(Trifluormethyl)phenyl]-amino}-benzoyloxy]-propionsäureethylester (15)

Aus 2.81 g (10 mmol) Flufenaminsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Schwach grünlichgelbe, viskose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3600-3200 (br., NH-Val.), 3000-2800 (br., CH-Val.), 1750 (C=O), 1690 (C=O), 1580 (C=C arom.), 1335 (C-F Val.). UV (Chloroform) λ<sub>max</sub> = 241, 288, 354 nm. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.50 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.17 (dd, 1H, arom. H-6', J = 8 Hz), 7.55-7.10 (m, 6H, arom. H, H-3', H-4' und 4H des Trifluormethylphenylrings), 6.81 (m, 1H, H-5'), 5.30 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.30 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.63 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.27 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 381/382 (M<sup>+</sup>, 26/5), 265 (5), 264 (39), 263 (100), 235 (12), 218 (4), 167 (10), 166 (6), 92 (7), 45 (12).

*(RS)*-, *(SS)*-2-(2-(3-Benzoylphenyl)-propionyl)-oxypropionsäureethylester (16)

Aus 2.54 g (10 mmol) (R)-, (S)-Ketoprofen, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Schwach grünlichgelbe Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3110-2820 (br., CH-Val.), 1770 (C=O), 1740 (C=O), 1660 (C=C arom.), 1600 (C=C arom.), 1580 (C=C arom.). - UV (Methanol) λ<sub>max</sub> (lg ε) = 254 nm (3.39). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.96-7.64 (m, 4H, arom. 4H), 7.64-7.27 (m, 5H, arom. 5H), 5.07 und 5.04 (1:1)(q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.17 und 4.09 (1:1)(q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 3.89 und 3.87 (1:1)(q, 1H, Ar-CH(CH<sub>3</sub>)-, J = 7 Hz), 1.57 und 1.56 (1:1)(d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.45 und 1.43 (1:1)(d, 3H, H-3', J = 7 Hz), 1.23 und 1.13 (1:1)(t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 354/355 (M<sup>+</sup>/M+1<sup>+</sup>, 5/1), 310 (6), 282 (9), 268 (25), 237 (9), 236 (33), 224 (5), 210 (47), 209 (100), 194 (8), 191 (13), 131 (8), 105 (75), 103 (13), 77 (45).

*(RS)*-, *(SS)*-2-(2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionyl)-oxypropionsäureethylester (17)

Aus 2.44 g (10 mmol) Flurbiprofen, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3000-2920 (br., CH-Val.), 1740 (C=O), 1620 (C=C arom.), 1580 (C=C arom.), 1370 (C-F Val.). - UV (Chloroform) λ<sub>max</sub> = 248 nm. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.67-7.02 (m, 8H, arom. H), 5.11 und 5.07 (1:1)(q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.18 und 4.12 (1:1)(q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 3.85 und 3.83 (1:1)(q, 1H, Ar-CH(CH<sub>3</sub>)-, J = 7 Hz), 1.56 und 1.55 (1:1)(d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.23 und 1.15 (1:1)(t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). - MS: 344/345 (M<sup>+</sup>/M+1<sup>+</sup>, 20/4), 227 (4), 226 (20), 200 (18), 199 (100), 198 (9), 197 (3), 196 (3), 184 (6), 179 (5), 178 (6), 100 (7), 77 (3), 60 (8).

*(S)*-2-(2,3-Dichlor-4-(2-methylen-1-oxobutyl)-phenoxyacetyl)-oxypropionsäureethylester (18)

Aus 3.03 g (10 mmol) Etacrynsäure, 1.30 g (11 mmol) IV, 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Farblose, viskose Flüssigkeit. - IR (cm<sup>-1</sup>): 3040-2820 (br., CH-Val.), 1770 (C=O), 1750 (C=O), 1665 (C=C arom.), 1585 (C=C arom.), 1090 (C-Cl). - UV (Chloroform) λ<sub>max</sub> = 262 nm. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22 (d, 1H, H-6', J = 12 Hz), 6.86 (d, 1H, H-5', J = 12 Hz), 5.93 (d, 1H, Methylen H, J = 1.2 Hz), 5.60 (d, 1H, Methylen H, J = 1.2 Hz), 5.20 (q, 1H, H-3, J = 7 Hz), 4.85 (s, 2H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-), 4.20 (q, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 2.47 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-, J = 7 Hz), 1.57 (d, 3H, -CHCH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.30 (t, 3H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)-C(=CH<sub>2</sub>)-, J = 7 Hz), 1.17 (t, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz). MS: 404/405 (M<sup>+</sup>/M+1<sup>+</sup>, 14/2), 403 (3), 402 (21), 367 (6), 351 (11), 350 (8), 349 (65), 348 (16), 347 (99), 303 (5), 301 (8), 275 (6), 259 (24), 258 (8), 257 (39), 247 (14), 246 (8), 245 (63), 244 (15), 243 (100), 229 (5), 227 (7), 191 (14), 189 (21), 159 (25), 73 (30), 59 (13), 55 (48).

*(S)*-2-(3-Phenyl-2-propenoyl)-oxybutan-1,4-dicarbonsäuredimethylester (19)

Aus 1.48 g (10 mmol) Zimtsäure, 1.78 g (11 mmol) (S)-Apfelsäuredimethylester (V), 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Nach Aufarbeitung wird **19** durch sc (Chloroform:Ethylacetat = 3:1) isoliert. Farblose Flüssigkeit. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1750 (C=O), 1710 (C=O), 1630 (C=C), 1450 (CH-Def.), 1310 (C-O Val.). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.77 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60-7.17 (m, 5H, arom. H), 6.42 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 5.63 (t, 1H, H-2, J = 6 Hz), 3.77 (s, 6H, 2x -OCH<sub>3</sub>), 2.97 (d, 2H, H-3, J = 6 Hz). - MS: 292/293 ( $\text{M}^+/\text{M}+1^+$ , 47/8), 272 (10), 229 (26), 190 (7), 180 (6), 175 (8), 132 (10), 131 (100), 103 (24), 77 (13).

*(S)*-2-(3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-propenoyl)-oxybutan-1,4-dicarbonsäuredimethylester (20)

Aus 2.17 g (10 mmol) 3,4-Dichlorzimtsäure, 1.78 g (11 mmol) (S)-Apfelsäuredimethylester (V), 0.10 g (0.82 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylformamid. Nach Aufarbeitung wird **20** sc (Aceton) isoliert. Hellbraune, viskose Flüssigkeit. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3130-2850 (br., CH-Val.), 1770 (C=O), 1740 (C=O), 1640 (C=C arom.). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.63 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60 (m, 1H, arom. H-2'), 7.40 (m, 2H, arom. H-5' und H-6'), 6.45 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 5.63 (t, 1H, H-2, J = 6 Hz), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.96 (d, 2H, H-3, J = 6 Hz).

*(S)*-2-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetyl)-oxybutan-1,4-dicarbonsäuredimethylester (21)

Aus 3.58 g (10 mmol) Indometacin, 1.78 g (11 mmol) (S)-Apfelsäuredimethylester (V), 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Gelbe, viskose Flüssigkeit. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400-2800 (br., CH-Val.), 1730 (C=O), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1675 (C=C), 1590 (C=C), 1480 (CH-Def.). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.68 (dt, 2H, arom. H, H-2'', H-6'', J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz), 7.48 (dt, 2H, arom. H, H-3'', H-5'', J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz), 7.00 (d, 1H, H-6, J = 0.6 Hz), 6.83 (s, 1H, H-4), 6.61 (dd, 1H, H-7, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 5.46 (t, 1H, H-2, J = 6 Hz), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.85 (d, 2H, H-3, J = 6 Hz), 2.36 (s, 3H, H-2'). - MS: 502 ( $\text{M}^+$ , 10), 503 (15), 501 (46), 438 (8), 359 (6), 357 (16), 316 (5), 315 (27), 314 (20), 313 (84), 312 (13), 263 (4), 199 (4), 141 (31), 140 (7), 139 (100), 113 (6), 111 (16), 77 (2), 75 (4), 44 (10).

22: Fumarsäuredimethylester,<sup>24)</sup>

*(RR)*-2,3-Bis(3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-propenyl)-dioxo-1,4-butandicarbonsäuredimethylester (23)

Aus 4.34 g (20 mmol) 3,4-Dichlorzimtsäure, 1.96 g (11 mmol) (RR)-Weinsäuredimethylester (VI) 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 4.54 g (0.22 mmol) DCC in Dimethylformamid. Weiße Nadeln aus Aceton. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3020-2800 (br., CH-Val.), 1720 (C=O), 1700 (C=O), 1620 (C=C), 1460 (CH-Def.). - UV (Chloroform)  $\lambda_{\text{max}}$  = 283 nm. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.69 (d, 2H, H-3', J = 16 Hz), 7.64 (m, 2H, arom. H, H-2'), 7.43 (m, 4H, arom. H-5', H-6'), 6.53 (d, 2H, H-2', J = 16 Hz), 5.89 (s, 2H, H-2, H-3), 3.47 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>).

*(RS)*-2-(3-Phenyl-2-propenoyl)-oxy-2-phenylelessigsäuremethylester (24)

Aus 1.48 g (10 mmol) Zimtsäure, 1.83 g (11 mmol) (RS)-Methylmandelat (VII), 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dichlormethan. Weiße Kristalle aus Aceton. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3100-2840 (br., CH-Val.), 1760 (C=O), 1720 (C=O), 1640 (C=C arom.). - UV (Chloroform)  $\lambda_{\text{max}}$  = 282 nm. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.77 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60-7.17 (m, 10H, arom. H), 6.46 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 6.08 (s, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

*(RS)*-2-(3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-propenoyl)-oxy-2-phenylelessigsäuremethylester (25)

## Variante A

Aus 2.17 g (10 mmol) 3,4-Dichlorzimtsäure, 1.83 g (11 mmol) (RS)-Methylmandelat (VII), 0.10 g (0.65 mmol) PPY und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylformamid. Hellbraune Kristalle aus Aceton.

## Variante B

Wie in A, aber statt DCC mit 1.39 g (11 mmol) DIC. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3060-2840 (br., CH-Val.), 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=C arom.), 1550 (C=C), 980 (C-Cl Val.). - UV (Chloroform)  $\lambda_{\text{max}}$  = 282 nm. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.65 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.65-7.15 (m, 8H, arom. H), 6.50 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 6.07 (s, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

*(RS)*-2-(3-Phenyl-2-propenoyl)-thiopropionsäureethylester (26)

Aus 1.48 g (10 mmol) Zimtsäure, 1.47 g (11 mmol) Thiomilchsäureethylester (VIII), 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylformamid. Gelbe Flüssigkeit von unangenehmem Geruch. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 (CH-Val.), 2910 (CH-Val.), 1730 (C=O), 1670 (C=O), 1600 (C=C), 1570 (C=C). - UV (Chloroform)  $\lambda_{\text{max}}$  = 303 nm. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.62 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60-7.23 (m, 5H, arom. H), 6.66 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 4.38 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.22 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.58 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.27 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

*(RS)*-2-(3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-propenoyl)-thiopropionsäureethylester (27)

Aus 2.17 g (10 mmol) 3,4-Dichlorzimtsäure, 1.47 g (11 mmol) Thiomilchsäureethylester (VIII), 0.10 g (0.82 mmol) DMAP und 2.27 g (11 mmol) DCC in Dimethylformamid. Hellgelbe Kristalle aus Aceton. - IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3080-2830 (br., CH-Val.), 1730 (C=O), 1715 (C=O), 1610 (C=C). - UV (Chloroform)  $\lambda_{\text{max}}$  = 303 nm. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60 (m, 1H, arom. H, H-2), 7.40 (m, 2H, arom. H, H-5, H-6), 6.63 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 4.36 (q, 1H, H-2, J = 7 Hz), 4.20 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1.58 (d, 3H, H-3, J = 7 Hz), 1.30 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).

## Literatur

- 1 Auszug aus der Dissertation N.N. Rao, Tübingen 1984, Referent H.J. Roth.
- 2 M.L. Scarpati und G. Oriente, Ric. sci. 30, 255 (1960); C.A. 54, 24520b (1960).
- 3 W.G. Dörner, Pharm. Unserer Zeit 14, 112 (1985).
- 4 A. Budzinski, Chem. Ind. 36, 567 (1984).
- 5 E. Haslam, Tetrahedron 36, 2409 (1980).
- 6 G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 90, 602 (1978).
- 7 E.F.V. Scriven, Chem. Soc. Rev. 1983, 129.
- 8 E. Vowinkel, Chem. Ber. 99, 1479 (1966).
- 9 idem., ibid. 100, 16 (1967).
- 10 A. Hassner und V. Alexanian, Tetrahedron Lett. 46, 4475 (1978).
- 11 B. Neises und W. Steglich, Angew. Chem. 90, 556 (1978).
- 12 C.H. Holten, Lactic Acid, S. 11, Verlag Chemie, Weinheim 1971.
- 13 H. Forster et al. (Bayer AG), Eur. Pat. Appl. EP 63 741 (03.11.1982); C.A. 98, P178976j (1983).
- 14 S.F. Lee und C.A. Heinrich (Zoecon Corp.), Eur. Pat. Appl. EP 65 374 (24.11.1982); C.A. 98, P143644x (1983).
- 15 S.B. Richter und B. Van Gemert (PPG Industries, Inc.), Eur. Pat. Appl. EP 78 638 (11.05.1983); C.A. 99, P139522j (1983).
- 16 R. Coelln, L. Eue und R. Schmidt (Bayer AG), D.O.S. 3,210,056 (22.09.1983); C.A. 100, P85414n (1984).

- 17 J.D. Pietro, Diss. Univ. Pennsylvania, Philadelphia 1961, p. 123., Univ. Microfilms, Inc. (Ann Arbor, Michigan).
- 18 U. Burkard und F. Effenberger, Chem. Ber. *119*, 1594 (1986).
- 19 F. Effenberger, U. Burkard und J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. *314*, 333 (1986).
- 20 P.M. Booth, C.M.J. Fox und S.V. Ley, Tetrahedron Lett. *24*, 5143 (1983).
- 21 S. Ahmad und J. Iqbal, Tetrahedron Lett. *27*, 3791 (1986) und dort zit. Lit.
- 22 M. Raban und K. Mislow, Top. Stereochem. *2*, 199 (1967).
- 23 B.M. Trost et al., J. Org. Chem. *51*, 2370 (1986).
- 24 The Merck Index, 10. Aufl., M. Windholz (Hrsg.), Merck und Co., Rahway 1983.

[Ph623]