

**Untersuchungen zur Totalsynthese von PPAPs:
Formale Synthese von Nemoroson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen-Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Stefanie Schmitt

Saarbrücken, 2017

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom März 2012 bis Januar 2017, unter Anleitung von Prof. Dr. J. Jauch am Institut für Organische Chemie II - Universität des Saarlandes - angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 28. April 2017

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Jauch
Prof. Dr. A. Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. G. Jung

Akademischer Mitarbeiter: Dr. B. Morgenstern

“An experiment is a question which science poses to Nature, and a measurement is the recording of Nature’s answer.”

(Max Planck)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein ganz besonderer Dank Prof. Dr. J. Jauch für die interessante Themenstellung, die tolle und familiäre Arbeitsatmosphäre, sowie für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. A. Speicher für die Begutachtung meiner Arbeit und das tolle Arbeitsklima im gemeinsamen Stockwerk.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises, namentlich Sebastian Frey, Julian Lehnhoff, Tobias Jung, sowie unserem Laboranten David Hartmann und unserer Sekretärin Sabine Caspar-Klär möchte ich für die vielen angenehmen Tage, inspirierenden Gespräche und deren Hilfsbereitschaft danken. Ein ganz besonderer Dank verdient Eva Feidt, die auch im privaten Bereich immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Die mit dir verbrachten Kletterexzesse haben immer für das bisweilen benötigte Maß an Ablenkung gesorgt.

Tobias Dier gilt ein herzliches Dankeschön dafür, dass er sich unkompliziert und allzeit bereit für uns um die Messung der hochaufgelösten Massen gekümmert hat.

Thomas Scherer möchte ich für die immer kompetente Hilfe bei Problemen mit dem NMR-Gerät, sowie sonstigen elektrischen Problemen danken. Darüber hinaus, darf die Versorgung mit bestem Honig, der mich vor der ein oder anderen „Freck“ bewahrt hat, nicht vergessen werden. Der zweiten guten Seele des Hauses, Joachim Kriesamer, will ich für die vielen Hilfestellungen bei etwaigen Problemen und die fachliche Unterstützung bei Spezialanfertigungen danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Isabell Omlor, Adrian Gärtner und Lisa Becker, Maël Charpentier, Joachim Weihrather und Marcus Hans bedanken, mit denen mal sowohl spannende private Diskussionen führen, sowie auch fachliche Ideen austauschen konnte. Nicht zu vergessen sind die außeruniversitären Freunde, Manuel Klos, Annabell Lamoureux, Julien König, Christopher Scherrer, Nicole Heyer und André Seiferth, die mir die (oft knappe) Freizeit versüßt haben und unseren Nachbarn Georg Doll und Karin Thielen für die königliche Verköstigung an dem ein oder anderen Tag.

Sicherlich habe ich noch den einen oder anderen Namen vergessen, aber auch sie sollen sich bitte angesprochen fühlen und können sich sicher sein, dass ich ihnen für alles danke.

Als letztes, dafür aber umso herzlicher möchte ich meinen Eltern, Hermann und Rita, sowie Christian Luxenburger danken. Ohne euch wäre das alles nicht vorstellbar.

DANK!

Zusammenfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese von Nemoroson, einem Naturstoff aus der Substanzklasse der polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucine (PPAPs). Wegen ihres breiten Wirkspektrums trotz der strukturellen Ähnlichkeit ihrer Vertreter, ist diese eine besonders herausragende Substanzklasse. Es wird eine vollkommen neue Herangehensweise an die Synthese der PPAPs untersucht. Diese werden als überbrückter 8-Ring, statt wie zuvor von anderen Arbeitsgruppen, als zwei annelierte 6-Ringe betrachtet. Als Schlüsselschritte für den Aufbau dieser Substanzklasse dienten hier eine Ringschlussmetathese und eine intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung um die Carbonylbrücke einzuführen. Der zuerst geplante Schritte einer Hydroborierung-Carbonylierung zur Installation der überbrückenden Keto-Gruppe hatte sich, nach ausführlichen Untersuchungen, als nicht zielführend erwiesen, sodass eine neue Strategie erarbeitet werden musste und mit transannularen Acylierung schließlich zum Erfolg führte. Die Arbeit zeigt, dass die hier präsentierte Herangehensweise an die Synthese von PPAPs den bisherigen Synthesen in ihrer Effektivität überlegen ist. Im Vergleich zu etablierten Synthesen, ist der hier vorliegende Ansatz entweder deutlich kürzer (15 Stufen mit 6% Gesamtausbeute für die formale Synthese von Nemoroson) und/oder variabler bezüglich der Substituenten.

Abstract

This PhD-thesis is concerned with the synthesis of nemorosone, a nature product of the substance class of polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs). Thanks to the widespread biological activity although they are structurally very similar, it is an outstanding substance class. It is investigated a totally new way for the synthesis of PPAPs. They are seen as a bridged 8-membered ring instead of two annulated 6-membered rings, as they have been see before by other groups. Here, key steps for the synthesis are a ring-closing metathesis followed by an intramolecular Friedel-Crafts-like acylation to set the carbonyl function which is bridging the 8-membered carbocycle. The first planned hydroboration-carbonylation step had turned out to be not productive so that a new synthesis as to be established and the used transannular acylation finally led to success. The thesis shows that the presented strategy for the synthesis of PPAPs is outmatched the previous syntheses in effectiveness. Compared to established syntheses, the here presented idea is either clearly shorter (15 steps with 6% overall yield for the formal synthesis of nemorosone) and/or much more variable in substitution.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs)	1
1.1.1.	Vorkommen und Einteilung der PPAPs	2
1.1.2.	Eigenschaften der PPAPs	5
1.2.	Nemoroson (2).....	10
1.2.1.	Vorkommen	10
1.2.2.	Chemische und pharmazeutische Eigenschaften	11
1.3.	Biosynthese der PPAPs ^[1]	14
1.4.	Bisherige Synthesestrategien für PPAPs	16
1.4.1.	Biomimetische Ansätze – Desaromatisierungsstrategie	16
1.4.2.	Nicht-biomimetische Ansätze	23
1.4.3.	Überblick über bisher erfolgreiche Totalsynthesen	36
1.5.	Aufgabenstellung.....	40
1.5.1.	Retrosynthese	40
1.5.2.	Syntheseplan.....	42
2.	Ergebnisse und Diskussion – Hydroborierungsstrategie	43
2.1.	Stand der eigenen Forschung – Rückblick	43
2.1.1.	Erste Hydroborierungsversuche von Eva Feidt ^[181]	43
2.1.2.	Eigene Vorarbeiten und daraus resultierende Aufgabenstellung.....	48
2.2.	Suche nach geeignet geschütztem β -Alkoxyester	49
2.2.1.	Synthese der β -Hydroxysäure 152	49
2.2.2.	Schützung der Hydroxyfunktion	50
2.3.	Systematische Untersuchungen mit Enolethern von 202	52
2.3.1.	Synthese der Enolether	52
2.3.2.	Hydroborierungen	60
2.4.	Systematische Untersuchungen der Hydroborierung von Enaminen	64
2.4.1.	Enaminsynthesen	64
2.4.2.	Hydroborierungen	65
3.	Zusammenfassung und Ausblick – Hydroborierungsstrategie.....	66

4.	Neue Strategie: intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung	68
4.1.	Retrosynthese	69
4.2.	Synthesepfad der Modellverbindung	70
5.	Ergebnisse & Diskussion – transannulare Acylierung	71
5.1.	Modellverbindung ^[19]	71
5.1.1.	Optimierung der 1,4-Addition	71
5.1.2.	Synthesen für 3-Butenal (246)	72
5.1.3.	Krapcho-Decarboxylierung	75
5.1.4.	Aldolreaktionen an Diester	82
5.1.5.	Hosomi-Sakurai-Reaktion	84
5.1.6.	Aldolreaktionen mit verschiedenen Aldehyden	86
5.1.7.	Schützung der Alkoholfunktion	88
5.1.8.	Ringschlussmetathese (RCM)	92
5.1.9.	Verseifung der Esterfunktion in 306	98
5.1.10.	Cyclisierung und Überführung in ein 1,3-Diketon	102
5.2.	Naturstoff – Nemoroson	116
5.2.1.	Synthese des 4-Allylhept-6-ensäureesters 337	117
5.2.2.	Umwandlung der Ketofunktion in eine gem. Dimethylgruppe	121
5.2.3.	Aldolreaktion und Schützung	123
5.2.4.	Ringschlussmetathese	127
5.2.5.	Systematische Untersuchungen zur RCM	133
5.2.6.	Synthese von mono- und diprenyliertem β -Methoxyester	136
5.2.7.	Ringschlussmetathese	140
5.2.8.	Maskierung der Doppelbindung	144
5.2.9.	Aldol-Reaktion und Optimierung der Schutzgruppe	150
5.2.10.	Ringschlussmetathese	155
5.2.11.	Oxidative Eliminierung der Phenylselenylgruppe	158
5.2.12.	Reduktions-Oxidations-Sequenz	161
5.2.13.	Cyclisierung	172
5.2.14.	Schutzgruppenabspaltung	175
5.2.15.	Oxidation zum Triketon	182

6.	Zusammenfassung & Ausblick – transannulare Friedel-Crafts-artige Acylierung.....	186
7.	Experimenteller Teil.....	191
7.1.	Allgemeines.....	191
7.2.	Strategie I - Hydroborierung.....	194
7.2.1.	(<i>E</i>)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäureethylester (151).....	194
7.2.2.	(<i>E</i>)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäure (152).....	195
7.2.3.	(<i>E</i>)- β -Hydroxy- <i>O,O'</i> -bis-(trimethylsilyl)-hex-4-encarbonsäure (201).....	196
7.2.4.	1,1-Dimethoxycyclooctan (204).....	197
7.2.5.	(<i>E</i>)-1-Ethoxycyclooct-1-en (208).....	198
7.2.6.	(<i>E</i>)-1-Isopropoxycyclooct-1-en (210).....	199
7.2.7.	(<i>E</i>)-1-(Pentan-3-yloxy)-cyclooct-1-en (213).....	200
7.2.8.	(<i>E</i>)-1-Benzylloxycyclooct-1-en (215).....	201
7.2.9.	(<i>Z</i>)-1,2-Epoxyoct-5-en (219).....	202
7.2.10.	(<i>Z</i>)-Cyclooct-4-enol (221).....	203
7.2.11.	(<i>Z</i>)-Cyclooct-4-enon (222).....	204
7.2.12.	(<i>Z</i>)-1,1-Diethoxycyclooct-4-en (224).....	205
7.2.13.	(1- <i>E</i> , 5- <i>Z</i>)-1-Ethoxycyclooct-1,5-dien (223).....	206
7.2.14.	2-Ethoxycyclooctanol (226).....	207
7.2.15.	2-Isopropoxycyclooctanol (227).....	208
7.2.16.	2-Isoamyloxycyclooctanol (228).....	209
7.2.17.	<i>N</i> -Hex-1-enylpiperidin (232).....	210
7.2.18.	1-Piperidinocyclohexen (234).....	211
7.2.19.	1-Pyrrolidinocycloocten (236).....	212
7.3.	Strategie II - Friedel-Crafts-Acylierung - Modellverbindung.....	213
7.3.1.	2-(2-Methylhex-5-enyl)malonsäurediethylester (250).....	213
7.3.2.	2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäure (266).....	214
7.3.3.	2-(2-Methylhex-5-enyl)-malonsäure (265).....	215
7.3.4.	2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäurediethylester (267).....	216
7.3.5.	2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäure (269).....	217
7.3.6.	Dimethylisopropylidenmalonat (273).....	218
7.3.7.	2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäuredimethylester (274).....	219

7.3.8.	4-Allyl-6-methylhepta-1,5-dien-4-ol (277)	220
7.3.9.	3,3-Dimethylacrylsäurechlorid (288).....	221
7.3.10.	3,3-Dimethylacrylnitril (289).....	222
7.3.11.	3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (275)	223
7.3.12.	2-(1-Hydroxy-3-phenylpropanyl)-3,3-dimethylhex-5- encarbonsäuremethylester (291)	224
7.3.13.	2-(1-Hydroxypent-4-enyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (292).....	226
7.3.14.	2-(1-Methoxypent-4-enyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (293).....	228
7.3.15.	<i>syn</i> -1-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (306)....	230
7.3.16.	<i>anti</i> -1-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (306)....	231
7.3.17.	<i>syn</i> -1-Hydroxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (307)	232
7.3.18.	<i>syn</i> -8-Methoxy-2,2-dimethylcyclooct-4-ene-1-carbonsäurechlorid (315)	241
7.3.19.	2-Chloro-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (316)	241
7.3.20.	2-Hydroxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (325)	243
7.3.21.	Bicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (327)	244
7.3.22.	2-Trifluoracetox-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (324)	245
7.3.23.	2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (326).....	246
7.3.24.	6-Methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (328).....	247
7.4.	Naturstoff - drei ungesättigte Reste für RCM	248
7.4.1.	3-Oxohept-6-encarbonsäureethylester (338)	248
7.4.2.	4-Allyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (337)	249
7.4.3.	(<i>Z</i>)-4-Allyl-3-trifluormethansulfonylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (339).....	250
7.4.4.	(<i>Z</i>)-4-Allyl-3-methylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (340)	251
7.4.5.	4-Allyl-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (341).....	252
7.4.6.	<i>trans</i> -3-Hexenal (343)	253
7.4.7.	<i>trans</i> -4-Allyl-2-(1-hydroxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6- encarbonsäureethylester (344)	254
7.4.8.	<i>trans</i> -4-Allyl-2-(1-methoxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6- encarbonsäureethylester (345)	256

7.4.9.	<i>syn</i> -(5 <i>E</i> ,3' <i>Z</i>)-2-(2-(Cyclopent-3'-enyl)-propanyl)-3-methoxyoct-5-encarbonsäureethylester (349) und <i>syn</i> -(5 <i>E</i> ,3' <i>Z</i>)-2-(2-(Cyclopent-3'-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (348)	257
7.4.10.	4,5-Dihydroxyocta-1,7-dien (261)	260
7.4.11.	3-Butenal (246)	261
7.4.12.	3-Hydroxy-2-methylhex-5-encarbonsäuremethylester (351)	262
7.4.13.	4-Allyl-2-(1-hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (352)	263
7.4.14.	4-Allyl-2-(1-methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (353)	265
7.4.15.	4-Crotyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (354)	266
7.4.16.	4-Prenyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (355)	267
7.4.17.	4-Crotyl-3-oxooct-6-encarbonsäureethylester (356)	268
7.4.18.	7-Methyl-3-oxo-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (357)	270
7.4.19.	3-(Cyclopent-3-en-1-yl)acetessisäureethylester (361)	271
7.4.20.	(<i>Z</i>)-3-Trifluormethansulfonyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (362)	272
7.4.21.	(<i>Z</i>)-3-Methyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (363)	273
7.4.22.	3,3-Dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (364)	274
7.4.23.	2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (365)	275
7.4.24.	2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (366)	277
7.4.25.	(<i>Z</i>)-3-Trifluormethansulfonyl-7-methyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (367)	279
7.4.26.	(<i>Z</i>)-3,7-Dimethyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (368)	280
7.4.27.	3,3,7-Trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (369)	281
7.4.28.	2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (370)	282
7.4.29.	2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (371)	284
7.4.30.	(<i>Z</i>)-1-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethyl-7-prenylcyclooct-4-en (372)	285

7.4.31.	<i>syn</i> -(<i>E</i>)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (348) und (<i>E</i>)-1,4-((<i>Z</i>)-Di-1-ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-7-yl)-2-buten (373).....	286
7.5.	Naturstoff - maskierte Doppelbindung für RCM.....	288
7.5.1.	Phenylselenylpropylbromid (380)	288
7.5.2.	3-Oxo-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (381)	289
7.5.3.	(<i>Z</i>)-3-Trifluormethansulfonyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (382).....	291
7.5.4.	(<i>Z</i>)-3-Methyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethylester (383).....	292
7.5.5.	3,3-Dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (384).....	293
7.5.6.	2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethylester (385)	295
7.5.7.	3,3-Dimethyl-2-(1-trimethylsilyloxybut-3-enyl)-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (388)	297
7.5.8.	2-(1- ^t Butyldimethylsilyloxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (387)	299
7.5.9.	(<i>Z</i>)-2-(^t Butyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethyl-7-(3-phenylselenylpropyl)cyclooct-4-en (391)	301
7.5.10.	(<i>Z</i>)-7-Allyl-2-(^t butyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethylcyclooct-4-en (392)	303
7.5.11.	(<i>Z</i>)-6-Allyl-8-(hydroxymethyl)-7,7-dimethylcyclooct-3-en-1-ol (400)	304
7.5.12.	(<i>Z</i>)-7-Allyl-2-hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (402)..	305
7.5.13.	(<i>Z</i>)-(6-Allyl-1-(^t butyldimethylsilyloxy)-8-hydroxymethyl-7,7-dimethylcyclooct-3-en (399)	307
7.5.14.	(<i>Z</i>)-7-Allyl-2-(^t butyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (397)	308
7.5.15.	(<i>Z</i>)-7-Allyl-2-(^t butyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbonsäure (398).....	310
7.5.16.	7-Allyl-4-(^t butyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethyl-2-trifluoracetoxycyclo[3.3.1]nonan-9-on (409)	311
7.5.17.	7-Allyl-4-(^t butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (410)	313
7.5.18.	7-Allyl-2,4-dihydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (411).....	314

7.5.19. 7-Allyl-4-(^t butyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (413)	316
7.5.20. 7-Allyl-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (416)	317
8. Literaturverzeichnis	320

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
BAIB	Bisacetoxyiodbenzol
bas.	basisch
Bn	Benzyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	Butyl
C.	Clusia
CAN	Cerammoniumnitrat
CM	Cross Metathesis/Kreuzmetathese
CoA	Coenzym-A
COD	1,5-Cyclooctadien
COX	Cyclooxygenase
CSA	Camphersulfonsäure
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid
dr	diastereomeric ratio
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
ee	enantiomeric excess
EE	Essigsäureethylester
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
GABA	gamma aminobutyric acid
GC	Gaschromatographie
gem.	geminal
ges.	gesättigt
Hep	hepatisch

Abkürzungsverzeichnis

HI	human immunodeficiency
HRMS	high-resolution mass spectroscopy
i	iso
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexadimethylsilazid
LM	Lösungsmittel
LS	Lewis-Säure
m	meta oder Multipllett (bei NMR)
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MOM	Methoxymethyl
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mikrowelle
n	normal
NBS	N-Bromsuccinimid
NMP	N-Methylpyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
N-PSP	N-(phenylseleno)phthalimide
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PPAP	polycyclisches polyprenyliertes Acylphloroglucin
PPTS	Pyridiniumtoluol-4-sulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
quart	Quartett
quint	Quintett
RCM	Ring-closing metathesis / Ringschlussmetathese
RF	Rückfluss
ROMP	ring-opening-metathesis polymerization
s	sekundär oder Singulett (bei NMR)
SD	Standardabweichung
sept	Septett
sext	Sextett
t	tert. oder tripllett (bei NMR)

TBAF	<i>Tetrabutylammoniumfluorid</i>
TBAH	<i>Tetrabutylammoniumhydroxid</i>
TBDMS	<i>tert.-Butyldimethylsilyl</i>
TBDPS.....	<i>tert.-Butyldiphenylsilyl</i>
TC ₅₀	<i>mittlere toxische Konzentration</i>
TEMPO	<i>2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl</i>
TES	<i>Triethylsilyl</i>
Tf	<i>Triflat</i>
TFA	<i>Trifluoracetoxy-/Trifluoessigsäure</i>
TFAA	<i>Trifluoessigsäureanhydrid</i>
THF.....	<i>Tetrahydrofuran</i>
TIPS	<i>Triisopropylsilyl</i>
TMS	<i>Trimethylsilyl</i>
TRPC	<i>Transient receptor potential cation channel</i>
vs	<i>versus</i>
wfr.	<i>wasserfrei</i>

1. Einleitung

1.1. Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs)

Die polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucine stellen eine Substanzklasse von Verbindungen dar, die in den letzten Jahrzehnten immer wieder auf größtes Interesse bei Chemikern, Pharmazeuten, Medizinern und auch bei Ernährungswissenschaftlern gestoßen ist. Dies belegen zahlreiche Reviews auf diesem Gebiet eindrucksvoll.^[1-17] Sie decken dabei sowohl die Herkunft, die Isolierung, die Eigenschaften und auch die Synthesen der PPAPs ab. Die wichtigsten und bekanntesten Vertreter sind Hyperforin (**1**), Nemoroson (**2**), Garsubellin A (**3**) und Clusianon (**4**) (Abb. 1).

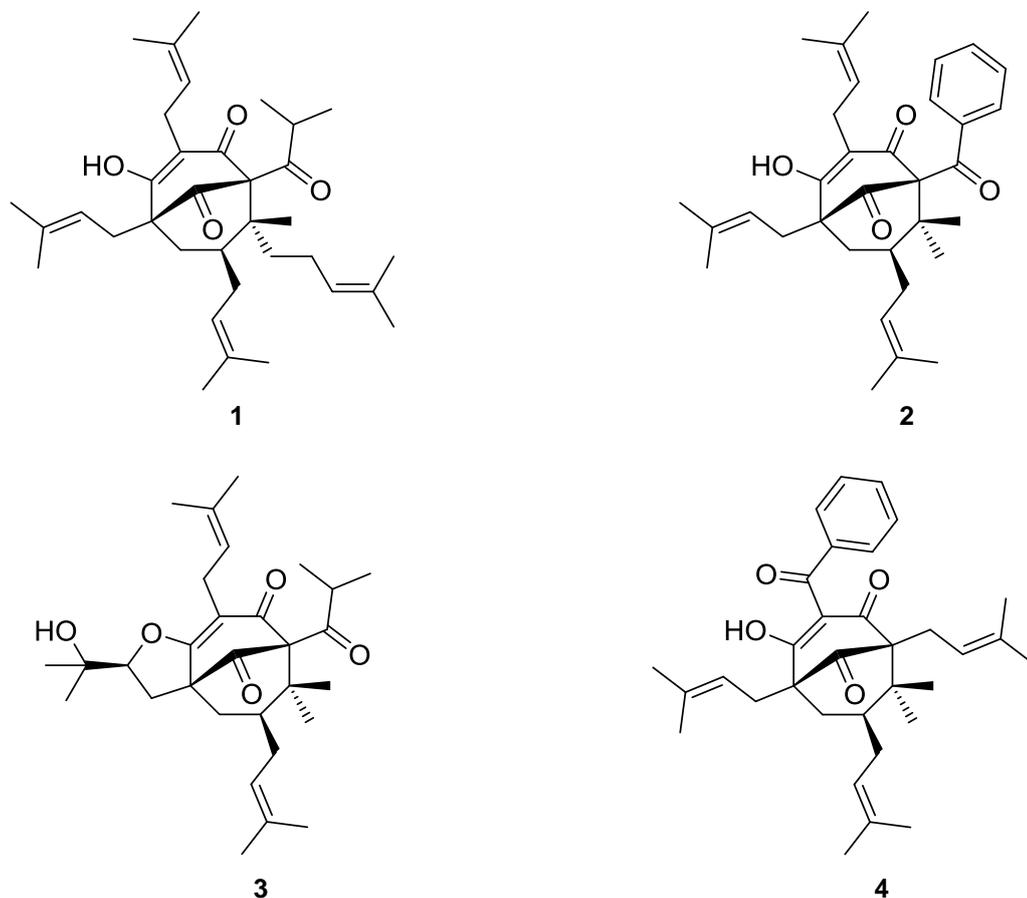


Abb. 1. Vier wichtige Vertreter der PPAPs.

Naturstoffe wie die PPAPs werden immer wieder für die Suche nach neuen Wirkstoffen genutzt. Jörg Heilemann^[18] hat übersichtlich zusammengestellt, welche Naturstoffe bereits als Arzneimittel verwendet werden, welche sich in der klinischen Phase befinden und welche als Leitstrukturen dienen. Dabei wird auch auf das Problem der Verfügbarkeit von Naturstoffen hingewiesen, deren Isolierung nicht immer einfach ist.

1.1.1. Vorkommen und Einteilung der PPAPs

a) Vorkommen und Allgemeines über PPAPs

PPAPs können aus Pflanzen der Gattungen *Clusia* und *Garcinia* isoliert werden, die der Familie der *Clusiaceae* oder *Guttiferae* angehören.^[1,5,10,13–15] Sie kommen zumeist im tropischen Raum vor.^[5] Mittlerweile sind mehr als 210 PPAPs isoliert und charakterisiert worden.^[19]

Pflanzen, die PPAPs enthalten, sind schon seit Jahrtausenden als Naturheilmittel bekannt und wurden unter anderem schon bei den alten Griechen verwendet.^[5] Auch Propolis, ein von Bienen hergestelltes Naturprodukt, beinhaltet diese PPAPs und wurde bereits 300 v. Chr. in der Naturheilkunde genutzt.^[11,20] Dabei wurden die Pflanzen und Propolis zum Beispiel eingesetzt um Verletzungen, Infektionen und auch Depressionen zu behandeln, ohne dass man um den Hintergrund der Wirkung wusste.^[3–5,11,20,21] Die bekannteste Pflanze, die Einsatz in der alternativen Medizin findet, ist Johanniskraut. Deren aktive Inhaltsstoffe, unter anderem Hyperforin (**1**),^[22] und Wirkmechanismen sind mittlerweile bestens untersucht.^[23,24]

1971 wurde Hyperforin (**1**) aus Johanniskraut (*hypericum perforatum*) isoliert.^[3,25] Die Strukturaufklärung inklusive der Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte dann in den Jahren 1975-1983.^[3,26–28] Es wurden mehrere Reviews, die sich mit der chemischen Zusammensetzung von Johanniskraut und im speziellen dem wirkaktiven Hyperforin (**1**) beschäftigen veröffentlicht,^[9,22] sowie zahlreiche weitere Reviews über Naturprodukte, die das Interesse der Wissenschaft an PPAPs unterschreiben.^[7,9,11,29,30]

b) Struktur und Einteilung der PPAPs

Den PPAPs gemeinsam ist ihr bicyclisches Grundgerüst. Dabei handelt es sich entweder um Bicyclo[3.3.1]nonan-2,4,9-trione, um Bicyclo[3.2.1]octan-2,4,8-trione, oder um Strukturen mit Adamantan-Gerüst, die durch eine weitere Cyclisierung der Trione gebildet werden. Sie unterscheiden sich jeweils in der Position der Acylgruppe und/oder in der Anzahl und Art der Seitengruppen. Die unterschiedliche Position der Acylgruppe am Grundgerüst führte zu der Einteilung der PPAPs in drei unterschiedliche Klassen.^[1,14,31]

Typ A-PPAPs haben am C1 eine Acylgruppe. Zusätzlich findet sich an C8 ein quartäres C-Atom (Abb. 2).

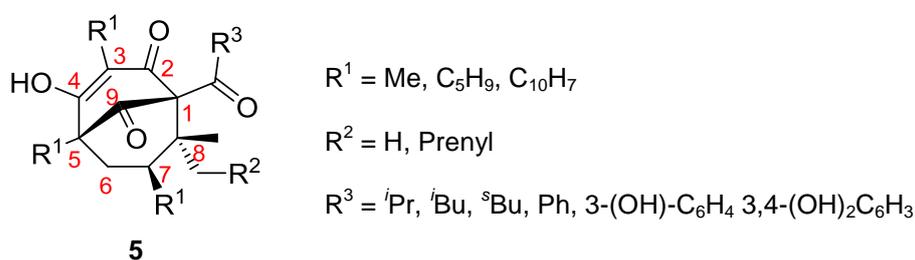


Abb. 2. Allgemeine Struktur eines Typ A-PPAPs mit Nummerierung der C-Atome.

Vertreter sind unter anderem Hyperforin (**1**),^[25,26,32] Nemoroson (**2**)^[31,33–35] und Garsubellin A (**3**).^[36,37] PPAPs des Typ B unterscheiden sich vom Typ A dadurch, dass die Acylgruppe an C3 ist. Dazu gehört zum Beispiel Clusianon (**4**),^[34,38] ein Regioisomer von **2**. Dem Typ A und Typ B gehören die meisten PPAPs an. Nur wenige lassen sich dem Typ C zuordnen, bei dem sich die Acylgruppe am gegenüberliegenden Brückenkopf-Atom (C5) befindet. Als Beispiel sind hier Garciniellipton L (**6**) und Garciniellipton M (**7**) zu nennen (Abb. 3).^[39] Neueste Publikationen weisen jedoch darauf hin, dass es Typ-C PPAPs doch nicht gibt, sondern die Bezeichnung daher kommt, dass die Zuordnung der Brückenkopf-atome vertauscht wurde.^[40,41]

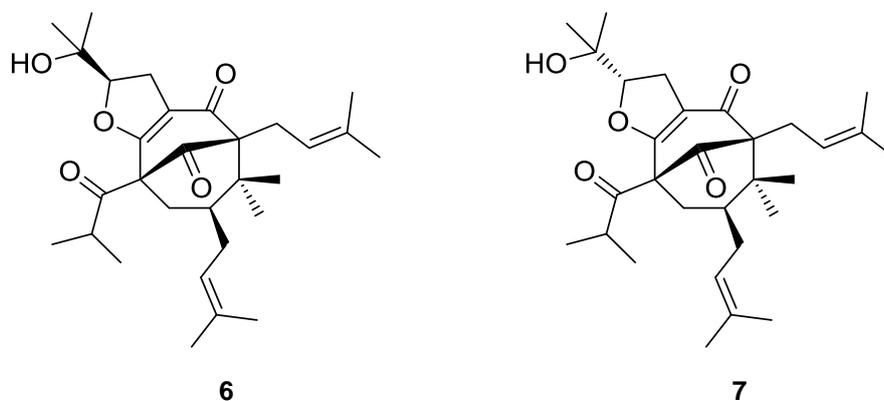


Abb. 3. Zwei Vertreter der Typ C-PPAPs, nach früherem Stand der Forschung.^[39]

1.1. Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs)

Vertreter mit dem Bicyclo[3.2.1]octan-2,4,8-trion Grundgerüst kommen sowohl bei Typ A-PPAPs, als auch bei Typ B-PPAPs vor. Diese bicyclische Grundstruktur weisen beispielsweise Garciniellipton G (**8**)^[42] und lalibinon A (**9**)^[43] auf (Abb. 4).

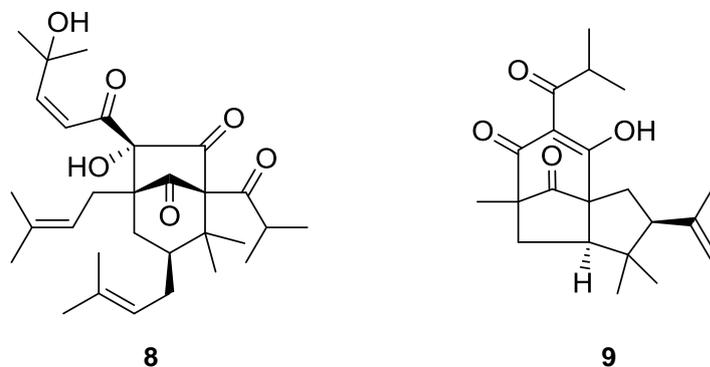


Abb. 4. Vertreter der PPAPs mit Bicyclo[3.2.1]octan-2,4,8-trion Grundgerüst.

1.1.2. Eigenschaften der PPAPs

a) Chemische Eigenschaften

Wie zuvor erwähnt, zeichnen sich die PPAPs durch ihr bicyclisches Grundgerüst aus, das zudem hoch oxygeniert ist.^[1] Die Strukturaufklärung hat sich immer wieder als schwierig erwiesen, und zu Kontroversen in der Literatur geführt. So wurde Nemoroson (**2**) zunächst von de Oliveira *et al.* dem Typ C zugeordnet.^[33,34] Dies wurde später durch die Arbeitsgruppe von Cuesta-Rubio korrigiert, die zeigen konnten, dass es sich bei **2** um ein Typ A-PPAP handelt.^[31]

Auch die Aufklärung der Stereochemie erwies sich immer wieder als problematisch, bis Grossman und Jacobs herausfanden, dass die Ausrichtung des Substituenten an C7 sehr einfach über ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren ermittelt werden kann.^[1,44] Für alle PPAPs bewegen sich die entsprechenden Werte in einem engen Rahmen und das sogar unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel und auch unabhängig vom Typ zu dem das entsprechende Molekül gehört. Befindet sich der Substituent an C7 in *exo*-Position, wie zum Beispiel bei Clusianon (**4**), so liegt der Unterschied der chemische Verschiebung der Protonen an C6 bei 0,3 - 1,2 ppm, bei einem Substituenten in *endo*-Position hingegen unterscheidet sich die Verschiebung der Protonen an C6 um 0,0 - 0,2 ppm. Auch die chemische Verschiebung des C7-Atoms im ¹³C-NMR gibt eine eindeutige Auskunft über die Position des Substituenten an diesem Kohlenstoffatom. Bei einem Substituenten in *exo*-Position findet man C7 bei einer chemischen Verschiebung von 41 - 44 ppm, bei einem Substituenten in *endo*-Position liegt die chemische Verschiebung von C7 bei Werten von 45 - 49 ppm. Dank dieser Ergebnisse von Grossman und Jacobs konnten bereits die Strukturen mehrerer PPAPs korrigiert werden.^[1]

Ein weiteres interessantes Merkmal vieler PPAPs ist deren β -Hydroxyenon-Struktur, die dazu führt, dass diese Substanzen in zwei verschiedenen tautomeren Formen vorliegen (vgl. dazu Kapitel 1.2.2 a), Abb. 5).^[3]

Nachteilige Eigenschaften der PPAPs, die deren Isolierung, Charakterisierung, sowie die Synthesen immer wieder vor Herausforderungen stellen, sind deren Empfindlichkeit gegenüber Licht und deren recht spontane Oxidation in Anwesenheit von Luftsauerstoff.^[3,45-49] Dazu gibt es detaillierte Untersuchungen von Verotta *et al.*, die die Stabilität von Hyperforin (**1**) gegenüber verschiedenen Peroxiden untersuchen.^[50,51] Zumindest lässt sich Hyperforin (**1**) trotz seiner Instabilität säulenchromatographisch Reinigen, wie eine Veröffentlichung von Walsh *et al.* zeigt, die aus einem standardisierten Johanniskraut-Extrakt im Rahmen eines Praktikums **1** durchaus isolieren und charakterisieren können, auch wenn dieses dabei nicht 100%-ig rein war.^[52] Genauere Untersuchungen der Arbeitsgruppe Eisenreich, die sich auch mit der Biosynthese von Hyperforin

(1) beschäftigen, legen aber nahe, dass für eine wissenschaftlich korrekte Isolierung im Dunkeln gearbeitet werden muss und alle verwendeten Lösungsmittel mit Stickstoff gesättigt sein müssen.^[53]

b) Biologische Aktivität der PPAPs

Wie bereits zuvor beschrieben, sind PPAPs aufgrund ihrer biologischen Aktivitäten besonders interessant für die Forschung. Beeindruckend ist dabei, dass sie trotz ihrer sehr ähnlichen Strukturen ein breites Spektrum an antibakterieller, antiinflammatorischer, anti-neurodegenerativer, antidepressiver und antioxidativer Wirkung abdecken. Darüber hinaus zeigen sie eine sehr gute Aktivität gegenüber HI- und anderen Viren, Krebszellen und Malaria.^[4,5] Für viele Eigenschaften ist dabei die β -Hydroxyenonstruktur essentiell, was sich darin widerspiegelt, dass die O-alkylierten Derivate meist keine, oder eine deutlich verringerte Aktivität zeigen.^[1,14] Problematisch für die pharmakologische Anwendung kann die schlechte Wasserlöslichkeit aufgrund der vielen Prenylgruppen sein.^[3]

Anti-neurodegenerative Wirkung

Da die Menschen heute immer älter werden, spielen gerade neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer eine immer größere Rolle. Dabei geht man davon aus, dass ein Mangel an Acetylcholin bei der Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle spielt. Garsubellin A (3), genauso wie Hyperforin (1), können die metabolische Aktivität der Acetylcholinacetyltransferase erhöhen, sodass mehr Acetylcholin ausgeschüttet wird.^[5,54] Ein weiterer Aspekt bei der Entstehung von Alzheimer sind Ablagerungen im Gehirn. So kann Hyperforin (1) beispielsweise die Ablagerung von β -Amyloiden verhindern und könnte folglich bei der Prävention von Alzheimer eine wichtige Rolle spielen.^[3] Gerade bei der Forschung nach Therapeutika für neurodegenerative Krankheiten, wird immer wieder das Potential von PPAPs diskutiert, als neue Leitstruktur zu dienen.^[8]

Antibakterielle Eigenschaften

In letzter Zeit wurde immer wieder über Krankenhauskeime berichtet, die mit den üblichen Antibiotika nicht mehr bekämpft werden können. Deswegen ist es wichtig, neue Medikamente zu finden, gegen die noch keine Immunität der Bakterien besteht. Gerade hier liegt ein besonderes Augenmerk auf Hyperforin (1), da dieses auch gegen Penicillin- und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wirkt.^[1,25] Gerade letztere machen immer wieder Schlagzeilen.¹ Zudem sind unter anderem Garcinol (128), Isogarcinol (129), sowie 7-*epi*-Clusianon (130) aktiv gegen MRSA-Keime.^[55–57] Nachstehende Tabelle, gibt einen kleinen Überblick über die antibakteriellen Eigenschaften von 1, als dem bekanntesten Vertreter der PPAPs (Tab. 1).^[13,58]

¹ MRSA-Keime tauchen in den Medien und im allgemeinen Sprachgebrauch fälschlicher Weise auch immer wieder als multi-resistenter *Staphylococcus aureus* auf.

Tab. 1. Überblick über die antibakterielle Wirkung von Hyperforin (1).

Bakterienstamm	Ergebnis
<i>Bacillus mesentericus</i>	2,0 µg/mL ^[25]
<i>Bacillus subtilis</i>	0,2 µg/mL ^[25]
<i>Caryophanon latum</i>	1,0 µg/mL ^[25]
<i>Clavibacter michiganensis</i>	1,0 µg/mL ^[25]
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0 µg/mL ^[59]
<i>Mycobacterium B5</i>	1,0 µg/mL ^[25]
<i>Sarcia lutea</i>	1,0 µg/mL ^[25]
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin sensitive)	1,0 µg/mL ^[25]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0 µg/mL ^[59]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0 µg/mL ^[59]
<i>Escherichia coli</i>	1,0 µg/mL ^[25]
MRSA	1,0 µg/mL ^[59]
<i>Bacillus mycoides</i>	0,2 µg/mL ^[25]

Antiinflammatorische Eigenschaften

Bei entzündlichen Prozessen spielt unter anderem die Freisetzung von Histamin eine Rolle. Garsubellin A (3) kann nachweislich dessen Freisetzung und auch die der β -Glucoronidase inhibieren und so entzündlichen Prozessen entgegen wirken.^[1,60] Neben Garsubellin A (3) zeigen auch Garcinol (128) und die Typ C-PPAPs, Garciniellipton L (6) und Garciniellipton M (7), Wirkung als Entzündungshemmer.^[1,39]

Hyperforin (1) wirkt als starker Inhibitor der 5-Lipoxygenase und des COX-1 Enzyms antiinflammatorisch und kann wegen seiner inhibierenden Wirkung auch allergischen Reaktionen vorbeugen.^[61,62]

Viele entzündliche Erkrankungen hängen auch direkt mit oxidativem Stress zusammen, sodass eine Regulierung von beispielweise der NO-Radikal-Konzentration zu der Besserung der Entzündung beiträgt.^[10] Oxidativer Stress wird dabei nicht nur durch NO-Radikale, sondern auch durch die Bildung von Superoxid-Ionen ausgelöst. Die antioxidative Wirkung der PPAPs lässt sich dabei leicht durch die β -Hydroxyenon-Struktur erklären.^[1]

Antidepressive Wirkung

Depressionen entstehen durch ein Ungleichgewicht an verschiedenen Neurotransmittern im Gehirn. **1** zeigte dabei in *in vitro* Tests im Bereich von 0,1 - 1,0 μM eine Inhibierung der synaptosomalen Aufnahme von Serotonin, Dopamin, Norephidrin und γ -Aminobuttersäure (GABA), sodass deren Konzentration in den neuronalen Synapsen steigt und so die Stimmung hebt und auch Angstzustände mindert.^[1,63] Bei Hyperforin (**1**) ist jedoch die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten problematisch. So ist **1** ein Ligand für den Pregnan-X-Rezeptor.^[64] Dieser reguliert die Ausschüttung des Cytochrom P450, welches in den oxidativen Metabolismus mehrerer Medikamente (unter anderem: Anti-Baby-Pille, Cyclosporin und Warfarin) involviert ist, und dadurch deren Wirkung herabsetzt.^[1,29,64-66] 2002 beschäftigten sich Bilia *et al.* ausführlich in einem Review-Artikel mit der Wirkung von **1** als Antidepressivum und der Problematik von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.^[29]

Ein Vorteil, den sich besonders die Pharmaforschung zu Nutze machen kann ist, dass Hyperforin (**1**) zusätzlich über einen völlig neuen Wirkmechanismus verfügt. Dieser beruht auf dessen Fähigkeit einen bestimmten Rezeptor (TRPC6) zu aktivieren, der für die Regulierung der Ionenkanäle zuständig ist. So wird die Konzentration von Calcium- und Natriumionen gesteuert, welche wiederum sekundär die Konzentration der Neurotransmitter in den Synapsen positiv beeinflusst.^[3,67-72] Besonders spannend ist dabei erneut die Frage, ob PPAPs auch als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Antidepressiva eingesetzt werden können.

Anti-Tumor Eigenschaften

Krebserkrankungen stellen in unserer Gesellschaft ein immer größeres Thema dar. Zahlen aus dem Jahr 2012 weisen auf eine jährliche Neuerkrankungsrate von 477.950 Menschen in Deutschland hin. Das deutsche Krebsforschungszentrum schätzt auf seiner Homepage die Krebsneuerkrankungen für 2016 auf 498.700 Menschen. Dabei lag die Sterberate 2012 bei 220.923 Menschen, womit 25% der Todesfälle in Deutschland auf Krebs zurückzuführen waren.^[73] Diese Zahlen verdeutlichen, wie wichtig die Entwicklung neuer Medikamente ist. Für mehrere PPAPs lässt sich eine cytotoxische Wirkung nachweisen, was sie damit zu potentiellen Wirkstoffen macht. Darunter befinden sich unter anderem Nemoroson (**2**),^[74-81] Clusianon (**4**),^[79,82] und Garcinol (**128**).^[83] Neben der cytotoxischen Wirkung, kann auch der inhibierende Einfluss von **128** auf die Topoisomerase I und Topoisomerase II, die bei Alterungsprozessen der DNA eine wichtige Rolle spielen, genutzt werden.^[84]

Anti-virale Eigenschaften

Ein weiteres wichtiges Thema der heutigen Gesellschaft ist die erfolgreiche Behandlung des HI-Virus. Auch hier zeigen einige PPAPs potentielle Wirkung, wie beispielsweise 7-*epi*-Clusianon (**130**),^[38,85] Clusianon (**4**),^[38] Propolon A,^[38] Nemoroson (**2**)^[38] und die Guttiferone A-F (Tab. 2).^[86–88]

Tab. 2. Übersicht über die anti-HIV-Aktivität einiger PPAPs.

PPAP	EC ₅₀ [μM]	TC ₅₀ [μM]
Clusianon (4)	0,02 ± 0,003	0,1 ± 0,22 ^[38]
7- <i>epi</i> -Clusianon (130)	2,0 ± 0,0	20,0 ± 1,3 ^[38]
Guttiferon A-E ²	1-10	50 ^[86]
Guttiferon F	0,03	0,01 ^[87]
Nemoroson (2)	0,8 ± 0,04	5,0 ± 0,26 ^[38]
Propolon A	0,32 ± 0,01	5,0 ± 0,45 ^[38]

Darüber hinaus wird Propolis, mit den darin enthaltenen PAPPs, allgemein antivirale Eigenschaften nachgesagt.^[12]

Sonstige Eigenschaften

Zu den bisher aufgeführten biologischen Aktivitäten wird eine Aktivität einiger PPAPs gegen Malaria beschrieben.^[3,8,18,57,89–92] Darüber hinaus sind positive Auswirkungen auf allergische Erkrankungen, wie zum Beispiel Asthma nachgewiesen.^[12,61,83,93,94]

² Der Wert wurde in der Literatur in der Einheit μg/mL angegeben. Eine genaue Auflistung der einzelnen EC₅₀-Werte war nicht vorhanden.

1.2. Nemoroson (2)

1.2.1. Vorkommen

Nemoroson (2) kann sowohl aus pflanzlichen Quellen gewonnen werden,^[34] als auch aus Propolis.^[11,95,96] Als pflanzliche Quellen dienen dabei Gewächse der Gattung *Clusia*. **2** ist ein Hauptbestandteil der *C. rosea*, *C. grandiflora*, *C. insignis* und *C. nemorosa*.^[34] Die Pflanzen finden sich zumeist im tropischen Raum wieder. De Oliveira *et al.* waren die Ersten, die Nemoroson (2) 1996 aus Pflanzen der Gattung *Clusia* isolierten, und sich mit dessen Strukturaufklärung beschäftigten.^[34]

Die zweite Quelle von **2**, Propolis, ist eine harzartige Substanz, die von Bienen produziert und für den Nestbau verwendet wird. Es besteht unter anderem auch aus Bienenwachs.^[34,95] Propolis ist für seine antibiotische, antiinflammatorische, antioxidative und antifungizide Wirkung bekannt.^[34,95] Dabei ist die chemische Zusammensetzung des Propolis davon abhängig aus welchem Gebiet er stammt.^[95] Aufgrund der vielen biologischen Aktivitäten, zu denen auch positive Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Krebs gehören, ist Propolis auch immer beliebter als Nahrungsergänzungsmittel geworden.^[97] **2** ist in großen Mengen in braunem, kubanischem Propolis enthalten.^[95-97]

1.2.2. Chemische und pharmazeutische Eigenschaften

a) Chemische Eigenschaften

Nemoroson (**2**) hat die Wissenschaft bezüglich seiner Strukturaufklärung lange gefordert. Zunächst wurde von de Oliveira *et al.* Nemoroson (**2**) als Typ C-PPAP beschrieben, Nemoroson II als ein Typ A-PPAP.^[33] Dies konnte ein paar Jahre später von Cuesta-Rubio *et al.* widerlegt werden. Sie konnten nachweisen, dass es sich bei Nemoroson um ein Typ A-PPAP handelt. Dafür gingen sie bei den Bezeichnungen für Nemoroson I und Nemoroson II davon aus, dass es sich um Tautomere handelt (Abb. 5).^[31]

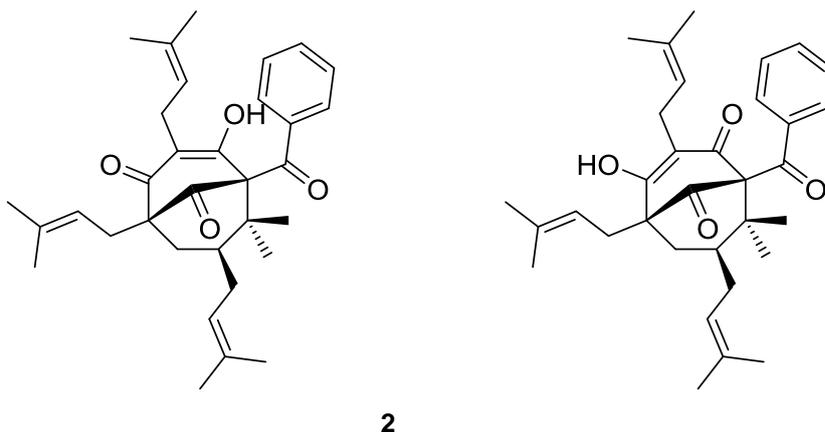


Abb. 5. Veraltete Beschreibung der tautomeren Formen von Nemoroson (**2**) als Nemoroson I (links) und Nemoroson II (rechts).^[30]

Simpkins *et al.* beschreiben Nemoroson II (**10**) wieder als Typ C-PPAP, sodass die Zuordnung von de Oliveira *et al.*, letztlich nur vertauscht ist. Nemoroson I (**2**)³ gehört somit weiter zum Typ A (Abb. 6).^[58,79]

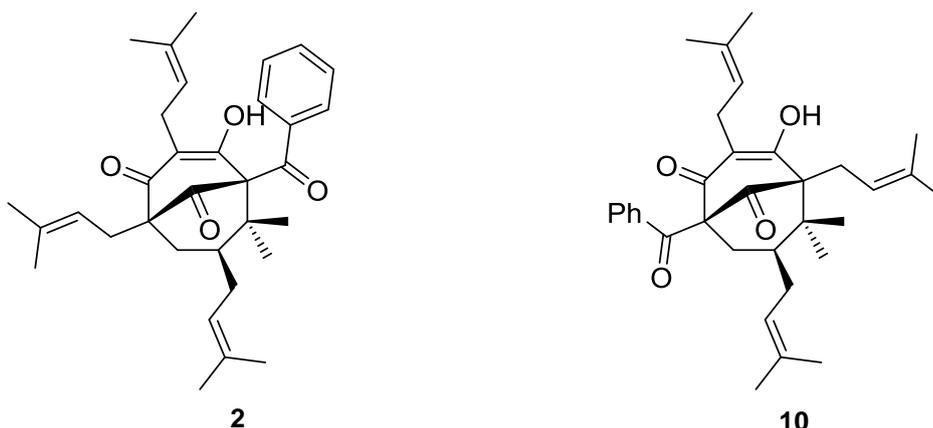


Abb. 6. Aktuelle Definition von Nemoroson I (**2**) und Nemoroson II (**10**).

Auch diese Interpretation der Daten wird mittlerweile von Xu *et al.* widerlegt, was bereits im Abschnitt 1.1.1.b) erwähnt ist.^[40,41]

³ **2** wird im weiteren Verlauf der Arbeit immer als Nemoroson bezeichnet.

b) Pharmazeutische Eigenschaften und biologische Aktivität

Cytotoxische Eigenschaften

Nemoroson (**2**) hat in Untersuchungen gezeigt, dass es aktiv gegen HepG2-Zellen (hepatische Krebszellen) wirkt.^[77,98] Außerdem wirkt es cytotoxisch für Neuroplastome, die gerade bei Kindern in 40% der Fälle zum Tod führen, sobald sie metastasieren. Dies liegt daran, dass diese Krebszellen schnell eine Resistenz gegen heute verwendete Chemotherapeutika entwickeln. Es wurde gefunden, dass Nemoroson (**2**) selbst noch in Zelllinien cytotoxisch auf Neuroplastome wirkt, die nicht mehr auf bestimmte Chemotherapeutika ansprechen. Die IC₅₀-Werte liegen für Nemoroson (**2**) im Bereich von 3,1±0,15 μM und 4,9±0,22 μM.^[75]

Des Weiteren zeigt **2** eine cytotoxische Wirkung gegen Brustkrebszellen,^[74,78,99] was genauer von Popolo *et al.* untersucht wurde.^[78] Auch gegen Melanom-Zellen ist Nemoroson (**2**) aktiv, mit sehr guten IC₅₀-Werten, die sich im 10 μM-Bereich bewegen.^[81]

Besondere Bedeutung sollte seinem potentiellen Einsatz als Krebstherapeutikum und seiner Rolle bei der Entwicklung neuer Therapeutika auf Grundlage seiner Struktur, gerade bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs beigemessen werden. Tumore an der Bauchspeicheldrüse gehören immer noch zu den meisten krebsbedingten Todesursachen.^[76] Dabei haben Holtrup *et al.* genauer die Wirkmechanismen untersucht und festgestellt, dass Nemoroson (**2**) an mehreren Stellen in der Zelle wirkt. Es beeinflusst die Stressantwort im endoplasmatischen Reticulum und führt zur Apoptose der Zellen.^[76] Bei einer Konzentration von 10 μM führt Nemoroson (**2**) dazu, dass das Zellwachstum der Krebszellen der Bauchspeicheldrüse um 80% verringert wird. Diese Studien wurden von Holtrup *et al.* noch weiter bezüglich der Pharmakokinetik intensiviert, deren Ergebnisse 2013 veröffentlicht wurden.^[80] Zudem konnte 2012 in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Simpkins gezeigt werden, dass beide Enantiomere von **2** annähernd gleiche cytotoxische Eigenschaften aufweisen.^[79]

Es sei dabei noch erwähnt, dass auch für 7-*epi*-Nemoroson (**48**) durchaus eine cytotoxische Wirkung nachgewiesen werden kann.^[85] *ent*-Nemoroson aus brasilianischem Propolis zeigt unter anderem antiinflammatorische Eigenschaften.^[100,101]

Anti-HIV Aktivität

Erstaunlicher Weise gibt es trotz der Dringlichkeit HIV zu bekämpfen kaum Untersuchungen zur anti-HIV-Aktivität von Nemoroson (**2**). 2005 haben Piccinelli *et al.* das Wirkpotential einiger PPAPs untersucht und dabei sehr vielversprechende Ergebnisse für **2** erhalten (vgl. Kapitel 1.1.2 b), Tab. 2).^[38] Diese Studien scheinen dann aber nicht weiter intensiviert worden zu sein.

Antimikrobielle Wirkung

Die antimikrobielle Wirkung von **2** wurde erstmals von Monzote *et al.* genauer untersucht.^[89] Sie konnten zeigen, dass Nemoroson (**2**) zwar gegen *S. aureus*, einem gram-positiven Bakterium wirkt, nicht aber gegen *E. coli*. Genauso wenig Wirkung zeigt es gegen die Pilze *T. rubrum* und *C. albicans*. Dafür hat **2** eine hohe Aktivität gegen verschiedene Parasiten gezeigt. Die Ergebnisse, die von Monzote *et al.* für Nemoroson (**2**) erhalten wurden, sind in nachstehender Tabelle nochmal zusammengefasst (Tab. 3).

Tab. 3. Übersicht über die von Monzote *et al.* untersuchte antimikrobielle Wirkung von **2**.

Kategorie	genauer Erreger	IC ₅₀ -Wert±SD (μM)
Bakterium	<i>Staphylococcus aureus</i>	16,1±0,1
	<i>Escherichia Coli</i>	>64,00
Pilz	<i>Trychophyton rubrum</i>	>64,00
	<i>Candida albicans</i>	>64,00
Protozoen	<i>Plasmodium falciparum</i>	0,4±0,2
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	12,5±1,7
	<i>Trypanosoma brucei</i>	17,5±1,9
	<i>Leishmania infantum</i>	32,9±5,4
	<i>Leishmania amazonensis</i>	11,2±0,6

Besonders hervorzuheben ist dabei die besonders hohe Aktivität gegen *P. falciparum*, einem Auslöser der Malaria-Erkrankung.

1.3. Biosynthese der PPAPs^[1]

Bei der Biosynthese der PPAPs läuft zunächst eine Kondensation von drei Malonyl-CoA-Einheiten (**12**) mit einem Acyl-CoA (**11**) zu einem Tetraketid **13** ab, das weiter zu einem Phloroglucin-Derivat **14** cyclisiert wird (Abb. 7).

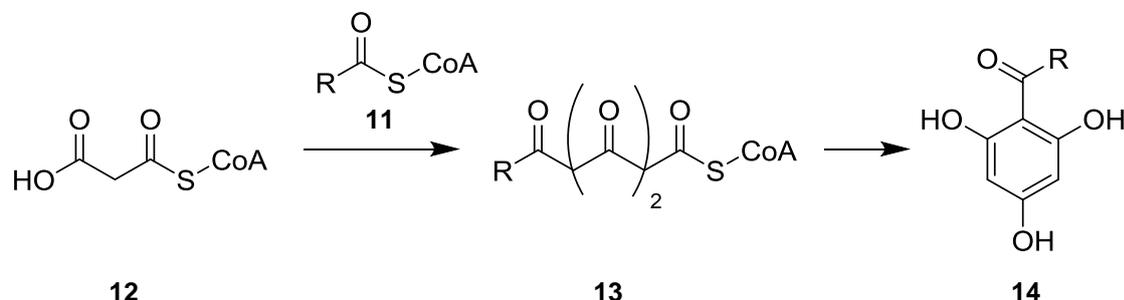


Abb. 7. Biosynthetische Bildung des Phloroglucin-Derivats **14**.

Ausgehend von **14** läuft eine dreifache Prenylierung ab, die zur Desaromatisierung führt. **15** greift dabei nucleophil an Dimethylallylpyrophosphat (**16**) an, wobei sich eine kationische Zwischenstufe **17** ausbildet. Ausgehend von **17** läuft dann eine Cyclisierung zum jeweiligen PPAP ab. Ob ein Typ A- oder ein Typ B-PPAP gebildet wird, hängt davon ab, welche der enolischen Doppelbindungen nucleophil über den Ring am Carbokation angreift, was in der nachstehenden Abbildung durch verschiedenfarbige Pfeile verdeutlicht ist (Abb. 8).

Um ein Typ C-PPAP zu synthetisieren, muss ausschließlich die dreifache Prenylierung anders erfolgen. Dabei muss eine der Prenylgruppen am selben C-Atom wie die Acylgruppe sitzen. Die anderen beiden Prenylgruppen sitzen jeweils in *m*-Position dazu (Abb. 9).

Zu den genauen biologischen Abläufen der Synthesen, unter anderem auch wie das Pyrophosphat gebildet wird, gibt es zahlreiche Untersuchungen, die an dieser Stelle aber deutlich zu weit führen würden und daher nur erwähnt sein sollen.^[53,102–107]

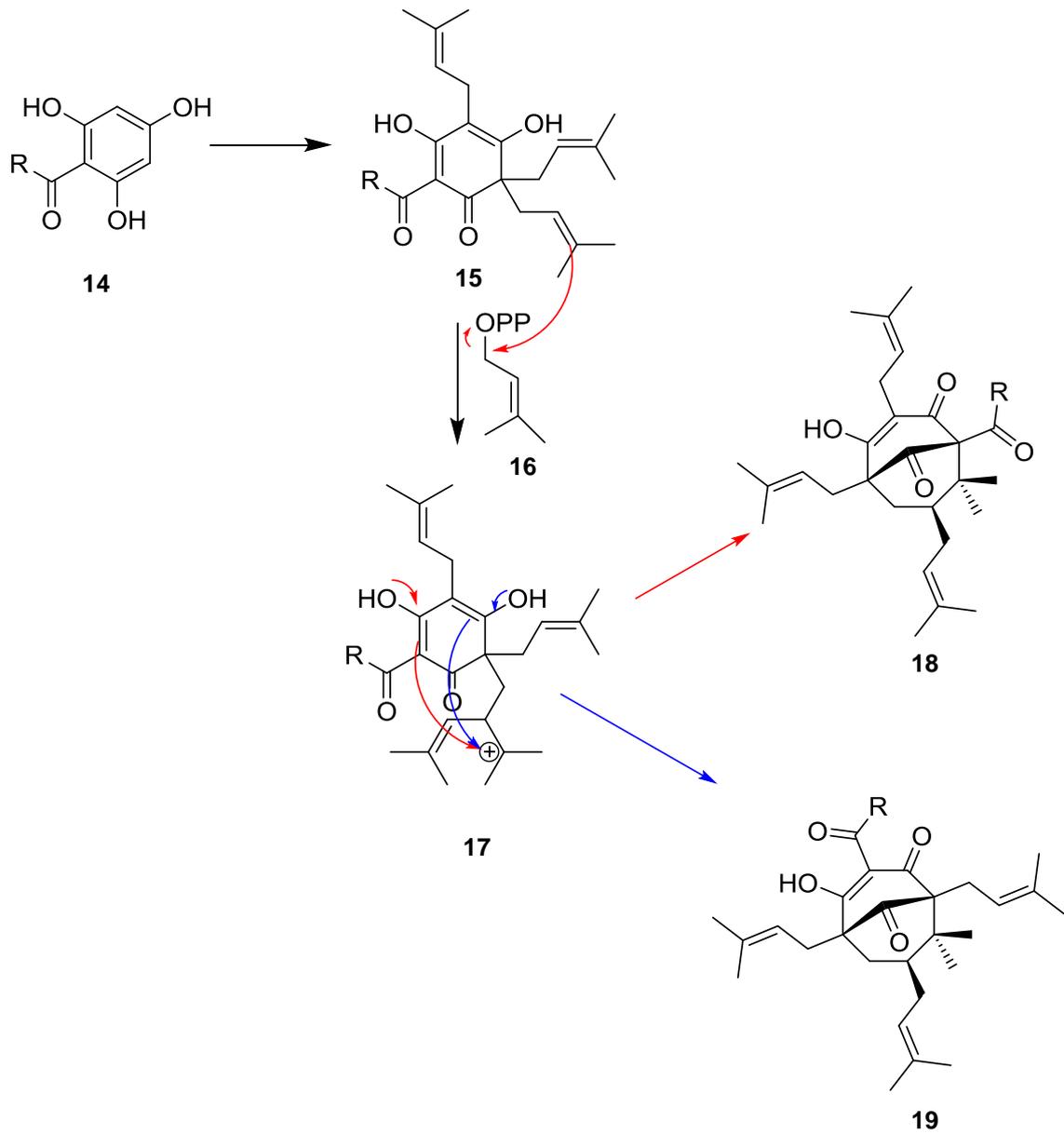


Abb. 8. Mechanismus der Biosynthese eines Typ A-PPAPs 18 und eines Typ B-PPAPs 19.

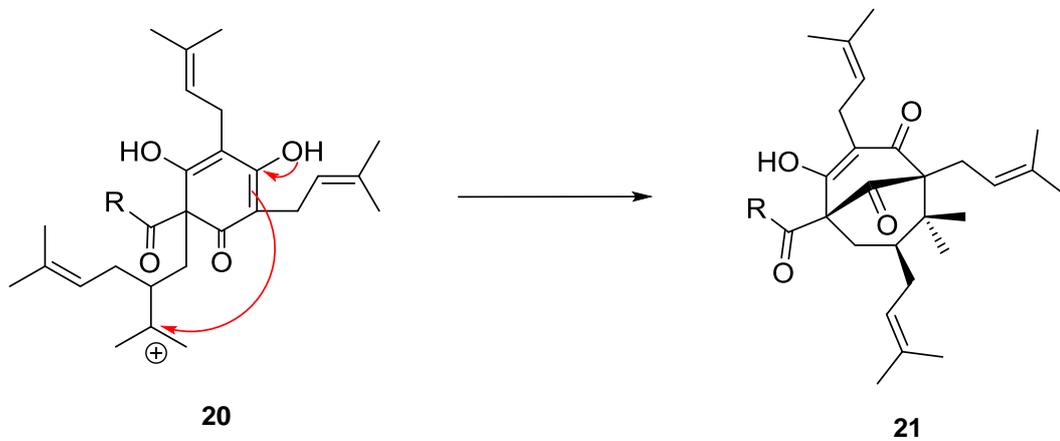


Abb. 9. Cyclisierungsschritt der Biosynthese von Typ C-PPAP 21.

1.4. Bisherige Synthesestrategien für PPAPs

Für die Synthese von PPAPs gibt es die unterschiedlichsten Herangehensweisen. In der Literatur finden sich bis dato fast 40 Totalsynthesen von PPAPs.^[43,108–123] Bei der Menge an erschienen Publikationen und der großen Anzahl an Molekülen, die diese Substanzklasse umfasst, zeigt das deutlich, wie schwierig die Synthese dieser Naturstoffe sein kann. Besonders auffällig dabei ist auch, dass die erste erfolgreiche Totalsynthese erst 2005 von Shibasaki *et al.* für (±)-Garsubellin A (**3**) präsentiert werden konnte,^[108] obwohl erste Erfolge der Synthese des bicyclischen Grundgerüsts von Nicolaou *et al.* bereits 1999 erreicht worden waren.^[124,125]

Ganz grob lassen sich die Ideen, wie die Synthese der PPAPs erfolgreich durchführbar ist, in zwei Kategorien einteilen. Einmal den biomimetischen Ansatz, der ausgehend von Phloroglucin-Derivaten auf eine Desaromatisierungsstrategie setzt, zum anderen Ansätze, die von nicht-aromatischen Verbindungen ausgehen und entsprechend substituierte Cyclohexanon-Derivate einsetzen.

1.4.1. Biomimetische Ansätze – Desaromatisierungsstrategie

Die Desaromatisierungsstrategie unterscheidet sich jeweils nochmal darin, wie letztlich der Bicyclus geschlossen wird (Schlüsselschritt). Dies kann zum Beispiel über eine kationische Cyclisierung analog der Biosynthese erfolgen,^[123] oder durch eine doppelte Michael-Kaskade.^[126,127] Weitere Alternativen sind die Iodocarbocyclisierung,^[117,118] die oxidative Cyclisierung,^[43] eine Retroaldolreaktion eines Adamantan-Derivats^[122] und die radikalische 5-exo-Cyclisierung.^[128]

a) Iodocarbocyclisierung

Die erste erfolgreiche Totalsynthese eines PPAPs mittels der Desaromatisierungsstrategie veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Danishefsky 2006. Für die Synthese von Garsubellin A (**3**) nutzten sie die Iodocarbocyclisierung.^[118] Ausgangsmaterial war ein geeignet geschütztes Phloroglucin, das in mehreren Schritten zu einem Cyclohexendion-Derivat, dem Precursor **22** der Iodocarbocyclisierung, umgesetzt wurde (Abb. 10). Das gebildete Iodonium-Ion wird nucleophil vom Carbanion angegriffen, sodass sich der iodierter Bicyclus **24** bilden kann. Dieser reagiert in der Reaktionsmischung gleich zum diiodierten Bicyclus **25** weiter. Nach neun weiteren Stufen konnten sie Garsubellin A (**3**) mit 1 % Gesamtausbeute isolieren.

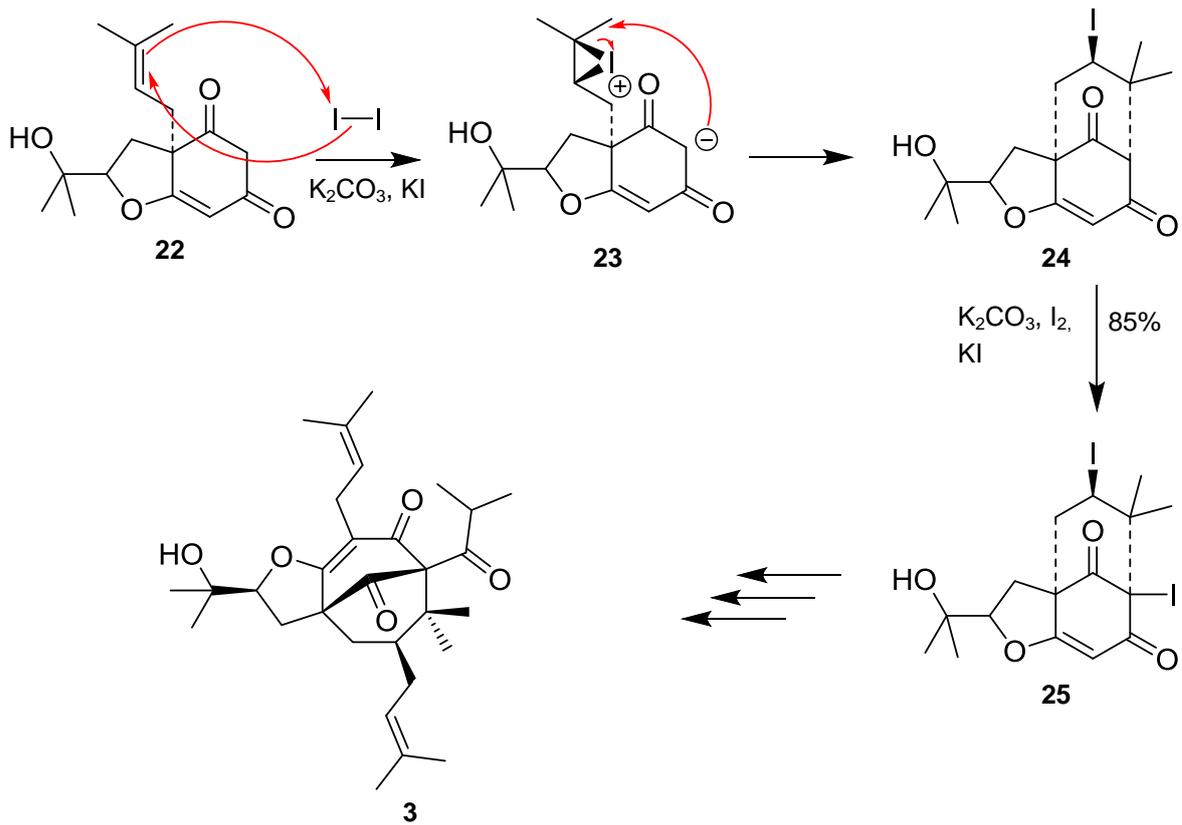


Abb. 10. Mechanismus der Iodcarbocyclisierung in der Totalsynthese von Garsubellin A (**3**).

Im darauf folgenden Jahr konnten mit dieser Strategie die Totalsynthesen von Clusianon (**4**) und Nemoroson (**2**) verwirklicht werden.^[117]

b) Doppelte Michael-Kaskade

2007 veröffentlichten Porco *et al.* die Totalsynthese von (\pm)-Clusianon (**4**).^[127] Ausgegangen sind sie von Benzoylphloroglucin, das zunächst zweifach prenyliert wurde. Das erhaltene diprenylierte Phloroglucin-Derivat wurde mit KHMDS zweifach deprotoniert und mit **26** in einer doppelten Michael-Kaskade bei 65°C umgesetzt (Abb. 11).

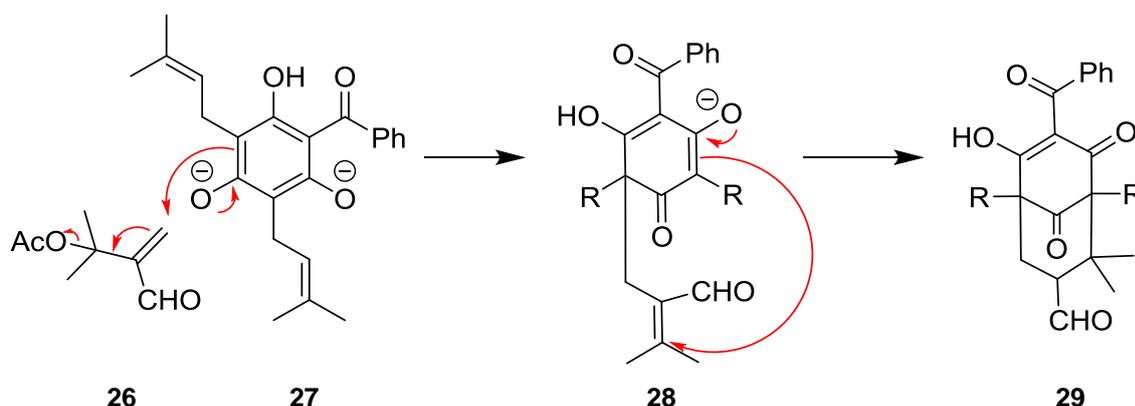


Abb. 11. Mechanismus der doppelten Michael-Kaskade zu **29**.

Das erzeugte Enolat **27** greift dabei nucleophil am Michael-Akzeptor **26** an, sodass nach Abspaltung des Acetat-Rests **28** gebildet wird. Das zweite Enolat greift in einer intramolekularen Michael-Addition den α,β -ungesättigten Aldehyd an, sodass sich das Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivat **29** bildet, welches von Porco *et al.* ohne weitere Reinigung in einen Methylenolether überführt wurde (Ausbeute des Enolethers über zwei Stufen: 54%). Dabei ist besonders hervorzuheben, dass regioselektiv zunächst das Enolat am Michael-Akzeptor angreift, welches zu Typ B-PPAPs führt, was auf den großen Raumanpruch von **26** zurückzuführen ist. In nur 6 weiteren Stufen konnte so (\pm)-Clusianon (**4**) mit einer Gesamtausbeute von 11% synthetisiert werden.

c) 5-*exo*-Cyclisierung

Eine eher exotische Herangehensweise an die Syntheseproblematik ist die Strategie von Njardarson *et al.*, die 2011 veröffentlicht wurde. Sie versuchten Cyclohexadienon-Derivate, die zunächst über die Desaromatisierungsstrategie hergestellt wurden, radikalisch zu cyclisieren. Eine 5-*exo*-Cyclisierung sollte dabei zum gewünschten Bicyclus führen (Abb. 12).^[128]

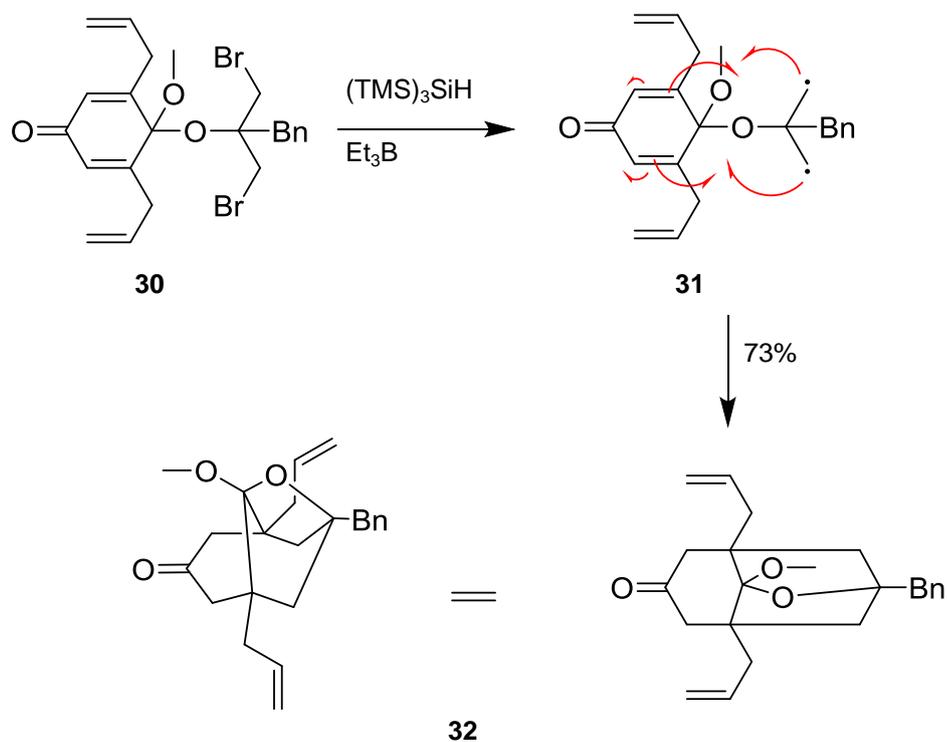


Abb. 12. Schlüsselschritt der radikalischen 5-*exo*-Cyclisierung.

In mehreren Versuchen ist es Ihnen dann gelungen, ein System zu finden, mit dem überbrückte Bicyclen synthetisiert werden konnten. Eine Totalsynthese ist bis dato mit dieser Methode aber nicht gelungen.

d) Oxidative Cyclisierung

Eine weitere radikalische Cyclisierung wurde 2010 von George *et al.* beschrieben, die so in der Lage waren lalibinon A (**9**) und lalibinon B (**38**), zu synthetisieren.^[43] Ausgehend von Phloroglucin werden zunächst Substitutionsreaktionen durchgeführt, die zu **33** führen. Davon ausgehend wird für die Radikalerzeugung in der ein-Elektronen-Oxidation Bisacetoxyiodbenzol genutzt, sodass nach mehreren 5-*exo*-Cyclisierungen **9** und **38** isoliert werden können (Abb. 13).

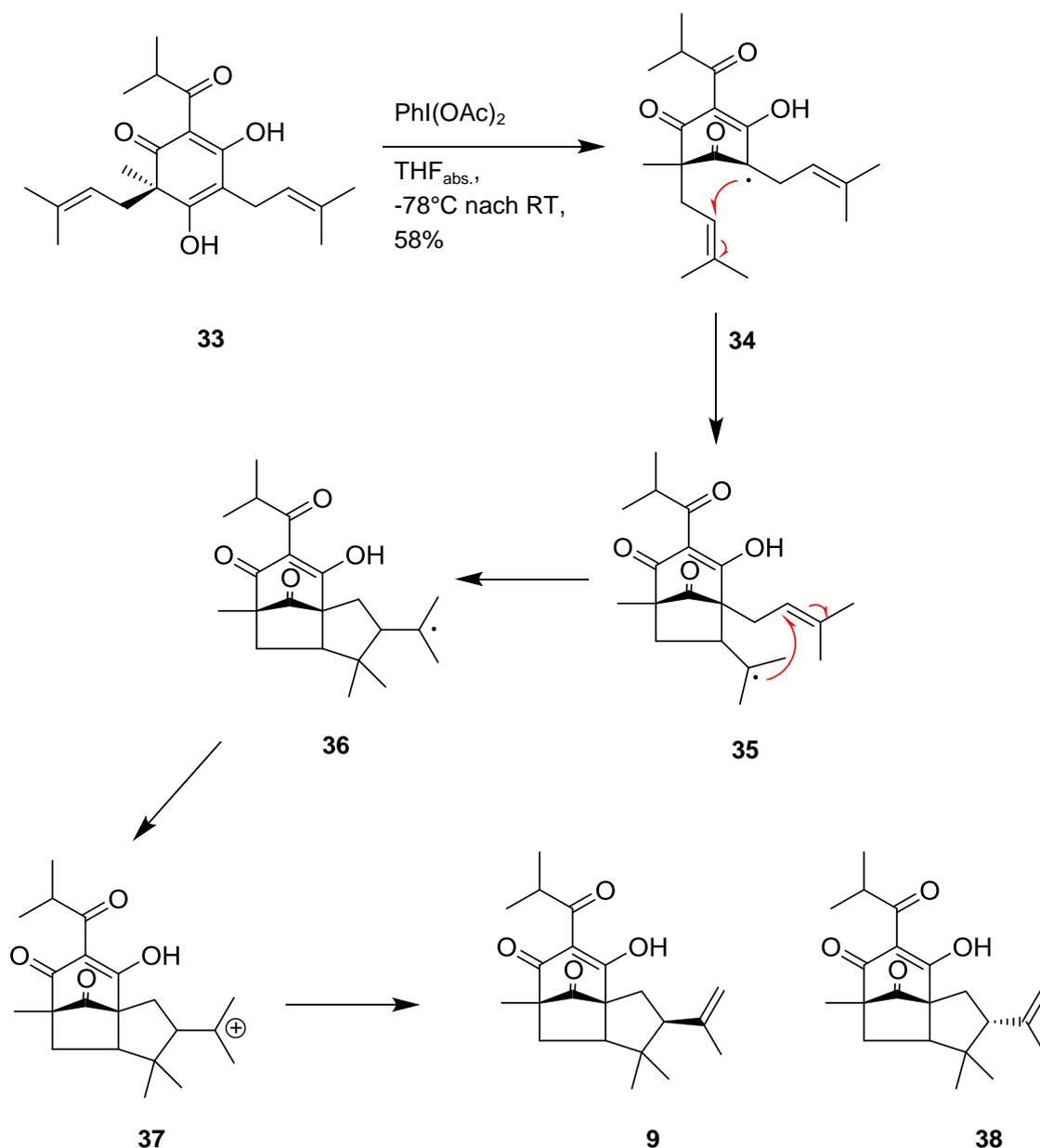


Abb. 13. Ein-Elektronen-Oxidation zur Totalsynthese von lalibinon A (**9**) und lalibinon B (**38**).^[43]

e) Kationische Cyclisierung

Die kationische Cyclisierung ist eine Strategie, die fast identisch zu der Biosynthese ist, da der Schlüsselschritt der gleiche ist. Bereits 2008 und 2009 haben Marazano *et al.* und Couladouros *et al.* versucht sich diesen Schritt der Natur zu Eigen zu machen. Ihnen ist die kationische Cyclisierung jedoch nicht gelungen. Statt der C-Cyclisierung, ist bei ihnen immer eine O-Cyclisierung aufgetreten.^[126,129]

2014 ist Porco *et al.* die Totalsynthese von (-)-Clusianon (**4**) gelungen, indem er sich diesen Schlüsselschritt zu Nutze machte.^[123] Dabei benötigten sie nur 6 Stufen ausgehend von 5-Methoxyresorcin (**39**). Es waren viele Versuche nötig, bis Porco *et al.* schließlich herausgefunden hatten, dass eine C-Cyclisierung von **41** zu **42** ausschließlich mit Ameisensäure und ohne Zusatz eines Lösungsmittels möglich ist (Abb. 14).

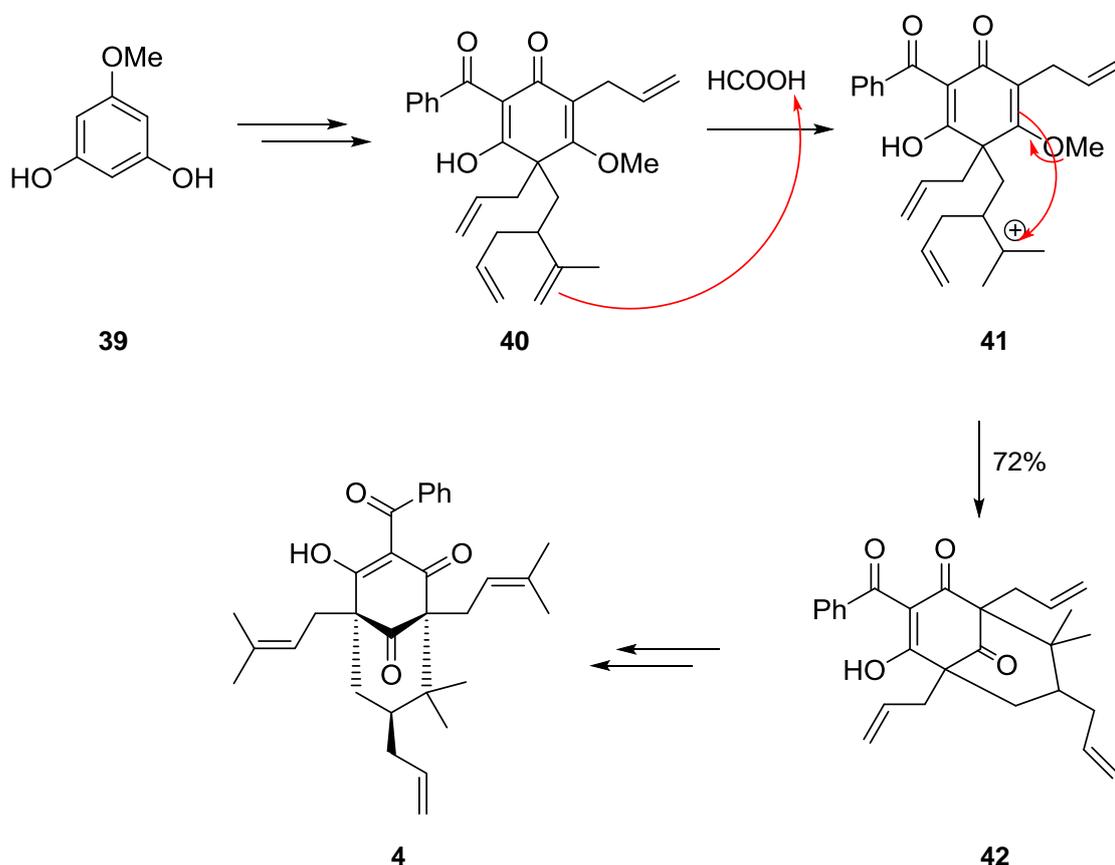


Abb. 14. Synthese von (-)-Clusianon (**4**) mit mechanistischer Darstellung des Schlüsselschritts.

Mit dieser Methode ist die Synthese von (-)-Clusianon (**4**) mit einer Gesamtausbeute von 18% über 6 Stufen gelungen.

f) **Retroaldol-Vinyladdition**^[122,130,131]

2012 ist es Porco *et al.* gelungen, ausgehend von einem Phloroglucin-Derivat zunächst ein Adamantan-Gerüst **43** aufzubauen, das dann durch eine Retroaldolreaktion und eine Vinyl-Cerdichlorid-Addition zum Bicyclo[3.3.1]nonan-4,9-dion-Derivat **47** umgesetzt wurde.⁴ Nach weiteren Umsetzungen konnten sie so zu 7-*epi*-Nemoroson (**48**) gelangen (Abb. 15).^[122]

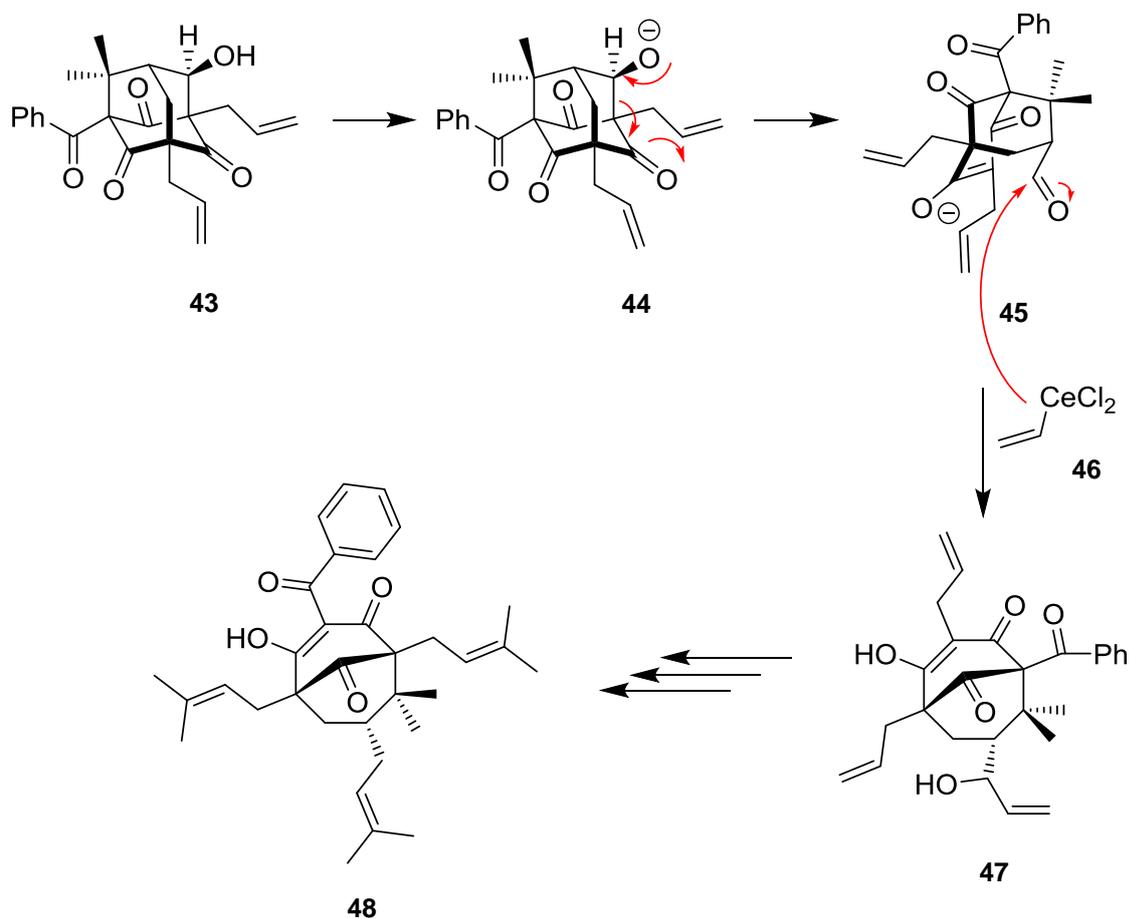


Abb. 15. Retroaldol-Vinyl-Cerdichlorid-Addition zu 7-*epi*-Nemoroson (**48**).

Zwar ist der Schlüsselschritt und der Umweg über das Adamantan-Gerüst nicht mehr ähnlich zu der Biosynthese der PPAPs, es sollte trotzdem hier aufgeführt werden, da Porco *et al.* zunächst analog zur Natur eine Desaromatisierungsstrategie nutzen, um überhaupt zu **43** zu gelangen. In insgesamt nur acht Stufen konnten sie **48** mit einer Gesamtausbeute von 9% isolieren.

⁴ Eine Ausbeute ist für den einzelnen Schritt nicht angegeben. Mit der anschließenden Acylierung konnten sie eine Ausbeute von 45% über zwei Stufen erreichen.

1.4.2. Nicht-biomimetische Ansätze

a) Intramolekulare Aldolcyclisierung

Shibasaki *et al.* und Grossman *et al.* waren die Ersten, die eine Aldolcyclisierung nutzten, um ein bicyclisches Grundgerüst aufzubauen.^[132,133] Ausgehend von 3-Ketohept-6-encarbonsäuremethylester (**49**) kamen Grossman *et al.* in 5 Stufen zu der Ausgangsverbindung **50** für die intramolekulare Aldolcyclisierung, die säurekatalysiert mit 72% Ausbeute zu **51** abläuft (Abb. 16).^[133]

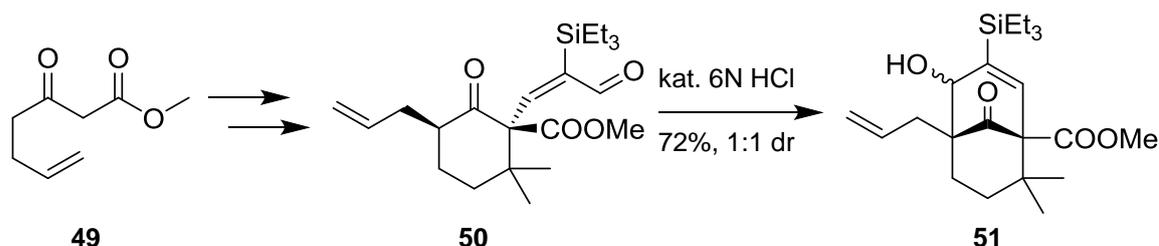


Abb. 16. Erste Aldolcyclisierung als Schlüsselschritt für den Aufbau eines Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ons.

Eine ähnliche Strategie nutzten Shibasaki *et al.* um ein bicyclisches 1,3-Diketon aufzubauen. Sie führten allerdings die Aldolcyclisierung basisch mit NaOEt in Ethanol durch.^[134]

Weitere Untersuchungen, die zu einem bicyclischen Grundgerüst führten, wurden von Mehta *et al.*^[135,136] und von Marazano *et al.* durchgeführt (Abb. 17).^[137] Beide Arbeitsgruppen gingen dabei von einem Lacton aus, das basisch geöffnet wird, und im Anschluss eine spontane Aldolcyclisierung einget.

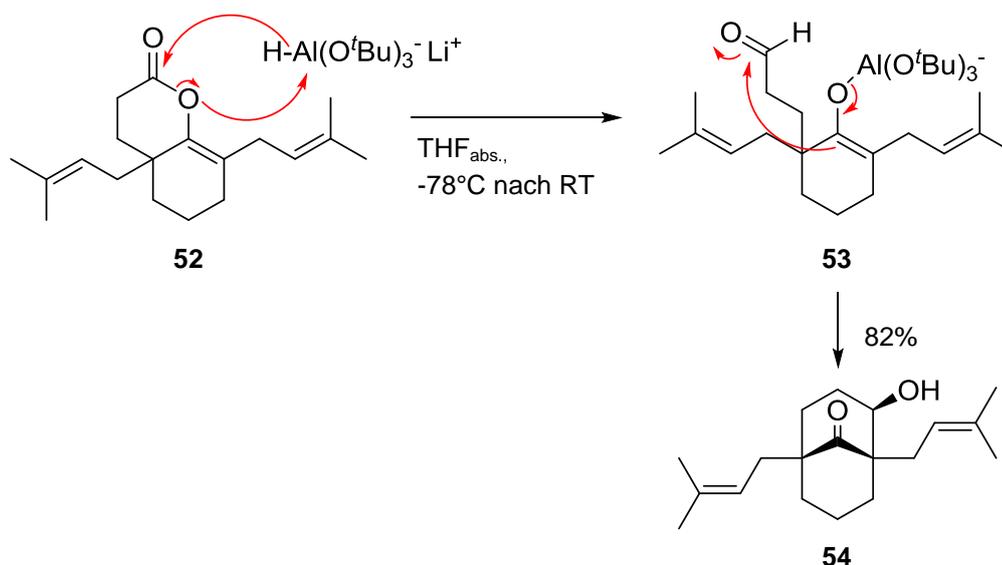


Abb. 17. Lactonöffnung mit spontaner Aldolcyclisierung zu **54** nach Marazano *et al.*^[137]

Die intramolekulare Aldolcyclisierung wurde zudem von Chen *et al.* für die Synthese eines bicyclischen Grundgerüsts genutzt.^[138]

1.4. Bisherige Synthesestrategien für PPAPs

Die erste Totalsynthese eines PPAPs mittels der Aldolcyclisierung gelang Shibasaki *et al.* 2010, die so *ent*-Hyperforin (**57**) synthetisierten.^[109,139] Sie benötigten für die Synthese des Aldehyds **55** bereits mehr als 20 Stufen. Der Schlüsselschritt, die Aldolreaktion mit anschließender Dess-Martin-Oxidation, verlief mit 86% Ausbeute. Noch 21 weitere Schritte waren nötig, um das Diketon **56** in *ent*-Hyperforin (**57**) zu überführen (Abb. 18). **57** konnte nach insgesamt 50 Stufen mit < 1% Ausbeute isoliert werden.

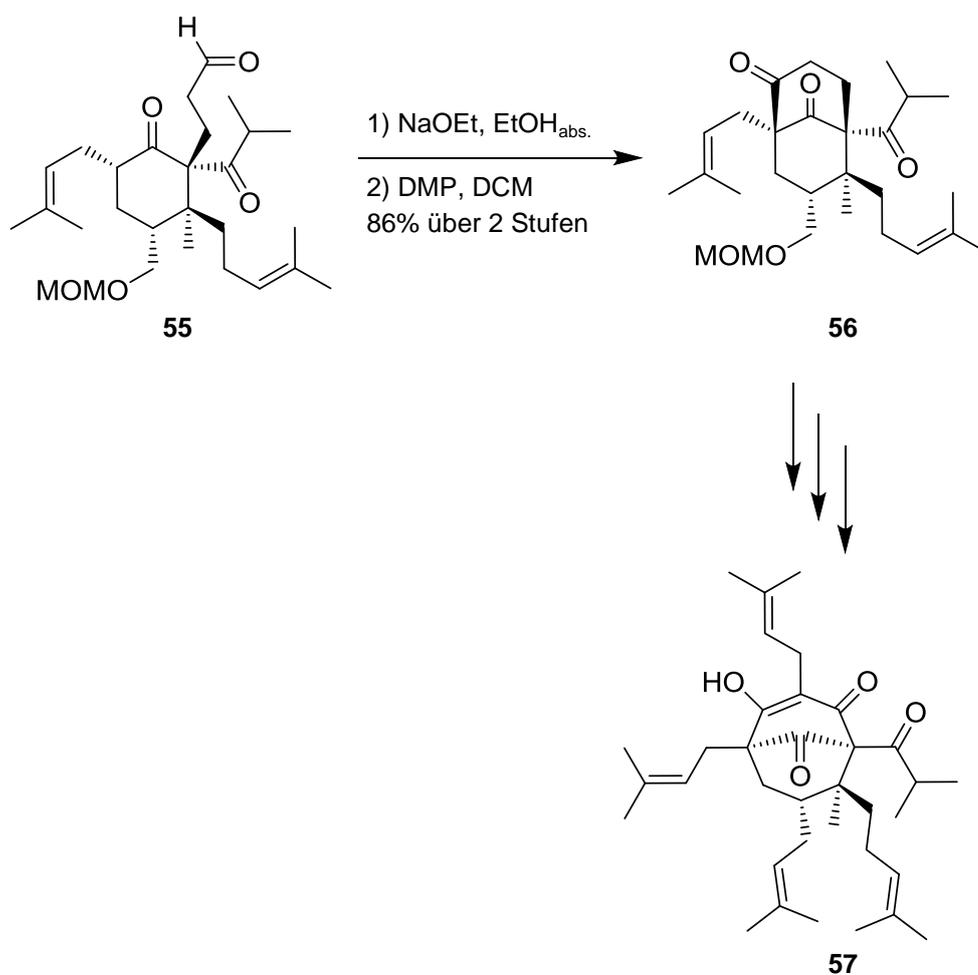


Abb. 18. Erste Totalsynthese von **57** mittels intramolekularer Aldolcyclisierung als Schlüsselschritt.^[109,139]

b) Dieckman-Kondensation

Shibasaki *et al.* hatten eine Kaskade aus Michael-Addition/Eliminierung und Dieckman-Kondensation geplant, um die Bindung an C4 und C6 gleichzeitig aufzubauen. Dabei sind sie aber auf unüberwindbare Hindernisse gestoßen, sodass die Aldolcyclisierung als Ausweg für den Aufbau eines bicyclischen Grundgerüsts genutzt wurde.^[132,140]

Bis dato wird die Dieckman-Kondensation ausschließlich von Plietker *et al.*, als Schlüsselschritt für die Totalsynthese diverser Typ B-PPAPs genutzt.^[119–121,141]

Nachstehend ist eine allgemeine Synthese für verschiedene Typ B-PPAPs abgebildet (Abb. 19).

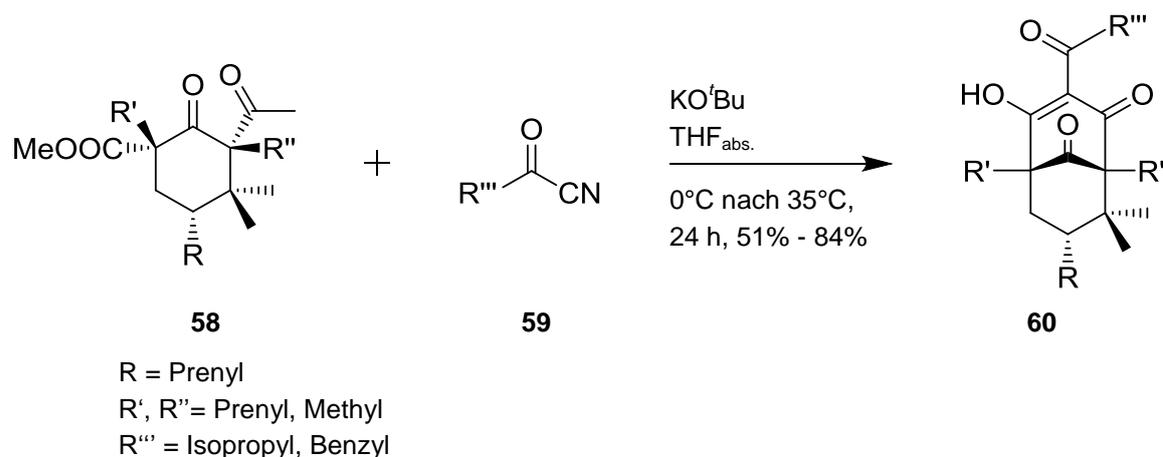


Abb. 19. Dieckman-Kondensation für einige Typ B-PPAPs nach Plietker *et al.*.

Ein entscheidender Nachteil der Methode ist, dass auf die Art ausschließlich PPAPs des Typ B synthetisiert werden können.

c) Iodocarbocyclisierung

Um ein Grundgerüst für Typ A-PPAPs zu synthetisieren, haben sich Jacobsen *et al.* der Iodocarbocyclisierung bedient. Im Gegensatz zu Danishefsky *et al.*, gehen sie jedoch von nicht-aromatischen Ausgangsverbindungen aus. Grundlage der Grundgerüstsynthese waren eigentlich deren Untersuchungen zu der katalytischen, enantioselektiven Claisen-Umlagerung von *O*-Allyl- β -ketoestern.^[142]

d) Effenberger-Cyclisierung^[143]

Stoltz *et al.* nutzten 2002 eine Effenberger-Cyclisierung als Schlüsselschritt für den Aufbau eines Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Grundgerüsts **63**. Dafür haben sie einen Silylenolether **61** mit Malonyldichlorid (**62**) umgesetzt (Abb. 20).^[144]

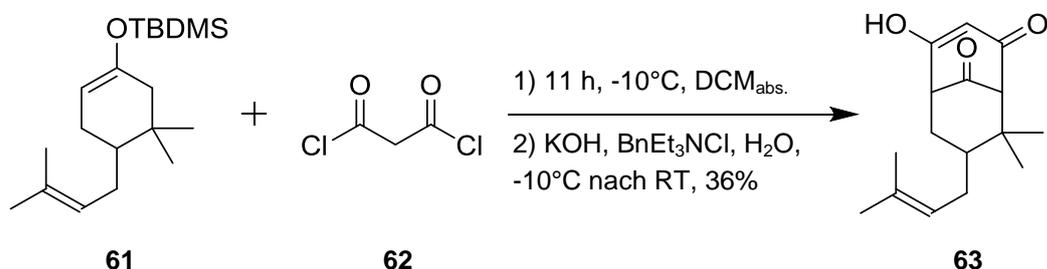


Abb. 20. Effenberger-Cyclisierung von Stoltz *et al.* zu **63**.^[144]

Mechanistisch läuft die Cyclisierung über ein, aus dem Malonyldichlorid (**62**) gebildetes Keten **64** ab, das an den Enolether **61** addiert (Abb. 21).^[143]

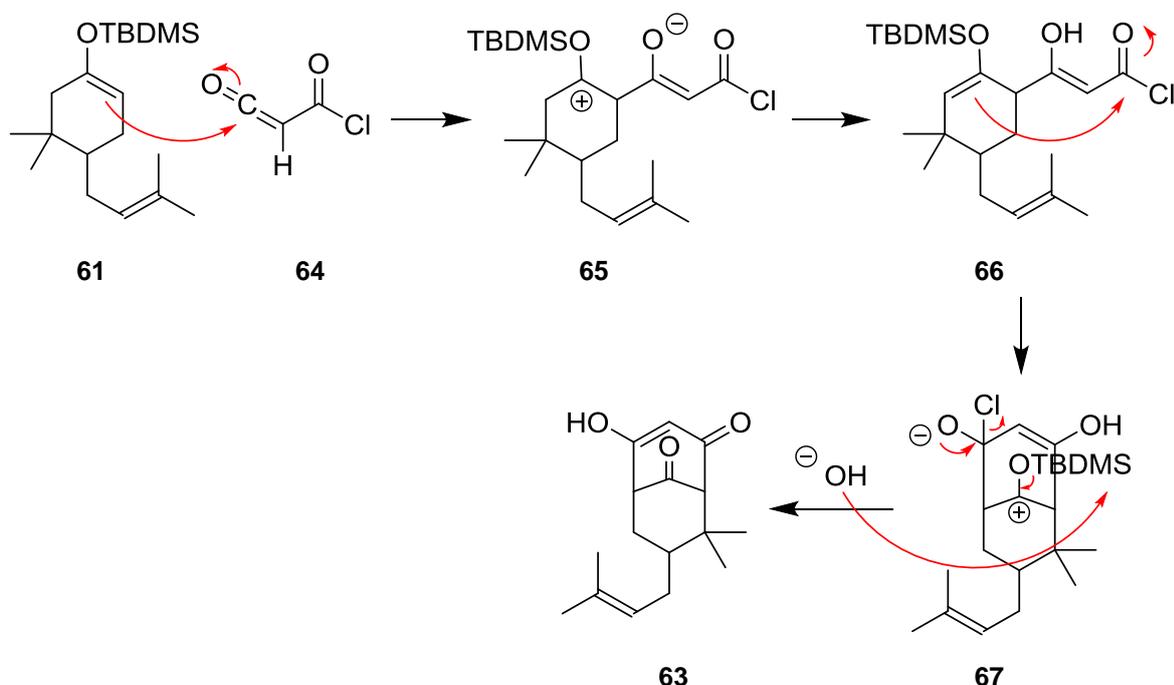


Abb. 21. Mechanismus der Effenberger-Cyclisierung am Beispiel des Silylenolethers **61**.

Auch Mehta *et al.* untersuchten, neben den anderen Strategien, die Möglichkeit der Effenberger-Cyclisierung. Hierbei ist ihnen die Synthese eines dreifach prenylierten Grundgerüsts gelungen, dem zum vollständigen Substitutionsmuster der PPAPs nur noch Substituenten in 3-, und 5-Position gefehlt hat.^[145]

Totalsynthesen von PPAPs, mit einer Effenbergercyclisierung als Schlüsselschritt, sind den Arbeitsgruppen Simpkins,^[110,115,116,146] Marazano^[111,147] und Coltart^[112–114] gelungen. Darüber hinaus gibt es von Simpkins *et al.* eine formale Synthese von Garsubellin A (**3**).^[113] Ein entscheidender Nachteil der

Effenberger-Cyclisierung ist die schlechte Ausbeute des Schlüsselschritts, die teilweise dadurch kompensiert werden kann, dass das Edukt zurückgewonnen wird.

e) Cyclopropanierung

Eine Möglichkeit, das Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on Grundgerüst über eine Cyclopropanierung mit anschließender Lewis-Säure katalysierter Ringöffnung herzustellen, haben Nakada *et al.* eingehend untersucht.^[148–155] 2006 gelang dabei eine erste Synthese eines bicyclischen Grundgerüsts (Abb. 22).^[151]

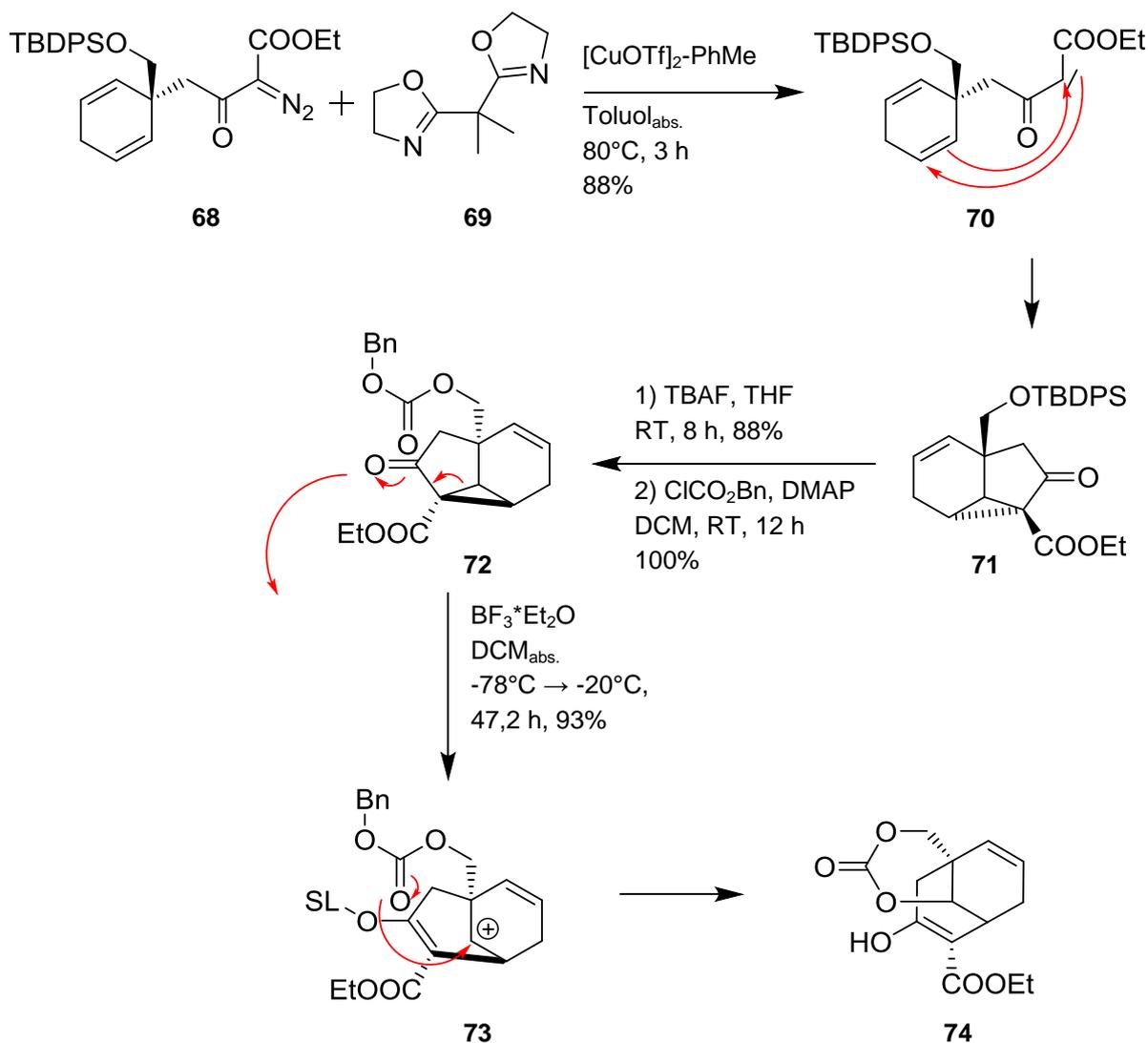


Abb. 22. Erste Synthese eines bicyclischen Grundgerüsts über die Cyclopropanierungsstrategie.

Durch die Abspaltung von Stickstoff aus dem Diazoketon **75**, bildet sich ein Carben, das intramolekular an die Doppelbindung addiert, wobei sich ein Cyclopropanring ausbildet. **71** wurde anschließend in zwei Stufen zum gemischten Carbonat **72** umgeschützt. Wird **72** mit einer Lewis-Säure umgesetzt, so kommt es zur Ringöffnung des Tricyclus zum stabilsten Carbokation **73**, sodass letztlich nach Aufarbeitung die Modellverbindung entsteht **74**.

1.4. Bisherige Synthesestrategien für PPAPs

Darauf folgte die erste stereoselektive Totalsynthese von Nemoroson (**2**) 2012 (Abb. 23).^[154]

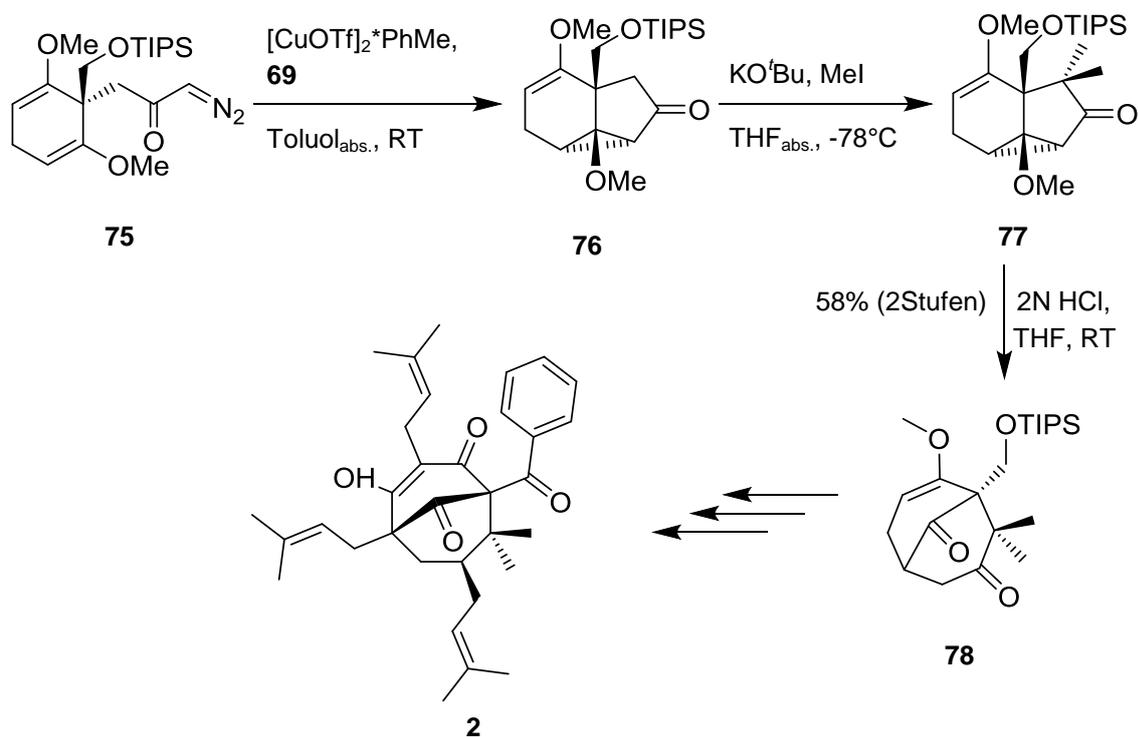


Abb. 23. Totalsynthese von Nemoroson (**2**) mittels Cyclopropanierung und säurekatalysierter Ringöffnung.

Außerdem konnten auf diesem Weg noch Clusianon (**4**),^[150] Garsubellin A (**3**)^[152] und (\pm)-Hyperforin (**1**) synthetisiert werden.^[155]

f) Michael-Aldol-Kaskade

Die ersten Untersuchungen zur Michael-Aldol-Kaskade als Schlüsselschritt erfolgten durch Kraus *et al.* zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Ihnen gelang so die Synthese eines Bicyclus, bei dem die Brückenkopfsubstituenten schon alle enthalten waren.^[156] Dafür wurde 2-Isobutyryl-6-methylcyclohexan-1-on (**79**) deprotoniert und in einer Michael-Addition mit Acrolein (**81**) zu **82** umgesetzt. Dieses konnte nach intramolekularer Deprotonierung cyclisieren, sodass **84** nach saurer Aufarbeitung isoliert werden konnte. Nach zwei weiteren Stufen gelangten sie zum bicyclische Grundgerüst **85** (Abb. 24).

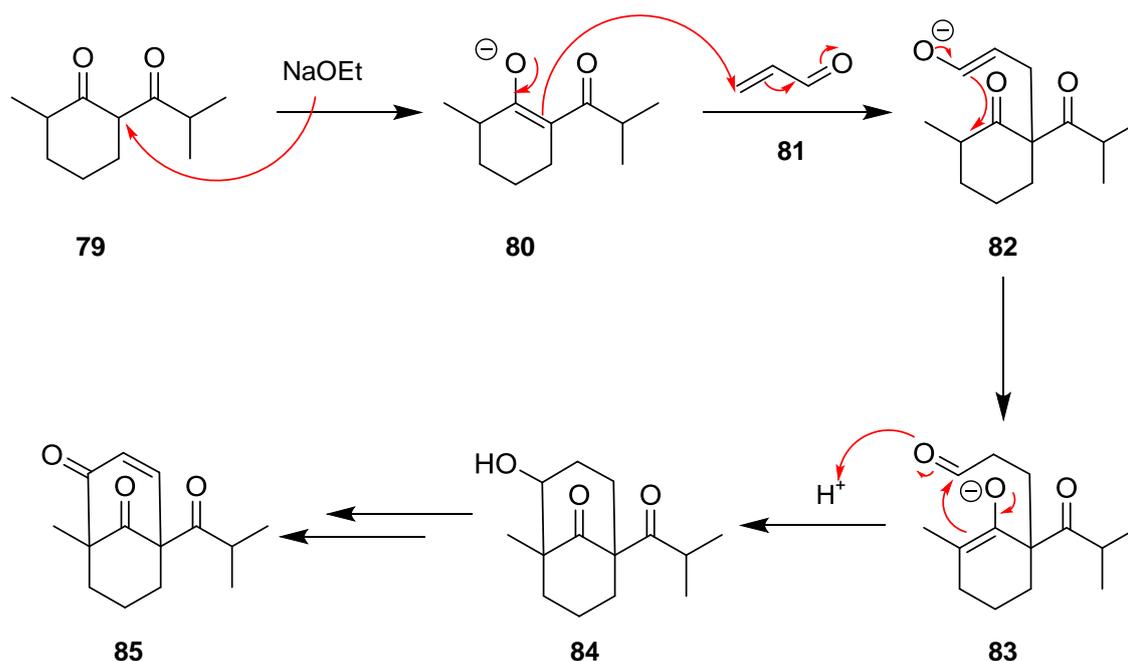


Abb. 24. Mechanistische Darstellung der Michael-Aldol-Kaskade von Kraus *et al.*^[156]

In den folgenden Jahren gab es weitere Untersuchungen zu der Synthese von PPAPs über diesen Schlüsselschritt, die alle nur zu einem bicyclischen Grundgerüst führten.^[157–159]

g) Doppelte Michael-Addition^[160,161]

Eine weitere Strategie, die bisweilen ausschließlich zu der Synthese von Modellverbindungen geführt hat, ist die Herangehensweise von Takagi *et al.*, die eine doppelte Michael-Addition an einem entsprechenden Cyclohexenon-Derivat **86** durchführten (Abb. 25).^[160] Ausnahme ist der biomimetische Ansatz von Porco *et al.* zu der Totalsynthese von Clusianon (**4**) (vgl. Kapitel 1.4.1 b)).

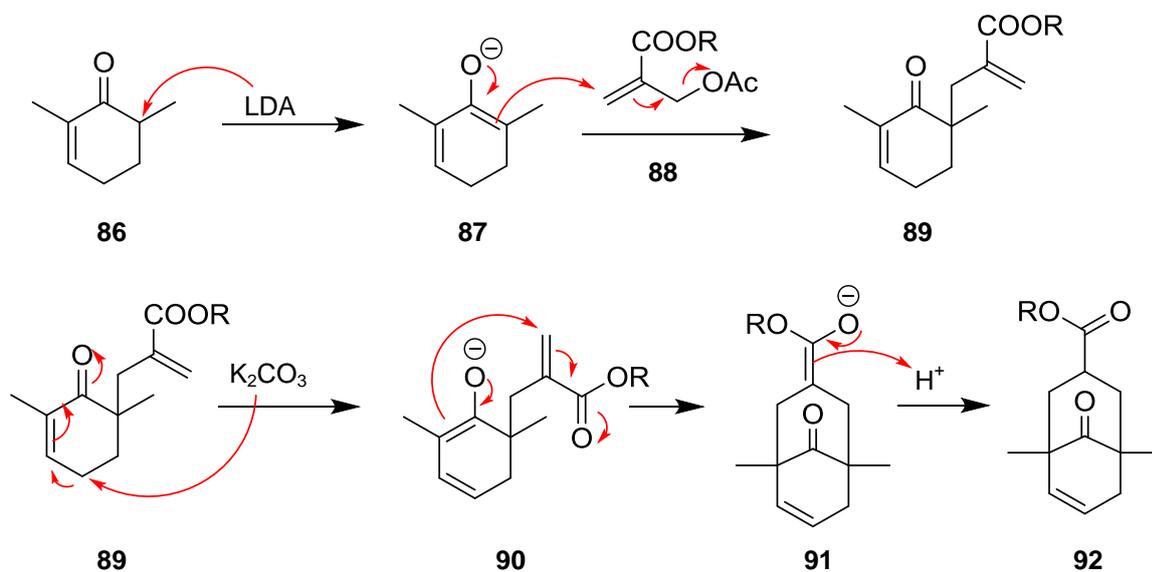


Abb. 25. Doppelte Michael-Addition mit geeignet substituiertem Acrylsäureester **88**.^[160]

Die Ausbeute lag dabei zwischen 50% und 83% für die erste Michael-Addition und zwischen 62% und 91% für die zweite Michael-Addition.

Mit einer anschließenden säurekatalysierten Cyclisierung konnten sie Grundgerüste der PPAPs mit Adamantanstruktur erhalten (Abb. 26).^[161]

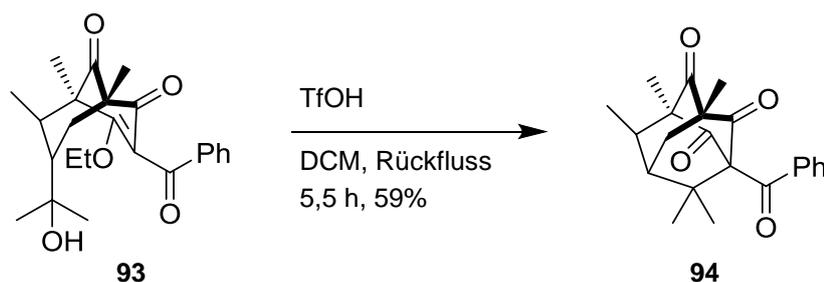


Abb. 26. Synthese eines Adamantgrundgerüsts nach vorhergehender doppelter Michael-Addition.^[161]

h) Mangan-/Kupferacetat-katalysierte Cyclisierung

Während den Untersuchungen zur Michael-Aldol-Kaskade haben Kraus *et al.* auch die Möglichkeit getestet, eine Mangan- bzw. Kupferacetat-katalysierte Cyclisierung für den Aufbau eines bicyclischen Grundgerüsts zu nutzen. Dabei war die Synthese eines Triketons mit einem Brückenkopfsubstituenten, der geminalen Dimethylgruppe, wie in Nemoroson (**2**) und eines Allylsubstituenten in 3-Position in nur 4-Stufen ausgehend von einem Cyclohexanon-Derivat gelungen (Abb. 27).^[156,162]

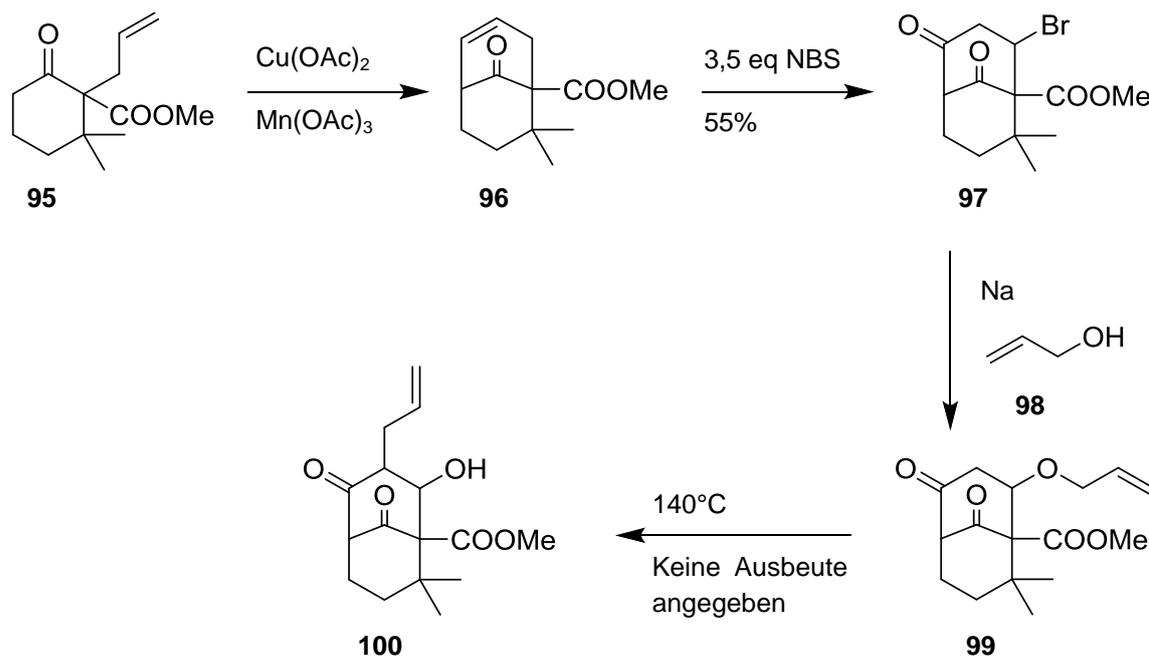


Abb. 27. Synthese eines substituierten Bicyclo[3.3.1]-nonan-2,9-dion-Derivats über eine Cu-/Mn-Acetat katalysierte Cyclisierung als Schlüsselschritt.^[156]

i) Claisen-Umlagerung und Ringschlussmetathese (RCM)

Eine Claisenumlagerung (vgl. vorhergehende Abb. 27) machte sich die Arbeitsgruppe von Shibasaki zu Nutze, um mittels einer anschließenden Ringschlussmetathese den Bicyclus auszubilden.^[108] Dabei ist es ihnen gelungen in 23 Stufen ausgehend von **101** (\pm)-Garsubellin A (**3**) zu synthetisieren (Abb. 28).

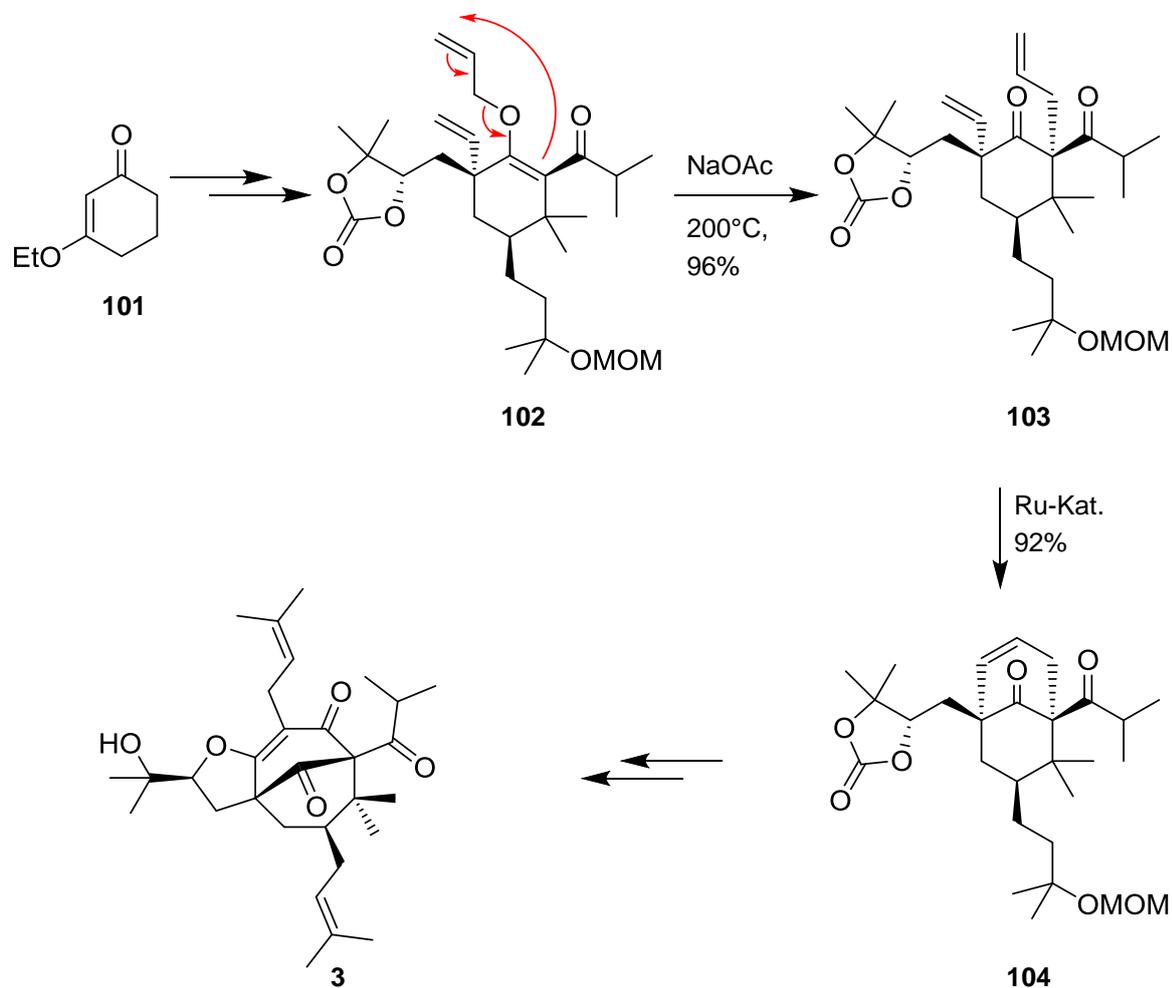


Abb. 28. Totalsynthese von Garsubellin A (**3**) über eine Claisen-Umlagerung mit anschließender RCM als Schlüsselschritt.

j) Sonstige

Außer den zuvor schematisch vorgestellten Syntheseansätzen gibt es noch eine Vielzahl weiterer Ansätze, die hier der Vollständigkeit wegen erwähnt werden sollen.

So war der überhaupt erste Ansatz für die Synthese von PPAPs einer, der sich mit einer Selenocyclisierung⁵ als Schlüsselschritt beschäftigte (Abb. 29). Diese Möglichkeit wurde von Nicolaou *et al.* bereits Ende der 90er Jahre entwickelt, hat aber nie zu einer Totalsynthese eines PPAPs geführt.^[124,125]

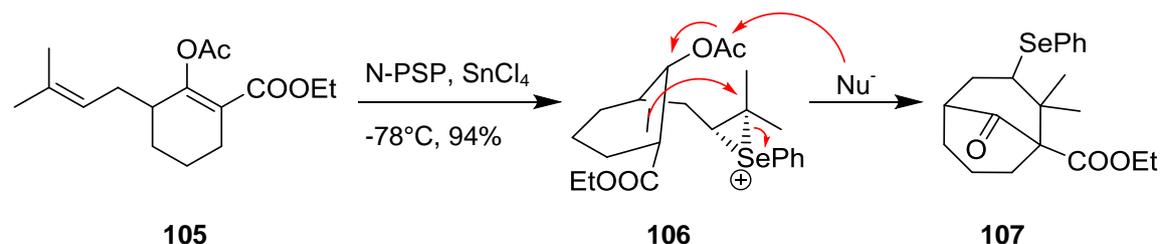


Abb. 29. Schlüsselschritt des ersten erfolgreichen Aufbaus eines Grundgerüsts für PPAPs nach Nicolaou *et al.*^[124]

2002 haben Young *et al.* es geschafft eine Modellverbindung für PPAPs aufzubauen, indem sie eine intramolekulare [3+2]-Cycloaddition eines Nitriloxids mit einem Allen als Schlüsselschritt nutzten (Abb. 30).^[163]

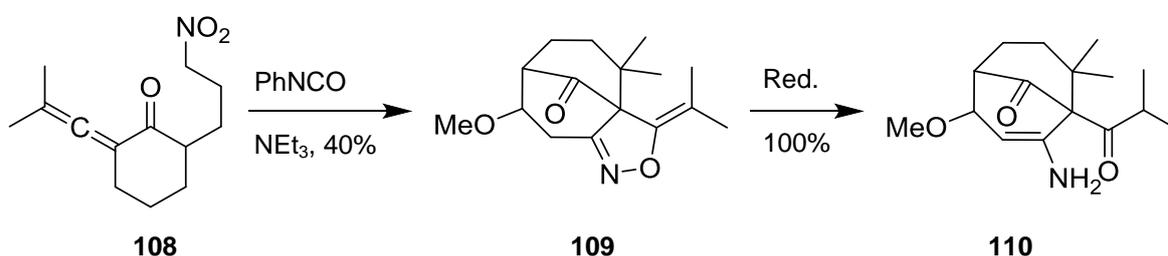


Abb. 30. [3+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt.

Eine Kupfer-katalysierte [3+3]-Cycloaddition wurde 2012 von Zhang *et al.* präsentiert, um die Grundgerüste von PPAPs zu synthetisieren (Abb. 31).^[164]

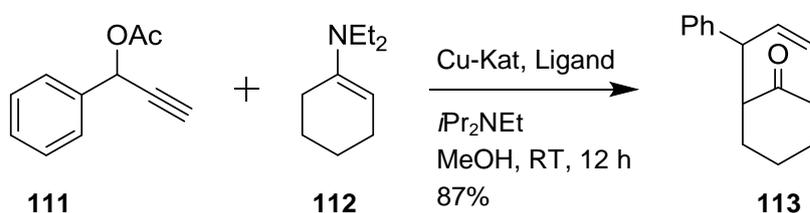


Abb. 31. Kupferkatalysierte [3+3]-Cycloaddition als Schlüsselschritt für den Aufbau von **113**.

⁵ Als geeignetstes Selenreagenz hat sich *N*-Phenylselenophthalimid (N-PSP) erwiesen.

1.4. Bisherige Synthesestrategien für PPAPs

Mehta *et al.* beschäftigten sich zusätzlich zu der intramolekularen Aldolcyclisierung und der Effenberger-Cyclisierung als Schlüsselschritte, auch mit einer Kende-Cyclisierung zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts (Abb. 32), wobei sie α -Pinen als Edukt einsetzten, um so dank der mitgebrachten chiralen Information eine enantioselective Synthese für PPAPs etablieren zu können („ α -Pinen approach“).^[165] Wie die zuvor aufgeführten Schlüsselschritte von Young und Nicolaou führte aber auch dieser bisher ausschließlich zu einer Modellverbindung.

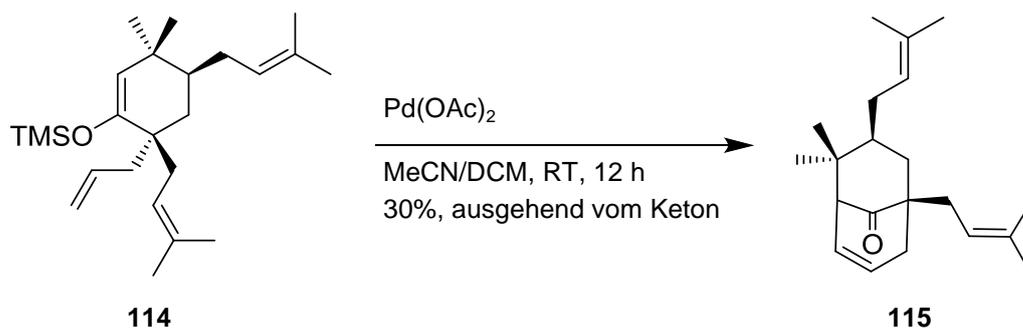


Abb. 32. Kende-Cyclisierung als Schlüsselschritt zu Bicyclo[3.3.1]nonanonon.

Die Arbeitsgruppe von Barriault hat zunächst bicyclische Grundgerüste über eine Prins-Aldol-Cyclisierung aufgebaut (Abb. 33).^[166]

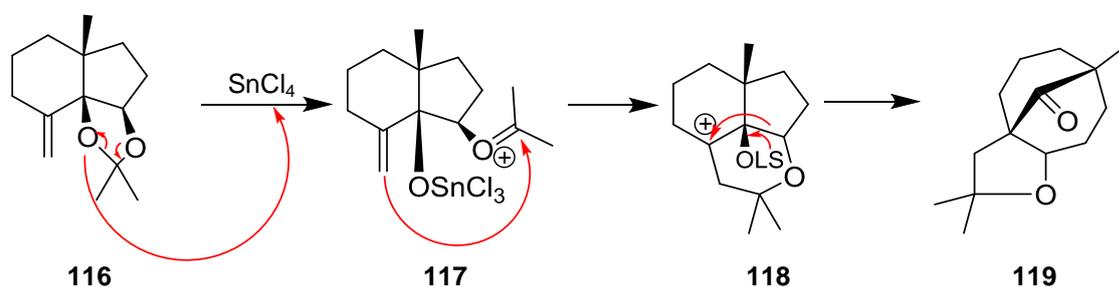


Abb. 33. Von Barriault *et al.* genutzte Prins-Aldolcyclisierung.

Später haben sie eine 6-*endo*-Gold-katalysierte Cyclisierung als Schlüsselschritt für den Aufbau der Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one genutzt,^[167,168] die 2014 zu der erfolgreichen Totalsynthese von Hyperforin (**1**), den Papuaforinen A-C und einer formalen Synthese von Nemoroson (**2**) geführt hat (Abb. 34).^[169]

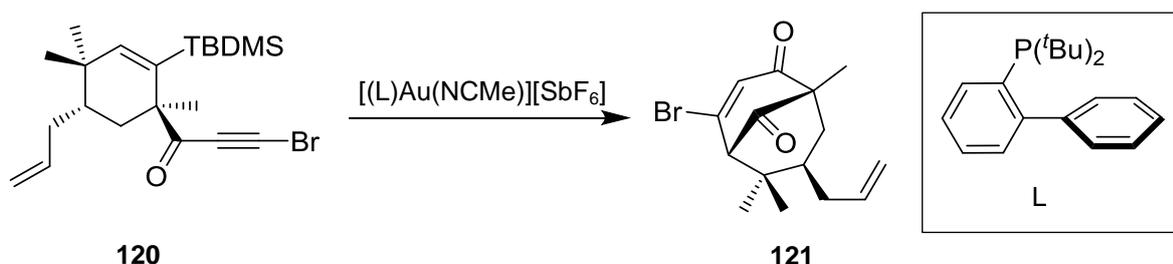


Abb. 34. Gold-katalysierte Cyclisierung als Schlüsselschritt für die Totalsynthese mehrerer PPAPs.

Die Totalsynthesen von Hyperforin (**1**),^[170] sowie von (-)-Nemoroson (**2**)^[171] und (+)-Secohyperforin (**141**)^[171] wurden von Shair *et al.* veröffentlicht, die sich als Schlüsselschritt für eine Lewis-Säuren katalysierte Reaktionskaskade aus Epoxidöffnung und intramolekularer Cyclisierung entschieden hatten (Abb. 35).

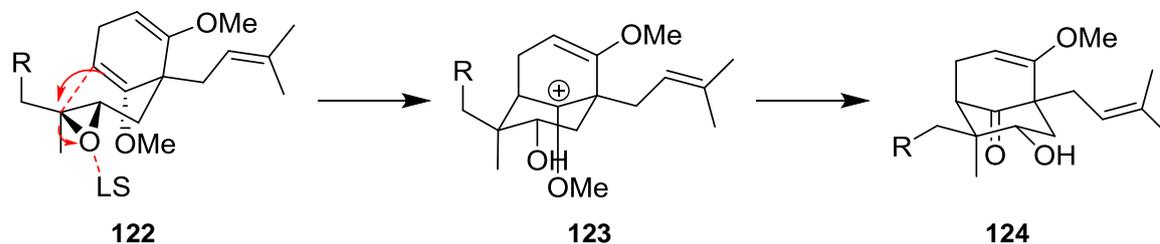


Abb. 35. Lewis-Säure katalysierte Epoxidöffnung als Schlüsselschritt für die Totalsynthese von PPAPs.

Eine besonders kurze Totalsynthese für Hyperforin (**1**) wurde 2015 von Maimone *et al.* publiziert, die in nur 10 Stufen zum Naturstoff gelangten (Abb. 36).^[172,173] Dabei muss aber hervorgehoben werden, dass deren Strategie mit einer oxidativen Fragmentierung als Schlüsselschritt bei weitem nicht die Flexibilität bietet, die manch andere hier präsentierte Strategie für die Synthese der PPAPs bieten.

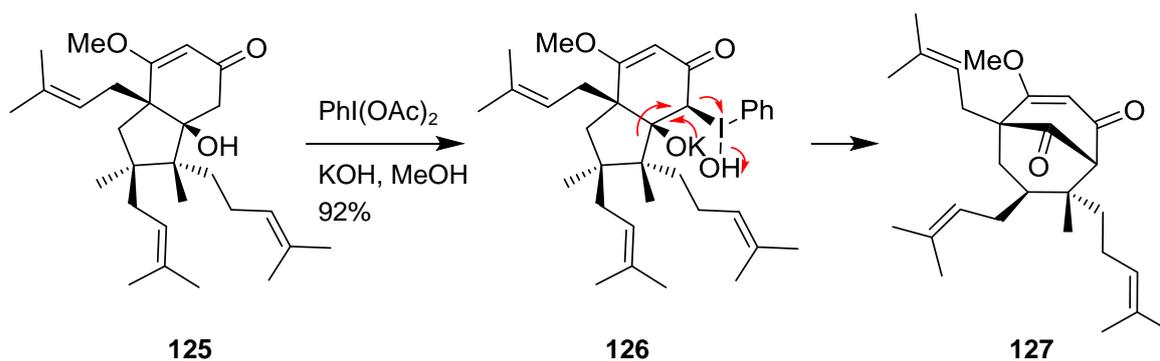


Abb. 36. Schlüsselschritt der Totalsynthese von Hyperforin (**1**) von Maimone und Ting.^[172,173]

1.4.3. Überblick über bisher erfolgreiche Totalsynthesen

Wie bereits aus den umfangreichen Kapiteln 1.4.1 und 1.4.2 zu entnehmen ist, gibt es enorm viele Möglichkeiten PPAPs aufzubauen. Gerade in den letzten Jahren sind die Totalsynthesen von Vertretern dieser interessanten Substanzklasse „nur so aus dem Boden geschossen“. Die nachstehenden Abbildungen zeigen, welche PPAPs bis heute synthetisiert wurden. (Abb. 37, Abb. 38 und Abb. 39).

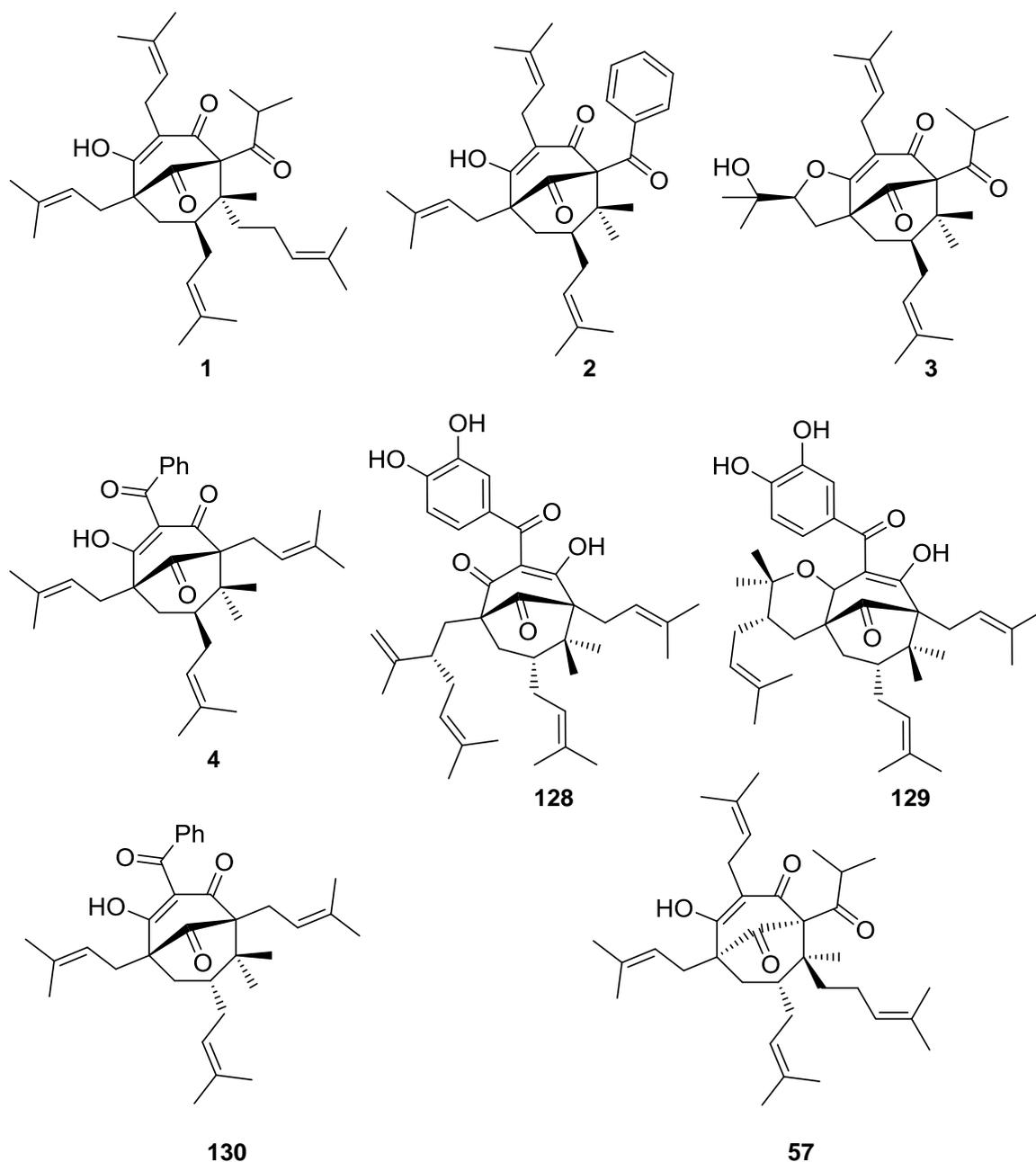


Abb. 37. Totalsynthetisierte PPAPs.

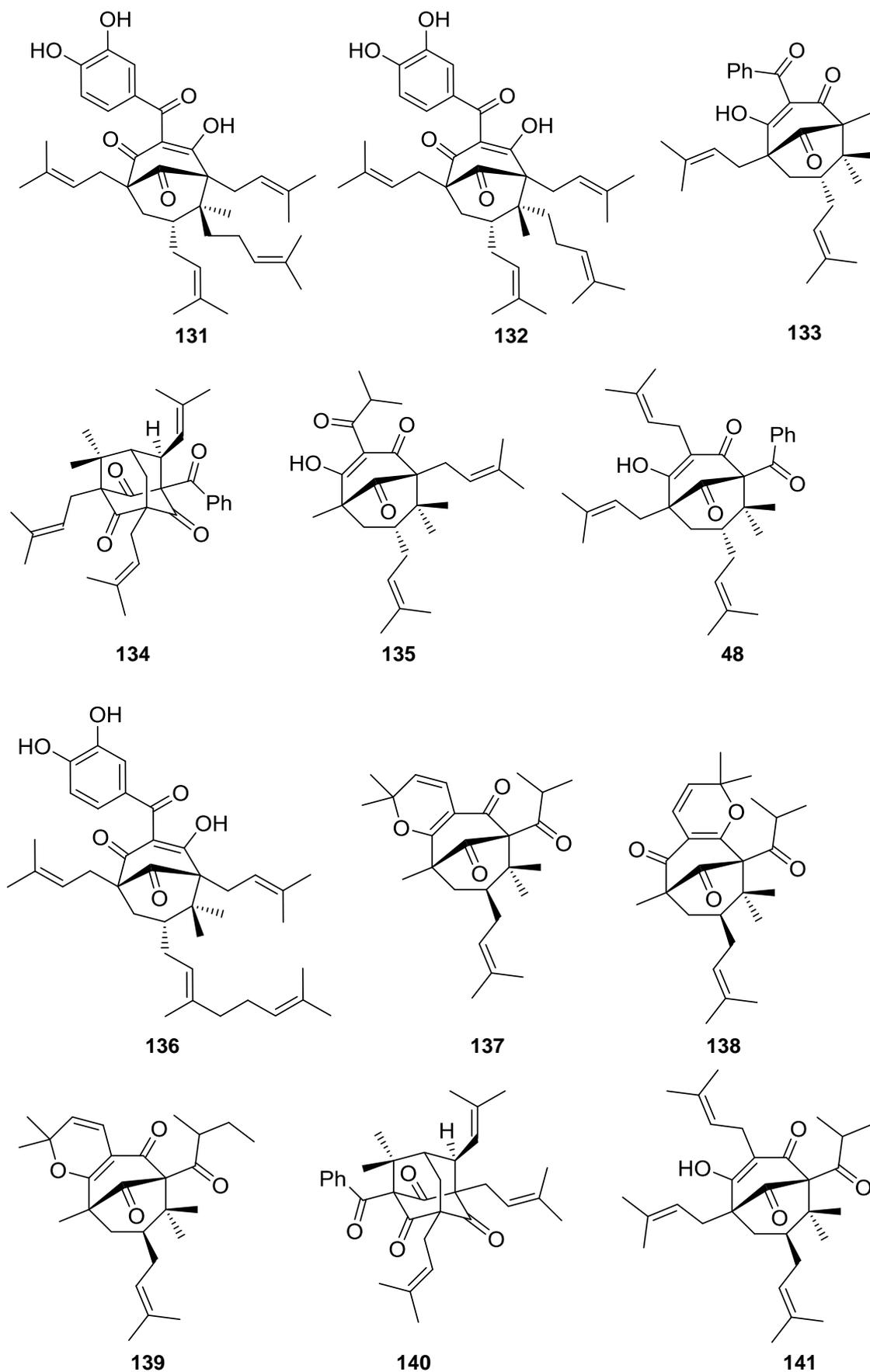


Abb. 38. Teil zwei der totalsynthetisierten PPAPs.

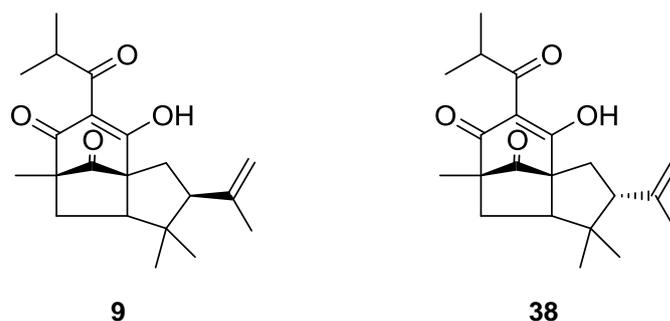


Abb. 39. Teil drei des Überblicks über bisher totalsynthetisierte PPAPs.

Um einen umfassenden Überblick über die bisherigen Totalsynthesen zu geben, werden diese hier noch einmal tabellarisch zusammengefasst (Tab. 4).

Tab. 4. Übersicht der bis dato erfolgten Totalsynthesen von PPAPs

PPAP	Arbeitskreis	Schlüsselschritt	Stufen	Ausbeute
Clusianon (4)	Plietker	Dieckman-Kondensation	12	4% ^[120]
	Coltart	Effenberger-Cyclisierung	15	2% ^[112]
	Porco	kationische Cyclisierung	6	22% ^[123]
	Coltart	Effenberger-Cyclisierung	12	2% ^[113]
	Danishefsky	Iodocarbocyclisierung	13	<1% ^[117]
	Simpkins	Effenberger-Cyclisierung	13	12% ^[110,146]
	Marazano	Effenberger-Cyclisierung	9	9% ^[111]
	Nakada	Cyclopropanierung/Ringöffnung	28	2% ^[150]
	Porco	doppelte Michael-Kaskade	8	11% ^[127]
7- <i>epi</i> -Clusianon (130)	Plietker	Dieckman-Kondensation	7	22% ^[119]
Garcinol (128)	Plietker	Dieckman-Kondensation	10	8% ^[121]
Garsubellin A (3)	Danishefsky	Iodocarbocyclisierung	11	<1% ^[118]
	Shibasaki	Claisen-Umlagerung/ RCM	23	<1% ^[108]
Guttiferon A (131)	Plietker	Dieckman-Kondensation	13	13% ^[141]
6- <i>epi</i> -Guttiferon A (132)	Plietker	Dieckman-Kondensation	9	9% ^[141]
<i>ent</i> -Hyperforin (57)	Shibasaki	intramolekulare Aldolcyclisierung	50	<1% ^[109,139]
Hyperforin (1)	Barriault	Gold(I)-katalysierte Cyclisierung	18	<1% ^[169]
	Shair	Lewis-Säure kat. Epoxidöffnung	18	1% ^[170]
	Maimone	oxidative Fragmentierung	10	3% ^[172]
	Nakada	Cyclopropanierung/Ringöffnung	18 ⁶	13% ^[155]

⁶ Die Stufen wurden ab der Ringöffnung des Tricyclus gezählt.

Fortsetzung Tab. 4. Übersicht der bis dato erfolgten Totalsynthesen von PPAPs

Hyperibon L (133)	Plietker	Dieckman-Kondensation	7	22% ^[119]
Hyperibon K (134)	Porco	Michael-Aldol-Cyclisierung	5	5% ^[131]
Hyperpapuranon (135)	Plietker	Dieckman-Kondensation	7	21% ^[119]
Isogarcinol (129)	Plietker	Dieckman-Kondensation	11	7% ^[121]
Nemoroson (2)	Shair	Lewis-Säure kat. Epoxidöffnung	16	2% ^[171]
	Danishefsky	Iodocarbocyclisierung	13	<1% ^[117]
	Simpkins	Effenberger-Cyclisierung	12	2% ^[116]
	Nakada	Cyclopropanierung/Ring- öffnung	22	5% ^[154]
7- <i>epi</i> -Nemoroson (48)	Porco	Retroaldolreaktion	8	9% ^[122]
Oblingofolin A (136)	Plietker	Dieckman-Kondensation	7	6% ^[119]
Papuaforin A (137)	Barriault	Gold(I)-katalysierte Cyclisierung	17	5% ^[169]
Papuaforin B (138)	Barriault	Gold(I)-katalysierte Cyclisierung	17	2% ^[169]
Papuaforin C (139)	Barriault	Gold(I)-katalysierte Cyclisierung	16	<1% ^[169]
Pluketinon A (140)	Porco	Michael-Aldol-Cyclisierung	8	2% ^[130]
Seco- hyperforin (141)	Shair	Lewis-Säure kat. Epoxidöffnung	16	2% ^[171]
Ialibinon A (9)	George	Oxidative Cyclisierung	4	15% ^[43]
Ialibinon B (38)	George	Oxidative Cyclisierung	4	15% ^[43]

1.5. Aufgabenstellung

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation, sollte eine (formale) Synthese von Nemoroson (**2**) entwickelt werden. Im Vergleich zu bereits etablierten Synthesesequenzen (vgl. Kapitel 1.4), sollte hier eine völlig neue Herangehensweise erarbeitet werden, die eine sehr variable und effiziente Synthese der PPAPs ermöglicht. Dabei galt es zunächst die Strategie in Hinblick auf den Schlüsselschritt (der Hydroborierung-Carbonylierungsreaktion) ausgehend von einer geeigneten Modellverbindung zu untersuchen. Anschließend sollten die dabei erhaltenen Ergebnisse und Erfahrungen auf die Synthese des Naturstoffs übertragen werden. Um das Ganze zu verdeutlichen, ist nachstehend im Kapitel 1.5.1 dargestellt, welche retrosynthetischen Überlegungen für **2** angestellt wurden. Kapitel 1.5.2 beschreibt den sich daraus ergebenden Syntheseplan.

1.5.1. Retrosynthese

Im Unterschied zu den zuvor präsentierten Syntheseansätzen für Vertreter der PPAPs setzt die Retrosynthese nicht an der Vorstellung an, dass letztere aus zwei annelierten 6-Ringen (rot und grün markiert) aufgebaut sind. Vielmehr werden die PPAPs strukturell als überbrückter 8-Ring (blaue Markierung) betrachtet (Abb. 40).

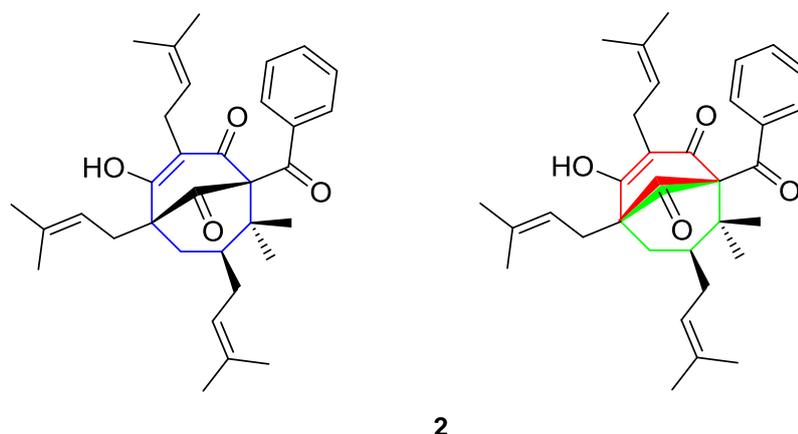


Abb. 40. Verdeutlichung der unterschiedlichen Betrachtungsweisen für das Strukturgerüst der PPAPs am Beispiel von Nemoroson (**2**).

Dieser Blick auf die Struktur von PPAPs schafft völlig neue Perspektiven für deren Synthese. Die nachfolgend schematisch dargestellte retrosynthetische Überlegung zu dieser Fragestellung kann dies sehr gut darlegen (Abb. 41).

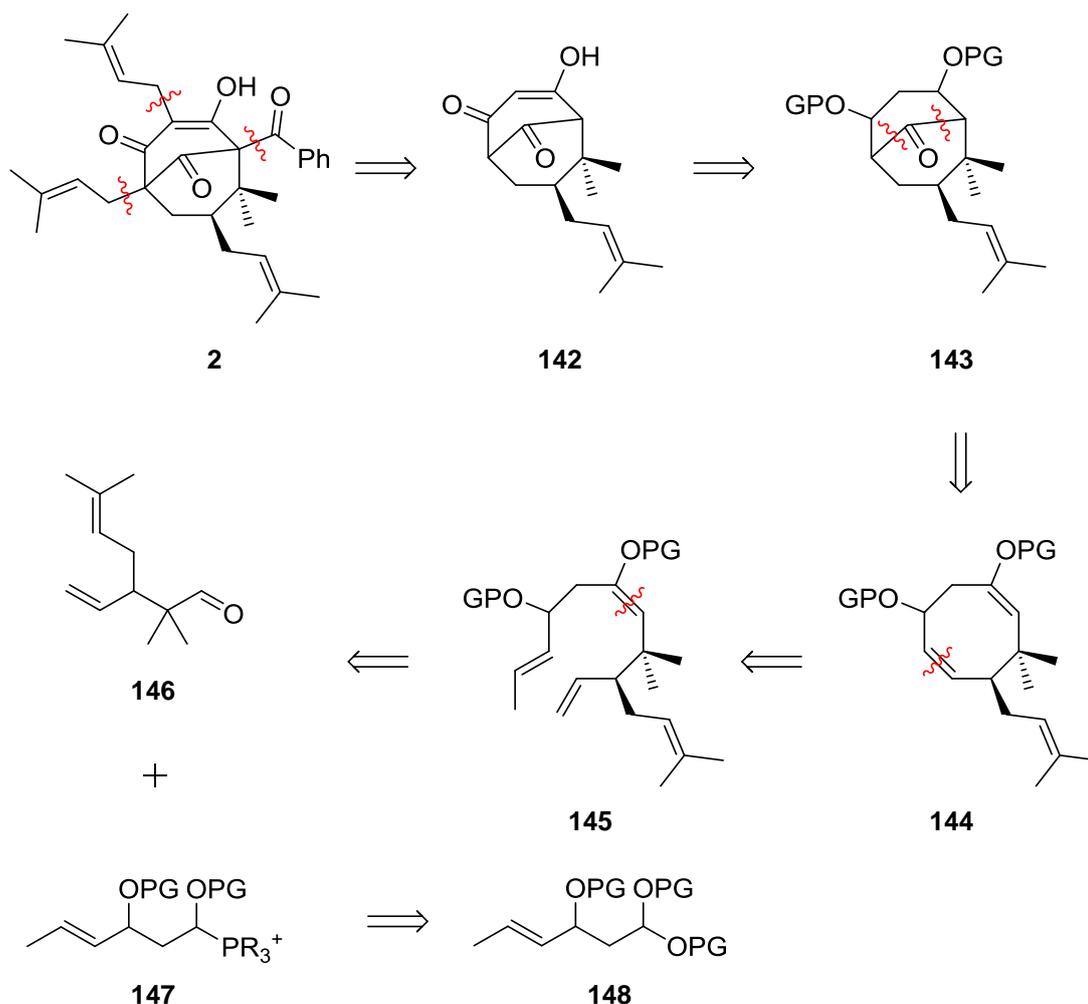


Abb. 41. Retrosynthetische Zerlegung von Nemoroson (**2**).

Zunächst sind die Substituenten an den Brückenkopf-Atomen, sowie die Prenylgruppe an C3 abzuspalten. Nach einer retrosynthetischen Reduktion des Triketons **142**, das in der Keto-Enolform vorliegt und Schützung der freien Alkohole gelangt man zum geschützten Diol **143**. Eine retro-Hydroborierung-Carbonylierungssequenz führt im Anschluss zum Cyclooctadien-Derivat **144**, welches in einer retrosynthetischen Ringöffnung zu **145** umgewandelt wird. Eine retro-Wittig-Reaktion führt zu den Synthons **146** und **147**. Das Wittig-Salz **147** wird dann retrosynthetisch in das Acetal **148** umgewandelt. Dieses könnte theoretisch in einer retro-Mayr-Reaktion weiter zerlegt werden.^[174] Jedoch musste in Vorarbeiten die Erfahrung gemacht werden, dass das Mayr-Produkt selbst nicht sehr stabil für eine Umsetzung zum Wittig-Salz ist,^[175] sodass die Alkohole als cyclisches Acetal geschützt werden sollen. Die Erkenntnisse zu der Instabilität dieser β -Alkoxyacetale können auch durch die Literatur bestätigt werden.^[176] Der nachfolgende Synthesepfad (vgl. Kapitel 1.5.2) und Kapitel 2.1 beschäftigen sich weiter mit dieser Problematik.

1.5.2. Syntheseplan

Da es ausgehend von β -Alkoxyacetalen bei der Synthese von Wittig-Salzen, oder alternativ Phosphonaten, unter anderem auch zu der Eliminierung der β -Alkoxygruppe kommt und so keine sauberen Wittig-Salze erhalten werden können,^[177] sollte die Synthese mit einer Aldolreaktion von Crotonaldehyd (**149**) mit Essigsäureethylester (**150**) starten. Die Überlegung ist, anschließend den Ester zu verseifen und die freien OH-Gruppen als cyclisches Acetal **153** zu schützen. Da zumindest von cyclischen Ethern bekannt ist, dass diese in Reaktionen zu Wittig-Salzen stabil sind, wird das als Ausweg aus dem Dilemma des instabilen β -Alkoxyacetals gesehen.^[178,179] Anschließend erfolgt dann eine Reduktion der Carbonylfunktion und deren Schützung, sodass im Anschluss das Wittig-Salz **155** synthetisiert werden kann. Da die Strategie zunächst in Hinblick auf ihre Durchführbarkeit getestet werden soll, ist die eingesetzte Aldehydkomponente für die Wittig-Reaktion 2,2-Dimethylpent-4-enal (**156**). Im Anschluss daran erfolgt die Ringschlussmetathese (vgl. auch Kapitel 5.1.8) zum entsprechenden Cyclooctadien-Derivat **158**. Dieses kann dann in einer Hydroborierung-Carbonylierung zum entsprechenden Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on Derivat **160**, einer Modellverbindung für Nemoroson (**2**) umgewandelt werden (Abb. 42).^[180]

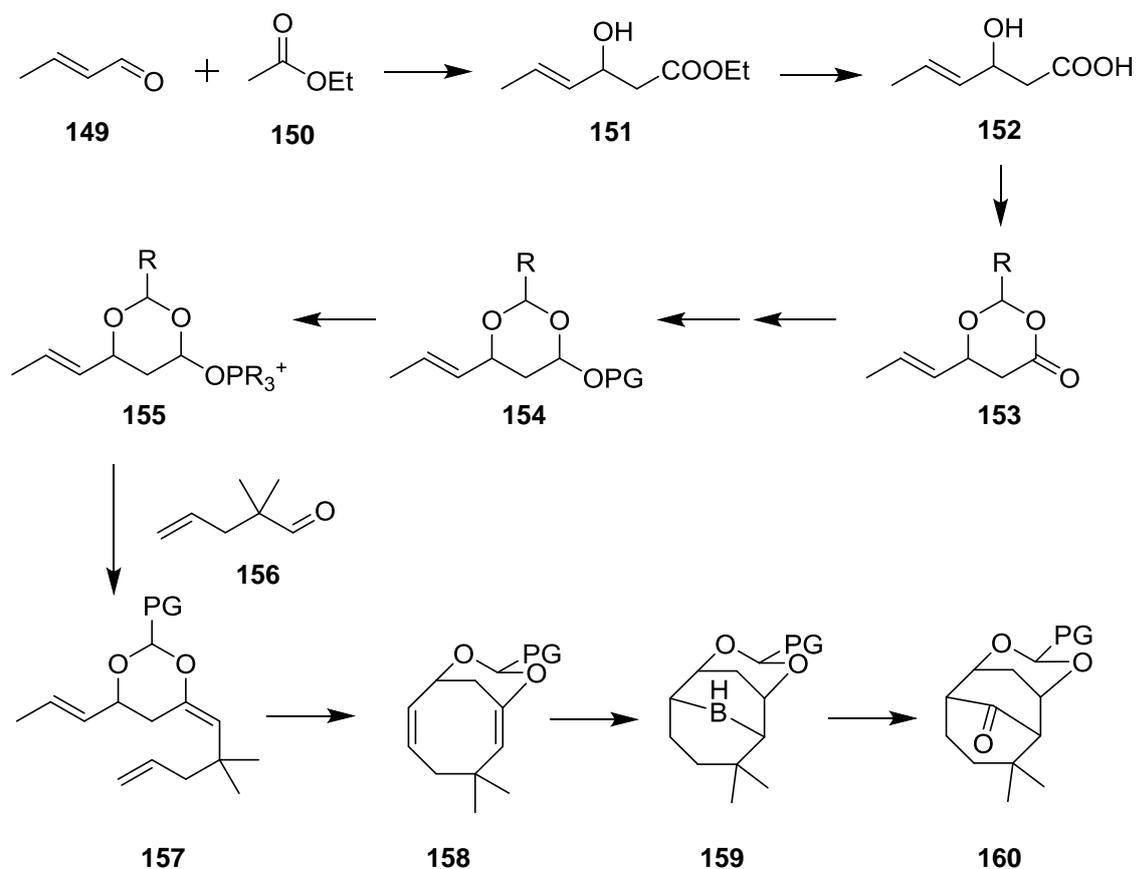


Abb. 42. Syntheschema für den Aufbau von Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivat **160**.

2. Ergebnisse und Diskussion – Hydroborierungsstrategie

2.1. Stand der eigenen Forschung – Rückblick

2.1.1. Erste Hydroborierungsversuche von Eva Feidt^[181]

Brown *et al.* haben mehrere Methoden entwickelt, bei denen Borane zu Ketonen umgesetzt werden. Erste Erfolge erzielten sie mit der Umsetzung von Trialkylboranen mit CO als Carbonylierungsreagenz.^[182] Um gezielt unsymmetrische Ketone herzustellen, setzten sie Thexylboran mit zwei weiteren (unterschiedlichen) Olefinen und anschließend mit CO um (Abb. 43).^[183] Dabei machten sich Brown *et al.* zu Nutze, dass der Thexylrest am Bor nicht umlagert.^[182,183]

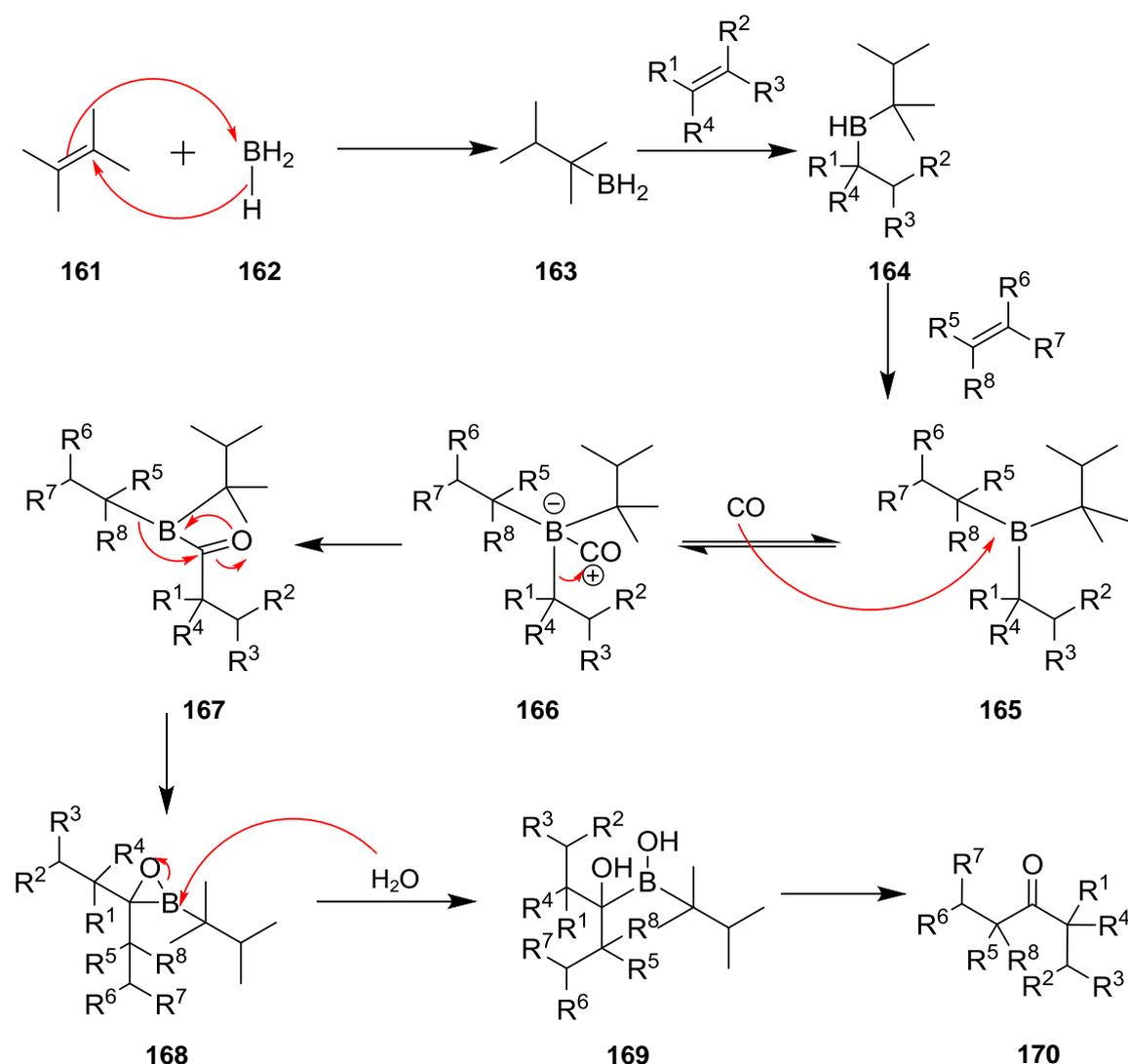


Abb. 43. Mechanismus der Hydroborierung-Carbonylierung zu der gezielten Synthese von **170**.

Als erstes läuft die Hydroborierung von 2,3-Dimethylbut-2-en (**161**) zum Thexylboran **163** ab, welches wiederum mit einem Alken zu **164** reagiert. Danach erfolgt

die dritte Hydroborierung mit einem anderen Alken zum Trialkylboran **165** (drei unterschiedliche Alkylreste). Kohlenstoffmonooxid greift dann an **165** an, wodurch sich **166** ausbildet. Einer der Alkylreste (ausgenommen der Thexylrest) wandert dann zum Carbokation, sodass sich eine Carbonylgruppe **167** ausbildet. Danach wandert der zweite Alkylrest. Dabei bildet sich das Boraepoxid **168** aus. Dieses kann durch Wasser zu **169** geöffnet werden. Wird es nach Standardbedingungen für die Hydroborierung oxidiert, bildet sich das unsymmetrische Keton **170**.

Ein Fortschritt in der Carbonylierung von Trialkylboranen stellten die Arbeiten von Pelter *et al.* dar, die die Carbonylierung mit Hilfe von MeCN und TFAA durchführen. Somit mussten sie nicht mehr aufwendig mit gasförmigen Edukten hantieren.^[184–186]

1973 beschrieben Brown *et al.* erstmals eine Methode, um bei niedrigen Temperaturen Organoborane in die entsprechenden tertiären Alkohole zu überführen. Dies gelang indem sie α,α -Dichlormethylmethylether (**173**) und Lithiumtriethylcarboxid (**174**) nutzten.^[186] Darauf bauten dann die Forschungen zu der Hydroborierung-Carbonylierung für die Synthese von Ketonen ohne den Einsatz von CO oder MeCN/TFAA auf.^[187,188]

Um die Reaktion selbst erst zu testen, wurde diese Reaktion von Eva Feidt, im Rahmen ihrer Diplomarbeit, ausgehend von 1,5-Cyclooctadien (COD) (**171**) analog der Literatur durchgeführt.^[181,188] Dieses wurde zunächst zu 9-BBN (**172**) umgesetzt (Abb. 44).

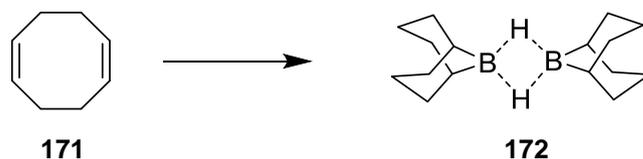


Abb. 44. Herstellung von 9-BBN (**172**) als Ausgangsmaterial für die Carbonylierung.

Als Carbonylierungsreagenz wurde aus α,α -Dichlormethylmethylether (**173**) und Lithiumtriethylcarboxid (**174**) das benötigte Carben **175** synthetisiert (Abb. 45).

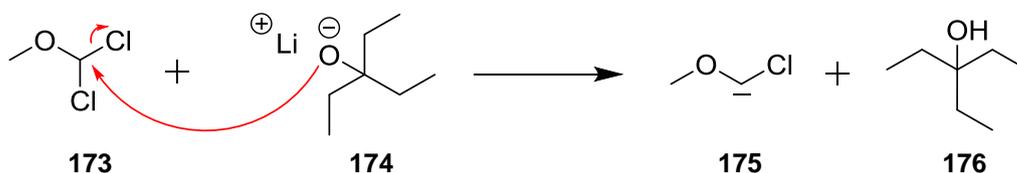


Abb. 45. Synthese des Carbonylierungsreagenzes **175**.

Wird **172** mit 2,6-Dimethylphenol (**177**) umgesetzt, so bildet sich die Borinsäure **178**, die dann von **175** nucleophil angegriffen wird. Nach zwei Umlagerungen bildet sich der Boronsäureester **181**. Bei der oxidativen Aufarbeitung mit NaOH/H₂O₂ bildet sich die Borsäure **185** und das Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**184**) (Abb. 46).

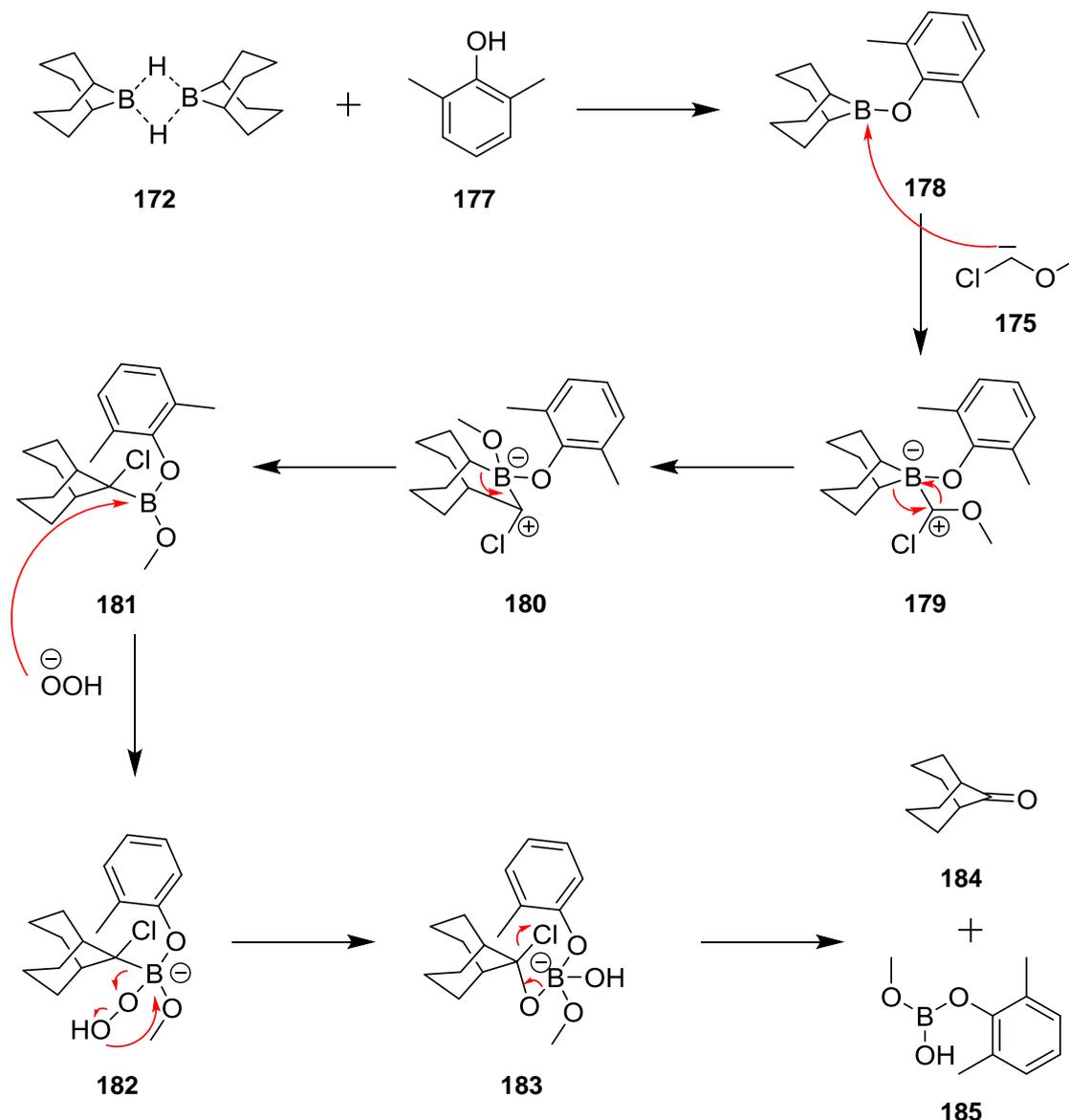


Abb. 46. Mechanismus der Carbonylierung für die Synthese von Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**184**).

Dabei konnte Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**184**) von Eva Feidt mit 63% Ausbeute isoliert werden.^[181] Dies steht bereits in einem Widerspruch zur Literatur, die eine Ausbeute von 79-91% beschreibt,^[188] was aber durch eine deutlich geringe An-

satzgröße⁷ erklärt werden kann. Diese Ergebnisse wurden anschließend auf die Hydroborierung des Enolethers **186** übertragen (Abb. 47).

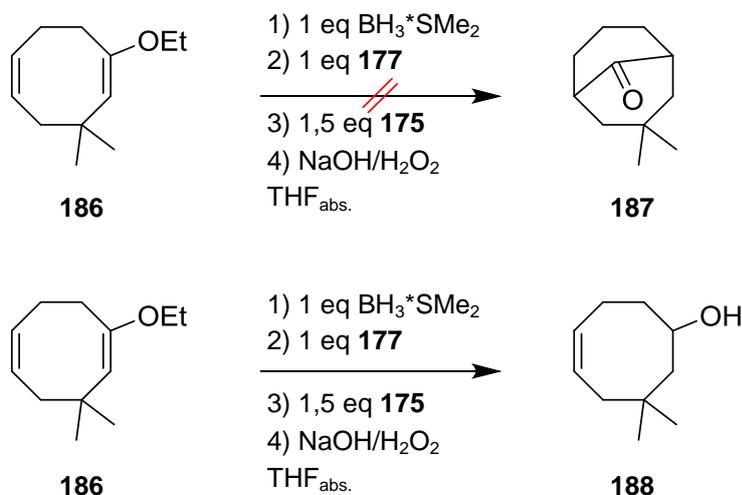


Abb. 47. Hydroborierung-Carbonylierung von Enolether **186** führt zu 1-Hydroxy-3,3-dimethylcyclooct-5-en (**188**).

Die Bildung des Alkohols **188** lässt sich dadurch erklären, dass nach der Hydroborierung zum *anti*-Markownikow Boran **189**, eine *syn*-Eliminierung zu 3,3-Dimethylcyclooct-1,5-dien (**190**) erfolgt. Dieses wird dann erneut hydroboriert. Dabei findet keine Cyclisierung statt, sodass der entsprechende Alkohol **188** isoliert wurde (Abb. 48). Die hier beschriebene *syn*-Eliminierung wird auch in der Literatur vor allem durch die Arbeitsgruppe von Pasto diskutiert.^[189–191]

Es ist nicht auszuschließen, dass die geringe Ausbeute von 34% darauf zurückzuführen ist, dass sich vielleicht auch noch regioisomere Produkte bildeten, die nicht isoliert wurden, oder vielleicht auch die zweite Doppelbindung hydroboriert wurde, und das daraus resultierende Diol irreversibel an die Säule gebunden wird.

Aus den von Eva Feidt in ihrer Diplomarbeit erhaltenen Ergebnissen ergab sich als eine Aufgabe für die hier vorgestellte Dissertation, die genauere Untersuchung der Hydroborierung verschiedener Enolether (vgl. Kapitel 2.3).

⁷ Die Literatur führt die Reaktion im 350 mmol Maßstab durch, wohingegen in der Diplomarbeit von Eva Feidt der Ansatz nur ein Hundertstel des Literaturansatzes ist.^[181,188]

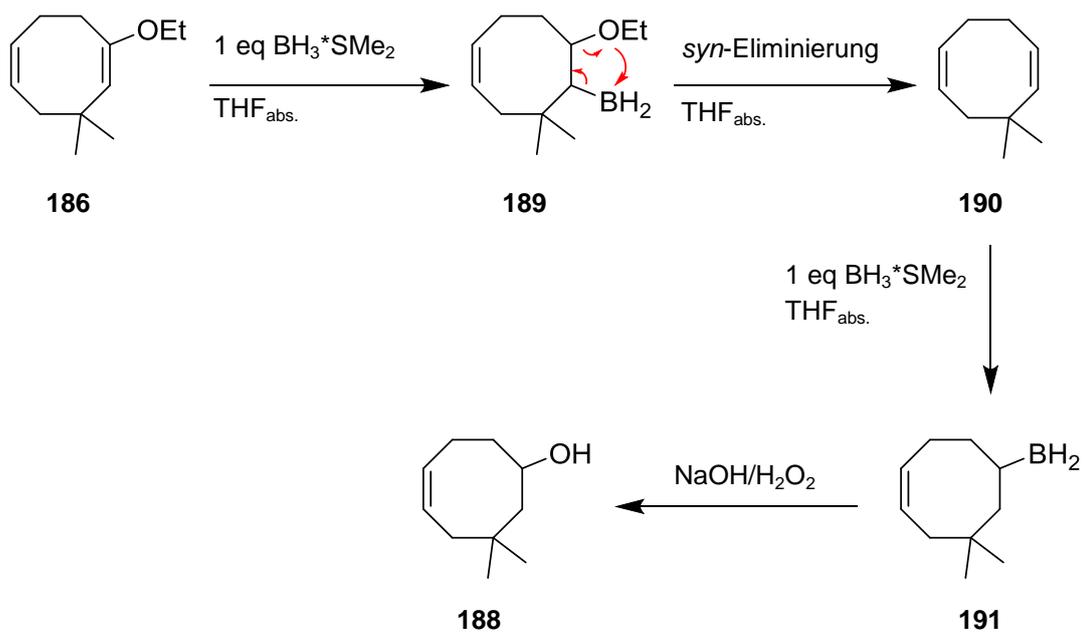


Abb. 48. Mechanistische Erklärung für die Bildung des Alkohols **188**.

2.1.2. Eigene Vorarbeiten und daraus resultierende Aufgabenstellung

Bereits in der Diplomarbeit^[175] wurde die Strategie der Hydroborierung-Carboonylierung untersucht. Dabei sollte eine einfache Modellverbindung synthetisiert werden, wofür 1,1,3-Triethoxyhex-4-en (**192**) als Ausgangsmaterial benötigt wurde. Dies konnte mit guten Ausbeuten (56% über zwei Stufen) durch eine Mayr-Reaktion hergestellt werden.^[174] Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Verbindung recht instabil ist,^[176,192] sodass davon ausgehend weder die Synthese eines regioisomeren reinen Wittig-Salzes **194**, noch eines Phosponats **196** gelang (Abb. 49).^[175]

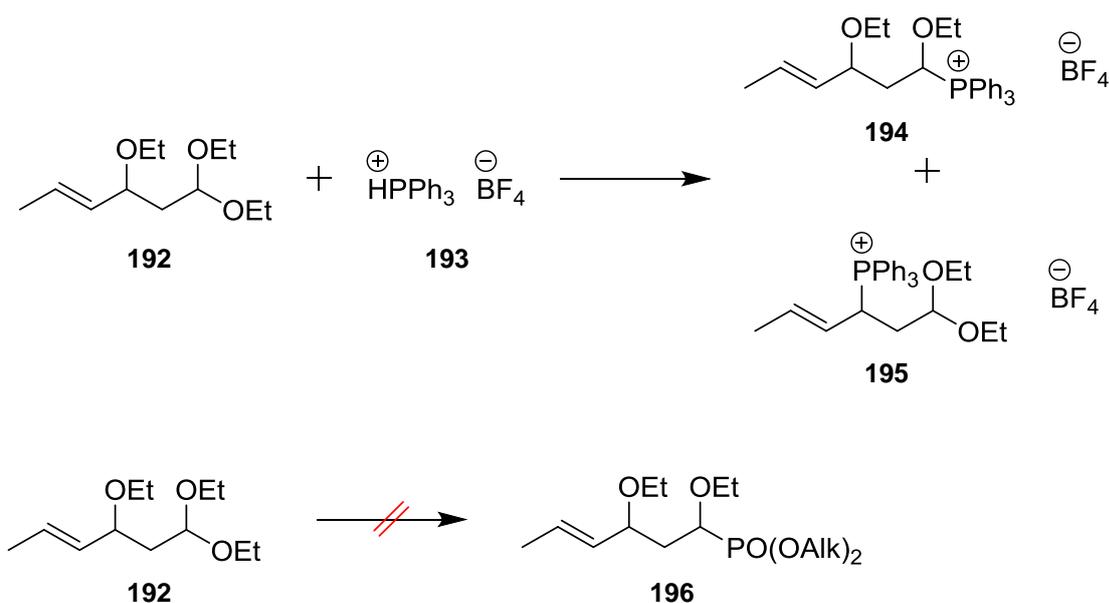


Abb. 49. Aufgetretene Problematik bei der Herstellung eines geeigneten Reagenzes für die Wittig-Reaktion/Horner-Emmons-Reaktion.^[175]

Daher war parallel zu den Untersuchungen zur Hydroborierung von Enolethern, die Aufgabe, ein geeignet substituiertes Edukt für die Synthese eines Wittig-Salzes zu synthetisieren (vgl. Kapitel 1.5, sowie Kapitel 2.2). Die Arbeiten zu den zwei Themen erfolgten wie zuvor erwähnt parallel, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit hier aber nacheinander vorgestellt und diskutiert.

2.2. Suche nach geeignet geschütztem β -Alkoxyester

2.2.1. Synthese der β -Hydroxysäure 152

a) Aldolreaktion zum Ester 151

Von Harrity *et al.*, sowie von Ley *et al.* ist bekannt, dass cyclische Ether in Wittig-Salze überführt werden können.^[178,179] Deshalb sollte zunächst ein β -Hydroxyester synthetisiert werden (Abb. 50),^[177] der über mehrere Stufen in ein cyclisches Acetal überführt werden sollte (vgl. Kapitel 1.5.2, Abb. 42).

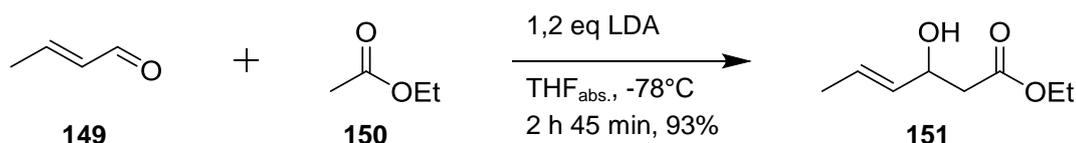


Abb. 50. Aldolreaktion von Crotonaldehyd (**149**) zu 3-Hydroxyhex-4-encarbonsäureethylester (**151**).^[177]

Die Aldolreaktion wurde analog zu der Literatur durchgeführt.^[177] Nachdem die Reaktionsmischung extrahiert und getrocknet worden war, konnte **151** als Reinstanz in einer sehr guten Ausbeute isoliert werden. Weitere Reinigungsschritte waren nicht nötig. Als nächstes musste der Ester **151** verseift werden, damit dann die Hydroxyfunktionen als cyclisches Acetal geschützt werden konnten.

b) Verseifung der Esterfunktion

Da bei der Verseifung von **151** die β -Hydroxyfunktion eliminiert werden könnte, wurde zunächst ein kleiner DC-Ansatz durchgeführt, der zeigen sollte, ob bei einer der eingesetzten Basen eine Eliminierung stattfindet. Hierfür wurde der Ester **151** sowohl mit NaOH, als auch mit KOH und LiOH \cdot H₂O jeweils in einer Ethanol/Wasser-Mischung im Eisbad umgesetzt. Nach 2,5 h war die Reaktion bei allen drei Testansätzen beendet und die DC ergab für alle drei Basen ein identisches Bild. Nach der Aufarbeitung wurde von allen drei Substanzen ein Roh-NMR aufgenommen, das zeigte, dass die Hydroxygruppe unter den gegebenen Reaktionsbedingungen inert ist.

Die Verseifung wurde schließlich mit LiOH \cdot H₂O durchgeführt (Abb. 51).

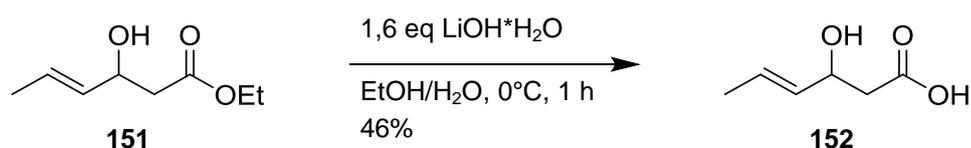


Abb. 51. Verseifung der Esterfunktion in **151**.

2.2. Suche nach geeignet geschütztem β -Alkoxyester

Nach einer Stunde zeigte die Reaktionsverfolgung mittels DC bereits kein Edukt mehr. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt, und konnte danach mit 46% Ausbeute erhalten werden. Bei einer weiteren Umsetzung wurde auf eine destillative Reinigung wegen der schlechten Ausbeute verzichtet. Das Rohprodukt war laut NMR-spektroskopischer Analyse gleich dem Reinprodukt. Hier konnte die Säure mit 92% Ausbeute erhalten werden.

2.2.2. Schützung der Hydroxyfunktion

Um Hydroxyfunktionen als cyclisches Acetal zu schützen stehen verschiedene Aldehyde zur Verfügung.^[193] Einen besonderen Vorteil bieten phenylsubstituierte Aldehyde, da die Produkte dann einfach im UV detektiert werden können. Daher wurde eine erste Reaktion mit Benzaldehyd durchgeführt (Abb. 52).^[194]

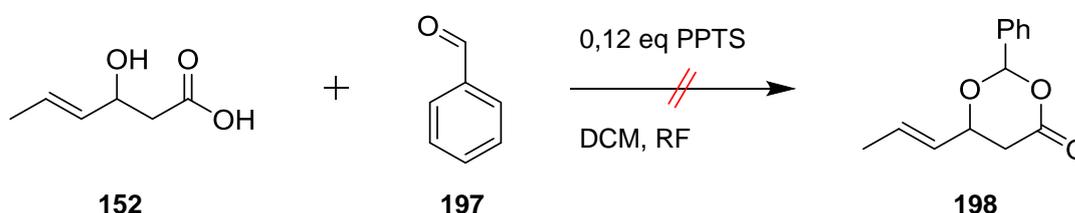


Abb. 52. Synthese von Dioxanon **198** aus der Säure **152** und Benzaldehyd (**197**).^[194]

Als Katalysator dient PPTS. Um das bei der Reaktion gebildete Wasser aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wurde Molsieb (Porengröße 3 Å) zugesetzt. Da auch nach 5 Stunden keine Produktbildung einsetzte, wurden weitere 0,12 eq PPTS zugegeben und über Nacht weiter zum Rückfluss erhitzt. Nach 24 h war immer noch ausschließlich das Edukt detekierbar, sodass die Reaktion abgebrochen und **152** zurückgewonnen wurde. Um zu überprüfen, ob die Reaktions-temperatur zu niedrig gewesen war, erfolgte eine weitere Reaktion in Benzol als Lösungsmittel (Abb. 53).^[194]

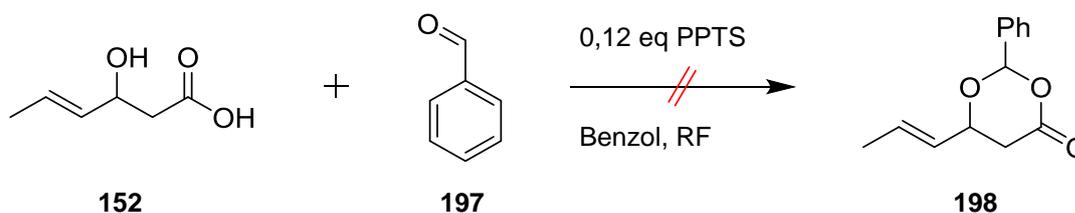


Abb. 53. Versuchte Acetalisierung in Benzol als Solvens.

Die Reaktion wurde analog zur Umsetzung in DCM durchgeführt, wobei auch hier keine Umsetzung detekierbar war. Somit ist Benzaldehyd für die Synthese von Dioxanon-Derivaten nicht geeignet.

Um auszuschließen, dass Benzaldehyd (**197**) zu voluminös ist, um die Säure **152** zum Dioxanon **198** umzusetzen, wurde untersucht, ob eine Schützung mit 3-Phenylpropanal (**199**) möglich wäre (Abb. 54).^[195]

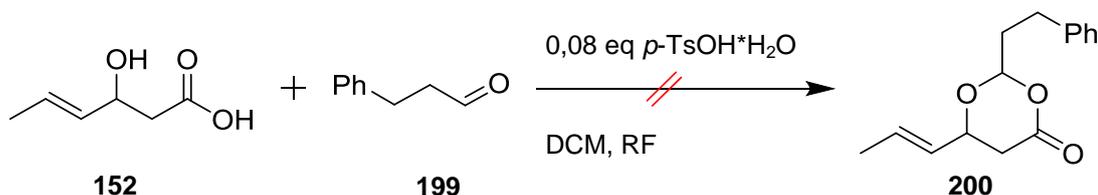


Abb. 54. Schützung mit 3-Phenylpropanal (**199**).^[195]

Bei der durchgeführten Reaktion kam es nicht zum vollständigen Umsatz der 3-Hydroxyhex-4-encarbonsäure (**152**), obwohl wieder Molsieb zugesetzt wurde, um das gebildete Wasser zu adsorbieren und so das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite zu verschieben. Auch eine Umsetzung mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure war nicht erfolgreich.

Seebach *et al.* beschreiben eine Möglichkeit, erst die Hydroxyfunktionen als Trimethylsilylether zu schützen und ausgehend von diesen eine Umschützung zum entsprechenden Dioxanon vorzunehmen.^[194] Um diese Möglichkeit zu untersuchen, wurde β -Hydroxy-*O,O'*-bis-(trimethylsilyl)-hex-4-encarbonsäure (**201**) analog zur Literatur synthetisiert (Abb. 55).^[194]

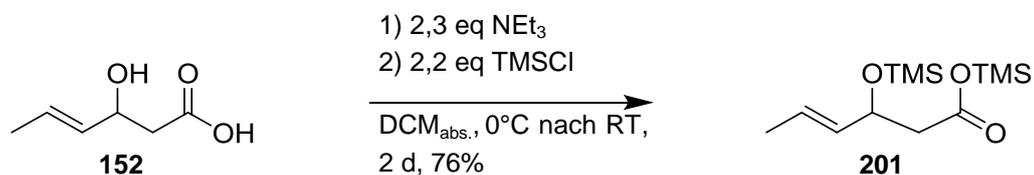


Abb. 55. Schützung beider Hydroxyfunktionen in **152** als TMS-Ether.^[194]

201 konnte dabei mit 76% Ausbeute erhalten werden. Eine Umschützung zu einem Dioxanon-Derivat fand aber aufgrund der parallel in Kapitel 2.3 und von Carolin Wern in ihrer Staatsexamsarbeit^[196] erhaltenen Ergebnisse nicht mehr statt.

2.3. Systematische Untersuchungen mit Enolethern von **202**

2.3.1. Synthese der Enolether

Um die Hydroborierung genauer zu untersuchen, wurden mehrere Enolether hergestellt, deren Synthese hier nacheinander kurz diskutiert werden soll.

a) Synthese des Dimethylketals **204** als Startmaterial für Umketalisierungen

Das Ketal **204** wird analog der Literatur aus Cyclooctanon (**202**) und Trimethylorthoformat (**203**) bei Raumtemperatur synthetisiert.^[197] Als Katalysator werden *p*-TsOH*H₂O und K10-Montmorellit eingesetzt (Abb. 56).

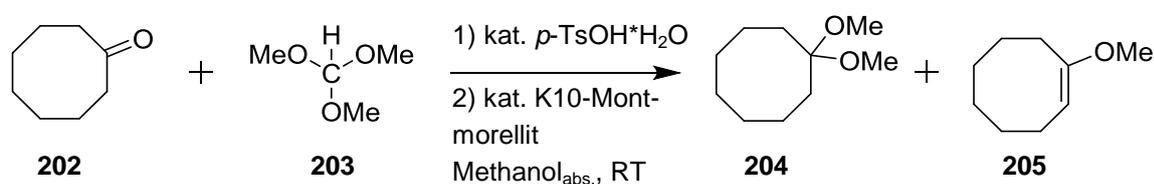


Abb. 56. Synthese des Dimethylketals **204** aus Cyclooctanon (**202**) und **203**.^[197]

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Ketal **204** mit 58% Ausbeute isoliert werden. Der Enolether **205** zersetzte sich auf Kieselgel. Um diesen zu isolieren muss das Kieselgel mit Triethylamin imprägniert werden.

b) Ethylenolether 208 ausgehend von Cyclooctanon (202)^[198]

Ausgehend von Cyclooctanon (**202**) wurde der Enolether **208** über das Diethylketal **207** synthetisiert.^[197,198] Um herauszufinden welche Methode die geeignetere ist, wurde zunächst nur ein kleiner „DC-Ansatz“ durchgeführt. Bei diesem wurde Cyclooctanon (**202**) jeweils mit Triethylorthoformat (**206**) und *p*-TsOH*H₂O umgesetzt. Ein Versuch lief dabei in Substanz ab (Abb. 57), die anderen beiden in Ethanol (Abb. 58 und Abb. 59). Einer der Versuche in Ethanol wurde zusätzlich noch mit K10-Montmorellit versetzt (Abb. 58).

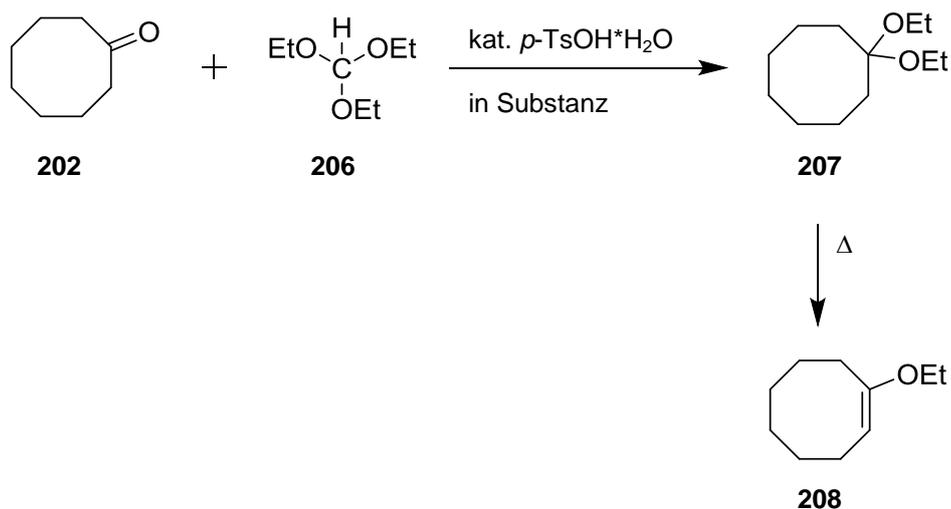


Abb. 57. Enolethersynthese in Substanz.^[198]

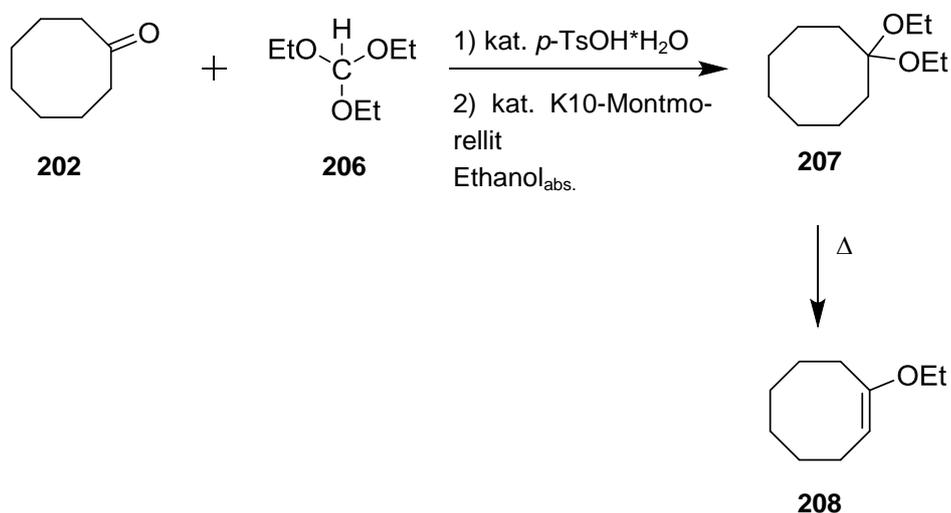


Abb. 58. Enolethersynthese in Ethanol mit K10-Montmorellit als Co-Katalysator.^[197]

2.3. Systematische Untersuchungen mit Enolethern von **202**

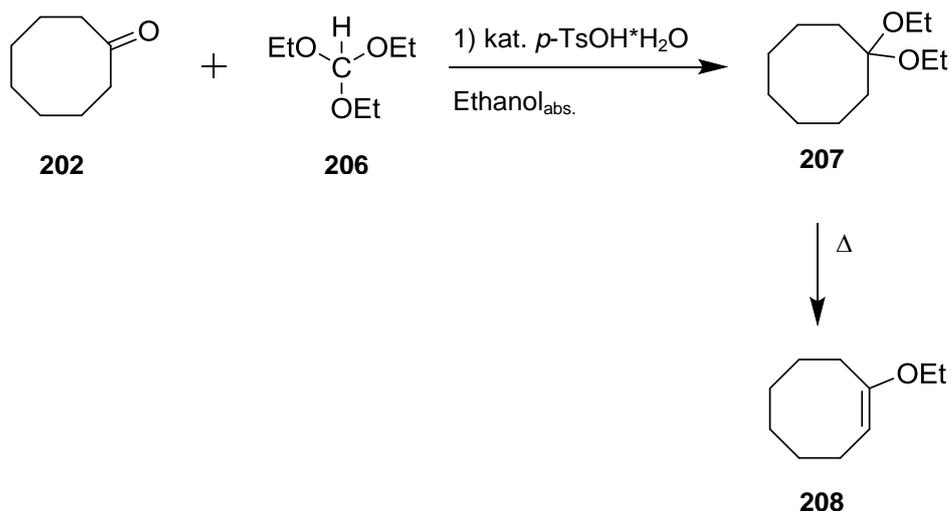


Abb. 59. Syntheseversuch von **208** nach dem Patent von Onuki, aber in Ethanol als Solvens.^[198]

Der vielversprechendste Ansatz war dabei die Umsetzung des Ketons **202** in Substanz mit *p*-TsOH·H₂O und **206**. Daher wurde die Reaktion aus Abb. 57 nochmal wiederholt, wobei der Enolether **208** mit 53% Ausbeute isoliert werden konnte. Wichtig ist, dass die säulenchromatographische Reinigung mit imprägniertem Kieselgel (5 wt-% Triethylamin) erfolgen muss, da es sonst zu einer Zersetzung des Enolethers zum Keton **202** kommt. Weil mit PE als Eluent gearbeitet wurde, musste dem Eluent kein Triethylamin zugesetzt werden, da PE nicht ausreichend polar ist, um Triethylamin von der Säule zu waschen.

c) **iso-Propylenolether 210 ausgehend von Cyclooctanon (202)**

Da bei der Synthese des Enolethers **208** gute Erfahrungen mit der Literatur von Onuki *et al.* gemacht wurden, sollte die Vorgehensweise auf die Synthese von **210** angewandt werden (Abb. 60).

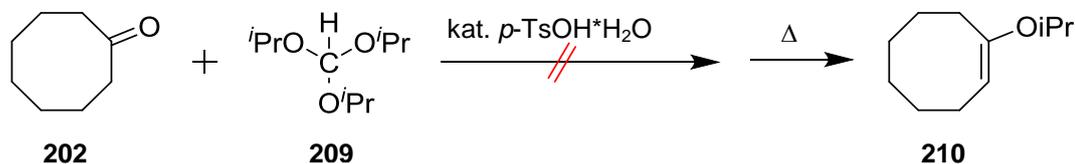


Abb. 60. Synthese des *iso*-Propylenolethers **210** nach Onuki *et al.*.^[198]

Dabei konnte festgestellt werden, dass gar keine Reaktion zum Ketal und somit auch keine Acetalspaltung zum Enolether stattfand. Somit war die Katalyse mit $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ für die Synthese von **210** ungeeignet. Alternativ gibt es die Möglichkeit die Reaktion in Isopropanol mit FeCl_3 als Katalysator durchzuführen (Abb. 61).^[199] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte in einem ersten Versuch das Produkt mit 6% Ausbeute erhalten werden.

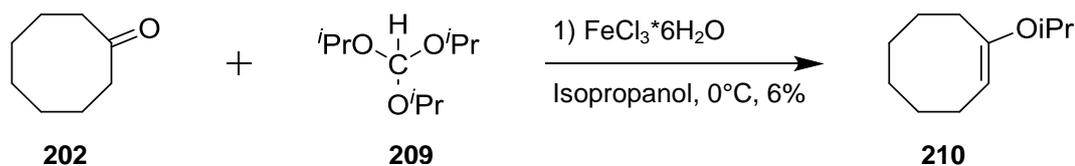


Abb. 61. Synthese des *iso*-Propylenolethers **210** Eisen(III)-katalysiert.^[199]

Eine in dem Patent dargestellte Alternative mit $\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator führte lediglich zu 3% Ausbeute.^[199]

Statt vom Keton **202** auszugehen, besteht auch die Möglichkeit, den Enolether durch eine Umketalisierung mit anschließender Ketalspaltung zu synthetisieren (Abb. 62).^[200]

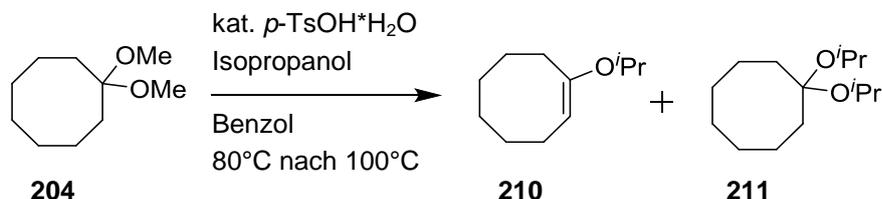


Abb. 62. Umketalisierung von **204** mit Isopropanol führt zu einer Mischung des Diisopropylketal **211** und des entsprechenden Enolethers **210**.

Hierfür wurde das Dimethylketal **204** mit Isopropanol und kat. $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in Benzol umgesetzt und solange auf 80°C erhitzt, bis die berechnete Menge an MeOH freigesetzt worden war. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 100°C erhitzt, um Isopropanol aus dem Ketal **211** abzuspalten und so **210** zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten der restliche Methylenolether **205** und Isopropylenelether **210** nicht vollständig voneinander

getrennt werden, sodass die Ausbeute NMR-spektroskopisch bestimmt wurde. Diese lag für **210** bei 38%

d) 3-Pentylenoether **213 ausgehend vom Dimethylketal **204****

Die Umketalisierung wurde auch auf die Synthese von (*E*)-1-(Pentan-3-oxo)cyclooct-1-en (**213**) angewandt (Abb. 63).

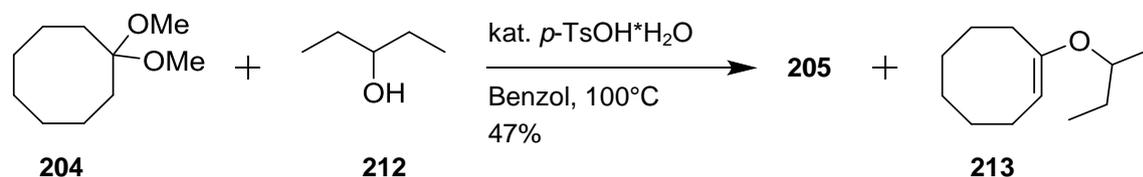


Abb. 63. Umketalisierung des Dimethylketal mit anschließender Spaltung zu den Enolethern **205** und **213**.

Das Dimethylketal **204** wurde dafür mit 3-Pentanol (**212**) und einer katalytischen Menge *p*-TsOH·H₂O in Benzol erhitzt. Nach 5 h war die Reaktion beendet und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Pentylenoether **213** mit 47% Ausbeute isoliert werden. Zudem war noch der Methylenoether **205** isolierbar (35% Ausbeute).

e) Benzylenoether **215 ausgehend vom Dimethylketal **204****

Die Synthese des Benzylenoethers **215** sollte ausgehend vom Dimethylketal **204** durch Umketalisierung erfolgen (Abb. 64).^[200]

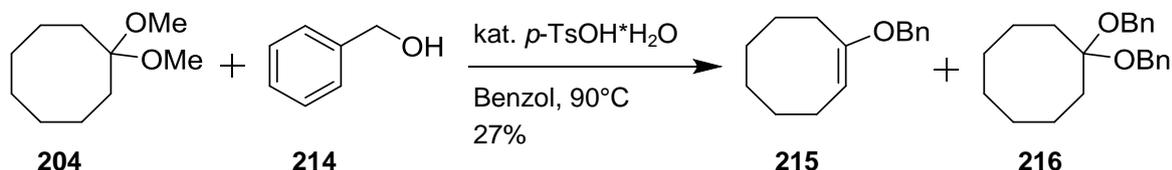


Abb. 64. Umketalisierung von **204** mit Benzylalkohol (**214**) führt zu einer Mischung des Dibenzylketal **216** und des entsprechenden Enolethers **215**.

Die Ausbeute an erhaltenem Enolether lag bei 27%.

f) **tert-Butylenolether 218 ausgehend von 204**

Analog zu den vorherigen Umketalisierungen sollte auch die Synthese eines *tert.*-Butylenolethers **218** erfolgen (Abb. 65).

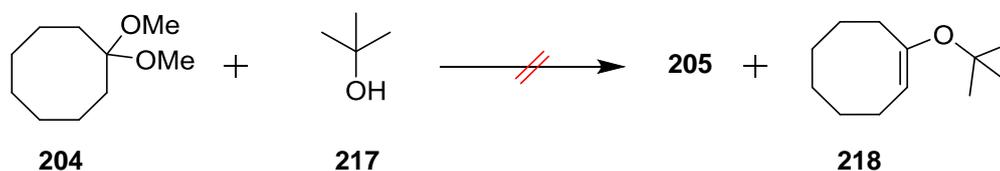


Abb. 65. Umketalisierung und Spaltung ausgehend von **204** führt nicht zum *tert*-Butylenolether **218**.

Wie bei den vorhergehenden Synthesen werden die Edukte zusammengegeben und in Benzol erhitzt. Bei der Reaktionsverfolgung mittels DC war dabei erkennbar, dass hierbei eine direkte Zersetzung zu Cyclooctanon (**202**) stattfindet. Eine einsetzende Produktbildung war nicht beobachtbar. Da parallel zu der Synthese die Ergebnisse der Hydroborierungsuntersuchungen im Arbeitskreis darauf hindeuteten, dass eine Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung nicht zu den gewünschten Alkoxyalkoholen führt, wurden die Untersuchungen zur Synthese von **218** nicht weiter geführt.

g) **Ethylenolether ausgehend von Cyclooct-4-en-1-on (222)**

Da die Hydroborierungen ausgehend von verschiedenen Enolethern, die nur eine Doppelbindung besitzen immer zu einer spontanen *syn*-Eliminierung^[189–191] des Bors und einer zweiten Hydroborierung führten (vgl. Kapitel 2.3.2), sollte untersucht werden, ob eine Hydroborierung doch gelingt, wenn eine weitere Doppelbindung im Molekül ist. Wenn die intramolekulare Hydroborierung schneller wäre als die Eliminierung, könnte damit eine Hydroborierung gelingen.

Synthese von Epoxycyclooct-5-en (219)^[201]

Die Synthese des Epoxids erfolgte analog der Literatur abgesehen davon, dass statt Chloroform $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ genutzt wurde (Abb. 66). Da die Epoxidierung auch oft in reinem $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ beschrieben wird,^[202–206] sollte es bei dem Austausch des Solvens nicht zu Problemen kommen.

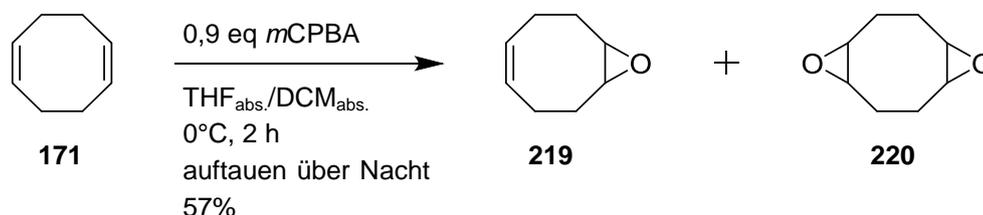


Abb. 66. Epoxidierung von COD **171**.

1,5-Cyclooctadien (**171**) wurde hierfür in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ gelöst und auf 0°C gelöst, wozu dann die in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöste *m*CPBA langsam zugetropft wurde (Dauer: 2 h). Die langsame Zugabe der *m*CPBA, sowie dass diese im Überschuss eingesetzt

wird, soll dazu führen, dass die Menge an gebildeten Diepoxid **220** möglichst gering bleibt. Nach beendeter Zugabe taute die Reaktionsmischung über Nacht im Eisbad auf. **219** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 57% Ausbeute isoliert werden. Das Diepoxid **220** war mit 11% Ausbeute isolierbar.

Reduktion zu Cyclooct-4-en-1-ol (**221**)^[207]

Die Reduktion des Epoxids **219** kann mit LAH in THF_{abs.} analog der Literatur durchgeführt werden (Abb. 67).^[207]

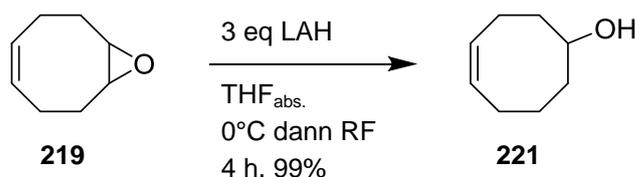


Abb. 67. Reduktion des Epoxids **219** zu Cyclooct-4-enol (**221**).

Hierfür wurde zu einer Suspension von LAH in THF_{abs.} im Eisbad **219** (gelöst in THF_{abs.}) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion konnte der Alkohol **221** als Reinsubstanz mit 99% Ausbeute ohne weitere Aufreinigung isoliert werden.

Oxidation zum Keton **222**

Cyclooct-4-enol (**221**) konnte im Anschluss mittels Swern-Oxidation zum Keton **222** oxidiert werden (Abb. 68).^[207]

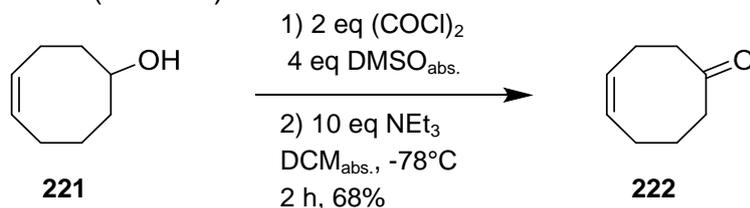


Abb. 68. Swern-Oxidation für die Synthese von Cyclooct-4-enon (**222**).

Das Rohprodukt der Swern-Oxidation, die analog zu der Literatur erfolgte, wurde destillativ gereinigt, wonach **222** mit 68% Ausbeute erhalten wurde.

Synthese des Enolethers **223**

Ausgehend von Cyclooct-4-enon (**222**) konnte der Enolether **223** über die zuvor bewährte Route für Ethylenolether hergestellt werden (vgl. 2.3.1 b), Abb. 57 und Abb. 69).^[198]

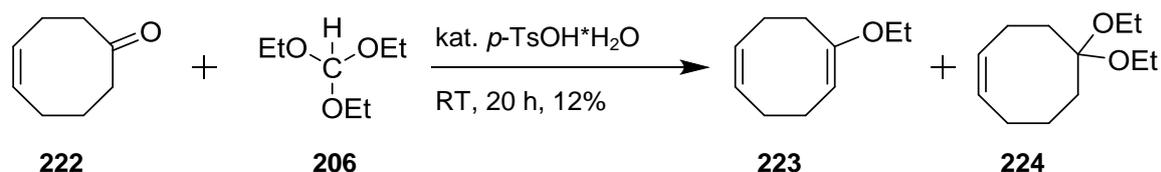


Abb. 69. Enolethersynthese in Substanz.^[198]

2.3.2. Hydroborierungen

Ausgehend von den Enolethern (vgl. Kapitel 2.3.1) wurden systematisch Hydroborierungen bei unterschiedlichen Temperaturen und mit unterschiedlichen Hydroborierungsreagentien getestet. Der Übersichtlichkeit wegen sind die oft parallel erfolgten Versuche nacheinander beschrieben und nach dem verwendeten Hydroborierungsreagenz geordnet.

a) Diboran

Das einfachste Reagenz für Hydroborierungen ist Boran/Diboran selbst, das entweder als Komplex mit THF oder Dimethylsulfid käuflich erworben werden kann. Dass Hydroborierungen von Enolethern zu α -Alkoxyalkoholen führen wird in der Literatur durchaus diskutiert,^[208,209] wobei aber auch entgegengesetzte Ergebnisse veröffentlicht sind.^[189–191]

Die durchgeführten Hydroborierungen mit $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ -Komplex sind nachstehend tabellarisch zusammengefasst. Die Reaktion wurde immer in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ durchgeführt und die Oxidation erfolgte immer mit einer $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ -Mischung (Abb. 71).

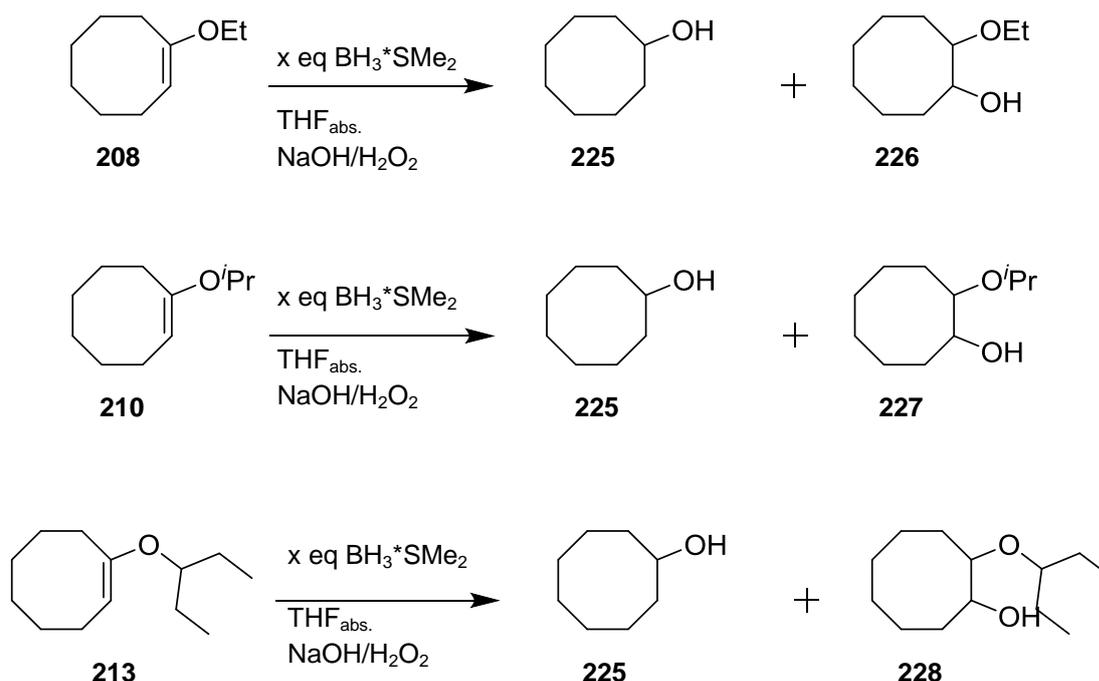


Abb. 71. Hydroborierungen der einzelnen Enolether.

Die Ergebnisse der einzelnen Reaktionen mit den Reaktionsbedingungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst (Tab. 5). Die beste Ausbeute an α -Alkoxyalkohol konnte ausgehend von **208** erzielt werden und lag bei nur 10%.

Tab. 5. Übersicht über die durchgeführten Hydroborierungen.

Edukt	eq. Boran	Temperatur	Reaktionszeit	Produkt	Ausbeute
208	1,09	-20°C	Reaktion erfolgt instant	226	10%
				225	47% ⁸
208	1,1	0°C	Reaktion erfolgt instant	226	5%
				225	52% ⁸
208	1	RT	Reaktion erfolgt instant	226	3%
				225	54% ⁸
210	2	0°C	3 h	225	47%
210	1	-25°C	6,5h	227	7%
				225	2%
213	1	-25°C	nach 22,5 h hauptsächlich Enolether ⁹	/	/
		-15°C	7,5 h dann mit Rest Enolether aufarbeiten	228	5%
	1	0°C	15 min	228	6%
				225	27%

Die Tabelle zeigt deutlich, dass die Eliminierungsreaktion während der Hydroborierung, wie sie auch von Pasto *et al.* beschrieben wird, nicht zu unterdrücken ist.^[189–191]

Auch die Umsetzung von 1-Ethoxycyclooct-1,5-dien (**223**) mit dem Boran-THF-Komplex und einer Aufarbeitung mit NaOAc/H₂O₂, um weniger basische Bedingungen zu schaffen, brachte keine bessere Ausbeute. Vielmehr konnte hier gar kein Produkt isoliert werden. Damit kann auch ausgeschlossen werden, dass das Boran über den Mechanismus einer basischen Eliminierung, wie von Brown *et al.* vorgeschlagen abläuft,^[210] sondern viel wahrscheinlicher nach der von Pasto *et al.* beschriebenen *syn*-Eliminierung^[189–191] als Alkoxyboran eliminiert wird.

⁸ Die Ausbeute wird aus den Verhältnissen von Alkohol zu Produkt der GC-Analyse berechnet.

⁹ Danach wird auf -15°C erwärmt; s. nächste Spalte der Tabelle.

b) Hydroborierung mit Thexylboran (163)

Um das verwendete Hydroborierungsreagenz für den Sauerstoff schlechter zugänglich zu machen und so eine Eliminierung zu erschweren, wurde aus 2,3-Dimethylbuten (161) und dem Bor-THF-Komplex *in situ* Thexylboran (163) hergestellt. Damit wurde anschließend der Methylenelether 205 hydroboriert (Abb. 72).

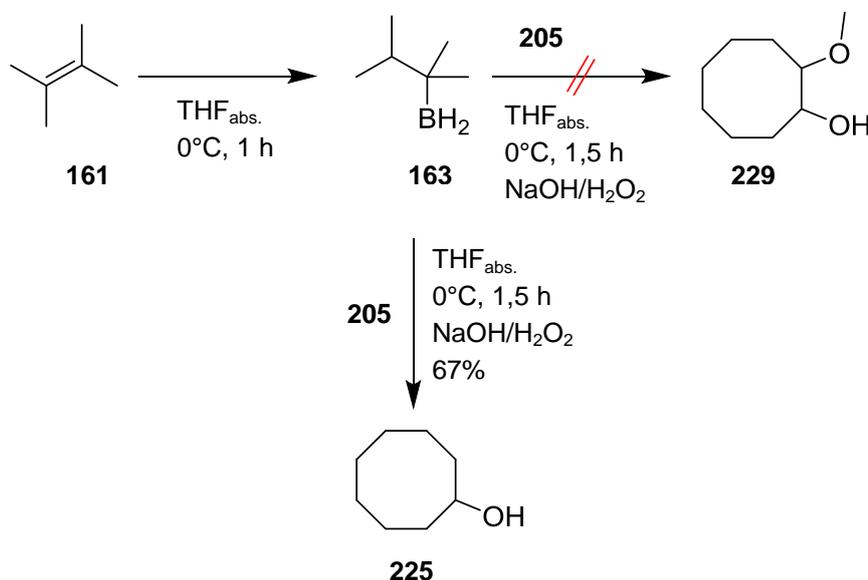


Abb. 72. Hydroborierung des Methylenelethers 205 mit Thexylboran (163).

Auch ein sterisch anspruchsvolleres Hydroborierungsreagenz konnte die *syn*-Eliminierung, die nach erneuter Hydroborierung zum Alkohol 225 führte, nicht unterdrücken.

Parallel zu den hier aufgeführten Untersuchungen der Hydroborierung verschiedener Enolether wurde von Caroline Wern in ihrer Staatsexamensarbeit versucht, sowohl die Ergebnisse von Brown *et al.* zu reproduzieren, als auch einfache acyclische Enolether zu hydroborieren.^[196] Da 8-Ringe sehr flexible Verbindungen sind, sind Reaktionen an 6-gliedrigen Carbocyclen nur schlecht auf 8-Ringe zu übertragen, sodass acyclische Enolether als Modelle für die Hydroborierung verlässlichere Ergebnisse liefern.

Einzig bei der Hydroborierung von 1-Ethoxycyclohex-1-en, konnte sie eine Ausbeute von 80% für den Hydroxyether erreichen, welche sich dadurch erklären lässt, dass das Bor und Ethoxygruppe *trans*-ständig zueinander sind und so eine *syn*-Eliminierung nicht stattfinden kann. Bei allen anderen acyclischen Verbindungen, die sie hydroboriert hat, konnten keine Ausbeuten über 29% erreicht werden. Dabei wurden alle vorstellbaren Störfaktoren nacheinander und in ihrer Gesamtheit ausgeschlossen. Als Referenz wurde auch immer das 1-Ethoxycyclohex-1-en hydroboriert.

So kann beispielsweise die Gegenwart von BF₃·OEt₂ eine säurekatalysierte Eliminierung begünstigen.^[208] Um dies auszuschließen, wurde das verwendete

Boran auf unterschiedliche Arten aus NaBH_4 *in situ* erzeugt.^[196] Dies brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Auch eine Zugabe von TMEDA, um in kommerziellen Boran-Lösungen evtl. vorhandenes $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ abzufangen, brachte keine Besserung.

Da auch, wie bereits zuvor angesprochen eine basische Eliminierung mechanistisch möglich ist, wurden die Reagentien für die Oxidation des Borans variiert. Weder mit $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ noch mit $\text{NaOAc}/\text{H}_2\text{O}_2$, oder auch mit *m*CPBA konnte die Eliminierung unterdrückt werden.^[196]

Eine Variation der Reaktionstemperaturen bis -40°C konnte die Ausbeute an Hydroxyethern genauso wenig verbessern, wie der Einsatz silylierter Reaktionskolben.

Aufgrund dieser vielen Ergebnisse, die die hier präsentierten Ergebnisse der Hydroborierung von Cyclooctan- und Cyclooctenolethern bestätigen, musste schließlich eingesehen werden, dass die Hydroborierung von Enolethern keine zielführende Strategie ist. Um nicht sofort eine völlig neue Route gehen zu müssen, sollten noch Versuche unternommen werden, Enamine zu hydroborieren (vgl. Kapitel 2.4). Dabei war die Idee, dass Bor hauptsächlich wegen seiner Oxophilie die Eliminierungsreaktion eingeht und diese so bei Enaminen nicht stattfinden würde.

2.4. Systematische Untersuchungen der Hydroborierung von Enaminen

2.4.1. Enaminsynthesen

Um zu untersuchen, ob eine Eliminierung von Enaminen langsamer vonstattengeht, als die von Enothern, sollten *N*-Hexenylpiperidin (**232**),^[211] 1-Piperidino-cyclohex-1-en (**234**)^[212] und 1-Pyrollidinocyclooct-1-en (**236**)^[213] über einfache Kondensationsreaktionen von Piperidin (**231**) bzw. Pyrollidin (**235**) mit dem entsprechenden Keton/Aldehyd synthetisiert werden (Abb. 73).

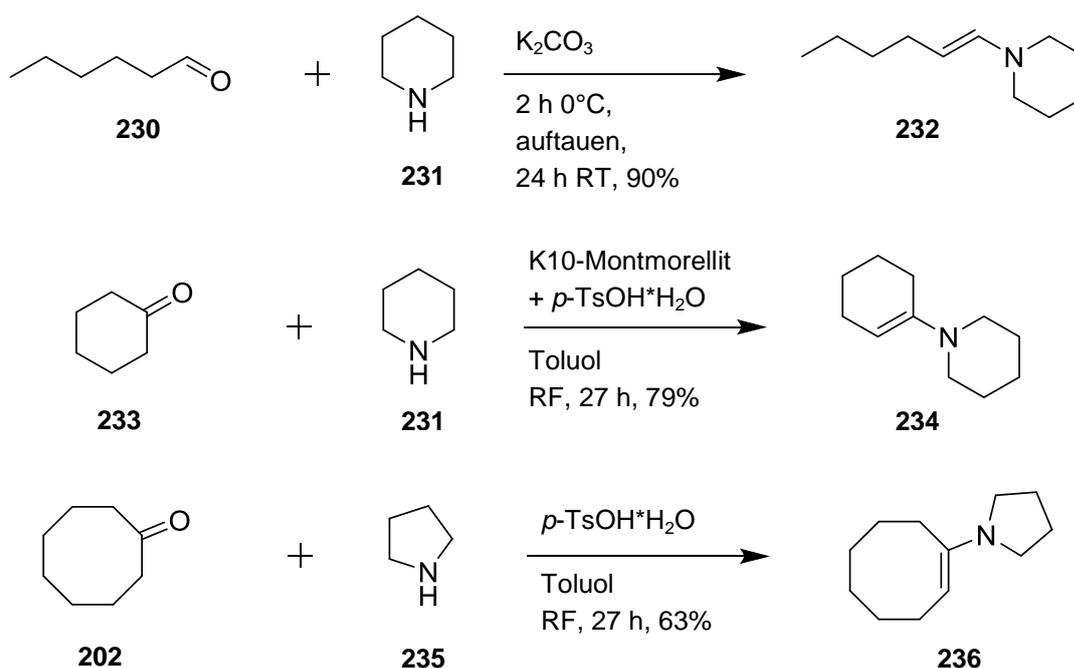


Abb. 73. Synthesen der Enamine **232** bis **236** für die Hydroborierungstests.^[211–213]

Die Herstellung des Enamins ausgehend von Hexanal (**230**) verlief problemlos, und nachdem restliches Piperidin (**231**) destillativ entfernt worden war, war **232** mit 90% isolierbar. Ausgehend von Cyclohexenon gestaltete sich die Synthese etwas schwieriger. Da es mit dem K10-Montmorellit als Katalysator nicht zur Umsetzung kam, wurde nachdem die Lösung 22 h am Wasserabscheider refluxiert hatte noch *p*-TsOH \cdot H $_2$ O zugesetzt. Die Reaktion setzte danach ein und war nach weiteren fünf Stunden beendet. Das Enamin **234** konnte mit 79% Ausbeute isoliert werden. Die Reaktion zu **236** wurde daher gleich mit *p*-TsOH \cdot H $_2$ O als Katalysator durchgeführt. Nach 5,75 h war die Reaktion beendet, und das Produkt konnte nach destillativer Reinigung mit 63% Ausbeute erhalten werden.

2.4.2. Hydroborierungen

Die Hydroborierung wurde als erstes für die interessanteste der drei Verbindungen durchgeführt, das Cyclooctanon-Enamin **236**. Diese erfolgte analog zu der Literatur (Abb. 74).^[214,215]

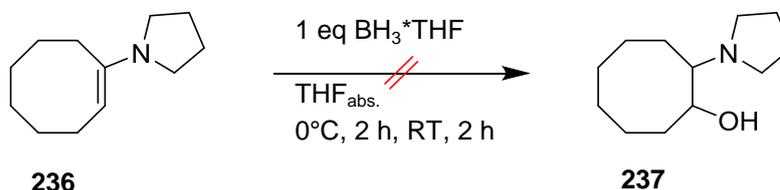


Abb. 74. Hydroborierung des Enamins **236**.^[214,215]

Die Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur war kein Edukt mehr detektierbar, sodass die Oxidation mit NaOH/H₂O₂ erfolgte. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte nichts mehr eluiert werden, sodass es entweder zu einer Zersetzung auf Kieselgel gekommen war, oder das entstandene Produkt irreversibel gebunden war.

Es erfolgte ein weiterer Versuch, bei dem die Oxidation mit NaOAc/H₂O₂ durchgeführt wurde. Auch hierbei konnte kein Produkt isoliert werden. Wegen der zuvor erhaltenen Ergebnisse der Hydroborierung von Enolethern (vgl. Kapitel 2.3.2), der Ergebnisse von Eva Feidt aus parallel erfolgten Hydroborierungstests,^[216] und denen aus der Staatsexamensarbeit von Caroline Wern,^[196] musste geschlossen werden, dass eine Übertragung der Hydroborierung auf das hier vorliegende Syntheseproblem nicht möglich sein würde. Daher wurde nach einer alternativen Strategie für den Aufbau von PPAPs gesucht.

3. Zusammenfassung und Ausblick – Hydroborierungsstrategie

Im ersten Teil, der hier vorliegenden Dissertation, wurden die Synthese von Dioxanonen und die Untersuchung der Hydroborierung von Enolethern und Enaminen ausführlich bearbeitet. Letzten Endes konnte zwar für keines der Probleme eine Lösung gefunden werden, dafür konnten in Bezug auf Hydroborierungen die Arbeiten von Pasto *et al.* immer wieder bestätigt werden. So kann festgehalten werden, dass eine Hydroborierung von konformativ flexiblen Enolethern, aufgrund einer sehr schnell erfolgenden *syn*-Eliminierung mit anschließender erneuter Hydroborierung, immer in sehr guten Ausbeuten zum Alkohol führt. Die Arbeiten von Brown *et al.*, der immer wieder eine solche von Pasto beschriebene *syn*-Eliminierung als nicht möglich beschrieben hat, konnten von mehreren Arbeitsgruppenmitgliedern widerlegt werden.

Das Problem der Dioxanon-Synthese wurde schließlich wegen der Ergebnisse der Hydroborierungen eingestellt, sodass nicht abschließend gesagt werden kann, ob diese eine sehr schlecht zugängliche Verbindungsklasse darstellen, oder nicht. Es ist aber davon auszugehen, dass bei weiteren Untersuchungen zu diesem Gebiet sicherlich die Synthese verschiedener Dioxanone gelungen wäre, sodass die Strategie bis zur Hydroborierung, allein von diesem Gesichtspunkt aus, sicherlich durchführbar gewesen wäre.

Die recht frühzeitige Erkenntnis, dass die Hydroborierungs-Carbonylierungsstrategie hier nicht zu befriedigenden Ergebnissen führt, hat dabei genügend Zeit gelassen, eine neue Strategie auszuarbeiten und zu etablieren, die retrosynthetisch betrachtet genauso effizient sein wird, wie die zuvor untersuchte Strategie.

Zu erwähnen bleibt noch, dass evtl. eine Hydroborierung von ^tButylenolethern, oder ähnlich sperrigen Enolethern, oder auch Silylenolethern, an konformativ flexiblen Gerüsten funktionieren könnte, da bei diesen der Sauerstoff gegenüber dem Bor deutlich stärker abgeschirmt wäre. Weil aber hier bereits die Synthese von **218** nicht gelang, wurde die Strategie nicht weiter verfolgt. So könnte es interessant sein, eine Methode zu entwickeln, mit der Enolether mit sehr großer Raumanforderung zuverlässig und in guten Ausbeuten synthetisiert werden können. Dann würde sich eine erneute Untersuchung der Hydroborierung noch einmal lohnen. Ein Nachteil dieser Methode, gegenüber der nachfolgend präsentierten Strategie, bliebe aber immer, dass die Sauerstofffunktion an C2 in PPAPs nachträglich eingeführt werden müsste und nicht schon mit dem Schritt der Cyclisierung aufgebaut werden kann. Rückblickend muss somit die nachfolgend vorgestellte Strategie als besser und effizienter betrachtet werden, sodass aus einem Nachteil doch ein deutlicher Nutzen gezogen werden konnte.

Änderung der Synthesestrategie:

*intramolekulare **Friedel-Crafts-artige Acylierung** als
Schlüsselschritt*

4. Neue Strategie: intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung

Peters zeigt in einem Review verschiedene Synthesemöglichkeiten für Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one auf.^[217] Dazu gehört neben der Option von 6-Ringen auszugehen, auch die Hydroborierung-Carbonylierung. Diese hat sich jedoch nach gründlichen Voruntersuchungen (vgl. Kapitel 2.3 und 2.4) als nicht zielführend erwiesen. Darüber hinaus verweist Peters auf interessante Untersuchungen von Kretschmar^[218,219] und Kraus,^[220] die die Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivate **241**, **242** und **243** ausgehend von Cyclooct-4-encarbonsäurechlorid (**238**) in einer intramolekularen Acylierung aufbauen. Sie konnten zeigen, dass die transannulare Reaktion selektiv zur Ausbildung der Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one **241** bis **243** und nicht zu den [4.2.1]-Bicyclen **239** und **240** führt (Abb. 75).

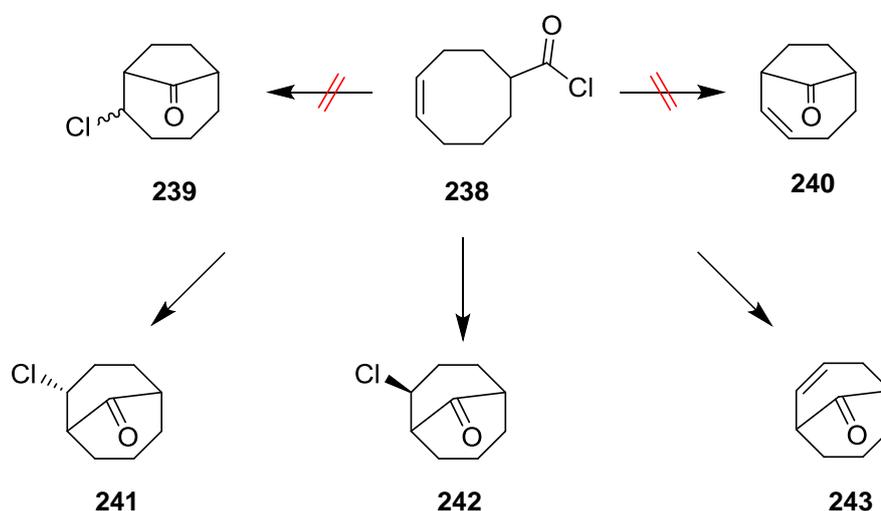


Abb. 75. Intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung von Cyclooct-4-encarbonsäurechlorid (**238**).

Die Untersuchungen von Kretschmar und Kraus ermöglichen es, die bisherige Strategie, PPAPs als überbrückte 8-Ringe anzusehen, beizubehalten.

4.1. Retrosynthese

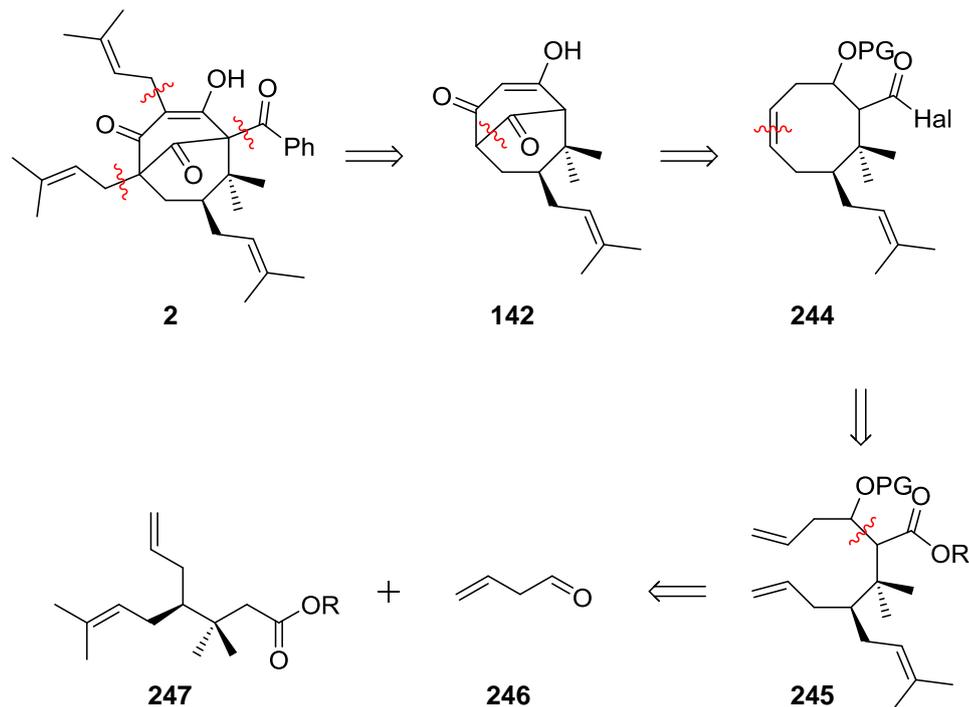


Abb. 76. Retrosyntheseplan von Nemoroson (**2**) mit intramolekularer Acylierung und Ringschlussmetathese als Schlüsselschritte.

Nemoroson (**2**) wird nach retrosynthetischer Abspaltung der Substituenten an den Brückenkopf- und des Prenylrests an C3 in das Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivat **142** überführt. Von Simpkins *et al.* gibt es für die synthetische Einführung der Seitenketten (**142** → **2**) schon sehr gute Vorarbeiten.^[5,115,116,221,222] Nach retrosynthetischer Reduktion des 1,3-Diketons zu einem 1,3-Diol, wird dessen Hydroxyfunktion an C2 aus einem Halogenid erhalten und muss an C4 retrosynthetisch in einen geschützten Alkohol überführt werden. Die retrosynthetische Abspaltung der Carbonylfunktion führt zum Säurehalogenid **244**. Daran schließt sich eine retrosynthetische Ringöffnung zum offenkettigen Ester **245** an. Dieser kann nach retrosynthetischer Entschützung der Hydroxyfunktion in einer Retroaldolreaktion in die Aldehydkomponente 3-Butenal (**246**) und die Esterkomponente **247** zerlegt werden (Abb. 76).

4.2. Syntheseplan der Modellverbindung

Um zu testen, ob die Strategie geeignet ist, soll zunächst eine Synthese für 2-Chlor-4-alkoxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**256**) als Modellverbindung entwickelt werden (Abb. 77).

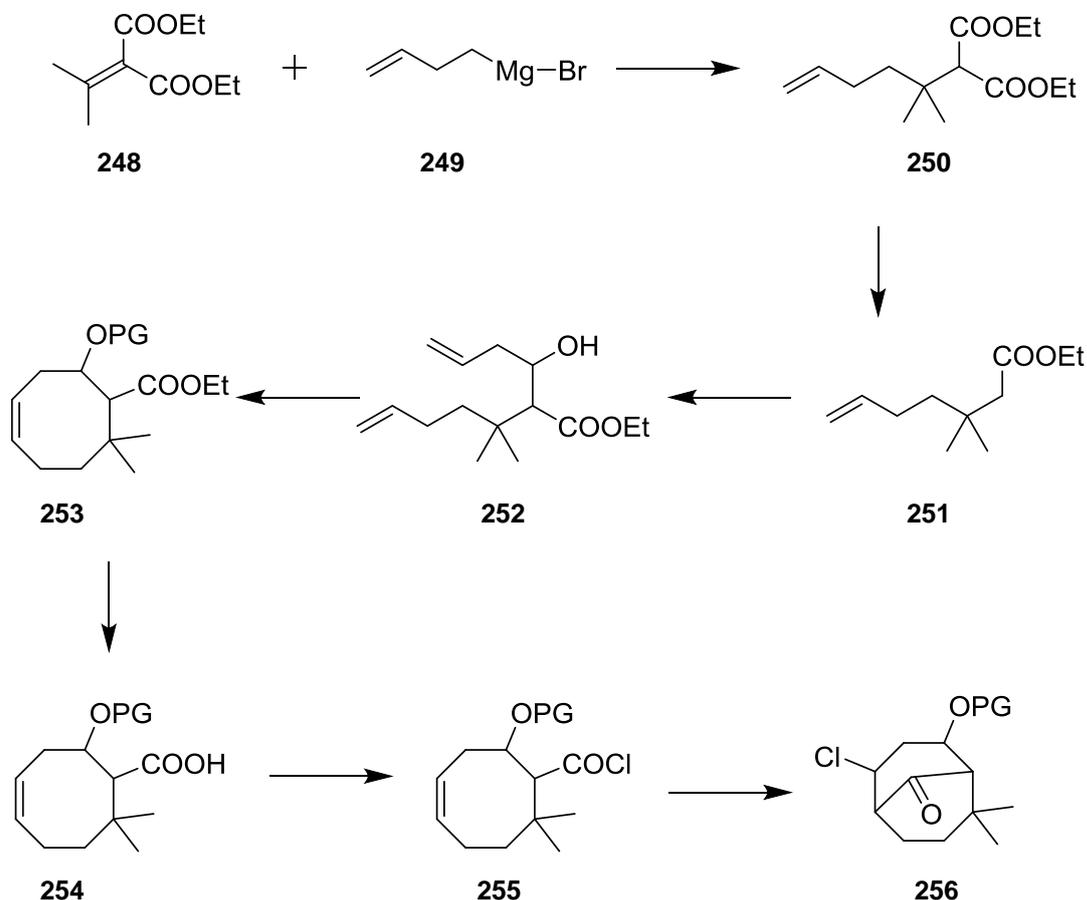


Abb. 77. Syntheseplan zur Modellverbindung **256**.

Als erstes wurde in einer 1,4-Addition (Michael-Addition) aus Diethylisopropylidenmalonat (**248**) mit dem Grignard-Reagenz **249** und Kupfer(I)-chlorid der Heptensäurediester **250** hergestellt.^[223–225] Dieser kann mittels Krapcho-Decarboxylierung in 3,3-Dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (**251**) überführt werden.^[226,227] In einer anschließenden Aldolreaktion mit 3-Butenal (**246**) wird der β -Hydroxyester **252** erhalten. Die Alkoholfunktion in **252** muss geschützt werden, um nach der Ringschlussmetathese (RCM) zum entsprechenden Cyclooctenderivat **253** zu gelangen.^[228] Anschließend soll die Esterfunktion verseift werden, um die Säure **254** zu erhalten. Diese wird mit Oxalylchlorid in ein reaktives Säurechlorid **255** überführt. Damit kann die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zu **256** erfolgen.^[218–220]

5. Ergebnisse & Diskussion – transannulare Acylierung

5.1. Modellverbindung^[19]

5.1.1. Optimierung der 1,4-Addition

Der für die Krapcho-Decarboxylierung benötigte Diester **250** wird in einer Michael-Addition aus Diethylisopropylidenmalonat (**248**) und dem entsprechenden Nucleophil analog der Literatur synthetisiert.^[223–225] Letzteres wird *in situ* hergestellt, indem das Grignard-Reagenz **249** (hergestellt aus Brombut-3-en (**257**) und Magnesium-Spänen) auf Kupfer transmetalliert wird (Abb. 78).

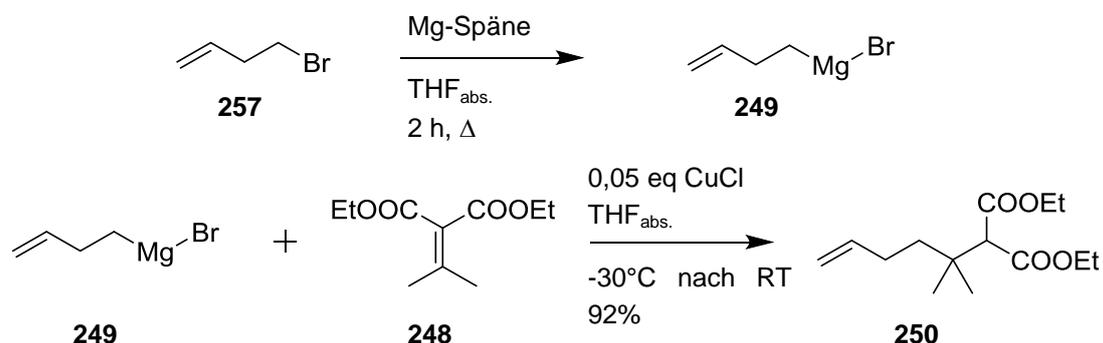


Abb. 78. Michael-Addition zur Synthese von Diethyl-2-(2-methylhex-5-enyl)-malonat (**250**).

Ravu *et al.* nutzten dafür eine Stammlösung der Grignard-Verbindung **249**, die sie sich zuvor in großem Maßstab herstellten.^[224] Da es sich bei Brombut-3-en (**257**) um eine teure Chemikalie handelt und die daraus synthetisierte Lösung von **249** nicht lagerstabil ist, wurde untersucht, ob nicht auf eine Stammlösung verzichtet werden kann. Zudem sollte der Überschuss an eingesetztem Grignard-Reagenz **249** soweit wie möglich verringert werden. So wäre die Synthese deutlich ökonomischer gestaltbar.

Zunächst wurde analog der Literatur gearbeitet, nur ohne zuvor eine Stammlösung des Grignard-Reagenzes **249** herzustellen.^[224] Die Ausbeute lag nach säulenchromatographischer Reinigung mit 60% ein Drittel unter der erwarteten Ausbeute. Dies bedeutete, dass zumindest bei kleinen Ansätzen eine Stammlösung besser wäre, aber nicht zwingend nötig ist. In einem etwas größeren Maßstab (vgl. Eintrag 2 Tab. 6) wurde untersucht, ob nicht geringere Mengen **257** ausreichend wären. Gleichzeitig wurde die Konzentration deutlich erhöht. Auf Anrieb wurde eine Ausbeute von 78% erreicht, was nur noch knapp unter der Literatursausbeute lag. Somit sollte getestet werden, ob nicht auch 1 eq **257** ausreichend wäre. Bei diesem Versuch ist die Ausbeute leicht zurückgegangen (Eintrag 3 Tab. 6). Als ideal haben sich 1,2 eq des Halogenalkens **257** bezogen auf den eingesetzten Diester **248** herausgestellt. Bei größeren Ansätzen (Eintrag 4 Tab. 6) lag die Ausbeute reproduzierbar bei 92%.

Tab. 6. Optimierungsversuche für die Michael-Addition.

Ansatzgröße	eq 257	Konzentration	Ausbeute
4 mmol	2,1	0,2 M	60%
7 mmol	1,2	0,4 M	78%
9 mmol	1	0,4 M	66%
41 mmol	1,2	0,4 M	92%

Daraus lässt sich als Fazit ziehen, dass bei Ansätzen im kleineren mmol-Maßstab nicht auf eine Stammlösung verzichtet werden sollte, um die Literaturausbeute zu erreichen. Dafür ist für die Reaktion nur 60% der in der Literatur verwendeten Menge an Brombut-3-en (**257**) nötig, wobei gleichzeitig auch die Lösungsmittelmenge auf die Hälfte reduziert werden konnte.

5.1.2. Synthesen für 3-Butenal (**246**)

Der Synthesepfad (vgl. Kapitel 4.2) zeigt, dass für die Aldolreaktion ein β,γ -ungesättigter Aldehyd benötigt wird. 3-Butenal (**246**) eignet sich in Hinblick auf die Metathesereaktion besonders, da zwei endständige Doppelbindungen im Molekül zur Abspaltung von Ethen führen. **246** muss immer frisch synthetisiert werden, da es dazu neigt schnell zum deutlich stabileren Crotonaldehyd (**149**) zu isomerisieren (Abb. 79).^[229,230]

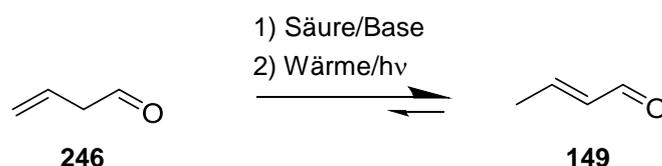


Abb. 79. Isomerisierung von 3-Butenal (**246**) zum α,β -ungesättigten Aldehyd **149**.

McDowell *et al.* beschrieben 1962 die erste Synthese von **246**. Durch Jones-Oxidation des entsprechenden Alkohols gelangten sie zu 3-Butenal (**246**).^[229] Es gibt in der Literatur eine Vielzahl auch milderer Synthesemöglichkeiten, die sich in folgende Kategorien einordnen lassen:

- *Acetalspaltung* mit 60 - 90% Reinheit; Nebenprodukt: **149**^[231–233]
- *Grignard-Reaktion* an DMF: quantitativ^[234]
- *Oxidationen*:
 - TEMPO (homogen/heterogen): 100% Umsatz^[235]
 - Jones: keine Angaben zur Ausbeute^[229]
- *Diolspaltung*: quant. als Lösung in DCM^[236–240]

Die besten Ergebnisse liefern folglich die Grignard-Reaktion, die TEMPO-Oxidation, sowie die Diolspaltung. Ein Nachteil der TEMPO-Oxidation in der homogenen Variante ist, dass die Reaktionsmischung nur schwer zu reinigen sein dürfte. Die Variante mit immobilisiertem TEMPO wäre vorzuziehen. Da der

gebildete Aldehyd **246** sehr leicht flüchtig ist, könnte es jedoch problematisch sein das Solvens aus der Reaktionsmischung zu entfernen.

Bei der Diolsplaltung müsste der Aldehyd **246** über zwei Stufen synthetisiert werden. Dafür gäbe es den Vorteil, dass das Diol lagerstabil ist. Wegen der eben erwähnten Flüchtigkeit von **246**, wäre dieser nur als Lösung isolierbar. Daher müsste die Spaltung in einem anderen Lösungsmittel als DCM erfolgen, da dieses mit der anschließenden Aldolreaktion inkompatibel wäre. Es wurden schließlich sowohl die Grignard-Reaktion, als auch die Diolsplaltung getestet.

a) Grignard-Reaktion^[234]

Das benötigte Grignard-Reagenz **259** wurde analog zu der Synthese von **249** hergestellt. Anschließend wurde die Lösung auf -60°C gekühlt, wobei beobachtet werden konnte, dass das Grignard-Reagenz eine gelatineartige Konsistenz annahm. Nach beendeter Zugabe des in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ gelösten $\text{DMF}_{\text{abs.}}$, rührte die Reaktionsmischung 2 h bei 0°C (Abb. 80). Danach wurde sie bei -50°C analog der Literatur gequenchet.^[234]

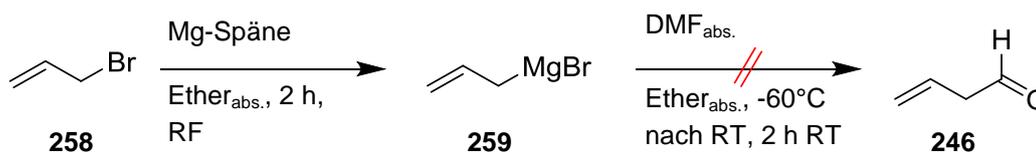


Abb. 80. Grignard-Reaktion für die Synthese von 3-Butenal (**246**).

Bei der Reaktion war **246** weder zu detektieren noch isolierbar. Möglicherweise hatte schon die Herstellung des Grignard-Reagenzes nicht funktioniert, sodass sich hauptsächlich das Wurtz-Produkt (Dimerisierung von **258** zu 1,5-Hexadien) gebildet hatte. Die Reaktion wurde erneut mit 1M Allylmagnesiumbromid-Lösung von Sigma-Aldrich durchgeführt, um Probleme bei der Bildung des Grignard-Reagenzes **259** auszuschließen. Auch hier war kein Produkt isolierbar.

b) Diolspaltung^[236–240]

Für die Diolspaltung musste zunächst 4,5-Dihydroxy-1,7-octadien (**261**) durch zweifache Allylierung an Glyoxal (**260**) hergestellt werden. Die Reaktion lief innerhalb von 30 Minuten vollständig ab und liefert das Diol **261** in quantitativer Ausbeute. Anschließend wurde **261** mit Natriumperiodat zum gewünschten Aldehyd **246** gespalten. Dafür wurde statt DCM, wie in der Literatur beschrieben, THF bzw. Et₂O verwendet (Abb. 81).^[236–240] Diese Notwendigkeit ein anderes Lösungsmittel als DCM zu nutzen, ergibt sich aus dem zu Beginn von Kapitel 5.1.2 diskutierten Problem, dass 3-Butenal (**246**) ein extrem leicht flüchtiger Aldehyd ist, sodass dieser nur als Lösung isolierbar ist. Eine Lösung in DCM wäre inkompatibel zu der nachfolgenden Aldolreaktion.

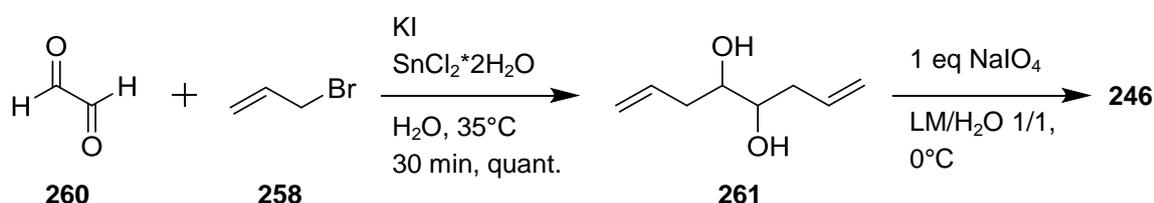


Abb. 81. Diolspaltung von **261** zu 3-Butenal (**246**).

Die erste Umsetzung erfolgte in einer Et₂O /Wasser 1/1-Mischung. Hierfür wurde das gelöste Diol im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es stellte sich heraus, dass **261** bei 0°C in der Lösungsmittelmischung nicht löslich ist. Daher wurde etwas THF als Lösungsvermittler zugesetzt. Anschließend wurde Natriumperiodat portionsweise zugegeben. Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC und GC. Das Edukt war auch nach 24 h nicht vollständig verbraucht und es entstand eine Mischung aus Crotonaldehyd (**149**) und 3-Butenal (**246**). In der THF/Wasser Mischung löste sich **261** problemlos. Die Reaktion erfolgte ansonsten wie zuvor. Parallel dazu wurde ein Ansatz analog der Literatur mit einer 1/1-Mischung aus DCM und Wasser durchgeführt. Dieser diente als vergleichender Ansatz. In der THF/Wasser-Mischung reagierte **261** nicht vollständig ab. Auch eine weitere Zugabe von Natriumperiodat brachte keinen Erfolg. Vergleichende DCs zeigten, dass die Reaktion in DCM/Wasser zu der gleichen Zeit fast vollständig abgelaufen war, ohne dass NaIO₄ nachgeben wurde. Bei beiden Ansätzen bildete sich kein Crotonaldehyd (**149**), sodass die Reaktion in THF/Wasser nach 8 h (keine Veränderung in der GC und auf der DC) abgebrochen wurde. Erhalten wurde eine 1/1-Mischung aus **261** und 3-Butenal (**246**). Dass die Reaktion in der THF/Wasser-Mischung nicht vollständig umsetzte, kann nur dadurch erklärt werden, dass für die Spaltung chlorierte Lösungsmittel essentiell sind.

Für die Synthese einer Modellverbindung, könnte auch ein Hexenester mit 4-Pentenal umgesetzt werden. Dann wäre die Doppelbindung im Vergleich zu der Modellverbindung um eine Position verschoben. Um zu untersuchen ob die geplanten Schlüsselschritte aus RCM und intramolekularer Acylierung für die

Synthese von Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivaten überhaupt geeignet sind, ist diese Herangehensweise vollkommen legitim.

5.1.3. Krapcho-Decarboxylierung

Parallel zu den Untersuchungen zur Synthese von **246** wurde die Krapcho-Decarboxylierung von Diestern untersucht.

Krapcho *et al.* beschrieben 1970 erstmals die Decarboxylierung eines Diesters zum entsprechenden Monoester.^[241] Diese Decarboxymethylierung entdeckten sie zufällig bei der Umwandlung einer Tosyl-Gruppe in eine Nitrilfunktion. Die benötigte lange Reaktionszeit von sechs Tagen sollte verringert werden, indem sie die Reaktionstemperatur erhöhten. Dabei konnten sie beobachten, dass als Konkurrenzreaktion zu der Bildung von **263** die Decarboxymethylierung zu dem Monoester **264** stattfand. (Abb. 82)

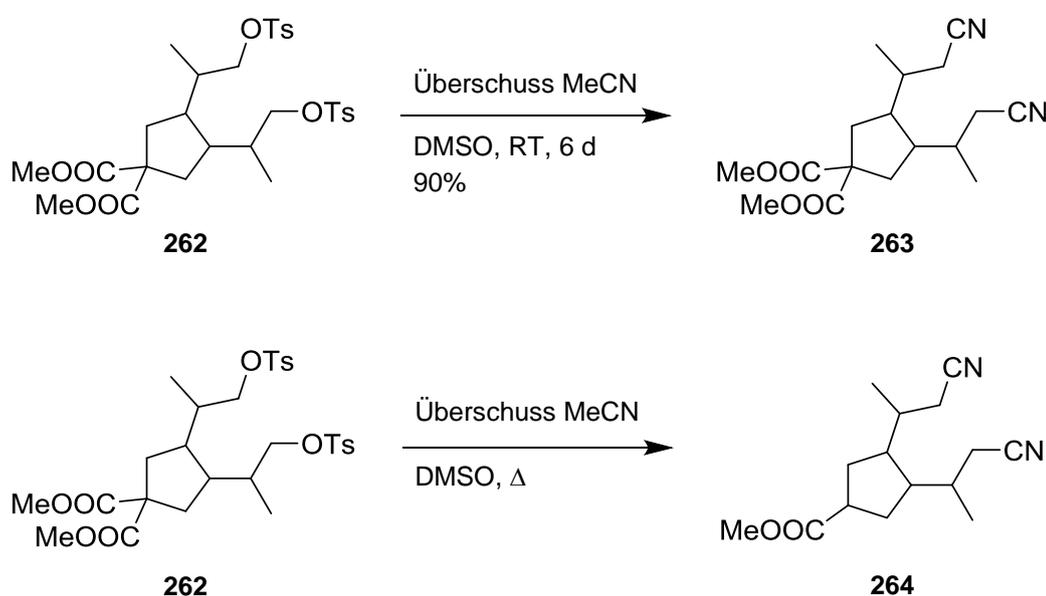


Abb. 82. Entdeckung der Krapcho-Decarboxylierung.

Einen guten Überblick über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion gibt der Review-Artikel von Krapcho.^[242]

a) Decarboxylierung ausgehend von Diethylester **250**

Für die Decarboxylierung von **250** wurde zuerst die Variante mit LiCl in DMSO unter Rückflussbedingungen untersucht (Abb. 83).^[224]

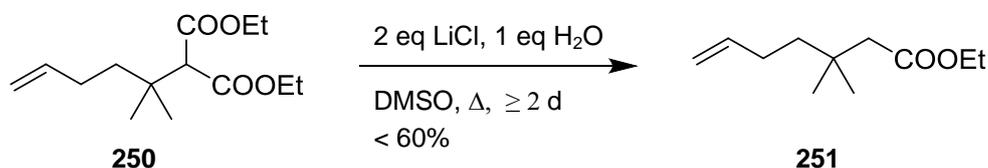


Abb. 83. Krapcho-Decarboxylierung zu **251**.

Es fiel eine sehr starke Diskrepanz zwischen den beobachteten Reaktionszeiten und den in der Literatur beschriebenen auf.^[223,224] Im Gegensatz zur Literatur, die eine Reaktionszeit von 24 h angibt, benötigte ein vollständiger Umsatz hier mehr als zwei Tage. Bei der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts konnte keine saubere Substanz isoliert werden, sodass die Reinausbeute deutlich unter 60% lag, aber nicht genau bestimmt werden konnte. Die Verunreinigungen waren NMR-spektroskopisch keiner bestimmten Substanz zuzuordnen und sind auf Zersetzungsprodukte von DMSO und den Reaktanden zurückzuführen.

b) Decarboxylierung nach (Mono-)Verseifung

Statt eines Diesters kann auch eine Dicarbonsäure oder das Produkt einer Monoverseifung decarboxyliert werden, was leichter erfolgen sollte.^[243–245] Um den Diester **250** zu verseifen wurde Lithiumhydroxid als Base in einer Ethanol/Wasser-Mischung genutzt. Bei Temperaturen um RT trat immer **266** auf. Wurde das monoverseifte Produkt **266** erneut mit Base versetzt und zum Rückfluss erhitzt, bildete sich die Dicarbonsäure **265** (Abb. 84).

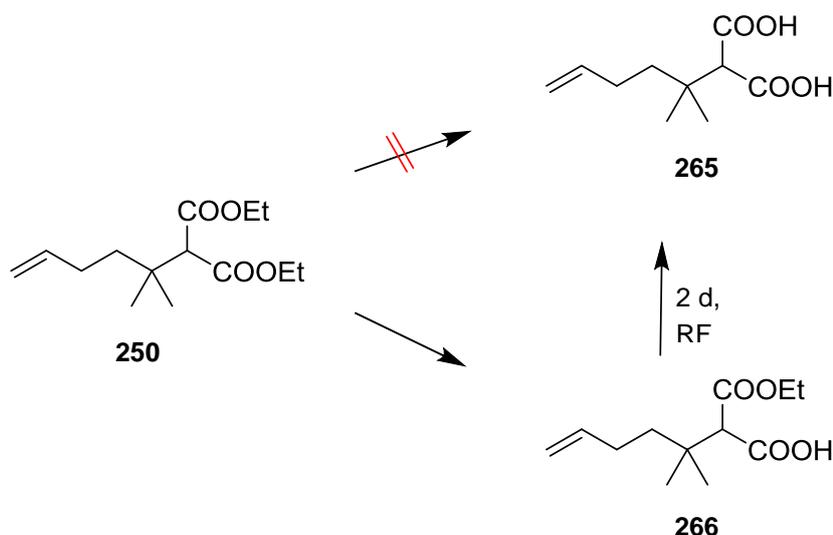


Abb. 84. Reaktionsprodukte bei der Verseifung von **250**.

Eine spontane Decarboxylierung blieb dabei aus. Somit ist die Decarboxylierung über die Route der Heptendicarbonsäure **265** nicht praktikabel, da schon deren Bildung zu lange Reaktionszeiten beansprucht. Weitere Versuche die Reaktion zu optimieren wurden auf Grund der gleichzeitig erhaltenen Ergebnisse aus Kapitel 5.1.2 nicht unternommen.

c) Krapcho-Decarboxylierungen ausgehend von 2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäurediethylester (267)

Nachfolgende Untersuchungen wurden mit dem um ein C-Atom verkürzten Diester **267** durchgeführt (vgl. Ergebnisse aus Kapitel 5.1.2). Dieser wurde analog zu der in Kapitel 5.1.1 für **250** optimierten Synthese hergestellt (Abb. 85).^[225]

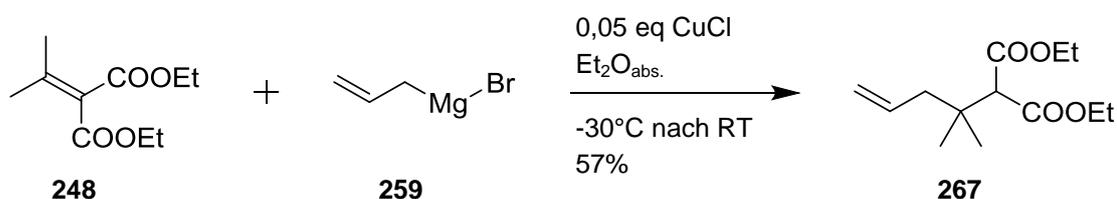


Abb. 85. Michael-Addition an Diethylisopropylidenmalonat (**248**) mit Allylmagnesiumbromid (**259**).

Bei der Reaktion in Et_2O reichte die Löslichkeit nicht mehr aus, um die Reaktionsmischung, nachdem der Diester **248** zugegeben wurde, in Lösung zu halten. Trotzdem reagierte **248** langsam ab. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung konnte **267** mit einer Ausbeute von 57% isoliert werden. Um eine bessere Löslichkeit zu gewährleisten, wurde künftig THF als Solvens genutzt. Durch den Wechsel des Lösungsmittels konnte die Ausbeute auf 73% gesteigert werden (Abb. 86).

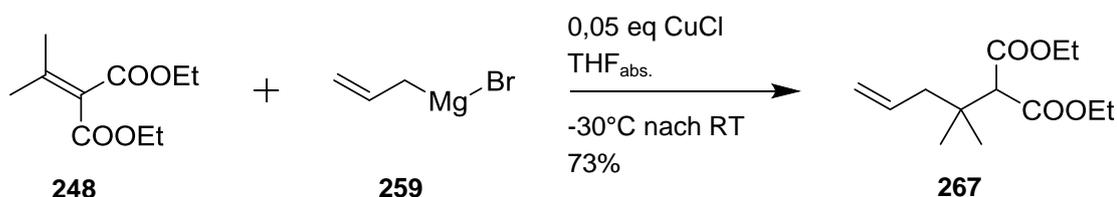


Abb. 86. Michael-Addition in $\text{THF}_{\text{abs.}}$

Mit **267** sollte die Krapcho-Decarboxylierung über die Route einer vorhergehenden Monoverseifung weiter untersucht werden. Dafür wurde sowohl die Variante mit LiOH als Base in einer EtOH/Wasser-Mischung, als auch die Variante von Ley *et al.* mit NaOH in THF/Wasser genutzt.^[245] Das Verseifungsprodukt sollte *in situ* erzeugt und direkt in der Reaktionsmischung angesäuert werden, damit es im Anschluss ohne weitere Isolierung/Reinigung decarboxyliert werden könnte (Abb. 87).

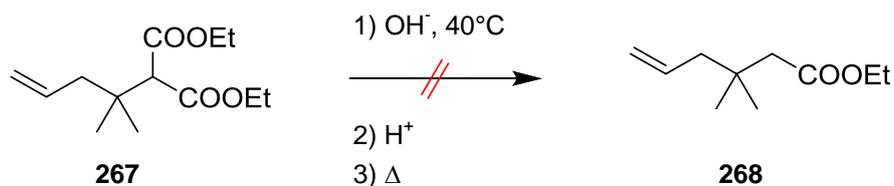


Abb. 87. Krapcho-Decarboxylierung zum Hexensäureethylester-Derivat **268**.

Eine direkte Decarboxylierung aus der Reaktionslösung heraus war nicht möglich. Wurde eine der beiden Esterfunktionen mit 0,25M NaOH in THF/Wasser nach dem Protokoll von Ley *et al.* verseift, so war die entsprechende Säure **269** in quantitativer Ausbeute isolierbar (Abb. 88).^[245]

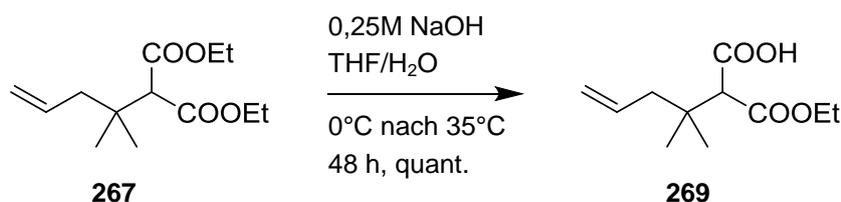


Abb. 88. Monoverseifung von **267** nach Ley *et al.*.^[245]

Ausgehend von **269** wurde die Decarboxylierung unter Krapcho-Bedingungen in DMSO/Wasser getestet. Es wurde darauf verzichtet eine schwache Lewis-Säure zuzusetzen (Abb. 89).

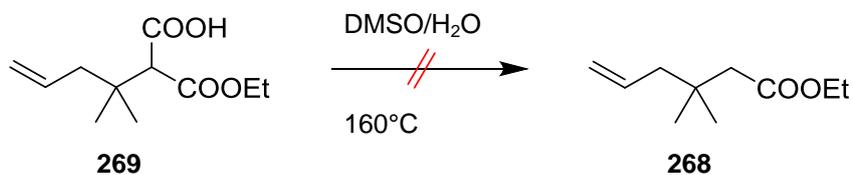


Abb. 89. Krapcho-Decarboxylierung ohne Salz-Zusatz.^[223-225]

Es setzte zwar eine CO₂-Entwicklung ein, aber nachdem diese beendet war, konnten ausschließlich nicht weiter charakterisierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden, die keine Esterfunktion mehr aufwiesen (NMR-spektroskopische Analyse).

d) Säurekatalysierte Decarboxylierung

Wessjohann *et al.* beschrieben eine alternative Variante zur Krapcho-Decarboxylierung.^[246] Sie decarboxylierten einen β -Ketodiester sowohl unter Krapcho-Bedingungen, als auch säurekatalysiert in Benzol. Letztere Variante sollte auf den Diester **267** übertragen werden (Abb. 90).

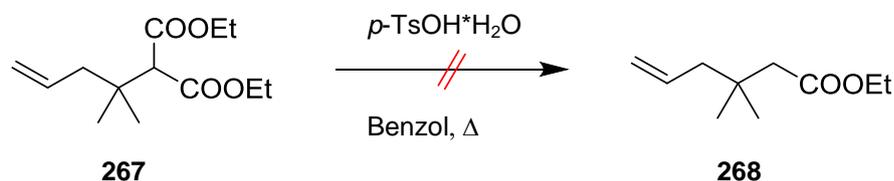


Abb. 90. Säurekatalysierte Decarboxylierung von **267**.

Nach zweitägigem Erhitzen zum Rückfluss trat keine Produktbildung ein, sondern es war lediglich das Edukt detektierbar.

e) Decarboxylierung in der Mikrowelle

Reaktionen, die bei erhöhter Temperatur ablaufen und unter klassischen Rückflussbedingungen nur schlechte Ausbeuten liefern, können oft erfolgreich in einer Mikrowelle durchgeführt werden. Als erste führten 1986 Giguere *et al.* Hydrolysen und Veresterungen in einer vergleichenden Studie (klassisches Erhitzen vs. Mikrowelle) durch.^[247] Dem ersten Review-Artikel von Giguere *et al.*^[248] zu dem Thema sind noch viele gefolgt, die sich mit der Anwendung von Mikrowellen in der organischen Synthese beschäftigen.^[249–255] Auf Grundlage der vielen Literaturstellen, wurde die Reaktion in der Mikrowelle untersucht. Als Solvens wurde DMF verwendet, womit auch gute Ergebnisse bei Krapcho-Decarboxylierungen erzielt wurden.^[226,227]

Im ersten Lauf ohne LiCl wurde die Temperatur von 160°C zwanzig Minuten gehalten, wonach kein Umsatz detektierbar war. Im nächsten Lauf wurde die Reaktionszeit auf eine Stunde erhöht. Danach konnte ausschließlich Edukt nachgewiesen werden. Auch nachdem LiCl zugesetzt worden war und der Lauf noch zweimal durchgeführt wurde, setzte keine Produktbildung ein (Abb. 91).

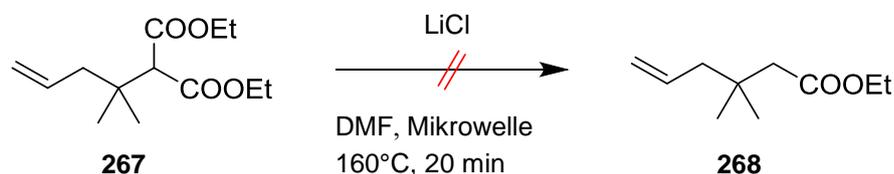


Abb. 91. Versuchte Decarboxylierung in der Mikrowelle.

f) Decarboxylierung eines Dimethylesters

Um zu untersuchen, ob ein Dimethylester leichter decarboxyliert als der vergleichbare Diethylester, wurde 2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäuredimethylester (**274**) hergestellt. Die Synthese des Dimethylisopropylidenmalonats (**273**) erfolgte analog der Literatur (Abb. 92).^[256,257]

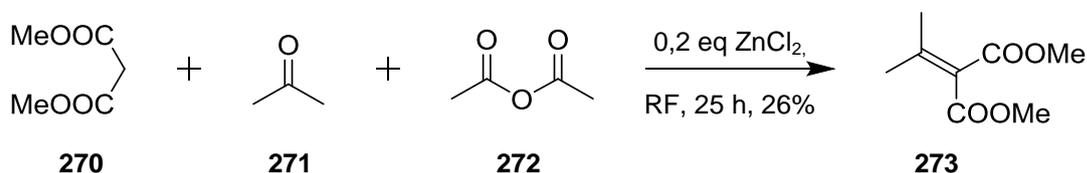


Abb. 92. Herstellung von Dimethylisopropylidenmalonat (**273**).

In einer Michael-Addition, analog zu der Synthese von **250**, konnte das Malonat **273** zum gewünschten Dimethylester **274** umgesetzt werden (Abb. 93).

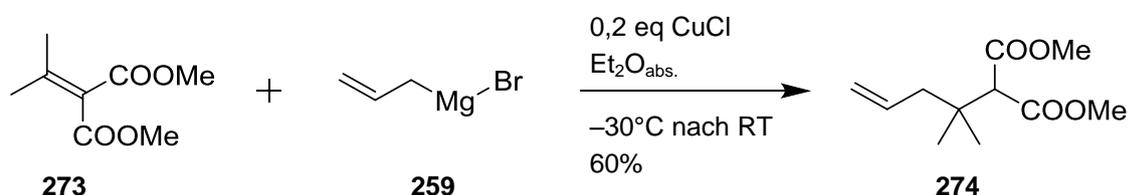


Abb. 93. Michael-Addition von Dimethylisopropylidenmalonat (**273**) mit **259**.

Kupfer(I)-chlorid wurde bei -30°C mit Allylmagnesiumbromid (**259**) versetzt. Für die Transmetallierung wurde die Reaktionsmischung kurz gerührt, bevor **273** zugegeben wurde. Danach sollte die Reaktionsmischung langsam auftauen. Nach beendeter Reaktion konnte das Michael-Produkt **274** mit einer Ausbeute von 60% (brsm, 51% Umsatz) isoliert werden. Es ist möglich, dass als Nebenreaktion eine Wurtz-Reaktion bei der Herstellung von **259** ablief, sodass das Grignard-Reagenz unterstöchiometrisch vorlag. Die Wurtz-Reaktion könnte weiter in den Hintergrund gedrängt werden, wenn Allylbromid noch langsamer bei der Herstellung des Grignard-Reagenzes zu den Magnesium-Spänen zugetropft würde (evtl. mit Hilfe einer Spritzenpumpe), oder die Temperatur für die Zugabe sogar unter 0°C gesenkt würde.

Die anschließende Krapcho-Decarboxylierung von **274** mit LiCl in DMF lieferte selbst nach zwei Wochen kein Produkt (Abb. 94), wobei gar keine Reaktion einsetzte.

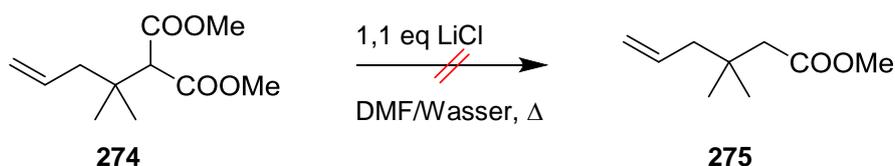


Abb. 94. Krapcho-Decarboxylierung zum Dimethylester **275** läuft nicht ab.

g) Alternative zur Krapcho-Decarboxylierung

Da die Krapcho-Decarboxylierung an sterisch stark gehinderten Diestern wie bei **250** und **274** nicht reproduzierbar ablief und Reaktionsprodukte auch nach säulenchromatographischer Reinigung nicht als Reinsubstanz zu erhalten waren, wurde die Michael-Addition an 3,3-Dimethylacrylsäuremethylester (**276**) getestet. Reetz *et al.* beschrieben, dass eine Michael-Addition an Monoestern bei Zusatz von Lewis-Säuren wie TMSCl und BF₃ gelingt.^[258]

Nach einer Transmetallierung von **259** auf Kupfer wurde TMS-Chlorid als Lewis-Säure zugesetzt, um die Carbonylgruppe zu aktivieren. Statt der erwarteten 1,4-Addition bildete sich das Grignard-Produkt **277**, das in einer Ausbeute von 68% erhalten wurde (Abb. 95).

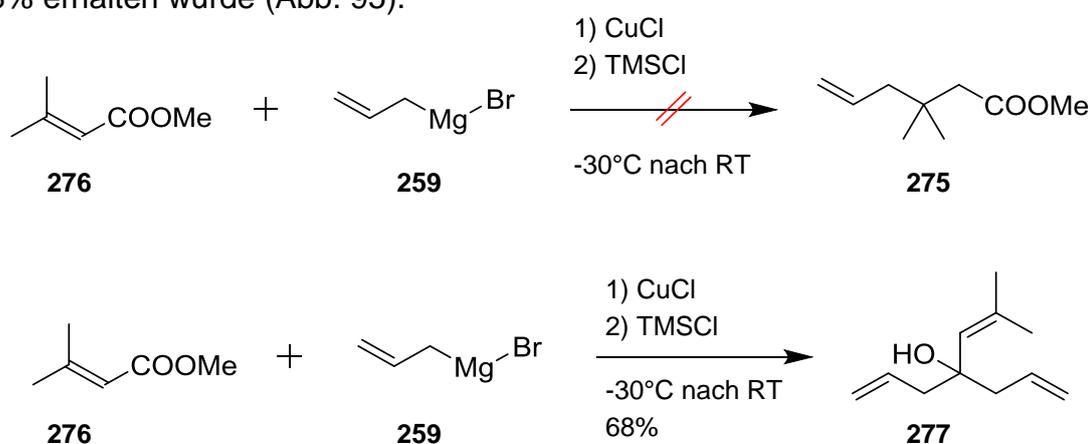


Abb. 95. Bildung des Grignard-Produkts **277** statt 1,4-Addition zu 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**275**).

5.1.4. Aldolreaktionen an Diester

Da eine Aldolreaktion ausgehend von stark verunreinigtem **251** keine repräsentativen Ergebnisse liefern würde, wurde untersucht, ob eine Aldolreaktion auch am sterisch stark gehinderten Diester **267** ablaufen könnte.

Für sterisch sehr anspruchsvolle geminale Diester gibt es von Ozoë und Eto Beispiele, die je nach Ester Temperaturen zwischen RT und 80°C benötigten.^[259,260] Für Aldolreaktionen bei -78°C an Diester ohne starke sterische Hinderung, gibt es unter anderem von Kogen *et al.* Vorschriften.^[261,262]

Da Aldolreaktionen bei erhöhten Temperaturen zur Retro-Aldolreaktion neigen, sollte die Reaktion zuerst bei -78°C durchgeführt werden. Dafür wurde zu einer frisch hergestellten 1M LDA-Lösung der Diester **267** langsam zugetropft. Wegen der sterischen Hinderung wurde, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten, eine Stunde gerührt. Danach wurde 4-Pentenal (**278**) zugesetzt (Abb. 96).

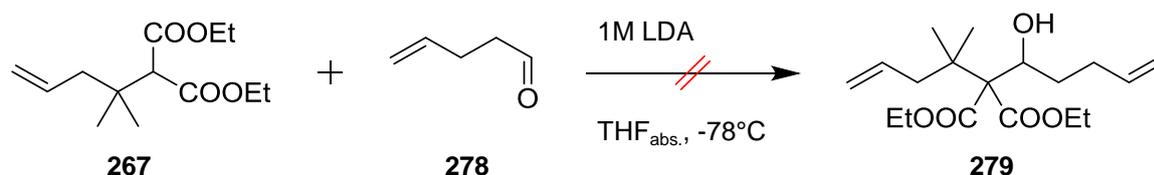


Abb. 96. Aldolreaktion von **267** mit **278**; Base LDA.

Bei der Reaktionsverfolgung war über einen Zeitraum von 21 h nur ein geringer Umsatz beobachtbar. Das Edukt **267** wurde in 98% Ausbeute zurückgewonnen. Ob das Problem hier bei der Deprotonierung lag, oder 4-Pentenal (**278**) nicht an den deprotonierten Ester addierte, konnte aus diesem Versuch nicht geklärt werden.

Ähnlich sterisch anspruchsvolle Moleküle wurden im Arbeitskreis Pinas erfolgreich mit NaH bei RT deprotoniert und anschließend mit verschiedenen Alkylierungsreagenzien umgesetzt.^[263] Um zu klären unter welchen Bedingungen die Aldolreaktion (am besten) abläuft, wurden verschiedene Versuche mit 3-Phenylpropanal (**199**) durchgeführt. So konnte die Reaktionsverfolgung erleichtert werden, da die Aldehydkomponente unter UV-Licht detektierbar ist. LDA könnte für den Ester **267** sterisch zu anspruchsvoll gewesen sein. Um auszuschließen, dass der Ester gar nicht erst deprotoniert wird, wurde zunächst NaH als Base eingesetzt (Abb. 97).

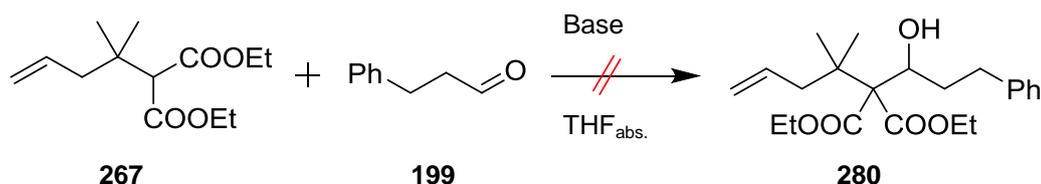


Abb. 97. Aldolreaktion mit Diester **267** unter verschiedenen Bedingungen.

Ein Überblick über die durchgeführten Versuche bietet Tab. 7. Bei Raumtemperatur mit NaH als Base, sowohl wenn das Paraffinöl abgewaschen wurde, als auch ohne vorhergehendes Waschen, konnte als einzige charakterisierbare Substanz **267** isoliert werden. Da die Aldolreaktion immer in Konkurrenz zur Retroaldolreaktion steht, sollten weitere Untersuchungen bei tieferer Temperatur stattfinden. Gleichzeitig wurde für die Deprotonierung die Reaktionstemperatur weiter erhöht. Auch dies lieferte nur **267**. Das gleiche gilt für die anderen Basen und Bedingungen die getestet wurden. In keinem Fall war **280** isolierbar.

Tab. 7. Übersicht der wichtigsten Bedingungen der Aldolreaktionen.

Base	T Deprotonierung	t [h] Deprotonierung ¹⁰	T bei der Zugabe von 199	t [h] Aldolreaktion	Zurückgewonnenes Edukt 267
NaH	RT	6	RT	17	50%
NaH gewaschen	RT	3,25	RT	4,5	36%
NaH	RF in THF	1,5	-78°C	19	/ ¹¹
NaH	RF in THF	1,75	-60°C	72	70%
LDA	0°C	0,25	0°C	4,5	80%
NaOEt	-15°C	0,5	-15°C	19,5	Zersetzung
NaOEt	0°C	0,5	0°C	144	kein Umsatz

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Deprotonierung des sterisch anspruchsvollen Esters **267** durchaus stattfindet – nachweisbar durch vollständig aufgebrauchtes NaH – aber die Addition der Aldehyd-Komponente aus sterischen Gründen nicht ablaufen kann. Daher musste nach Alternativen für den Aufbau des benötigten Esters gesucht werden.

¹⁰ Es wurde so lange gerührt, bis das NaH vollständig gelöst war, bzw. keine Veränderung mehr ersichtlich war.

¹¹ Die Temperatur war zu tief um die Reaktanden in Lösung zu halten (heterogene Reaktionsbedingungen); auf der DC waren nur **267** und **199** detektierbar.

5.1.5. Hosomi-Sakurai-Reaktion

Santelli und Jellal beschrieben 1980 eine Möglichkeit, mit der Allylsilane **281** an α,β -ungesättigte Acylnitrile **282** addiert und durch entsprechende Hydrolyse in verschiedene Carbonylverbindungen **284** bis **286** überführt werden konnten (Abb. 98).^[264,265] Sie verwendeten dazu die, von Sakurai und Hosomi entdeckte, Reaktion zur Addition von Allylsilanen an Carbonylverbindungen.^[266–269]

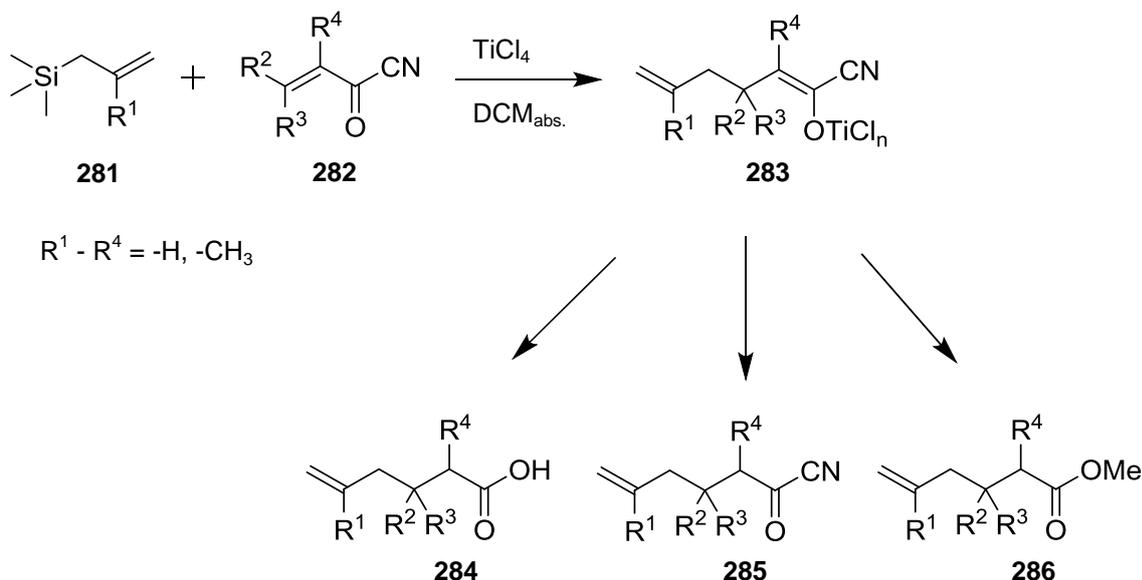


Abb. 98. Hosomi-Sakurai-Reaktion von Allylsilanen **281** mit Acylnitrilen **282**.

Die Reaktion lässt sich auch für α,β -ungesättigte Ketone nutzen, aber nicht für Acylchloride (Substitution des Chlorids) und Ester (keine Reaktion). Diese Ergebnisse wurden später auch durch Majetich *et al.* bestätigt.^[270,271] Alternativ zu der Lewis-Säure katalysierten Allylierung hat sich auch eine Fluorid-katalysierte Addition von Allylsilanen an α,β -ungesättigte Carbonyle etabliert.^[271,272] Diese liefert jedoch für Dimethylacrylate keinen Umsatz.^[271] Auch bei cyclischen, α,β -ungesättigten Estern in Abhängigkeit von der Ringgröße lieferte die Reaktion keine bzw. schlechte Ausbeuten.^[272,273] Die in Abb. 98 gezeigte Reaktionssequenz über das Acylnitril stellte damit die optimale Route zur Herstellung des benötigten Esters **275** dar.

a) Synthese von 3,3-Dimethylacrylnitril (**289**)

Hoffmann und Haase veröffentlichten 1982 eine erste Synthese von Acylnitrilen aus Carbonsäureiodiden.^[274] Diese läuft durch Zugaben von CuCN in MeCN oder DCM ab. Carbonsäureiodide sind sehr schwer zu handhaben, da sie extrem empfindlich gegenüber Wasser und leicht zu oxidieren sind.^[274,275] Gewonnen werden sie aus den entsprechenden Carbonsäurechloriden.^[275] Deutlich praktikabler ist dagegen die von Jung und Min 2005 beschriebene Synthese von **289** über das entsprechende Carbonsäurechlorid **288** der 3,3-Dimethylacrylsäure (**287**).^[276] Die Reaktion zum Säurechlorid **288** wurde mittels GC verfolgt. Dabei zeigte sich, dass die Reaktion länger als von Jung *et al.* angegeben benötigte. Nach destillativer Reinigung konnte **288** in 81% Ausbeute erhalten werden (Abb. 99). Die Umsetzung zum Nitril **289** wurde analog zu der Beschreibung von Santelli *et al.* durchgeführt, die nach zwanzigminütigem Refluxieren das Produkt direkt aus der Reaktionsmischung heraus destilliert und mit 85% Ausbeute erhalten hatten.^[265] Jung *et al.* hingegen erzielten nur 59%.^[276] Die Reaktion nach der Vorschrift von Santelli konnte nicht reproduziert werden. Nach der kurzen Reaktionszeit hatte nicht alles Säurechlorid **288** umgesetzt und **289** wurde in 36% Ausbeute isoliert. Die Synthese analog zu der von Jung und Min beschriebenen, lieferte das Nitril in 60% Ausbeute und stimmte damit mit der Literatur überein.^[276] Es fiel auf, dass bei der Destillation immer wieder Kupfersalze ausfielen, sodass die Aufarbeitung leicht variiert wurde. Zunächst wurden die Kupfersalze mit Et₂O gefällt und abfiltriert. Danach wurde das Rohprodukt destilliert, wodurch sich die Ausbeute auf 100% steigern ließ (Abb. 99).

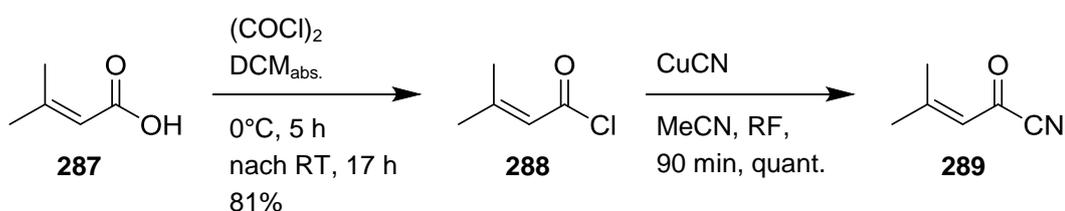


Abb. 99. Synthese von 3,3-Dimethylacrylnitril (**289**).

b) Hosomi-Sakurai-Reaktion zu 275

Nach der optimierten Synthese für **289** wurde die Hosomi-Sakurai-Reaktion analog der Literatur von Santelli *et al.* durchgeführt (Abb. 100).^[265]

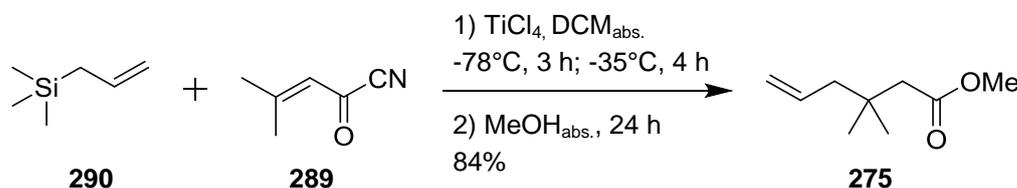


Abb. 100. Hosomi-Sakurai-Reaktion zu 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**275**).

Eine 1M Lösung von TiCl_4 in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ wurde auf -20°C gekühlt, das Acrylnitril **289** zugegeben und dann auf -78°C gekühlt. Nachdem Allyltrimethylsilan (**290**) langsam zugetropft worden war, wurde noch einige Zeit bei der Temperatur gerührt, bevor die Reaktionsmischung langsam auf -30°C auftauen konnte. Nach vier Stunden bei dieser Temperatur musste die Reaktionsmischung mit $\text{MeOH}_{\text{abs.}}$ aufgearbeitet werden um den Methylester **275** zu erhalten. Danach wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht stehen gelassen. Bereits am nächsten Morgen hatte sich ein weißer Niederschlag gebildet, der von in Methanol unlöslichem $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ stammte.^[277] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten nur 34% des Esters **275** isoliert werden; 36% der Literatúrausbeute. Der Siedepunkt von 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**275**) sollte bei 0,4 torr bei 45°C liegen.^[265] Obwohl das Lösungsmittel im Vakuum bei etwa 10 torr und 20°C Wasserbad entfernt wurde, war im Auffangkolben der Pumpe Produkt nachweisbar. Nachdem das Lösungsmittel destillativ bei Atmosphärendruck entfernt wurde, konnte **275** in 84% Ausbeute isoliert werden.^[19]

5.1.6. Aldolreaktionen mit verschiedenen Aldehyden

Wei *et al.* haben eingehend Aldolreaktionen an sterisch gehinderten Estern, sowohl ohne Lösungsmittel („solid state“), als auch in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ bei -78°C und bei RT in Hinblick auf die gebildeten Intermediate und die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht.^[278,279] Um zu überprüfen, in wie weit deren Ergebnisse auf die Aldolreaktion mit 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**275**) übertragbar sind, wurde die Reaktion zunächst mit 3-Phenylpropanal (**199**) als Aldehydkomponente durchgeführt (Abb. 101).

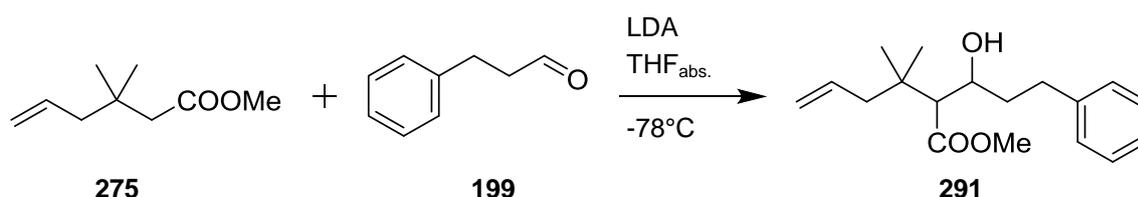


Abb. 101. Aldolreaktion mit Testaldehyd **199**.

Zu der frisch hergestellten LDA-Lösung wurde der Ester **275** gegeben und 90 Minuten deprotoniert, bevor **199** zugegeben wurde. Nach 4 h konnte bei der Reaktionsverfolgung keine Veränderung mehr beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung war das gewünschte Produkt **291** mit 86% Ausbeute isolierbar. Der Endpunkt der Reaktion war nur schlecht zu bestimmen, da schon bei der Probennahme ein Teil der Reaktionsmischung eine Retroaldolreaktion durchlief. Deswegen wurde die Aldolreaktion noch einmal unter sonst gleichen Bedingungen 20 h bei -78°C gerührt, um eine vergleichende Ausbeute zu bekommen. Hier konnte **291** mit 91% Ausbeute als Diastereomerenmischung (*syn/anti* 2/1) isoliert werden.

Das Ergebnis der Testreaktionen konnte auf die Aldolreaktion mit 4-Pentenal (**278**) übertragen werden (Abb. 102).

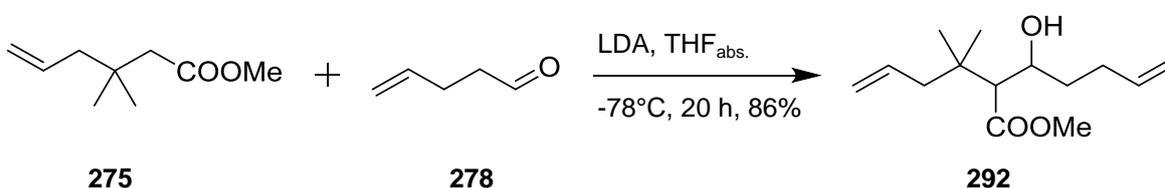


Abb. 102. Aldolreaktion mit 4-Pentenal (**278**).

Nach analoger Reaktionsführung und Reinigung wurde **292** in 86% Ausbeute als Diastereomerenmischung (*syn/anti* 3/1) isoliert, was mit den Ergebnissen von Wei *et al.* übereinstimmte.^[19,278,279] Die Zuordnung bezüglich *syn* und *anti* erfolgte über die Kopplungskonstanten, die für Aldolreaktionen von mehreren Forschungsgruppen mit besonderem Interesse untersucht wurden.^[280–282]

Bei weiteren Aldolreaktionen zwischen 4-Pentenal (**278**) und **275** hat sich gezeigt, dass die Ansatzgröße nicht zu groß werden sollte. Bei einem Upscaling bis 27 mmol blieb die Ausbeute konstant. Bei 41 mmol ging die Ausbeute leicht auf 76% zurück. Dies kann dadurch erklärt werden, dass durch die große Menge an benötigtem Ammoniumchlorid zum Quenchen, dieses nicht mehr schnell genug erfolgte und/oder eine Durchmischung nicht mehr optimal war. So konnte es lokal zu höheren Temperaturen kommen, was eine Retroaldolreaktion begünstigte.

5.1.7. Schützung der Alkoholfunktion

Für die Schützung von β -Hydroxyestern mit Alkylresten gibt es viele verschiedene Möglichkeiten, sowohl für die Auswahl der Base, als auch des Alkylierungsreagenzes. Oft wird das von Meerwein *et al.* erstmals 1937 beschriebene Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Salz) für die Schützung von Alkoholen in Kombination mit Proton Sponge[®] (Handelsname für 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin) genutzt.^[283] Die Anzahl der eingesetzten Äquivalente und die Reaktionszeiten hängen stark vom jeweiligen Molekül ab.^[284–291] Bei einer Testreaktion im μmol -Bereich mit 3,3 eq Proton Sponge[®] und 3,4 eq Meerweinsalz konnte beobachtet werden, dass die Reaktion direkt nach Zugabe des Alkylierungsreagenzes vollständig abgelaufen war und der Ester **293** war in 67% Ausbeute isolierbar (Abb. 103).

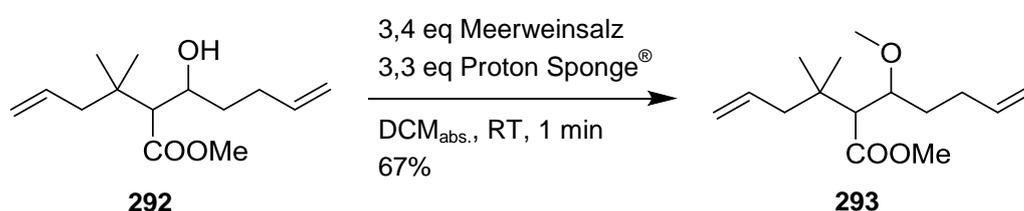


Abb. 103. Schützung von **292** mit Protonenschwamm und Meerweinsalz.

Bei einem Upscaling um den Faktor zehn war die Reaktion, erst nachdem weitere 2,9 eq Proton Sponge[®] und 2,5 eq Meerweinsalz zugegeben wurden, nach 48 h bei 70% Umsatz. Der β -Methoxyester **293** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 68% isoliert werden. Da sich die Reaktion im größeren Maßstab wenig reproduzierbar zeigte, wurde nach Alternativen gesucht.

Wurde **292** mit Mel und Kaliumcarbonat als Base in Aceton unter Rückflussbedingungen versetzt, kam es zur Zersetzung (Abb. 104).^[175]



Abb. 104. Schützung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat.

Mildere Bedingungen sind mit NaH als Base möglich.^[292] Zuerst wurde mit 1,5 eq NaH und 10 eq Mel bei einer Konzentration von 0,5M gearbeitet, wobei es zur Zersetzung kam. Daher wurde die Reaktion in zehnfacher Verdünnung wiederholt, aber auch hier setzte keine Produktbildung ein, sondern das Edukt zersetzte sich (Abb. 105).



Abb. 105. Schützung mit NaH als Base und MeI in Et₂O.

Um zu überprüfen ob es wegen der eingesetzten Base zur Zersetzung kam, wurde die Reaktion mit Proton Sponge[®] und Methyljodid durchgeführt. Dabei erfolgte auch nach 24 h kein Umsatz (Abb. 106).

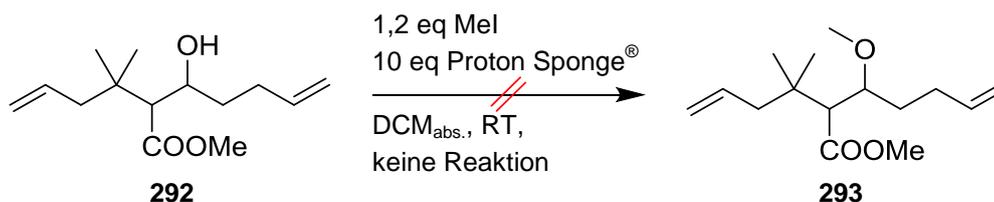


Abb. 106. Schützung mit MeI und Protonenschwamm.

Somit musste das Problem mit dem Alkylierungsreagenz zusammenhängen. Eine Alternative zu MeI stellt Dimethylsulfat dar, was im Vergleich zu Methyljodid einen höheren Siedepunkt und deutlich niedrigeren Dampfdruck (Faktor ~600) besitzt.^[293–296] So konnte ausgeschlossen werden, dass das Alkylierungsmittel unbemerkt aus der Reaktionsmischung verdampfte und damit nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand.

Mit 3,0 eq Proton Sponge[®] und 2,0 eq Dimethylsulfat konnte zunächst kein Umsatz beobachtet werden. Daher wurde um ein Problem mit der Deprotonierung auszuschließen, zusätzlich NaH (1 eq) zugesetzt. Nach knapp 22 h hat die Reaktion bei RT ein Umsatz von 70%, aber eine Ausbeute von nur 32% erreicht (Abb. 107).

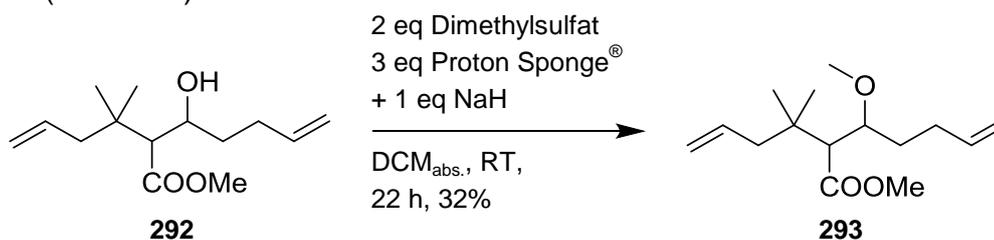


Abb. 107. Schützung mit Dimethylsulfat.

Da bei diesem Versuch eine Mischung von zwei Basen vorlag, wurde die Reaktion erneut unter definierten Bedingungen mit Dimethylsulfat und NaH als Base durchgeführt, wobei nach 24 h 74% Umsatz erreicht waren. **293** konnte mit 53% Ausbeute isoliert werden. Die Ausbeute konnte so zwar gesteigert werden, aber ein nicht vollständiger Umsatz ist kein optimales Ergebnis (Abb. 108).

5.1. Modellverbindung^[19]

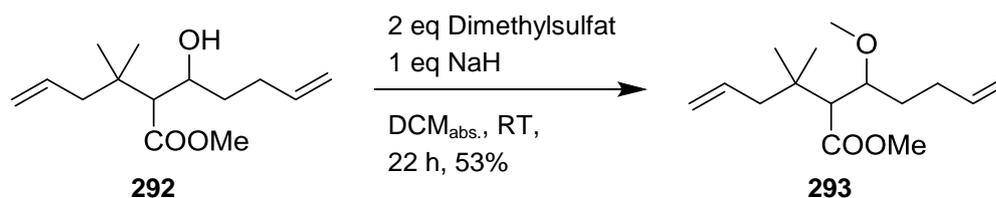


Abb. 108. Schützung mit NaH und Dimethylsulfat.

Methyltriflat stellt durch seine sehr gute Abgangsgruppe ein weiteres Alkylierungsreagenz dar, mit dem sich Hydroxygruppen leicht schützen lassen.^[297–299] Guindon *et al.* beschrieben dafür eine Kombination von Proton Sponge[®] mit Methyltriflat.^[297] Mit jeweils 5 eq Base und Alkylierungsreagenz konnten sie einen β -Methoxyester mit 86% Ausbeute isolieren. In einer ersten Testreaktion analog zu der Literatur konnte dabei nach 27 h **293** in einer Ausbeute von 67% isoliert werden. Durch die in Tab. 8 zusammengefassten Variationen konnte die Ausbeute letztlich auf 94% optimiert werden (Abb. 109).

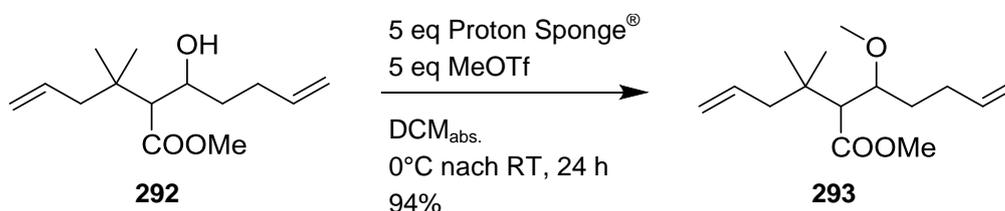


Abb. 109. Schützung mit Methyltriflat und Proton Sponge[®].

Es ist in Tab. 8 erkennbar, dass 5 eq Methyltriflat für eine vollständige Umsetzung nicht unterschritten werden sollten. Als optimal stellten sich jeweils 5 eq Base und Alkylierungsmittel mit einer Reaktionszeit von 24 h heraus (s. Eintrag 4 und vgl. Abb. 109).^[19]

Tab. 8. Bedingungen für die Schützung von **292**.

eq. Proton Sponge [®]	eq. MeOTf	Reaktionszeit	Umsatz	Ausbeute
5,1	5,0	0°C nach RT 27 h	100%	67%
5,4	5,5	0°C nach RT 22 h	100%	77%
5,0	4,7	0°C nach RT 16,5 h	95%	54%
5,0	5,0	0°C nach RT 24 h	100%	94%

Die Diastereomere ließen sich auf dieser Stufe säulenchromatographisch trennen. Im Weiteren wurde das angereicherte *syn*-Diastereomer eingesetzt (Abb. 110). Dies hat mehrere Gründe: Zum einen erleichtert es die Analytik enorm, mit nur einem Diastereomer zu arbeiten, zum anderen zeigte die Reaktionsverfolgung, dass das *anti*-Diastereomer für die gleiche Reaktion deutlich länger benötigt. Somit wurde davon ausgegangen, dass das *anti*-Diastereomer sterisch stärker gehindert ist. Daher war auch für die Folgereaktionen eine langsamere Umsetzung zu erwarten. In einer anschließenden Ringschluss-

metathese zeigte sich zudem eine deutlich schlechtere Ausbeute für das *anti*-Diastereomer (vgl. Kapitel 5.1.8 c)).

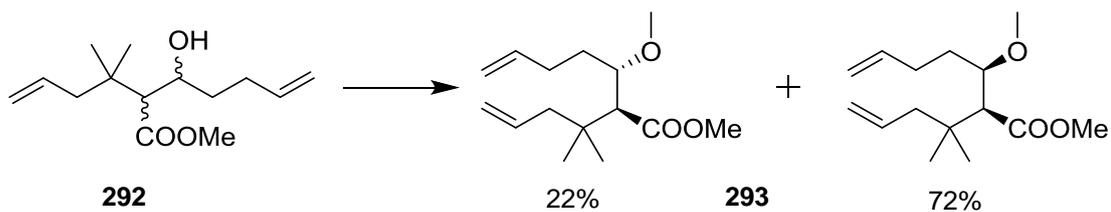


Abb. 110. Ausbeuten bezogen auf die jeweiligen Diastereomere von **293**.

Eine Literaturrecherche zu der Fragestellung, ob nicht eine Epimerisierung zum *syn*-Diastereomer erfolgen könnte, lieferte keine Ergebnisse.

5.1.8. Ringschlussmetathese (RCM)

a) Geschichtliches

Grubbs *et al.* gelang 1992 ein Durchbruch bei der Synthese von Heterocyclen mit einem definierten Metallkatalysator, was die Forschung zu Ringschlussmetathesen deutlich vorwärts brachte.^[300,301] Metathesereaktionen, egal ob Kreuzmetathese (CM), RCM oder Ringöffnungspolymerisation (ROMP), laufen dabei immer nach demselben Prinzip, dem einer [2+2]-Cycloaddition des Metallcarbens an eine Doppelbindung im Substrat, als Schlüsselschritt ab (Abb. 111).

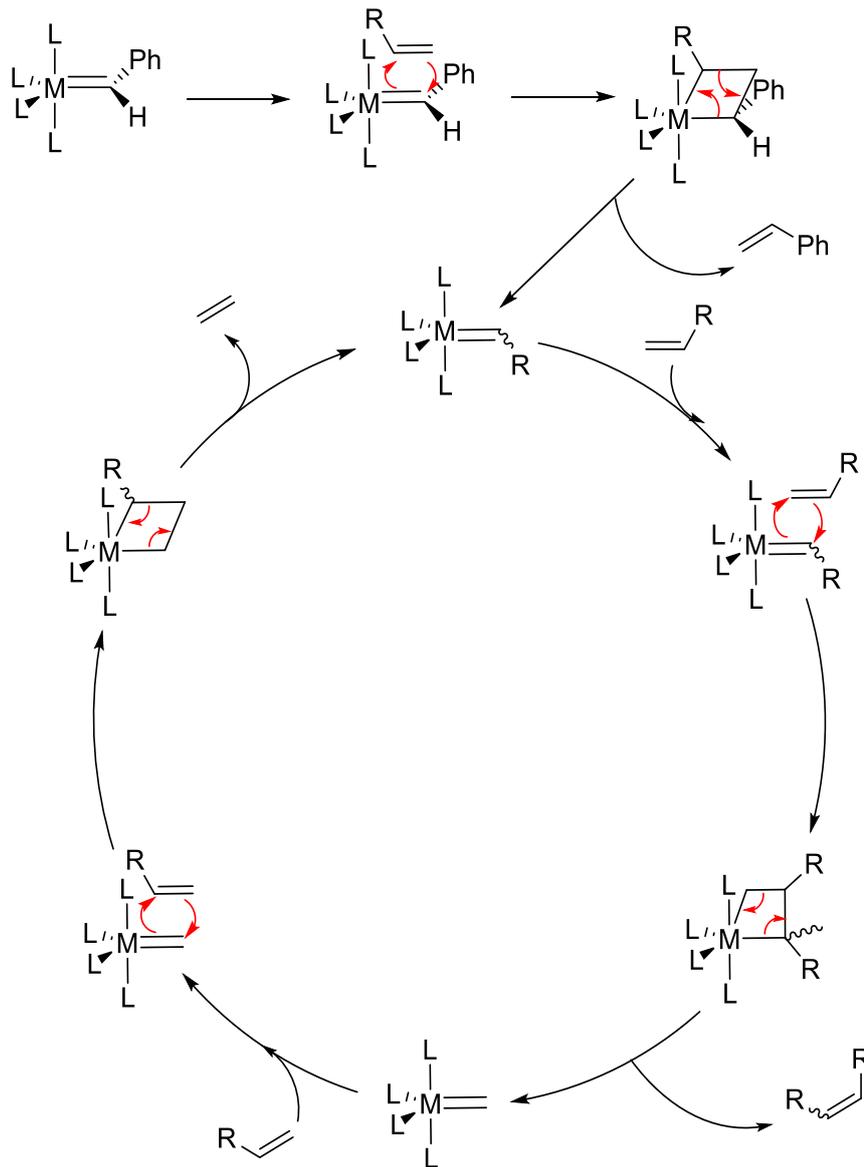


Abb. 111. Mechanistische Darstellung einer Metathese-Reaktion als Katalysezyklus.

Problematisch für die Etablierung der RCM in der organischen Synthese war vor allem die Instabilität der ersten Metathesekatalysatoren, bspw. dem auf Molybdän basierenden Schrock-Katalysator **294**.^[302–304] Erfolgreicher wurde die Anwendung von Metathesekatalysatoren, nachdem die Arbeitsgruppe von Grubbs deutlich lagerstabilere und hydrolysebeständigere Katalysatoren auf Ru-Basis, wie **295** und **296** synthetisierten (Abb. 112).^[305,306]

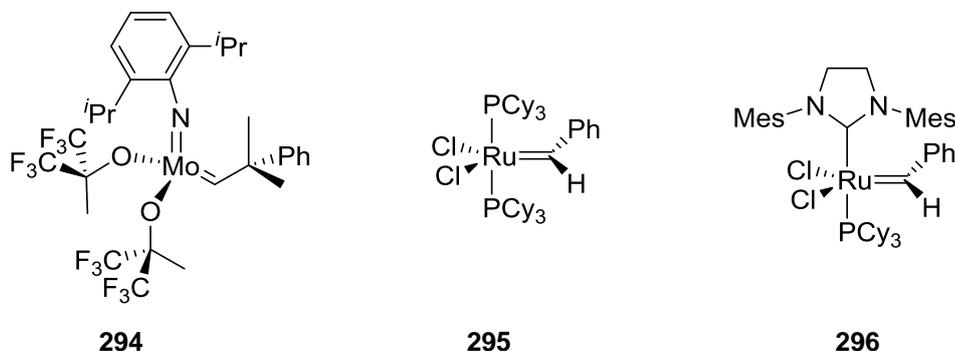


Abb. 112. Beispiele für Metathesekatalysatoren von Schrock und Grubbs.

Mit der Entwicklung des Grubbs II Katalysators **296**, der einen Liganden mit starken Elektronendonoreigenschaften besitzt, konnte der Nachteil in der Reaktivität der auf Ru-basierenden Katalysatoren gegenüber **294** wieder ausgeglichen werden. Dabei blieb die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, die die Ru-Katalysatoren ausmachen, erhalten.^[307–309]

Bei Naturstoffen sind 8-Ringe ein sehr häufig auftretendes Strukturmotiv. Sie sind bei Terpenen,^[310] Alkaloiden^[302,303,311,312] und maritimen Wirk- und Giftstoffen zu finden.^[313] Gerade diese mittlere Ringgröße stellt dabei größte Anforderungen an die RCM. Aufgrund der Ringspannung in 8- bis 11-gliedrigen Ringsystemen sind dies prädestinierte Substrate für ROMP.

Was die RCM mittelgroßer Ringsysteme letztendlich doch erlaubt, sind mehrere physikochemische Effekte:^[311]

- Entropiezunahme
- Gleichgewichtsverschiebung durch Entfernen leichtflüchtigen Ethens
- Kinetische Hemmung der Rückreaktion durch Ausbildung einer höher substituierten Doppelbindung

Bis Ende des 20. Jahrhunderts war es nur möglich, 8-Ringe in einer RCM zu synthetisieren, wenn sich die Doppelbindungen durch Vororientierung – zusätzliche innenliegende Doppelbindung, oder bereits vorhandene Ringstruktur – in räumlicher Nähe zueinander befanden.^[305,314–317] Einen ersten Erfolg erzielten Grubbs *et al.* 1998 mit einem auf Ru-basierenden Metathesekatalysator **298** bei der Synthese eines N-Heterocyclus, was durch den großen sterischen Anspruch der Schutzgruppe an der Aminfunktion in **297** erklärt werden kann (Abb. 113).^[312]

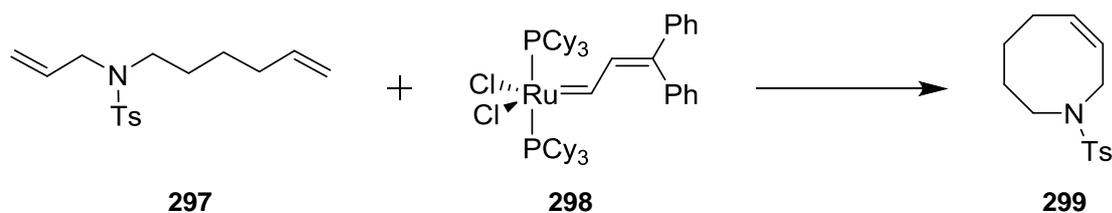


Abb. 113. Erste erfolgreiche Synthese eines heterocyclischen 8-Rings.

Ein Jahr später gelangen Taylor *et al.* die erste Synthese eines cyclischen Ethers ohne größere sterische Hinderung mittels Grubbs II **296** (Abb. 114).^[318]

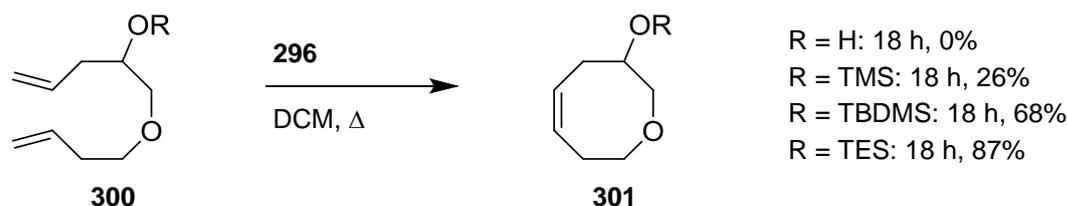


Abb. 114. Erste Synthese eines cyclischen Ethers ohne sterische Hinderung.

Erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts ist es letztlich gelungen, auch aus acyclischen Verbindungen 8-gliedrige Carbocyclen mittels RCM aufzubauen (Abb. 115). Wichtig ist, dass die freien Hydroxygruppen geschützt wurden, da das Edukt sonst nicht umsetzte.^[319–321]

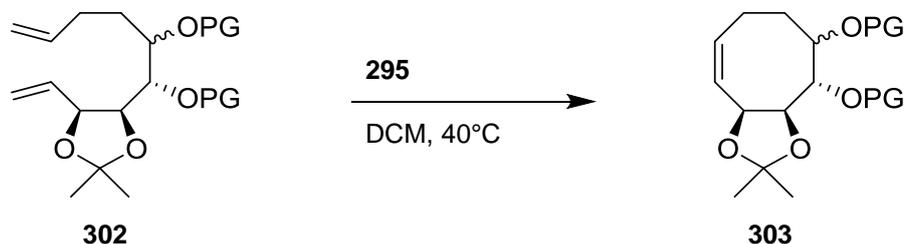


Abb. 115. Erste RCM von nicht-vororientiertem Ausgangsmaterial zu 8-gliedrigem Carbocyclus.

Die in den Arbeitsgruppen von Taylor und Hanna gemachten Beobachtungen konnte auch von Sinaÿ *et al.* und Braddock *et al.* zumindest teilweise gestützt werden. Zwar ist ihnen auch die Cyclisierung mit freier Hydroxygruppe für manche Beispiele gelungen, doch dies hatte dann jeweils zu einem dramatischen Einbruch der Ausbeute (29% statt 86%, bzw. 33% statt 76%) geführt.^[322,323] Einen guten Überblick über die rasante Entwicklung der Metathesereaktionen und im speziellen der RCM bieten zahlreiche Review-Artikel.^[309,317,321,324–326]

b) Vorarbeiten aus unserem Arbeitskreis

Eva Feidt hat sich in ihrer Diplomarbeit schon eingehend mit der Metathese von 8-Ringen beschäftigt und dabei wichtige Erkenntnisse erlangt.^[181] Sie fand, dass die Ringschlussmetathese mit Grubbs II Katalysator **296** und Triphenylphosphin-oxid als Additiv hervorragende Ergebnisse liefert. Die Literatur nutzt oftmals Additive, da diese eine, bei Metathese-Reaktionen oft beobachtete, Isomerisierung von Doppelbindungen unterdrücken können.^[307,327–329] Im Unterschied zu den von ihr durchgeführten Metathesen, gibt es in **293** keine Vororientierung der endständigen Doppelbindungen durch eine Enolstruktur. Dafür blieb der positive Einfluss des Thorpe-Ingold Effekts auf die Reaktion erhalten. Eine gute Erklärung des Effekts geben Jung *et al.*, die den Thorpe-Ingold Effekt in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion untersuchten.^[330] Durch den erhöhten Raumbedarf einer geminalen Dimethylgruppe im Vergleich zu einer CH₂-Gruppe kommt es zu einer Verengung des inneren Bindungswinkels und die endständigen Doppelbindungen in **293** kommen sich räumlich näher. Die Diskussion in der Literatur über den Thorpe-Ingold Effekt bei Metathesen unterstreicht zudem, dass die Arbeiten von Jung *et al.* auch auf das hier vorliegende System übertragen werden können.^[331–335]

Eva Feidt konnte auch zeigen, dass der Thorpe-Ingold Effekt einen deutlichen Einfluss auf die Reaktionszeit und Ausbeute der RCM hat (Abb. 116).^[19]

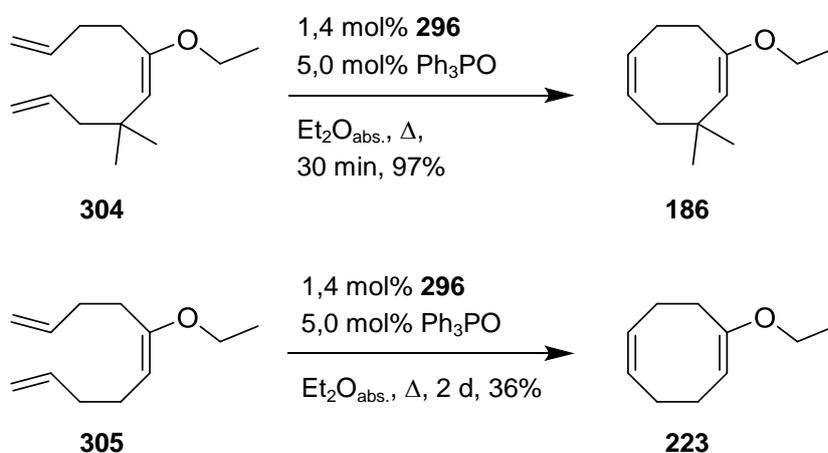


Abb. 116. Einfluss des Thorpe-Ingold Effekts auf Reaktionszeit und Ausbeute.^[19]

c) Übertragung der Erkenntnisse auf die Synthese von **306**RCM mit dem *syn*-Diastereomer

Mit diesen Ergebnissen konnte die RCM von **293** durchgeführt und mit Hilfe von GC und DC verfolgt werden (Abb. 117).

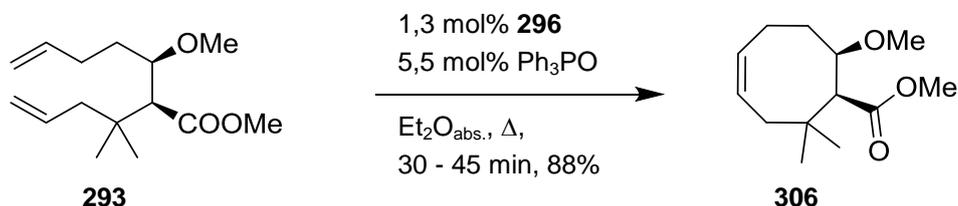


Abb. 117. RCM mit dem *syn*-Diastereomer von **293** zum 8-Ring **306**.

Wichtig war, dass die Reaktion unter Ausschluss von Luftsauerstoff durchgeführt wurde. Daher wurden **296** und Triphenylphosphinoxid vorgelegt, sodass der Reaktionskolben anschließend noch einmal evakuiert und mit Stickstoff geflutet werden konnte. Dann wurde das Solvens und anschließend der Methoxyester **293** in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ gelöst zugegeben. Die Reaktionsmischung refluxierte für 30 bis 45 Minuten, wonach die Reaktion beendet war. Anschließend musste für mindestens 2 h an Luft gerührt werden. Der Katalysator sollte dadurch vollständig oxidieren, um Nebenreaktionen bei der weiteren Aufarbeitung zu vermeiden. Nachdem das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt war, konnte der cyclische Methoxyester **306** in 88% Ausbeute isoliert werden. Der Vergleich mit den Metathesen der Enolether **304** und **305** in Abb. 116 beweist eindeutig, dass der Thorpe-Ingold Effekt als Vororientierung für eine Metathesereaktion wichtiger ist, als das Molekül durch eine enolische Doppelbindung in seiner konformativen Beweglichkeit einzuschränken.

Etwas problematischer als bei vorhergehenden Studien, war hier die Reinigung des Rohprodukts. Durch die zusätzliche Esterfunktion in **306** musste die säulenchromatographische Reinigung deutlich polarer gestaltet werden als für die Enolether **186** und **223**. Dies führte dazu, dass sich der Grubbs II Katalysator nur teilweise von **306** abtrennte. Dieses Problem ist in der Literatur bekannt und es gibt verschiedene Lösungsansätze.

Zum einen wurden verschieden Säulenmaterialien und Harze entwickelt, an die sich der Metathesekatalysator besonders gut binden sollte, zum anderen wurden verschiedene Komplexbildner für die Ru-Verbindungen genutzt, sodass diese über eine simple Extraktion entfernt werden konnten. Der erfolgreichste Ansatz zur Problemlösung ist die Entwicklung neuer trägerfixierter Katalysatoren.^[336]

Die Reinigung mit Trishydroxymethylphosphin als Komplexbildner wurde untersucht. Die Reaktion wurde wie zuvor durchgeführt bis sie vollständig abgelaufen war. Danach wurden (bezogen auf die eingesetzte Katalysatormenge) 10 eq $\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ und 20 eq Triethylamin zu der Reaktionslösung zugegeben.

Problematisch dabei war, dass sich das Phosphin nicht löste. Nachdem alles in die Reaktionsmischung überführt war, wurde wie gewohnt an Luft gerührt, um den Katalysator zu oxidieren. Dabei ist aufgefallen, dass die Reaktionsmischung aufhellte, statt sich vom oxidierten Katalysator dunkel braun zu färben. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt in einer Ausbeute von 62% erhalten werden. Die deutlich schlechtere Ausbeute führte zu dem Entschluss, dass die rein optisch wahrnehmbare und nicht NMR-spektroskopisch nachweisbare Verunreinigung hingenommen wurde, zumal diese auf nachfolgende Reaktionen keinen Einfluss hatte.

RCM mit dem *anti*-Diastereomer

Wie bereits in Kapitel 5.1.7 angedeutet, wurde die RCM auch ausgehend vom *anti*-Diastereomer untersucht. Da davon auszugehen war, dass die Reaktion deutlich länger braucht, wurde die verwendete Katalysatormenge leicht erhöht und die Menge an Ph_3PO angepasst. Dabei stellte sich heraus, dass die Ausbeute der Reaktion mit nur 34% deutlich unter der Ausbeute lag, die mit dem *syn*-Diastereomer erzielt werden kann (Abb. 118).

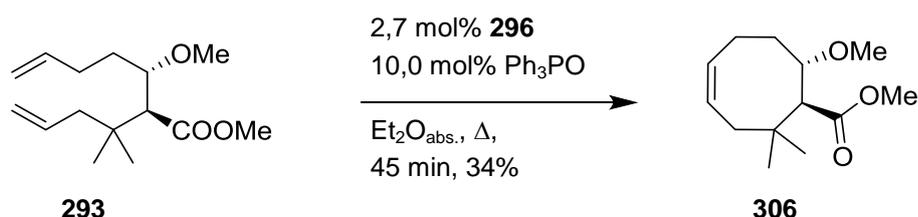


Abb. 118. RCM mit dem *anti*-Diastereomer von **293** zum 8-Ring **306**.

5.1.9. Verseifung der Esterfunktion in 306

Die Verseifung einer Esterfunktion stellt die organische Synthese in der Regel vor keinerlei Probleme. Die einfachste Methode ist das Verkochen des Esters mit anorganischen Basen wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid. Bryant und Smith haben 1936 den Einfluss sterischer Faktoren auf die Verseifung untersucht und konnten zeigen, dass sowohl der räumliche Anspruch des gebildeten Alkohols, als auch der entstehenden Säure eine wichtige Rolle für die Geschwindigkeit der Verseifung spielen.^[337] Die Esterfunktion in **306** sitzt an einem tertiären Kohlenstoffatom, sodass davon auszugehen ist, dass die Reaktion bei Raumtemperatur relativ lange Reaktionszeiten benötigt. Beschleunigt wird die Verseifung dadurch, dass es ein Methylester und somit, von der Alkoholseite betrachtet, ein sterisch wenig anspruchsvoller Ester ist.

a) Hydrolyse im wässrig-alkalischem Milieu

Zunächst sollte die Verseifung mit NaOH untersucht werden. Für die Hydrolyse von Methylestern in α -Position zu einem tertiären oder quartären C-Atom finden sich verschiedene Literaturstellen, die die Reaktion in Methanol, THF oder THF/MeOH-Mischungen durchführen. Die Reaktionstemperaturen und Zeiten sind dabei sehr unterschiedlich.^[338–340] Shiraishi *et al.* hydrolysierten ein Cycloheptenmethylester-Derivat, sodass analog deren Vorschrift gearbeitet wurde (Abb. 119).^[340]

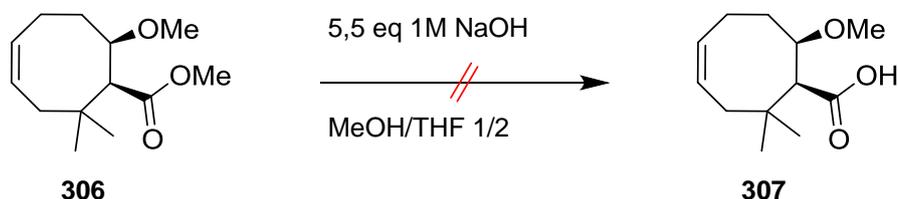


Abb. 119. Hydrolyseversuch mit wässriger NaOH in einer MeOH/THF-Mischung.

Selbst nach einer Reaktionszeit von 23 h war noch kein Umsatz detektierbar, sodass die Reaktion zum Rückfluss erhitzt wurde. Dabei war nach 6 h eine leichte Trübung beobachtbar, und es war ein neuer Spot auf der DC detektierbar, der polarer als das Edukt war. Nachdem die Reaktionsmischung über Nacht weiter refluxiert hatte, konnte keine weitere Veränderung mehr beobachtet werden. Es wurde noch einmal Base zugesetzt, was über Nacht zu keiner Veränderung führte. Um sicher zu gehen, dass die Base in ausreichender Menge vorhanden war, wurde daraufhin etwas KOH zugegeben. Da dies keinen Erfolg brachte, wurde das Edukt rückgewonnen und ohne weitere Reinigung wieder mit 1M KOH in *i*PrOH zum Rückfluss erhitzt (Abb. 120).

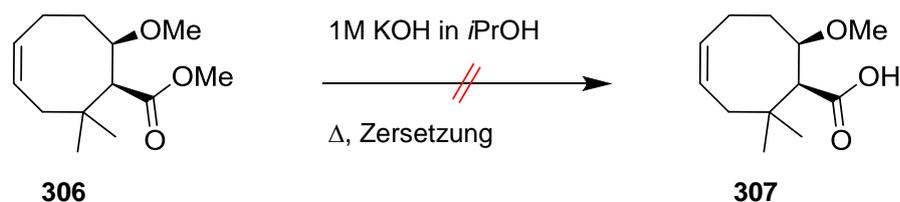


Abb. 120. Verseifung in Isopropanol mit KOH.

Dabei kann prinzipiell eine Umesterung stattfinden. Der Isopropylester sollte aber auch hydrolysiert werden können, sodass dieser als Zwischenprodukt in Kauf genommen wurde. Nach 24 h konnte kein Edukt mehr detektiert werden. NMR-spektroskopisch konnte aber auch keine Säure nachgewiesen werden. Um auszuschließen, dass das Lösungsmittel einen negativen Einfluss auf die Reaktion hatte, wurde eine Verseifung erneut im μmol -Maßstab in reinem THF durchgeführt.^[338] Die Versuche wurden mit 2M NaOH-, 2M KOH- und 2M LiOH-Lösung durchgeführt (Abb. 121).

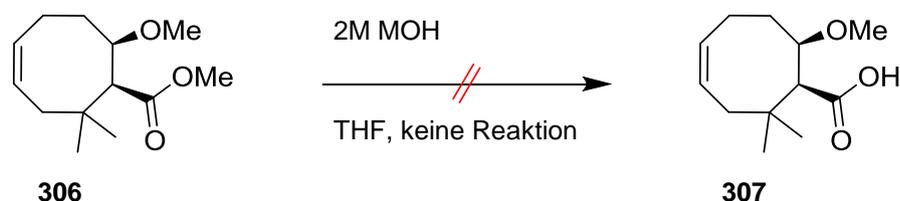


Abb. 121. Verseifung mit verschiedenen Alkali-Basen in THF.

Parallel dazu erfolgte eine Verseifung mit isopropanolischer KOH unter definierten Bedingungen. Nur bei dem Testansatz mit KOH in Isopropanol war überhaupt eine Umsetzung detektierbar. Aufgrund der geringen Ansatzgröße war am Ende aber nicht mehr ausreichend Substanz für eine Reinigung mit anschließender NMR-spektroskopischer Analyse übrig. Der Ansatz wurde wiederholt um zu überprüfen, ob die Reaktion auch zur Säure führt, oder ob es zur Nebenproduktbildung respektive Zersetzung kommt. Im größeren Maßstab konnte beobachtet werden, dass die Reaktion bei RT nicht reproduzierbar war. Nachdem drei Tage zum Rückfluss erhitzt worden war, konnte schließlich kein Edukt mehr detektiert werden. Das NMR-Spektrum zeigte keine Signale, die charakteristisch für eine Säure wären. Somit war die Reaktion für die Verseifung von **306** nicht geeignet. Zudem konnte mittels NMR-Spektroskopie ausgeschlossen werden, dass eine spontane Cyclisierung stattgefunden hatte (vgl. hierzu auch Kapitel 5.1.10 a)).

Um ausschließen zu können, dass es bei den Reaktionen in THF ab einer gewissen Basenkonzentration zu Mischungsproblemen kam, wurde die Reaktion auch noch mit Tetrabenzylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator getestet, wobei auch keine Umsetzung erfolgte. Um zu untersuchen, ob überhaupt ein Lösungsmittel benötigt wird, sollte **306** pur in 3M NaOH versetzt werden. Auch hier fand keine Reaktion statt.

Nachdem von neuem ausgiebig die Literatur zur Hydrolyse sterisch anspruchsvoller Ester zu Rate gezogen worden war, sollte analog zu Snider *et al.*, **306** mit LiOH als Base in einer DME/Wasser-Mischung zu der Cyclooctensäure **307** umgewandelt werden (Abb. 122).^[341]

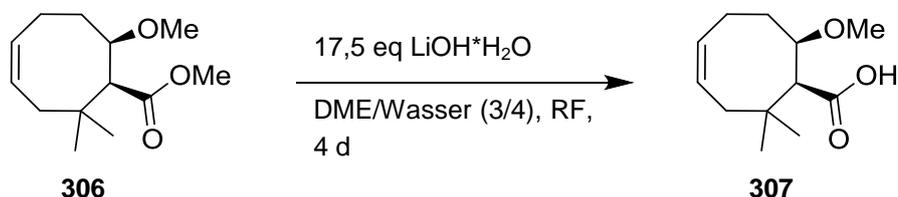


Abb. 122. Hydrolyse mit LiOH in DME/H₂O-Mischung zur Cyclooctensäure **307**.

Eine erste Testreaktion zeigte nach vier Tagen einen nahezu vollständigen Umsatz. Reste des Edukts konnten mit Et₂O extrahiert werden, bevor die wässrige Phase angesäuert wurde, um das Produkt zu isolieren. Die Säure konnte NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Es zeigten sich aber zudem noch geringe Verunreinigungen. Um zu testen ob die Reaktion reproduzierbar war, und um eine genaue Ausbeute bestimmen zu können, wurde die Reaktion erneut in einem größeren Maßstab durchgeführt. Nach drei Tagen konnte hier nach der Extraktion die reine Säure mit 96% Ausbeute isoliert werden. In weiteren Ansätzen zeigte sich die Reaktion als reproduzierbar in der Ausbeute, lediglich die Reaktionszeiten schwankten bis hin zu fünf Tagen. Da die Reaktion recht langwierig war, sollte noch eine Alternative gesucht werden, die bei gleicher/ähnlicher Ausbeute deutlich kürzere Reaktionszeiten beanspruchte.

b) Wasserfreie Hydrolyse

Theodorou *et al.* entdeckten, dass eine wasserfreie alkalische Verseifung bei Estern oft bessere Ergebnisse zeigt, als der Einsatz sonst üblicher wässriger Alkali-Lösungen. Deren optimierte Reaktionsbedingungen wurden für die Hydrolyse des Esters **306** getestet (Abb. 123).^[342]

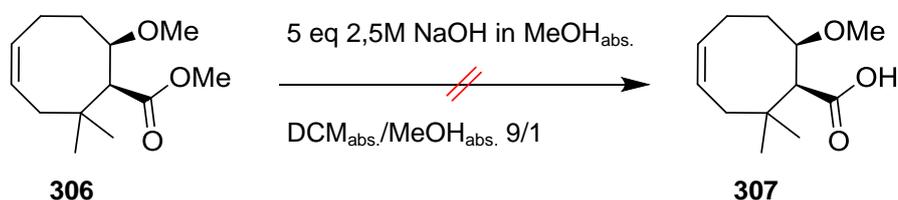


Abb. 123. Wasserfreie alkalische Verseifung.

Da auch nach eineinhalb Tagen fast ausschließlich Edukt detektierbar war, wurde die Probe über Nacht im Ultraschallbad weiter reagieren gelassen.^[343,344] Dies brachte keine Umsatzsteigerung, sodass die Probe auf 50°C erwärmt wurde. Auch bei höheren Temperaturen bildete sich kein Produkt, sodass diese Methode für die Hydrolyse von **306** ungeeignet war.

Eine Alternative ist die Hydrolyse mit TBAH.^[345–347] Um zu untersuchen ob überhaupt ein Umsatz zur Säure stattfindet, wurde ein kleiner „DC-Ansatz“ vorbereitet. Hierfür wurde TBAH zunächst viermal mit einer 1/1-Mischung aus DME und Toluol azeotrop getrocknet.^[345] Die Hydrolyse lief in THF_{abs.} ab (Abb. 124).

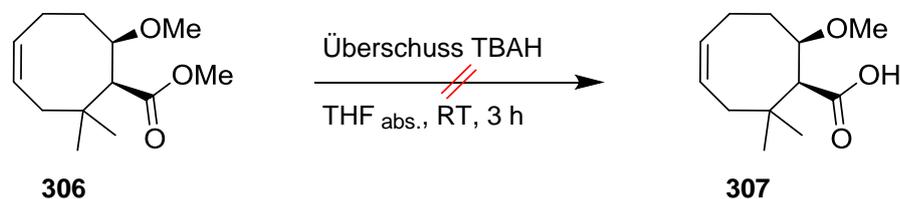


Abb. 124. Hydrolyse mit getrocknetem Tetrabutylammoniumhydroxid.

Die DC-Kontrolle zeigte, dass **306** nach 3 h vollständig aufgebraucht war, sich aber nicht das gewünschte Produkt **307** bildete.

c) Gassman-Hydrolyse

Da eine vollständig wasserfreie Hydrolyse für den Cyclooctensäureester **306** nicht geeignet war, wurde die Gassman-Hydrolyse als Verseifungsmethode mit nur einem Äquivalent Wasser (Abb. 125) untersucht. Diese hat sich gerade bei sterisch anspruchsvollen Estern als sehr geeignet erwiesen.^[348–351]

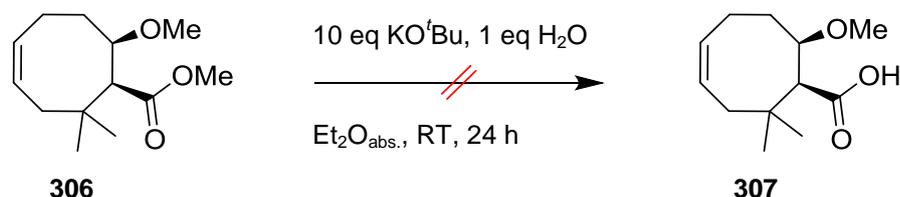


Abb. 125. Gassman-Hydrolyse von **306**.

Ein DC-Versuch zeigte hier, dass sich ein neues Produkt mit gleicher Polarität wie das Edukt bildete. Die gewünschte Säure **307** war auch nach 24 h nicht detektierbar. Die Polarität des neuen Spots deutete darauf hin, dass es bei der Gassmann-Hydrolyse statt zu einer Verseifung, zu einer Umesterung gekommen war.

Da weder die wasserfreie noch die Gassman-Hydrolyse für die Verseifung des cyclischen Esters **306** geeignet waren, wurde die Variante von Snider *et al.* beibehalten, da diese – wenn auch erst nach langen Reaktionszeiten – die einzige war, die erfolgreich zu der Säure **307** geführt hatte (vgl. Abschnitt a) Abb. 122).

5.1.10. Cyclisierung und Überführung in ein 1,3-Diketon

Die im Synthesepfad gezeigte Cyclisierung des Säurechlorids **255** (vgl. Kapitel 4.2) läuft mechanistisch ähnlich zur Friedel-Crafts-Acylierung ab (Abb. 126).^[352]

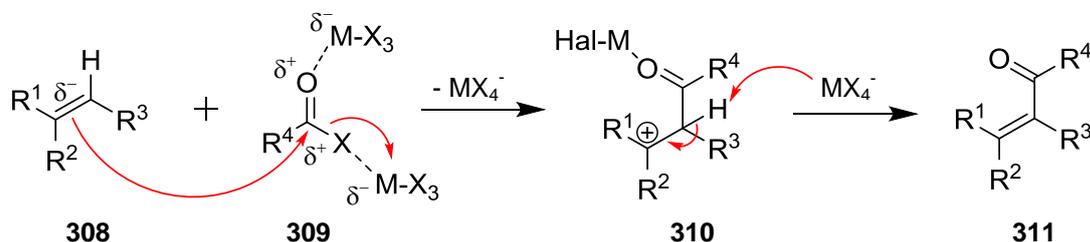


Abb. 126. Allgemeiner Mechanismus einer Friedel-Crafts-Acylierung.

Die Friedel-Crafts-Acylierung ist ein wichtiges Werkzeug in der organischen Synthese, was sich in der Vielzahl erschienener Review-Artikel widerspiegelt, die die Reaktion unter allen möglichen Gesichtspunkten beleuchten.^[353–368] Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf dem Review von Pearson *et al.* liegen, die sich mit unkatalysierten Friedel-Crafts-Acylierungen und solchen mit nur geringem Katalysatorbedarf beschäftigten.^[365] Als ein wesentlicher Unterschied der Friedel-Crafts-Acylierung zur Alkylierung wird i.d.R. angegeben, dass erstere *IMMER* überstöchiometrische Mengen Katalysator benötigt, da ein Äquivalent schon durch das Acylierungsreagenz fest gebunden wird. Dies ist jedoch einzuschränken. Bei besonders reaktiven Acylierungsreagentien und/oder besonders nucleophilen Alkenen/Aromaten ist durchaus eine Friedel-Crafts-Acylierung mit nur geringer Katalysatormenge oder sogar unkatalysiert möglich. Dies erklärt auch, warum in den nachfolgenden Kapiteln zur Untersuchung der intramolekularen Acylierung von Cyclooctencarbonsäurederivaten nicht immer mit Zusatz von einem Katalysator (in überstöchiometrischen Mengen) gearbeitet wurde.

Systematische Untersuchungen der intramolekularen Friedel-Crafts-artigen Acylierung an Cyclooctencarbonsäurederivaten wurden dabei, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, von mehreren Arbeitskreisen fast zeitgleich durchgeführt.^[218–220] Auf diesen Arbeiten aufbauend, sollte die Cyclisierung an verschiedenen Cyclooctensäurederivaten getestet werden.

a) Intramolekulare Acylierung

Ausgehend von Estern

Da sich unerwarteter Weise die Verseifung des Esters **306** schwierig gestaltete, wurde versucht, diesen zur Cyclisierung einzusetzen. Eine intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung ausgehend von Estern haben bereits mehrere Arbeitskreise publiziert.^[369–372] Als erstes sollte die Reaktion in 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE) in der Mikrowelle durchgeführt werden. Die Mikrowelle strahlte mit 300W ein, sodass eine Temperatur von 150°C erreicht werden konnte. Sie wurde so programmiert (Programmname: Cyclisier1), dass Erhitzen, Temperatur halten und die Abkühlphase jeweils fünf Minuten dauerten (Abb. 127).

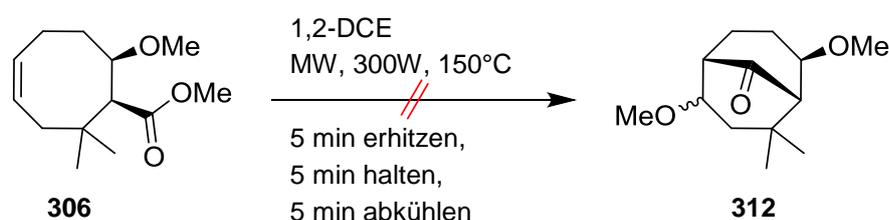


Abb. 127. Transannulare-Acylierung ausgehend von **306** in der Mikrowelle.

Da auch nach 20 Durchgängen kein Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktionsmischung unter Schutzgas-Atmosphäre mit einem Äquivalent einer 1M TiCl₄-Lösung versetzt. Nachdem die Reaktionslösung erneut in der Mikrowelle über drei Durchgänge hinweg erhitzt wurde, kam es zur Zersetzung. Bei einem erneuten Versuch, wurde direkt zu Beginn ein Äquivalent der TiCl₄-Lösung zugegeben (Abb. 128).

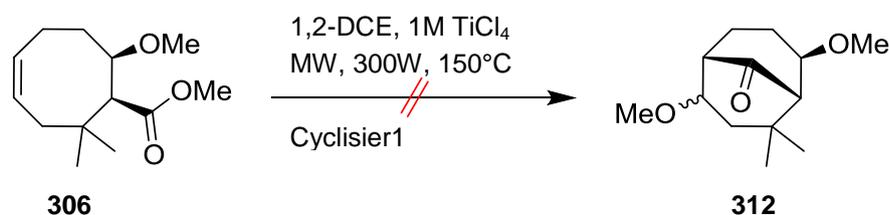


Abb. 128. Cyclisierung mit zugesetzter Lewis-Säure.

Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigt direkt nach dem ersten Durchlauf von Cyclisier1 einen definierten Spot, der deutlich unpolarer als **306** war. Nach einer Extraktion und Schnellfiltration über Kieselgel konnte allerdings kein Produkt isoliert werden. Dies könnte eventuell daran liegen, dass äquimolare Mengen der TiCl₄-Lösung zu viel waren und sich die Substanzen zersetzten. Ein erneuter Test mit nur kat. Mengen TiCl₄ führte zu keiner Umsetzung mit definierter Produktbildung. Nach acht Cyclen waren auf der DC zwei neue Hauptspots zu erkennen, aber die Eduktmenge überwog deutlich. Genauso blieb es nach 12 Runden des programmierten Mikrowellenmodus. Nach 20 Cyclen setzte eine deutliche Zersetzung ein, bei der immer noch Edukt detektierbar war. Der Test wurde schließlich nach 26 Cyclen abgebrochen. Eine Katalyse der Cyclisierung

mit einer so starken Lewis-Säure wie TiCl_4 war für die geplante Reaktion nicht geeignet, sodass im Anschluss deutlich mildere Bedingungen in Anlehnung an die von Dixon *et al.* etablierte Methode getestet wurden (Abb. 129).^[369]

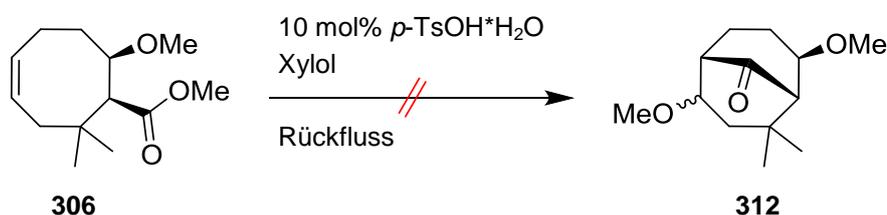


Abb. 129. Säurekatalysierte Cyclisierung nach Dixon.^[369]

Es wurde, wie in der Literatur beschrieben, zum Rückfluss erhitzt und die Reaktion mittels GC und DC verfolgt. Dabei konnte bei regelmäßigen Reaktionskontrollen auch nach einer Zeit von neun Tagen hauptsächlich Edukt nachgewiesen werden. Der Vollständigkeit halber wurde die Reaktion auch noch in der Mikrowelle getestet, aber auch hier war keine Produktbildung zu beobachten. Die Methode von Dixon *et al.* war somit für unsubstituierte cyclische Doppelbindungen nicht geeignet. Diese Ergebnisse konnte später auch Meike Becker in ihrer Examensarbeit bestätigen. Sie hatte zudem noch untersucht, ob der Wassergehalt der *p*-TsOH einen störenden Einfluss auf die Reaktion hatte. Dafür hat sie Cyclooct-4-ecarbonsäuremethylester (**313**) mit CSA unter Rückflussbedingungen in Xylol umgesetzt (Abb. 130).^[373]

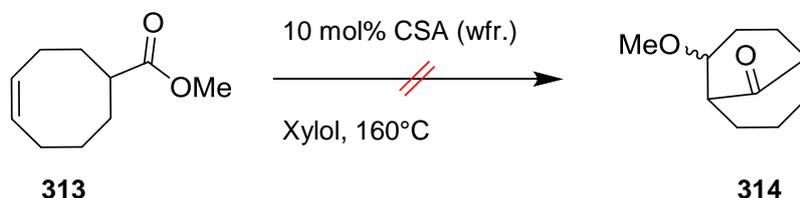


Abb. 130. Cyclisierungsversuch mit wasserfreier Säure.

Da auch diese Reaktion nicht zum gewünschten Bicyclus **314** geführt hatte, stand zweifelsfrei fest, dass die intramolekulare Acylierung ausgehend von Estern nur an höhersubstituierten und somit elektronenreicheren Doppelbindungen stattfindet.

Ausgehend von Säurechloriden

Das für die Cyclisierung benötigte Säurechlorid wurde immer frisch synthetisiert, da Säurechloride i.d.R. nicht lagerstabil sind. Zu der in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ suspendierten Säure wurde unter Schutzgasatmosphäre Oxalylchlorid zugegeben, wobei **307** langsam in Lösung ging. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht gerührt um sicherzustellen, dass die Reaktion vollständig abläuft (Abb. 131).^[218]

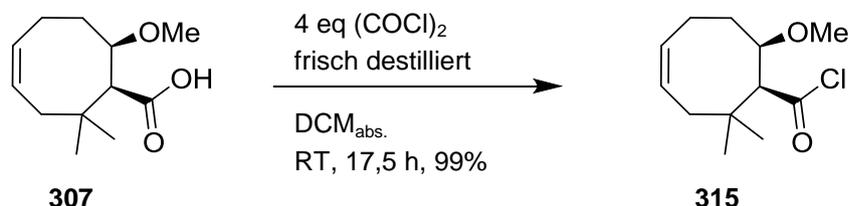


Abb. 131. Synthese des Säurechlorids **315**.

Im Gegensatz zu Erman *et al.* wurde aufgrund der geringen Substanzmenge auf eine Reinigung des Säurechlorids verzichtet. Lediglich überschüssiges Oxalylchlorid wurde entfernt, indem die Reaktionsmischung mehrmals mit CCl_4 versetzt und dieses dann zusammen mit überschüssigem $(\text{COCl})_2$ im Vakuum entfernt wurde. Das Säurechlorid **315** konnte in 99% Ausbeute erhalten werden.

Im Anschluss erfolgte die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung. Da sich die Ergebnisse von Kretschmar und Kraus in den Reaktionszeiten bedeutend widersprechen^[218,219,374] und somit die Reaktion bezüglich ihrer Dauer beim konventionellem Erhitzen im Ölbad schlecht reproduzierbar schien, sollte die Reaktion zunächst in der Mikrowelle getestet werden (Abb. 132).

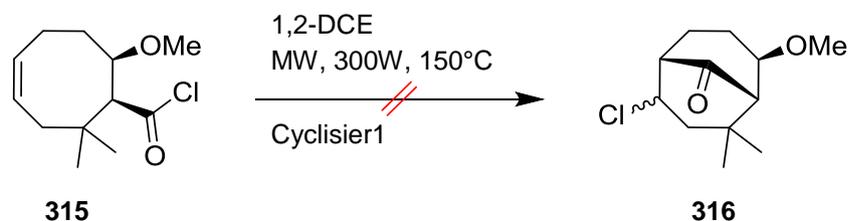


Abb. 132. Erster Cyclisierungsversuch in der Mikrowelle mit dem Programm Cyclisier1.

Es wurde das gleiche Programm wie bei den Cyclisierungsversuchen ausgehend vom Ester **306** genutzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC. Als keine Veränderung mehr zu beobachten war, wurde die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde säulenchromatographisch gereinigt, wobei keiner der isolierten Spots ein definiertes Produkt war. Anschließend wurden parallel verschiedene Methoden für die Cyclisierung getestet, die in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst sind (Tab. 9).

Tab. 9. Übersicht über die Untersuchungen zur Cyclisierung nach der ersten Mikrowellenreaktion.

	Lösungsmittel, Konzentration	Bedingungen	Zusatz	Reaktions- zeit	Ausbeute
1 ^[218–220]	0,7M CHCl ₃	Rückfluss	/	52 h	kaum Umsatz detektierbar
2	0,7M CHCl ₃	Mikrowelle Cyclisier ¹³	AlCl ₃ nach 40 Cyclen	40 + 10 Cyclen	0% Umsatz detektierbar
3 ^[218–220]	0,6M CHCl ₃	Rückfluss	0,7 mol% AlCl ₃	52 h	kaum Umsatz detektierbar
4 ^[218–220]	0,2M CCl ₄	RT	AlCl ₃	3 h	Isolierte Spots nicht charakterisierbar
5 ^[218–220]	0,2M CCl ₄	60°C	AlCl ₃	20 min	Isolierte Spots nicht charakterisierbar
6	0,3M DME	Mikrowelle Cyclisier ¹⁴	Nach 10 Cyclen BF ₃ *OEt ₂	37 Cyclen	Kein definierter Produktpot detektierbar
7 ^[375]	0,03M DCM _{abs.}	-50°C nach -30°C nach 0°C	10 mol% SnCl ₄	3 h	Isolierte Spots nicht charakterisierbar
8 ^[375]	0,2M DCM _{abs.}	-50°C nach -30°C nach 0°C	1 eq SnCl ₄	3 h	Isolierte Spots nicht charakterisierbar
9 ^[376]	1M DCM _{abs.}	0°C	EtAlCl ₂	30 min	Carbonylnachweis negativ
10 ^[218–220]	1,1M 1,2-DCE	90°C	/	30 h	¹²
11 ^[218–220]	1,2M 1,2-DCE	Rückfluss	/	21 h	48%
12 ^[218–220]	1M DCM	Rückfluss	/	2 d	61%
13 ^[218–220]	0,9M CCl ₃	Rückfluss	/	69 h	Zersetzung

¹² Das Roh-NMR zeigte durchaus ein passendes ¹³C-Spektrum.¹³ Cyclisier1, angepasste T: 100°C¹⁴ Cyclisier1, angepasste T: 84°C

Die ersten Versuche waren dabei sehr ernüchternd. Es war nicht möglich, die Ergebnisse von Kretschmar, sowie die von Kraus auf das Carbonsäurechlorid **315** zu übertragen. Im Fall der Einträge 1-3 konnte gar kein Umsatz beobachtet werden. Da auch Moon *et al.* eine intramolekulare Acylierung untersucht haben, wurde deren Zinn(IV)-chlorid katalysierte Variante auf **315** übertragen (Abb. 133).^[375]

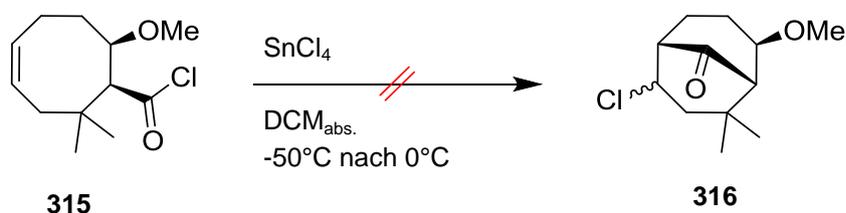


Abb. 133. Cyclisierung nach Moon *et al.*^[375]

Hier schien eine Umsetzung aufzutreten. Nach beendeter Reaktion wurde analog der Literatur aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt. Keine der isolierten Substanzen war das gewünschte Produkt, oder eine andere definierte Substanz.

Eine bei Friedel-Crafts-Acylierungen genutzte Lewis-Säure ist Ethylaluminiumdichlorid (Abb. 134). Dadurch kann die bei der Reaktion gebildete HCl abgefangen werden und es können mögliche Nebenreaktionen unterdrückt werden.^[376]

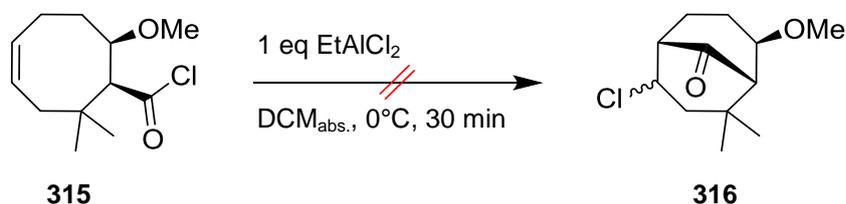


Abb. 134. Cyclisierung mit Ethylaluminiumdichlorid.

Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde analog der Literatur aufgearbeitet. Da bisher eine Reinigung nie zu charakterisierbaren Produkten führte, sollte zunächst überprüft werden, ob die Reaktionsmischung noch eine Carbonylfunktion enthielt. Hierfür wurde eine kleine Probe der aufgearbeiteten Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt, welches bei Anwesenheit von Carbonylfunktionen einen orangen voluminösen Niederschlag bildet. Da der Carbonylnachweis negativ war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Aufgrund des Problems, dass sich die transannulare Acylierung nur schwer auf die Synthese von **316** übertragen ließ, wurde parallel zu den Cyclisierungstests versucht die Arbeiten von Kretschmar und Kraus zu reproduzieren. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Reaktion von Cyclooct-4-encarbonsäurechlorid (**238**) in 1,2-DCE ohne Lewis-Säurekatalyse sieben bis neun Tage brauchte um vollständig zu **318** zu reagieren (Abb. 135).

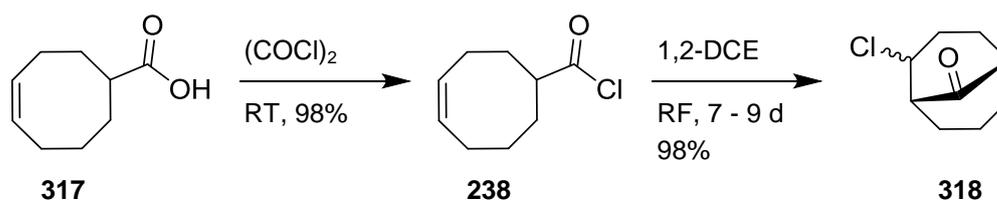


Abb. 135. Synthesesequenz von **317** zum Bicyclus **318**.

Dieses Ergebnis zeigte, dass die Reaktion keineswegs so schnell war wie zunächst gedacht. Noch dazu zeigten auch hier komplexe DCs, dass eine Reaktionsverfolgung nicht ganz trivial war.

Um sicher zu gehen, dass sich der Bicyclus **316** nicht evtl. auf Kieselgel zersetzt, wurde bei der nächsten Reaktion, die in Anlehnung an die Synthesen von Kretschmar durchgeführt wurde (Abb. 136), eine 2D-DC angefertigt.

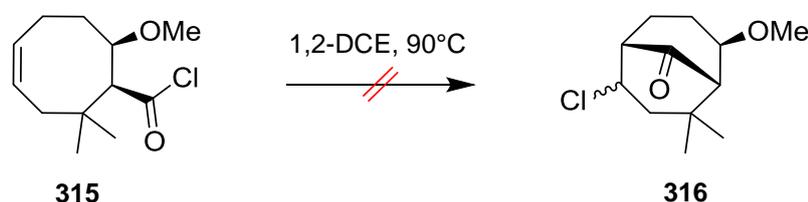


Abb. 136. Cyclisierung von **315** analog zu Kretschmar.^[218-220,377]

Alle Spots liefen dabei auf einer Diagonalen, was zunächst vermuten ließ, dass sich **316** nicht auf Kieselgel zersetzt. Da dies aber kein 100%-iger Beweis war (die Substanz könnte sich sofort beim Auftragen zersetzt haben), sollte bei der nächsten Reaktion auch ein Roh-NMR aufgenommen werden. Nach 30 h bei 90°C war die Reaktion beendet, und das NMR der Rohsubstanz zeigte im ^{13}C -NMR die für den Bicyclus charakteristischen Signale bei 213 ppm und 212 ppm, die zu den Ergebnissen der durchgeführten Cyclisierung von Cyclooct-4-encarbonsäurechlorid (**238**) zu **318** passten. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung, bei der die jeweils neu gebildeten Spots isoliert wurden, zeigte keine der aufgetrennten Fraktionen im NMR die charakteristischen Signale des gewünschten Produkts.

Da nun klar war, dass die Reaktionsmischung das Produkt enthalten hatte, sollten die Reaktionen in einem etwas größeren Maßstab, im Bereich um 1 mmol, durchgeführt werden, sodass eine Reinigung leichter wäre. Zudem wurde in Betracht gezogen, dass bei den vorhergehenden Versuchen das Produkt „an der falschen Stelle“ gesucht worden war. Bis dato wurde davon ausgegangen, dass der Bicyclus unpolarer als das Säurechlorid sein müsste. Da sich das Säurechlorid auf Kieselgel zersetzt, waren nur die neuen Spots isoliert worden. Somit sollte auch das Laufmittel für die DC weiter optimiert werden, um zu erkennen, ob sich direkt in der Nähe des Säurechlorids neue Spots bildeten. Als dafür geeignet hat sich eine Mischung aus DCM/ Et_2O 95/1 erwiesen, die bei der

Reaktion von **315** in 1,2-DCE genutzt wurde. Dabei hatte sich herausgestellt, dass das Säurechlorid **315** mit dem verdünnten Eckerts-Reagenz (vgl. Kapitel 7) intensiv blau anfärbte und sich an gleicher Stelle zwei Spots gebildet hatten, die diese intensive Blaufärbung nicht aufwiesen. Es war auch eine Vielzahl weiterer Spots erkennbar, die darauf hindeuteten, dass sich die Reaktionsmischung und/oder das Produkt doch auf Kieselgel zersetzten. Die Reaktion war nach 30 h beendet und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **316** erstmals mit 48% Gesamtausbeute isoliert werden (Abb. 137).

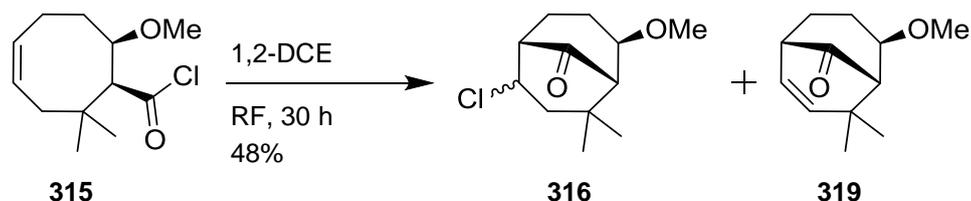


Abb. 137. Erste erfolgreiche Cyclisierung von **315**.

Es wurden zwei Fraktionen erhalten; eine Mischung des *exo*-Produkts **316** und des Eliminierungsprodukts **319** im Verhältnis 3,9/1 und eine Mischung aus *exo*- und *endo*-Produkt **316** im Verhältnis von 1/1.

Um durch mildere Reaktionsbedingungen, sprich eine geringe Reaktionstemperatur die Ausbeute zu verbessern und die Menge an Eliminierungsprodukt zu verringern, wurde die Reaktion in DCM durchgeführt (Abb. 138).

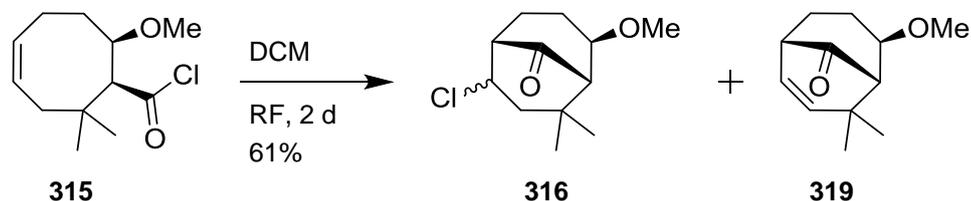


Abb. 138. Cyclisierung in DCM; Erhitzen zum Rückfluss.

Bei der geringeren Reaktionstemperatur brauchte die Reaktion zwei Tage, bis sie beendet war. Im Gegenzug konnte die Gesamtausbeute auf 61% gesteigert werden, von der das Eliminierungsprodukt nur noch 6% ausmachte. Die Ausbeute war wiederum mäßig und deutlich unter der, die nach dem Roh-NMR zu erwarten gewesen wäre. Bei der säulenchromatographischen Reinigung war zu beobachten, dass die Fraktionen teilweise Zersetzungsprodukte enthielten, die auch nur schlecht bis gar nicht abtrennbar waren. Das wurde als Bestätigung angesehen, dass sich die Substanzen nur schlecht chromatographieren lassen und sich auf Kieselgel zersetzten.

Da wie zuvor beschrieben die Reaktionsverfolgung mittels DC schwierig war, wurde noch ein Versuch durchgeführt, mit dem die tatsächliche Reaktionsdauer besser bestimmt werden sollte. Dafür wurde *deutero*-Chloroform als Solvens genutzt, sodass die Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgt werden konnte (Abb. 139).

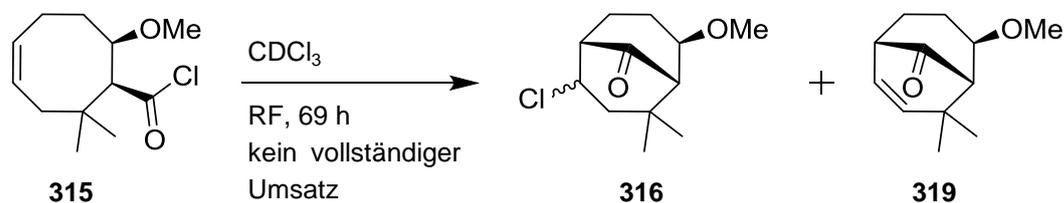


Abb. 139. Reaktion in CDCl_3 um die Reaktionszeit zu bestimmen.

In CDCl_3 gelangte die Reaktion nicht zu vollständigem Umsatz (Verfolgungsdauer: 69 h). Dies zeigte, dass die intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung stark Lösungsmittel abhängig ist, wobei sie nicht mit der Siedetemperatur des Lösungsmittels einherzugehen scheint.

Ausgehend von gemischten Anhydriden

Wie zu Beginn von Kapitel 5.1.10 angesprochen, dienen auch Anhydride als Acylierungsreagentien bei Friedel-Crafts-Reaktionen.^[352,359] Diese sind gut literaturbekannt und deutlich reaktiver als die entsprechenden Carbonsäurechloride.^[378–387] Ein zusätzlicher Vorteil bei der Verwendung der Anhydride ist, dass damit schon eine benötigte Sauerstoff-Gruppe eingeführt werden kann. Nach Verseifung und Oxidation kann ein 1,3-Diketon erhalten werden.

Zunächst sollte Cyclooct-4-encarbonsäure (**317**) mit TFAA (**320**) in das gemischte Anhydrid **321** analog der Literatur überführt werden.^[380] CDCl_3 diente als Lösungsmittel, sodass die Reaktionsverfolgung mittels NMR-Spektroskopie möglich war. Dabei konnte beobachtet werden, dass das gemischte Anhydrid **321** NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar war, sondern die Reaktion bei Raumtemperatur spontan zum Bicyclus **323** führte (Abb. 140).

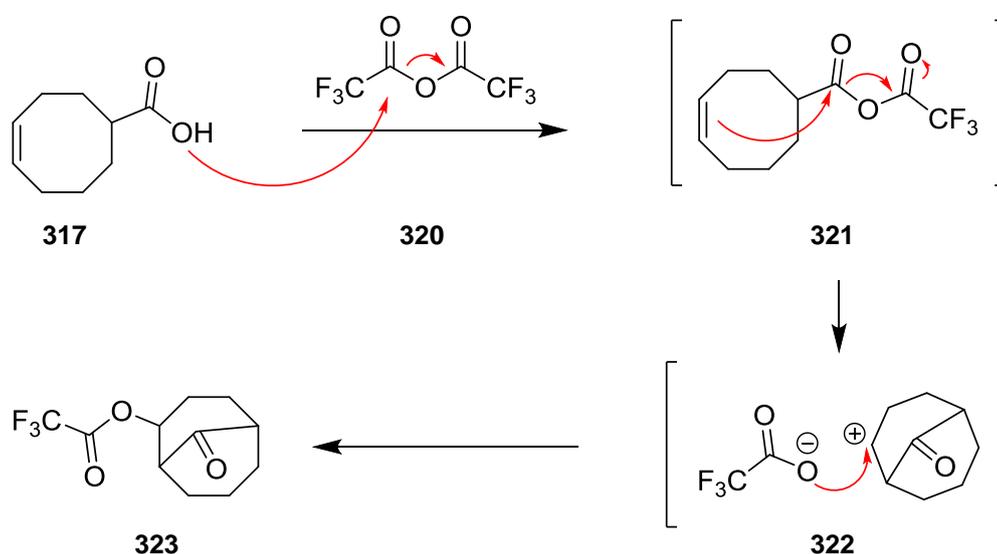


Abb. 140. Spontane transannulare Acylierung bei der Synthese des gemischten Anhydrids **321**.

Für die nächste Reaktion wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet. Erstaunlicherweise fand dabei keine Reaktion statt. Der einzige Unterschied bei den verwendeten Lösungsmitteln, der einen Einfluss haben konnte, war der Stabilisator. Das verwendete CDCl_3 ist mit Silberfolie stabilisiert, wohingegen das benutzte Chloroform einen geringen Anteil Ethanol als Stabilisator enthält.¹⁵ Dieser hat offensichtlich einen negativen Einfluss auf die Reaktion. Somit musste Ethanol mit Hilfe von Aluminiumoxid entfernt werden. Das stabilisatorfreie Chloroform konnte für eine erneute Cyclisierung genutzt werden. Auf Grund der Erfahrungen aus der Synthese des chlorierten Bicyclus **316**, wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet. Die Rohausbeute lag bei 100%

¹⁵ Je nach Hersteller kann das Chloroform auch Amylen als Stabilisator enthalten. Dieses muss mit konz. Schwefelsäure extrahiert werden, um den Stabilisator zu entfernen. Restliche Spuren von Säure werden dann abgetrennt, indem die organische Phase über Al_2O_3 bas. filtriert wird.

und wies ein ausreichend sauberes NMR-Spektrum auf, sodass der Ester **323** als Rohsubstanz für weitere Umsetzungen geeignet war.

Mit diesen Erkenntnissen sollte nun die Synthese für das gemischte Anhydrid der Methoxysäure **307** optimiert werden. Wie schon bei der RCM (vgl. Kapitel 5.1.8) konnte davon ausgegangen werden, dass der Thorpe-Ingold Effekt einen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung hat. Da die Acylierung von **317** spontan bei RT in Anwesenheit von TFAA (**320**) abgelaufen war, sollte die Reaktion mit **307** bei tieferer Temperatur erfolgen (Abb. 141).

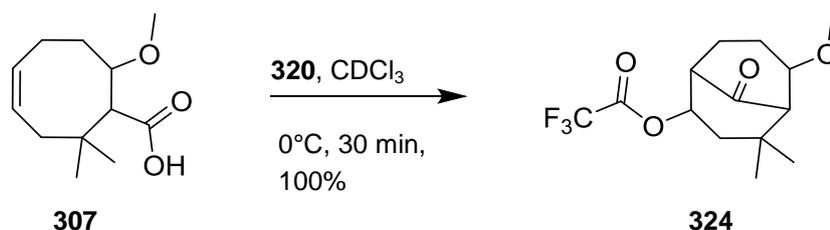


Abb. 141. Synthese des TFA-Esters **324**.

Hierfür wurde die Säure **307** zunächst in CDCl₃ suspendiert und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nachdem **320** langsam zugegeben worden war, entstand sofort eine klare Reaktionslösung. Ein Roh-NMR nach 30 Minuten zeigte, dass die Reaktion bereits beendet war. Der TFA-Ester **324** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden, wobei er ausreichend sauber war, um **324** in weiteren Reaktionen einzusetzen.

b) Verseifung der Ester 323 und 324 zu den Hydroxyketonen 325 und 326

Auch die Bedingungen für die Hydrolyse sollten zunächst an der einfacheren Verbindung **323** getestet und optimiert werden (Abb. 142).^[388]

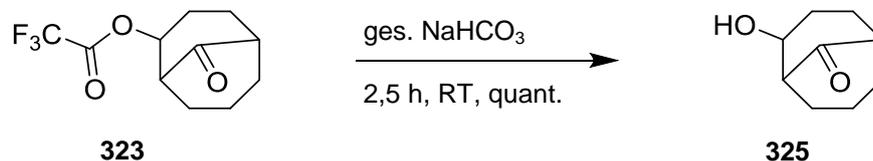


Abb. 142. Hydrolyse des TFA-Esters **323** zum Hydroxyketon **325**.

Der Ester wurde pur mit einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und zweieinhalb Stunden bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung extrahiert und getrocknet. Die Rohsubstanz war in quantitativer Ausbeute als weiße wachsartige Substanz isolierbar.

Die Bedingungen konnten direkt auf die Hydrolyse von **324** übertragen werden (Abb. 143).

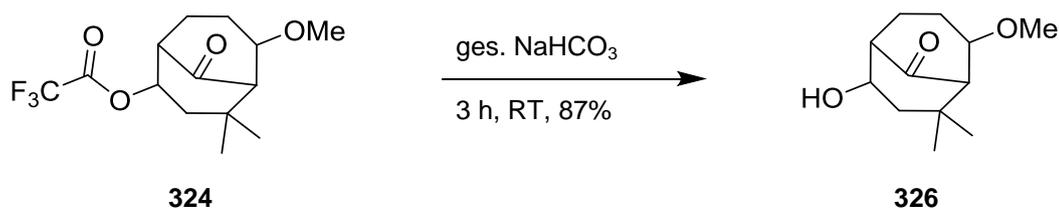


Abb. 143. Hydrolyse des TFA-Esters **324** mit ges. NaHCO₃.

Die Reaktion benötigte etwas länger bis sie beendet war. Das Hydroxyketon **326** konnte dabei in sehr guten Ausbeuten von 87% isoliert werden, wobei das Rohprodukt dem Reinprodukt entsprach. Daher wurde die abschließende Oxidationsreaktion mit der Rohsubstanz durchgeführt.

c) Dess-Martin-Oxidation der Hydroxyketone 325 und 326

Die Dess-Martin-Oxidation eignet sich dank der besonders milden Bedingungen besonders für Oxidationen von empfindlichen Substanzen. Die Reaktion wurde sowohl mit Zusatz von Base untersucht, wobei Triethylamin die entstehende Iodbenzoesäure abfangen sollte, als auch ohne Basenzusatz. Vorversuche erfolgten mit **325** (Abb. 144).^[389]

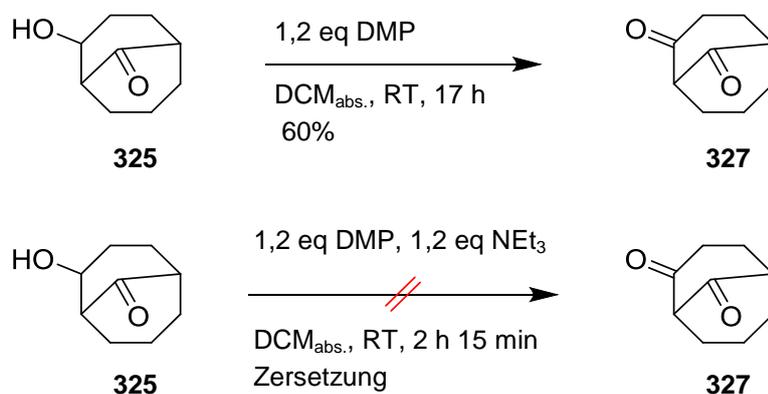


Abb. 144. Dess-Martin-Oxidationen mit und ohne Basenzusatz.

Es war bei der Reaktionsverfolgung zu erkennen, dass das Edukt **325** bei der Dess-Martin Reaktion mit Zusatz von Base deutlich schneller verschwand. Dabei bildeten sich jedoch viele Spots auf der DC, die auf eine Zersetzung hindeuteten. Im Vergleich dazu, bildeten sich bei der Dess-Martin-Oxidation ohne Basenzusatz zwei definierte Hauptspots. Auf eine Reinigung der Reaktion mit Basenzusatz wurde auf Grund der komplexen Reaktionsmischung verzichtet. Bei der Dess-Martin-Oxidation ohne Basenzusatz war das gewünschte Diketon in 60% Ausbeute erhalten worden (berechnete Ausbeute aus NMR-Analyse). Nachdem es mittels präparativer DC gereinigt wurde, war es mit 23% Ausbeute isolierbar. Es war nicht auszuschließen, dass die verringerte Ausbeute auf eine teilweise irreversible Adsorption des Produkts an die Kieselgeloberfläche, oder auch auf eine Zersetzung auf Kieselgel zurückzuführen war. Zuverlässiger war somit die aus dem NMR-Spektrum des Rohprodukts ermittelte Ausbeute.

Anschließend wurde die Dess-Martin-Oxidation mit **326** durchgeführt, wobei nur die Variante ohne Base untersucht wurde. Bei gleicher Reaktionsführung war die Reaktion bereits nach 30 Minuten beendet. Das Rohprodukt konnte mit 64% Ausbeute (berechnet nach NMR-spektroskopischer Analyse) erhalten werden. Nach einer präparativer DC konnten davon nur noch 32% isoliert werden (Abb. 145).

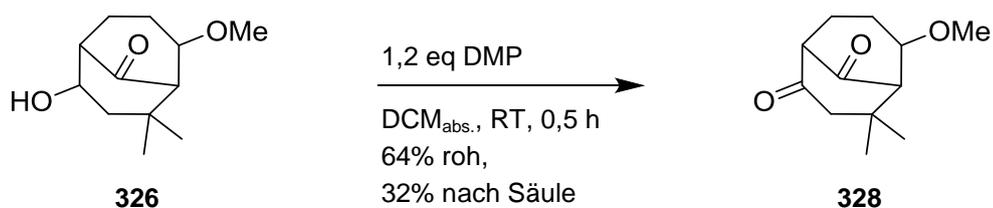


Abb. 145. Dess-Martin-Oxidation des Hydroxyketons **326** zum 1,3-Diketon **328**.

Trotz der mäßigen Ausbeuten für die Diketone **327** und **328**, jeweils nach Reinigungsschritten über die präperative Dünnschichtchromatographie, konnte in den Kapiteln 5.1.5 bis 5.1.10 eindrucksvoll gezeigt werden, dass in nur sieben Stufen eine Modellverbindung von PPAPs erhalten werden kann. Die deutlich schlechteren Ausbeuten, nachdem die Reaktionsmischung jeweils dünnschichtchromatographisch gereinigt worden war, kann auf eine teilweise Zersetzung auf Kieselgel zurückgeführt werden. Zudem konnte nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alles **327** und **328** wieder von der DC-Platte zurückgewonnen werden konnte.

5.2. Naturstoff – Nemoroson

Die ausgereifte Synthesestrategie für die Modellverbindung **328** soll nun auf die (formale) Synthese des racemischen Naturstoffs übertragen werden. Im Synthesepan (vgl. Kapitel 4.2) ist erkennbar, dass für Nemoroson (**2**) nur geringe Veränderungen im Vergleich zur Synthese der Modellverbindung vorgenommen werden müssen. Zwei wichtige Punkte sind dabei:

- der zusätzliche Prenylrest an C7
- die um eine Position verschobene Doppelbindung

Zur Verdeutlichung der Unterschiede sind die Positionen rot markiert (Abb. 146).

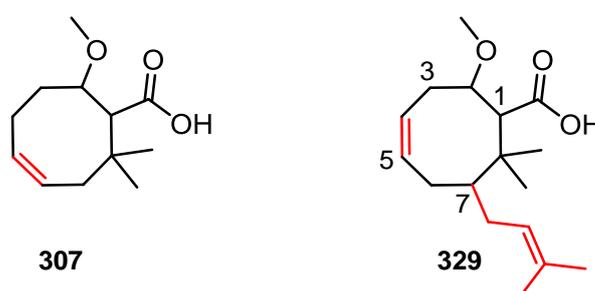


Abb. 146. Wichtigste strukturelle Unterschiede von Zwischenstufen der Modellverbindung und des Naturstoffs.

Um den zusätzlich benötigten Prenylrest an C7 zu realisieren, muss dieser sehr früh in der Syntheseroute eingeführt werden. Wie schon in Kapitel 4.1, Abb. 76 dargestellt, wird der Ester **247** mit einem endständigen Allyl- und Prenylrest benötigt. Da dies Schwierigkeiten bei der stereoselektiven Einführung der Reste mit sich bringen würde, sollte ein zweifach allylierter Ester aufgebaut werden. Zahlreiche Literaturstellen, die am Ende ihrer Syntheseroute von PPAPs allylische Seitengruppen in einer Kreuzmetathese in Prenylgruppen überführen stützen diesen Entschluss.^[109,127,131,139,141,152,154,155,169] Nachstehend ist die retrosynthetische Zerlegung des benötigten Bausteins **330** dargestellt (Abb. 147).

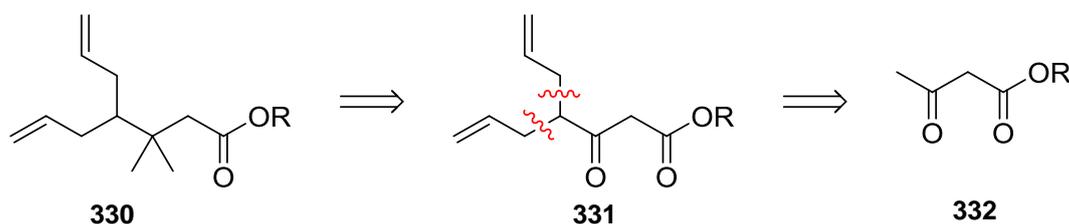


Abb. 147. Retrosynthetische Betrachtung.

Die geminale Dimethylgruppe kann aus einer Ketogruppe erzeugt werden, damit die 4-Position ausreichend acid für eine zweifache Allylierung ist. Nach retrosynthetischer Abspaltung der Allylreste kommt man so zum β -Ketoester **332**, der sowohl als Methyl-, als auch als Ethylester zu kaufen ist.

5.2.1. Synthese des 4-Allylhept-6-ensäureesters **337**

Um ausgehend von Acetessigsäureethylester (**333**) an der Methylgruppe zu allylieren, muss mit zwei Äquivalenten Base ein Weiler-Dianion **335** erzeugt werden.^[390] Die acideste Stelle ist zwischen Ester- und Ketofunktion und wird so zuerst deprotoniert. Hier ist das gebildete Anion sowohl über das Keton als auch über den Ester mesomeriestabilisiert. Die deprotonierte Methyl-Gruppe ist nur über das benachbarte Keton mesomeriestabilisiert. Aufgrund der deutlich höheren Stabilisierung der negativen Ladung an C2, ist diese Position deutlich weniger nucleophil als C4, sodass der Angriff nur noch in endständiger Position erfolgen kann (vgl. Abb. 148).

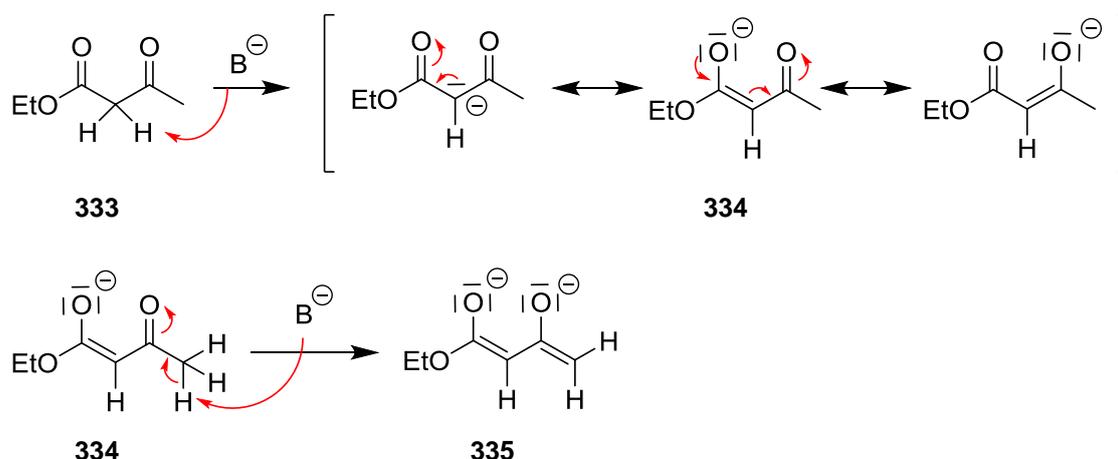


Abb. 148. Mesomere Grenzformeln der einfach deprotonierten Spezies **334** und Darstellung des Weiler-Dianions **335**.

Zuerst sollten beide Allylierungen in einem Schritt durchgeführt werden.^[391,392] Hierfür wurde die Reaktion sowohl mit Zusatz von HMPA als auch von DMPU untersucht (Abb. 149, Tab. 10).

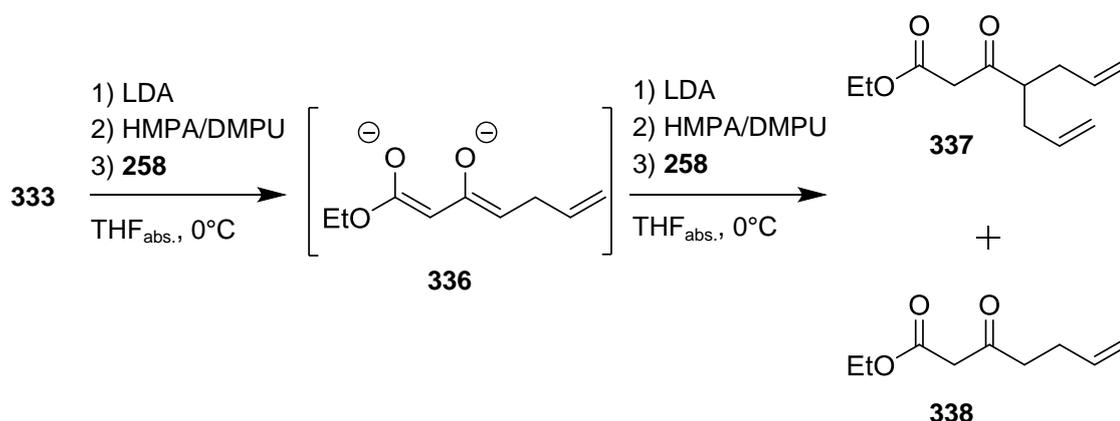
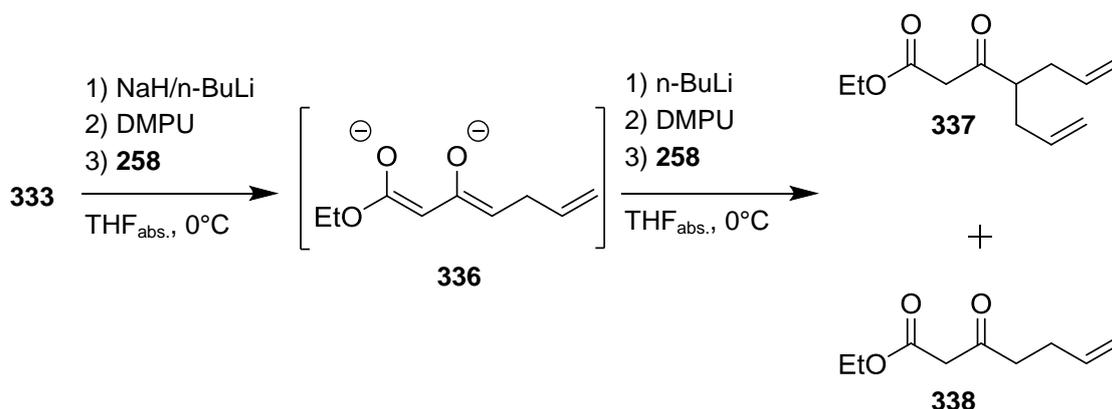


Abb. 149. Zweifachallylierung von **333** in einem Schritt.

Tab. 10. Optimierung der Zweifachallylierung in einer Stufe.

	eq LDA	eq Zusatz	eq 258	Zeit	Umsatz	Ausbeute
1	2 eq 1 eq	2 eq HMPA 2 eq HMPA	1 eq 1 eq	45 min 80 min	78%	46% 337 28% 338
2	2 eq 1 eq	2 eq DMPU 2 eq DMPU	1 eq 1 eq	45 min 80 min	89%	56% 337 10% 338
3	2 eq 1 eq ¹⁶	2 eq DMPU 2 eq DMPU	1 eq 1 eq	30 min 95 min	68%	26% 337 47% 338

Der Acetessigester **333** wurde im Eisbad mit zwei Äquivalenten LDA deprotoniert. Anschließend wurde HMPA zugesetzt, das die Reaktivität des Enolats erhöht. Als Allylierungsreagenz wurde ein Äquivalent Allylbromid (**258**) eingesetzt. Die Reaktionsmischung rührte zehn Minuten damit sich die einfach allylierte Zwischenstufe **336** bilden konnte, bevor erneut ein Äquivalent LDA und zwei Äquivalente HMPA zugegeben wurden. Danach wurde erneut ein Äquivalent **258** zugegeben und das Eisbad entfernt. Da die Ausbeute deutlich unter der Literaturausbeute blieb, wurde im nächsten Versuch analog der Literatur DMPU statt HMPA verwendet (Eintrag 2 Tab. 10). Hier war der diallylierte Acetessigester **337** in 56% Ausbeute isolierbar. Bei einem weiteren Versuch, sollten gleich beide benötigten LDA-Lösungen hergestellt und die zweite im Eisbad zwischengelagert werden (Eintrag 3 Tab. 10). Hierbei ging die Ausbeute weiter deutlich zurück. Um zu überprüfen, ob die schlechten Ausbeuten durch die Base bedingt waren, wurde in Anlehnung an Grossman *et al.* versucht mit einer Kombination aus NaH und *n*-BuLi zu deprotonieren (Abb. 150).^[133]

Abb. 150. "Eintopf-Synthese" von **337** mit alternativer Basenkombination.

¹⁶ Die zweite LDA-Lösung wurde direkt zu Beginn hergestellt und im Eisbad weiter aufbewahrt.

Bei diesem Versuch konnte man **337** mit lediglich 6% Ausbeute (brsm) bei 60% Umsatz isolieren. Da die Ausbeuten in keinem der untersuchten Fälle besonders hoch waren, wurden die nächsten Allylierungsreaktionen in zwei Stufen durchgeführt.

Es wurde sowohl die Deprotonierung mit LDA, als auch die Kombination von NaH und *n*-BuLi getestet. Zudem wurde versucht die erste Allylierung ohne Zusatz von DMPU durchzuführen (Abb. 151).^[393]

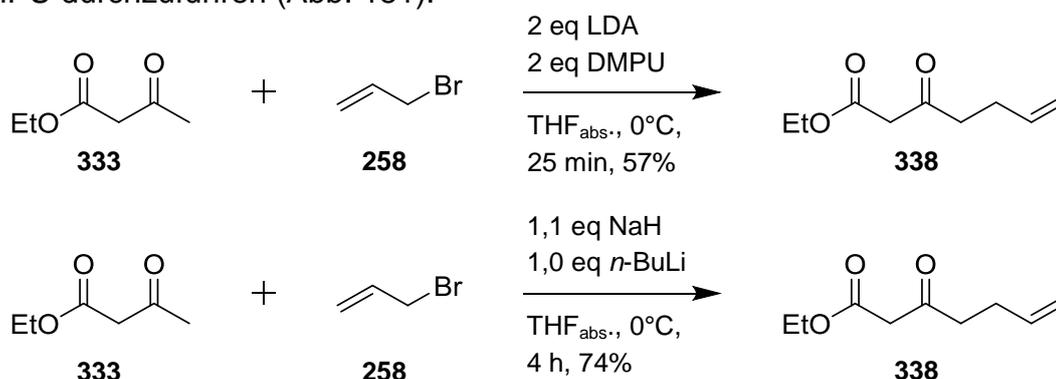


Abb. 151. Vergleichende Monoallylierung zu **338**.

Erfolgte die Deprotonierung mit LDA und Zusatz von DMPU konnte bei der Reaktionsverfolgung nach 25 Minuten keine Veränderung mehr festgestellt werden. Nach destillativer Reinigung des Rohprodukts stellte sich heraus, dass die Reaktion mit einem Umsatz von 89% und 57% Ausbeute (brsm) ablief. Wurde hingegen mit NaH und *n*-BuLi ohne Zusatz von DMPU deprotoniert, benötigte die Reaktion zwar länger, kam dafür aber zu vollständigem Umsatz und liefert eine Ausbeute von 74% nach destillativer Reinigung.

Ausgehend von der optimierten Ausbeute für die Monoallylierung, konnte nun die zweite Allylierung untersucht werden. Wegen der guten Erfahrungen mit der Kombination aus NaH und *n*-BuLi, wurde die Kombination dieser Basen beibehalten um **338** zu deprotonieren. Variiert wurde zum einen die Menge an DMPU und die Geschwindigkeit, mit der die Reaktionsmischung auftauen konnte. Mit einem Äquivalent DMPU und wenn die Reaktion im Eisbad auftaute, war bei einem Umsatz von 81% der diallylierten Acetessigester **337** mit 64% Ausbeute (brsm) nach säulenchromatographischer Reinigung isolierbar. Die Reaktion benötigte knapp zwei Stunden. Wurden der Reaktionsmischung zwei Äquivalente DMPU zugesetzt und das Eisbad direkt nach der Zugabe von Allylbromid (**258**) entfernt, erreichte die Reaktion nach 20 Minuten 84% Umsatz. Das gewünschte Produkt **337** konnte mit 54% Ausbeute (brsm) isoliert werden. Somit ist es für die Reaktion nicht förderlich, wenn sie zu schnell eine Temperatur um RT erreicht. Konsequenter Weise wurde die Reaktion wieder mit zwei Äquivalenten DMPU durchgeführt, wobei die Reaktion wieder im Eisbad auftaute. Mit dieser Methode

konnte nach einer Stunde das beste Ergebnis mit einem Umsatz von 85% und 71% Ausbeute (brsm) erzielt werden (Abb. 152).

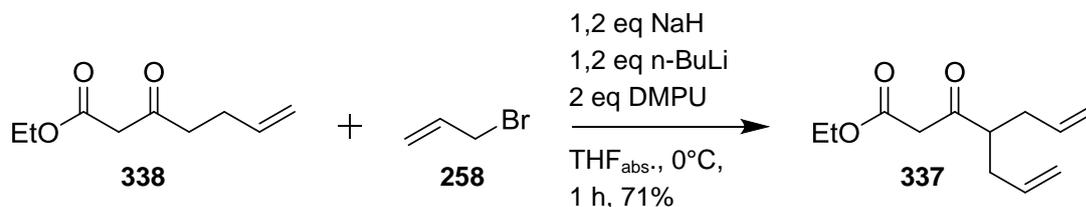


Abb. 152. Zweite Allylierung mit optimierten Reaktionsbedingungen.

Auffällig war, dass die Reaktion nie zu 100% ablief. Die zweite Allylierung ist durch den erhöhten Raumbedarf des Moleküls gegenüber der ersten Allylierung deutlich erschwert. Daher wäre eine mögliche Erklärung, dass das Allylbromid (**258**) nicht mehr ausreichend elektrophil ist. So könnte es sein, dass das entsprechende Allyliodid wieder zu 100% Umsatz führt. Auf Grund der Instabilität der entsprechenden Iodverbindung, wurde das aber nicht weiter untersucht. Die Versuche zur zweistufigen Synthese von **337** konnten zeigen, dass die erste Allylierung sehr gut läuft und das Problem die zweite Allylierung ist. Die Gesamtausbeute über die zwei Stufen ist vergleichbar, mit der Ausbeute der „Eintopf-Variante“. Somit lag auch bei den Versuchen, den diallylierten Acetessigester **337** in einer Stufe zu synthetisieren, das Problem immer beim zweiten Angriff des Allylbromids (**258**) an das bereits einfach allylierte Zwischenprodukt **336**.

5.2.2. Umwandlung der Ketofunktion in eine gem. Dimethylgruppe

Eine Ketofunktion lässt sich unter anderem mit Dimethyldichlorotitanat in einem Schritt in eine geminale Dimethylgruppe überführen.^[394–397] Vorarbeiten von Sebastian Frey im Rahmen seiner Vertiefungsarbeit zeigten, dass eine direkte zweifache Methylierung von β -Ketoestern im 8-Ring nicht möglich ist.^[398] Da auch für acyclische β -Ketoester keine Literaturstellen bekannt sind, die eine Umsetzung mit TiMe_2Cl_2 beschrieben, sollte eine Variante untersucht werden, die über einen α,β -ungesättigten Ester zur geminalen Dimethylgruppe führt.^[391,399] Besonders wichtig für diesen dreistufigen Syntheseabschnitt war dabei der Artikel von Yamamoto *et al.*, die herausgefunden hatten, dass eine Cuprat-Addition an Systeme, die unter sonstigen Umständen keine 1,4-Addition durchlaufen, mit TMSCl in DCM als Solvens doch stattfinden können (Abb. 153).^[399]

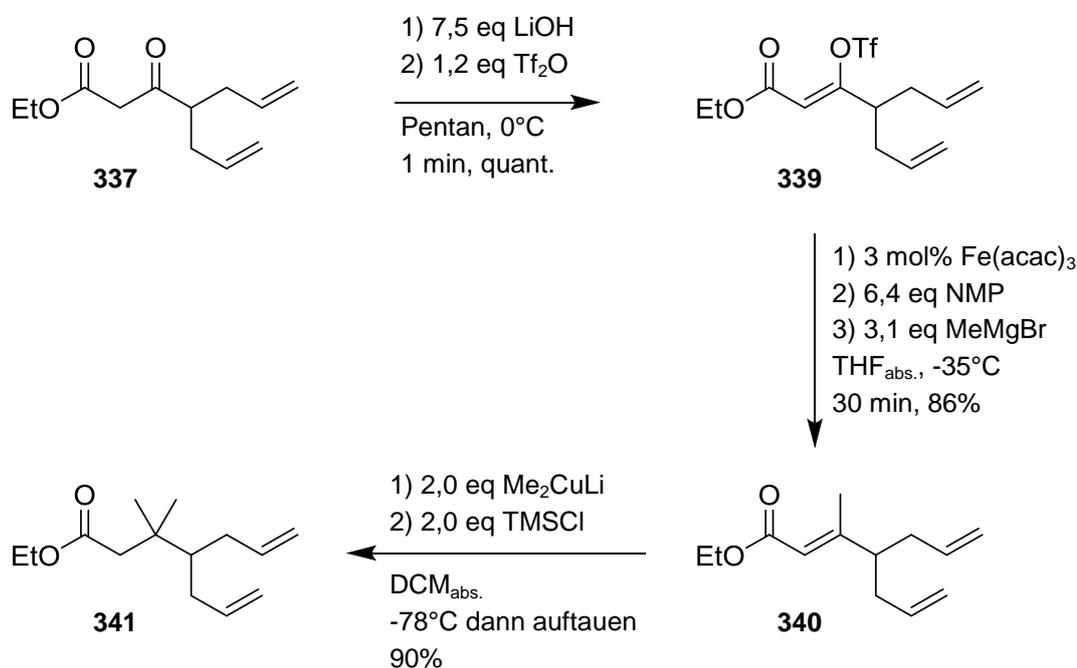


Abb. 153. Dreistufige Synthesesequenz für die Umwandlung der Ketofunktion in eine geminale Dimethylgruppe.

Zuerst wurde der β -Ketoester **337** im Eisbad mit einer ges. LiOH-Lösung deprotoniert. Dazu wurde langsam das Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft, wobei die Temperatur der Reaktion 5°C nicht überschreiten sollte. Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass die Reaktion nach beendeter Zugabe schon vollständig abgelaufen war. Das Produkt **339** konnte als Reinsubstanz in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Als nächstes schloss sich eine Kochi-Fürstner-Reaktion an.^[400–402] Hierfür wurde das Triflat **339** bei -35°C in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ zu $\text{Fe}(\text{acac})_3$ gegeben. Der Lösung wurde NMP als Cosolvens zugesetzt und anschließend wurde langsam eine MeMgBr -Lösung zugetropft. Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass die Reaktion nach 30 Minuten beendet war. Nach säulenchromatographischer Reinigung war **340** in 86% Ausbeute isolierbar.

Auf die Synthese von **340** folgte die Michael-Addition. Hierfür musste zuerst das Dimethylolithiumcuprat in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ hergestellt werden. Da 1,4-Additionen bei sterisch anspruchsvollen α,β -ungesättigten Monoestern in Et_2O oft nur schlecht oder gar nicht ablaufen, musste das Lösungsmittel anschließend gewechselt werden.^[399] Für die Michael-Addition wurde das getrocknete Dimethylolithiumcuprat in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöst und die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt. Dazu wurde TMSCl und anschließend **340** gegeben. Danach durfte die Reaktionsmischung langsam auftauen. Bei der Reaktionsverfolgung mittels DC war zu erkennen, dass die Polarität von Edukt und Produkt identisch ist. **340** färbte mit dem verdünnten Eckerts-Reagenz (vgl. Kapitel 7) intensiv lila an, wohingegen der Ester **341** mit der geminalen Dimethylgruppe pink anfärbte. Daher konnte das Ende der Reaktion, trotz gleicher Polarität der Substanzen sehr gut detektiert werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung war **341** in 90% Ausbeute isolierbar. Bei mehreren Ansätzen zeigte sich, dass es wichtig ist, dass die MeLi -Lösung mit der das Cuprat hergestellt wird, frisch ist. War die Lösung schon älter, setzte die Reaktion nicht mehr vollständig um, oder es setzte gar keine Reaktion ein. Dabei kam dann auch wieder die gleiche Polarität von Edukt **340** und Produkt **341** zu tragen. Nur wenn die Reaktion zu 100% umsetzte konnte **341** sauber isoliert werden.

5.2.3. Aldolreaktion und Schützung

Für die Aldolreaktion wird ein β,γ -ungesättigter Aldehyd benötigt. In Kapitel 5.1.2 wurden ausführlich die Probleme diskutiert, die bei der Synthese von 3-Butenal (**246**) auftraten. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass 3-Hexenal (**343**) ein praktikabler Ersatz wäre. Der C6-Aldehyd ist nicht so leicht flüchtig wie 3-Butenal (**246**) und die Reaktionsmischung könnte bei Bedarf destillativ gereinigt, oder zumindest das Solvens im leichten Vakuum entfernt werden.^[403,404]

a) Synthese von 3-Hexenal (**343**)

Sowohl TEMPO^[235,403] als auch Dess-Martin Periodinan (DMP)^[404–406] eignen sich für die schonende Oxidation von 3-Hexen-1-ol (**342**) zum entsprechenden Aldehyd **343**. Im Gegensatz zur Dess-Martin-Oxidation, die in reinem DCM abläuft, haben Hanefeld und Orru *et al.* gefunden, dass die TEMPO-Oxidation in einer Mischung aus Pentan und DCM (9/2) unter sehr milden Bedingungen stattfindet.^[235] So könnte der Anteil an DCM möglichst gering gehalten werden, sollte sich herausstellen, dass das Lösungsmittel nur schlecht entfernt werden kann. Als erstes wurde die Oxidation mit TEMPO untersucht (Abb. 154).

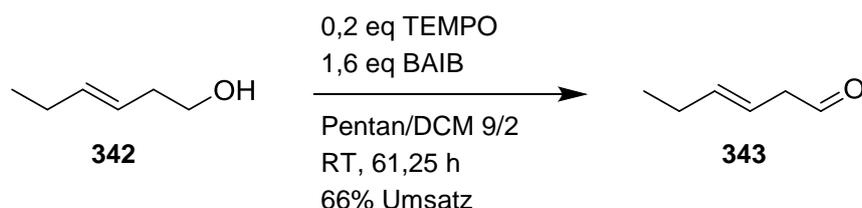


Abb. 154. Oxidation von 3-Hexen-1-ol (**342**) zu 3-Hexenal (**343**).

Der Alkohol wurde in der Pentan/DCM Mischung gelöst und anschließend wurden TEMPO und BAIB zugegeben. Die Reaktionsmischung rührte bei RT und die Reaktion wurde mit Hilfe von DC verfolgt. Brückner *et al.* quenchten die Reaktionsmischung nach 3,5 h.^[403] Es war aber zu beobachten, dass die Reaktion keineswegs nach 3,5 h beendet war. Daher wurde über das Wochenende weiter bei RT gerührt. Nach 61,25 h war die Reaktion immer noch nicht beendet. Um den Umsatz zu bestimmen, wurde das Solvens entfernt und ein Roh-NMR aufgenommen. Aus den Signalen war ein Verhältnis von **342** zu **343** von 1 zu 2 ersichtlich, sodass daraus ein Umsatz von 66% abgeleitet wurde (Abb. 154). Eine Ausbeute wurde bei diesem Versuch nicht bestimmt, da diese auf Grund der vielen Probennahmen nicht repräsentativ ist. Parallel dazu erfolgte ein Versuch die Reaktion in reinem Pentan durchzuführen (Abb. 155).

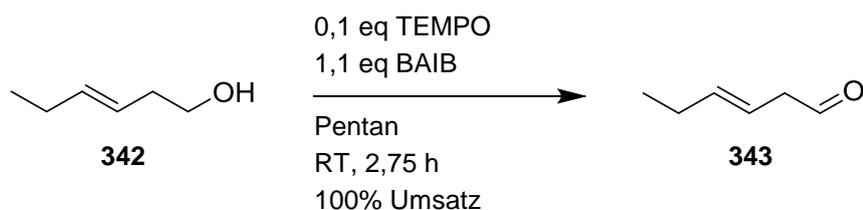


Abb. 155. Oxidation in reinem Pentan zu **343**.

Nach 2,75 h war die Reaktion beendet und das Lösungsmittel wurde im Stickstoff-Strom entfernt. Auch das Roh-NMR zeigte keinen Alkohol mehr. Um zu testen ob das Rohprodukt lagerstabil war, wurde es für 2 Tage unter Schutzgas-Atmosphäre im Gefrierschrank gelagert. Danach konnte auf der DC u.a. ein neuer, UV-aktiver Spot beobachtet werden, der auf das Isomerisierungsprodukt hindeutete. Die Reaktionsmischung sollte daher, um sicher auszuschließen, dass der Aldehyd **343** zum α,β -ungesättigten Aldehyd isomerisiert, doch aufgearbeitet werden. Da die Reaktion in reinem Pentan nicht nur vollständig ablief, sondern auch deutlich schneller war als in der beschriebenen Pentan/DCM-Mischung, wurde die Synthese in reinem Pentan beibehalten. Dabei sollte als nächstes die Ausbeute der Reaktion bestimmt werden, da die Vorversuche nur zur Bestimmung der Reaktionszeit und des Umsatzes dienten. Zudem sollte überprüft werden, ob die Reaktion so überhaupt praktikabel war.

Die nächste Reaktion wurde, wie in Abb. 155 gezeigt, durchgeführt. Da die Reaktion im Vorversuch zu 100% ablief, sollte nachdem die Reaktion beendet war, analog zu Brückner *et al.*^[403] mit einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lösung und einem pH7-Puffer aufgearbeitet werden, um die Ausbeute der Reaktion zu bestimmen. Nachdem die Reaktionslösung mit Pentan extrahiert und getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel im Stickstoff-Strom entfernt. Das Produkt **343** konnte nur mit 30% Ausbeute isoliert werden. Dafür boten sich zwei Erklärungsansätze an. 3-Hexenal (**343**) als geruchsintensiver Aldehyd wird einen sehr hohen Dampfdruck besitzen, sodass beim Entfernen des Solvens auch ein Teil des Produkts verloren gegangen sein kann. Zum anderen ist es möglich, dass der Aldehyd **343** so gut wasserlöslich ist, dass er nicht vollständig rückextrahiert werden konnte. Der nächste Ansatz sollte daher in einem größeren Maßstab durchgeführt und das Lösungsmittel destillativ entfernt werden. Hier zeigte sich die Reaktion als wenig reproduzierbar in ihrer Reaktionszeit. Nach 2,75 h war **342** noch deutlich erkennbar. Da sich nach 5,5 h nichts verändert hatte wurde noch etwas TEMPO zugegeben. Da sich auch nach weiteren 1,5 Stunden kein Unterschied zu der vorherigen DC erkennen ließ, sollte die Reaktion einfach weiter lafengelassen werden. Um über das Wochenende nicht das Risiko einzugehen, dass die Doppelbindung isomerisiert, wurde die Reaktionslösung unter Schutzgasatmosphäre im Kühlschrank gelagert. Die

Reaktionskontrolle nach insgesamt 71 h zeigte dann vollständigen Umsatz. Das Produkt konnte nach destillativer Reinigung mit 54% Ausbeute isoliert werden.

Bei weiteren Synthesen von 3-Hexenal (**343**) traten immer wieder Probleme in Bezug auf die Reproduzierbarkeit der Reaktionszeiten auf. Diese schwankten zwischen 2,75 h für kleine Ansätze und 71 h bei größeren Ansätzen. Dabei schien die Reaktionszeit direkt von der Ansatzgröße abhängig. Auch die Ausbeuten variierten zwischen 30% und 87%. Die beste Ausbeute konnte bei der Reaktion im 3 mmol-Maßstab erhalten werden. Bei größeren Ansätzen ging die Ausbeute wieder zurück. Ein Versuch, die Reaktionsmischung säulenchromatographisch zu reinigen um letzte Reste an TEMPO zu entfernen, ohne den empfindlichen Aldehyd **343** destillieren zu müssen, führte dazu, dass die Doppelbindung isomerisierte (ausschließlich UV-aktive Fraktionen erhalten). Dies zeigt, dass die Synthese und Reinigung von β,γ -ungesättigten Aldehyden trotz vieler Literaturstellen zu diesem Thema, immer wieder neue Herausforderungen birgt.

b) Aldolreaktion

Die Aldolreaktion von **341** mit **343** wurde analog zu der in Kapitel 5.1.6 untersuchten und optimierten Reaktion durchgeführt. Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC, wobei auch hier, wie bereits bei Kapitel 5.1.6 beschrieben, die gleiche Schwierigkeit auftrat, den Endpunkt genau zu bestimmen.

Der Ester **341** wurde bei -78°C mit einer frisch bereiteten LDA-Lösung deprotoniert. Wegen des sterischen Anspruchs von **341** erfolgte die Deprotonierung in einem Zeitraum von 80 bis 90 Minuten. Danach wurde der Aldehyd **343** zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei -78°C gerührt (Abb. 156).

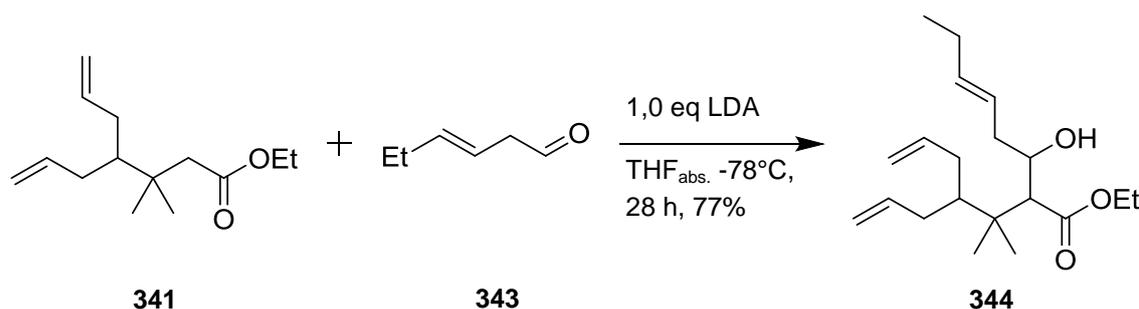


Abb. 156. Aldolreaktion mit **341** und 3-Hexenal (**343**).

Der β -Hydroxyester **344** war nach säulenchromatographischer Reinigung in 77% Gesamtausbeute (brsm) isolierbar, wobei die Reaktion einen Umsatz von 71% erreicht hatte. Die Diastereomere konnten auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden (*syn/anti* 4/1).

c) Schützung der Hydroxyfunktion

Um die Hydroxyfunktion von **344** zu schützen, konnte auf die zuvor gemachten Erfahrungen zurückgegriffen werden (vgl. Kapitel 5.1.7).

Um zu testen, wie gut sich die Reaktion auf **344** übertragen ließ, wurde zunächst ein Testansatz durchgeführt (Abb. 157).

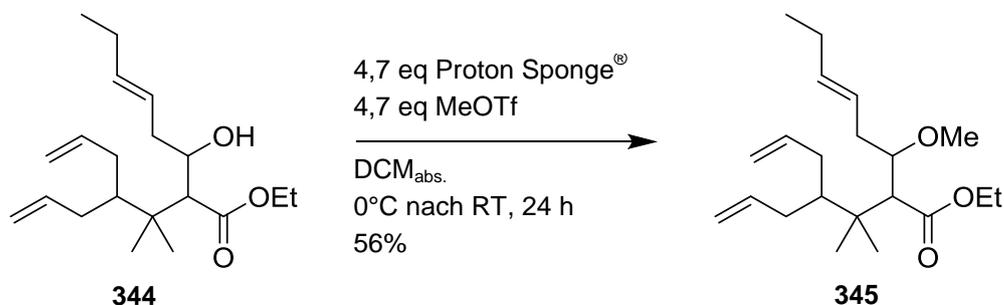


Abb. 157. Schützung von **344** mit Protonenschwamm und Methyltriflat.

Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung konnte der Methoxyester **345** in 56% Ausbeute isoliert werden. Da statt der benötigten 5,0 eq Methyltriflat nur 4,7 eq benutzt wurden, wurde die Ausbeute mit dem passenden Ergebnis aus Tab. 8 (Kapitel 5.1.7) verglichen. Da die erhaltene Ausbeute zur Ausbeute der Schützung von **292** mit 4,7 eq Methyltriflat passte, konnte davon ausgegangen werden, dass die optimierten Bedingungen für die Synthese von **293** hier sehr gut übertragbar wären.

Die nächste Reaktion, bei der 5 eq Protonenschwamm und Methyltriflat genutzt wurden, lieferte den geschützten Ester **345** in 75% Ausbeute. Dass die Ausbeute aus Kapitel 5.1.7 nicht ganz erreicht werden konnte, lässt sich mit dem etwas erhöhten Raumbedarf der endständigen Ethylgruppe der Aldehydkomponente und des sterisch etwas größeren Esters (Ethylester statt Methylester) erklären. Da nicht davon auszugehen war, dass die Ausbeute verbessert werden könnte, indem mehr Äquivalente Protonenschwamm und/oder Methyltriflat verwendet würden, wurde die Reaktion an dieser Stelle nicht weiter optimiert. Zudem war auszuschließen, dass eine der zuvor in Kapitel 5.1.7 untersuchten Alternativen zu besseren Ergebnissen führen würde, da sich dafür die Edukte strukturell zu ähnlich waren.

5.2.4. Ringschlussmetathese

a) RCM ausgehend von **345**

Um die RCM mit **345** durchzuführen wurde analog zu der in Kapitel 5.1.8 diskutierten Methode vorgegangen. Der β -Methoxyester **345** wurde zu Grubbs II-Katalysator **296** und Ph_3PO gegeben, die zuvor in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöst worden waren (Abb. 158).

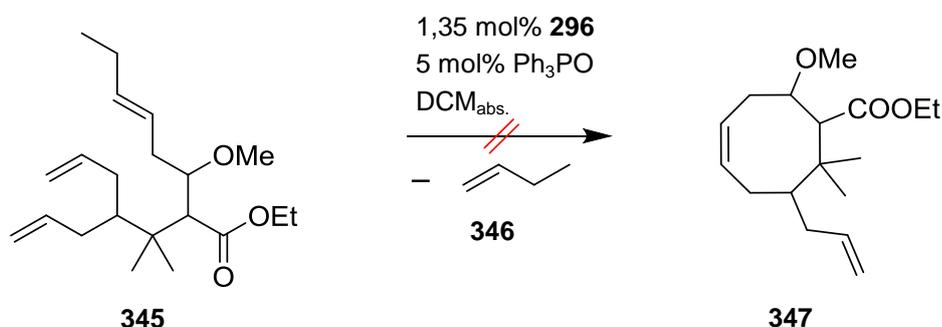


Abb. 158. Ringschlussmetathese mit **345**.

Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass die Reaktion nach 15 Minuten beendet war. Dabei war deutlich zu erkennen, dass sich zwei Produkte mit deutlich unterschiedlichem R_f -Wert gebildet hatten. Nach säulenchromatographischer Reinigung und NMR-Analyse stellte sich heraus, dass die RCM nur zu zwei 5-Ringen führte, von denen **348** durch Kreuzmetathese mit Ethen entstanden war (Abb. 159).

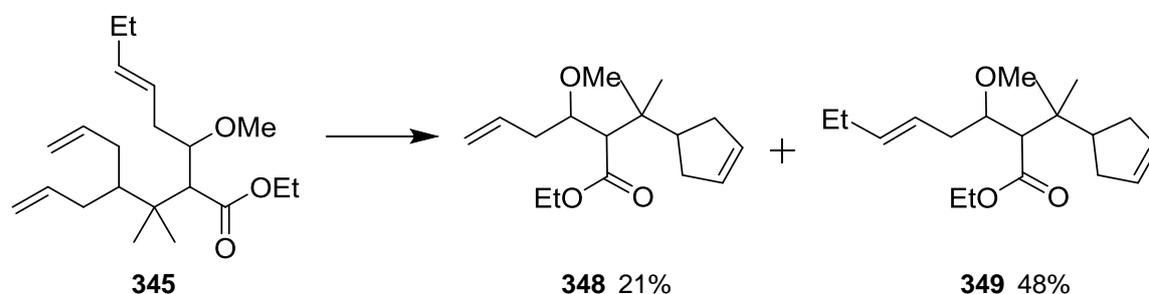


Abb. 159. **349** als Hauptprodukt der RCM ausgehend von **345**.

Das Hauptprodukt der RCM ist dabei der 5-Ring **349**. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Ethen deutlich leichter flüchtig ist als Buten (**346**), welches für die Kreuzmetathese, die zu **348** führt, abgespalten werden musste. Obwohl bei einem ersten Versuch nur zwei 5-Ringe erhalten werden konnten, wurde davon ausgegangen, dass der Thorpe-Ingold-Effekt stark genug wäre, damit der 8-Ring **347** gebildet würde. Der Einfluss des Thorpe-Ingold-Effekts könnte eventuell unterstützt werden, indem auf Triphenylphosphinoxid verzichtet würde. Es wäre durchaus vorstellbar, dass **296** an den Sauerstoff der Methoxygruppe koordinieren kann, und so räumlich näher zur Doppelbindung des Hexenyl-Rests gebracht werden könnte, um die RCM zu **347** zu ermöglichen. Um die Koordination zusätzlich zu verbessern, sollte kurz bei RT gerührt werden, bevor die

Reaktion zum Rückfluss erhitzt wurde. Die Reaktion weiter zu untersuchen, wurde durch zahlreiche Artikel unterstützt, die RCM-Reaktionen unter Abspaltung von Buten (**346**) beschreiben.^[303,312,407,408] Zudem gibt es Literaturreferenzen, die die erfolgreiche Synthese von 8-Ringen beschreiben, bei denen die Bildung in Konkurrenz zu einer RCM zum 5-Ring steht. Bei letzteren ist jedoch auffällig, dass immer heterocyclische 8-Ringe ausgebildet werden, wohingegen es sich beim konkurrierenden 5-Ring um einen Carbocyclus handeln würde.^[319,391,409–421]

Um fehlendes Ph_3PO auszugleichen, wurde die Katalysatormenge auf 10 mol% erhöht (Abb. 160).^[414]

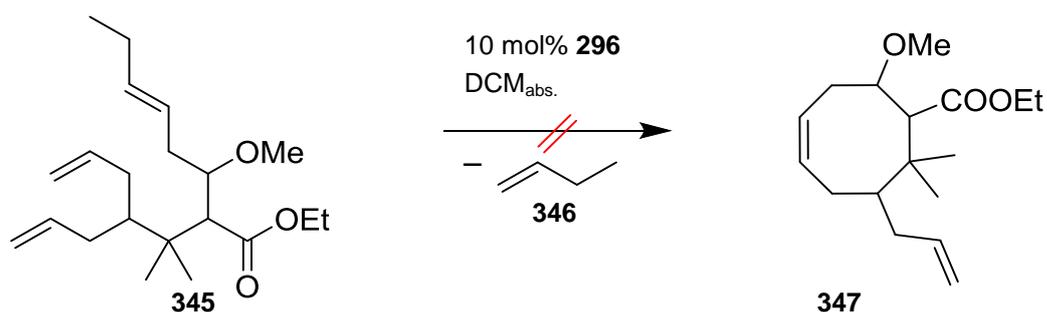


Abb. 160. RCM ohne Zusatz eines Additivs.

Hier konnte schon bei der Reaktionsverfolgung beobachtet werden, dass sich der 5-Ring bildete. Ein Roh-NMR zeigte dann, dass ausschließlich **348** und **349** im Verhältnis 1/2 (identisch zum ersten Versuch) vorlagen. Die Abspaltung von Buten (**346**) im Vergleich zu Ethen scheint dabei stark benachteiligt, sodass diese nicht durch den Thorpe-Ingold Effekt kompensiert werden konnte. 3-Hexenal (**343**) stellt somit keine Alternative zu 3-Butenal (**246**) dar.

b) Synthese von 3-Butenal (**246**)

Wird der Hexenyl-Rest in **345** durch einen Butenylrest ersetzt, wäre es möglich, dass der Thorpe-Ingold Effekt die RCM zum 8-Ring, vor der Bildung des 5-Rings begünstigt.

In Kapitel 5.1.2 wurden eingehend die Synthesemöglichkeiten für 3-Butenal (**246**) diskutiert. Die einzige Möglichkeit, **246** verlässlich herzustellen, war der Weg über das Diol **261** mit anschließender Diolsplaltung in DCM. DCM ist in der Regel ungeeignet für Reaktionen mit starken Basen wie LDA, da dieses nach der Deprotonierung unter Abspaltung von HCl zum Carben reagiert. In unserem Institut konnte aber von Sarah Thies in ihrer Dissertation gezeigt werden, dass LiHMDS durchaus mit DCM kompatibel ist.^[422] Somit sollte versucht werden **246** analog der Literatur über eine Diolsplaltung in DCM herzustellen.^[236–240] Die Reaktion wurde sowohl mit Zusatz einer Pufferlösung als auch ohne den Zusatz eines Puffers untersucht (Abb. 161).^[237,238]

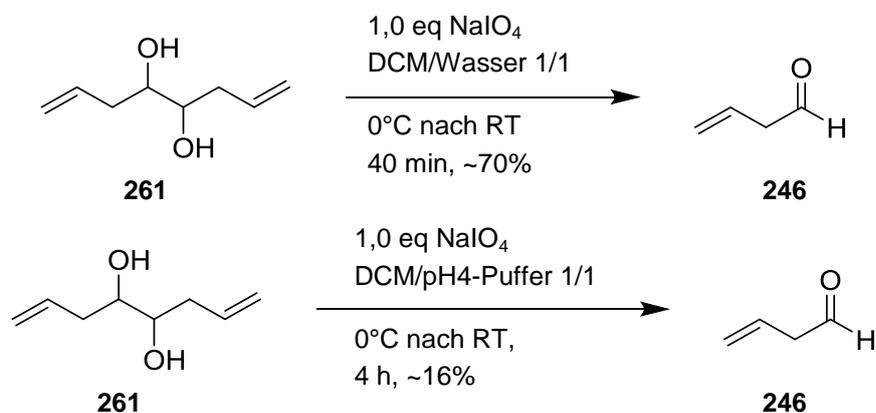


Abb. 161. Vergleichende Synthese von 3-Butenal (**246**) mit und ohne Phosphatpuffer.

Für beide Reaktionen wurde **261** im Eisbad in der entsprechenden Lösungsmittelmischung gelöst. Zu beiden Lösungen wurde genau ein Äquivalent NaIO_4 portionsweise zugegeben und die Reaktionen wurden mittels DC verfolgt. Bereits nach zehn Minuten ist bei der Reaktion in DCM/Wasser ein deutlicher Umsatz erkennbar, wohingegen die Reaktion mit Phosphatpuffer nur langsam einsetzt. Die Reaktion ohne pH4-Puffer war nach 40 Minuten beendet. Das Roh-NMR der erhaltenen Lösung nach der Aufarbeitung zeigte, dass 3-Butenal (**246**) mit ~70% Ausbeute erhalten wurde, ohne dass eine Isomerisierung zu Crotonaldehyd (**149**) stattgefunden hatte. Die Reaktionsmischung in DCM/ NaH_2PO_4 -Puffer benötigte noch eine Stunde länger als in der Literatur angegeben und zeigte bereits eine komplexe Mischung auf der DC. Das Roh-NMR zeigte, dass sowohl Crotonaldehyd (**149**) als auch 3-Butenal (**246**) im Verhältnis von 1,4 zu 1 entstanden waren. Die Reaktion in einer DCM/Wasser Mischung hat sich somit als optimal herausgestellt. Durch noch langsamere Zugabe des Periodats konnte die Rohausbeute (NMR-spektroskopisch bestimmt) auf über 90% erhöht werden. Dabei wurde **246** als Lösung in DCM isoliert.

c) Aldolreaktion mit 3-Butenal (246) und Schützung der Hydroxyfunktion

Da die Ausbeute von **246** schlecht bestimmbar war, wurde in der folgenden Aldolreaktion immer mit mindestens 2 eq des Aldehyds **246** gearbeitet. Dieser wurde direkt vor der Aldolreaktion synthetisiert und bis zu der Zugabe als Lösung in DCM, über ausgeheiztem Molsieb gelagert. Um zu untersuchen, ob DCM als Solvens für die Aldehydkomponente mit LDA kompatibel ist und ob die Doppelbindung von 3-Butenal (**246**) unter den basischen Bedingungen stabil ist, wurde die Reaktion als erstes mit Propionsäuremethylester durchgeführt (Abb. 162).

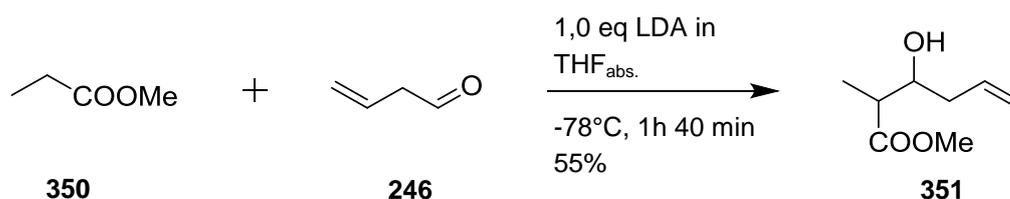


Abb. 162. Aldolreaktion mit **350** und **246**.

Der Ester **350** wurde mit frisch hergestellter LDA-Lösung in THF bei -78°C deprotoniert. Nach 30 Minuten wurde die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM zugegeben. Die Reaktion war mittels GC gut verfolgbar. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **351** mit 55% nicht optimierter Ausbeute erhalten. Wichtig war, dass kein Produkt nachweisbar war, bei dem die Doppelbindung isomerisierte. Daraus konnte gefolgert werden, dass die Doppelbindung in 3-Butenal (**246**) unter diesen Bedingungen stabil ist. Zudem konnten keine Produkte isoliert werden, die auf eine Addition von Carbenen rückschließen ließen. Somit war auch DCM mit den Bedingungen für eine Aldolreaktion kompatibel.

Aufbauend auf den Ergebnissen, wurde die Aldolreaktion auf den Ester **341** übertragen (Abb. 163).

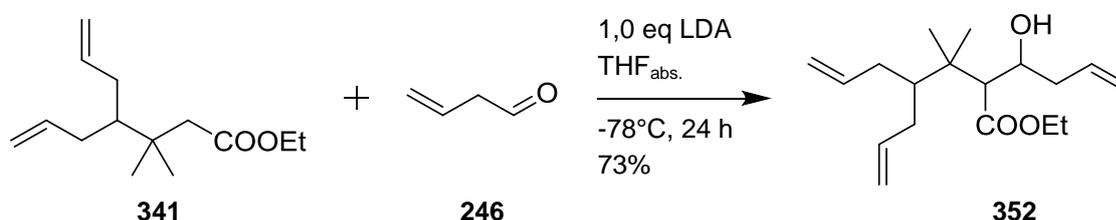


Abb. 163. Aldolreaktion des diallylierten Ethylesters **341** mit 3-Butenal (**246**).

Der Ester **341** wurde zur frisch bereiteten LDA-Lösung in THF_{abs.} gegeben und 90 Minuten deprotonieren gelassen. Anschließend wurde 3-Butenal (**246**) als Lösung in DCM zugegeben und die Reaktion mittels DC verfolgt. Wie bei vorhergehenden Aldolreaktionen gestaltete sich auch hier die Reaktionsverfolgung wegen der konkurrierenden Retroaldolreaktion bei der Probenahme schwierig, sodass die Reaktion erst nach 24 h gequencht wurde. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung war das gewünschte Produkt in 73% Ausbeute (brsm) isolierbar. Das Diastereomerenverhältnis von *syn* zu *anti* lag bei 4/1. Die Reaktion erfolgte nur mit 55% Umsatz. Die konkurrierende Retroaldolreaktion bei der Aufarbeitung lief somit, ausgehend von **246** als Aldehydkomponente, leichter ab, sodass auf möglichst gute Durchmischung und sehr schnelle Zugabe der Ammoniumchlorid-Lösung geachtet werden musste.¹⁷

Die Schützung des Hydroxyesters **352** konnte analog zu der vorher optimierten Schützung durchgeführt werden (Abb. 164).

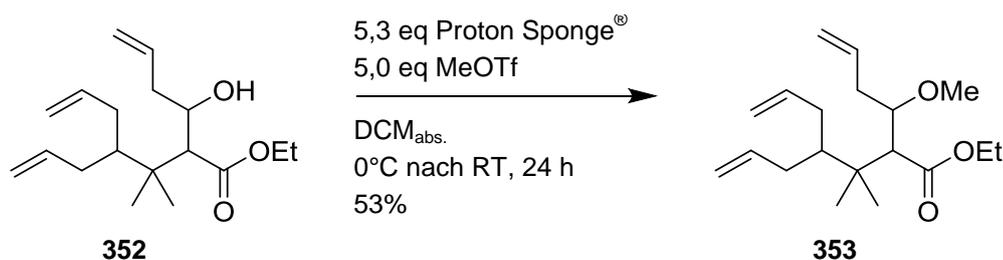


Abb. 164. Schützung des β -Hydroxyesters **352** mit Methyltriflat.

Der Methoxy-geschützte Ester **353** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Gesamtausbeute von 53% isoliert. Die Diastereomere ließen sich auf dieser Stufe trennen, sodass die nachfolgende RCM ausschließlich mit dem *syn*-Diastereomer von **353** durchgeführt wurde.¹⁸

¹⁷ Aufgrund nachfolgender Ergebnisse wurde die Reaktion nicht weiter optimiert. Die hier erhaltene Menge war für die Untersuchungen zur RCM ausreichend.

¹⁸ Die Entscheidung nur das *syn*-Diastereomer weiter umzusetzen basiert auf den zuvor erhaltenen Ergebnisse aus Kapitel 5.1.8 c) während der Synthese der Modellverbindung.

d) RCM ausgehend von 4-Allyl-2-(1-methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (353)

Die RCM ausgehend von **353** wurde ohne Zusatz von Triphenylphosphinoxid als Additiv durchgeführt. So sollte ein möglicher Vorteil beibehalten werden, der durch Koordination des Katalysator **296** an die Methoxygruppe in **353** erreicht werden könnte. Befindet sich **296** in räumlicher Nähe zur endständigen Doppelbindung im Butenylrest, könnte es die Bildung des 8-Rings **347** begünstigen. Nach beendeter Reaktion wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es stellte sich heraus, dass das gebildete Produkt nicht **347** sondern **348** war, welches mit 50% Ausbeute erhalten wurde (Abb. 165).

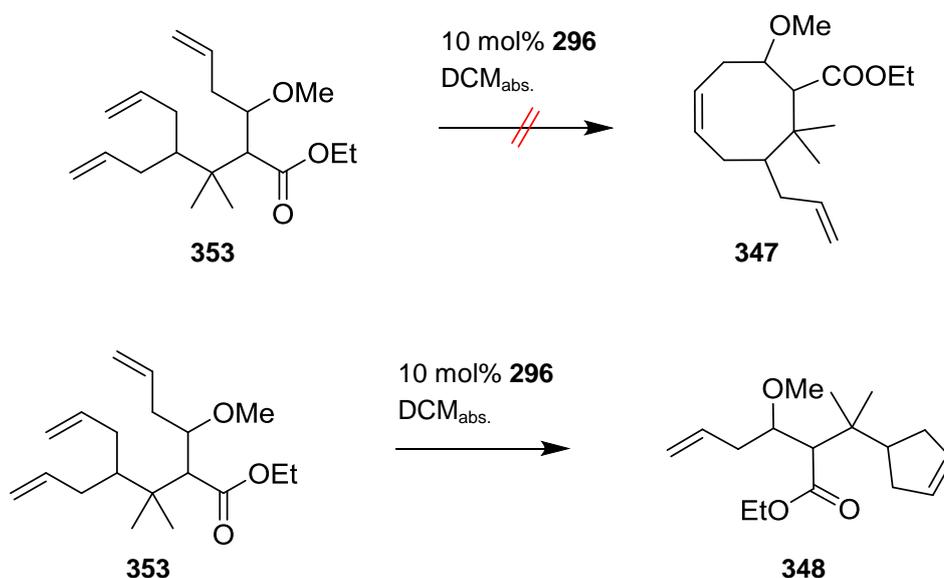


Abb. 165. RCM führt zum 5-Ring **348** statt zu **347**.

Aus diesem Ergebnis musste geschlossen werden, dass eine RCM zu carbocyclischen 8-Ringen in Konkurrenz zur Ausbildung eines Pentacyclus nicht stattfindet; zumindest solange für die Ausbildung des 5-Rings Ethen abgespalten wird. Ein Ausweg wäre die Synthese eines in 4-Position verschieden substituierten Esters, sodass bei der RCM zum 5-Ring Propen, oder Isobuten freigesetzt werden müsste. Würde gleichzeitig der Butenylrest beibehalten werden, so müsste die Abspaltung von Ethen bevorzugt ablaufen und die RCM zum 8-Ring würde erfolgen.

5.2.5. Systematische Untersuchungen zur RCM

Da es bislang keine Studien zur Reaktionsgeschwindigkeit von Ringschlussmetathesen in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad der reagierenden Doppelbindungen gibt, mussten systematische Untersuchungen zur RCM durchgeführt werden. So sollte das geeignete Substitutionsmuster für den Esterbaustein ermittelt werden. Daher mussten zunächst verschieden substituierte Acetessigester-Derivate **354** bis **357** synthetisiert werden (Abb. 166).

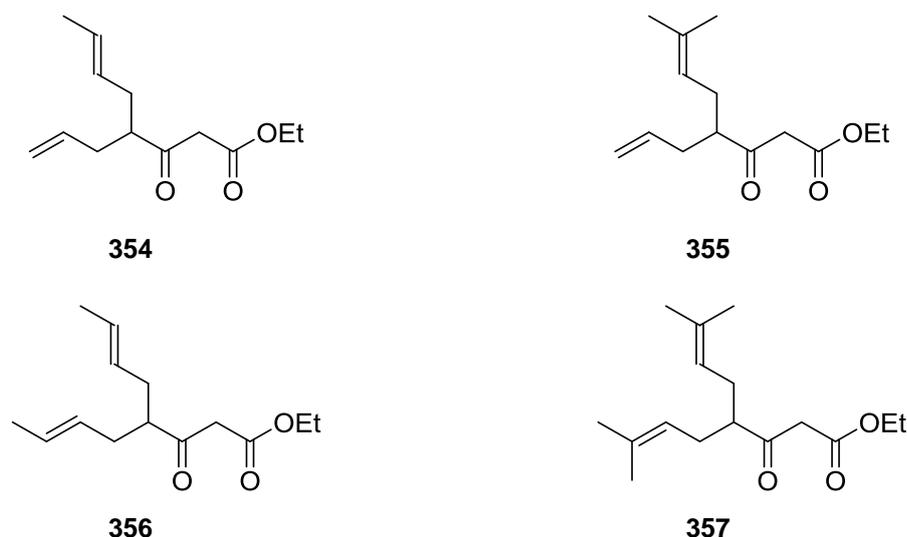


Abb. 166. Verschieden substituierte Acetessigesterderivate für systematische Untersuchungen zur Reaktionsgeschwindigkeit der RCM.

a) Synthese der unterschiedlich substituierten Acetessigester-Derivate

Ausgehend von Allylacetessigester **338** konnten die Ester **354** und **355** hergestellt werden. Dafür wurde **338** mit LDA deprotoniert und mit DMPU versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe des entsprechenden Halogenalkens (Abb. 167).

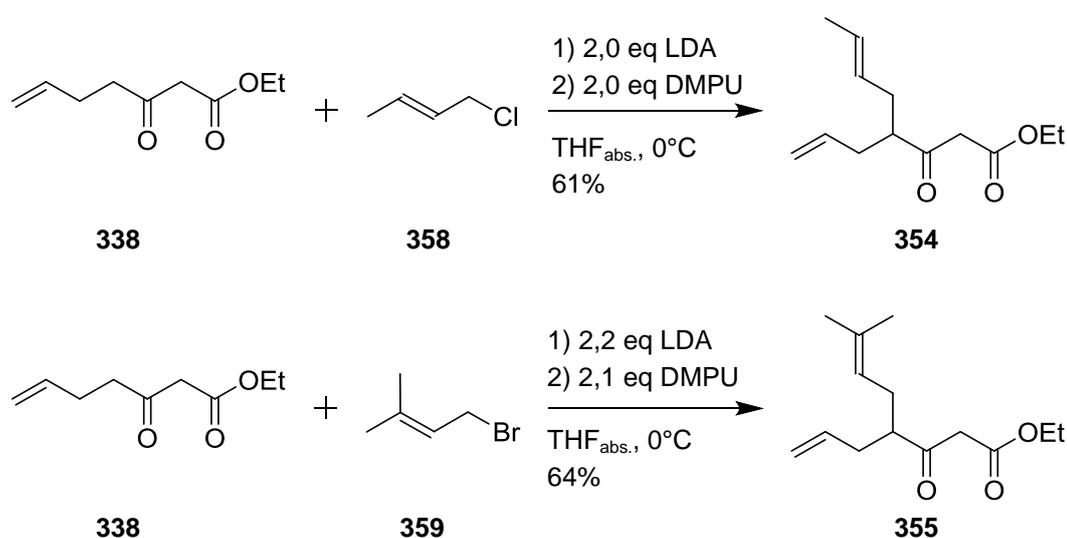


Abb. 167. Synthese von **354** und **355** ausgehend von monoallyliertem Acetessigester **338**.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die entsprechenden Acetessigester-Derivate mit guten Ausbeuten erhalten werden.

Da die Ester nur in kleinen Mengen benötigt wurden, wurde die Synthese der zweifach crotylierten/prenylierten Ester in einer „Eintopf“-Reaktion ausgehend von Acetessigsäureethylester (**333**) durchgeführt (Abb. 168).

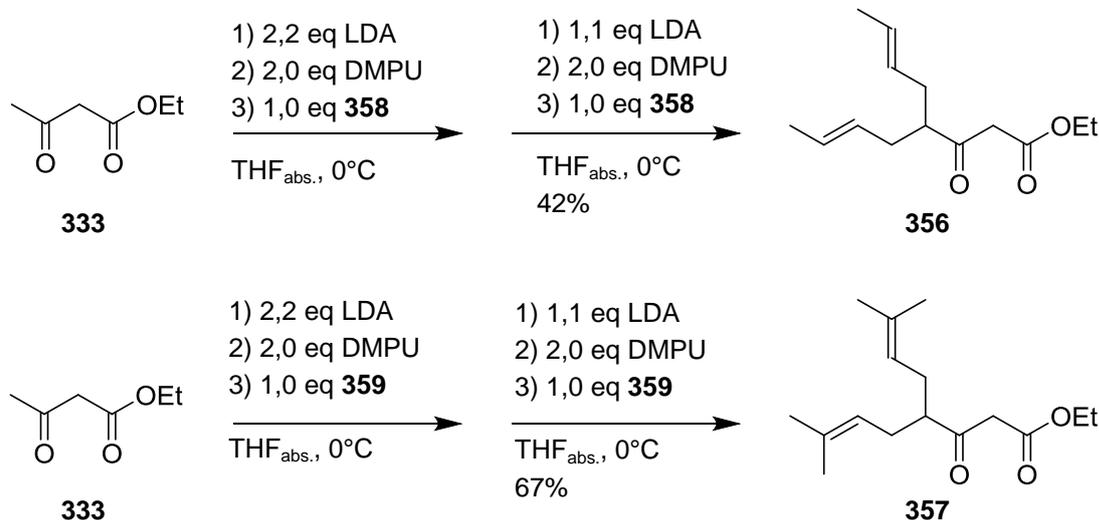


Abb. 168. Synthese zweifach crotylierten bzw. prenylierten Acetessigesters.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Ausgangsverbindungen **356** und **357** in zufriedenstellender bzw. guter Ausbeute erhalten werden. Auf eine Optimierung wurde vorerst verzichtet, da diese zunächst lediglich als Modellverbindungen dienten.

b) Ringschlussmetathese der verschieden substituierten β -Ketoester

Die Metathesen wurden alle in Hinblick auf die Reaktionszeit von **360** zu **361** mit Zusatz von Ph_3PO als Additiv untersucht, da damit deutlich geringe Katalysatormengen benötigt werden. Als Solvens wurde Diethylether gewählt (Abb. 169).



Abb. 169. Allgemeine Reaktionsgleichung für die RCM von **360**.

Die Reaktionskontrolle erfolgte engmaschig im 10 Minuten Rhythmus. In nachfolgender Tabelle sind alle Reaktionszeiten mit Ausbeuten übersichtlich zusammengefasst (Tab. 11).

Tab. 11. Überblick über Reaktionszeiten und Ausbeuten.

	Edukt	Reaktionszeit	Ausbeute
1	337	30 min	81%
2	354	30 min	79%
3	355	2 h 35 min	65%
4	356	30 min	71%
5	357	>96h	nicht bestimmt

Es wird ersichtlich, dass die Reaktionszeiten für den Diallylester **337**, sowie für den Allylcrotylester **354** und den Dicrotylester **356** identisch sind. Somit macht es keinen Unterschied, ob die Doppelbindung eine zusätzliche Methylgruppe aufweist oder nicht. Einzig die Ausbeute bei der Umsetzung von **356** ging etwas zurück. Ist eine der Doppelbindungen für die RCM zweifach methyliert, sodass ein quartäres Zentrum vorliegt, steigt die Reaktionszeit auf das Fünffache an. Auch die Ausbeute ging weiter zurück. Der zweifach prenylierte Acetessigester **357** ging kaum noch eine Reaktion ein.

Da sich die Reaktionszeiten zwischen Diallylacetessigester **337** und einfach bzw. zweifach crotyliertem Acetessigester **354/356** nicht unterschieden, waren diese für das hier diskutierte Problem ungeeignet. Bei **355** und **357** als Ausgangsmaterial für die Aldolreaktion bestand hingegen die Chance, dass der 8-Ring **347** bevorzugt gebildet würde.

5.2.6. Synthese von mono- und diprenyliertem β -Methoxyester

Die RCM sollte sowohl ausgehend von 3-Oxo-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (**355**), als auch von 4,4-Diprenylacetessigsäureethylester (**357**) untersucht werden. Der Übersichtlichkeit wegen, werden die Syntheserouten bis zur RCM nacheinander vorgestellt.

a) Synthese des monoprenylierten Startmaterials

Das Kapitel 5.2.5 a) zeigte bereits die Synthese von **355**. Die folgenden Schritte zur geminalen Dimethylgruppe konnten von den optimierten Synthesen für das entsprechende diallylierte Produkt **341** übernommen werden (Abb. 170). Das Triflat **362** konnte in annähernd quantitativer Ausbeute nach einer Reaktionszeit von 20 Minuten erhalten werden. Die längere Reaktionsdauer ist durch den größeren sterischen Anspruch der Prenylgruppe im Vergleich zu den Allylresten in **337** erklärbar. Die Kochi-Fürstner-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **363** lief mit nahezu identischer Ausbeute wie die Umsetzung zu **340** ab. Die daran anschließende 1,4-Addition von Methylmagnesiumbromid an **363** lief mit etwas schlechterer Ausbeute ab, als im Vergleich zu der analogen Reaktion ausgehend von **340** (Abb. 170).

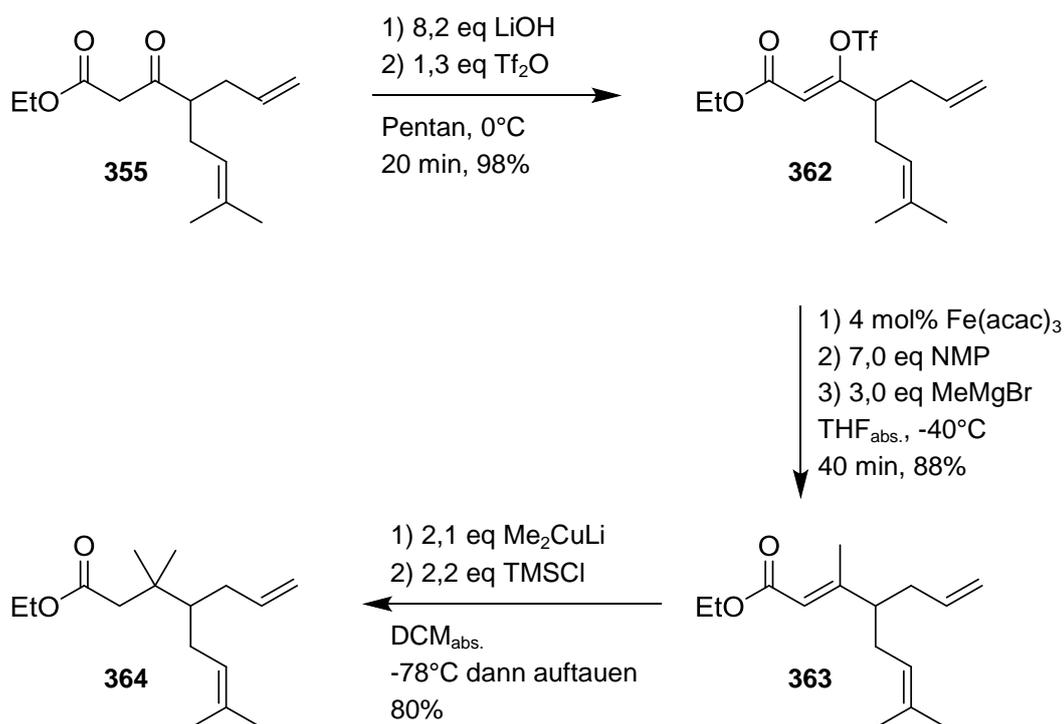


Abb. 170. Synthesesequenz zum geminal dimethylierten Prenylallylester **364**.

364 konnte anschließend mit 3-Butenal (**246**) in einer Aldolreaktion umgesetzt und danach mit Methyltriflat und Protonenschwamm geschützt werden (Abb. 171).

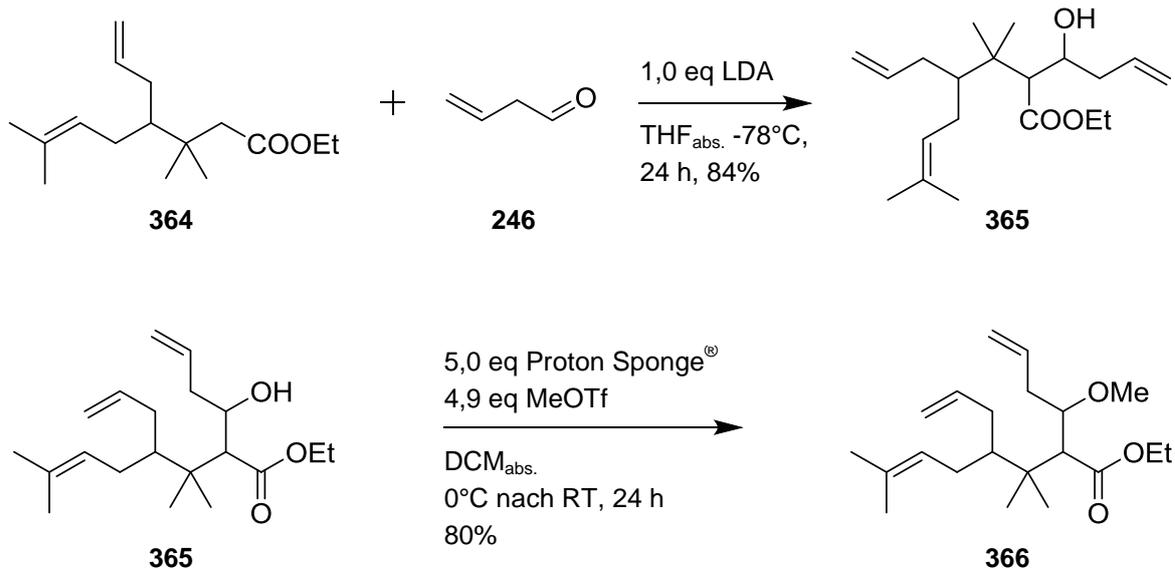


Abb. 171. Synthese des methylgeschützten Esters **366**.

Dank der in Kapitel 5.2.4 c) gemachten Erfahrung, dass beim Quenchen der Aldolreaktion auf eine besonders gute Durchmischung geachtet werden muss, konnten hier Ausbeute und Umsatz stark gesteigert werden. Der Umsatz lag bei 82% und die Ausbeute bei 84% (brsm, 4 Diastereomere; Verhältnis *syn/anti* aus Aldolreaktion 4/1). Auch bei der anschließenden Schützung konnte eine sehr gute Gesamtausbeute von 80% erreicht werden. Die Diastereomere, die aus der Aldolreaktion hervorgingen, konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Die Diastereomere, die sich aus den unterschiedlichen Substituenten an C4 ergeben, konnten nicht getrennt werden. Aus dem NMR-Spektrum war ersichtlich, dass letztere, wie zu erwarten, im Verhältnis 1/1 vorlagen.

b) Synthese des diprenyliertes Startmaterials

Die Synthese des diprenylierten Esters wurde bereits in Kapitel 5.2.5 a) hinreichend beschrieben. An dieser Stelle soll nur erwähnt sein, dass es keinen Unterschied für die Syntheseroute macht, ob von Prenylchlorid oder dem entsprechenden Bromid **359** ausgegangen wird. Die Reaktionszeiten und Ausbeuten sind identisch.

Für die Umsetzung des 4,4-Diprenylacetessigsäureethylesters (**357**) zum entsprechenden dimethylierten Ester konnte analog zur in Kapitel 5.2.2 erörterten Synthese von **341** vorgegangen werden (Abb. 172).

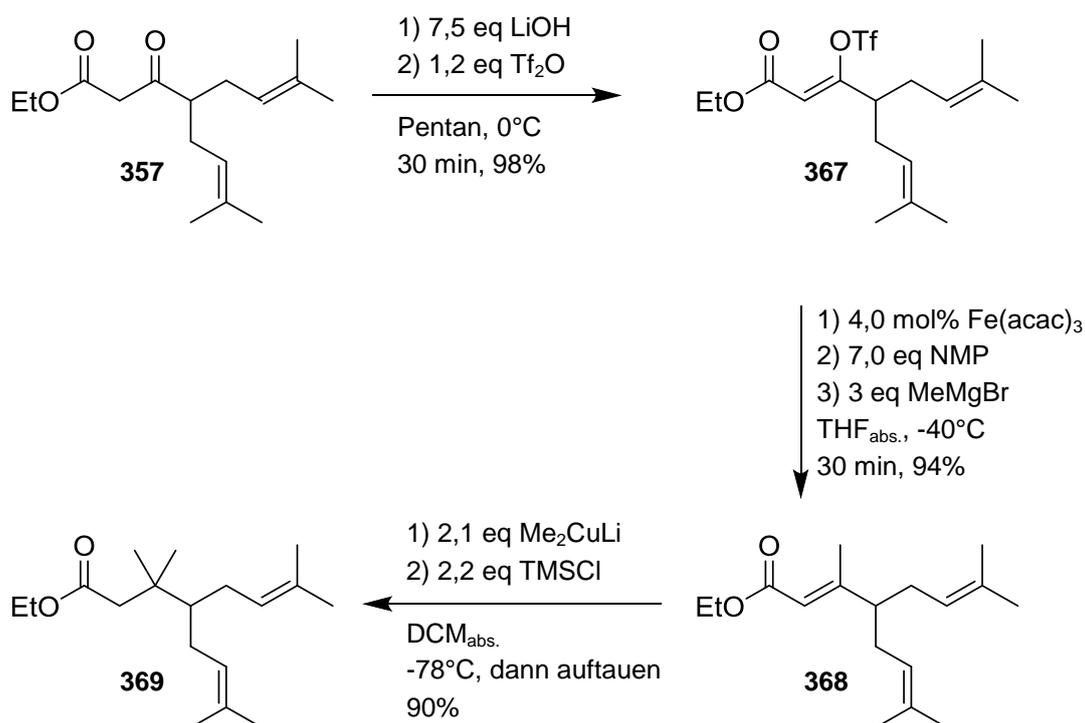


Abb. 172. Synthesesequenz ausgehend von diprenyliertem Acetessigester **357** zur geminalen Dimethylgruppe in **369**.

Die etwas längere Reaktionszeit, die für die Bildung des Triflats **367** benötigt wurde, lässt sich durch den noch größeren Raumbedarf der zwei Prenylreste im Vergleich zu den Allylgruppen, oder auch dem einen Prenylrest in **362** erklären. Die Ausbeute ist annähernd identisch zu der von **339**. Auch die folgende Kochi-Fürstner-Reaktion ließ sich problemlos auf die Synthese von **368** übertragen. Erfreulicher Weise konnte die Ausbeute hier, im Vergleich zu der Ausbeute an **340**, etwas gesteigert werden und war nun fast quantitativ. Bei der anschließenden Michael-Addition konnte die Ausbeute wieder auf 90% erhöht werden und war somit identisch mit der Ausbeute an **341**.

Ausgehend von **369** konnte nach der Aldolreaktion mit anschließender Schützung der β -Methoxyester **371** erhalten werden (Abb. 173).

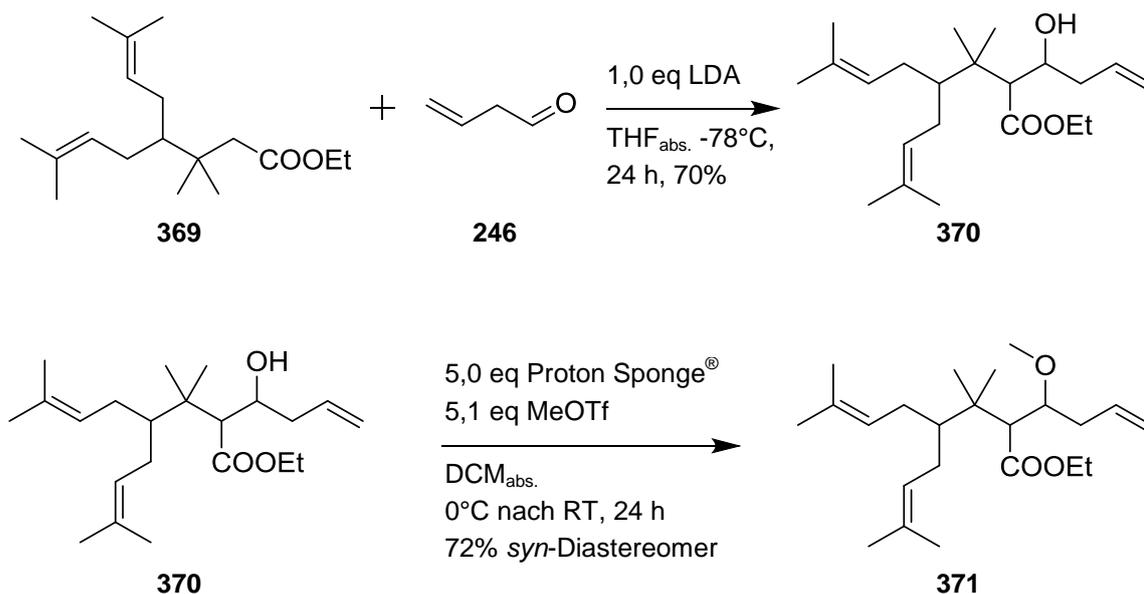


Abb. 173. Synthese des β -Methoxyesters **371**.

Bei der Aldolreaktion ging bei ähnlichem Umsatz (91%), die Ausbeute an **370** im Vergleich zur Synthese von **365** etwas zurück, lag aber immer noch in einem akzeptablen Rahmen (70%, brsm). Das Verhältnis der Diastereomere lag wie zuvor bei 4/1. Die Schützung von **370** lief wieder mit einer guten Ausbeute von 72%. Hier wurde nur das *syn*-Diastereomer von **371** isoliert, da ausschließlich dieses für die RCM eingesetzt werden sollte (vgl. Kapitel 5.1.8 c)).

5.2.7. Ringschlussmetathese

Da der zweifach prenylierte Ketoester nur extrem langsam in der RCM reagierte, sollte die erste Metathesereaktion ausgehend von **371** erfolgen. Die Reaktion wurde analog zu denen der systematischen Untersuchung der RCM (vgl. Kapitel 5.2.5 b)) durchgeführt (Abb. 174).



Abb. 174. RCM mit analoger Durchführung wie in Kapitel 5.2.5.b).

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC. Nach 50 Minuten konnte fast ausschließlich Edukt detektiert werden. Nach 2 h 45 min, konnte beobachtet werden, dass neben dem Edukt noch drei andere Substanzen vorlagen, wovon eine im Überschuss vorhanden war. Nach 5 h 50 min färbte das Edukt nur noch schwach an und auf dessen Höhe begann sich ein zusätzlicher Spot zu bilden, der von einer Isomerisierung der Doppelbindung stammen konnte. Nach 7 h 30 min schien kein Edukt mehr vorhanden zu sein, sodass die Reaktion abgebrochen wurde. Auf der DC konnten zu diesem Zeitpunkt vier Hauptspots detektiert werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte nur einer der Spots sauber in ausreichender Ausbeute für eine NMR-spektroskopische Analyse isoliert werden. Bei der isolierten Fraktion handelte es sich um den gewünschten 8-Ring **372**, der aber nur in 3% Ausbeute isolierbar war. Da bei der Reaktion vier Hauptspots und mehrere Nebenprodukte entstanden waren, von denen nur eines sauber isoliert werden konnte, sollte für einen zweiten Durchgang während der Reaktion Stickstoff durchgeleitet werden. Dieser Stickstoff-Strom sollte dazu führen, dass das Isobuten aus der Reaktionsmischung leichter ausgetrieben wird. Zudem sollte die Katalysatormenge auf 5 mol% erhöht werden, um die Reaktion zu beschleunigen (Abb. 175). Je schneller die Reaktion beendet wäre, desto weniger Neben-/Zersetzungsprodukte sollten sich bilden.

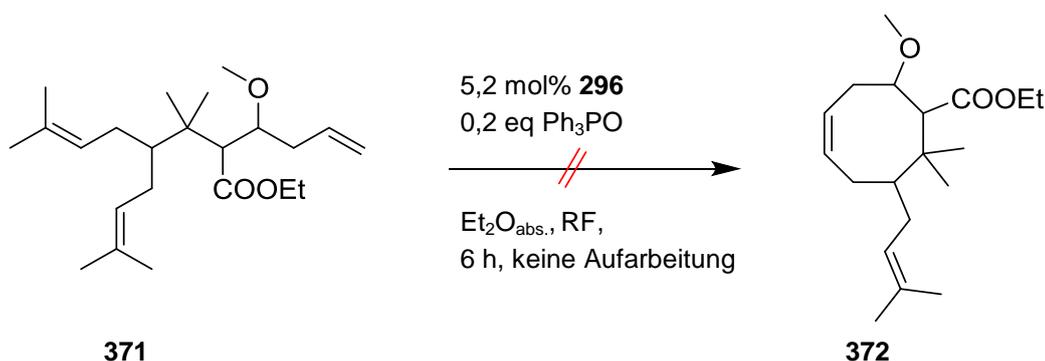


Abb. 175. RCM mit erhöhter Katalysatormenge und Durchleiten von Stickstoff.

Eine erste DC-Kontrolle nach 20 Minuten zeigte einen neuen Hauptspot, der von **372** stammte und einen neuen UV-aktiven Spot. Zusätzlich konnten unter **371** noch zwei weitere Spots detektiert werden. Nach 45 Minuten war die Eduktmenge deutlich zurückgegangen, dafür waren wieder vier Spots erkennbar. Da wegen des durchgeleiteten Stickstoffs die Reaktion leicht aufkonzentriert worden war, wurde etwas Et_2O nachgegeben. Trotz erhöhter Katalysatormenge, war die Reaktion erst nach 6 h beendet. Da auf der DC sieben Spots erkennbar waren, und der des gewünschten Produkts **372**, einer der kleinsten war, wurde darauf verzichtet die Reaktionsmischung zu reinigen. Die Abspaltung von Isobuten war zu sehr gehemmt, als dass die Reaktion mit vernünftiger Ausbeute ablaufen konnte. Setzte man **366** ein, so würde es zur Bildung des 8-Rings **372** unter Abspaltung von Ethen kommen, was die Reaktion erleichtern sollte (Abb. 176).

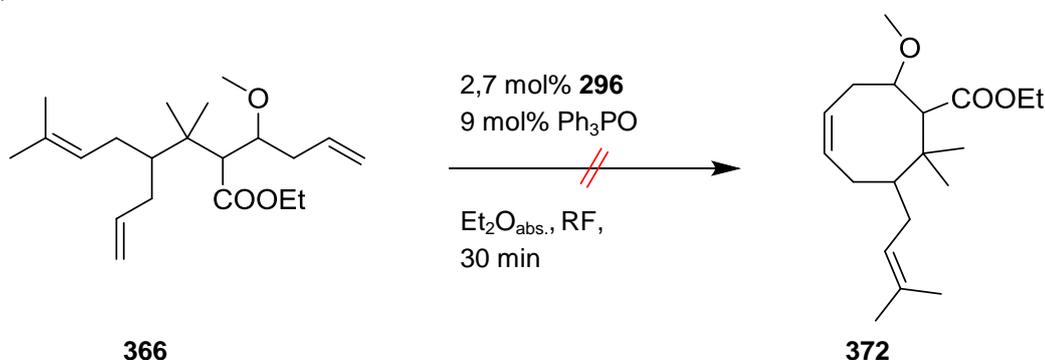


Abb. 176. RCM mit **366** bei leicht variiertem Katalysatormenge.

Die DC-Kontrolle zeigte, dass sich sowohl der 5-Ring **348** gebildet hatte, als auch ein neues Produkt. Die Reaktion war nach 30 Minuten beendet. Nach säulen-chromatographischer Reinigung und NMR-spektroskopischer Analyse, sowie zusätzliche Absicherung über HRMS war klar, dass nicht **372**, sondern das Dimer **373** unter zusätzlicher Abspaltung von 2,3-Dimethylbuten, sowie **348** entstanden waren (Abb. 177).

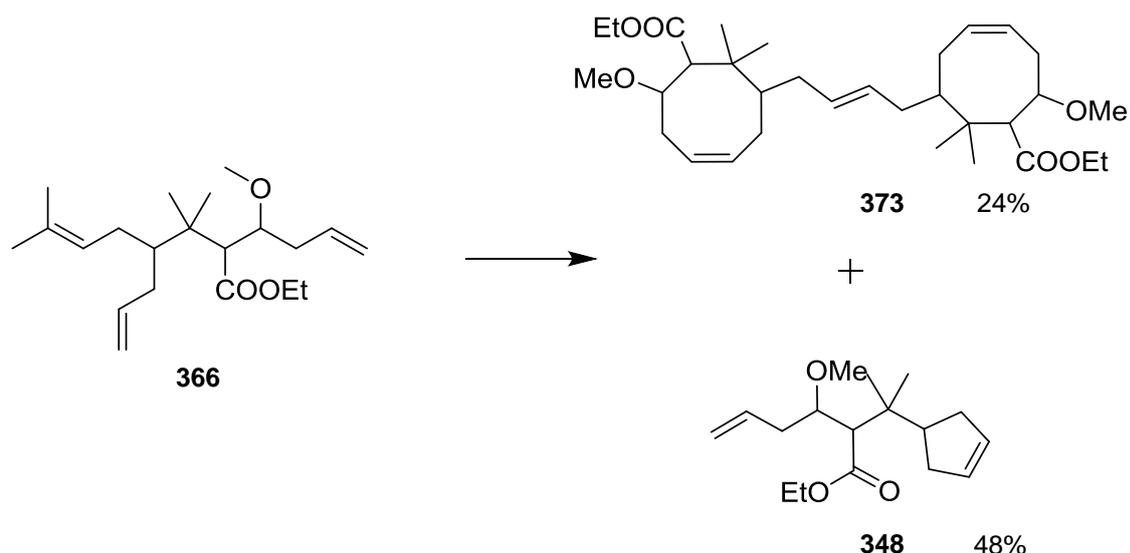


Abb. 177. RCM führte zu 5-Ring **348** und Dimerisierungsprodukt **373**.

Um zu untersuchen, ob es aufgrund des verwendeten Solvens und des Additivs zur Dimerisierung gekommen war, sollte noch eine Reaktion ohne Zusatz von Triphenylphosphinoxid in DCM durchgeführt werden. Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigt hier lediglich den 5-Ring **348**, sodass auf eine Reinigung verzichtet wurde.

Zusätzlich wurde noch untersucht, ob Grubbs I-Katalysator (**295**)¹⁹ in der Lage wäre eine Differenzierung zu Gunsten des 8-Rings **372** zu ermöglichen (Abb. 178).



Abb. 178. RCM mit Grubbs I-Katalysator (**295**).

NMR-spektroskopisch konnte ausschließlich der entsprechende 5-Ring nachgewiesen werden.

¹⁹ Dieser wurde freundlicher Weise für einen Testansatz vom AK Kazmaier zur Verfügung gestellt.

Ein Review von Schmidt *et al.* zeigt die Möglichkeit auf, unter Verwendung eines Mo-Katalysators, einen 8-Ring auch in Konkurrenz zum 5-Ring zu erzeugen (Abb. 179).^[418]

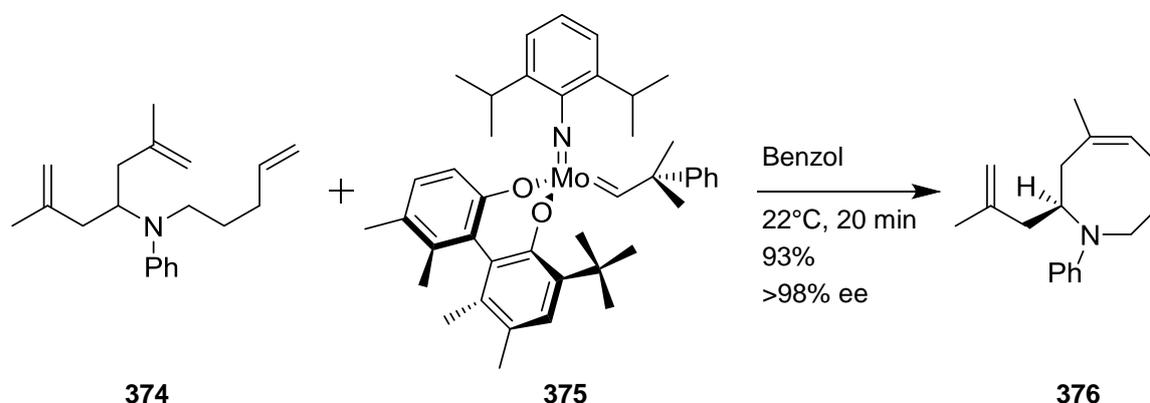


Abb. 179. Enantioselektive Synthese des 8-gliedrigen Heterocyclus **376** mit dem chiralen Mo-Katalysator **375**.

Jedoch gibt es in der Literatur keine konkreten Beispiele für solch eine RCM zu einem carbocyclischen 8-Ring. Betrachtet man die von Schmidt *et al.* zitierte Literatur, so wird da explizit beschrieben, dass gerade der Synthese dieses 8-gliedrigen N-Heterocyclus **376** besondere Beachtung gebührt, da dieses Ergebnis im Gegensatz zu ihren Bemühungen der enantioselektiven Synthese entsprechender carbocyclischer Verbindungen oder auch cyclischer Ether steht.^[423] Leider wird nicht weiter darauf eingegangen, ob die Probleme gerade für den Carbocyclus rein in der Enantioselektivität liegen, oder ob die Synthese als solche nicht gelingt. Daher wurde darauf verzichtet, die RCM noch mit diesem chiralen Mo-Katalysator **375** zu testen. Es wurde als sinnvoller erachtet, eine der allylischen Doppelbindung zu maskieren, und erst nach erfolgter RCM in eine Doppelbindung zu überführen.

5.2.8. Maskierung der Doppelbindung

Viele funktionelle Gruppen können recht leicht in eine Doppelbindung überführt werden, aber nur wenige davon sind bei den Reaktionsbedingungen bis zu der Stufe der RCM auch inert. Die beste Option, um die Doppelbindung zu maskieren, war an Stelle des Allylrests ein Phenylselenylpropylrest auf der Stufe des Allylacetessigesters **338** einzuführen. Der Selenrest könnte dann später einfach oxidativ eliminiert werden, wofür es eine Vielzahl an unterschiedlichsten Reagentien gibt.^[424] Alle anderen Stufen könnten zudem wie geplant beibehalten werden.

a) Herstellung von Phenylselenylpropylbromid (**380**)

Als Ausgangsmaterial für das benötigte Selenreagenz wurde Diphenyldiselenid (**377**) genutzt. Dieses kann auf zwei unterschiedliche Arten gespalten werden. Zum einen besteht die Möglichkeit, das Diselenid **377** mit Butyllithium umzusetzen. Dies hat den Vorteil, dass der Endpunkt der Reaktion durch eine Entfärbung des gelben Diselenids **377** bestimmt werden kann.^[425] Alternativ ist es möglich **377** mit NaBH₄ zu spalten, was den besonderen Vorteil birgt, dass aus einem Molekül des Diselenids **377** theoretisch zwei Phenylselenid-Anionen **378** erzeugt werden können.^[426] Somit wäre diese Route deutlich atomökonomischer. Beide Varianten der Anion-Erzeugung sollten getestet werden. Zu **378** wurde ein großer Überschuss an 1,3-Dibrompropan (**379**) gegeben, sodass eine zweifache Substitution bestmöglich unterdrückt werden konnte (Abb. 180).

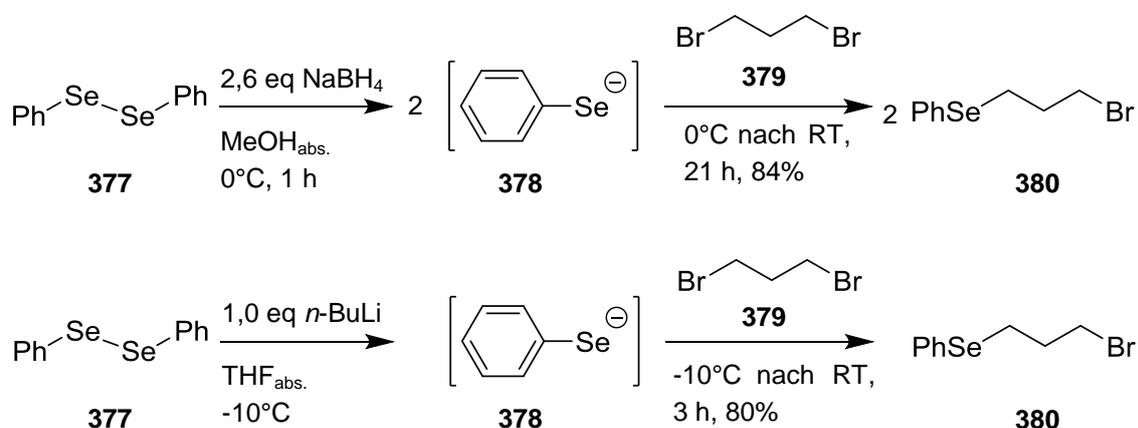


Abb. 180. Vergleichende Synthese von Phenylselenylpropylbromid (**380**).

Da bei der Spaltung mit NaBH₄ zwei Anionen **378** pro Diselenid **377** erzeugt werden, ist dabei die gewonnene Produktmenge, auf die Masse bezogen, fast doppelt so hoch, wie bei der Spaltung mit *n*-BuLi, auch wenn die prozentualen Ausbeuten fast identisch sind. Ein weiteres Manko, neben der längeren Reaktionszeit wäre, dass bei der Spaltung mit NaBH₄ mit 20 eq 1,3-Dibrompropan (**379**) gearbeitet wurde, statt mit 2,6 eq. Da **379** aber destillativ zurückgewonnen werden kann, spielte der größere Überschuss für die Wahl der

Syntheseroute keine Rolle. Als optimal hatte sich somit die Synthese von **380** nach der von Hiersemann *et al.*^[426] beschriebenen Methode herausgestellt.

b) Addition von **380** an Allylacetessigester **338**

Für die Alkylierung wurde wie zuvor vorgegangen, wobei immer ein Äquivalent des Selenreagenzes **380** eingesetzt wurde. Nachfolgende Tabelle stellt einen Überblick über die sonst variierten Parameter zusammen, bis optimale Reaktionsbedingungen gefunden waren (Tab. 12).

Tab. 12. Optimierung der Parameter für die Alkylierung.

	eq Base	eq DMPU	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	LDA 2,1	2,3	0°C	35 min	45%
2	LDA 2,2	2,2	0°C	2 h 15 min	55%
3	LDA 2,2	2,3	0°C	1 h 30 min	52%
4	LDA 2,0	2,2	0°C	3 h	47%
5	NaH 1,0 ^t BuLi 1,0	/	0°C erste Deprotonierung, dann -78°C,	3 h 50 min	65%
6	NaH 1,0 ^t BuLi 1,0	/	0°C erste Deprotonierung, dann -78°C, anschließend auftauen	5 h 30 min	89%

Beim ersten Ansatz konnte nur eine Ausbeute von 45% erreicht werden. Ähnlich war es bei der nächsten Reaktion, bei der erst nach 2,25 Stunden kein Allylacetessigester **338** mehr auf der DC detektiert werden konnte. Immerhin war eine Ausbeutesteigerung um 10% möglich. Die Menge an DMPU wurde ein wenig erhöht, wobei die Menge an Base für die Umsetzung gleich blieb. Nach 1,5 h war die Reaktion beendet. Hier konnte zum ersten Mal ein Teil des nicht umgesetzten Monoallylesters **338** rückgewonnen werden. Bei einem weiteren Durchgang sollte untersucht werden, ob die Reaktion mit genau zwei Äquivalenten Base besser abläuft, da theoretisch ein Überschuss an Base auch das Selenreagenz **380** angreifen und über eine basische Eliminierung zerstören kann. Die Reaktion benötigte hier deutlich länger, und erzielte sogar eine schlechtere Ausbeute. Da die Ergebnisse im gesamten nicht zufriedenstellend waren, wurde eine Kombination aus NaH und ^tBuLi für die Deprotonierung verwendet. Durch die deutlich niedrigere Reaktionstemperatur sollte so die Reaktion unter schonenderen Bedingungen ablaufen. Da auch immer wieder beobachtet werden konnte, dass die Reaktion mitunter davon abhing, wie frisch das verwendete DMPU war, sollte gleichzeitig untersucht werden, ob darauf nicht verzichtet werden konnte, sodass die Reaktion reproduzierbarer wäre.

Bei einem ersten Ansatz, bei dem die Temperatur bei -78°C gehalten wurde, konnte so schon eine deutliche Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Taute die Reaktionsmischung langsam auf, konnte eine Ausbeute von guten 89% erreicht werden (Abb. 181, Tab. 12 Eintrag 6).

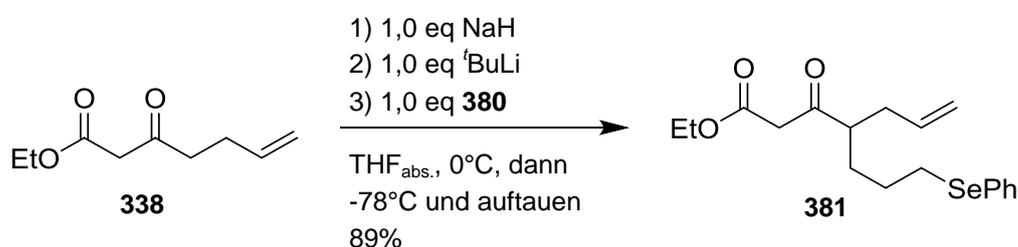


Abb. 181. Optimale Bedingungen für die Synthese von **381**.

c) Synthese des Triflats **382**

Im Anschluss sollte die Ketofunktion in **381** in das Triflat **382** überführt werden (Abb. 182).

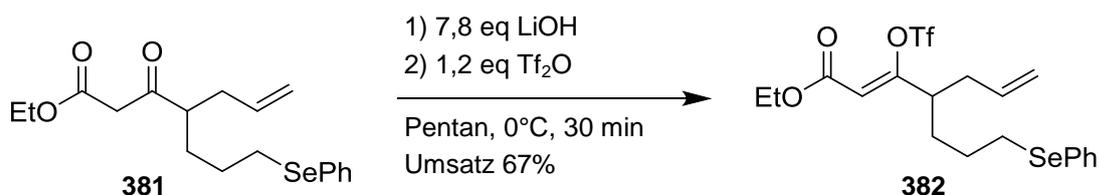


Abb. 182. Synthese des Triflats **382** analog zur Synthese von **339**.

Problematisch war hier die Reaktionsverfolgung, da **382** sehr stark mit dem verdünnten Eckerts-Reagenz (vgl. Kapitel 7) anfärbte. Durch die sehr ähnlichen R_f -Werte konnte es so zu einer Überdeckung des Edukts **381** kommen. Daher wurde zunächst nur ein Umsatz von 67% erreicht, der auf eine Fehlinterpretation der DC zurückging. Das Rohprodukt, das sowohl **381** als auch **382** enthielt, konnte einfach erneut mit den Reagentien versetzt werden, sodass das Triflat **382** anschließend mit 91% Ausbeute isolierbar war. Die Reaktion lief im Eisbad nur sehr langsam ab, sodass sie künftig bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Bei der Zugabe des Anhydrids konnte beobachtet werden, dass die Reaktionsmischung leicht zu sieden begann. Daher wurde das Anhydrid so langsam zugetropft (je nach Menge zwischen 15 und 50 Minuten), dass die Reaktionsmischung nur ganz leicht siedete. Zudem war zu beobachten, dass die benötigte Menge an Trifluormethansulfonsäureanhydrid zwischen 2,4 und 3,6 eq schwankte. Der Reaktion wurden zu Beginn immer 2,4 eq Tf_2O zugesetzt und bei Bedarf wurde nachdosiert. Dadurch lässt sich die schwankende Reaktionszeit von 30 Minuten bis zu 3 h 25 min erklären. Trotz der etwas problematischen Reaktionsführung, die nicht leicht reproduzierbar war, lagen die Ausbeuten immer bei über 90% (Abb. 183).

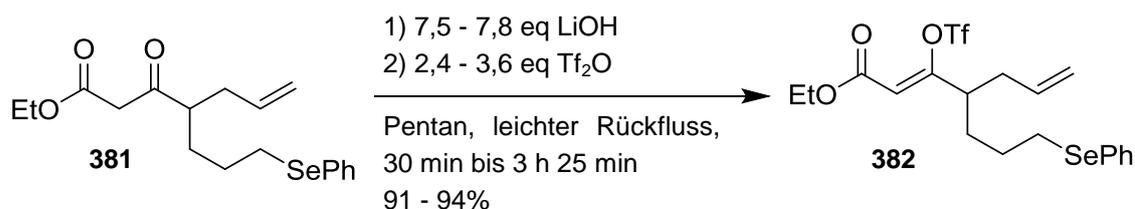


Abb. 183. Schwankende Bedingungen für die Synthese von **382**.

d) Kochi-Fürstner-Reaktion

In Analogie zu den bisher durchgeführten Kochi-Fürstner-Reaktionen, wurde das Triflat **382** mit Fe(acac)₃ und NMP in THF_{abs.} gelöst, wozu dann der Methylgrignard gegeben wurde (Abb. 184).

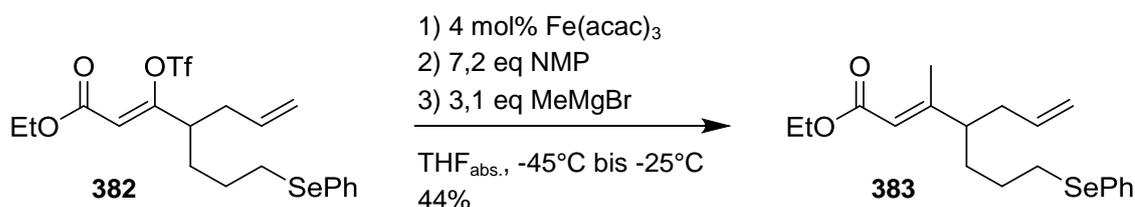


Abb. 184. Kochi-Fürstner-Reaktion zu **383**

Es fiel dabei auf, dass bei der Zugabe des Grignard-Reagenzes über einen Zeitraum von 20 Minuten im Reaktionskolben etwas ausfror. Nach 30 Minuten war die Reaktion nicht wie erwartet beendet, sodass auf -25°C auftauen gelassen wurde. Nach 2 h 30 min war ein vollständiger Umsatz erreicht, wobei auf der DC außer des Produktpots noch mehrere kleinere Spots detektierbar waren. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **383** mit einer Ausbeute von 44% isoliert werden. Die deutlich schlechtere Ausbeute im Vergleich zu den bisher durchgeführten Kochi-Fürstner-Reaktionen lässt sich durch das beobachtete Ausfrieren durchaus erklären. Daher sollte die nächste Reaktion gleich bei Temperaturen zwischen -35°C und -25°C durchgeführt werden. Gleichzeitig wurde die Menge an NMP, welches die Reaktanden als polares Elektronendonator-Lösungsmittel besser in Lösung halten konnte, sowie die Menge an Fe(acac)₃ erhöht um die Reaktion zu beschleunigen. Dadurch konnte die Ausbeute auf 70% gesteigert werden. Nachfolgende Tabelle stellt die verschiedenen Bedingungen zusammen die untersucht wurden, um die Reaktion weiter zu optimieren (Tab. 13).

Tab. 13. Reaktionsoptimierung der Kochi-Fürstner zu **383**.

	Fe(acac) ₃ eq	NMP eq	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	0,04	7,2	-45°C bis -35°C dann -25°C	2 h 30 min	44%
2	0,06	10,0	-35°C bis -25°C	75 min	70%
3	0,07	10,1	-35°C bis -25°C	75 min	65%
4	0,07	10,1	-35°C bis -25°C	1 h 20 min	74%
5	0,07	10,4	-25°C	60 min	84%

Warum die Ausbeute bei Eintrag 3 wieder leicht zurückging, konnte nicht geklärt werden. Es wird vermutet, dass die Reaktion sehr empfindlich bezüglich der Geschwindigkeit ist, mit der das Grignardreagenz zugegeben wird. Die Steigerung auf 74% im nächsten Eintrag konnte nämlich allein dadurch erreicht werden, dass die MeMgBr-Lösung über die eineinhalbfache Dauer zur Reaktionsmischung zugetropft wurde. Indem die Reaktionstemperatur auf -25°C angehoben wurde, konnte die Ausbeute sogar auf 84% gesteigert werden. Im Ganzen fällt auf, dass das Phenylselenylpropyl-substituierte Substrat reaktions-träger ist als die vorherigen Verbindungen. Dennoch ist die Reaktion in einer guten Ausbeute von 84% durch Erhöhung der Katalysator- und Cosolvenzmenge, sowie durch Erhöhung der Reaktionstemperatur durchführbar (Abb. 185).

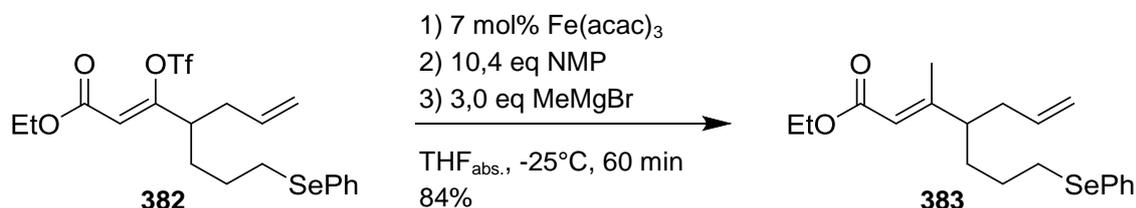


Abb. 185. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Kochi-Fürstner-Reaktion.

e) Michael-Addition

383 sollte mit 2 eq Dimethylithiumcuprat und TMSCl in Dichlormethan umgesetzt werden. Die Reaktion wurde von -78°C auftauen gelassen und nach 4 h 10 min gequenchet, da die Reaktionsverfolgung einen Spot zeigte, der scheinbar anders anfärbte als das Edukt. Ein Roh-NMR zeigte jedoch, dass gar keine Reaktion eingetreten war. Daher wurde die eingesetzte Cuprat-Menge im nächsten Schritt erhöht, und die Reaktion sollte im Eis/Kochsalz-Bad ablaufen (Abb. 186).

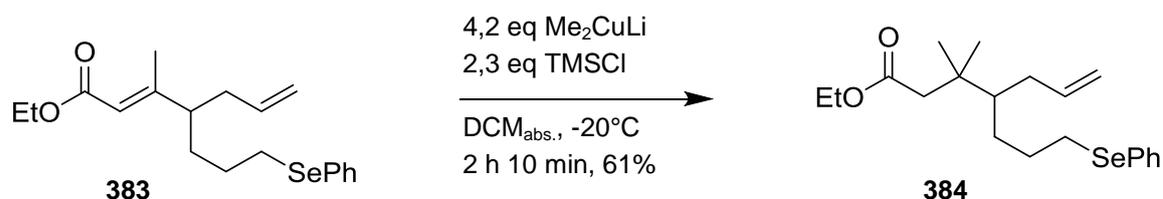


Abb. 186. 1,4-Addition an **383**.

Die Reaktionsverfolgung zeigte, dass **383** nach 2 h 10 min vollständig abreagiert hatte, sich aber auch mehrere Nebenprodukte gebildet hatten. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Ester **384** mit 61% Ausbeute isoliert werden. Die Nebenprodukte waren nicht sauber isolierbar bzw. waren NMR-spektroskopisch keiner definierten Substanz zuzuordnen. Um die Nebenproduktbildung zu verringern, wurde die Reaktion noch einmal mit nur 2 eq des Cuprats, aber bei einer Temperatur von -20°C durchgeführt. Nach 2 h 45 min war die Reaktion beendet und die Reaktionsverfolgung zeigte deutlich weniger Nebenprodukte. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **384** hier in einer sehr guten Ausbeute von 84% erhalten werden (Abb. 187).

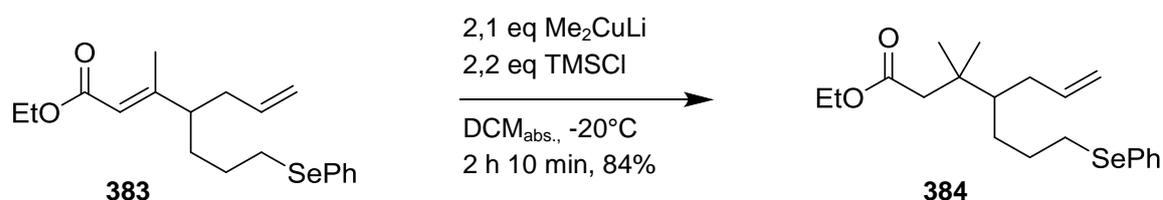


Abb. 187. Optimierte Bedingungen für die Michael-Addition an **383**.

Die hier benötigte deutlich höhere Reaktionstemperatur zeigt wiederum, dass die Verbindungen mit dem Phenylselenylpropyl-Substituenten um einiges reaktions-träger sind und vorher optimierter Reaktionen nicht ohne weiteres auf die Ausgangsmaterialien übertragen werden können.

5.2.9. Aldol-Reaktion und Optimierung der Schutzgruppe

a) Aldolreaktion

Für die Aldolreaktion sollte 3-Butenal (**246**) als Aldehyd-Komponente eingesetzt werden, da damit die RCM unter Ethenabspaltung am leichtesten ablaufen würde. **246** wurde wie zuvor diskutiert (vgl. Kapitel 5.2.4c)) frisch synthetisiert, um eine Isomerisierung der Doppelbindung auszuschließen. Die Aldolreaktion sollten in Bezug auf Reaktionszeit, optimale Basenmenge sowie optimale Menge an **246** untersucht werden (Abb. 188).

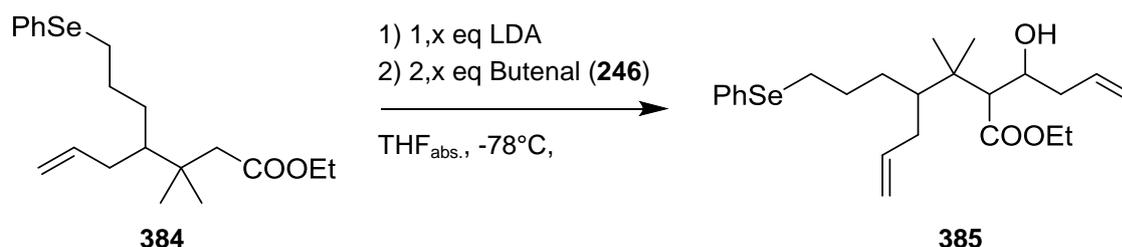


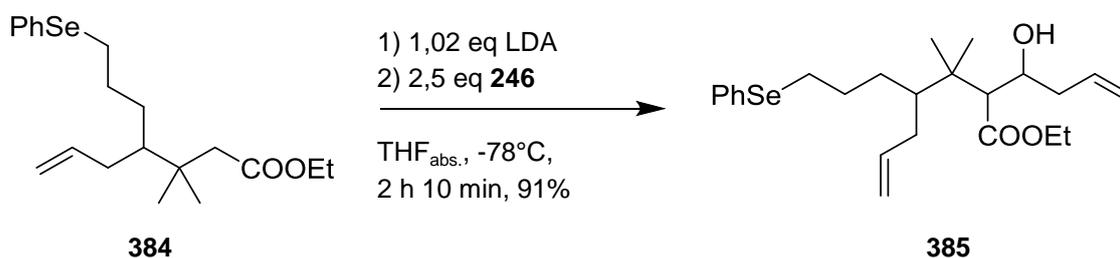
Abb. 188. Aldolreaktion mit noch zu optimierenden Parametern.

Zuerst wurde die Aldolreaktion mit einem Äquivalent LDA und 2,5 eq 3-Butenal (**246**) parallel für 2 h 15 min und 22 h 45 min durchgeführt. Dabei unterschieden sich Umsatz und Ausbeute fast nicht. Ein nächster Versuch sollte zeigen, ob eine Verbesserung eintritt, wenn die Äquivalente an **246** und LDA erhöht wurden. Dies war nicht der Fall. Zwar konnte hier ein vollständiger Umsatz erreicht werden, aber die Ausbeute blieb gleich. Ein weiterer Versuch mit nur einem Äquivalent Base und 2,8 eq 3-Butenal (**246**) führte wiederum zu quantitativem Umsatz, aber gleichzeitig zu einer etwas schlechteren Ausbeute, bei deutlich längerer Reaktionszeit. Daher schien es sinnvoller, einen Versuch durchzuführen, bei dem die Base im leichten Überschuss eingesetzt wurde. Der Umsatz war zwar nicht mehr quantitativ, aber auch nur gering unter denen der ersten Versuche und wies mit einer Ausbeute von 91% eine sehr gute Steigerung auf. Daher sollte die Menge an eingesetzter Base noch weiter erhöht werden. Dies führte zu einem Rückgang von Umsatz und Ausbeute. Letztere erreichte aber wieder annähernd das sehr gute Ergebnis von 91%, wenn gleichzeitig wieder die Menge an **246** erhöht wurde. Die optimierten Variablen sind übersichtlich in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 14).

Tab. 14. Optimierung der Parameter für die Aldolreaktion zu **385**.

	LDA eq	246 eq	Zeit	Umsatz	Ausbeute	Ausbeute auf Umsatz bezogen
1	1,00	2,5	2 h 15 min	87%	61%	72%
2	1,00	2,4	22 h 45 min	83%	60%	71%
3	1,10	3,0	2 h 10 min	quant.	70%	70%
4	1,00	2,8	15 h 30 min	quant.	68%	68%
5	1,02	2,5	2 h 10 min	79%	72%	91%
6	1,05	2,5	4 h 30 min	quant.	69%	69%
7	1,05	2,6	3 h 30 min	77%	67%	88%

Beachtet werden muss dabei, dass die Äquivalente für 3-Butenal (**246**) jeweils aus der für die Diolspaltung eingesetzten Menge an **261** geschätzt wurden, indem man von 100%-igem Umsatz ausging. Wichtig ist aber der relative Wert der Äquivalente zueinander, sodass diese durchaus reproduzierbar sind. Die in der gelb hinterlegten Zeile zusammengestellten Parameter haben sich letztlich als ideal herausgestellt, sodass die Aldolreaktionen mit 1,02 eq LDA und 2,5 eq **246** durchgeführt wurde (Abb. 189).

**Abb. 189.** Aldolreaktion von **384** mit 3-Butenal (**246**) unter optimierten Bedingungen.

Der Hydroxyester **385** konnte jeweils als Mischung von 4 Diastereomeren erhalten werden. Davon ergaben sich zwei Diastereomere aus der Aldolreaktion, deren *syn/anti*-Verhältnis bei 3/1 lag. Die Diastereomere, die aus der Alkylierung herrührten, lagen 1/1 vor.

Schützung nach Franck *et al.* mit TBDMSCI^[427]

Eine Alternative für die Schützung mit Protonenschwamm und Methyltriflat wird von Franck *et al.* beschrieben, die auch eine Phenylselenylfunktion in ihrer Ausgangsverbindung haben. Diese nutzen DMAP sowie Imidazol als Basen und TBDMSCI.^[427] Analog dazu sollte die Reaktion für die Schützung von **385** getestet werden (Abb. 191).

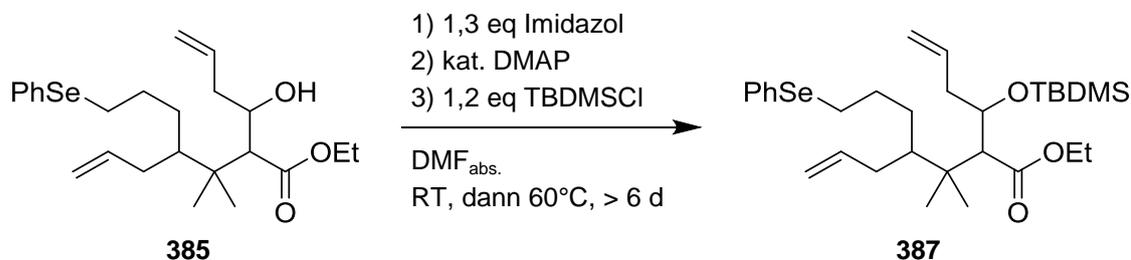


Abb. 191. Schützung der Hydroxyfunktion mit TBDMSCI, DMAP und Imidazol.^[427]

Der Hydroxyester **385** wurde in DMF_{abs.} gelöst. Imidazol, DMAP und TBDMSCI wurden zugegeben und die Reaktion mittels DC verfolgt. Nach 15 Minuten konnte ausschließlich das Edukt **385** nachgewiesen werden. Auch nach zwei Stunden zeigte sich das identische Bild wie zu Beginn. Daher wurde noch eine Spatelspitze DMAP zugesetzt und die Reaktion auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsverfolgung wurde kontinuierlich weiter geführt. Selbst nach sechs Tagen war es nicht zu einem vollständigen Umsatz gekommen, sodass die Schützung mit Imidazol und DMAP für ungeeignet befunden wurde.

Schützung mit Lutidin als Base

Alternativ für die Kombination von Imidazol und DMAP als Base, kann auch 2,6-Lutidin verwendet werden.^[428,429] Zunächst sollte dafür analog zu Franck *et al.* TMSOTf als Silylierungsreagenz genutzt werden (Abb. 192).^[428]

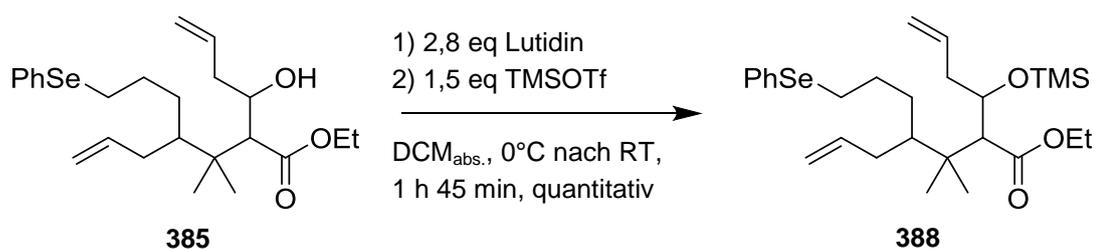


Abb. 192. Schützung der Hydroxyfunktion mit Lutidin und TMS-Triflat.^[428]

Nach 1 h 45 min war die Reaktion beendet (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach der entsprechenden Aufarbeitung zeigte das Roh-NMR, dass **388** als Mischung von 4 Diastereomeren mit quantitativer Ausbeute, ohne zusätzliche Reinigungsschritte, erhalten werden kann.

Da die TMS-Schutzgruppe sehr instabil ist und diese mit den nachfolgend geplanten Stufen nicht kompatibel sein dürfte,^[193] wurde untersucht, ob nicht auch eine Methylschutzgruppe unter diesen Bedingungen eingeführt werden könnte. Dies wurde unter identischen Bedingungen getestet (Abb. 193).

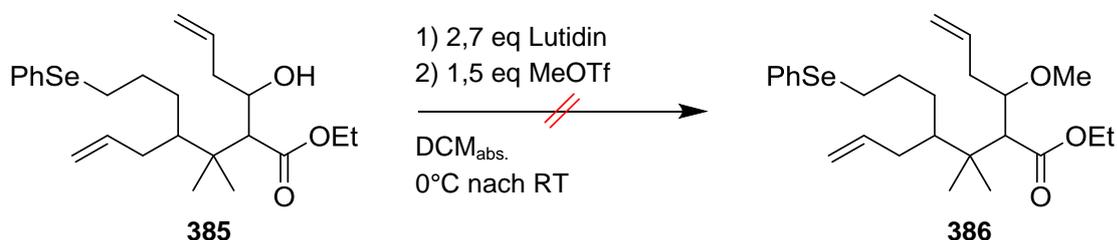


Abb. 193. Übertragung der Bedingungen aus Abb. 192 auf die Schützung mit Methyltriflat.

Da die Reaktivität des Reagenzes unter anderem von der abzuspaltenden Gruppe abhängig ist (OTf), sollten die Reaktionszeiten ähnlich sein. Die Reaktionsverfolgung zeigte nach 1 h 45 min keinen Umsatz. Die Zugabe von weiteren 1,5 eq MeOTf brachte auch nach 48 h keine Änderung. Somit ist für **385** eine Methylgruppe als Schutzgruppe inkompatibel. Zu der Mischung wurden noch 1,5 eq TBDMSOTf zugesetzt, um zu untersuchen, ob eine Silylschutzgruppe eingeführt werden kann, die deutlich stabiler als die TMS-Schutzgruppe ist. Nach 5 h zeigten sich bei der Reaktionsverfolgung zwei neue, unpolarere Spots. Am nächsten Tag war die Reaktion beendet, wobei aber eine Reihe neuer Spots detektierbar war. Daher sollte die Reaktion erneut unter definierten Bedingungen untersucht werden (Abb. 194).



Abb. 194. Schützung als *tert.*-Butyldimethylsilylether **387**.

Zum in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelösten Hydroxyester **385** wurden 2,6-Lutidin und TBDMS-Triflat gegeben. Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC-Kontrolle. Nach 35 min hatte bereits eine deutliche Produktbildung eingesetzt. Nach 2 h 20 min war die Reaktion beendet. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel schnellfiltriert, um überschüssiges 2,6-Lutidin abzutrennen und **387** konnte als Mischung von vier DS in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die gleiche Ausbeute, wenn auch nach längerer Reaktionszeit (4 h 30 min) konnte auch erzielt werden, wenn nur 1,6 eq des Triflats genutzt wurden.

Mit der in Abb. 194 gezeigten Synthese wurde so eine Schutzgruppe eingeführt, die recht robust gegenüber verschiedensten Transformationen ist und dabei,

gegenüber der zuvor geplanten Methylschutzgruppe, an entsprechender Stelle noch einfacher abgespalten werden kann, sodass aus dem zuerst aufgetretene Problem der Schützung letztlich noch ein Vorteil gezogen werden konnte.

5.2.10. Ringschlussmetathese

Da sich zunächst die Schützung der Hydroxyfunktion von **385** als etwas schwierig gestaltete, wurden parallel zu den Versuchen zur Schützung, Untersuchungen durchgeführt, ob eine RCM nicht auch mit dem freien Alkohol durchführbar wäre. Die Literatur diskutiert dabei einige Beispiele, in denen eine solche Reaktion möglich ist.^[321] Percy *et al.* gelang dies, indem sie $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ zusetzten.^[430,431]

a) RCM ausgehend vom freien Alkohol

Für die RCM von **385** wurde analog zur Literatur von Percy *et al.* gearbeitet (Abb. 195).^[430]

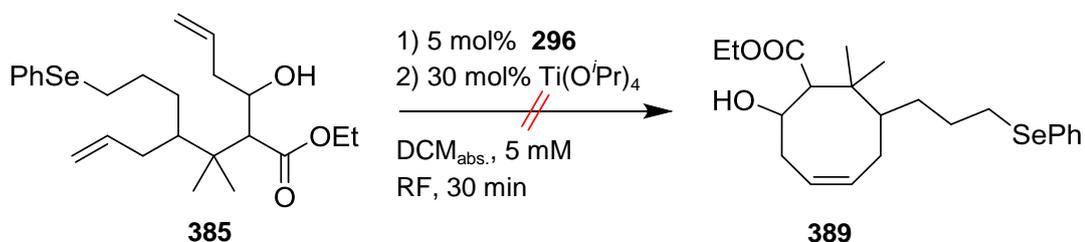


Abb. 195. RCM-Versuch mit freier Alkoholfunktion in Gegenwart von Titan-tetraisopropylat.^[430]

Die Reaktion sollte mit Hilfe von DC verfolgt werden. Die Reaktionslösung war innerhalb von 5 Minuten von Rot nach Gelb umgeschlagen, was zuvor immer bei beendeter Reaktion der Fall war. Die Reaktionskontrolle zeigte aber dieselben Spots wie die Eduktreferenz. Um genau sagen zu können, ob eine Umsetzung zu **389** stattgefunden hatte, wurde ein Roh-NMR aufgenommen. Darin war hauptsächlich das Edukt **385** erkennbar, sodass die Reaktion noch einmal mit längerer Reaktionszeit durchgeführt werden sollte. Dieses Mal wurde die Reaktionsmischung für 2 h refluxiert. Die Analytik mittels NMR zeigte weder Signale von **385**, noch Signale die von **389** zu erwarten wären. Ein letzter Versuch sollte in doppelter Verdünnung durchgeführt werden, wobei die Reaktionszeit weiter erhöht wurde (5,5 h). Dabei bildeten sich polymere Produkte.

Da in keinem der Fälle das gewünschte Produkt auch nur in Spuren nachweisbar war, wurde auf eine anschließende Variation der Menge an $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ verzichtet. Es war davon auszugehen, dass eine erfolgreiche RCM ausgehend von **385** nicht durchzuführen ist. Zudem wurde zwischenzeitlich eine geeignete Methode gefunden, um die Alkoholfunktion des Hydroxyesters **385** zu schützen.

b) RCM mit Silyl-geschütztem Ester

Da zuerst das TMS-geschützte Produkt **388** erhalten werden konnte, sollte damit eine erste RCM getestet werden (Abb. 196).



Abb. 196. Erste RCM mit TMS-geschütztem Alkohol **388**.

Nach 4 h 45 min konnten auf der DC **388** und vier weitere Spots detektiert werden. Um zu überprüfen ob einer davon das gewünschte Produkt **390** war, sollte die Reaktionsmischung aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt werden. Als einzige saubere und charakterisierbare Substanz konnte dabei das Edukt **388** in 23% Ausbeute isoliert werden. Es war somit offensichtlich, dass die RCM für Silyl-geschützte Verbindungen, noch dazu mit Selensubstituenten einer neuen Optimierung bedurfte. Weitere Untersuchungen gingen von dem TBMDMS-geschützten Ester **387** aus.

Da die Reaktion in Et_2O unter den zuvor optimierten Bedingungen nicht erfolgreich war, wurde ein erster Versuch in Anlehnung an die Arbeit von Clive *et al.* durchgeführt, deren Ausgangsverbindungen wie hier einen Phenylselenyl-Substituenten enthielten (Abb. 197).^[432]



Abb. 197. RCM in Benzol mit TBDMMS-geschütztem Ester **387** ohne Additive.

Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass die Reaktion nach 40 min beendet war. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **391** in 55% Ausbeute isoliert werden (vgl. Eintrag 1 in Tab. 15). Nachstehend sind die durchgeführten Untersuchungen zusammengefasst, mit denen sowohl Katalysatormenge, als auch Ausbeute optimiert werden sollten (Tab. 15).

Tab. 15. Optimierungsversuche der RCM von **385** zu **391**.

	Ansatzgröße [mmol]	296	Ph ₃ PO	Reaktionszeit	Ausbeute
1	0,5	11 mol%	/	40 min	55%
2	0,5	11 mol%	7 mol%	20 min	88%
3	2,1	6 mol%	11 mol%	20 min	87%
4	3,5	4 mol%	12 mol%	20 min	97%
5	15,1	4 mol%	12 mol%	30 min	79%
6	6,0	3 mol%	12 mol%	30 min	91%

Zunächst wurde untersucht, ob die Zugabe von Ph₃PO als Additiv hier überhaupt einen positiven Effekt zeigt. Da dies der Fall war (Umsatzsteigerung um 33%), wurde anschließend untersucht, ob man die Katalysatormenge nicht deutlich reduzieren konnte. Dabei ging die Ausbeute zunächst minimal zurück, sodass ein weiterer Versuch mit nur 4 mol% Grubbs II **296** und dafür 12 mol% Ph₃PO durchgeführt wurde. Dabei konnte eine fast quantitative Ausbeute erreicht werden (vgl. gelb hinterlegten Eintrag 4 in Tab. 15). Ein Upscaling um den Faktor 5 ließ hingegen die Ausbeute zusammenbrechen. Dies kann auf eine erschwerte Durchmischung bei einem Lösungsmittelvolumen von 1,6 l zurückgeführt werden.

Wurde die Katalysatormenge auf 3 mol% verringert, ging die Ausbeute zurück. Als ideal stellten sich kleine Ansätze um die 3-4 mmol mit 4 mol% **296** und 12 mol% Ph₃PO heraus. Eine Versuchsreihe mit Toluol als Solvens für die RCM, wurde aufgrund der sehr guten Ergebnisse in Benzol nicht durchgeführt.^[433,434] Hier konnten die Diastereomere, die aus der Aldolreaktion hervorgehen säulenchromatographisch getrennt werden. Es wurde wieder weiter mit dem *syn*-Diastereomer gearbeitet.

5.2.11. Oxidative Eliminierung der Phenylselenylgruppe

Nach erfolgreicher RCM sollte die Doppelbindung durch oxidative Deselenierung wieder hergestellt werden. Die Oxidation mit anschließender Eliminierung kann dabei auf verschiedene Arten durchgeführt werden:^[424]

- Oxidation mit Wasserstoffperoxid, anschließende basische Eliminierung
- Oxidation mit Wasserstoffperoxid im Zweiphasensystem; Pyridin als Puffer
- Oxidation mit Ozon (optional: einfaches Erwärmen oder anschließendes Refluxieren in CCl₄ mit Diisopropylamin)
- Oxidation mit NaIO₄
- Oxidation mit *m*CPBA

Da **391** eine elektronenreiche Doppelbindung besitzt, sollte zuerst die Oxidation mit Wasserstoffperoxid untersucht werden, da H₂O₂ mit elektronenreichen Doppelbindungen nicht reagiert (Abb. 198).^[435]

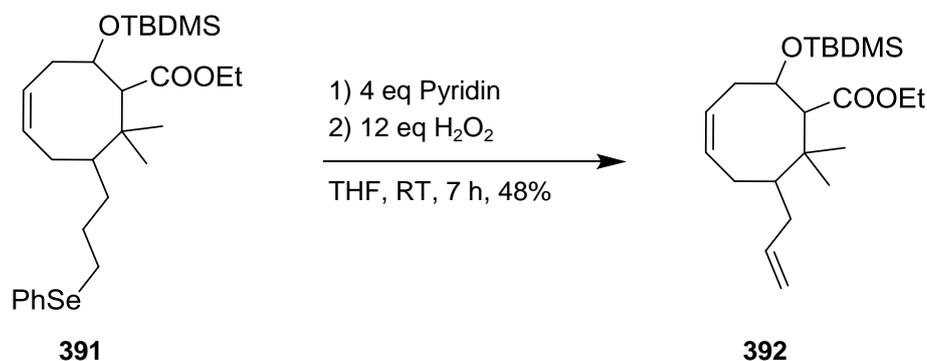


Abb. 198. Oxidative *syn*-Eliminierung mit Wasserstoffperoxid.

Hierfür wurde der Ester **391** in THF gelöst und mit Pyridin versetzt. Anschließend wurde langsam Wasserstoffperoxid zugetropft. Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass die Reaktion nach 7 h beendet war. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **392** mit mäßigen 48% Ausbeute isoliert.²⁰ Alternativ dazu, kann die Reaktion auch bei tiefer Temperatur zunächst mit Wasserstoffperoxid gerührt und dann erst mit NaOH gequencht werden (Abb. 199).^[436]

²⁰ Ein Versuch mit dem *anti*-Diastereomer führt zu einer deutlich verminderten Ausbeute, wie es schon bei der RCM in Kapitel 5.1.8 c) beobachtbar war.

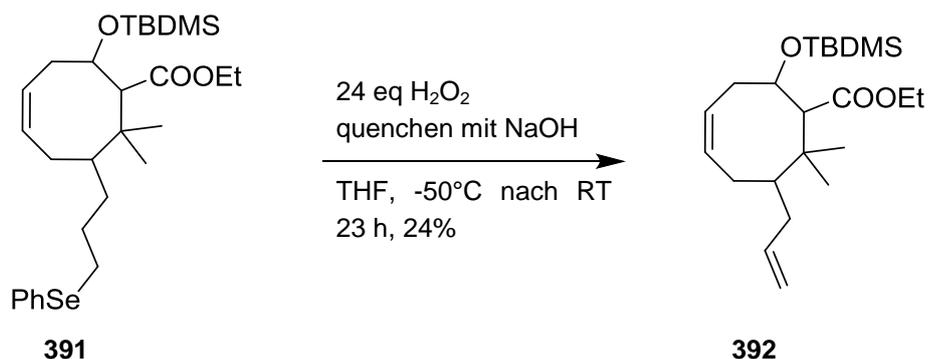


Abb. 199. Oxidative Deselenierung nach Danishefsky *et al.*^[436]

Da die Ausbeute hier um 50% einbrach, wurde versucht die Reaktion zu optimieren, indem mit einer geringeren Menge an Oxidationsmittel gearbeitet wurde und direkt NaOH, zum abpuffern der entstehenden Säure, zugegeben wurde (Abb. 200).

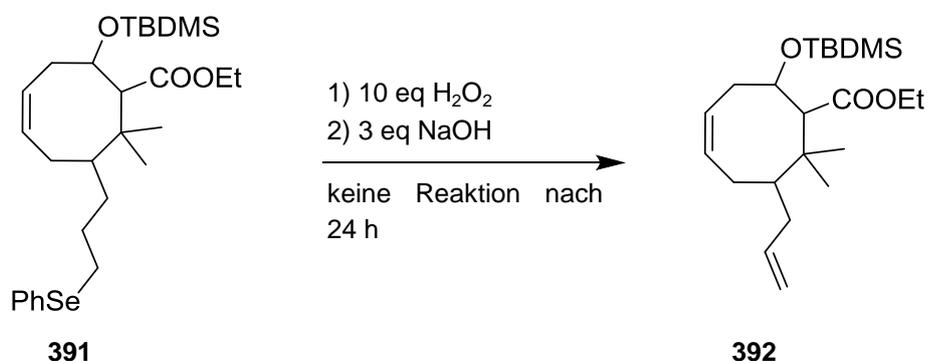


Abb. 200. Oxidation mit direkt zugesetzter Base und weniger Oxidationsmittel.

Da hier keine Reaktion eintrat, wurde weiteres Wasserstoffperoxid nachgegeben und zusätzlich Triethylamin als Base zugeben. Nach 48 h hatte die Reaktion gerade einmal 32% Umsatz erreicht und **392** war in 10% Ausbeute isolierbar.

Da die Oxidation mit Wasserstoffperoxid keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte, sollte die Variante mit *m*CPBA als Oxidanz getestet werden. Da die Reaktion bei tiefen Temperaturen stattfindet (-78°C), wurde ausgeschlossen, dass eine Epoxidierung der Doppelbindung abläuft (Abb. 201).

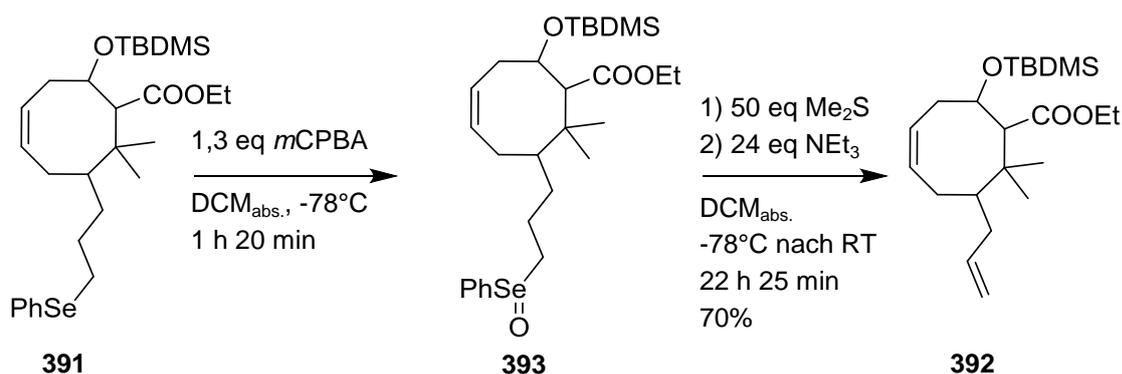


Abb. 201. Oxidation mit anschließender *syn*-Eliminierung.

Hierfür wurde **391** in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöst und auf -78°C gekühlt. In $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöste *mCPBA* wurde zugegeben und die Reaktion mittels DC verfolgt. Nach 1 h 50 min war das Edukt **391** vollständig zu **393** oxidiert, sodass anschließend Dimethylsulfid und Triethylamin zugegeben wurden. Danach sollte die Reaktionsmischung über Nacht auftauen. 22,5 h nachdem SMe_2 und NEt_3 zugegeben worden waren, war die Reaktion beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung war der Ester **392** in 70% Ausbeute isolierbar. Nach verschieden variierten Reaktionszeiten, konnte die Ausbeute auf 93% gesteigert werden (vgl. Tab. 16).

Tab. 16. Ausbeute abhängig von der Reaktionszeit der einzelnen Schritte.

	Reagentien	Solvens	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	1,3 eq <i>mCPBA</i>	$\text{DCM}_{\text{abs.}}$	-78°C	1 h 40 min	81%
	50 eq Me_2S 24 eq NEt_3		-78°C nach RT	24 h 30 min	
2	1,3 eq <i>mCPBA</i>	$\text{DCM}_{\text{abs.}}$	-78°C	1 h 50 min	88%
	50 eq Me_2S 24 eq NEt_3		-78°C nach RT	39 h 30 min	
3	1,3 eq <i>mCPBA</i>	$\text{DCM}_{\text{abs.}}$	-78°C	1 h 15 min	93%
	50 eq Me_2S 24 eq NEt_3		-78°C nach RT	17 h	

Es bestand zwischen Ausbeute und Reaktionszeit kein linearer Zusammenhang. Es war lediglich festzustellen, dass sowohl eine zu lange laufende Oxidation zu einer verschlechterten Ausbeute führte, als auch wenn die Reaktionsmischung zu lange mit den Basen gerührt wurde. Die sehr lange Reaktionszeit bei Eintrag 2 kam durch die DC-Kontrolle zustande, die nach 24 h vermuten ließ, dass noch **393** vorhanden wäre, sodass ein zweites Mal über Nacht gerührt wurde. Der dritte Eintrag stellte dabei die optimale Kombination aus den Reaktionszeiten für die Oxidation und die *syn*-Eliminierung dar.

5.2.12. Reduktions-Oxidations-Sequenz

Im Anschluss an die oxidative Deselenierung sollte die Verseifung der Esterfunktion erfolgen. Auf Grund der von Eva Feidt kurz zuvor erhaltenen Erkenntnisse, dass bei der Hydrolyse von **394** mit LiOH in Wasser/DME keine Umsetzung erfolgte und bei einer Hydrolyse mit KOH hauptsächlich die Methoxygruppe eliminierte (Abb. 202), wurde eine alternative Route gewählt.

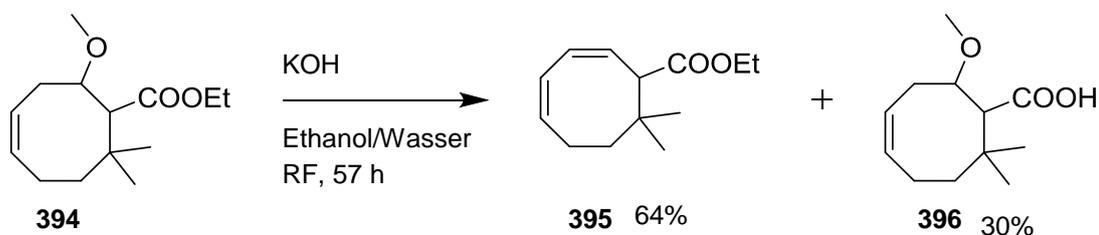


Abb. 202. Ergebnisse von Eva Feidt zur Hydrolyse von **394**.^[216]

Statt der Verseifung sollte die Esterfunktion zunächst reduziert werden, um diese im Anschluss zur Säure **398** zu oxidieren (Abb. 203).

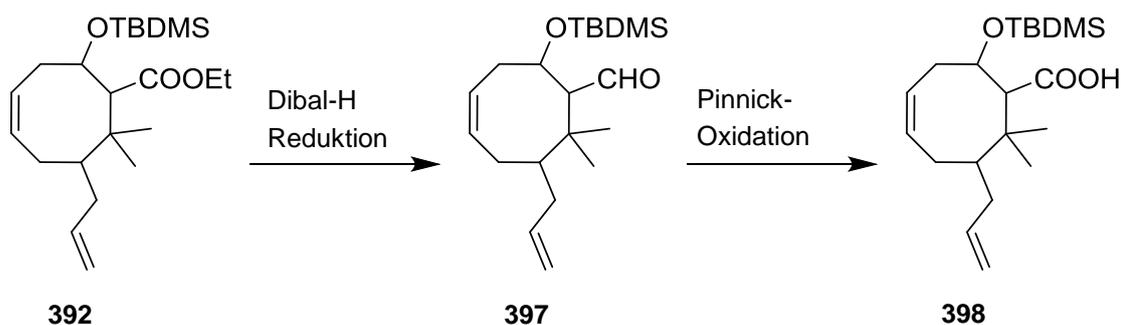


Abb. 203. Schema der geplanten alternativen Synthesesequenz zu **398**.

a) Untersuchungen zur Reduktion zum Aldehyd **397**

Die Reduktion von Estern mit Dibal-H kann auf der Stufe eines Aldehyds gestoppt werden, wenn die Reaktion in nicht-komplexierenden Lösungsmitteln bei tiefer Temperatur (-78°C und kälter) durchgeführt wird.^[437]

Zuerst wurde die Dibal-H-Reduktion in $\text{Toluol}_{\text{abs.}}$ bei -95°C durchgeführt (Abb. 204).^[438]

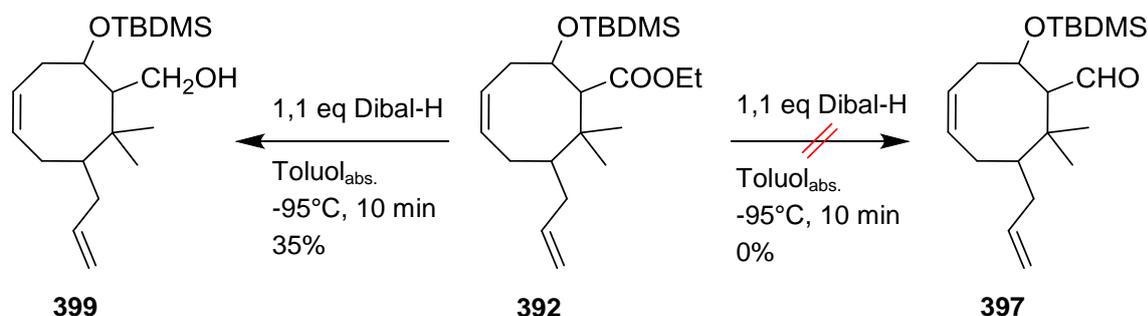


Abb. 204. Dibal-Reduktion bei -95°C führt zum Alkohol **399**.

Hierfür wurde der Ester **392** in $\text{Toluol}_{\text{abs.}}$ gelöst und auf -95°C gekühlt. Direkt zehn Minuten nach der Zugabe von Dibal-H wurde die Reaktionsmischung bei -95°C gequenchet, da zu diesem Zeitpunkt bei der Reaktionsverfolgung (erste DC-Probe direkt nach der Zugabe von Dibal-H) zwei neue polarere Spots detektierbar waren. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Alkohol **399** mit 35% Ausbeute und der Ester **392** mit 57% Ausbeute isoliert werden.

Alternativ kann die Dibal-H-Reduktion in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ als Solvens bei -78°C durchgeführt werden. Trotz der direkten Bildung von **399** sollte das alternative Lösungsmittel getestet werden (Abb. 205).

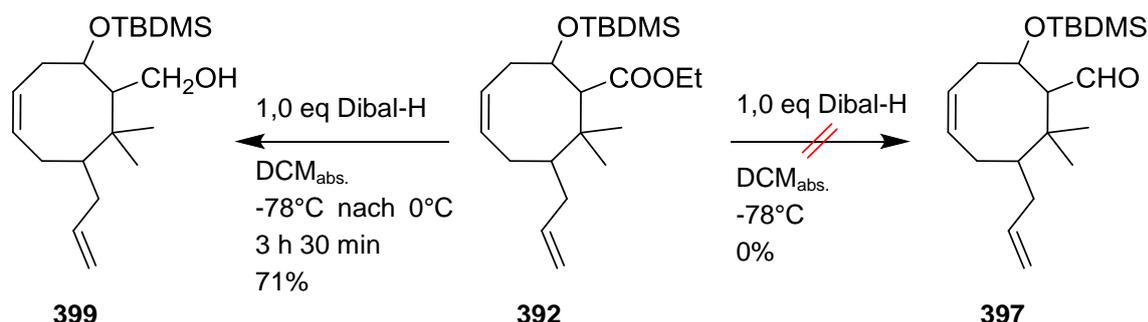


Abb. 205. Dibal-Reduktion in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$; direkte Bildung des Alkohols **399**.

Auch hier konnte die Reaktion nicht auf der Stufe des Aldehyds angehalten, oder auch nur Spuren des Aldehyds isoliert werden, sodass eine weitere Untersuchung der Reduktion zum Aldehyd als nicht sinnvoll erachtet wurde.

b) Reduktion zum Alkohol

LAH-Reduktionen verlaufen oft schneller als DIBAL-H-Reduktionen. Da die Reduktion nicht auf der Stufe des Aldehyds angehalten werden konnte, sollte daher LAH als Reduktionsmittel eingesetzt werden. So sollte eine LAH-Reduktion zum Alkohol durchgeführt werden.^[216,438] Hierfür wurde der Ester **392** in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ gelöst, auf 0°C gekühlt und mit LAH versetzt. Nach beendeter Reaktion konnte nicht der erwartete Alkohol **399** isoliert werden, sondern die Reaktion führte *in situ* zum Diol **400** (Abb. 206).

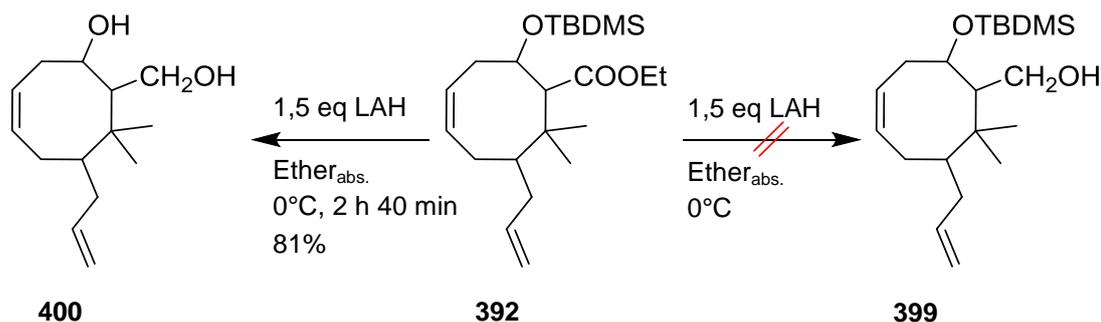


Abb. 206. LAH-Reduktion führte *in situ* zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe.

Nach verschiedenen Optimierungsversuchen wurde gefunden, dass die Reaktion unter den ursprünglichen Bedingungen mit LAH in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (Eintrag 1 Tab. 17) die beste Ausbeute lieferte.

Tab. 17. Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Reduktion zum Diol **400**.

	Solvens	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	$\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$	0°C	2 h 40 min	81%
2	$\text{THF}_{\text{abs.}}$	RT	20 h 30 min	63%
3	$\text{THF}_{\text{abs.}}$	Rückfluss	1 h 45 min	76%
4	$\text{THF}_{\text{abs.}}$	Rückfluss	5 h 45 min	80%

c) Untersuchungen zur Oxidation des Diols **400****Kombinierte TEMPO-Pinnick-Oxidation**

Da die LAH-Reduktion direkt zur Entschützung und damit zum 1,3-Diol **400** führte, sollte untersucht werden, ob dies nicht ausgenutzt werden könnte. So ist es beispielsweise möglich in einer Eintopf-Variante der TEMPO-Reaktion mit anschließender Pinnick-Oxidation eine Säure zu erhalten.^[439,440] Da die Oxidation primärer Alkohole deutlich schneller ist, als die Oxidation eines sekundären Alkohols wurde erwartet, dass sich hier die β -Hydroxysäure **401** bilden würde (Abb. 207).

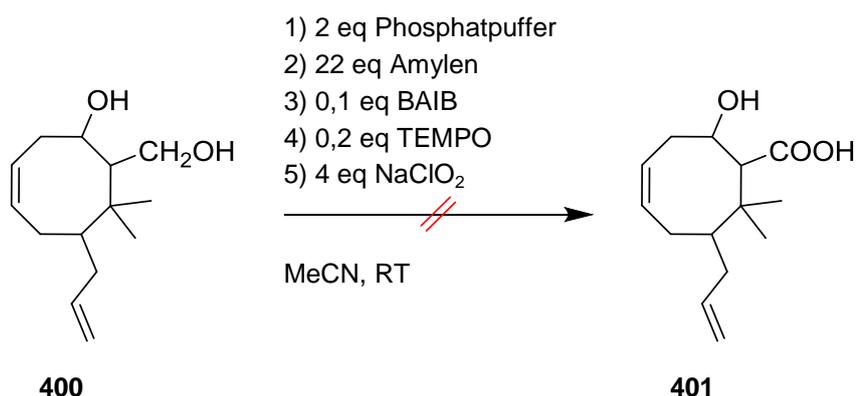


Abb. 207. TEMPO-Pinnick-Eintopf Variante mit **400**.

Die Reaktion wurde mittels DC verfolgt, wobei sich zeigte, dass kein Umsatz erfolgte. Nachdem die Reaktion über mehrere Tage hinweg beobachtet worden war und sich, auch nachdem noch etwas NaClO₂ zugegeben wurde, keine Reaktion einstellte, wurde diese abgebrochen um das Edukt **400** zurückzugewinnen.

TEMPO-Oxidation in Gegenwart von Wasser

Alternativ zu der Kombination von TEMPO- und Pinnick-Oxidation kann ein Alkohol auch mit TEMPO in Anwesenheit von Wasser zur Säure oxidiert werden. Diese Variante wurde als nächstes untersucht (Abb. 208).

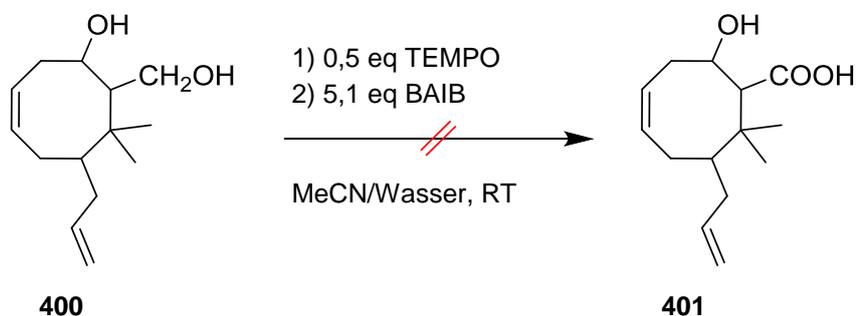


Abb. 208. TEMPO-Oxidation von **400** in Gegenwart von Wasser.

Das Diol **400** wurde hierfür in einer 1/1-Mischung aus MeCN und Wasser gelöst. TEMPO wurde zugegeben und danach BAIB als Cooxidanz. Nach 23 h war kein

Edukt mehr mittels DC detektierbar, dafür eine sehr komplexe Reaktionsmischung, sodass letztlich keine definierte Substanz isolierbar war.

TEMPO-Oxidation mit anschließender Pinnick-Oxidation

Anschließend wurde untersucht ob eine zweistufige Synthese aus TEMPO-Oxidation ohne Zusatz von Wasser, gefolgt von einer Pinnick-Oxidation über den Hydroxyaldehyd **402** zu der Hydroxysäure **401** führt (Abb. 209).

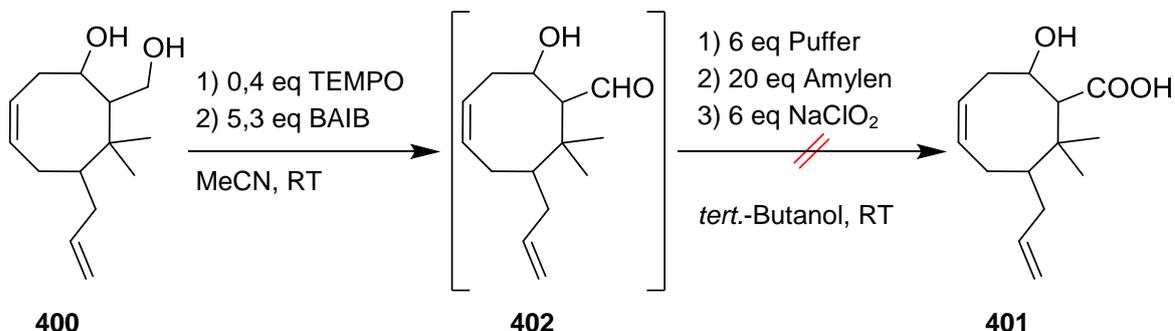


Abb. 209. TEMPO-Oxidation des Diols **400** über **402** zu der Hydroxysäure **401**.

Das Diol **400** wurde in MeCN gelöst, wozu TEMPO und BAIB gegeben wurden. Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC und es konnte nach 2 h 20 min kein Edukt mehr detektiert werden. Das Rohprodukt sollte nach der Aufarbeitung, ohne zusätzliche Reinigung, direkt in einer Pinnick-Oxidation umgesetzt werden. Dafür wurde **402** in *tert.*-Butanol gelöst und mit Amylen, Phosphatpuffer und Natriumchlorit versetzt. Nach 18,5 h war die Reaktion beendet. Das aufgenommene Roh-NMR wies keine Signale auf, die charakteristisch für die entstandene Säurefunktion gewesen wären.

Um zu überprüfen, ob das Problem allein die Pinnick-Oxidation war, wurde in einem weiteren Versuch lediglich die TEMPO-Oxidation durchgeführt und das Produkt nach beendeter Reaktion säulenchromatographisch gereinigt. Hierbei fiel auf, dass trotz zweier definierter Spots bei der Reaktionsverfolgung, diese nach der Säule nicht wiedergefunden werden konnten. Zusätzlich konnte von der auf die Säule aufgegebenen Menge nur 33% wiedergewonnen werden. Dies deutet darauf hin, dass der Aldehyd **402** nicht stabil ist.

Chrom Oxidationen

Mann *et al.* haben 1,3-Diole mit Hilfe von PDC erfolgreich zu β -Ketosäuren oxidiert.^[441] Dies stellt eine Alternative zu der Oxidation zur Hydroxysäure **401** dar. Hierfür wurde das Diol **400** in DMF gelöst und mit PDC und Celite umgesetzt (Abb. 210).

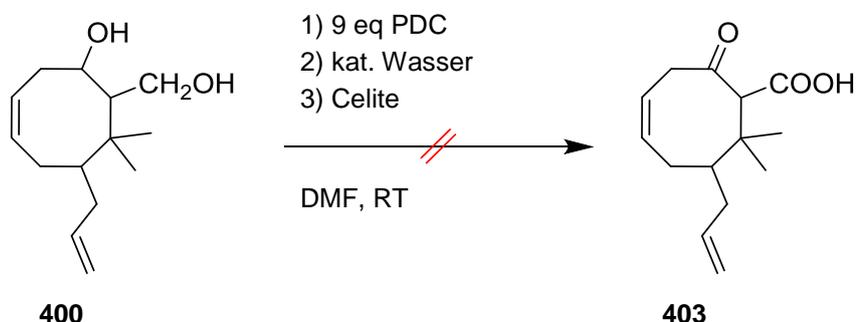


Abb. 210. Oxidation von **400** zur β -Ketosäure **403** mittels PDC.

Nachdem **400** in DMF gelöst war, wurden bei RT gleichzeitig Celite und PDC zugesetzt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Nach 20 h war die Reaktion beendet, zeigte aber nur zwei sehr schwache Spots. Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte keine β -Ketosäure **403** isoliert werden. Es ist möglich, dass sich diese auf Kieselgel zersetzte, oder aufgrund der sehr hohen Polarität irreversibel gebunden wurde. Von aufgegebenen 74 mg konnten lediglich 18 mg wieder von der Säule gespült werden. Daher muss auch in Betracht gezogen werden, dass es auf Kieselgel zu einer Decarboxylierung gekommen ist.

Parallel zu der PDC-Oxidation wurde versucht das Diol **400** unter Jones-Bedingungen zu **403** zu oxidieren (Abb. 211).^[442]

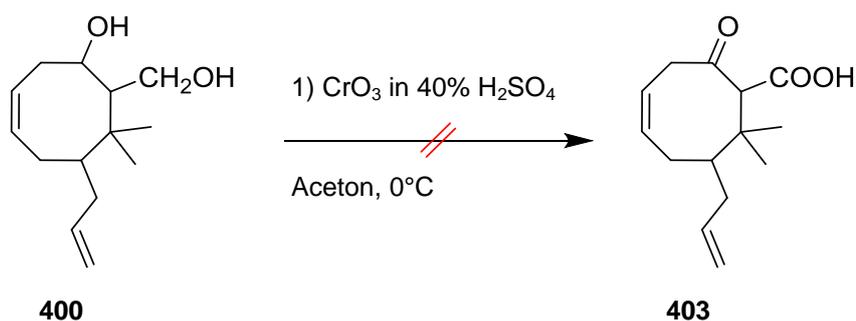


Abb. 211. Jones-Oxidation von **400**.

Bei dem Versuch das Diol **400** unter Jones-Bedingungen zu oxidieren kam es zu einer Zersetzung, was bereits bei der Reaktionsverfolgung nach zehn Minuten, aufgrund der immensen Vielfalt an entstanden Spots (> 10), beobachtbar war. Daher wurde auch auf die Aufarbeitung und Reinigung verzichtet.

Swern-Oxidation

In Anlehnung an die Arbeiten von Humpf *et al.* sollte noch eine Swern-Oxidation zum Hydroxyaldehyd **402** untersucht werden (Abb. 212).^[443]

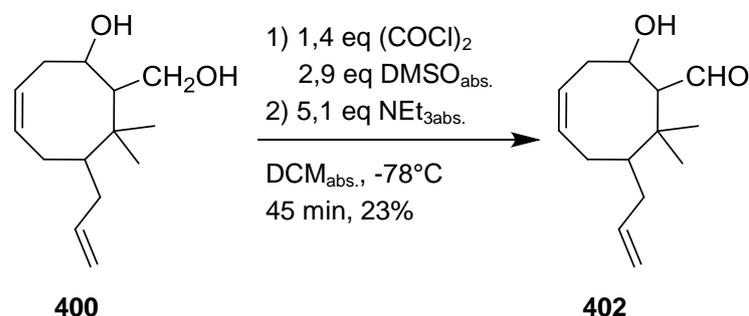


Abb. 212. Swern-Oxidation von **400** zum Hydroxyaldehyd **402**.

Für die Swern-Oxidation wurde Oxalylchlorid bei -78°C in DCM_{abs.} gelöst und tropfenweise mit in DCM_{abs.} gelöstem DMSO_{abs.} versetzt. Zu der Reaktionsmischung wurde **400** (gelöst in DCM_{abs.}) gegeben. Die Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte, dass das Diol **400** nach 10 Minuten schon vollständig umgesetzt hatte, sodass die Reaktionslösung bei -78°C mit Triethylamin gequenchet werden konnte, um den Hydroxyaldehyd **402** freizusetzen. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **402** in 23% Ausbeute erhalten werden.

Da die Versuche, das Diol **400** zu den entsprechenden Substanzen **401** bis **403** zu oxidieren, keine befriedigenden Ergebnisse lieferten, sollte die Reduktion des Esters **392** gezielt zum primären Alkohol **399** durchgeführt werden.

d) Gezielte Reduktion mit Dibal-H zum primären Alkohol **399**

Die Reduktion von **392** zum Alkohol **399** wurde mit Dibal-H, analog zu dem Vorgehen für die Reduktion zum Aldehyd **397**, durchgeführt. Der einzige Unterschied war, dass bei 0°C gearbeitet wurde. Hierfür wurden verschiedene Parameter variiert, bis man eine optimierte Ausbeute von 93% erhalten konnte und die Reaktion sauber zum Alkohol ablief, sodass das Rohprodukt dem Reinprodukt entsprach (Abb. 213).

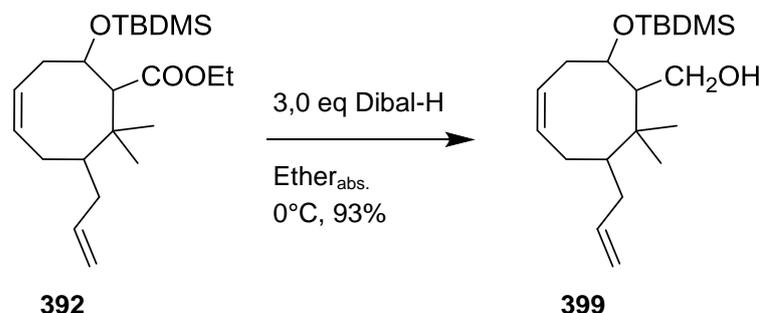


Abb. 213. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Reduktion von **392** zu **399**.

Die verschiedenen Optimierungsschritte sind in Tab. 18 zusammengefasst.

Tab. 18. Zusammenstellung der variierten Parameter für die Dibal-H-Reduktion.

	Dibal-H eq	Solvens	Zeit	Ausbeute
1	2,0	Toluol _{abs.}	15 min	81%
2	2,1	Toluol _{abs.}	35 min	89%
3	2,6	Toluol _{abs.}	35 min	76%
4	3,0	Et ₂ O _{abs.}	15 min	93%

Besonders erfreulich war die gute Ausbeute der Reaktion in Et₂O als Solvens, da dies, durch den geringen Siedepunkt von Et₂O, erheblich die Aufarbeitung erleichterte.

e) Oxidation zum Aldehyd **397**

TEMPO-Oxidation

Zuerst wurde die Oxidation zum Aldehyd **397** mittels TEMPO und BAIB als Cooxidanz untersucht (Abb. 214).^[216]

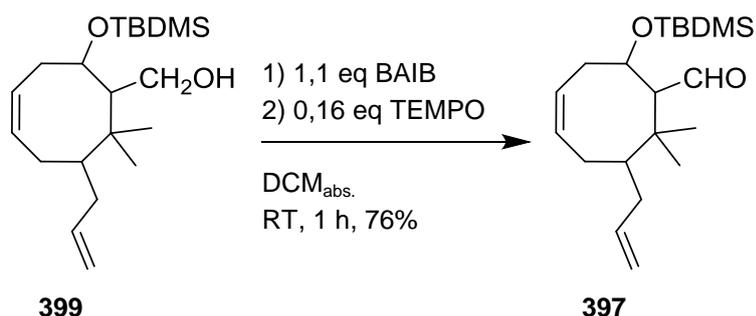


Abb. 214. TEMPO Oxidation zum Aldehyd **397**.

Hierfür wurde der Alkohol **399** in DCM_{abs.} gelöst und es wurden nacheinander TEMPO und BAIB zugegeben. Nach 30 Minuten zeigte die Reaktionsverfolgung, dass die Reaktion fast vollständig umgesetzt hatte. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **397** mit einer guten Ausbeute von 76% erhalten werden.

Da die Reaktion im kleinen Maßstab mit guten Ausbeuten verlief, sollte sie direkt auf einen größeren Maßstab übertragen werden. Dabei erwies sich die Reaktion als wenig reproduzierbar. Nach 40 Minuten zeigte sich bei der Reaktionsverfolgung ein Verhältnis Produkt/Edukt von schätzungsweise 1/1. Daran änderte sich bei einer nächsten Reaktionskontrolle 30 Minuten später nichts. Nach insgesamt 2 h 30 min war **399** immer noch eindeutig detektierbar, sodass jeweils weitere 0,1 eq BAIB und TEMPO nachgegeben wurden. Zunächst konnte wieder eine Veränderung detektiert werden, bis die Reaktion erneut zum Stillstand kam, sodass nach weiteren 1 h 40 min wieder 0,5 eq BAIB zugegeben wurden und die

Reaktion über Nacht lief. Nach insgesamt 23 h war die Reaktion beendet, und der Aldehyd konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit 73% Ausbeute isoliert werden. Bei erneuter Oxidation von **399** sollten daher gleich 0,5 eq TEMPO und 2 eq BAIB eingesetzt werden. Hier war die Reaktion nach 3 h 25 min beendet, ohne dass eines der Reagentien nachdosiert werden musste. Bei dieser Reaktionsführung lag die Ausbeute bei 57%. Es konnten keine Nebenprodukte isoliert werden, die die schlechtere Ausbeute hätten erklären können. Somit war die TEMPO-Oxidation nicht nur in der Reaktionszeit, sondern auch in der Ausbeute nicht gut reproduzierbar. Um zu untersuchen, ob das Problem ausschließlich an der Ansatzgröße lag, wurde wieder eine Reaktion mit 0,5 eq TEMPO und 2 eq BAIB im kleinen Maßstab durchgeführt. Hier ging die Ausbeute allerdings noch weiter zurück (33%). Nachstehende Tabelle zeigt eine Übersicht der Reaktionsbedingungen und den erhaltenen Ausbeuten um die schlechte Reproduzierbarkeit der Oxidation zu **397** zu veranschaulichen (Tab. 19).

Tab. 19. Parameter der schlecht reproduzierbaren TEMPO-Oxidation.

	Ansatzgröße	eq TEMPO	eq BAIB	Reaktionszeit	Ausbeute
1	0,25 mmol	0,16	1,1	1 h	76%
2	6,6 mmol	0,10 + 0,10	1,1 + 0,1	23 h	73%
3	4,5 mmol	0,5	2,0	3 h 25 min	57%
4	1,3 mmol	0,5	2,0	3 h 20 min	33%

Dess-Martin-Oxidation

Die Dess-Martin-Oxidation ermöglicht oft bessere Ausbeuten. Zudem lässt sich die entstehende Iodbenzoesäure gut abpuffern, indem eine Aminbase zugegeben wird. Wegen der scheinbar schwierigen Oxidation, wurde ein erster Versuch der Dess-Martin-Oxidation mit einem etwas größeren Überschuss an DMP und Pyridin als Base durchgeführt (Abb. 215).

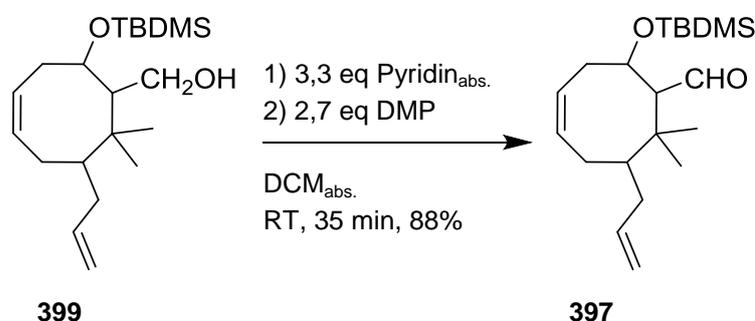


Abb. 215. Oxidation zu **397** mit Dess-Martin Periodinan und Pyridin.

Die Reaktionskontrolle zeigte, dass die Reaktion nach 35 Minuten beendet war, sodass nach Schnellfiltration über Kieselgel der Aldehyd **397** mit 88% Ausbeute isolierbar war. Da auf Anhieb eine sehr gute Ausbeute erreicht werden konnte,

sollte anschließend untersucht werden, ob nicht auch 1,2 eq DMP und Pyridin ausreichend wären. Die Reaktion benötigte dabei zwar deutlich länger (2,5 h), führte dafür zu einer fast identischen Ausbeute (vgl. Eintrag 2 Tab. 20).

Letztlich sollte konsequenter Weise untersucht werden, ob die Dess-Martin-Oxidation ohne Base identische Ausbeuten lieferte. Ein erster Versuch zeigte, dass hier 1,2 eq DMP nicht ausreichend waren, da die Reaktion, bevor sie vollständigen Umsatz erreicht hatte, zum Erliegen kam. Daher wurden 0,6 eq nachgegeben. Nach 3 h war die Reaktion beendet, wobei lediglich eine Ausbeute von 59% erreicht werden konnte. Eine weitere Oxidation für die gleich 1,6 eq DMP eingesetzt worden waren, führte zu einer unwesentlich besseren Ausbeute von 61% (Tab. 20).

Tab. 20. Untersuchungen zur Dess-Martin-Oxidation von **399**.

	eq DMP	eq Pyridin _{abs.}	Reaktionszeit	Ausbeute
1	2,7	3,3	35 min	88%
2	1,2	1,2	2 h 30 min	81%
3	1,2 + 0,6	/	3 h	59%
4	1,8	/	3 h	61%

Die Oxidation des Alkohols **399** zum Aldehyd **397** brachte hier nicht nur bessere Ausbeuten, sondern war auch wesentlich reproduzierbarer, sodass die Dess-Martin-Oxidation mit Basenzusatz für dieses System eindeutig die geeignetere ist.

Pinnick-Oxidation

Der Aldehyd **397** sollte anschließend in einer Pinnick-Oxidation zu der Säure **398** umgesetzt werden (Abb. 216).

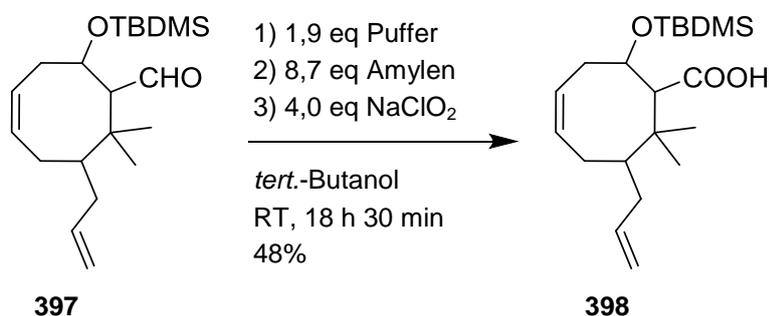


Abb. 216. Pinnick-Oxidation zu der Säure **398**.

Hierfür wurde **397** in *tert.*-Butanol gelöst und mit Phosphatpuffer (10 wt% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$),²¹ Amylen und Natriumchlorit versetzt.^[429] Nach 18,5 h war die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und nach einer Reinigung mittels präoperativer DC konnte die Säure **398** in 48% Ausbeute isoliert werden. Wurden die Mengen an eingesetztem Puffer, NaClO_2 oder Amylen erhöht, so wurde die Ausbeute nur etwas besser. Was immer wieder bei den einzelnen Untersuchungen festgestellt werden konnte war, dass Substanz auf der Säule verloren ging. Daher wurde die Reaktion noch einmal analog zum ersten Test durchgeführt und die Rohsubstanz analysiert. Diese stellte sich als rein heraus, sodass zukünftig auf eine säulen-chromatographische Reinigung verzichtet werden konnte, wodurch die Ausbeute enorm auf 96% gesteigert werden konnte (Tab. 21).

Tab. 21. Untersuchungen zur Optimierung der Pinnick-Oxidation zur Säure **398**.

	eq Puffer	eq NaClO_2	eq Amylen	Reaktionszeit	Ausbeute
1	2	4	9	18 h 30 min	48%
2	3	6	20	24 h	69%
3	3	6	41	22 h	65%
4	2	4	10	29 h 30 min	96%

²¹ Wichtig ist es, dass ausschließlich das Natriumsalz für die Herstellung der Pufferlösung genutzt wird. Setzt man eine Pufferlösung mit identischem pH-Wert aus einer $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Mischung an, läuft die Reaktion nicht ab.

5.2.13. Cyclisierung

Um die Synthese etwas kürzer zu gestalten, da die Reduktion des Esters **392** nicht wie erhofft auf der Stufe des Aldehyds stehen blieb und auch eine erfolgreiche Oxidation des Diols **400** die Synthese nicht verkürzen konnte, wurde untersucht, ob die Ergebnisse von Szpilman *et al.* auf das hier vorliegende Syntheseproblem übertragen werden konnten.^[444] Diese beschrieben eine Möglichkeit, gemischte Anhydride direkt aus Aldehyden herzustellen, die sie dann weiter mit verschiedenen Nucleophilen umsetzen (Abb. 217).

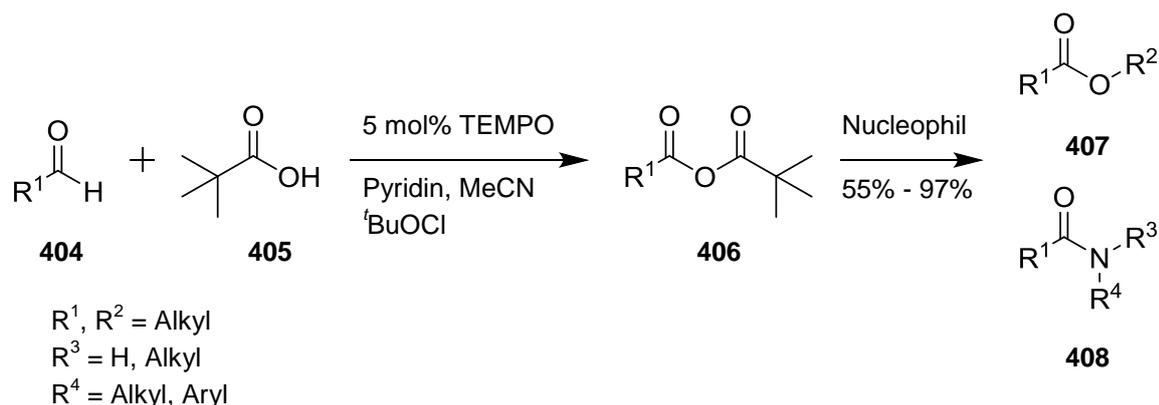


Abb. 217. Synthese von Estern oder Amiden aus Aldehyden.^[444]

Zwar benutzen Szpilman *et al.* ausschließlich Pivalinsäure (**405**) für die Synthese der gemischten Anhydride **406**, die deutlich nucleophiler ist als TFA, trotzdem sollte die Reaktion untersucht werden. Würde auch nur ein geringer Teil der TFA an den Aldehyd **397** addieren, würde die spontan ablaufende intramolekulare Acylierung zu **409** dafür sorgen, dass das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschoben wird. Der Aldehyd **397** wird dafür mit TEMPO, Trifluoressigsäure und BAIB umgesetzt (Abb. 218). Dabei ersetzt BAIB das $t\text{-BuOCl}$, um eine Reaktion des Cooxidanz mit der Doppelbindung auszuschließen.

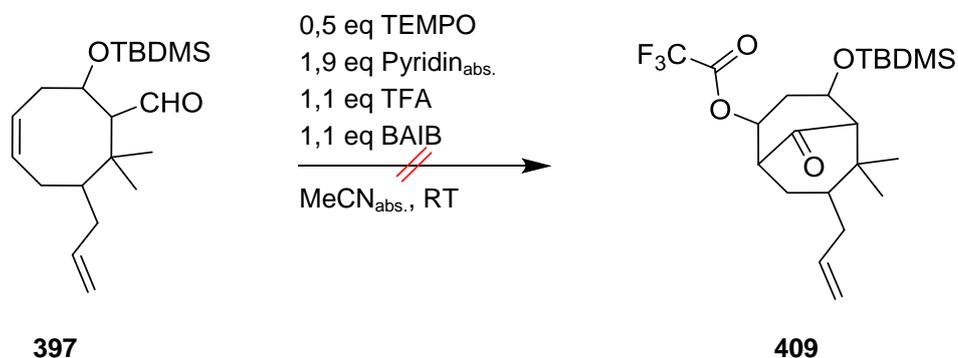


Abb. 218. Versuch der Friedel-Crafts-artigen Acylierung ausgehend von **397**.

Nachdem kein Aldehyd **397** mehr detektiert werden konnte, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnten jedoch keine charakterisierbaren Substanzen isoliert werden. Die Reaktion wurde wieder mit nur 5 mol% TEMPO durchgeführt, aber auch hierbei kam es zu keinem positiven Ergebnis. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Trifluoressigsäure für die Bildung des gemischten Anhydrids nicht ausreichend nucleophil ist.

Somit wurde die intramolekulare Acylierung doch ausgehend von der Säure **398** durchgeführt (Abb. 219).

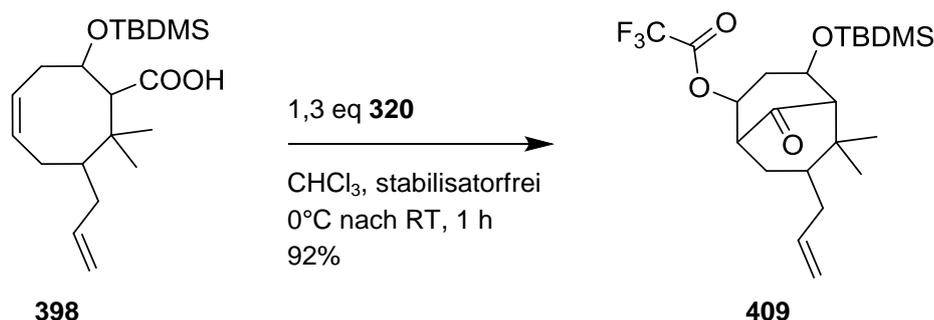


Abb. 219. Cyclisierung mit 1,3 eq TFAA (**320**).

Für die intramolekulare Friedel-Crafts-artige Acylierung wurde die Säure **398** im Eisbad in stabilisatorfreiem Chloroform gelöst. Nachdem **320** zugegeben worden war, wurde das Eisbad entfernt. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet, und nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, konnte der TFA-Ester **409** mit 92% Ausbeute erhalten werden. Verringerte man die TFAA-Menge auf 1,2 eq so dauerte die Reaktion etwas länger, während sich die Ausbeute gleichzeitig leicht steigern ließ (Abb. 220).

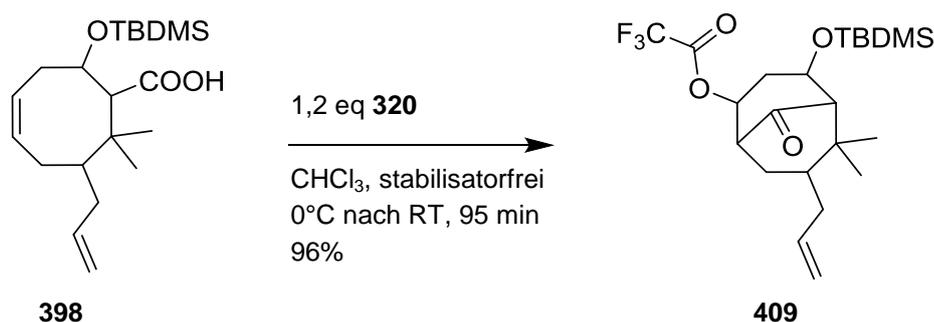


Abb. 220. Weiter optimierte intramolekulare Acylierung zu **409**.

Da die Cyclisierung reproduzierbare Ausbeuten lieferte, sollte direkt im Anschluss daran der TFA-Ester **409** ohne weitere Reinigungsschritte hydrolysiert werden. Dafür wurde **409** mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt, womit bei der Synthese von **326** (vgl. Kapitel 5.1.10 b)) sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten (Abb. 221).

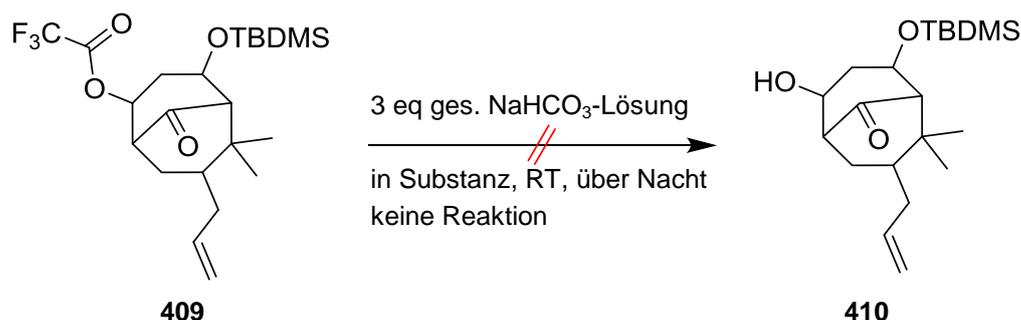


Abb. 221. Hydrolyse des TFA-Esters **409** mit NaHCO_3 .

Da die Reaktion mittels DC direkt aus der Reaktionsmischung nur sehr schwer verfolgbare war, wurde am nächsten Morgen aufgearbeitet und die Reaktionsmischung säulenchromatographisch gereinigt. Dabei wurden 81% des TFA-Esters **409** isoliert. Dieser wurde wieder mit Natriumhydrogencarbonat versetzt. Für die Reaktionskontrolle wurde nach zwei Stunden eine kleine Probe mit Et_2O extrahiert und getrocknet. Diese zeigte immer noch den TFA-Ester **409**. Daher wurde die Reaktionsmischung mit einem Äquivalent K_2CO_3 versetzt. Da sich auch so keine Änderung einstellte, wurde die Reaktionsmischung vollständig aufgearbeitet und um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, danach erst mit einer ges. Kaliumcarbonat-Lösung umgesetzt. Für eine Reaktionskontrolle wurden kleine Proben genommen und aufgearbeitet, wobei sich hier eine eindeutige Veränderung auf der DC erkennen ließ. Nach 3,5 Stunden war die Reaktion beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Bicyclus **410** mit 67% Ausbeute erhalten werden. Ein zweiter Ansatz, bei dem der TFA-Ester **409** direkt mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung hydrolysiert wurde, lieferte nach 1,5 Stunden Reaktionszeit und anschließender säulenchromatographischer Reinigung **410** mit 71% Ausbeute (Abb. 222).

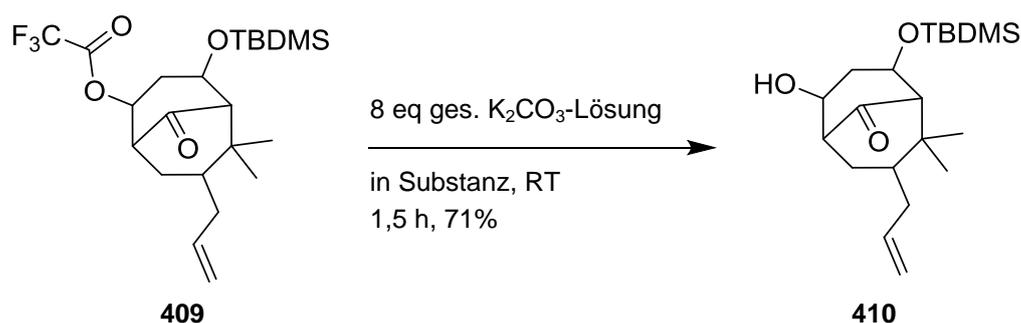


Abb. 222. Hydrolyse des TFA-Esters **409** mit ges. Kaliumcarbonat-Lösung.

Anschließende Umsetzungen erfolgten ohne Reinigung von **409**. Es wurde lediglich das Lösungsmittel entfernt, und direkt im Anschluss mit ges. K_2CO_3 -Lösung hydrolysiert.

5.2.14. Schutzgruppenabspaltung

a) Ausgehend von **409** ohne vorherige Reinigungsschritte

Zu Beginn der Untersuchungen wie **409** am besten hydrolysiert werden kann, wurde versucht die TBDMS-Schutzgruppe direkt abzuspalten (Abb. 223).

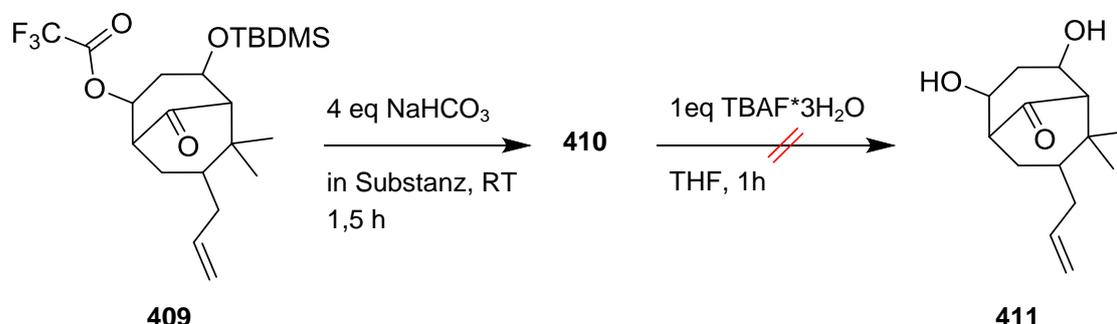


Abb. 223. Untersuchung zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe in einem Schritt mit der Verseifung des TFA-Esters **409**.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **410** in 68% Ausbeute isoliert werden. Die TBDMS-Schutzgruppe wurde unter diesen Bedingungen nicht abgespalten. Parallele Untersuchungen zeigten, dass die Hydrolyse mit ges. NaHCO_3 -Lösung nicht reproduzierbar war (vgl. Abb. 221).

b) Ausgehend von **410**

Da eine direkte Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe nicht erfolgreich war, sollte die Entschützung ausgehend von **410** untersucht werden. Das typische Vorgehen für eine Abspaltung von Silylschutzgruppen ist die Umsetzung mit Fluorid-Ionen (bspw. TBAF, Py^+HF , Ammoniumfluorid), aber auch zahlreiche andere Reagentien können zur Abspaltung von Silylschutzgruppen führen.^[193] Als erstes wurde die Abspaltung mit TBAF in THF untersucht. Dafür wurde aus festem $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ eine 1M Lösung in THF hergestellt (vgl. Tab. 22 Eintrag 1; Abb. 224).

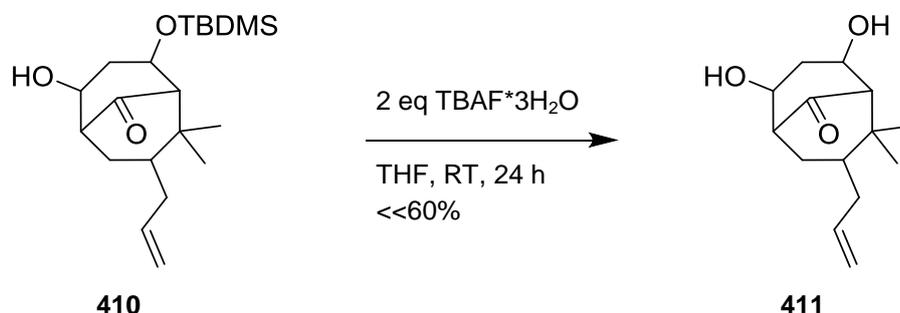


Abb. 224. SG-Abspaltung mit $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bei RT.

Hierfür wurde der Bicyclus **410** in THF gelöst und mit einer, zuvor frisch hergestellten, 1M TBAF-Lösung in THF versetzt. Bei der Reaktionsverfolgung mittels DC konnte beobachtet werden, dass nach 24 h alles Edukt verbraucht war.

Aufgrund der geringen Substanzmengen wurde ein Roh-NMR aufgenommen. Dies zeigte, dass sich zwar Produkt gebildet hatte, dieses aber noch Tributylamin und THF, sowie nicht definierbare Verunreinigungen enthielt. Die Ausbeute lag unter 60%. Wegen der langen Reaktionszeit und der nur mäßigen Ausbeute wurde untersucht, ob die Reaktion auch zum Rückfluss erhitzt werden kann (Eintrag 2 Tab. 22; Abb. 225).

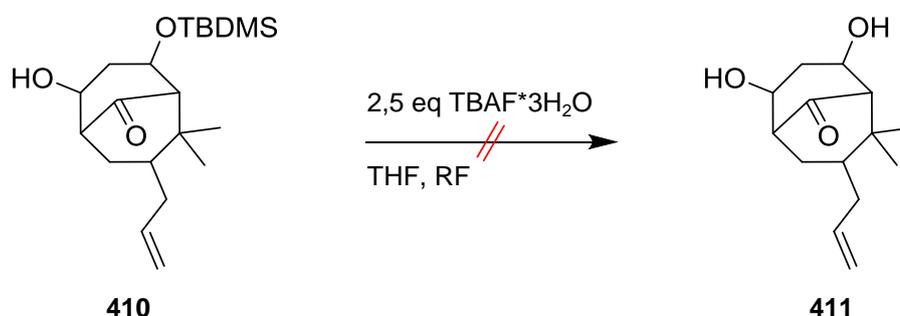


Abb. 225. Versuchte Schutzgruppenabspaltung unter Rückflussbedingungen.

Dabei wurde wie zuvor vorgegangen. Nach zwei Stunden war zwar kein Edukt mehr detektierbar, dafür kam es zur Zersetzung. Weitere Umsetzungen bei Raumtemperatur konnten das erste Ergebnis für die Abspaltung nicht reproduzieren, wobei sich meist gar kein Umsatz oder nur ein sehr langsamer Umsatz einstellte.

Silylschutzgruppen können auch unter sauren Bedingungen gespalten werden. Hierfür sollte zuerst die Kombination aus TBAF und Essigsäure untersucht werden (Abb. 226).

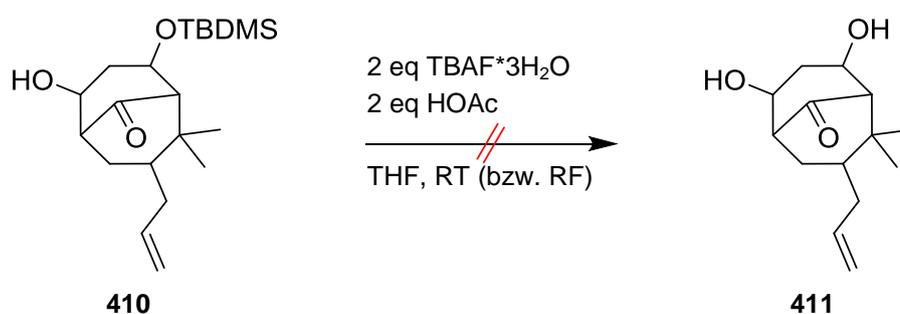


Abb. 226. Versuchte Abspaltung der Schutzgruppe im sauren Milieu mit TBAF.

Hierfür wurde jeweils **410** in THF gelöst, im ersten Versuch wurden die TBAF-Lösung (1M in THF, selbst angesetzt) und die Essigsäure parallel zugegeben (Eintrag 3 Tab. 22). Dabei kam es zu keiner Umsetzung. In zwei weiteren Versuchen wurde zunächst die Essigsäure im Eisbad vorgelegt, dann TBAF und anschließend **410** in THF gelöst zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei RT gerührt (Eintrag 4 Tab. 22), bzw. zum Rückfluss erhitzt (Eintrag 5 Tab. 22). Dabei setzte keine Reaktion ein, bzw. kam es zur Zersetzung. Da sich die Abspaltung mit TBAF nur schlecht reproduzieren ließ und auch hier keine Reaktion eintrat, wurden alternative Methoden für die Desilylierung

untersucht. So wurde versucht, **410** mit einer starken Säure zu entschützen (Abb. 227).

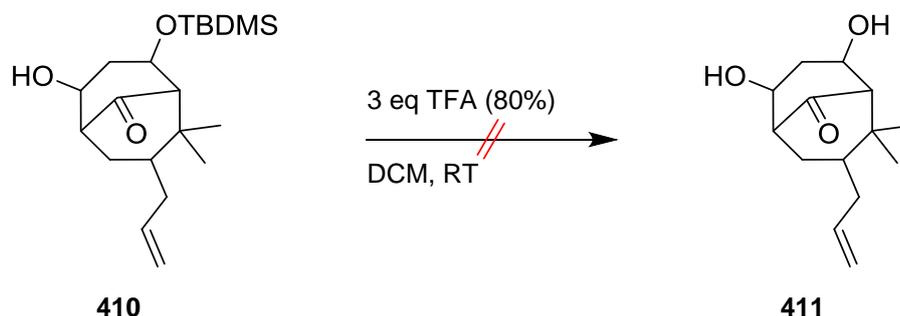


Abb. 227. Versuchte Entschützung mit starker Säure.

Der Bicyclus **410** wurde in DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 80%-iger Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktion wurde mit DC verfolgt, wobei sich auch nach mehreren Tagen kein Produkt bildete.

Bei dem Versuch die Schutzgruppe in ethanolischer HCl abzuspalten, kam es zu einer Zersetzung. Ein interessanter Ansatz, der zudem noch eine direkte Oxidation der Hydroxyfunktionen mit sich führen würde, stellte die Arbeit von Deng *et al.* dar.^[445] Angelehnt an deren Untersuchungen sollte versucht werden die TBDMS-Schutzgruppe *in situ* bei einer Dess-Martin-Oxidation abzuspalten. Durch die dabei entstehende Säure sollte die Schutzgruppe gespalten und die freie Hydroxyfunktion direkt mit oxidiert werden. So könnte das Triketon **412** in einem Schritt erhalten werden (Abb. 228; Eintrag 8 Tab. 22).

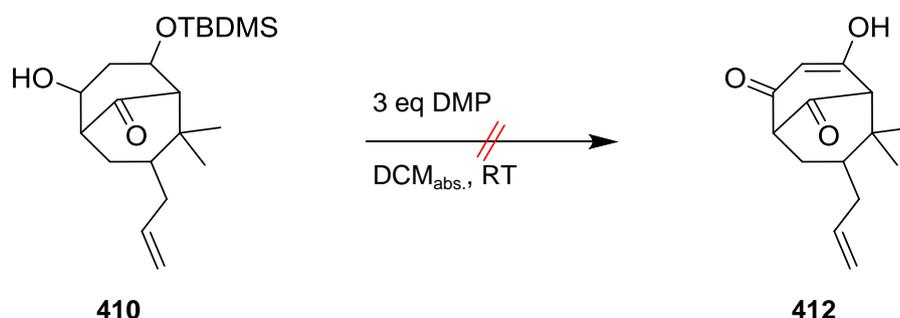


Abb. 228. Eintopf-Variante mittels DMP zum Triketon **412**.

Der Bicyclus **410** wurde in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gelöst und mit DMP versetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC und zeigte, dass die Reaktion nach 2 h 10 min beendet war. Die NMR-spektroskopische Analyse ergab, dass nicht das gewünschte Triketon **412** erhalten wurde, sondern nur die freie OH-Funktion zu **413** oxidiert worden war (Abb. 229).

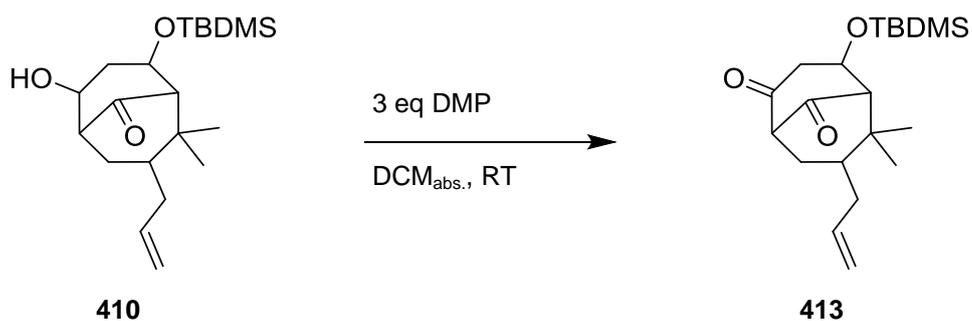


Abb. 229. Oxidation mit Dess-Martin Periodinan führt lediglich zu **413**.

Eine Umsetzung mit Pyridin-HF Komplex^[429] um die Schutzgruppe abzuspalten, führte ausschließlich zu Zersetzungsprodukten und bei der Umsetzung mit BF_3 -Etherat,^[446,447] analog zu den Untersuchungen von Nicolaou *et al.* kam es zu keiner Produktbildung (Einträge 9 und 10 Tab. 22).

Eine besonders milde Methode für die Entschützung soll die Umsetzung mit Kupfersalzen darstellen.^[448–450] Hierfür wurde der Bicyclus in Methanol gelöst und mit $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ versetzt (Abb. 230).

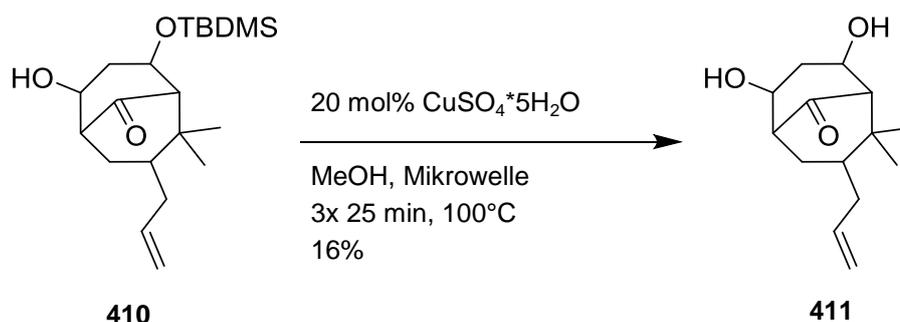


Abb. 230. Entschützung in der Mikrowelle mit Kupfersulfat-Pentahydrat.

Die Reaktionsmischung wurde bei 300 Watt in der Mikrowelle dreimal für jeweils 25 Minuten auf 100°C erhitzt. Danach war die Reaktion beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung war **411** in 16% Ausbeute isolierbar.

Ein alternatives Reagenz für eine Desilylierung ist CAN. Die Entschützung mit CAN läuft über einen radikalischen Mechanismus.^[451,452] Daher war die Gefahr unerwünschter Nebenreaktionen zu groß, um diese Variante zu untersuchen.

Da die Alternativen zu TBAF keine befriedigenden Ergebnisse lieferten, wurde die Abspaltung erneut mit einer 1M TBAF-Lösung (von Sigma-Aldrich) durchgeführt. Dabei konnte **411** innerhalb von 24 h bei Raumtemperatur nach säulenchromatographischer Reinigung in 55% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion mit der käuflichen 1M Lösung zeigte sich dabei, im Gegensatz zu der Reaktion mit einer aus festem $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ selbst hergestellten Lösung in THF, als reproduzierbar.

Nachfolgend sind alle untersuchten Methoden tabellarisch zusammengefasst.

Tab. 22. Übersicht über die Untersuchungen zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe.

	Reagentien	Solvens	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	TBAF*3H ₂ O ^[429]	THF	RT	24 h	<<60%
2	TBAF*3H ₂ O	THF	Rückfluss	Zersetzung	
3	HOAc/TBAF*3H ₂ O ²²	THF	RT	kein Umsatz	
4	HOAc/TBAF*3H ₂ O ²³	THF	RT	kein Umsatz	
5	HOAc/ TBAF*3H ₂ O ²⁴	THF	RF	Zersetzung	
6	TFA	DCM	RT	kein Umsatz	
7	ethanolische HCl ^[453–455]	Ethanol	RT	> 4 d,	Zersetzung
8	DMP ^[445]	DCM	RT	2 h 10 min	413 quant.
9	Py*HF	DCM	0°C nach RT	Zersetzung	
10	BF ₃ *Et ₂ O ^[446]	CHCl ₃	0°C nach RT	kein Produkt gebildet	
11	CuSO ₄ *5H ₂ O ^[450]	MeOH	Mikrowelle	3 x 25 min	17%
12	TBAF 1M	THF	RT	24 h	55%

Dass sich die Abspaltung als recht schwierig gestaltete, lässt sich damit erklären, dass der Bicyclus eine relativ instabile/empfindliche Verbindung ist. So kann die

²² Essigsäure und TBAF gleichzeitig zugegeben

²³ Essigsäure vorgelegt

²⁴ Essigsäure vorgelegt

Carbonylbrücke, unter basischen Bedingungen gespalten werden, was die aufgetretene Zersetzung bei der Verwendung des Py^*HF -Komplexes durchaus erklärt.

Die Reaktion könnte dabei ähnlich zu der Wharton-Fragmentierung erfolgen, bei der als Basen Alkolate, oder Alkalihydroxide eingesetzt werden.^[310,370,456–462]

Bei der sonst beobachteten Zersetzung kann davon ausgegangen werden, dass die Rückflussbedingungen zur Zersetzung geführt, oder Nebenreaktionen ermöglicht haben. Säurekatalysiert sind Umlagerungen ausgehend von einer Acetalfunktion an C9 beschrieben, was bei dem Versuch der Abspaltung mit ethanolischer HCl abgelaufen sein kann.^[463] Darüber hinaus finden sich in der Literatur viele Beispiele, die bei Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivaten, zum Teil aber unter drastischen Bedingungen (refluxieren in NaOH oder KOH), gezielt die Brücke öffnen.^[456,464–468]

Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auch auf die von Xu *et al.* publizierten Ergebnisse gelegt werden, die mit Triethylamin und Methanol ausgehend von einem PPAP mit Adamantan-Gerüst eine Retro-Claisenkonensation beobachten (Abb. 231).^[469]

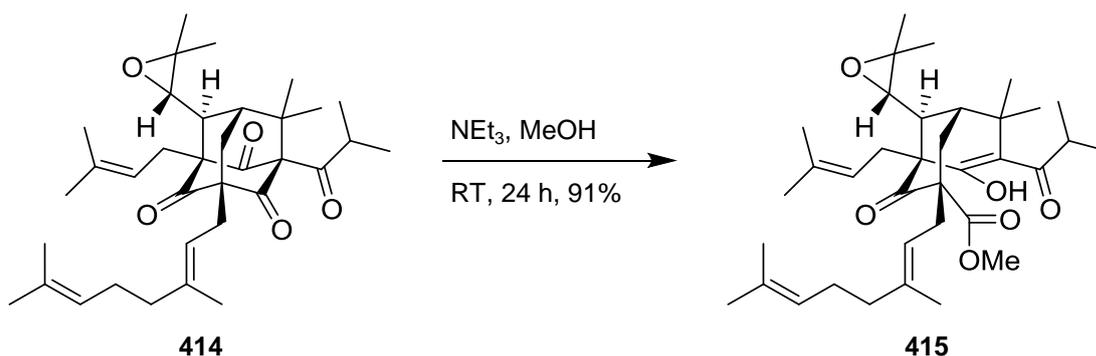


Abb. 231. Retro-Claisenkonensation unter schwach basischen Bedingungen führt zur Öffnung der Carbonylbrücke.

c) Abspaltung nach vorheriger Dess-Martin-Oxidation

Bei dem Versuch in einem Schritt die TBDMS-Schutzgruppe zu entfernen und das intermediär entstehende Diol **411** zum Triketon **412** zu oxidieren, konnte ausschließlich **413**, dafür in quantitativer Ausbeute, isoliert werden. Dies sollte ausgenutzt werden, indem untersucht wurde, ob die TBDMS-Schutzgruppe auf dieser Stufe einfacher abgespalten werden kann. Hierfür wurde das in THF gelöste Diketone **413** zu einer TBAF-Essigsäurelösung in THF gegeben und bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung wurde ein α,β -ungesättigtes Keton **416** erhalten, das von einer Eliminierung der OTBDMS-Gruppe herrührte (Abb. 232).

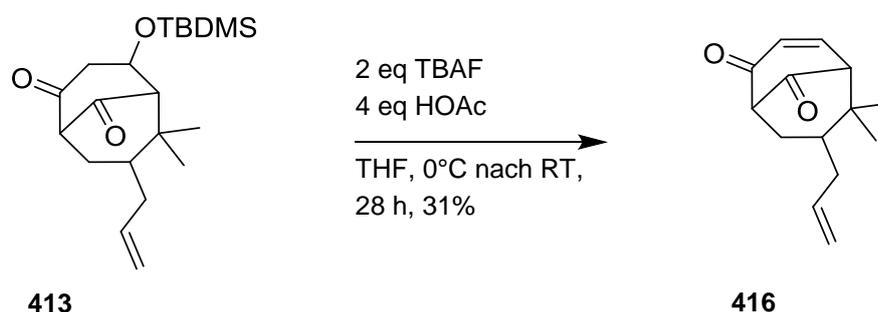


Abb. 232. Abspaltung mit TBAF/HOAc führt zur Eliminierung der TBDMS-Schutzgruppe.

Da dieser Versuch, die Schutzgruppe nach der Dess-Martin-Oxidation abzuspalten, parallel zu den in Kapitel 5.2.14 a) und b) durchgeführten Untersuchungen stattfand und zwischenzeitlich eine reproduzierbare Methode für die Schutzgruppenabspaltung gefunden worden war, wurden diese Reaktion nicht weiter untersucht.

5.2.15. Oxidation zum Triketon

Für die Oxidation von 1,3-Diolen zu Diketonen finden sich in der Literatur zahlreiche Möglichkeiten. Diese reichen von Chromreagentien (PDC, PCC, Jones und andere) über DMP und IBX bis zu TEMPO.^[159,470–481] Problematisch wird es allerdings bei der Übertragung auf den hier vorliegenden Bicyclus, da eine erfolgreiche Oxidation eines Diols bisher in den Synthesen von PPAPs nicht beschrieben ist. Aufgrund der äußerst geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge wurde daher eine Oxidation mittels Chromreagentien von vornherein ausgeschlossen, da die Aufarbeitung im kleinen Maßstab problematisch ist. Die Oxidation einer Hydroxyfunktion, in den Seitenketten des Bicyclus, wurde beispielsweise von Uwamori *et al.* erfolgreich mittels DMP und NaHCO_3 als Base durchgeführt.^[150,152,154,155] Daher sollte versucht werden, die Oxidation mittels DMP auf das hier vorliegende System zu übertragen. Dafür wurde NaHCO_3 und DMP zu einer Lösung des Diols **411** in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ gegeben (Abb. 233).

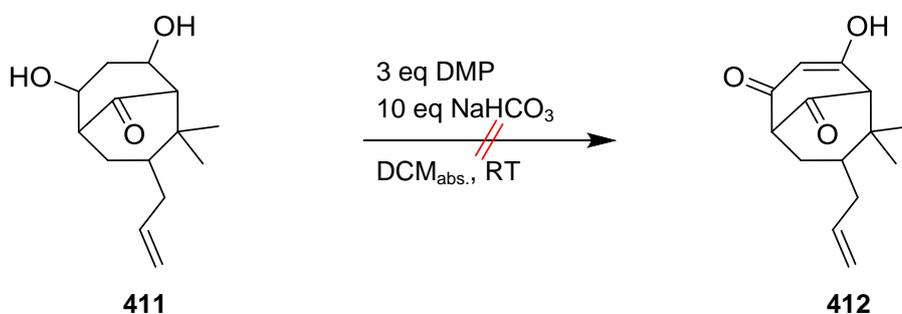


Abb. 233. Oxidation mit DMP und NaHCO_3 als Base führt nicht zum gewünschten Triketon **412**.

Die DC-Kontrolle zeigte, dass die Reaktion nach 2 h 50 min kein Edukt mehr enthielt. Da die Rohausbeute geringer war, als die maximale Reinausbeute, wurde zunächst ein Roh-NMR aufgenommen. Dieses zeigte, dass nach der Umsetzung die Carbonylfunktion an C9 nicht mehr im Molekül vorhanden war. Somit wurde die Reaktionsmischung nicht mehr weiter gereinigt.

Um zu untersuchen ob die Umsetzung bei Raumtemperatur dazu geführt hat, dass die Reaktion nicht wie gewünscht ablief, sollte diese wieder bei -78°C durchgeführt werden. Zudem wurde die Menge an DMP und dementsprechend die Basenmenge etwas verringert (Abb. 234).

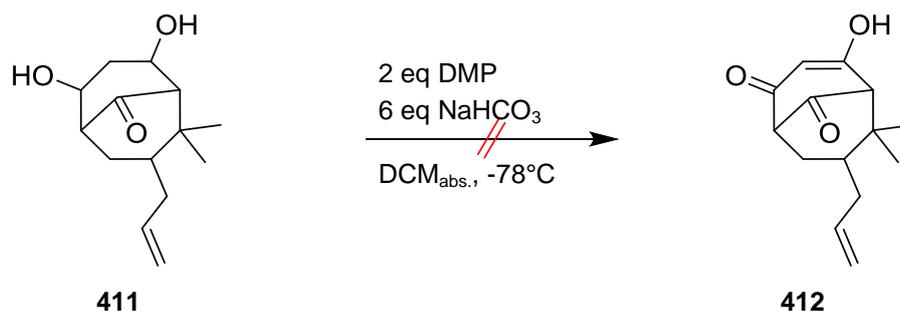


Abb. 234. Oxidation bei -78°C; keine Veränderung des Ergebnisses.

Das Diol **411** wurde in DCM_{abs.} gelöst, wozu dann gleichzeitig DMP und NaHCO₃ gegeben wurden.²⁵ Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC. Diese zeigte nach 30 Minuten denselben Spot, der auch bei der Reaktion bei RT detektiert worden war. Zudem konnten auch das Edukt und ein neuer Spot detektiert werden. Im Anschluss schien es zu keiner weiteren Umsetzung zu kommen, sodass die Reaktionsmischung zügig auf 0°C auftauen gelassen wurde. Dabei setzte das Edukt vollständig um. Obwohl auch hier die Rohausbeute deutlich geringer war als erwartet, wurde der Hauptspot säulenchromatographisch isoliert. Eine anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass es sich bei dem isolierten Spot um mehrere Substanzen handeln musste. Daraufhin wurden mehrere DC-Versuche angefertigt, um ein optimales Laufmittel zu finden, bei dem die verschiedenen Substanzen getrennt werden konnten. Nach einer anschließenden Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie konnten fünf Substanzen (0,41 mg bis 7 mg) isoliert werden. Zwei isolierte Banden wiesen im NMR-Spektrum das Strukturelement eines α,β -ungesättigten Ketons auf, die dritte Substanz die in ausreichender Menge isoliert worden war, zeigte sowohl Signale der ersten untersuchten Substanzen als auch weitere nicht zuzuordnende Signale. Eine DC-Kontrolle dieser Substanz gab wieder das gleiche Bild, wie vor der Trennung mittels präparativer DC. Daher musste angenommen werden, dass es zu einer Zersetzung auf Kieselgel gekommen war. Eine 2D-DC zeigte alle Spots auf einer Diagonalen, sodass die Zersetzung direkt bei Kontakt mit Kieselgel eintreten musste.

Eine weitere Oxidation mit NEt_{3abs.} als Base sollte zeigen, ob eine Eliminierung während der Reaktion durch den Austausch der Base verhindert werden konnte. Die Reaktion wurde bei 0°C durchgeführt (Abb. 235).

²⁵ Beide Reagentien waren zuvor gemeinsam in eine „Glasbirne“ eingewogen worden, um den Reaktionskolben bei der Zugabe nicht öffnen zu müssen.

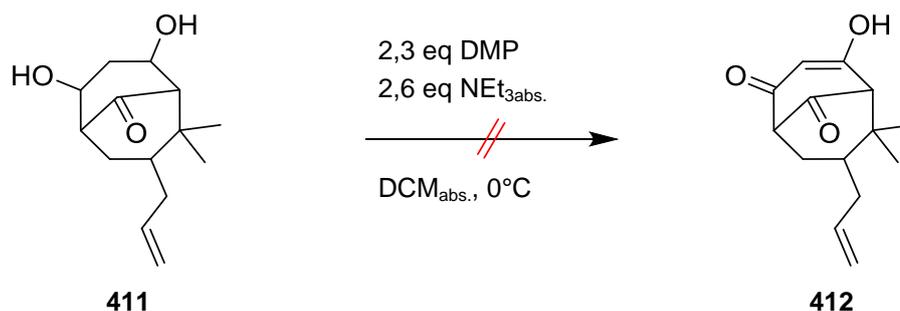


Abb. 235. Dess-Martin-Oxidation mit NEt_3 als Base.

Nach 4 h 15 min war die Reaktion beendet. Die Rohausbeute lag hierbei erstmals deutlich über der erwarteten Reinausbeute. Ein Roh-NMR zeigte, dass es zu einer Eliminierung der Hydroxyfunktion gekommen war (Abb. 236).

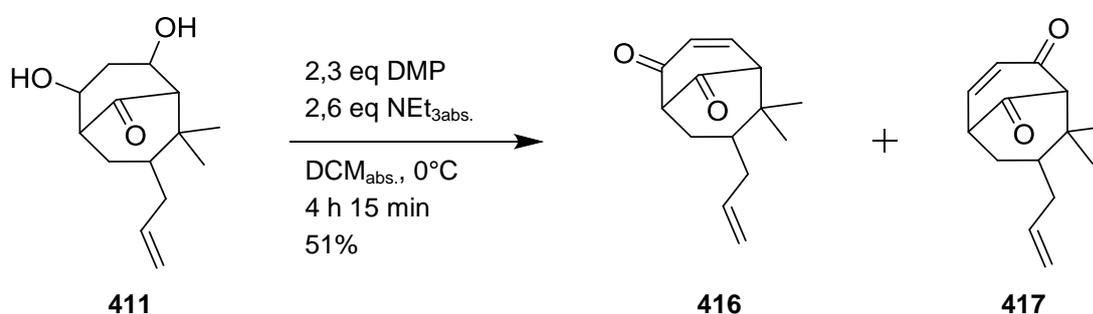


Abb. 236. Eliminierung jeweils einer Alkoholfunktion bei der Dess-Martin-Oxidation.

Bevor ein neuer Versuch mit den letzten Mengen an vorhandenem Diol **411** unternommen werden sollte, wurde wieder eine eingehende Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde unter anderem auch gezielt nach Eliminierungen bei der Oxidation von 1,3-Diolen gesucht. Es fiel ein Artikel von Delpech *et al.* auf, der genau dieses Problem bei der Synthese von PPAPs beschrieb.^[137] Diese versuchten ausgehend von **418** die Hydroxyfunktion zu oxidieren. Dabei listen sie auf, was sie alles versucht haben, um die Oxidation zu optimieren und was dabei nicht zum gewünschten Ergebnis geführt hat: PDC, TPAP/NMO, Jones, Collins, Swern, DMP. Einzig durch den Zusatz von Wasser zu DMP konnte sie **419** in unter 5% Ausbeute erhalten (Abb. 237).

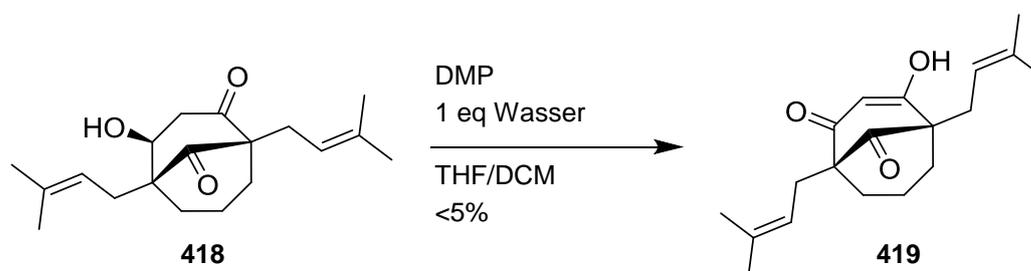


Abb. 237. Oxidation von **418** zu **419**.

Das Ergebnis erklären sie anhand der Stereochemie von **418**. Bei einer Hydroxyfunktion in axialer Position soll somit die Eliminierung begünstigt sein. Das

Einziges was sie nicht untersucht hatten, war eine Oxidation mittels TEMPO-Reagenz, was daher noch als letzte Option für die Oxidation zu **412** ausprobiert werden sollte (Abb. 238).

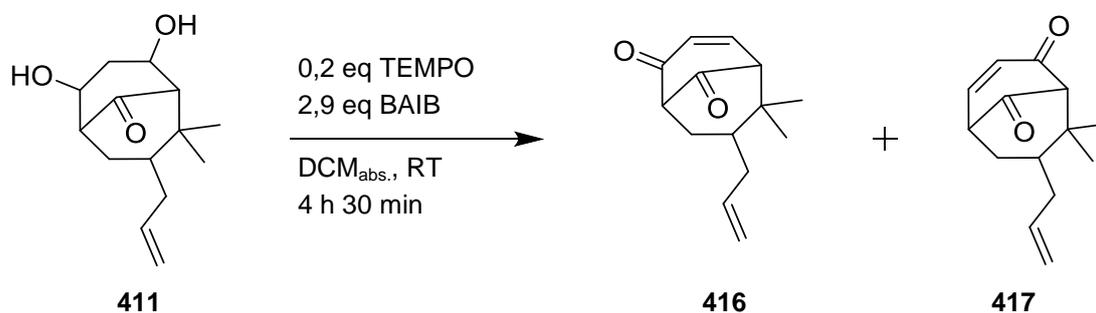


Abb. 238. Eliminierung der Alkoholfunktion auch bei der Oxidation mit TEMPO.

Die Reaktionsverfolgung zeigte, dass das Edukt nach 4 h 30 min völlig aufgebraucht war, aber wieder die α,β -ungesättigten Ketone **416** und **417** entstanden waren, sodass auf eine Reinigung verzichtet wurde.

6. Zusammenfassung & Ausblick – transannulare Friedel-Crafts-artige Acylierung

Bereits die Synthesen der Modellverbindungen **316** und **328**, ausgehend von 3,3-Dimethylacrylnitril (**289**), konnten auf beeindruckende Weise zeigen, dass man sehr schnell ein Grundgerüst der PPAPs aufbauen kann. In nur sechs Stufen konnte der chlorierte Bicyclus **316** mit 30% Gesamtausbeute synthetisiert werden. Über die Route der gemischten Anhydride konnte in nur sieben Stufen ein bicyclisches Diketon **328** mit einer Gesamtausbeute von 30% erhalten werden (Abb. 239).

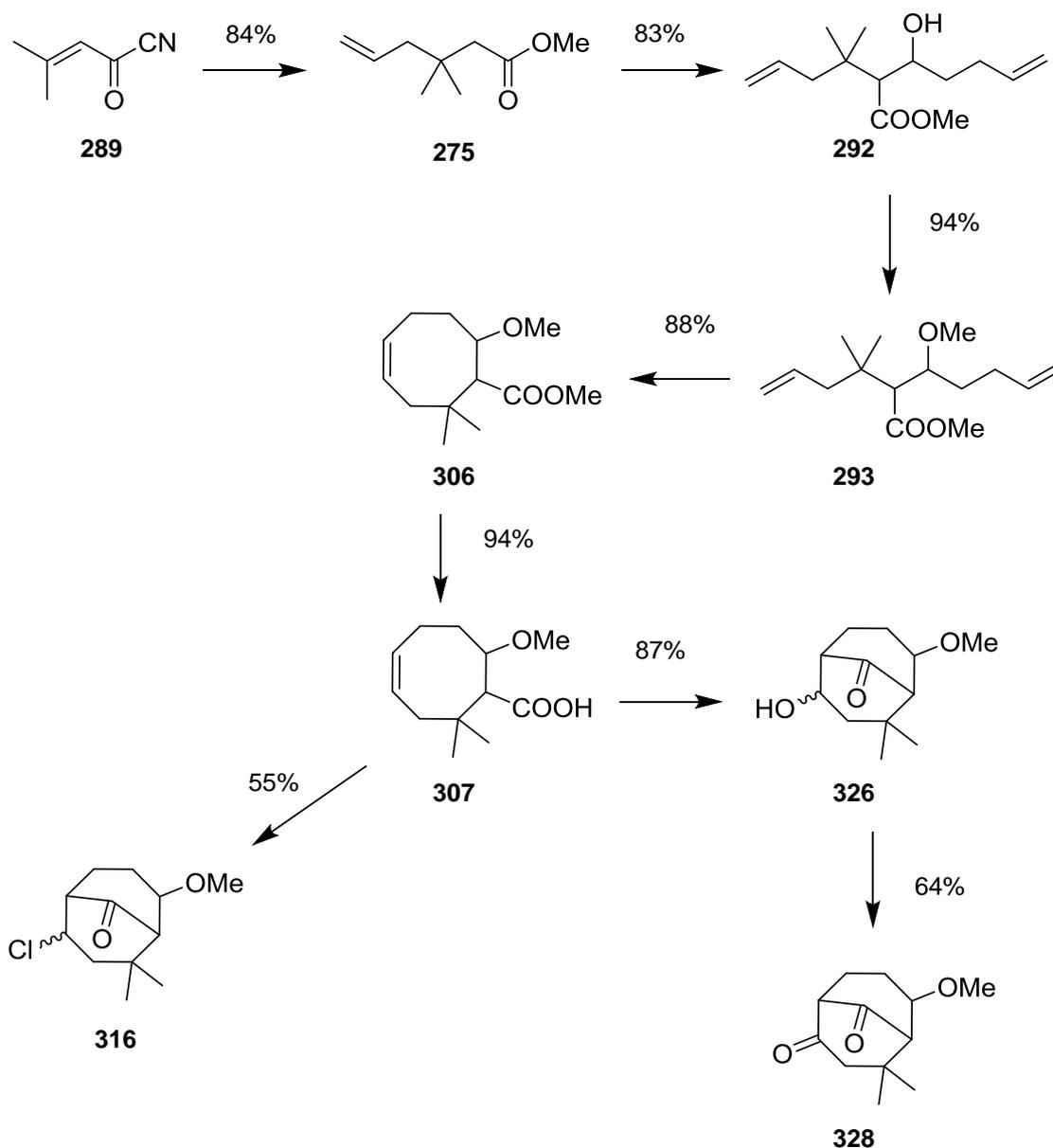


Abb. 239. Schema der Reaktionen zu den Modellverbindungen **316** und **328**.

Das Besondere der Strategie ist, abgesehen von der geringen Stufenzahl, auch eine extrem hohe Flexibilität gegenüber einzuführenden funktionellen Gruppen und Seitenketten. Lediglich geringe Variationen an den Ausgangsverbindungen erlauben so einen relativ einfachen und schnellen Aufbau ganzer Strukturbibliotheken.

Die Arbeiten zum Naturstoff selber haben zuerst wichtige Erkenntnisse im Bereich der Ringschlussmetathese gebracht. Genauerer Untersuchungen zur Abhängigkeit der Reaktionszeit vom Substitutionsgrad der Doppelbindungen brachten interessante Ergebnisse. Diese zeigten beispielsweise, dass die RCM zwischen zwei Prenylgruppen eigentlich gar nicht mehr stattfand. Zwar konnten diese Ergebnisse nicht direkt für das hier vorliegende Problem genutzt werden, so haben sie für die Wissenschaft im Allgemeinen doch interessante Einblicke gewährt.

Im Weiteren haben die Untersuchungen und aufgetretenen Probleme in der Reduktions-Oxidations-Sequenz zur Säure **398** erste Hinweise darauf gegeben, dass die Oxidation von 1,3-Diolen (hier einem primären und einem sekundären Alkohol) alles andere als trivial ist. Zwar sind einzelne Untersuchungen bekannt, die diese Strukturelemente erfolgreich oxidieren konnten, aber eine Übertragung auf andere Verbindungen ist nicht trivial.^[159,440,441,470–475,477–483] Hier gibt es noch viel Spielraum für die Wissenschaft, neue Oxidationsmittel/Reaktionsbedingungen zu erforschen, um dieses immer wieder auftretende Strukturmotiv ohne zusätzliche Schutzgruppenstrategien, umsetzen zu können. Aber auch diese Herausforderung konnte äußerst zufriedenstellend gelöst werden, da die Synthesesequenz aus Reduktion und zwei aufeinander folgenden Oxidationen eine Gesamtausbeute von 78% erreichte.

Problematisch bis zum Ende der hier vorliegenden Arbeit hat sich nur die abschließende Oxidation zum Triketon **412** gezeigt, deren Problematik auch von anderen Forschungsgruppen erkannt und bis dato auch noch nicht gelöst werden konnte.^[137] Vor kurzem ist ein Artikel erschienen, der eine sehr milde Methode beschreibt, um Silylschutzgruppen unter oxidativen Bedingungen mittels eines Oxoammoniumsalzes **421** zu entschützen (Abb. 240).

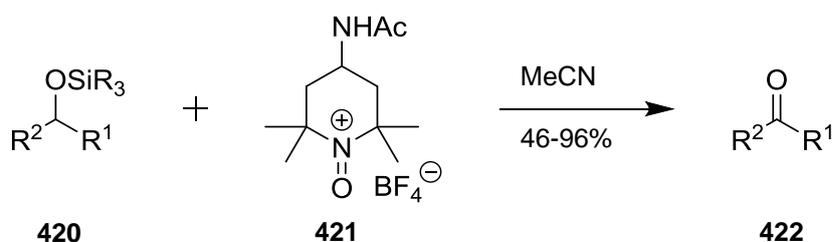


Abb. 240. Milde oxidative Entschützung von Silylethern zu Ketonen oder Aldehyden.

Dies könnte eine mögliche Option sein, wie das vorhergehende Problem zusammen mit der mäßigen Ausbeute der TBAF-Entschützung von **410** in den Griff zu bekommen wäre.^[484] Möglichkeiten oxidativ Silylether zu spalten, sind dabei zwar schon länger bekannt, aber die dafür beschriebenen Bedingungen sind für das hier vorliegende, empfindliche Molekül ungeeignet.^[485,486] Da die Untersuchungen zur oxidativen Spaltung unter milden Bedingungen mittels des Oxoammoniumsalzes nicht auf β -Ketosilylether ausgeweitet sind, müssten zunächst eigene Untersuchungen an einfachen Modellstrukturen durchgeführt werden. So könnte verifiziert werden, dass die Reaktionsbedingungen ausreichend mild sind, dass es nicht zu einer Eliminierung der OTBDMS-Gruppe kommt.

Obwohl das eigentliche Ziel, die Synthese von **412** nicht erreicht wurde, ist doch eine formale Synthese von Nemoroson (**2**) gelungen. Ausgehend von dem α,β -ungesättigten Keton **416** sind Literaturstellen bekannt, die durch Epoxidierung mit anschließender regioselektiver Epoxidöffnung zum Hydroxyketon kommen.^[137,159] Dabei müsste die Epoxidierung dann stereoselektiv ablaufen, sodass das Epoxid equatorial ausgerichtet ist. Danach sollte sich die Hydroxyfunktion oxidieren lassen, wenn das Problem der Oxidation wie von Delpech *et al.* vermutet, in der Stereochemie des Moleküls beheimatet ist.^[137] Eine weitere Lösung des Problems könnte ein zusätzlicher Schritt in der bereits etablierten Syntheseroute sein. Muss die Hydroxyfunktion equatorial stehen, könnte man versuchen, mit einer Mitsunobu-Reaktion die Stereochemie umzudrehen. Danach sollte eine Oxidation wieder möglich sein.

Zusammengefasst sind die Optionen um das Triketon **412** zu erhalten also die folgenden:

- Ausgehend von **413** oxidative Entschützung mit **421**
- Stereoselektive Epoxidierung mit Epoxidöffnung und anschließender Oxidation
- Umkehr der Konfiguration der Hydroxyfunktion durch Mitsunobu-Reaktion

Die dann noch fehlenden Brückenkopfsubstitutionen sind dank intensiver Vorarbeiten von Simpkins *et al.* ausreichend bekannt.^[5,115,116,146,221,487]

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die, für die Modellverbindung **328** entwickelte Strategie, durch nur kleine Abwandlungen, sehr gut auf die formale Synthese von Nemoroson (**2**) übertragbar ist. In 15 Stufen war es möglich, zu **416** und **417** gelangen, wobei die Gesamtausbeute 6% betrug. Das entspricht einer sehr guten durchschnittlichen Ausbeute von 83% pro Stufe. Dabei muss beachtet werden, dass es sich bei den letzten Stufen, die zu den regioisomeren α,β -ungesättigten Ketonen **416** und **417** führte, um eine nicht optimierte Reaktion

6. Zusammenfassung & Ausblick – transannulare Friedel-Crafts-artige Acylierung

handelte, bei der die Ausbeute sicherlich noch gesteigert werden kann. Zudem besteht mit den Ergebnissen von Loman *et al.* auch die Möglichkeit, dass die Ausbeute bei der TBDMS-Abspaltung deutlich gesteigert werden kann.

Nachfolgendes Syntheschema gibt dabei einen Überblick über die durchgeführten Synthesen und Ausbeuten für die formale Synthese von Nemoroson (**2**) (Abb. 241).

Für weitere Forschungen bleibt noch die Abspaltung der Schutzgruppe und die Oxidation zum Triketon **412** zu optimieren. Daran anknüpfen sollten Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von Nemoroson (**2**) und anderen PPAPs, sodass an den Naturstoffen selbst noch einmal die Variabilität der Strategie gezeigt werden kann.

6. Zusammenfassung & Ausblick – transannuläre Friedel-Crafts-artige Acylierung

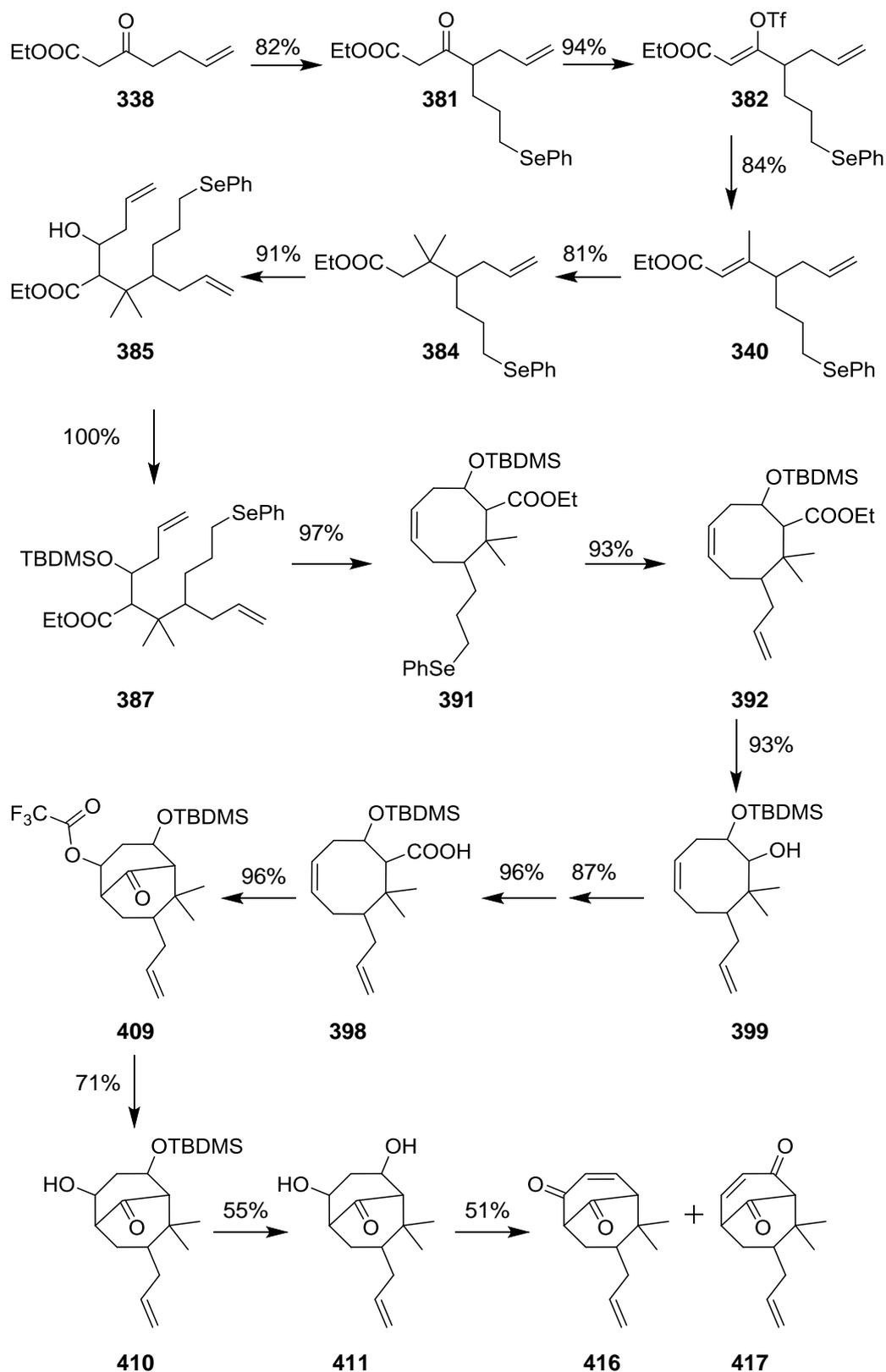


Abb. 241. Syntheschema bis zu den α,β -ungesättigten Ketonen **416** und **417** für die formale Synthese von racemischem Nemoroson (**2**).

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeines

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden über das Zentrale Chemikalienlager der Universität des Saarlandes, Sigma-Aldrich, Merck, Acros, ABCR, Fisher oder VWR bezogen. Chemikalien werden, wenn nicht anderes vermerkt, direkt eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel werden frisch destilliert. Bei dem verwendeten Petrolether handelt es sich ausschließlich um Petrolether mit Siedebereich von 40-60°C.

Getrocknete Lösungsmittel werden nach dem üblichen Verfahren in Umlaufdestillen jeweils frisch destilliert. Aceton und Triethylamin werden über Molsieb (3Å) getrocknet, DMSO und DMF werden absolutiert gekauft. Reaktionen mit sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen werden mittels Schlenck-Technik in ausgeheizten Reaktionsgefäßen unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Reaktionen werden hauptsächlich mittels DC, wenn angegeben auch mittels GC verfolgt.

Das dafür verwendete GC ist ein GC 9000 series der Firma Fisons Instruments. Als Säule wird eine GC-Säule Typ Optima 1·0,25 µm (25 m · 0,25 mm ID, maximale Temperatur: 340 - 360°C; Nummer: 726050.25, Firma: Machery-Nagel, Düren) verwendet. Als Software für die Aufzeichnung der Chromatogramme wird ClarityLite (Version: 2.6.04.402) der Firma Dataapex verwendet.

Für die Dünnschichtchromatographie werden Kieselgelplatten der Firma Merck (TLC Silicagel60F₂₅₄; UV-Detektion bei $\lambda = 254$ nm) verwendet, bzw. bei Bedarf Aluminiumoxid-Platten²⁶ (ALUGRAM®ALUOXN/UV₂₅₄ von Merck; UV-Detektion bei 254 nm). Für die UV-Detektion wird eine entsprechende UV-Lampe bei 254 nm genutzt, dazu eine Iodkammer (enthält Kieselgel als Träger und doppelt sublimiertes Iod), sowie verdünntes Eckerts-Reagenz (Mischung aus MeOH/HOAc/H₂SO₄_{konz.}/Anisaldehyd im Verhältnis 85/10/5/0,5) und Sonnenscheinreagenz (5 g Molybdato-Phosphorsäure auf 100 ml Ethanol).

Für die säulenchromatographische Reinigung wird Kieselgel der Firma Merck verwendet: Kieselgel 60 (Korngröße 40 - 63 µm). Wird dieses mit Triethylamin imprägniert, wird dies nochmal gesondert angegeben. Die angegebenen Verhältnisse der Lösungsmittel für den jeweiligen Eluenten beziehen sich auf die Verhältnisse der Volumina.

²⁶ Werden Aluminiumoxid-Platten für die Reaktionskontrolle verwendet, so wird dies explizit angegeben.

Die Analytik erfolgt mittels NMR und HRMS.

Für ^1H -, ^{13}C -, DEPT90-, DEPT135-, H,H-COSY-, C,H-COSY- und HMBC-Spektren wurden folgende Geräte verwendet:

- AV II 400 der Firma Bruker
- AV 500 der Firma Bruker

^{19}F -Spektren wurden mit dem AV II 400 der Firma Bruker gemessen.

Die verwendete Software zur Auswertung ist Mestre-C Version 4.9.9.6 der Firma Mestrelab Research S.L. company.

Chemische Verschiebungen (δ) werden in ppm angegeben. Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel dienen der Kalibrierung zu den angegebenen Verschiebungen:

- CDCl_3 (*deutero*-Chloroform): $^1\text{H} = 7,26$ ppm; $^{13}\text{C} = 77,0$ ppm
- $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ (*deutero*-Aceton): $^1\text{H} = 2,05$ ppm; $^{13}\text{C} = 29,84$ ppm
- DMSO-d_6 (*deutero*-DMSO): $^1\text{H} = 2,50$ ppm; $^{13}\text{C} = 39,43$ ppm

Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben und folgende Abkürzungen und Kombinationen daraus, werden für die Multiplizitäten der Signale verwendet: Singulett: s, Dublett: d, Triplett: t, Quartett: quart, Quintett: quint, Sextett: sext, Septett: sept, Multiplett: m.

Die hochaufgelösten Massen wurden von T. Dier²⁷ an folgendem Gerät gemessen:

- SolariX FTMS 7.0 T Bruker

Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit Ihm mittels Data Analysis 4,2 der Firma Bruker ausgewertet.

Kristallographische Daten wurden mit Hilfe von Dr. V. Huch mittels Einkristallen-Röntgen-Diffraktometrie aufgenommen. Das dafür verwendete Diffraktometer war ein X8 Apex II CCD Diffraktometer von BrukerAXS. Die Daten wurden mit Hilfe eines Micro Vax II-Computers berechnet (Firma: Digital Equipment Corporation). Als Software wurden genutzt:

- Zur Ermittlung der Raumgruppe: XPREP
- Zur Identifizierung der Struktur: SHELXS-97
- Zur Verfeinerung der Struktur: SHELXL-97

²⁷ Arbeitskreis Volmer

- Graphische Darstellung der Kristallstruktur: Diamond 2.1 (Firma Cristal Impact)

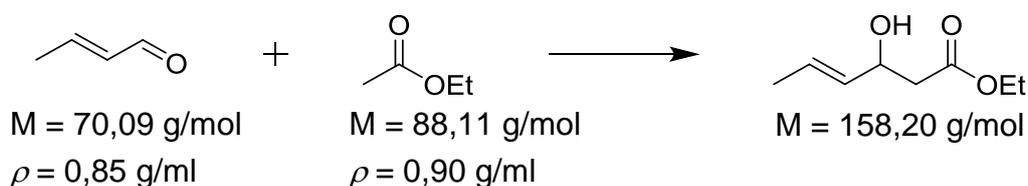
Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät, Büchi 150, gemessen und werden als unkorrigierte Schmelzpunkte angegeben.

Weitere verwendete Software:

- ChemDraw 15.1 Professional
- Microsoft Office 2010
- Mendeley Desktop 1.16.3

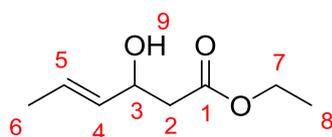
7.2. Strategie I - Hydroborierung

7.2.1. (*E*)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäureethylester (**151**)



Um die LDA-Lösung herzustellen wird DIPA_{abs.} (38 ml, 0,27 mol) in THF_{abs.} (90 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 88 ml) wird mittels Tropftrichter langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe, wird dieser nochmal mit THF_{abs.} (15 ml) nachgespült. Die LDA-Lösung wird auf -78°C gekühlt. Danach erfolgt über den Zeitraum einer Stunde die Zugabe von Essigsäureethylester (**150**) (22 ml, 0,22 mol) und über 45 min wird Crotonaldehyd (**149**) (15 ml, 0,18 mol) als Lösung in THF_{abs.} (15 ml) zugegeben. Es wird noch 1,5 h bei -78°C gerührt, bis kein Crotonaldehyd (**149**) mehr detektierbar ist (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird in eine eiskalte Mischung aus NH₄Cl und Essigsäureethylester (**150**) geschüttet und dabei heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. (*E*)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäureethylester (**151**) kann als Reinsubstanz in 93% Ausbeute isoliert werden (26,9 g, 0,17 mol).

NMR-Daten:

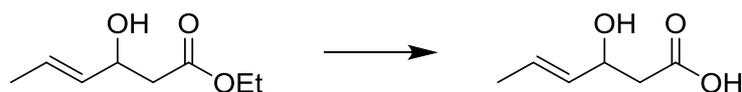


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,74$ (1H, dq, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, H⁵); $5,51$ (1H, ddq, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,6 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, H⁴); $4,51 - 4,45$ (1H, m, H³); $4,17$ (2H, quart, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁷); $2,83$ (1H, d, $J = 4,1 \text{ Hz}$, H⁹); $2,53$ (1H, d, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H²); $2,51$ (1H, d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, H²); $1,70$ (3H, ddd, $J = 6,5 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 0,8 \text{ Hz}$, H⁶); $1,27$ (3H, t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 172,4$ (C¹); $131,8$ (C⁴); $127,4$ (C⁵); $68,9$ (C³); $60,7$ (C⁷); $41,5$ (C²); $17,6$ (C⁶); $14,1$ (C⁸).

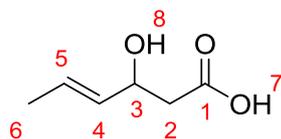
7.2.2. (*E*)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäure (**152**)

M = 158,20 g/mol

M = 130,14 g/mol

Der Ester **151** (15,4 g, 97 mmol) wird in Ethanol (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung wird LiOH (1,55M in Wasser, 100 ml) gegeben und eine Stunde im Eisbad gerührt (DC-Kontrolle). Mit 1N HCl wird die Reaktionsmischung angesäuert (pH-Kontrolle). Die Lösung wird mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet. (*E*)-3-Hydroxyhex-4-encarbonsäure (**152**) kann als Reinsubstanz mit 92% Ausbeute (11,5 g, 89 mmol) erhalten werden.

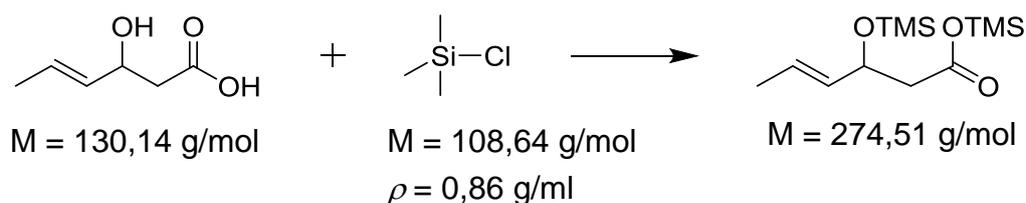
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂):

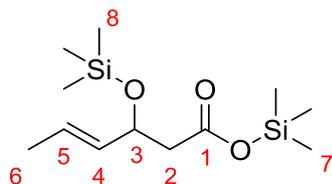
δ = 10,66 (1H, bs, H⁷); 5,60 (1H, dquartd, J = 15,2 Hz, 6,4 Hz, 1,2 Hz, H⁵); 5,53 (1H, ddquart, J = 15,3 Hz, 6,1 Hz, 1,6 Hz, H⁴); 4,02 (1H, bs, H⁸); 4,45 (1H, quart, J = 6,3 Hz, H³); 4,02 (1H, bs, H⁸); 2,44 (2H, d, J = 6,4 Hz, H²); 1,65 (3H, ddd, J = 6,3 Hz, 1,5 Hz, 0,9 Hz, H⁶).

¹³C-NMR (100 MHz, CO(CD₃)₂):

δ = 172,8 (C¹); 134,6 (C⁴); 126,0 (C⁵); 69,4 (C³); 42,9 (C²); 17,7 (C⁶).

7.2.3. (*E*)- β -Hydroxy-*O,O'*-bis-(trimethylsilyl)-hex-4-encarbonsäure (**201**)

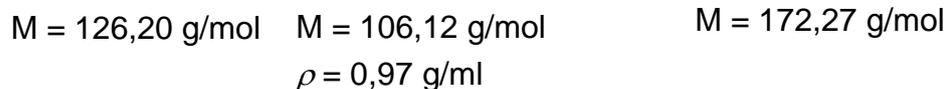
Eine Lösung von **152** (1,325 g, 10,2 mmol) in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (11,5 ml) wird auf 0°C gekühlt. NEt_3 (3,2 ml, 23,1 mmol) wird zugetropft. Anschließend wird TMSCl (2,8 ml, 22,2 mmol) zugetropft, wobei sich eine weiße Suspension bildet. Die Reaktion wird mit Hilfe von DC verfolgt (Aluminiumoxid-Platten) und ist nach zwei Tagen beendet. Die Reaktionsmischung wird gequenchet, indem mit PE verdünnt wird. Die Mischung wird filtriert, um den ausgefallenen Feststoff abzutrennen. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, kann β -Hydroxy-*O,O'*-bis-(trimethylsilyl)-hex-4-encarbonsäure (**201**) mit 76% Ausbeute (2,147 g, 7,8 mmol) als Reinsubstanz isoliert werden.

NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$):**

$\delta = 5,67$ (1H, dq, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,5 \text{ Hz}, 1,0 \text{ Hz}$, H^5); $5,48$ (1H, ddq, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,8 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, H^4); $4,57 - 4,51$ (1H, m, H^3); $2,42$ (1H, d, $J = 0,6 \text{ Hz}$, H^2); $2,40$ (1H, s, H^2); $1,66$ (3H, ddd, $J = 6,5 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 0,7 \text{ Hz}$, H^6); $0,26$ (9H, s, H^7); $0,07$ (9H, s, H^8).

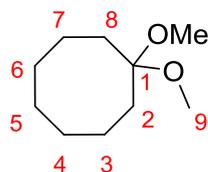
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$):

$\delta = 172,7$ (C^1); $135,4$ (C^4); $127,5$ (C^5); $72,4$ (C^3); $46,9$ (C^2); $18,6$ (C^6); $1,4$ (C^7); $0,8$ (C^8).

7.2.4. 1,1-Dimethoxycyclooctan (**204**)

Bei Raumtemperatur werden K10-Montmorellit (497 mg), *p*-TsOH·H₂O (33 mg, 0,17 mmol) und Molsieb (3Å) in MeOH_{abs.} (5,0 ml) suspendiert. Dazu wird Triethylorthoformat (**206**) (8,0 ml, 73 mmol) gegeben und kurz gerührt. Danach wird eine Lösung von Cyclooctanon (**202**) (2,665 g, 21,1 mmol) gelöst in MeOH_{abs.} (5,0 ml) zugegeben. Nach 19,25 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Molsieb und K10-Montmorellit werden abfiltriert und die Lösung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/Et₂O 10/1) gereinigt (R_{f204}: 0,35). 1,1-Dimethoxycyclooctan (**204**) kann mit 58% Ausbeute (2,107 g, 12,2 mmol) isoliert werden.

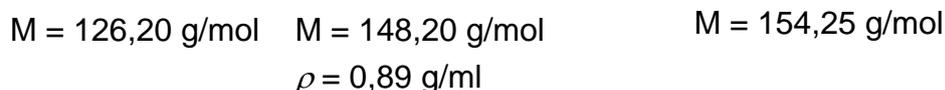
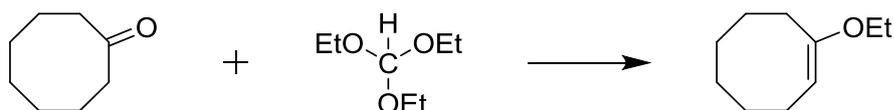
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3,14$ (6H, s, H⁹); 1,78 - 1,76 (4H, m, H², H⁸); 1,56 - 1,51 (10H, m, H³ - H⁷).

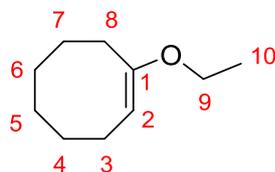
¹³C-NMR (100nMHz, CDCl₃):

$\delta = 103,8$ (C¹); 47,7 (C⁹); 30,3 (C², C⁸); 28,1/21,3 (C³, C⁴, C⁶, C⁷); 24,5 (C⁵).

7.2.5. (*E*)-1-Ethoxycyclooct-1-en (**208**)

Cyclooctanon (**202**) (3,886 g, 30,8 mmol) wird zusammen mit p-TsOH*H₂O (118 mg, 0,62 mmol) und Triethylorthoformat (**206**) (5,6 ml, 33,6 mmol) 70 h bei Raumtemperatur gerührt, dabei wird die erst hellgelbe Reaktionslösung mit der Zeit orange. Anschließend wird noch 16 h auf 80°C erhitzt, um das als Zwischenprodukt gebildete Ketal **207** zum Enolether **208** zu spalten. Dabei färbt sich die Lösung schon nach kurzer Zeit dunkelbraun. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung ohne vorherige Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch gereinigt. Dafür wird das verwendete Kieselgel mit 5 wt% Triethylamin imprägniert. Als Eluent wird PE (pur) verwendet ($R_{f,208}$: 0,65). (*E*)-1-Ethoxycyclooct-1-en (**208**) kann in 53% Ausbeute (2,510 g, 16,3 mmol) isoliert werden.

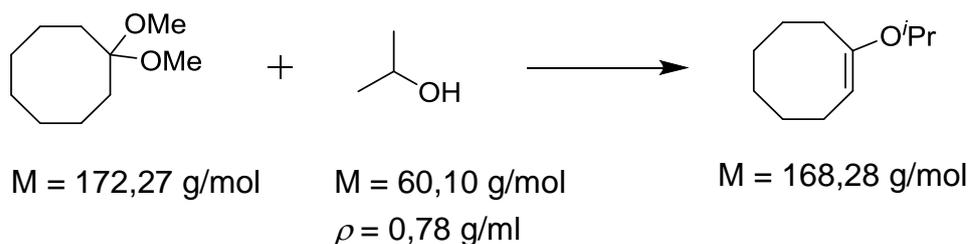
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 4,44$ (1H, t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, H²); $3,60$ (2H, quart, $J = 6,9 \text{ Hz}$, H⁹); $2,16 - 2,13$ (2H, m, H⁸); $2,04 - 2,00$ (2H, m, H³); $1,49 - 1,43$ (8H, m, H⁴ - H⁷); $1,19$ (3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H¹⁰).

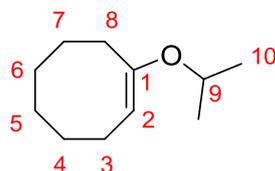
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 156,7$ (C¹); $94,5$ (C²); $61,2$ (C⁹); $30,7/27,9/25,8/25,7$ (C⁴ - C⁷); $29,2$ (C⁸); $24,5$ (C³); $14,4$ (C¹⁰).

7.2.6. (*E*)-1-Isopropoxycyclooct-1-en (**210**)

In einer Destillationsapparatur wird eine Lösung des Dimethylketals **204** (3,258 g, 18,9 mmol) in Benzol (3,0 ml) mit katalytischer Menge p-TsOH·H₂O und Isopropanol (3,2 mL, 41,5 mmol) versetzt. Die Mischung wird so lange auf 80°C erhitzt, bis abgespaltenes Methanol vollständig überdestilliert ist. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 100°C erhitzt, damit das Diisopropylketal **211** zum Enolether **210** gespalten werden kann. Die Reaktion ist nach 30 min beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und anschließend mit einer NaCl-Lösung vorgetrocknet. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (imprägniertes Kieselgel, 5 wt% NEt₃). Als Eluent wird Petrolether genutzt (R_{f210}: 0,56). 1-Isopropoxycyclooct-1-en (**210**) kann als Mischung mit dem Methylenolether **205** (Verhältnis 1,0/0,6) mit 38% Ausbeute (1,828 g, 7,2 mmol **210** mit 4,3 mmol Methylenolether **205**) isoliert werden.

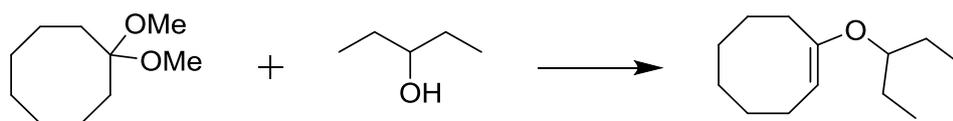
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 4,44$ (1H, t, $J = 8,4 \text{ Hz}$, H²); $4,17$ (1H, sept, $J = 6,0 \text{ Hz}$, H⁹); $2,11 - 2,02$ (4H, m, H³, H⁸); $1,45 - 1,44$ (8H, m, H⁴ - H⁷); $1,14$ (6H, d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 154,7$ (C¹); $95,3$ (C²); $66,3$ (C⁹); $30,7$ (C⁴, C⁷); $29,3$ (C⁸); $25,8$ (C⁵, C⁶); $24,6$ (C³); $21,5$ (C¹⁰).

7.2.7. (*E*)-1-(Pentan-3-yloxy)-cyclooct-1-en (**213**)

M = 172,27 g/mol

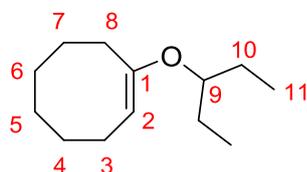
M = 88,15 g/mol

M = 196,33 g/mol

 $\rho = 0,81$ g/ml

Das Dimethylketal **204** (2,107 g, 12,2 mmol) wird zusammen mit einer katalytischen Menge *p*-TsOH \cdot H₂O und 3-Pentanol (**212**) (2,6 ml, 23,9 mmol) in Benzol (2,0 ml) gelöst und auf 100°C erhitzt. Die Reaktion ist nach 5 h beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und mit einer NaCl-Lösung vorgetrocknet. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit PE als Eluent gereinigt (imprägniertes Kieselgel, 5 wt% NEt₃; R_{f213}: 0,56). Dabei werden zwei Fraktionen erhalten. Eine enthält reinen Pentylenolether **213** (277 mg, 1,4 mmol) und die zweite Fraktion enthält Pentylenolether **213** und Methylenolether **205** im Verhältnis 1:1 (1,460 g, jeweils 4,3 mmol **213** und **205**). Insgesamt kann (*E*)-1-(Pentan-3-yloxy)-cyclooct-1-en (**213**) mit einer Ausbeute von 47% erhalten werden.

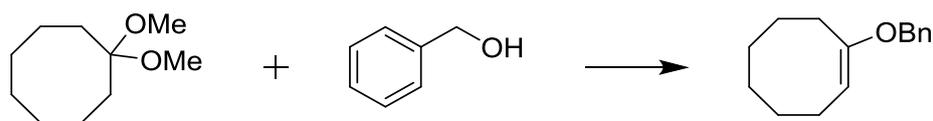
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 4,43$ (1H, t, J = 8,2 Hz, H²); 3,76 (1H, quint, J = 5,7 Hz, H⁹); 2,15 - 2,12 (4H, m, H⁸); 2,04 - 2,00 (2H, m, H³); 1,55 - 1,44 (12H, m, H⁴, H⁵, H⁶, H⁷, H¹⁰); 0,83 (6H, t, J = 7,4 Hz, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 155,1$ (C¹); 94,8 (C²); 76,1 (C⁹); 30,7/28,1 (C⁴, C⁷); 29,3 (C⁸); 25,9/25,8 (C⁵, C⁶); 25,1 (C¹⁰); 24,7 (C³); 9,4 (C¹¹).

7.2.8. (*E*)-1-Benzoyloxycyclooct-1-en (**215**)

M = 172,27 g/mol

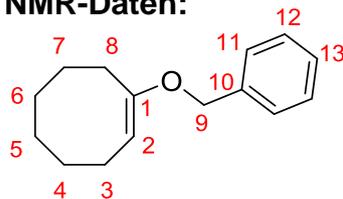
M = 108,14 g/mol

M = 216,32 g/mol

 $\rho = 1,04$ g/ml

Das Dimethylketal **204** (3,916 g, 22,7 mmol) wird zusammen mit einer katalytischen Menge *p*-TsOH*H₂O und Benzylalkohol (**214**) (5,2 ml, 50,0 mmol) in Benzol (3,0 ml) gelöst und auf 100°C erhitzt. Nach 4 h tritt keine weitere Produktbildung mehr auf (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und anschließend mit einer NaCl-Lösung vorgetrocknet. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit PE als Eluent gereinigt (imprägniertes Kieselgel, 5 wt% NEt₃; R_f₂₁₄: 0,56). Der Benzylener **215** wird mit 26% Ausbeute isoliert (1,279 g, 5,9 mmol). Zusätzlich konnte noch etwas Dibenzylketal **216** isoliert werden (0,176 g, 0,5 mmol, 2%)

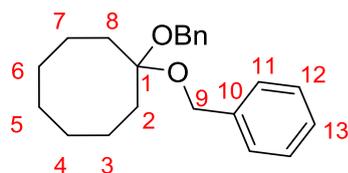
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 7,37 - 7,27$ (5H, m, H¹¹, H¹², H¹³); 4,69 (2H, s, H⁹); 4,59 (1H, t, J = 8,4 Hz, H⁸); 2,23 - 2,21 (2H, m, H⁸); 2,05 - 2,02 (2H, m, H³); 1,55 - 1,49 (2H, m, H⁷); 1,47 - 1,41 (6H, m, H⁴, H⁵, H⁶).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 156,1$ (C¹); 137,6 (C¹⁰); 128,2 (C¹³); 127,4 (C¹²); 127,2 (C¹¹); 95,8 (C²); 67,8 (C⁹); 30,6 (C⁵); 27,9 (C⁷); 25,8 (C⁶); 25,7 (C⁴); 24,5 (C³).

**¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):**

$\delta = 7,39 - 7,22$ (10H, m, H¹¹, H¹², H¹³); $4,53 - 4,45$ (4H, bs, H⁹); $1,91 - 1,89$ (4H, m, H², H⁸); $1,53 - 1,24$ (10H, m, H³ - H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 138,9$ (C¹⁰); $128,1$ (C¹³); $127,2$ (C¹²); $127,0$ (C¹¹); $104,2$ (C¹); $61,8$ (C⁹); $31,0$ (C², C⁸); $27,6/21,0$ (C³, C⁴, C⁶, C⁷); $24,0$ (C⁵).

7.2.9. (Z)-1,2-Epoxyoct-5-en (219)

M = 108,18 g/mol

$\rho = 0,88$ g/ml

M = 124,18 g/mol

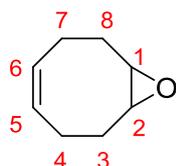
$\rho = 1,01$ g/ml

M = 140,18 g/mol

$\rho = 1,14$ g/ml

In THF_{abs.} (8,0 ml) gelöstes COD **171** (4,6 ml, 37,4 mmol) wird auf 0°C gekühlt. Dazu wird über einen Zeitraum von zwei Stunden eine Lösung aus *m*CPBA (70%-ig; 9,148 g, 37,1 mmol) in DCM_{abs.} (80 ml) zugetropft. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung langsam im Eisbad auftauen und rührt über Nacht bei RT. Ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle), wird die Reaktionsmischung mit 20%-iger NaHSO₃ und 10%-iger NaHCO₃ gewaschen und anschließend mit ges. NaCl-Lösung vorgetrocknet. Das Rohprodukt wird über MgSO₄ getrocknet und säulenchromatographisch (Gradienten PE/Et₂O 10/1 nach PE/Et₂O 1/1) gereinigt. (Rf₂₁₉(10/1): 0,19; Rf₂₁₉(1/1): 0,51; Rf₂₂₀(10/1): 0,04; Rf₂₂₀(1/1): 0,19).

(Z)-1,2-Epoxyoct-5-en (**219**) wird in 57% Ausbeute (2,616 g, 21,1 mmol) isoliert und 1,2,5,6-Diepoxyoct-5-en (**220**) kann in 11 % Ausbeute (557 mg, 4,0 mmol) isoliert werden.

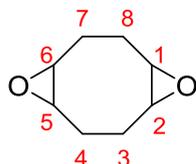
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,61 - 5,53$ (2H, m, H⁵, H⁶); $3,06 - 3,02$ (2H, m, H¹, H²); $2,48 - 2,37/2,18 - 1,99$ (8H, m, H³, H⁴, H⁷, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

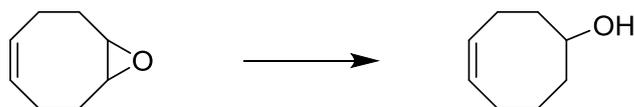
$\delta = 128,8$ (C⁵, C⁶); $56,7$ (C¹, C²); $28,1$ (C³, C⁸); $23,7$ (C⁴, C⁷).

**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 3,02 - 2,98$ (4H, m, H¹, H², H⁵, H⁶); $2,05 - 1,85$ (8H, m, H³, H⁴, H⁷, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

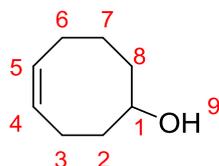
$\delta = 56,1$ (C¹, C², C⁵, C⁶); $22,0$ (C³, C⁴, C⁷, C⁸).

7.2.10. (Z)-Cyclooct-4-enol (221)

M = 124,18 g/mol

M = 126,20 g/mol

LAH (2,832 g, 72,4 mmol) wird in THF_{abs.} (100 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension wird eine Lösung des Epoxids **219** (3,080 g, 24,8 mmol) in THF_{abs.} (10 ml) langsam zugegeben. Anschließend wird 4 h zum Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle). Nachdem die Reaktionsmischung wieder auf RT abgekühlt ist, wird diese zuerst vorsichtig mit Wasser (3 ml) versetzt, dann mit 3M NaOH (4 ml) und anschließend mit weiterem Wasser (9 ml). Die gebildeten Aluminate werden nach der Zugabe von Celite und MgSO₄ zusammen mit letzteren abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit Et₂O nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird (Z)-Cyclooct-4-enol (**221**) als Reinsubstanz mit 99% Ausbeute (3,094 g, 24,5 mmol) erhalten.

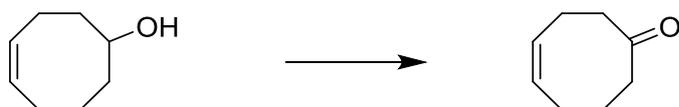
NMR-Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5,73 - 5,67/5,63 - 5,56$ (2H, m, H^4 , H^5); $3,85 - 3,78$ (1H, m, H^1); $2,35 - 2,37/2,18 - 2,07/1,97 - 1,82/1,75 - 1,60/1,59 - 1,47$ (10H, m, H^2 , H^3 , H^6 , H^7 , H^8); $1,29 - 1,28$ (1H, m, H^9).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

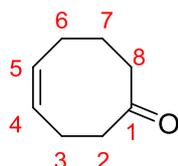
$\delta = 130,2/129,6$ (C^4 , C^5); $72,8$ (C^1); $37,8/36,3/25,7/24,9/22,8$ (C^2 , C^3 , C^6 , C^7 , C^8).

7.2.11. (Z)-Cyclooct-4-enon (222)

$M = 126,20$ g/mol

$M = 124,18$ g/mol

Eine Lösung von $\text{DMSO}_{\text{abs.}}$ (21 ml, 0,30 mol) in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (280 ml) wird auf -78°C gekühlt. Dazu wird langsam Oxalylchlorid (13 ml, 0,15 mol) getropft. Nach 30 min erfolgt über einen Zeitraum von 20 min die Zugabe des Alkohols **221** (9,42 g, 75 mmol). Nach 30 min wird $\text{NEt}_{3\text{abs.}}$ (104 ml, 0,75 mol) zugegeben. Danach lässt man die Reaktionsmischung auftauen. Hat diese RT erreicht, wird noch 30 min gerührt, bevor der Niederschlag abfiltriert wird. Das Rohprodukt wird destillativ im Vakuum ($p = 15$ torr) über eine Vigreuxkolonne gereinigt (Sdp. 70°C). (Z)-Cyclooct-4-enon (**222**) kann in 68% Ausbeute (6,302 g, 50,7 mmol) isoliert werden.

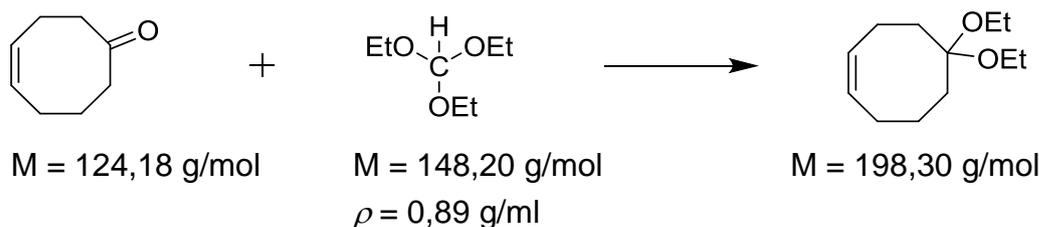
NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 5,78 - 5,66$ (2H, m, H^4 , H^5); $2,52 - 2,43$ (6H, m, H^2 , H^3 , H^8), $2,21 - 2,16$ (2H, m, H^6); $1,64 - 1,56$ (2H, m, H^7).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

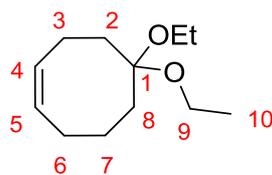
$\delta = 214,7$ (C^1); $130,8/130,2$ (C^4 , C^5); $47,3/40,4$ (C^2 , C^8); $26,3/23,9/21,9/$ (C^3 , C^6 , C^7).

7.2.12. (Z)-1,1-Diethoxycyclooct-4-en (224)



Zu einer Lösung des Ketons **222** (1,341 g, 10,8 mmol) in EtOH_{abs.} wird Triethylorthoformat (6,5 ml, 39,0 mmol) gegeben. Der Mischung werden dann K10-Montmorellit (273 mg) und p-TsOH·H₂O (12 mg, 0,06 mmol) zugesetzt. Anschließend wird 20 h bei RT gerührt, bis bei der Reaktionsverfolgung kein Unterschied mehr detektierbar ist (GC-Reaktionskontrolle). Die Mischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, dann mit ges. NaCl-Lösung vorge-trocknet. Das Rohprodukt wird über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromato-graphischer Reinigung (PE; R_{f224}: 0,24) ist (Z)-1,1-Diethoxycyclooct-4-en (**224**) mit 80% Ausbeute (1,698 g, 8,6 mmol) isolierbar.

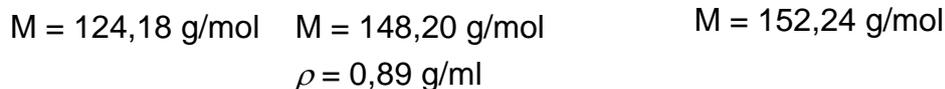
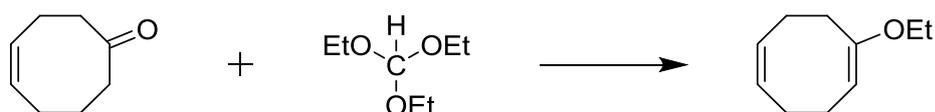
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

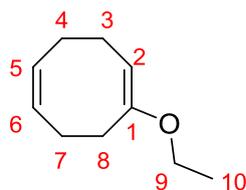
$\delta = 5,69 - 5,63$ (1H, m, H⁴); $5,51 - 5,44$ (1H, m, H⁵); $3,48$ (2H, quart, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁹); $3,44$ (2H, quart, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H⁹); $2,31 - 2,25$ (2H, m, H⁶); $2,20 - 2,16$ (2H, m, H³); $1,97 - 1,94$ (2H, m, H²); $1,82 - 1,79$ (2H, m, H⁸); $1,59 - 1,52$ (2H, m, H⁷); $1,21$ (3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H¹⁰); $1,17$ (3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 141,0$ (C¹); $132,0/127,3$ (C⁵, C⁶); $94,8$ (C²); $61,9$ (C⁹); $29,8/24,8$ (C⁴, C⁷); $25,7$ (C³); $23,1$ (C⁸); $14,7$ (C¹⁰).

7.2.13. (1-*E*, 5-*Z*)-1-Ethoxycyclooct-1,5-dien (**223**)

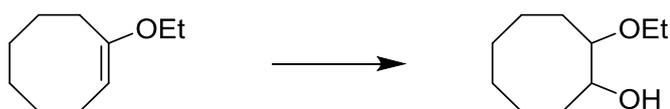
Das Keton **222** (1,832 g, 14,8 mmol) wird zusammen mit Triethylorthoformat (2,8 ml, 16,8 mmol) und p-TsOH·H₂O (katalytische Menge) 20 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel imprägniert mit 5 wt% NEt₃, PE, Rf₂₂₃: 0,24) kann (1*E*, 5*Z*)-1-Ethoxycyclooct-1,5-dien (**223**) mit 12% Ausbeute (259 mg, 1,7 mmol) isoliert werden. Zusätzlich kann das Diethylketal **224** mit 35% Ausbeute (1,150 g, 5,8 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,65 - 5,59/5,50 - 5,42$ (2H, m, H⁵, H⁶); 4,67 (1H, t, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H²); 3,64 (2H, quart, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁹); 2,77 - 2,75 (2H, m, H³); 2,35 - 2,32/2,26 - 2,21 (4H, m, H⁴, H⁷); 1,55 - 1,49 (2H, m, H⁸); 1,27 (3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 141,0$ (C¹); 132,0/127,3 (C⁵, C⁶); 94,8 (C²); 61,9 (C⁹); 29,8/24,8 (C⁴, C⁷); 25,7 (C³); 23,1 (C⁸); 14,7 (C¹⁰).

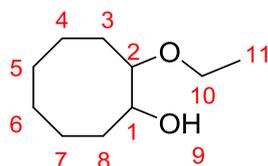
7.2.14. 2-Ethoxycyclooctanol (**226**)

M = 154,25 g/mol

M = 172,27 g/mol

Zu einer Lösung des Enolethers **208** (170 mg, 1,1 mmol) in THF_{abs.} (1,0 ml) wird bei 20°C Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1,1 eq; 2M in THF) gegeben. Die Umsetzung erfolgt spontan (Reaktionsverfolgung mittels GC). Die Reaktionsmischung wird mit einer 1:1-Mischung (v:v) aus 3M NaOH und H₂O₂ (35%-ig) (2,0 ml) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 1/1) kann 2-Ethoxycyclooctanol (**226**) mit 10% Ausbeute isoliert werden (19,4 mg, 0,11 mmol).

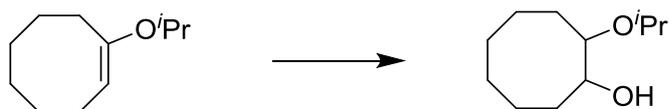
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3,68 (1H, dquart, J = 9,3 Hz, 7,0 Hz, H¹⁰); 3,58 (1H, dt, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz, H¹); 3,37 (1H, dquart, J = 9,2 Hz, 6,9 Hz, H¹⁰); 3,20 (1H, dt, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz, H²); 2,51 (1H, bs, H⁹); 1,90 - 1,44 (12H, m, H³ - H⁸); 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 84,5 (C²) 74,5 (C¹); 64,0 (C¹⁰); 30,1/27,8/26,3/25,7/24,6/23,5 (C³ - C⁸); 15,5 (C¹¹).

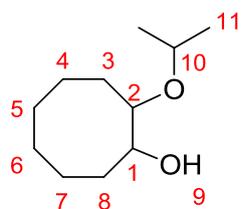
7.2.15. 2-Isopropoxycyclooctanol (**227**)

M = 168,28 g/mol

M = 186,29 g/mol

Eine Lösung des Isopropylenothers **210** (Mischung mit 0,6 eq Methylenolether **205**; 498 mg, 2,0 mmol **210**) in THF_{abs.} (2,0 ml) wird auf -25°C gekühlt. Anschließend wird der BH₃*SMe₂-Komplex (2M in THF, 1 eq bezogen auf Gesamtmenge an Enolethern) zugegeben. Nach 6,5 h bei -25°C ist die Reaktion beendet (Reaktionskontrolle mit DC und GC) und wird mit einer 1:1-Mischung (v:v) aus 3M NaOH und H₂O₂ (35%-ig) (6 ml) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 1/, Rf₂₂₇: 0,24) kann 2-Isopropoxycyclooctanol (**227**) mit 7% Ausbeute (26,1 mg, 0,14 mmol) zusammen mit 2% Cyclooctanol (**225**) (8,2 mg, 0,06 mmol) isoliert werden.

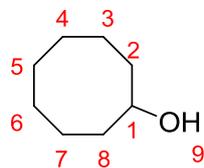
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3,68 (1H, sept, J = 6,0 Hz, H¹⁰); 3,55 (1H, dt, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, H¹); 3,23 (1H, dt, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, H²); 2,87 (1H, bs, H⁹); 1,91 - 1,45 (12H, m, H³ - H⁸); 1,18 (3H, d, J = 6,0 Hz, H¹¹); 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

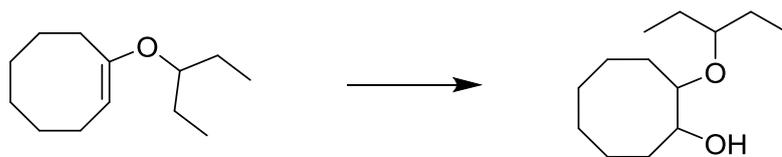
δ = 81,9 (C²) 74,4 (C¹); 69,4 (C¹⁰); 30,2/29,0/26,3/25,8/24,5/23,8/23,6 (C³ - C⁸); 21,9 (C¹¹).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3,87 - 3,82 (1H, m, H¹); 1,85 - 1,79 (2H, m, H², H⁸); 1,73-1,63/1,59-1,43 (12H, m, H² - H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 74,2 (C¹); 34,7 (C², C⁸); 27,4 (C⁴, C⁶); 25,2 (C⁵); 22,6 (C³, C⁷).

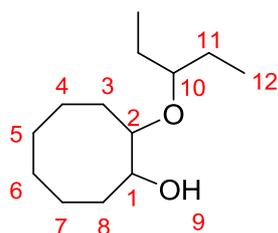
7.2.16. 2-Isoamyloxycyclooctanol (**228**)

M = 196,33 g/mol

M = 214,35 g/mol

Eine Lösung des Enoethers **213** (1:1 Mischung mit Methylenolether **205**; 778 mg, 2,3 mmol jeweils) in THF_{abs.} (5,0 ml) wird auf -25°C gekühlt und mit BH₃*SMe₂-Komplex (2M in THF, 1 eq bezogen auf Gesamtmenge an Enolechtern) versetzt. Nach 22,5 h bei -25°C wird die Reaktionsmischung auf -15°C erwärmt und nach 7,5 h bei dieser Temperatur abgebrochen, da keine Veränderung bei der Reaktionskontrolle mehr detektierbar ist (DC- und GC-Kontrolle). Dazu wird mit einer 1:1-Mischung (v:v) aus 3M NaOH und H₂O₂ (35%-ig) (10 ml) gequenchet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 1/1, R_{f227}: 0,52) kann 2-Isoamyloxycyclooctanol (**228**) mit 5% Ausbeute (24,9 mg, 0,12 mmol) isoliert werden. Zusätzlich können noch 44% Cyclooctanol (**225**) (259 mg, 2,0 mmol) isoliert werden.

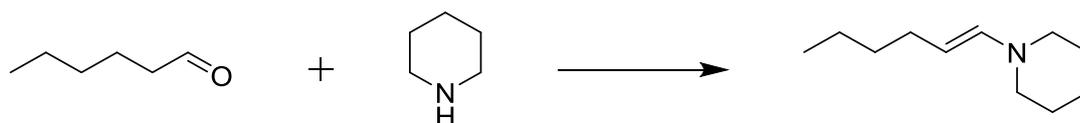
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3,60 (1H, dt, J = 8,3 Hz, 2,5 Hz, H¹); 3,27 (1H, dt, J = 8,2 Hz, 1,9 Hz, H²); 3,21 (1H, quartd, J = 4,5 Hz, 6,9 Hz, H¹⁰); 2,92 (1H, bs, H⁹); 1,98 - 1,25 (16H, m, H³ - H⁸, H¹¹); 0,90 (6H, quart, J = 7,5 Hz, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 81,8 (C²); 79,3 (C⁹); 74,4 (C¹); 69,4 (C¹⁰); 30,4/28,6/26,6/26,3/26,1/25,7/24,3/23,7 (C³ - C⁸, C¹¹); 10,1/9,4 (C¹²).

7.2.17. *N*-Hex-1-enylpiperidin (**232**)

M = 100,16 g/mol

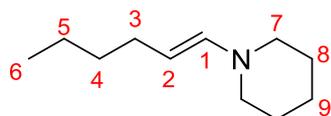
M = 85,15 g/mol

M = 167,30 g/mol

 $\rho = 0,81$ g/ml $\rho = 0,86$ g/ml

Piperidin (**231**) (11,0 ml, 111 mmol) wird auf 0°C gekühlt und dann mit K₂CO₃ (3,917 g, 28,3 mmol) versetzt, wobei heftig gerührt wird. Anschließend wird langsam Hexanal (**230**) (6,0 ml, 48,5 mmol) zugetropft. Die Reaktionsverfolgung erfolgt mittels GC und DC. Nach 2 h lässt man die Reaktionsmischung langsam auftauen und rührt noch 24 h bei RT. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Danach wird das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation gereinigt (p = 15 torr, Sdp. = 95 - 100°C). *N*-Hex-1-enylpiperidin (**232**) kann in 90% Ausbeute (7,162 g, 42,8 mmol) erhalten werden.

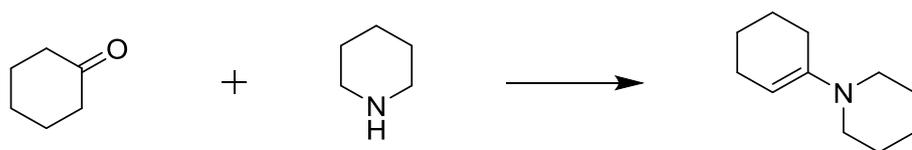
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,82$ (1H, d, J = 14,0 Hz, H¹); 4,39 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 7,0 Hz, H²); 2,73 (4H, t, J = 5,4 Hz, H⁷); 1,95 (2H, quartd, J = 7,0 Hz, 1,0 Hz, H³); 1,57 (4H, quint, J = 5,6 Hz, H⁸); 1,52 - 1,45 (2H, m, H⁹); 1,33 - 1,28 (4H, m, H⁴, H⁵); 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁶).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 140,2$ (C¹); 101,6 (C²); 50,2 (C⁷); 33,6 (C⁴); 30,2 (C³); 25,5 (C⁸); 24,4 (C⁹); 22,1 (C⁵); 14,0 (C⁶).

7.2.18. 1-Piperidinocyclohexen (**234**)

M = 98,14 g/mol

 $\rho = 0,95$ g/ml

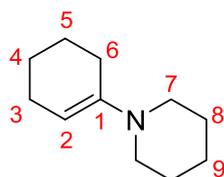
M = 85,15 g/mol

 $\rho = 0,86$ g/ml

M = 165,28 g/mol

Eine Lösung von Piperidin (**231**) (10,5 ml, 106 mmol) und Cyclohexanon (**233**) (10,5 ml, 102 mmol) in Toluol (20 ml) wird mit K10-Montmorellit (839 mg) versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach 22 h scheidet sich kein Wasser mehr ab, sodass man die Reaktionsmischung abkühlen lässt. Die DC-Kontrolle sowohl auf Kieselgel, als auch auf Aluminiumoxid zeigt nur die Edukte, sodass das Produkt nicht gesäult werden kann. Auch bei der Reaktionsverfolgung mittels GC zeigen sich ausschließlich die Edukte. Daher wird nochmal 4,75 h am Wasserabscheider unter Zusatz von *p*-TsOH·H₂O (katalytisch) erhitzt. Der Feststoff wird anschließend abfiltriert und mit Et₂O nachgewaschen. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, kann 1-Piperidinocyclohexen (**234**) als Reinsubstanz in 79% Ausbeute (13,27 g, 80 mmol).

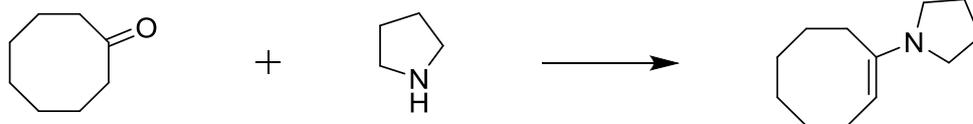
NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 4,67$ (1H, t, J = 3,6 Hz, H²); 2,75 (4H, t, J = 5,4 Hz, H⁷); 2,10 - 2,05 (4H, m, H³, H⁶); 1,67 (2H, quartd, J = 5,9 Hz, 3,3 Hz, H⁵); 1,62 - 1,53 (6H, m, H⁸, H⁹); 1,52 - 1,45 (4H, m, H⁴).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 146,3$ (C¹); 100,1 (C²); 49,1 (C⁷); 27,7 (C⁶); 26,0 (C⁸); 25,5 (C⁸); 24,6 (C³, C⁹); 23,5 (C⁵); 22,9 (C⁴).

7.2.19. 1-Pyrrolidinocycloocten (**236**)

M = 126,19 g/mol

M = 71,12 g/mol

M = 179,31 g/mol

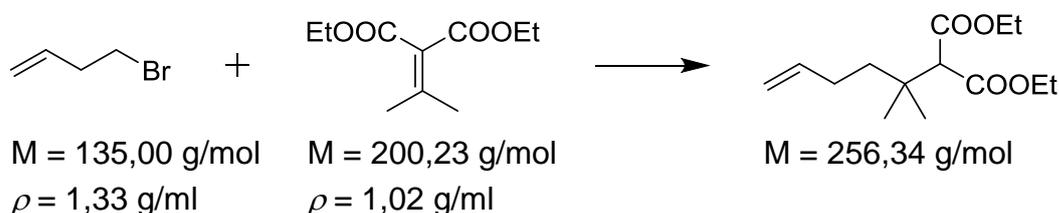
 $\rho = 0,86 \text{ g/ml}$

Eine Lösung aus Cyclooctanon (**202**) (25,3 g, 0,20 mol) und Pyrrolidin (**235**) (18 ml, 0,22 mol) in Toluol (40 ml) werden mit *p*-TsOH·H₂O (0,49 g, 1 mol%) versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach 5,75 h ist nicht mehr erkennbar, dass sich noch mehr Wasser abscheidet, sodass die Reaktionsmischung, nachdem sie abgekühlt ist, filtriert wird. Das Rohprodukt wird mittels Vakuumdestillation über eine Vigreuxkolonne gereinigt ($p = 15 \text{ torr}$, Sdp: 120 - 122°C). Dabei konnten noch 4,8 g Cyclooctanon (**202**) zurückgewonnen werden, sodass nur 0,16 mol umgesetzt haben. 1-Pyrrolidinocycloocten (**236**) kann mit 63% Ausbeute bezogen auf den Umsatz (18,2 g, 0,10 mol) isoliert werden.

Eine Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie war hier nicht möglich. Trotz Schutzgasatmosphäre, konnten auch in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln nur noch Signale von Cyclooctanon erhalten werden. Da der Siedepunkt aber zum in der Literatur angegebenen Siedepunkt passte,^[488] wird davon ausgegangen, dass nach der fraktionierenden Destillation im Vakuum auch tatsächlich das gewünschte Produkt als Reinsubstanz erhalten wurde.

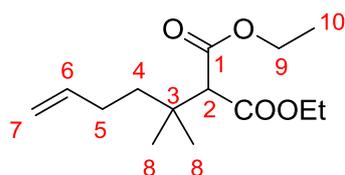
7.3. Strategie II – transannulare Acylierung - Modellverbindung

7.3.1. 2-(2-Methylhex-5-enyl)malonsäurediethylester (250)



Magnesium-Späne (1,860 g, 76,5 mmol) werden mit Iod (1 Körnchen) in THF_{abs.} (56 ml) vorgerührt. Dazu wird langsam 4-Brombuten (**257**) (5,0 ml, 49,3 mmol) zugetropft (exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung für 2,5 h refluxiert, bevor diese langsam auf -30°C gekühlt wird. Nacheinander gibt man in THF_{abs.} (28 ml) gelöstes CuCl (253 mg, 6 mol%) und eine Lösung von Diethylisopropylidenmalonat (**248**) (8,0 ml, 40,7 mmol) in THF_{abs.} (14 ml) zu. Nach 15 min bei -30°C wird das Kältebad entfernt und man lässt die Reaktionsmischung auf RT auftauen. Bei dieser Temperatur wird noch 90 min gerührt (DC-Kontrolle). Danach ist die Reaktion beendet. Es wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench (150 ml) und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Gradient von PE/Et₂O 30/1 nach 10/1; R_{f250}(30/1): 0,11) kann 2-(2-Methylhex-5-enyl)malonsäurediethylester (**250**) mit 92% Ausbeute (9,595 g, 37,4 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



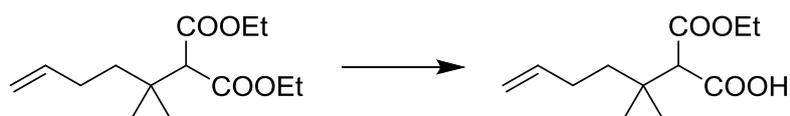
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,78$ (1H, ddt, $J = 17,0 \text{ Hz}, 10,3 \text{ Hz}, 6,6 \text{ Hz}$, H⁶); $5,00$ (1H, dquart, $J = 17,0 \text{ Hz}, 1,7 \text{ Hz}$, H^{7trans}); $4,93$ (1H, dquart, $J = 10,2 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, H^{7cis}); $4,18$ (4H, quart, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁹); $3,33$ (1H, s, H²); $2,08 - 2,02$ (2H, m, H⁵); $1,55 - 1,50$ (2H, m, H⁴); $1,26$ (6H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H¹⁰); $1,12$ (6H, s, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 168,3$ (C¹); $138,8$ (C⁶); $114,3$ (C⁷); $60,9$ (C⁹); $59,7$ (C²); $40,1$ (C⁴); $36,2$ (C³); $28,2$ (C⁵); $25,0$ (C⁸); $14,1$ (C¹⁰).

7.3.2. 2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäure (266)

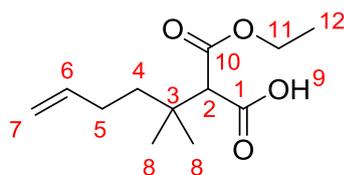


M = 256,34 g/mol

M = 228,29 g/mol

Zu einer Lösung des Diesters (**250**) (2,587 g, 10,1 mmol) in einer Ethanol/Wasser-Mischung (22 ml EtOH, 1,5 ml H₂O) wird LiOH·H₂O (913 mg, 21,6 mmol) zugegeben. Nach 16,5 h bei RT wird noch für 29,5 h auf 35°C erwärmt. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit 1N HCl angesäuert (pH-Kontrolle) und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann 2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäure (**266**) mit 97% Ausbeute (2,248 g, 9,8 mmol) als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:

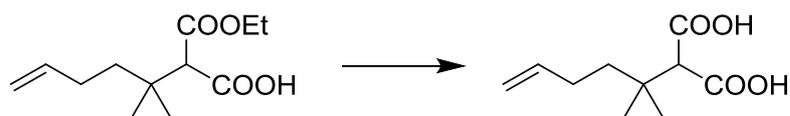
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 10,5 (1H, bs, H⁹); 5,79 (1H, ddt, J = 16,9 Hz, 10,3 Hz, 6,6 Hz, H⁶); 5,02 (1H, dquart, J = 17,0 Hz, 1,7 Hz, H^{7trans}); 4,95 (1H, dquart, J = 10,2 Hz, 1,5 Hz, H^{7cis}); 4,24 (1H, quart, J = 7,1 Hz, H¹¹); 4,23 (1H, quart, J = 7,1 Hz, H¹¹); 3,38 (1H, s, H²); 2,12 - 2,04 (2H, m, H⁵); 1,55 - 1,49 (2H, m, H⁴); 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz, H¹²); 1,13 (3H, s, H⁸); 1,11 (3H, s, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 176,2 (C¹); 170,3 (C¹⁰); 138,4 (C⁶); 114,6 (C⁷); 61,8 (C¹¹); 59,3 (C²); 40,0 (C⁴); 37,2 (C³); 28,2 (C⁵); 25,1 (C⁸); 14,0 (C¹²).

7.3.3. 2-(2-Methylhex-5-enyl)-malonsäure (265)

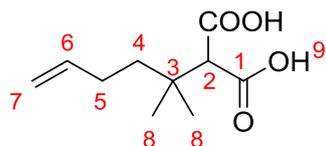


M = 228,29 g/mol

M = 200,23 g/mol

Zu einer Lösung des Esters (**266**) (2,248 g, 9,8 mmol) in einer Ethanol/Wasser-Mischung (22 ml EtOH, 1,5 ml H₂O) wird LiOH·H₂O (904 mg, 21,5 mmol) zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 18 h refluxiert hat, ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit 1N HCl angesäuert (pH-Kontrolle) und die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann 2-(2-Methylhex-5-enyl)-malonsäure (**265**) mit quantitativer Ausbeute (1,958 g, 9,8 mmol) als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:

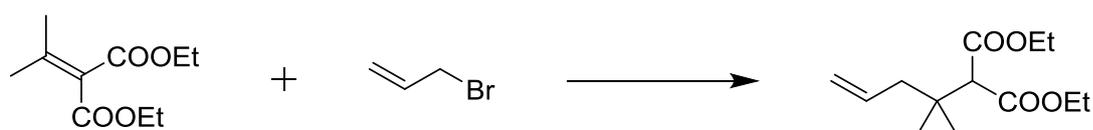
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 10,4 (2H, bs, H⁹); 5,79 (1H, ddt, J = 16,9 Hz, 10,3 Hz, 10,3 Hz, 6,6 Hz, H⁶); 5,03 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, H^{7trans}); 4,95 (1H, dquart, J = 9,8 Hz, 1,2 Hz, H^{7cis}); 3,44 (1H, s, H²); 2,11 - 2,05 (2H, m, H⁵); 1,60 - 1,56 (2H, m, H⁴); 1,16 (6H, s, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,8 (C¹); 138,4 (C⁶); 114,7 (C⁷); 59,5 (C²); 39,9 (C⁴); 36,9 (C³); 28,2 (C⁵); 24,9 (C⁸).

7.3.4. 2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäurediethylester (267)



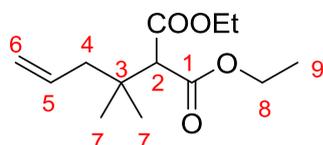
M = 200,23 g/mol
 $\rho = 1,02$ g/ml

M = 120,98 g/mol
 $\rho = 1,40$ g/ml

M = 242,32 g/mol

Magnesium-Späne (2,463 g, 101 mmol) werden in THF_{abs.} (39 ml) auf 0°C gekühlt. Dazu wird langsam Allylbromid (**258**) (4,2 ml, 48,6 mmol) zugetropft (exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 2 h bei 0°C gerührt und anschließend auf -45°C gekühlt. Es wird CuCl (173 mg, 5 mol%) gelöst in THF_{abs.} (20 ml) und anschließend Diethylisopropylidenmalonat (**248**) (7,0 ml, 35,7 mmol) gelöst in THF_{abs.} (10 ml) zugegeben. Anschließend lässt man die Reaktion langsam im Kältebad auftauen. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench (100 ml) und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Gradient von PE/Et₂O 30/1 nach 10/1; R_{f267}(30/1): 0,30) kann 2-(2-Methylpent-4-enyl)malonsäurediethylester (**267**) mit 73% Ausbeute (6,277 g, 25,9 mmol) isoliert werden.

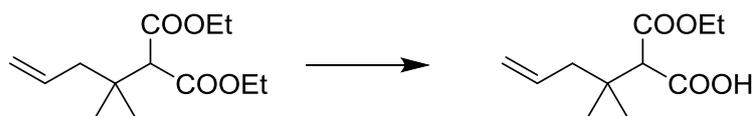
NMR-Daten:

**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,81$ (1H, ddt, J = 17,1 Hz, 9,7 Hz, 7,4 Hz, H⁵); 5,08 (1H, bd, J = 10,0 Hz, H^{6cis}); 5,05 (1H, bd, J = 17,6 Hz, H^{6trans}); 4,17 (4H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 3,30 (1H, s, H²); 2,22 (2H, d, J = 7,6 Hz, H⁴); 1,26 (6H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); 1,11 (6H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

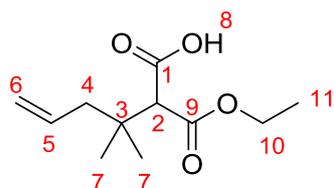
$\delta = 168,4$ (C¹); 134,1 (C⁵); 118,4 (C⁶); 60,9 (C⁸); 59,3 (C²); 45,1 (C⁴); 36,3 (C³); 25,0 (C⁷); 14,1 (C⁹).

7.3.5. 2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäure (**269**)

M = 242,32 g/mol

M = 214,26 g/mol

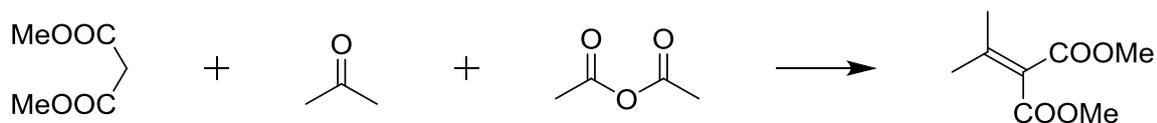
In einer THF/Wasser-Mischung (2,0 ml THF, 20 ml Wasser) wird der Diester **267** (245 mg, 1,0 mmol) gelöst und auf 0°C gekühlt und über 10 min mit 0,25M NaOH (28 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung auf 35°C erwärmt und bei dieser Temperatur für 19 h gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Lösung wird mit 1N HCl angesäuert (pH-Kontrolle) und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung vorgetrocknet und über MgSO₄ getrocknet. 2-(Ethoxycarbonyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäure (**269**) kann in quantitativer Ausbeute (208 mg, 1,0 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 10,3 (1H, bs, H⁸); 5,82 (1H, ddt, J = 17,0 Hz, 10,2 Hz, 7,6 Hz, H⁵); 5,15 - 5,07 (2H, m, H⁶); 4,23 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H¹⁰); 3,36 (1H, s, H²); 2,26 (0,5H, d, J = 7,6 Hz, H⁴); 2,22 (1,5H, d, J = 7,2 Hz, H⁴); 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz, H¹¹); 1,12 (3H, s, H⁷); 1,10 (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

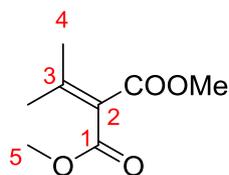
δ = 171,9 (C⁹); 170,1 (C¹); 133,6 (C⁵); 119,0 (C⁶); 61,7 (C⁸); 58,9 (C²); 45,0 (C⁴); 37,1 (C³); 25,0 (C⁷); 14,0 (C⁹).

7.3.6. Dimethylisopropylidenmalonat (**273**)

$M = 132,11 \text{ g/mol}$ $M = 58,08 \text{ g/mol}$ $M = 102,08 \text{ g/mol}$ $M = 172,18 \text{ g/mol}$
 $\rho = 1,15 \text{ g/ml}$ $\rho = 0,79 \text{ g/ml}$ $\rho = 1,08 \text{ g/ml}$

Zu frisch getrocknetem ZnCl_2 (5,896 g, 43,3 mmol) werden Aceton (**271**) (29 ml, 0,40 mol), Essigsäureanhydrid (**272**) (29 ml, 0,31 mol) und Dimethylmalonat (**270**) (29 ml, 0,25 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 25 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionsverfolgung mittels DC). Danach wird diese mit Toluol (40 ml) und Wasser (40 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird destillativ über eine Vigreuxkolonne im Vakuum gereinigt ($p = 15 \text{ torr}$, Sdp. = $106 - 108^\circ\text{C}$). Dimethylisopropylidenmalonat (**273**) kann in 26% Ausbeute (11,025 g, 64,0 mmol) isoliert werden.

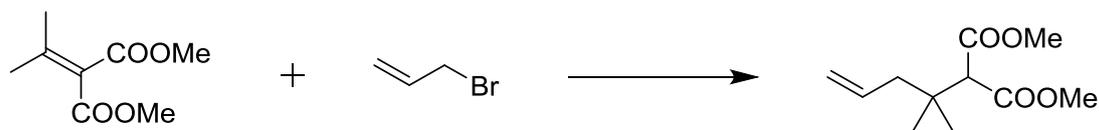
NMR-Daten:

 **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 3,76$ (6H, s, H^5); $2,06$ (6H, s, H^4).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 166,1$ (C^1); $155,9$ (C^3); $124,0$ (C^2); $52,0$ (C^5); $23,2$ (C^4).

7.3.7. 2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäuredimethylester (**274**)

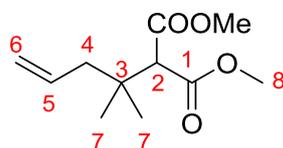
M = 172,18 g/mol

M = 120,98 g/mol

M = 214,26 g/mol

 $\rho = 1,40$ g/ml

Mg-Späne (708 mg, 29,1 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (12 ml) werden auf 0°C gekühlt. Dazu wird Allylbromid (**258**) (1,2 ml, 13,9 mmol) langsam zugegeben (exotherme Reaktion). Die Reaktionsmischung wird 60 min bei 0°C gerührt. Anschließend wird sie auf -30°C gekühlt und mit CuCl (109 mg, 1,1 mmol) versetzt. Nach 15 min wird Dimethylisopropylidenmalonat (**273**) (973 mg, 5,6 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ gelöst (2,0 ml) versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung langsam auf RT auftauen. Nach 5 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (15 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 10/1, R_{f274} : 0,16) kann 2-(2-Methylpent-4-enyl)-malonsäuredimethylester (**274**) mit 60% Ausbeute (377 mg, 1,76 mmol)²⁸ isoliert werden. Zusätzlich werden 50% Edukt **273** zurückgewonnen (396 mg, 2,3 mmol).

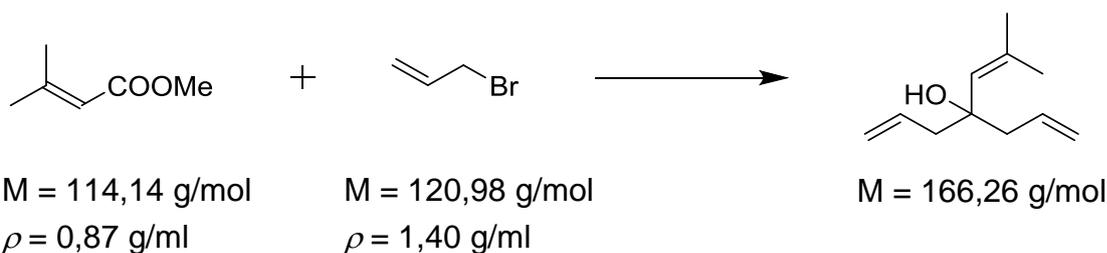
NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 5,80$ (1H, ddt, $J = 16,8\text{Hz}$, $9,9\text{ Hz}$, $7,3\text{ Hz}$, H^5); $5,10 - 5,02$ (2H, m, H^6); $3,71$ (6H, s, H^8); $3,35$ (1H, s, H^2); $2,22 - 2,20$ (2H, m, H^4); $1,10$ (6H, s, H^7).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

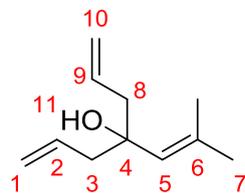
$\delta = 168,8$ (C^1); $134,0$ (C^5); $118,5$ (C^6); $59,0$ (C^8); $52,0$ (C^2); $45,0$ (C^4); $36,5$ (C^2); $25,0$ (C^7).

²⁸ Die berechnete Ausbeute wurde auf den Umsatz der Reaktion bezogen.

7.3.8. 4-Allyl-6-methylhepta-1,5-dien-4-ol (**277**)

Magnesium-Spänen (1,223 g, 50,3 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (50 ml) werden auf 0°C gekühlt. Dazu wird langsam Allylbromid (**258**) (2,2 ml, 25,5 mmol) getropft (exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 45 min bei 0°C gerührt. Ein Teil der so erhaltenen Stocklösung (7,0 ml) wird auf -30°C gekühlt und dann mit CuCl (109 mg, 1,1 mmol) versetzt. Nach 10 min werden TMSCl (0,7 ml, 5,5 mmol) und der Ester (**276**) (0,7 ml, 5,3 mmol) zugegeben. Danach lässt man die Reaktionslösung langsam auftauen. Nach 5 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (40 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$ 10/1 $R_{f_{277}}$: 0,22) kann 4-Allyl-6-methylhepta-1,5-dien-4-ol (**277**) mit 68% Ausbeute (593 mg, 3,6 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5,84$ (2H, ddt, $J = 17,1\text{Hz}, 10,3\text{ Hz}, 7,0\text{ Hz}$, H^2, H^9); $5,20 - 5,09$ (4H, m, $\text{H}^1, \text{H}^{10}$); $5,14$ (1H, s, H^5); $2,34$ (4H, quartdt, $J = 13,4\text{ Hz}, 7,3\text{ Hz}, 1,0\text{ Hz}$, H^3, H^8); $1,86$ (3H, bd, $J = 1,2\text{ Hz}$, H^7); $1,75$ (1H, bs, H^{11}); $1,72$ (3H, bd, $J = 1,2\text{ Hz}$, H^7).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 135,2$ (C^6); $134,1$ (C^2, C^9); $128,9$ (C^5); $118,6$ ($\text{C}^1, \text{C}^{10}$); $73,9$ (C^4); $46,2$ (C^3, C^8); $27,4$ (C^7); $19,0$ (C^7).

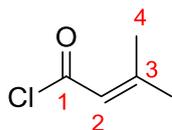
7.3.9. 3,3-Dimethylacrylsäurechlorid (288)

$$M = 100,12 \text{ g/mol}$$

$$M = 118,56 \text{ g/mol}$$

$$\rho = 1,06 \text{ g/ml}$$

Eine Lösung aus 3,3-Dimethylacrylsäure (**287**) (15,01 g, 0,15 mol) in DCM_{abs.} (100 ml) wird auf 0°C gekühlt. Dazu wird über 15 min Oxalylchlorid (19,3 ml, 0,22 mol) zugetropft. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung langsam im Eisbad auftauen (5 h). Über Nacht wird bei RT gerührt. Die Reaktion ist mittels DC und GC nicht verfolgbar, da es dabei zur Zersetzung des Produkts zum Edukt kommt. Überschüssiges Oxalylchlorid und das Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Nach einer Vakuumdestillation über eine Vigreuxkolonne ($p = 25$ torr, Sdp. = 45 - 47°C) kann 3,3-Dimethylacrylsäurechlorid (**288**) in 81 % Ausbeute (14,40 g, 0,12 mol) isoliert werden.

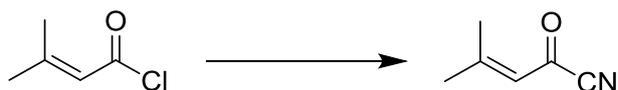
NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 6,06$ (1H, sept, $J = 1,2$ Hz, H²); $2,16$ (3H, d, $J = 1,2$ Hz, H⁴); $1,97$ (3H, d, $J = 1,2$ Hz, H⁴).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 164,0$ (C¹); $163,7$ (C³); $122,7$ (C²); $27,4$ (C⁴); $21,6$ (C⁴).

7.3.10. 3,3-Dimethylacrylnitril (289)



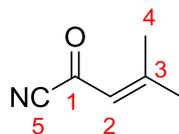
$M = 118,56 \text{ g/mol}$

$M = 109,13 \text{ g/mol}$

$\rho = 1,06 \text{ g/ml}$

Zu einer Lösung von CuCN (46,9 g, 0,5 mol) in MeCN_{abs.} (19 ml) wird das Säurechlorid **288** (23,9 g, 0,2 mol) gegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 90 min refluxiert. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Aus der abgekühlten Reaktionsmischung wird Acetonitril destillativ entfernt. Der Rückstand wird mit Et₂O versetzt und der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird so lange mit Et₂O gewaschen, bis dieser farblos bleibt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird 3,3-Dimethylacrylnitril (**289**) in quantitativer Ausbeute (21,8 g, 0,2 mol) als Reinsubstanz erhalten.

NMR-Daten:

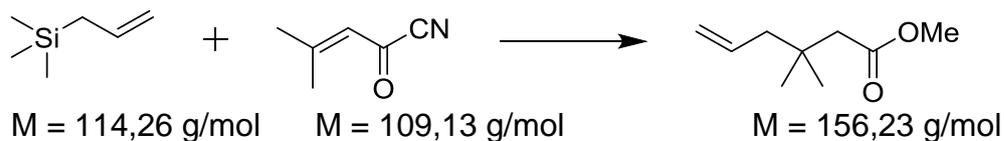
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6,24$ (1H, sept, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H²); $2,30$ (3H, d, $J = 0,8 \text{ Hz}$, H⁴); $2,07$ (3H, d, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H⁵).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 168,6$ (C¹); $164,4$ (C³); $122,9$ (C²); $114,9$ (C⁵); $28,5$ (C⁴); $22,5$ (C⁴).

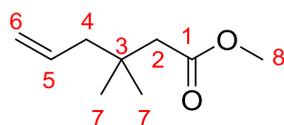
7.3.11. 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (275)



$$\rho = 0,72 \text{ g/ml}$$

TiCl₄ (1,2M in DCM_{abs.}, 20,4 ml, 24,5 mmol) wird in DCM_{abs.} (26 ml) auf -20°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des Nitrils **289** (2,354 g, 21,6 mmol) in DCM_{abs.} (21 ml) gegeben. Die orange Suspension wird auf -78°C gekühlt und Allyltrimethylsilan (**290**) (4,6 ml, 29,0 mmol) wird über 10 min langsam zugegeben, wobei sich die Suspension dunkel rot färbt. Die Reaktionsmischung wird erst 3 h bei dieser Temperatur gerührt, dann in einem Zeitraum von 30 min auf -30°C erwärmt und nochmals 4,25 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit MeOH_{abs.} (66 ml) gequenchet. Die dabei entstandene gelbe Lösung lässt man über Nacht langsam auftauen. Nach 22,5 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Es wird Wasser zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel bei Normaldruck destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Pentan/Et₂O (25/1, R_f₂₇₅:0,31) gereinigt. 3,3-Dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**275**) kann mit 84% Ausbeute (3,941 g, 18,1 mmol mit 0,83 eq Et₂O) isoliert werden. Der Et₂O kann dabei nicht ganz entfernt werden und eine Vakuumdestillation ist nicht möglich, da das Produkt zu leicht flüchtig ist.

NMR-Daten:

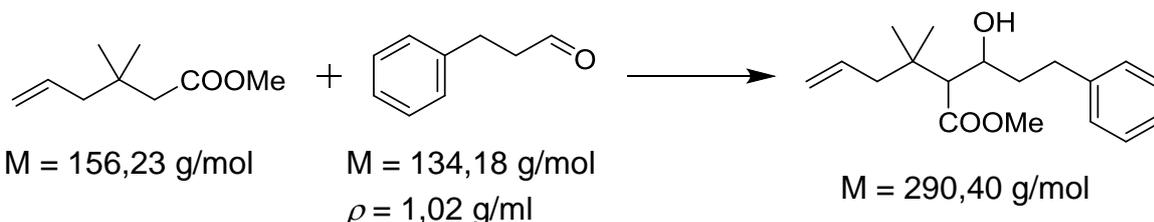
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,82$ (1H, ddt, $J = 17,4 \text{ Hz}, 10,2 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}$, H⁵); $5,06$ (1H, ddt, $J = 8,9 \text{ Hz}, 3,3 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, H^{6cis}); $5,03$ (1H, ddt, $J = 16,3 \text{ Hz}, 3,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, H^{6trans}); $3,65$ (3H, s, H⁸); $2,20$ (2H, s, H²); $2,07$ (2 H, dt, $J = 7,5 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, H⁴); $1,00$ (6H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 172,7$ (C¹); $134,8$ (C⁵); $117,7$ (C⁶); $51,1$ (C⁸); $46,5$ (C⁴); $45,5$ (C²); $33,4$ (C³); $27,1$ (C⁷).

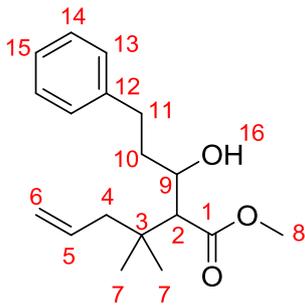
7.3.12. 2-(1-Hydroxy-3-phenylpropanyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbon-säuremethylester (291)



Bei -20°C wird eine Lösung von $\text{DIPA}_{\text{abs.}}$ (0,42 ml, 3,0 mmol) in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (4,0 ml) mit $n\text{-BuLi}$ (2,5M in Hexan, 1,2 ml) versetzt und kurz gerührt. Die so hergestellte LDA-Lösung wird auf -78°C gekühlt. Der Ester **275** (0,478 g, 2,2 mmol²⁹) in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (5,0 ml) gelöst wird innerhalb von 5 min zugetropft, wobei sich eine hellgelbe Lösung bildet. Um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten rührt man 90 min bei dieser Temperatur. Anschließend wird 3-Phenylpropanal (**199**) (0,40 ml, 4,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 20 h mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) gequencht (DC-Kontrolle).³⁰ Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (DCM/PE 3/1, $R_{\text{f}291}$: 0,30) gereinigt. 2-(1-Hydroxy-3-phenylpropanyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbon-säuremethylester (**291**) wird mit 91% Ausbeute (0,591 g, 2,0 mmol) als Diastereomerengemisch (*syn/anti* von $\sim 2/1$) erhalten.

²⁹ Der Ester enthält Reste Et_2O (0,83 eq); vgl. Kapitel 7.3.11.

³⁰ Das Ende der Reaktion ist wie in Kapitel 5.1.6 beschrieben nicht genau detektiert werden.

NMR-Daten:**syn-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂):**

$\delta = 7,29 - 7,13$ (5H, m, H¹³ - H¹⁵); 5,89 (1H, ddt, J = 16,8 Hz, 10,4 Hz, 7,4 Hz, H⁵); 5,04 - 4,94 (2H, m, H⁶); 4,01 (1H, dquart, J = 8,3 Hz, 2,6 Hz, H⁹); 3,68 (3H, s, H⁸); 2,92 - 2,77 (1H, m, H¹¹); 2,71 - 2,61 (1H, m, H¹¹); 2,50 (1H, d, J = 9,2 Hz, H²); 2,33 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 7,6 Hz, H⁴); 2,22 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 7,2 Hz, H⁴); 2,09 (1H, s, H¹⁶); 1,76 - 1,61 (2H, m, H¹⁰); 1,08 (3H, s, H⁷); 0,97 (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CO(CD₃)₂):

$\delta = 175,6$ (C¹); 144,3 (C¹²); 137,3 (C⁵); 130,2 (C¹⁴); 130,1 (C¹³); 127,5 (C¹⁵); 118,8 (C⁶); 71,7 (C⁹); 61,4 (C²); 52,1 (C⁸); 47,5 (C⁴); 40,8 (C¹⁰); 37,3 (C³); 33,3 (C¹¹); 27,2 (C⁷); 26,4 (C⁷).

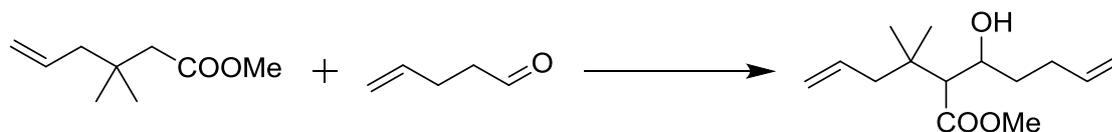
anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂):**

$\delta = 7,29 - 7,13$ (5H, m, H¹³ - H¹⁵); 5,82 (1H, ddt, J = 17,5 Hz, 10,1 Hz, 7,3 Hz, H⁵); 5,04 - 4,94 (2H, m, H⁶); 3,94 - 3,88 (1H, m, H⁹); 3,59 (3H, s, H⁸); 3,44 (1H, d, J = 9,6 Hz, H¹⁶); 2,92 - 2,77 (1H, m, H¹¹); 2,71 - 2,61 (1H, m, H¹¹); 2,38 (1H, d, J = 2,4 Hz, H²); 2,14 (2H, d, J = 7,6 Hz, H⁴); 1,76 - 1,61 (2H, m, H¹⁰); 1,04 (3H, s, H⁷); 1,02 (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CO(CD₃)₂):

$\delta = 175,6$ (C¹); 144,3 (C¹²); 136,7 (C⁵); 130,3 (C¹⁴); 130,1 (C¹³); 127,5 (C¹⁵); 119,2 (C⁶); 70,3 (C⁹); 59,2 (C²); 52,3 (C⁸); 47,4 (C⁴); 41,7 (C¹⁰); 37,6 (C³); 34,0 (C¹¹); 27,3 (C⁷); 26,8 (C⁷).

7.3.13. 2-(1-Hydroxypent-4-enyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**292**)



M = 156,23 g/mol

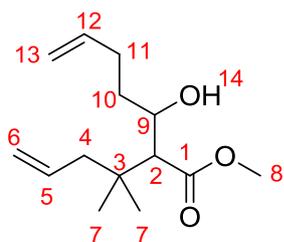
M = 84,12 g/mol

M = 240,34 g/mol

 $\rho = 0,85$ g/ml

Bei -20°C wird eine Lösung von $\text{DIPA}_{\text{abs.}}$ (0,74 ml, 5,3 mmol) in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (5,0 ml) mit $n\text{-BuLi}$ (2,5M in Hexan, 2,0 ml) versetzt und kurz gerührt. Die so hergestellte LDA-Lösung wird auf -78°C gekühlt. Der Ester **275** (1,142 g, 5,2 mmol³¹) gelöst in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (3,0 ml), wird innerhalb von 5 min zugetropft, wobei sich eine hellgelbe Lösung bildet. Um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten, wird 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 4-Pentenal (**278**) (0,52 ml, 5,2 mmol) in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (8,0 ml) zugegeben. Dabei hellt die Reaktionsmischung deutlich auf. Nach 20 h quencht man mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) (DC-Kontrolle).³² Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/ Et_2O 10/1 v/v, $\text{Rf}_{292\text{anti}}$: 0,19; $\text{Rf}_{292\text{syn}}$: 0,11) gereinigt. 2-(1-Hydroxypent-4-enyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (**292**) wird mit 86% Ausbeute (1,081 g, 4,5 mmol) als Diastereomerengemisch (*syn/anti* 3/1) erhalten.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5,83$ (2H, 2 ddt, $J = 17,4/17,2$ Hz, $10,5/10,1$ Hz, $6,7/7,3$ Hz, H^5 , H^{12}); $5,09 - 4,97$ (4H, m, H^6 , H^{13}); $4,01$ (1H, quartd, $J = 8,1$ Hz, $2,0$ Hz, H^9); $3,65$ (3H, s, H^8); $2,48$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H^2); $2,34 - 2,07$ (4H, m, H^4 , H^{11}); $1,61 - 1,53$ (1H, m, H^{10}); $1,49$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H^{14}); $1,44$ (1 H, dtd, $J = 14,3$ Hz, $9,0$ Hz, $5,5$ Hz, H^{10}); $1,09$ (3H, s, H^7); $1,01$ (3H, s, H^7).

³¹ Der Ester enthält Reste Et_2O (0,83 eq); vgl. Kapitel 7.3.11.

³² Das Ende der Reaktion kann, wie in Kapitel 5.1.6 beschrieben, nicht genau detektiert werden.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,9$ (C¹); $138,2$ (C¹²); $135,1$ (C⁵); $117,8$ (C⁶); $115,3$ (C¹³); $70,9$ (C⁹); $59,6$ (C²); $51,1$ (C⁸); $45,9$ (C⁴); $35,8$ (C¹⁰); $35,6$ (C³); $30,0$ (C¹¹); $25,9$ (C⁷); $25,3$ (C⁷).

anti*-Diastereomer:*¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

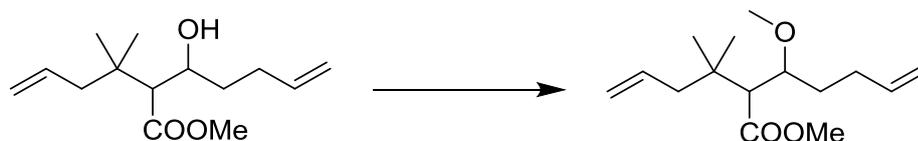
$\delta = 5,80$ (2H, 2x ddt, $J = 17,0/17,2$ Hz, $9,6/10,1$ Hz, $6,6/7,6$ Hz, H⁵, H¹²); $5,10 - 4,95$ (4H, m, H⁶, H¹³); $3,89$ (1H, tdd, $J = 9,6$ Hz, $4,6$ Hz, $1,8$ Hz, H⁹); $3,72$ (3H, s, H⁸); $3,18$ (1H, d, $J = 10,4$ Hz, H¹⁴); $2,33$ (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H²); $2,27 - 2,07$ (4H, m, H⁴, H¹¹); $1,53$ (1H, dtd, $J = 13,6$ Hz, $8,8$ Hz, $5,6$ Hz, H¹⁰); $1,41$ (1H, dtd, $J = 13,6$ Hz, $9,1$ Hz, $6,7$ Hz, H¹⁰); $1,08$ (3H, s, H⁷); $1,04$ (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 175,4$ (C¹); $138,1$ (C¹²); $134,4$ (C⁵); $118,1$ (C⁶); $114,9$ (C¹³); $69,1$ (C⁹); $56,5$ (C²); $51,3$ (C⁸); $45,8$ (C⁴); $37,2$ (C¹⁰); $36,3$ (C³); $30,3$ (C¹¹); $26,2$ (C⁷); $25,6$ (C⁷).

HRMS: berechnet [M-H⁺] 241,18037 gemessen [M-H⁺] 241,17968

7.3.14. 2-(1-Methoxypent-4-enyl)-3,3-dimethylhex-5-encarbonsäuremethylester (293)

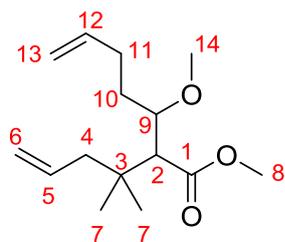


M = 240,34 g/mol

M = 254,37 g/mol

Eine Lösung des β -Hydroxyesters **292** (2,885 g, 12,0 mmol) in DCM_{abs.} (26 ml) wird auf 0°C gekühlt. Es werden nacheinander Protonenschwamm (12,92 g, 60,3 mmol) und Methyltriflat (6,8 ml, 60,1 mmol) zugegeben. Die grüne Lösung wird noch 10 min im Eisbad gerührt, dann wird dieses entfernt, der Kolben mit Papiertüchern vor Lichteinfall geschützt und bei RT weiter gerührt. Nach 24 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit Et₂O verdünnt und mit 2N HCl extrahiert. Der orange Feststoff wird abfiltriert und mit 2N HCl solange gewaschen, bis er farblos ist. Die wässrigen Phasen werden mehrmals mit Et₂O extrahiert. Anschließend wird auch der Feststoff noch so oft mit Et₂O extrahiert, bis kein Produkt (DC-Kontrolle) mehr detektierbar ist. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 nach 10/1, R_f_{293syn}(25/1): 0,17) kann das *syn*-Diastereomer in 72% Ausbeute (2,184 g, 8,6 mmol) und das *anti*-Diastereomer in 22% Ausbeute (0,668 g, 2,6 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,84 (1H, tdd, J = 7,2 Hz, 10,1 Hz, 17,3 Hz, H⁵); 5,80 (1H, tdd, J = 6,6 Hz, 10,3 Hz, 17,1 Hz, H¹²); 5,08 - 5,03 (2H, m, H⁶); 5,01 - 4,94 (2H, m, H¹³); 3,64 (3H, s, H⁸); 3,57 (1H, ddd, J = 3,2 Hz, 7,1 Hz, 10,4 Hz, H⁹); 3,32 (3H, s, H¹⁴); 2,65 (1H, d, J = 7,6 Hz, H²); 2,24 - 2,05 (4H, m, H⁴, H¹¹); 1,74 (1 H, dddd, J = 3,4 Hz, 6,4 Hz, 10,1 Hz, 14,6 Hz, H¹⁰); 1,39 (1H, dddd, J = 5,1 Hz, 6,5 Hz, 9,7 Hz, 14,7 Hz, H¹⁰); 1,03 (3H, s, H⁷); 0,98 (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,8$ (C¹); $138,6$ (C¹²); $134,9$ (C⁵); $117,8$ (C⁶); $114,7$ (C¹³); $78,8$ (C⁹); $56,2$ (C¹⁴); $56,0$ (C²); $51,0$ (C⁸); $45,7$ (C⁴); $35,5$ (C³); $31,4$ (C¹⁰); $28,8$ (C¹¹); $25,6$ (C⁷); $25,2$ (C⁷).

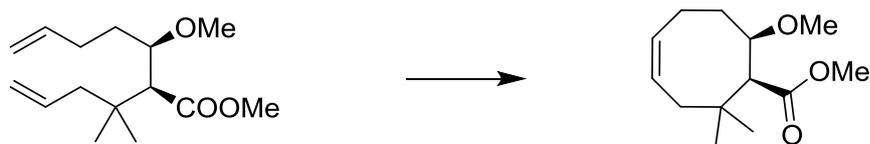
anti*-Diastereomer:*¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,82$ (1H, ddt, J = 17,0 Hz, 10,1 Hz, 7,0 Hz, H⁵); $5,80$ (1H, ddt, J = 17,1 Hz, 10,0 Hz, 7,3 Hz, H¹²); $5,10 - 5,04$ (2H, m, H⁶); $5,03 - 4,95$ (2H, m, H¹³); $3,66$ (3H, s, H⁸); $3,46$ (1H, quint, J = 5,7 Hz, H⁹); $3,33$ (3H, s, H¹⁴); $2,44$ (1H, d, J = 4,8 Hz, H²); $2,22$ (1H, dd, J = 13,8 Hz, 7,4 Hz, H⁴); $2,12$ (2H, quint, J = 7,8 Hz, H¹¹); $2,01$ (1H, dd, J = 13,8 Hz, 7,4 Hz, H⁴); $1,79 - 1,66$ (2H, m, H¹⁰); $1,03$ (3H, s, H⁷); $0,98$ (3H, s, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 172,8$ (C¹); $138,1$ (C¹²); $134,6$ (C⁵); $117,8$ (C⁶); $114,9$ (C¹³); $78,9$ (C⁹); $57,9$ (C²); $57,6$ (C¹⁴); $50,9$ (C⁸); $45,4$ (C⁴); $35,1$ (C³); $32,8$ (C¹⁰); $29,4$ (C¹¹); $25,6$ (C⁷); $25,2$ (C⁷).

HRMS: berechnet [M-H⁺] 255,19602 gemessen [M-H⁺] 255,19540

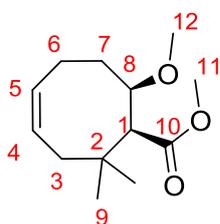
7.3.15. *syn*-1-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (**306**)

M = 254,37 g/mol

M = 226,32 g/mol

Grubbs II (**296**) (61 mg, 1,3 mol%) und Triphenylphosphinoxid (82 mg, 5,5 mol%) werden in Et₂O_{abs.} (550 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung von **293** (1,368 g, 5,4 mol) in Et₂O_{abs.} (10 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels GC lässt man die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 45 min ist die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung hat sich gelb gefärbt. Um den Katalysator zu oxidieren, wird die Mischung 2 h in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/PE 4/1 nach DCM_{pur} Rf₃₀₆(4/1): 0,19) kann *syn*-1-Methoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcycooct-5-en (**306**) mit 88% Ausbeute (1,077 g, 4,8 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:

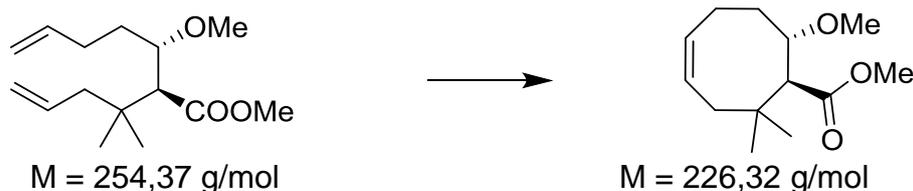
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,72 (1H, dt, J = 17,1 Hz, 10,0 Hz, H⁵); 5,70 (1H, dt, J = 17,2 Hz, 10,8 Hz, H⁴); 3,68 (3H, s, H¹¹); 3,67 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 4,4 Hz, H⁸); 3,29 (3H, s, H¹²); 3,17 - 3,11 (1H, m, H⁷); 2,90 - 2,79 (1H, m, H⁶); 2,58 (1H, bs, H¹); 1,96 - 1,81 (2H, m, H⁶, H³); 1,69 - 1,61 (1H, m, H³); 1,54 (1H, m, H⁷); 1,04 (6H, s, H⁹).

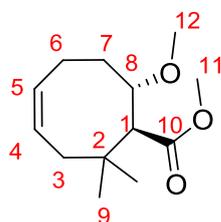
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 174,0 (C¹⁰); 131,3 (C⁵); 129,6 (C⁴); 77,9 (C⁸); 59,3 (C¹); 56,8 (C¹²); 51,1 (C¹¹); 35,6 (C⁷); 33,3 (C³); 30,1 (C²); 27,5 (C⁹); 21,1 (C⁶).

HRMS: berechnet [M-H⁺] 227,16472 gemessen [M-H⁺] 227,16410

7.3.16. *anti*-1-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (**306**)

Grubbs II (**296**) (122 mg, 2,7 mol%) und Triphenylphosphinoxid (757 mg, 0,5 eq) werden in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (590 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung von **293** (1,348 g, 5,3 mol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (10 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels GC lässt man die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 45 min ist die Reaktion beendet. Um den Katalysator zu oxidieren, wird die Mischung zwei Stunden in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/PE 4/1, nach DCM_{pur} $R_{f306}(4/1)$: 0,19) kann *anti*-1-Methoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcycooct-5-en (**306**) mit 34% Ausbeute (411 mg, 1,82 mmol) erhalten werden.

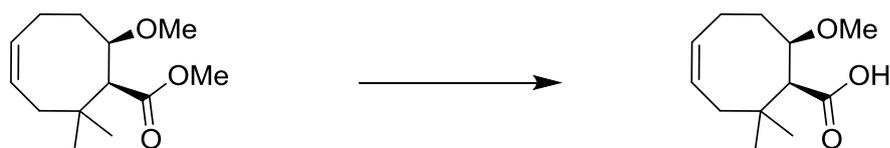
NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 5,78 - 5,68$ (1H, m, H^4); $5,52 - 5,44$ (1H, m, H^5); $3,66$ (3H, s, H^{11}); $3,68 - 3,62$ (1H, m, H^8); $3,25$ (3H, s, H^{12}); $2,88$ (1H, d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, H^1); $2,63$ (1H, dd, $J = 14,0 \text{ Hz}, 8,8 \text{ Hz}$, H^3); $2,43 - 2,33$ (1H, m, H^6); $2,26 - 2,14$ (2H, m, H^7); $1,94 - 1,81$ (1H, m, H^6); $1,68$ (1H, dd, $J = 14,0 \text{ Hz}, 8,4 \text{ Hz}$, H^3); $1,12$ (3H, s, H^9); $0,88$ (3H, s, H^9).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 174,8$ (C^{10}); $133,1$ (C^5); $124,3$ (C^4); $80,3$ (C^8); $57,2$ (C^1); $56,0$ (C^{12}); $50,9$ (C^{11}); $40,2$ (C^3); $35,7$ (C^3); $31,9$ (C^2); $28,6$ (C^9); $24,9$ (C^9); $24,6$ (C^6).

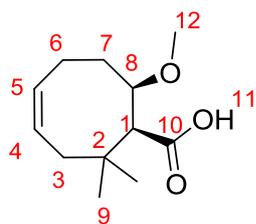
HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$ 227,16472 gemessen $[\text{M-H}^+]$ 227,16410

7.3.17. *syn*-1-Hydroxycarbonyl-8-methoxy-2,2-dimethylcycooct-4-en (**307**)

M = 226,32 g/mol

M = 212,29 g/mol

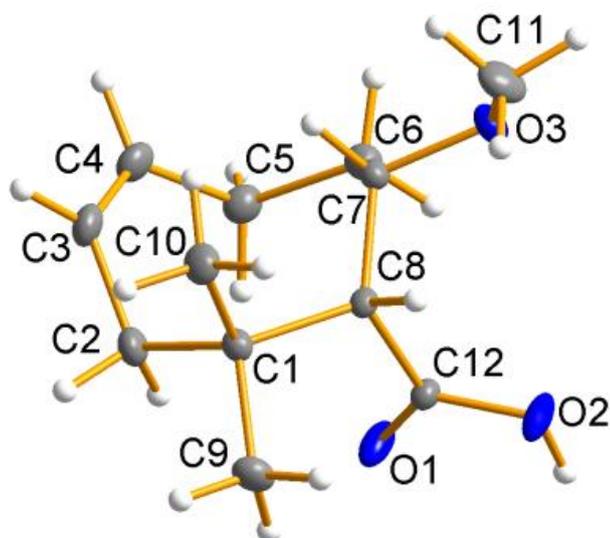
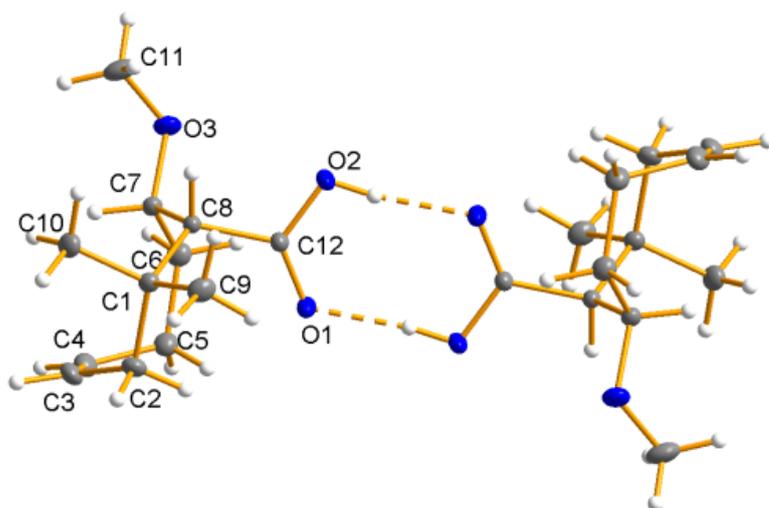
Der Ester **306** (377 mg, 1,66 mmol) wird in einer Mischung aus DME und Wasser (22 ml DME, 31 ml H₂O) gelöst. Dazu wird LiOH·H₂O (1,225 g, 29,2 mmol) gegeben. Anschließend erhitzt man die Lösung vier Tage zum Rückfluss (Reaktionskontrolle mittels DC). Danach ist die Reaktion beendet und wird mit 1N HCl angesäuert (pH-Kontrolle). Die wässrige Phase wird mehrmals mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann *syn*-1-Hydroxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcycooct-5-en (**307**) als Reinsubstanz mit 96% Ausbeute (338 mg, 1,59 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 10,02 (1H, bs, H¹¹); 5,74 - 5,64 (2H, m, H⁴, H⁵); 3,77 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz, H⁸); 3,36 (3H, s, H¹²); 3,13 - 3,09 (1H, m, H⁷); 2,70 - 2,67 (1H, m, H⁶); 2,58 (1H, bs, H¹); 2,06 - 1,95 (1H, m, H³); 1,88 (1H, ddt, J = 14,4 Hz, 5,3 Hz, 5,0 Hz, H⁶); 1,89 - 1,80 (1H, m, H³); 1,62 - 1,58 (1H, m, H⁷); 1,18 (3H, s, H⁹); 1,06 (3H, s, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 175,9 (C¹⁰); 131,3 (C⁵); 129,3 (C⁴); 77,2 (C⁸); 59,0 (C¹); 56,8 (C¹²); 35,8 (C⁷); 32,5 (C³); 30,6 (C²); 27,8 (C⁹); 22,1 (C⁶).

Kristallstruktur:**Tab. 23.** Röntgenstrukturdaten von **307**.**Identification code****sh3433**

Empirical formula

C₁₂ H₂₀ O₃

Formula weight

212.28

Temperature

132(2) K

Wavelength

0.71073 Å

Crystal system

Triclinic

Space group

P-1

Unit cell dimensions

a = 7.1553(4) Å

α = 83.096(2)°

b = 7.4403(4) Å

β = 77.747(2)°

c = 11.4373(7) Å

γ = 74.477(2)°

7. Experimenteller Teil

Volume	572.02(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.232 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	232
Crystal size	0.91 x 0.51 x 0.44 mm ³
Theta range for data collection	1.83 to 37.23°.
Index ranges	-12<=h<=12, -12<=k<=11, -19<=l<=19
Reflections collected	21798
Independent reflections	5868 [R(int) = 0.0230]
Completeness to theta = 37.23°	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9630 and 0.9253
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5868 / 36 / 216
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0357, wR2 = 0.1028
R indices (all data)	R1 = 0.0404, wR2 = 0.1067
Largest diff. peak and hole	0.494 and -0.258 e.Å ⁻³

Tab. 24. Atomkoordinaten [$\cdot 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$] für **307**. $U[\text{eq}]$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	5366(1)	1640(1)	8963(1)	24(1)
O(2)	7668(1)	-593(1)	9690(1)	24(1)
O(3)	10591(1)	-1111(1)	7033(1)	20(1)
C(1)	8606(1)	3709(1)	8270(1)	14(1)
C(2)	7043(1)	5053(1)	7607(1)	18(1)
C(3)	7545(1)	5110(1)	6257(1)	21(1)
C(4)	7137(1)	3956(1)	5596(1)	21(1)
C(5)	6176(1)	2406(1)	6128(1)	19(1)
C(6)	7690(1)	571(1)	6376(1)	18(1)
C(7)	9368(1)	752(1)	6957(1)	14(1)
C(8)	8816(1)	1573(1)	8211(1)	12(1)
C(9)	8034(1)	4128(1)	9602(1)	21(1)
C(10)	10638(1)	4102(1)	7772(1)	20(1)
C(11)	12572(1)	-1205(1)	7087(1)	27(1)
C(12)	7109(1)	898(1)	8980(1)	14(1)

Tab. 25. Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für 307.

O(1)-C(12)	1.2247(6)
O(2)-C(12)	1.3170(6)
O(2)-H(1)	0.866(14)
O(3)-C(11)	1.4145(8)
O(3)-C(7)	1.4319(6)
C(1)-C(10)	1.5365(7)
C(1)-C(9)	1.5377(8)
C(1)-C(2)	1.5509(7)
C(1)-C(8)	1.5643(7)
C(2)-C(3)	1.5074(8)
C(2)-H(2)	0.991(11)
C(2)-H(3)	0.998(11)
C(3)-C(4)	1.3335(9)
C(3)-H(4)	0.981(11)
C(4)-C(5)	1.5004(8)
C(4)-H(5)	0.991(12)
C(5)-C(6)	1.5381(8)
C(5)-H(6)	0.991(11)
C(5)-H(7)	0.966(10)
C(6)-C(7)	1.5319(7)
C(6)-H(8)	0.952(11)
C(6)-H(9)	0.996(10)
C(7)-C(8)	1.5584(7)
C(7)-H(10)	0.978(10)
C(8)-C(12)	1.5110(6)
C(8)-H(11)	0.982(9)
C(9)-H(12)	0.988(12)
C(9)-H(13)	0.957(12)
C(9)-H(14)	0.976(11)
C(10)-H(15)	0.957(11)
C(10)-H(16)	0.977(11)
C(10)-H(17)	0.986(11)
C(11)-H(18)	0.977(12)
C(11)-H(19)	0.958(13)
C(11)-H(20)	0.965(13)
C(12)-O(2)-H(1)	107.2(9)

C(11)-O(3)-C(7)	114.12(5)
C(10)-C(1)-C(9)	108.01(4)
C(10)-C(1)-C(2)	109.45(4)
C(9)-C(1)-C(2)	107.80(4)
C(10)-C(1)-C(8)	108.10(4)
C(9)-C(1)-C(8)	107.25(4)
C(2)-C(1)-C(8)	115.97(4)
C(3)-C(2)-C(1)	115.73(4)
C(3)-C(2)-H(2)	108.6(6)
C(1)-C(2)-H(2)	106.2(6)
C(3)-C(2)-H(3)	109.6(6)
C(1)-C(2)-H(3)	109.0(6)
H(2)-C(2)-H(3)	107.4(9)
C(4)-C(3)-C(2)	124.37(5)
C(4)-C(3)-H(4)	119.2(6)
C(2)-C(3)-H(4)	116.3(6)
C(3)-C(4)-C(5)	123.12(5)
C(3)-C(4)-H(5)	119.9(7)
C(5)-C(4)-H(5)	116.8(7)
C(4)-C(5)-C(6)	112.36(5)
C(4)-C(5)-H(6)	109.3(6)
C(6)-C(5)-H(6)	108.7(6)
C(4)-C(5)-H(7)	109.7(6)
C(6)-C(5)-H(7)	110.3(6)
H(6)-C(5)-H(7)	106.3(9)
C(7)-C(6)-C(5)	115.81(4)
C(7)-C(6)-H(8)	104.9(7)
C(5)-C(6)-H(8)	109.4(7)
C(7)-C(6)-H(9)	108.5(6)
C(5)-C(6)-H(9)	110.1(6)
H(8)-C(6)-H(9)	107.8(9)
O(3)-C(7)-C(6)	104.37(4)
O(3)-C(7)-C(8)	109.64(4)
C(6)-C(7)-C(8)	118.13(4)
O(3)-C(7)-H(10)	107.8(6)
C(6)-C(7)-H(10)	109.5(6)
C(8)-C(7)-H(10)	107.0(6)
C(12)-C(8)-C(7)	110.44(4)

7. Experimenteller Teil

C(12)-C(8)-C(1)	113.32(4)
C(7)-C(8)-C(1)	118.47(4)
C(12)-C(8)-H(11)	103.8(5)
C(7)-C(8)-H(11)	104.7(5)
C(1)-C(8)-H(11)	104.4(5)
C(1)-C(9)-H(12)	110.3(7)
C(1)-C(9)-H(13)	109.7(7)
H(12)-C(9)-H(13)	107.7(10)
C(1)-C(9)-H(14)	110.9(7)
H(12)-C(9)-H(14)	109.4(9)
H(13)-C(9)-H(14)	108.6(10)
C(1)-C(10)-H(15)	109.0(7)
C(1)-C(10)-H(16)	112.8(7)
H(15)-C(10)-H(16)	106.6(9)
C(1)-C(10)-H(17)	110.9(7)
H(15)-C(10)-H(17)	110.1(9)
H(16)-C(10)-H(17)	107.3(9)
O(3)-C(11)-H(18)	112.5(7)
O(3)-C(11)-H(19)	108.0(8)
H(18)-C(11)-H(19)	110.2(11)
O(3)-C(11)-H(20)	111.1(8)
H(18)-C(11)-H(20)	107.5(11)
H(19)-C(11)-H(20)	107.4(11)
O(1)-C(12)-O(2)	122.12(4)
O(1)-C(12)-C(8)	124.51(4)
O(2)-C(12)-C(8)	113.36(4)

Tab. 26. Anisotrope Auslenkungsparameters ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) für **307**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	11(1)	27(1)	27(1)	14(1)	-2(1)	-3(1)
O(2)	14(1)	23(1)	30(1)	16(1)	-2(1)	-4(1)
O(3)	17(1)	13(1)	27(1)	-3(1)	-3(1)	1(1)
C(1)	13(1)	12(1)	16(1)	-1(1)	-2(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	13(1)	22(1)	1(1)	-4(1)	0(1)
C(3)	21(1)	17(1)	22(1)	7(1)	-5(1)	-4(1)
C(4)	20(1)	24(1)	17(1)	6(1)	-5(1)	-4(1)
C(5)	16(1)	23(1)	19(1)	2(1)	-5(1)	-4(1)
C(6)	17(1)	18(1)	19(1)	-2(1)	-4(1)	-5(1)
C(7)	12(1)	12(1)	15(1)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(8)	10(1)	12(1)	13(1)	1(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	20(1)	22(1)	19(1)	-6(1)	-3(1)	-2(1)
C(10)	17(1)	18(1)	25(1)	0(1)	-3(1)	-8(1)
C(11)	16(1)	28(1)	31(1)	-8(1)	-5(1)	5(1)
C(12)	12(1)	14(1)	13(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)

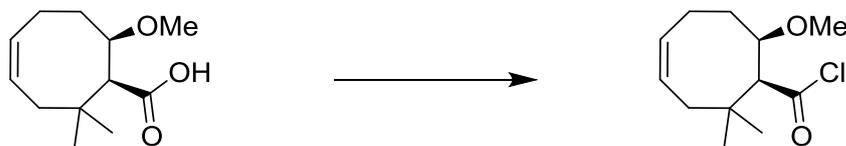
7. Experimenteller Teil

Tab. 27. Wasserstoffkoordinaten ($\cdot 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) für **307**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	6610(20)	-858(18)	10111(12)	44(3)
H(2)	6892(16)	6319(15)	7862(10)	28(2)
H(3)	5748(15)	4728(14)	7892(9)	23(2)
H(4)	8291(17)	6017(15)	5860(10)	28(3)
H(5)	7570(17)	4036(16)	4713(10)	33(3)
H(6)	5388(17)	2183(15)	5569(10)	30(3)
H(7)	5252(15)	2785(14)	6856(9)	20(2)
H(8)	8332(16)	23(15)	5639(10)	30(3)
H(9)	7010(15)	-333(14)	6888(9)	23(2)
H(10)	10146(15)	1521(13)	6420(9)	20(2)
H(11)	9938(13)	954(12)	8604(8)	13(2)
H(12)	6681(17)	4000(16)	9936(11)	31(3)
H(13)	8056(18)	5388(16)	9682(11)	33(3)
H(14)	8954(17)	3287(16)	10064(10)	31(3)
H(15)	10534(17)	5405(15)	7808(10)	29(3)
H(16)	11124(16)	3824(15)	6933(10)	27(2)
H(17)	11633(17)	3346(15)	8232(10)	28(2)
H(18)	12696(18)	-777(17)	7835(11)	37(3)
H(19)	13320(20)	-2475(19)	6998(12)	44(3)
H(20)	13140(20)	-448(18)	6437(12)	40(3)

HRMS: berechnet $[\text{M}-\text{H}^+]$ 213,14907 gemessen $[\text{M}-\text{H}^+]$ 213,14841

7.3.18. *syn*-8-Methoxy-2,2-dimethylcyclooct-4-ene-1-carbonsäurechlorid (315)

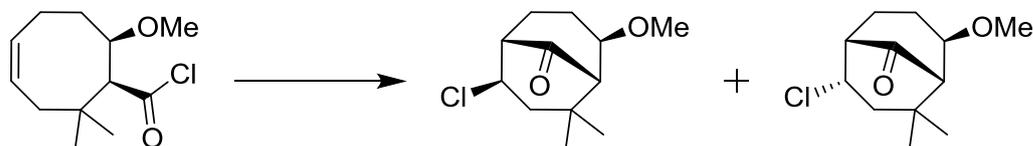


M = 212,29 g/mol

M = 230,73 g/mol

Die Säure **307** (149 mg, 0,70 mmol) wird in DCM_{abs.} (1,0 ml) suspendiert. Dazu wird Oxalylchlorid (250 μ l, 2,91 mmol) gegeben. Dabei schäumt die Reaktionsmischung auf. Die Reaktion lässt sich einfach durch das Verschwinden der Suspension beobachten. Es wird insgesamt 17,5 h bei RT gerührt. Danach entfernt man überschüssiges Oxalylchlorid und das Lösungsmittel im Vakuum. *syn*-8-Methoxy-2,2-dimethylcyclooct-4-ene-1-carbonsäurechlorid (**315**) kann so mit 99% Ausbeute (160 mg, 0,69 mmol) als Reinsubstanz isoliert werden und wird direkt auf Grund seiner Instabilität ohne weitere Analytik für die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung eingesetzt.

7.3.19. 2-Chloro-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (316)

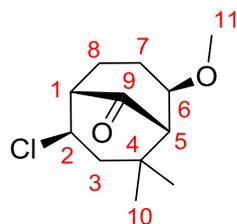


M = 230,73 g/mol

M = 230,73 g/mol

Das Säurechlorid **315** (377 mg, 1,2 mmol) wird in DCM_{abs.} (1,2 ml) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Nach zwei Tagen ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/Et₂O 95/1) können *exo*- und *endo*-2-Chloro-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**316**) in einer Ausbeute von 55% (152 mg, 0,66 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:

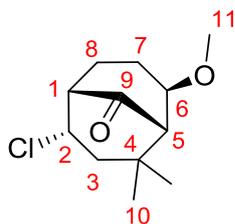


exo-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 4,33 (1H, dt, J = 12,4 Hz, 6,0 Hz, H²); 3,86 (1H, ddd, J = 6,3 Hz, 3,3 Hz, 1,1 Hz, H⁶); 3,30 (3H, s, H¹¹); 2,68 - 2,63 (1H, m, H¹); 2,42 - 2,37 (1H, m, H⁸); 2,28 (1H, d, J = 0,8 Hz, H⁵); 2,26 (1H, t, J = 13,4 Hz, H³); 2,13 - 1,99 (2H, m, H⁷, H⁸); 1,96 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 6,4 Hz H³); 1,86 - 1,81 (1H, m, H⁷); 1,10 (3H, s, H¹⁰); 0,97 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 213,0 (C⁹); 82,2 (C⁶); 61,2 (C⁵); 59,3 (C²); 56,1 (C¹¹); 53,1 (C¹); 44,9 (C³); 36,0 (C⁴); 29,4 (C¹⁰); 27,4 (C¹⁰); 24,4 (C⁷); 23,7 (C⁸).

**endo-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 4,59 (1H, ddd, J = 5,6 Hz, 2,0 Hz, 1,2 Hz, H²); 3,88 - 3,84 (1H, m, H⁶); 3,29 (3H, s, H¹¹); 2,74 - 2,70 (1H, m, H¹); 2,47 (1H, dd, J = 16,6 Hz, 5,8 Hz, H³); 2,36 (1H, d, J = 1,2 Hz, H⁵); 2,34 - 2,23 (1H, m, H⁸); 2,01 - 1,94 (2H, m, H³, H⁷); 1,92 - 1,82 (2H, m, H⁷, H⁸); 1,25 (3H, s, H¹⁰); 1,06 (3H, s, H¹⁰).

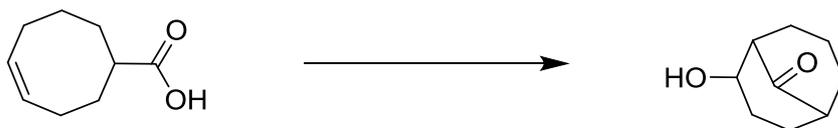
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 212,5 (C⁹); 82,2 (C⁶); 63,4 (C²); 60,8 (C⁵); 56,1 (C¹¹); 53,9 (C¹); 42,5 (C³); 38,4 (C⁴); 31,9 (C¹⁰); 29,1 (C¹⁰); 28,7 (C⁸); 23,5 (C⁷).

HRMS: berechnet [M-H⁺]³³ 231,115183 gemessen [M-H⁺] 231,11470
 berechnet [M-H⁺]³⁴ 233,112233 gemessen [M-H⁺] 233,11174

³³ ³⁵Cl-Isotop
³⁴ ³⁷Cl-Isotop

7.3.20. 2-Hydroxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (325)



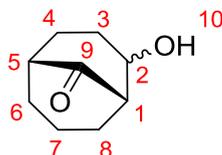
M = 154,21 g/mol

M = 154,21 g/mol

Cyclooct-4-encarbonsäure (**317**) (258 mg, 1,67 mmol) wird in *deutero*-Chloroform (1,0 ml) gelöst und mit TFAA (**320**) (0,26 ml, 1,87 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel und überschüssige TFAA im Vakuum entfernt. Der Trifluoracetoxyester kann in quantitativer Ausbeute als Rohprodukt erhalten werden und wird direkt weiter umgesetzt.

Das Rohprodukt (418 mg, 1,67 mmol) wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (5,5 ml) versetzt und 2,5 h heftig gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (Reaktionsverfolgung mittels DC PE/Aceton 3/2, R_f₃₂₅: 0,33). Die wässrige Phase wird mit DCM mehrmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann 2-Hydroxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**325**) mit quantitativer Ausbeute (255 mg, 1,65 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:

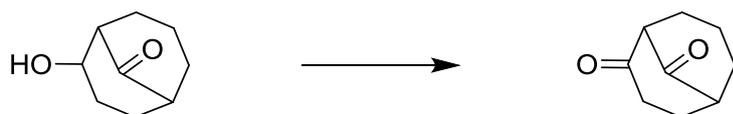
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4,69 (1H, bs, H²); 2,83 - 1,47 (12H, m, H¹, H³⁻⁸, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 221,5 (C^{9exo}); 219,7 (C^{9endo}); 77,2 (C^{2exo}); 73,4 (C^{2endo}); 54,6 (C^{1exo}); 54,3 (C^{1endo}); 46,1 (C^{5exo}); 45,1 (C^{5endo}); 34,6 (C^{6exo}); 34,1 (C^{6endo}); 30,6 (C^{8exo}); 29,4 (C^{3endo}); 29,2 (C^{4exo}); 28,4 (C^{3exo}); 27,7 (C^{4endo}); 27,2 (C^{8endo}); 20,7 (C^{7endo}); 19,5 (C^{7exo}).

7.3.21. Bicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (327)

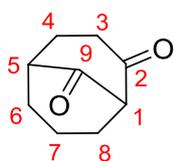


M = 154,21 g/mol

M = 152,19 g/mol

2-Hydroxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**325**) (310 mg, 2,01 mmol) wird in DCM_{abs.} (83 ml) gelöst und bei RT mit DMP (1,030 g, 2,43 mmol) versetzt. Die Reaktion ist nach 17 h beendet (DC-Kontrolle in PE/Aceton), wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Reinigung mittels präoperativer DC (PE/Aceton 3/2) kann Bicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**327**) mit 23% Ausbeute (71 mg, 0,47 mmol) isoliert werden.³⁵

NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

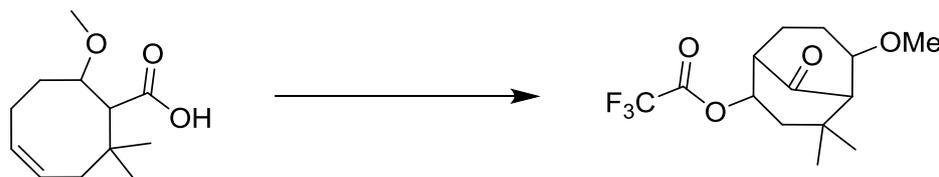
δ = 3,13 (1H, bs, H¹); 2,82 - 2,77 (1H, m, H⁵); 2,66 (1H, ddd, J = 17,2 Hz, 8,0 Hz, 6,8 Hz, H⁴); 2,45 (1H, quint, J = 8,7 Hz, H⁴); 2,37 (1H, dtd, J = 10,7 Hz, 5,2 Hz, 2,5 Hz, H⁸); 2,20 - 2,10 (1H, m, H³); 2,10 - 2,08 (2H, m, H⁶); 2,06 - 2,00 (1H, m, H⁸); 1,88 (1H, dtd, J = 14,7 Hz, 7,9 Hz, 2,1 Hz, H³); 1,77 - 1,60 (2H, m, H⁷).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 211,8 (C²); 210,1 (C⁹); 64,2 (C¹); 44,4 (C⁵); 39,3 (C⁴); 35,8 (C⁶); 35,2 (C⁸); 22,3 (H³); 18,7 (H⁷).

³⁵ Vgl. zur Ausbeute auch die Diskussion in Kapitel 5.1.10 c).

7.3.22. 2-Trifluoracetoxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (324)

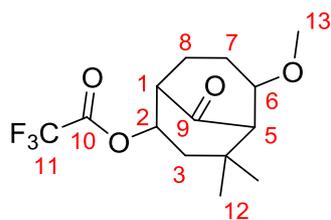


M = 212,29 g/mol

M = 308,30 g/mol

Die Säure **307** (217 mg, 1,02 mmol) wird in stabilisatorfreiem CHCl_3 oder CDCl_3 (0,8 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird TFAA (**320**) ($160 \mu\text{l}$, 1,15 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend 30 min gerührt. Danach werden das Lösungsmittel und die restliche TFAA im Vakuum entfernt. 2-Trifluoracetoxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**324**) wird in quantitativer Ausbeute (314 mg, 1,02 mmol) isoliert.

NMR-Daten:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

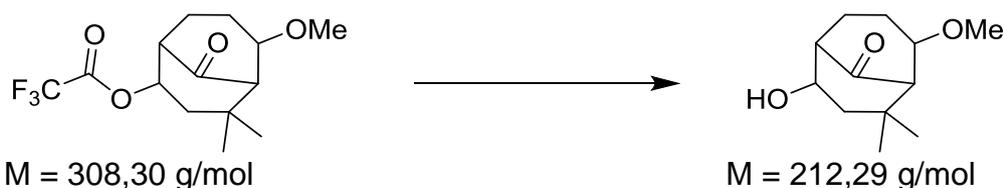
$\delta = 5,23$ (1H, dt, $J = 11,2 \text{ Hz}, 6,0 \text{ Hz}$, H^2); $3,86$ (1H, quart, $J = 3,1 \text{ Hz}$, H^6); $3,30$ (3H, s, H^{13}); $2,82 - 2,78$ (1H, m, H^1); $2,33$ (1H, d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, H^5); $2,16 - 1,99$ (4H, m, $\text{H}^3, \text{H}^7, \text{H}^8$); $1,97 - 1,85$ (2H, m, H^3, H^7); $1,14$ (3H, s, H^{12}); $1,10$ (3H, s, H^{12}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

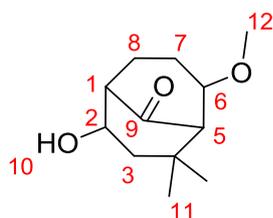
$\delta = 211,3$ (C^9); $149,7$ (quart, $J = 48,0 \text{ Hz}$, C^{10}); $113,1$ (quart, $J = 286,0 \text{ Hz}$, H^{11}); $83,1$ (C^6); $76,0$ (C^2); $61,0$ (C^5); $56,0$ (C^{13}); $49,4$ (C^1); $38,8$ (C^8); $34,5$ (C^4); $29,5$ (C^{12}); $27,5$ (C^{12}); $24,3$ (C^7); $23,3$ (C^8).

HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$: 309,1308 gemessen $[\text{M-H}^+]$ 309,1292

7.3.23. 2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (326)



2-Trifluoroacetoxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**324**) (221 mg, 0,7 mmol) wird mit ges. NaHCO_3 (2,0 ml) versetzt und heftig gerührt. Die Reaktion ist nach 4 h beendet (DC-Kontrolle PE/Aceton 3/2). Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. 2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**326**) kann mit 87% Ausbeute (131 mg, 0,62 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

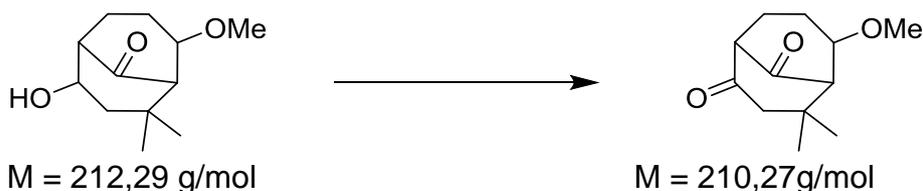
$\delta = 4,14$ (1H, dt, $J = 11,2 \text{ Hz}, 5,5 \text{ Hz}$, H^2); $3,85$ (1H, m, H^6); $3,29$ (3H, s, H^{12}); $2,60 - 2,52$ (1H, m, H^1); $2,28 - 2,25$ (1H, m, H^8); $2,24$ (1H, d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, H^5); $2,05 - 1,97$ (2H, m, H^7, H^8); $1,96 - 1,88$ (2H, m, $\text{H}^3, \text{H}^{10}$); $1,86 - 1,83$ (1H, m, H^7); $1,77$ (1H, dd, $J = 14,2 \text{ Hz}, 6,6 \text{ Hz}$, H^3); $1,09$ (3H, s, H^{11}); $0,94$ (3H, s, H^{11}).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

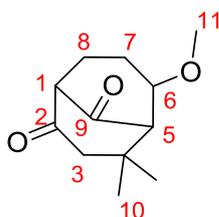
$\delta = 215,0$ (C^9); $82,3$ (C^6); $70,0$ (C^2); $61,2$ (C^5); $56,0$ (C^{12}); $53,4$ (C^1); $43,0$ (C^3); $33,9$ (C^4); $30,1$ (C^{11}); $27,8$ (C^{11}); $24,5$ (C^8); $21,9$ (C^7).

HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$: 213,14907 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 213,14852

7.3.24. 6-Methoxy-4,4-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (328)



326 (50 mg, 0,24 mmol) wird in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (10 ml) gelöst und bei RT mit DMP (0,119 g, 0,28 mmol) versetzt. Die Reaktion ist nach 30 min beendet (DC-Kontrolle in PE/Aceton), wird mit Et_2O verdünnt und mit einer Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1/1, v/v) gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels präparativer DC (PE/Aceton 3/2) kann Bicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**327**) mit 32% Ausbeute (16 mg, 0,08 mmol) isoliert werden.³⁶

NMR-Daten: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 4,01$ (1H, bs, H^6); $3,34$ (3H, s, H^{11}); $3,24 - 3,21$ (1H, m, H^5); $2,64$ (1H, d, $J = 18,0 \text{ Hz}$, H^3); $2,43 - 2,34$ (2H, m, H^7 , H^8); $2,04 - 1,88$ (2H, m, H^7 , H^8); $1,22$ (3H, s, H^{10}); $0,96$ (3H, s, H^{10}).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

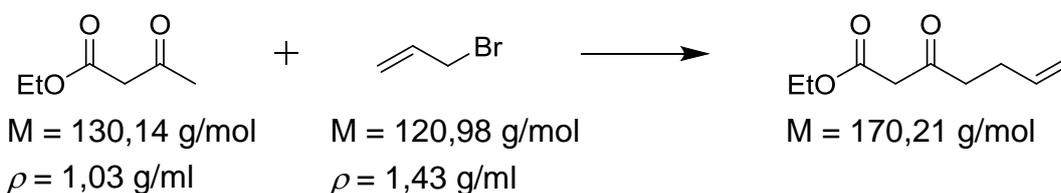
$\delta = 208,2/207,9$ (C^2 , C^9); $81,9$ (C^6); $65,3$ (C^5); $61,4$ (C^2); $56,3$ (C^{11}); $52,8$ (C^3); $30,9$ (C^4); $31,4$ (C^{10}); $27,3$ (C^{10}); $29,1/23,8$ (C^7 , C^8).

HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$: 211,13342 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 211,13288

³⁶ Vgl. zur Ausbeute auch die Diskussion in Kapitel 5.1.10 c).

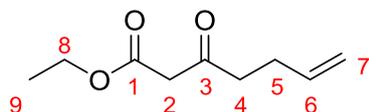
7.4. Naturstoff - drei ungesättigte Reste für RCM

7.4.1. 3-Oxohept-6-encarbonsäureethylester (338)



Bei 0°C wird zu einer Suspension aus NaH (60%ig, 1,325 g, 33,1 mmol) in THF_{abs.} (100 ml) wird Acetessigester **333** (3,8 ml, 30,1 mmol) zugegeben. Nach 30 min wird *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 12,0 ml) zugegeben, wobei die Lösung gelb wird. Um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten wird noch 20 min gerührt und dann Allylbromid (**258**) (2,8 ml, 33,1 mmol) zugegeben. Dabei bildet sich eine milchig gelbe Suspension. Die Reaktionsmischung lässt man langsam im Eisbad auftauen. Die Reaktion ist 4 h nach der Zugabe von **258** beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (100 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird destillativ im Vakuum über eine Vigreuxkolonne gereinigt ($p = 13 \text{ torr}$, Sdp₃₃₈: 100 - 112°C,^[489] Sdp₃₃₃: 65 °C). 3-Oxohept-6-encarbonsäureethylester (**338**) kann in 74% Ausbeute (3,78 g, 22,2 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

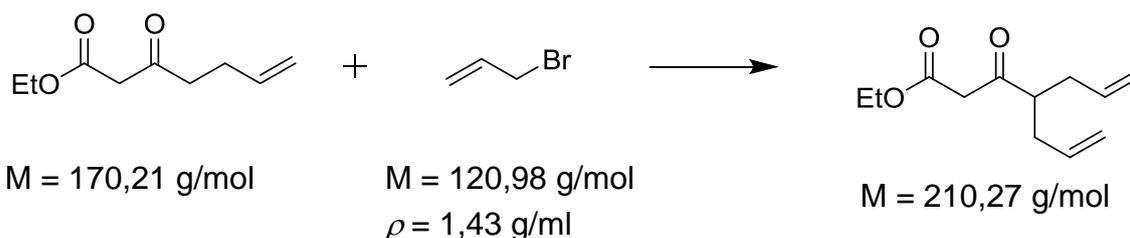
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,80$ (1H, ddt, $J = 17,0 \text{ Hz}$, $10,3 \text{ Hz}$, $6,6 \text{ Hz}$, H⁶); $5,05$ (1H, dquart, $J = 17,2 \text{ Hz}$, $1,6 \text{ Hz}$, H^{7trans}); $5,00$ (1H, dquart, $J = 10,3 \text{ Hz}$, $1,5 \text{ Hz}$, H^{7cis}); $4,20$ (2H, quart, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H⁸); $3,44$ (2H, s, H²); $2,65$ (2H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, H⁴); $2,35$ (2H, tdt, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $6,6 \text{ Hz}$, $1,3 \text{ Hz}$, H⁵); $1,28$ (3H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H⁹).

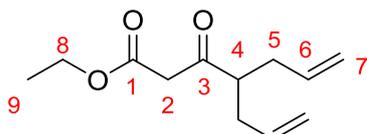
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 202,0$ (C³); $167,1$ (C¹); $136,5$ (C⁶); $115,5$ (C⁷); $61,4$ (C⁸); $49,3$ (C²); $42,0$ (C⁴); $27,4$ (C⁵); $14,1$ (C⁹).

7.4.2. 4-Allyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (337)



Bei 0°C wird zu einer Suspension aus NaH (60%-ig, 1,581 g, 39,5 mmol) in THF_{abs.} (90 ml) wird der β -Ketoester **338** (5,59 g, 32,8 mmol) zugegeben. Nach 10 min wird *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 16,0 ml) zugegeben, wobei die Lösung dunkelrot wird. Weitere 10 min später wird DMPU (frisch destilliert; 8,0 ml, 66,2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 min im Eisbad gerührt und dann mit Allylbromid (**258**) (3,0 ml, 35,5 mmol) versetzt. Dabei bildet sich eine milchig gelbe Suspension. Die Reaktionsmischung taut anschließend langsam im Eisbad auf und wird nach einer Stunde (DC-Kontrolle) mit ges. NH₄Cl-Lösung (130 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 v/v, R_f₃₃₇: 0,24) kann 4-Allyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (**337**) mit 71% Ausbeute³⁷ (4,163 g, 19,8 mmol) als farblose bis hellgelbe Flüssigkeit isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

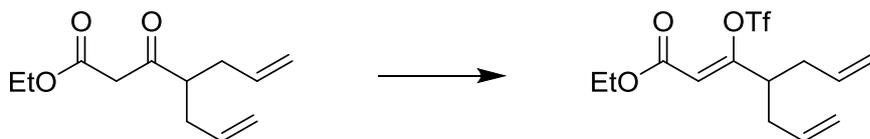
$\delta = 5,71$ (2H, ddt, $J = 17,0 \text{ Hz}, 10,1 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}$, H⁶); $5,09 - 5,04$ (4H, m, H⁷); $4,19$ (2H, quart, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H⁸); $3,45$ (2H, s, H²); $2,78$ (1H, quint, $J = 6,8 \text{ Hz}$, H⁴); $2,38$ (2H, tdt, $J = 14,4 \text{ Hz}, 7,2 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, H⁵); $2,23$ (2H, tdt, $J = 13,6 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, H⁵); $1,27$ (3H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 204,9$ (C³); $167,0$ (C¹); $134,8$ (C⁶); $117,5$ (C⁷); $61,3$ (C⁸); $51,3$ (C⁴); $49,2$ (C²); $34,9$ (C⁵); $14,1$ (C⁹).

³⁷ Die Ausbeute bezieht sich auf einen Umsatz von 84%; vgl. dazu Kapitel 5.2.1.

7.4.3. (Z)-4-Allyl-3-trifluormethansulfonylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**339**)

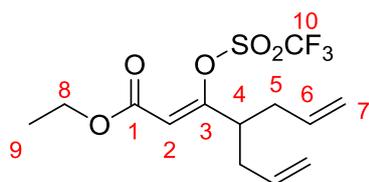


M = 210,27 g/mol

M = 342,33 g/mol

Der diallylierte Acetessigester **337** (1,288 g, 6,1 mmol) wird in Pentan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird ges. Lithiumhydroxid-Lösung (9,0 ml, 46,1 mmol) gegeben. Das Zweiphasen-System wird heftig gerührt und dabei mit Tf₂O (1,23 ml, 7,3 mmol) versetzt. Die Reaktionstemperatur soll dabei nicht über 10°C steigen. Direkt nach der Zugabe ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-4-Allyl-3-trifluormethansulfonylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**339**) in quantitativer Ausbeute (2,088 g, 6,1 mmol) als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:

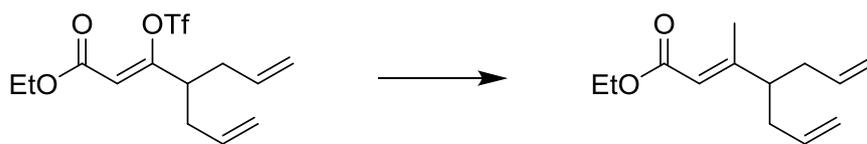


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,74 - 5,67 (3H, m, H², H⁶); 5,15 - 5,09 (4H, m, H⁷); 4,25 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 2,54 (1H, quint, J = 6,5 Hz, H⁴); 2,33 - 2,30 (4H, m, H⁵); 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 162,5 (C¹); 160,1 (C³); 133,3 (C⁶); 118,6 (C⁷); 118,4 (quart, J = 318,3 Hz, C¹⁰); 112,3 (C²); 61,3 (C⁸); 43,5 (C⁴); 35,2 (C⁵); 14,0 (C⁹).

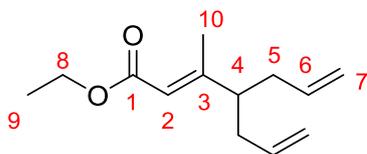
7.4.4. (Z)-4-Allyl-3-methylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**340**)

M = 342,33 g/mol

M = 208,30 g/mol

Fe(acac)₃ (60 mg, 3 mol%) wird vorgelegt und auf -30°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des Triflats **339** (1,89 g, 4,9 mmol) in THF_{abs.} (33 ml) gegeben. Zu der roten Lösung wird NMP (3,0 ml, 31,2 mmol) gegeben. Anschließend wird Methylmagnesiumbromid (3M in Et₂O, 5,0 ml) langsam über 15 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird noch 20 min bei -30°C gerührt, dann ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (8 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 v/v, R_{f340}: 0,35) kann (Z)-4-Allyl-3-methylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**340**) mit 86% Ausbeute (873 mg, 4,2 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

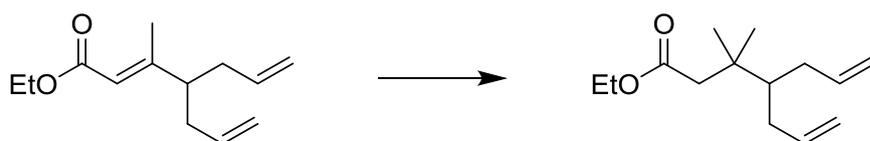
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,71 - 5,61 (3H, m, H², H⁶); 5,03 - 4,97 (4H, m, H⁷); 4,14 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 2,29 - 2,12 (5H, m, H⁴, H⁵); 2,08 (3H, s, H¹⁰); 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166,7 (C¹); 161,1 (C³); 136,0 (C⁶); 116,9 (C²); 116,4 (C⁷); 59,5 (C⁸); 49,6 (C⁴); 37,1 (C⁵); 15,5 (C¹⁰); 14,3 (C⁹).

7.4.5. 4-Allyl-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (341)

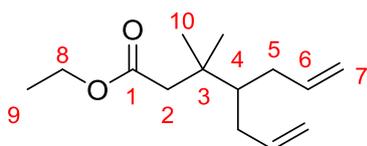


M = 208,30 g/mol

M = 224,34 g/mol

Kupferiodid (5,252 g, 27,6 mmol) wird in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (26 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu wird MeLi (1,6M in Et_2O , 34 ml) gegeben. Dabei löst sich das CuI und die Lösung färbt sich mit der Zeit grau. Nach 10 min wird der Et_2O im Vakuum entfernt und der Rückstand mit $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (30 ml) versetzt. Nachdem kurz gerührt wurde, wird das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt, bevor der graue Rückstand in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (198 ml) gelöst wird und die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt wird. TMSCl (3,6 ml, 28,5 mmol) wird zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung grün verfärbt. Danach wird eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **340** (2,802 g, 13,4 mmol) in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (26 ml) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam in Kältebad auftauen. Drei Stunden nach der Zugabe des Esters ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit einer Mischung aus ges. NH_4Cl - und konz. NH_3 -Lösung (1/1 v/v, 130 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 10/1 v/v, R_{f341} : 0,25) kann 4-Allyl-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (**341**) mit 90% Ausbeute (2,709 g, 12,1 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 5,81 (2H, dddd, J = 17,6 Hz, 9,8 Hz, 7,4 Hz, 6,5 Hz, H^6); 5,01 (2H, dquart, J = 17,0 Hz, 1,7 Hz, $\text{H}^{7\text{trans}}$); 4,96 (2H, dquart, J = 10,2 Hz, 1,5 Hz, $\text{H}^{7\text{cis}}$); 4,11 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H^8); 2,30 - 2,23 (2H, m, H^5); 1,50 (1H, quint, J = 4,0 Hz, H^4); 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz, H^9); 1,02 (6H, s, H^{10}).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 172,4 (C^1); 138,8 (C^6); 115,3 (C^7); 59,9 (C^8); 46,4 (C^4); 44,9 (C^2); 36,9 (C^3); 34,4 (C^5); 25,3 (C^{10}); 14,3 (C^9).

HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$: 225,184906 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 225,18478
 berechnet $[\text{M-H}^+]$: 226,188261 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 226,18824

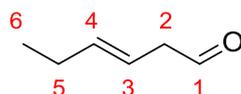
7.4.6. *trans*-3-Hexenal (343)

M = 100,16 g/mol

M = 98,15 g/mol

 $\rho = 0,82$ g/ml

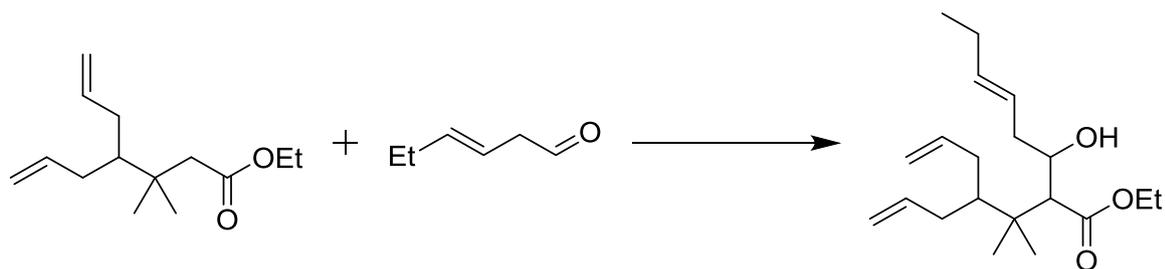
TEMPO (49,3 mg, 0,32 mmol) und BAIB (1,085 g, 3,4 mmol) werden in Pentan (3,0 ml) suspendiert. Dazu gibt man *trans*-3-Hexenol (**342**) (380 μ l, 3,1 mmol). Nach 23 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und die Reaktionsmischung wird mit NaHCO₃ zwei Mal ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen werden kurz über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. *trans*-3-Hexenal (**343**) kann als Mischung mit Iodbenzol und Et₂O (Verhältnis: 1,00/1,24/0,22) mit 87% Ausbeute (991 mg, 2,7 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 9,67$ (1H, t, J = 2,0 Hz, H¹); 5,68 (1H, dt, J = 14,4 Hz, 7,2 Hz, H⁴); 5,51 (1H, dt, J = 15,0 Hz, 7,2 Hz, H³); 3,12 (2H, bd, J = 6,8 Hz, H²); 2,10 (2H, quint, J = 7,2 Hz, H⁵); 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz, H⁶).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 200,0$ (C¹); 138,2 (C⁴); 117,9 (C³); 47,1 (C²); 25,5 (C⁵); 13,2 (C⁶).

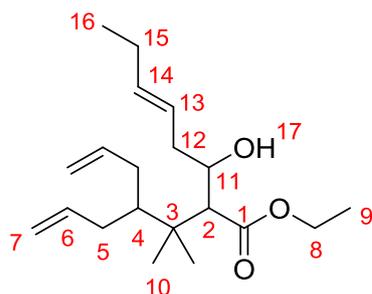
7.4.7. *trans*-4-Allyl-2-(1-hydroxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (344)

M = 224,34 g/mol

M = 98,15 g/mol

M = 322,49 g/mol

DIPA_{abs.} (280 μ l, 2,0 mmol) gelöst in THF_{abs.} (3,6 ml) wird auf -30°C gekühlt und mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 0,8 ml) deprotoniert. Anschließend wird die so hergestellte LDA-Lösung auf -78°C gekühlt. Der Ester **341** (438 mg, 1,9 mmol) wird zugegeben und es wird 90 min gerührt, damit die Deprotonierung vollständig ablaufen kann. Zur bräunlichen Lösung wird *trans*-3-Hexenal (**343**) (985 mg, 1,9 mmol) zugegeben, wobei die Reaktionsmischung gleich aufhellt. Nach 28 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (4 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 nach 4/1; Rf₃₄₄(10/1): 0,19; Rf₃₄₄(4/1): 0,31) kann *trans*-4-Allyl-2-(1-hydroxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (**344**) mit 77% Ausbeute (bezogen auf 71% Umsatz; 332 mg, 1,0 mmol; *syn/anti* 4/1) isoliert werden.

NMR-Daten:**syn-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,80 (2H, 2x ddt, J = 20,1 Hz, 10,4 Hz, 7,0 Hz, H⁶); 5,62 (1H, dt, J = 15,3 Hz, 6,2 Hz, H¹⁴); 5,39 (1H, dddt, J = 15,1 Hz, 8,5 Hz, 6,5 Hz, 1,4 Hz, H¹³); 5,00 (2H, dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, H^{7trans}); 4,95 (2H, dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, H^{7cis}); 4,11 (2H, 2x dquart, J = 10,9 Hz, 7,1 Hz, H⁸); 3,96 (1H, ddt, J = 8,8 Hz, 4,5 Hz, 2,9 Hz, H¹¹); 2,71 (1H, d, J = 9,2 Hz, H²); 2,35 - 2,31 (2H, m, H⁵); 2,29 - 2,22 (2H, m, H¹²); 2,04 (2H, dq, J = 14,0 Hz, 7,5 Hz, H¹⁵); 1,98 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,0 Hz, H¹²); 1,96 - 1,87 (2H, m, H⁵); 1,97 - 1,88 (1H, m, H⁴); 1,70 (1H, d, J = 4,4 Hz, H¹⁷); 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,16 (3H, s, H¹⁰); 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz, H¹⁶); 0,92 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,6 (C¹); 139,6/139,1 (C⁶); 138,0 (C¹⁴); 124,0 (C¹³); 115,2/114,9 (C⁷); 69,7 (C¹¹); 59,9 (C⁸); 57,3 (C²); 44,8 (C⁴); 39,9 (C¹²); 39,5 (C³); 34,6/34,4 (C⁵); 25,7 (C¹⁵); 22,3/21,6 (C¹⁰); 14,2 (C⁹); 13,7 (C¹⁶).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

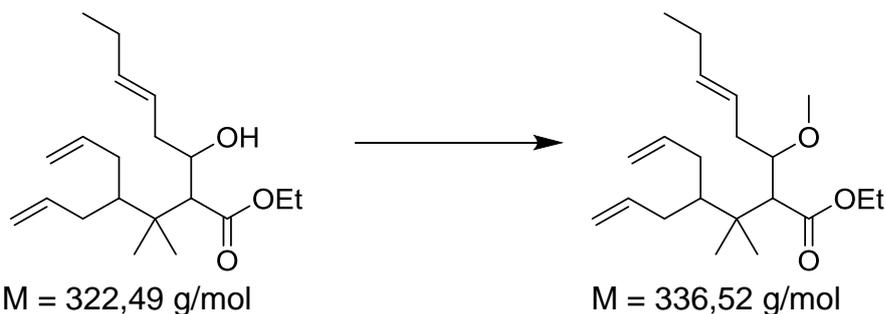
δ = 5,79 (2H, ddt, J = 24,0 Hz, 10,4 Hz, 6,0 Hz, H⁶); 5,53 (1H, dt, J = 15,3 Hz, 6,2 Hz, H¹⁴); 5,38 (1H, dddt, J = 15,2 Hz, 7,6 Hz, 6,4 Hz, 1,2 Hz, H¹³); 5,03 - 4,95 (4H, m, H⁷); 4,20 (2H, 2x dquart, J = 11,4 Hz, 6,9 Hz, H⁸); 3,90 - 3,84 (1H, m, H¹¹); 2,68 (1H, d, J = 1,6 Hz, H²); 2,32 - 2,16 (3H, m, H⁵, H¹²); 2,08 - 1,92 (5H, m, H⁵, H¹², H¹⁵); 1,60 (1H, quint, J = 3,8 Hz, H⁴); 1,56 (1H, bs, H¹⁷); 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,08 (3H, s, H¹⁰); 1,00 (3H, s, H¹⁰); 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz, H¹⁶).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 175,0 (C¹); 138,8/138,6 (C⁶); 135,6 (C¹⁴); 124,7 (C¹³); 115,4 (C⁷); 69,7 (C¹¹); 60,3 (C⁸); 53,4 (C²); 44,8 (C⁴); 41,5 (C¹²); 39,6 (C³); 34,4/34,1 (C⁵); 25,6 (C¹⁵); 23,2/22,9 (C¹⁰); 14,3 (C⁹); 13,7 (C¹⁶).

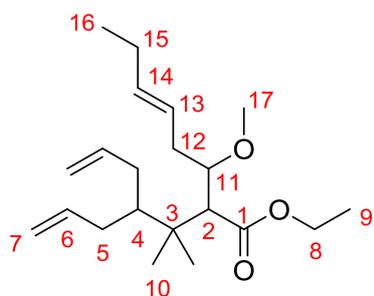
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 323,258071 gemessen [M-H⁺]: 323,25874
 berechnet [M-H⁺]: 324,2614261 gemessen [M-H⁺]: 324,26226

7.4.8. *trans*-4-Allyl-2-(1-methoxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbon-säureethylester (345)



Eine Lösung des β -Hydroxyesters **344** (128 mg, 0,40 mmol) in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (0,8 ml) wird auf 0°C gekühlt und nacheinander mit Protonenschwamm (436 mg, 2,03 mmol) und Methyltriflat ($240 \mu\text{l}$, 2,12 mmol) versetzt. Nach der Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist nach 18,5 h beendet (DC-Kontrolle) und wird mit 6N HCl gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 10/1, $R_{\text{f}345}$: 0,38) kann *trans*-4-Allyl-2-(1-methoxyhex-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbon-säureethylester (**345**) mit 75% Ausbeute (100 mg, 0,30 mmol; *syn/anti* 5/1) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5,80$ (2H, 2x ddt, $J = 17,3 \text{ Hz}, 10,1 \text{ Hz}, 6,3 \text{ Hz}$, H^6); $5,54 - 5,45$ (1H, m, H^{14}); $5,45 - 5,40$ (1H, m, H^{13}); $4,99$ (2H, 2x dd, $J = 16,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, $\text{H}^{7\text{trans}}$); $4,94$ (2H, dd, $J = 10,0 \text{ Hz}, 0,8 \text{ Hz}$, $\text{H}^{7\text{cis}}$); $4,09$ (2H, 2x dquart, $J = 10,9 \text{ Hz}, 7,1 \text{ Hz}$, H^8); $3,62 - 3,57$ (1H, m, H^{11}); $3,31$ (3H, s, H^{17}); $2,87$ (1H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, H^2); $2,47 - 2,41$ (1H, m, H^{12}); $2,33 - 2,25$ (2H, m, H^5); $2,02$ (2H, quint, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H^{15}); $2,01 - 1,96$ (1H, m, H^{12}); $1,93$ (2H, dd, $J = 14,6 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}$, H^5); $1,87 - 1,81$ (1H, m, H^4); $1,26$ (3H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, H^9); $1,07$ (3H, s, H^{10}); $0,98$ (3H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, H^{16}); $0,88$ (3H, s, H^{10}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,6$ (C¹); 139,4/139,3 (C⁶); 135,1 (C¹⁴); 124,0 (C¹³); 115,0/114,9 (C⁷); 79,9 (C¹¹); 59,9 (C⁸); 56,2 (C¹⁷); 54,7 (C²); 44,7 (C⁴); 39,3 (C³); 34,9 (C¹²); 34,5/34,4 (C⁵); 25,7 (C¹⁵); 22,3/21,9 (C¹⁰); 14,2 (C⁹); 13,8 (C¹⁶).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

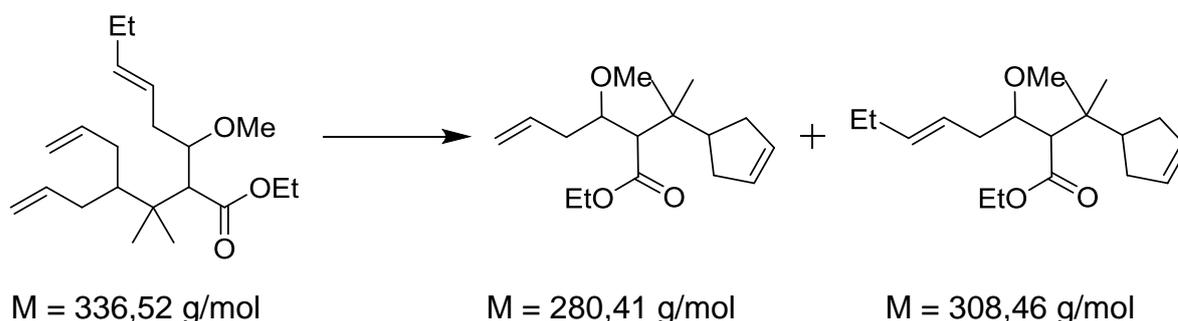
$\delta = 5,78$ (2H, ddt, J = 16,9 Hz, 9,7 Hz, 7,3 Hz, H⁶); 5,59 (1H, dt, J = 15,1 Hz, 6,3 Hz, H¹⁴); 5,37 (1H, dt, J = 14,9 Hz, 7,9 Hz, H¹³); 5,01 - 4,93 (4H, m, H⁷); 4,13 (2H, 2x dquart, J = 11,0 Hz, 7,2 Hz, H⁸); 3,40 (1H, ddd, J = 7,6 Hz, 5,0 Hz, 4,0 Hz, H¹¹); 3,32 (3H, s, H¹⁷); 2,75 (1H, d, J = 4,0 Hz, H²); 2,42 - 2,36 (1H, m, H¹²); 2,32 (1H, t, J = 7,4 Hz, H¹²); 2,28 - 2,21 (2H, m, H⁵); 2,04 (2H, quint, J = 7,2 Hz, H¹⁵); 1,97 - 1,90 (2H, m, H⁵); 1,60 (1H, quint, J = 4,0 Hz, H⁴); 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,03 (3H, s, H¹⁰); 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz, H¹⁶); 0,95 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 172,0$ (C¹); 138,9/138,8 (C⁶); 135,8 (C¹⁴); 124,6 (C¹³); 115,3 (C⁷); 79,7 (C¹¹); 59,6 (C⁸); 57,5 (C¹⁷); 54,6 (C²); 44,7 (C⁴); 38,6 (C³); 36,1 (C¹²); 34,3/34,1 (C⁵); 25,7 (C¹⁵); 22,4/22,3 (C¹⁰); 14,4 (C⁹); 13,7 (C¹⁶).

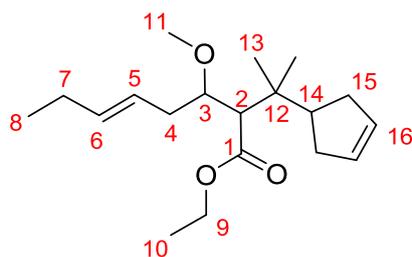
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 337,273721 gemessen [M-H⁺]: 337,27394
 berechnet [M-H⁺]: 338,277076 gemessen [M-H⁺]: 338,27731

7.4.9. *syn*-(5*E*,3'*Z*)-2-(2-(Cyclopent-3'-enyl)-propanyl)-3-methoxyoct-5-en-carbonsäureethylester (349) und *syn*-(5*E*,3'*Z*)-2-(2-(Cyclopent-3'-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (348)



Grubbs II (**296**) (6,8 mg, 1,7 mol%) und Triphenylphosphinoxid (10,2 mg, 7,7 mol%) werden in Et₂O_{abs.} (45 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung von **345** (161 mg, 0,48 mol) in Et₂O_{abs.} (5 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels GC lässt man die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 15 min

ist die Reaktion beendet. Um den Katalysator zu oxidieren, wird die Mischung zwei Stunden in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/PE 1/3 v/v, R_{f349} : 0,21; R_{f348} : 0,16) kann (*5E,16Z*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyoct-5-encarbonsäureethylester (**349**) mit 48% Ausbeute (70 mg, 0,23 mmol) und (*5E,14Z*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (**348**) mit 21% Ausbeute (29 mg, 0,10 mmol) isoliert werden.

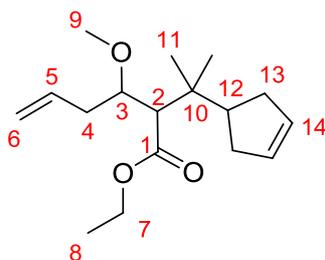
NMR-Daten:***syn*-(5*E*,3'*Z*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyoct-5-encarbonsäureethylester (**349**):****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,66 - 5,22 (2H, m, H¹⁶); 5,54 - 5,51 (2H, m, H⁵, H⁶); 4,10 (2H, quartd, J = 7,1 Hz, 0,7 Hz, H⁹); 3,60 (1H, ddd, J = 8,7 Hz, 5,3 Hz, 3,5 Hz, H³); 3,33 (3H, s, H¹¹); 2,65 (1H, d, J = 8,8 Hz, H²); 2,59 (1H, quint, J = 8,8 Hz, H¹⁴); 2,46 - 2,40 (1H, m, H⁴); 2,34 - 2,26 (2H, m, H¹⁵); 2,20 - 2,13 (2H, m, H¹⁵); 2,03 (3H, quint, J = 7,2 Hz, H⁴, H⁷); 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰); 1,03 (3H, s, H¹³); 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz, H⁸); 0,91 (3H, s, H¹³).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,6 (C¹); 134,3 (C⁶); 130,0/129,8 (C¹⁶); 124,3 (C⁵); 79,9 (C³); 59,8 (C⁹); 56,4 (C¹¹); 56,3 (C²); 46,2 (C¹⁴); 37,8 (C¹²); 35,2 (C⁴); 34,0/33,6 (C¹⁵); 25,7 (C⁷); 21,8/21,5 (C¹³); 14,2 (C¹⁰); 13,8 (C⁸).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 309,242421 gemessen [M-H⁺]: 309,24347
 berechnet [M-H⁺]: 310,245776 gemessen [M-H⁺]: 310,24685



***syn*-(5*E*,3'*Z*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbon-säureethylester (348):**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

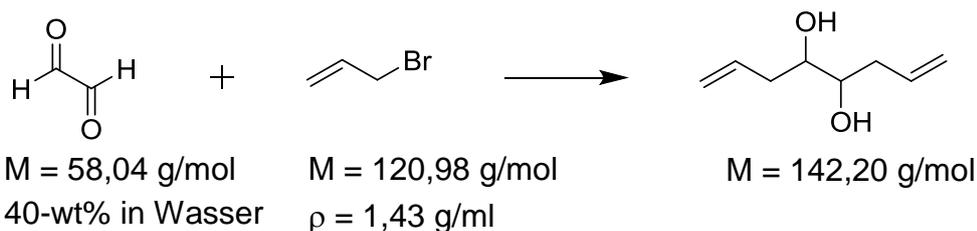
δ = 5,92 - 5,82 (1H, m, H⁵); 5,66 - 5,62 (2H, m, H¹⁴); 5,09 - 5,05 (2H, m, H⁶); 4,11 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁷); 3,64 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 5,3 Hz, 3,7 Hz, H³); 3,34 (3H, s, H⁹); 2,67 (1H, d, J = 8,4 Hz, H²); 2,58 (1H, quint, J = 8,7 Hz, H¹²); 2,55 - 2,48 (1H, m, H⁴); 2,35 - 2,26 (2H, m, H¹³); 2,21 - 2,13 (2H, m, H¹³); 2,13 - 2,06 (1H, m, H⁴); 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁸); 1,03 (3H, s, H¹¹); 0,91 (3H, s, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,5 (C¹); 134,3 (C⁵); 129,9/129,7 (C¹⁴); 117,3 (C⁶); 79,5 (C³); 59,8 (C⁷); 56,3 (C⁹); 56,2 (C²); 46,2 (C¹²); 37,8 (C¹⁰); 36,3 (C⁴); 33,9/33,6 (C¹³); 21,8/21,5 (C¹¹); 14,2 (C⁸).

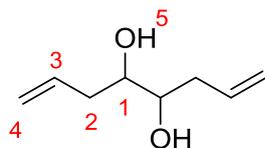
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 281,211121 gemessen [M-H⁺]: 281,21210
 berechnet [M-H⁺]: 282,214476 gemessen [M-H⁺]: 281,21547

7.4.10. 4,5-Dihydroxyocta-1,7-dien (261)



Kaliumiodid (39,9 g, 0,24 mol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (27,2 g, 0,12 mol) werden in Wasser (300 ml) suspendiert. Die orange Suspension wird auf 36°C (Ölbadtemperatur) erwärmt. Dazu wird Allylbromid (**258**) (10,5 ml, 0,12 mol) gegeben. Anschließend wird die Glyoxal-Lösung (6,0 ml, 41 mmol) in Wasser (100 ml) innerhalb von 22 min zur Suspension zugetropft, wobei diese hellgelb wird. Nach zehn Minuten ist die Reaktion beendet.³⁸ Die Reaktionsmischung wird mit DCM extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit 5%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird 4,5-Dihydroxyocta-1,7-dien (**261**) als Reinsubstanz in quantitativer Ausbeute (5,81 g, 41 mmol) erhalten.

NMR-Daten:

 **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

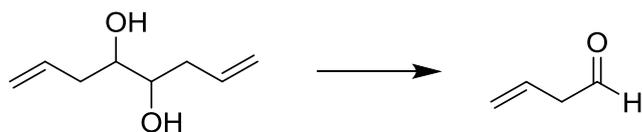
$\delta = 5,91 - 5,81$ (2H, m, H^3); $5,21 - 5,13$ (4H, m, H^4); $3,70 - 3,52$ (2H, m, H^1); $2,15 - 2,14$ (2H, m, H^5).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 134,4$ (C^3); $118,2$ (C^4); $72,7$ (C^1); $38,3$ (C^2).

³⁸ Das Ende der Reaktion wird mit Hilfe des Carbonylnachweises durch Fällung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin detektiert. Bildet sich kein oranger, voluminöser Niederschlag, ist kein Glyoxal mehr in der Reaktionsmischung vorhanden.

7.4.11. 3-Butenal (246)

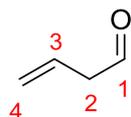


M = 142,20 g/mol

M = 70,09 g/mol

Das Diol **261** (731 mg, 5,0 mmol) wird in einer 1/1 v/v Mischung von Wasser und DCM (11 ml) gelöst und im Eisbad gekühlt. NaIO_4 (1,133 g, 5,3 mmol) wird portionsweise langsam zugegeben. Bei der Zugabe bildet sich mit der Zeit eine weiße Suspension. Ist die Zugabe beendet wird das Eisbad entfernt und eine Stunde bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Es wird Wasser (2 ml) zugegeben um den Feststoff zu lösen. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, über MgSO_4 filtriert und bis zum Einsetzen in der Aldolreaktion in einem zusammen mit Molsieb (3 Å) ausgeheizten Kolben gelagert. 3-Butenal (**246**) wird als Lösung in DCM isoliert. Die NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute liegt bei ~ 90%.

NMR-Daten:

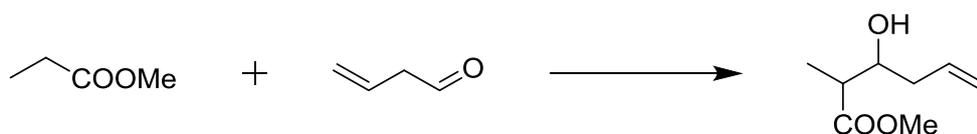
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 9,69 (1H, t, J = 1,8 Hz, H^1); 5,92 (1H, ddt, J = 17,2 Hz, 10,3 Hz, 6,9 Hz, H^3);
5,30 - 5,19 (2H, m, H^4); 3,19 (2H, dquart, J = 6,9 Hz, 1,5 Hz, H^2).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 199,6 (C^1); 128,0 (C^3); 120,2 (C^4); 48,2 (C^2).

7.4.12. 3-Hydroxy-2-methylhex-5-encarbonsäuremethylester (351)



M = 88,11 g/mol

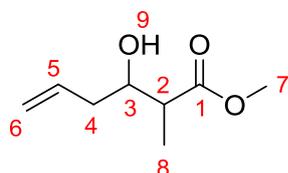
M = 70,09 g/mol

M = 158,20 g/mol

 $\rho = 0,92$ g/ml

Eine Lösung aus DIPA_{abs.} (490 μ l, 3,5 mmol) in THF_{abs.} (6,0 ml) wird bei -78°C mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 1,4 ml) deprotoniert. Zur frisch hergestellten LDA-Lösung wird Propionsäuremethylester (**350**) (330 μ l, 3,1 mmol) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM zugegeben (2 eq Butenal), wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 2 h 40 min ist die Reaktion beendet (GC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 1/1; R_{f351}:0,27/0,22) kann 3-Hydroxy-2-methylhex-5-encarbonsäuremethylester (**351**) als Mischung von Diastereomeren (Verhältnis 3/2) mit 55% nicht optimierter Ausbeute (268 mg, 1,7 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

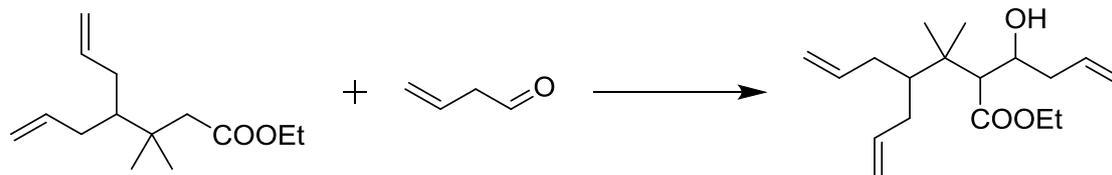
$\delta = 5,90 - 5,76$ (1H, m, H⁵); $5,16 - 5,11$ (2H, m, H⁶); $3,99 - 3,93$ (0,6H, m, H³); $3,78 - 3,73$ (0,4 H, m, H³); $3,71/3,70$ (3H, s, H⁷); $2,62 - 2,54$ (1H, m, H²); $2,47/2,46$ (1H, bs, H⁹); $2,38 - 2,28$ (0,5H, m, H⁴); $2,28 - 2,17$ (1,5H, m, H⁴); $1,21$ (3H, d, J = 7,2 Hz, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 176,3/176,2$ (C¹); $134,4/134,1$ (C⁵); $118,2/118,0$ (C⁶); $72,5/70,9$ (C³); $51,8/51,7$ (C⁷); $44,5/43,7$ (C²); $39,1/38,5$ (C⁴); $14,0/10,8$ (C⁸).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 159,101571 gemessen [M-H⁺]: 159,09979

7.4.13. 4-Allyl-2-(1-hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (352)



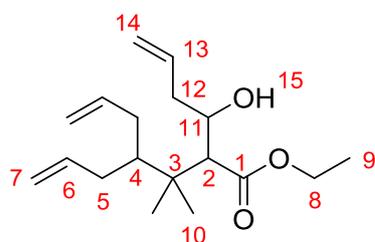
M = 224,34 g/mol

M = 70,09 g/mol

M = 294,44 g/mol

Eine Lösung aus DIPA_{abs.} (340 μ l, 2,4 mmol) in THF_{abs.} (4,4 ml) wird bei -78°C mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 960 μ l) deprotoniert. Zur frisch hergestellten LDA-Lösung wird der Ester **341** (718 mg, 2,4 mmol) gegeben und 95 min gerührt. Anschließend wird die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM (2 eq Butenal) zugegeben. Nach 24 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 über 10/1 nach 1/1, Rf₃₄₁(25/1): 0,19; Rf₃₅₂(25/1): 0,05; Rf₃₄₁(10/1): 0,37; Rf₃₅₂(10/1): 0,11; Rf₃₄₁(4/1): 0,39; Rf₃₅₂(4/1): 0,21) kann 4-Allyl-2-(1-hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (**352**) als Mischung von Diastereomeren (Verhältnis *syn/anti* 4/1) mit 73% Ausbeute (bezogen auf 55% Umsatz; 282 mg, 0,96 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,87 - 5,73 (3H, m, H⁶, H¹³); 5,21 - 5,10 (2H, m, H¹⁴); 5,07 - 4,93 (4H, m, H⁷); 4,10 (2H, 2x dquart, J = 11,2 Hz, 7,2 Hz, H⁸); 4,02 (1H, ddt, J = 8,2 Hz, 5,3 Hz, 2,8 Hz, H¹¹); 2,73 (1H, d, J = 9,2 Hz, H²); 2,37 - 2,27 (3H, m, H⁵, H¹²); 2,08 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 8,4 Hz, H¹²); 1,97 (2H, dt, J = 14,7 Hz, 7,4 Hz, H⁵); 1,93 - 1,86 (1H, m, H⁴); 1,66 (1H, d, J = 5,2 Hz, H¹⁵); 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); 1,16 (3H, s, H¹⁰); 0,94 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,5$ (C¹); 139,5/139,1 (C⁶); 134,1 (C¹³); 119,6 (C¹⁴); 115,2/115,0 (C⁷); 69,6 (C¹¹); 60,0 (C⁸); 57,3 (C²); 44,8 (C⁴); 41,2 (C¹²); 39,5 (C³); 34,4 (C⁵); 22,2/21,7 (C¹⁰); 14,2 (C⁹).

***anti*-Diastereomer:**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

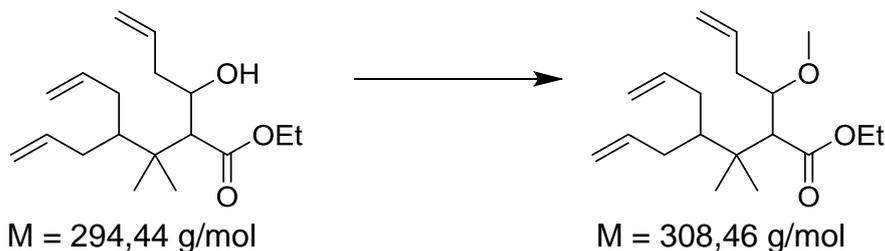
$\delta = 5,87 - 5,73$ (3H, m, H⁶, H¹³); 5,21 - 5,10 (2H, m, H¹⁴); 5,07 - 4,93 (4H, m, H⁷); 4,18 (2H, 2x quartd, J = 7,2 Hz, 2,8 Hz, H⁸); 3,93 (1H, dtd, J = 9,2 Hz, 7,1 Hz, 1,7 Hz, H¹¹); 3,52 (1H, d, J = 9,6 Hz, H¹⁵); 2,67 (1H, d, J = 1,2 Hz, H²); 2,37 - 2,27 (3H, m, H⁵, H¹²); 2,25 - 2,04 (2H, m, H⁵); 2,08 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 8,4 Hz, H¹²); 1,93 - 1,86 (1H, m, H⁴); 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); 1,09 (3H, s, H¹⁰); 1,06 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,5$ (C¹); 139,5/139,1 (C⁶); 134,1 (C¹³); 119,6 (C¹⁴); 115,5/115,4 (C⁷); 69,6 (C¹¹); 60,4 (C⁸); 57,0 (C²); 44,8 (C⁴); 42,8 (C¹²); 39,7 (C³); 34,5/34,2 (C⁵); 23,3/23,0 (C¹⁰); 14,2 (C⁹).

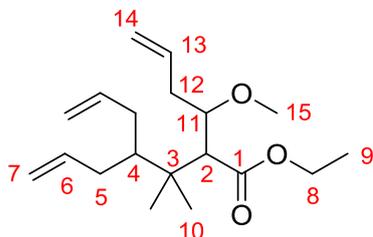
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 295,226771 gemessen [M-H⁺]: 295,22752
berechnet [M-H⁺]: 296,230126 gemessen [M-H⁺]: 296,23116

7.4.14. 4-Allyl-2-(1-methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (353)



Eine Lösung des β -Hydroxyesters **352** (262 mg, 0,89 mmol) in DCM_{abs.} (1,8 ml) wird auf 0°C gekühlt und nacheinander mit Protonenschwamm (1,018 g, 4,8 mmol) und Methyltriflat (510 μ l, 4,5 mmol) versetzt. Nach der Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist nach 24 h beendet (DC-Kontrolle) und wird mit 6N HCl gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 nach 4/1, Rf_{syn}(25/1): 0,16; Rf_{anti}(25/1): 0,05; Rf_{syn}(4/1): 0,27; Rf_{anti}(4/1): 0,19) kann 4-Allyl-2-(1-methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethylhept-6-encarbonsäureethylester (**345**) mit 53% Ausbeute (*syn*: 121 mg, 0,39 mmol; *anti*: 25 mg, 0,08 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,91 - 5,73 (3H, m, H⁶, H¹³); 5,09 - 5,04 (2H, m, H¹⁴); 5,02 - 4,93 (4H, m, H⁷); 4,10 (2H, 2x dquart, J = 10,8 Hz, 7,2 Hz, H⁸); 3,64 (1H, dt, J = 8,8 Hz, 4,4 Hz, H¹¹); 3,32 (3H, s, H¹⁵); 2,89 (1H, d, J = 8,8 Hz, H²); 2,51 (1H, tddd, J = 1,5 Hz, 3,8 Hz, 6,5 Hz, 15,2 Hz, H¹²); 2,33 - 2,25 (2H, m, H⁵); 2,06 (1H, dddd, J = 15,0 Hz, 7,6 Hz, 5,8 Hz, 1,1 Hz, H¹²); 1,94 (2H, t, J = 7,6 Hz, H⁵); 1,82 (1H, tt, J = 7,6 Hz, 4,0 Hz, H⁴); 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,08 (3H, s, H¹⁰); 0,90 (3H, s, H¹⁰).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 173,5$ (C^1); $139,3$ (C^6); $134,0$ (C^{13}); $117,9$ (C^{14}); $114,9$ (C^7); $79,5$ (C^{11}); $59,9$ (C^8); $56,2$ (C^{15}); $54,7$ (C^2); $44,7$ (C^4); $39,3$ (C^3); $36,1$ (C^{12}); $34,5/34,3$ (C^5); $22,3/21,9$ (C^{10}); $14,2$ (C^9).

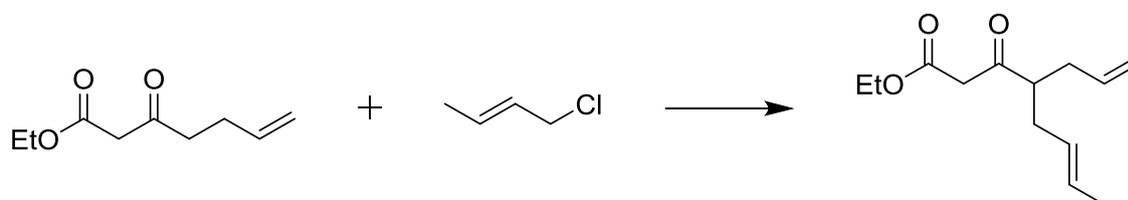
anti-Diastereomer: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 5,84 - 5,72$ (3H, m, H^6 , H^{13}); $5,16 - 5,10$ (2H, m, H^{14}); $5,01 - 4,93$ (4H, m, H^7); $4,10$ (2H, 2x dquart, $J = 11,4$ Hz, $7,2$ Hz, H^8); $3,43 - 3,40$ (1H, m, H^{11}); $3,32$ (3H, s, H^{15}); $2,75$ (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H^2); $2,49 - 2,34$ (2H, m, H^{12}); $2,27 - 2,22$ (2H, m, H^5); $1,93$ (2H, dt, $J = 14,9$ Hz, $7,6$ Hz, H^5); $1,59$ (1H, tt, $J = 7,7$ Hz, $4,0$ Hz, H^4); $1,26$ (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H^9); $1,03$ (3H, s, H^{10}); $0,96$ (3H, s, H^{10}).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 171,9$ (C^1); $138,9$ (C^6); $134,4$ (C^{13}); $118,1$ (C^{14}); $115,3$ (C^7); $79,3$ (C^{11}); $59,6$ (C^8); $57,5$ (C^{15}); $54,8$ (C^2); $44,7$ (C^4); $38,6$ (C^3); $37,5$ (C^{12}); $34,3/34,1$ (C^5); $22,2/22,1$ (C^{10}); $14,3$ (C^9).

HRMS: berechnet $[\text{M-H}^+]$: 309,242421 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 309,24296
 berechnet $[\text{M-H}^+]$: 310,245776 gemessen $[\text{M-H}^+]$: 310,24634

7.4.15. 4-Crotyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (354)

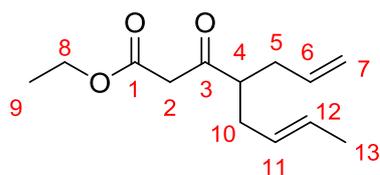
$M = 170,21$ g/mol

$M = 90,55$ g/mol

$M = 224,30$ g/mol

$\rho = 0,93$ g/ml

Bei 0°C wird $\text{DIPA}_{\text{abs.}}$ (1,4 ml, 10,0 mmol) gelöst in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (12 ml) mit $n\text{-BuLi}$ (2,5M in Hexan, 4,0 ml) deprotoniert. Dazu wird der β -Ketoester **338** (859 mg, 5,0 mmol) als Lösung in $\text{THF}_{\text{abs.}}$ (0,8 ml) gegeben. Anschließend wird zur gelben Lösung DMPU (frisch destilliert; 1,2 ml, 9,9 mmol) zugegeben, wobei diese sofort orange wird. Nach 40 min wird Crotylchlorid (**358**) (0,5 ml, 5,1 mmol) zugesetzt. Nach 35 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (30 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 10/1, $R_{\text{f}354}$: 0,24) kann 4-Crotyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (**354**) mit 61% Ausbeute (695 mg, 3,1 mmol) isoliert werden.

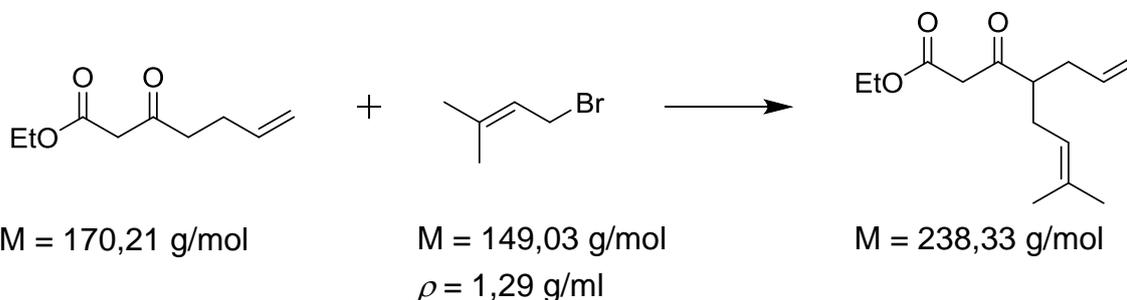
NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,77 - 5,65 (1H, m, H⁶); 5,59 - 5,44 (1H, m, H¹²); 5,38 - 5,27 (1H, m, H¹¹);
 5,04 - 4,94 (2H, m, H⁷); 4,18 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁸); 3,43 (2H, s, H²);
 2,72 (1H, quint, J = 6,9 Hz, H⁴); 2,42 - 2,13 (4H, m, H⁵, H¹⁰); 1,64 (3H, dd, J
 = 6,4 Hz, 1,2 Hz, H¹³); 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹).

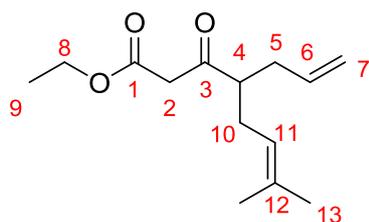
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 205,2 (C³); 167,0 (C¹); 135,0 (C⁶); 128,2 (C¹²); 127,1 (C¹¹); 117,3 (C⁷); 61,3
 (C⁸); 51,9 (C⁴); 49,3 (C²); 34,8/33,9 (C⁵, C¹⁰); 17,9 (C¹³); 14,2 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 225,148521 gemessen [M-H⁺]: 225,14916
 berechnet [M-H⁺]: 226,151876 gemessen [M-H⁺]: 226,15244

7.4.16. 4-Prenyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (355)

Bei 0°C wird DIPA_{abs.} (1,6 ml, 11,4 mmol) gelöst in THF_{abs.} (12 ml) mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 4,4 ml) deprotoniert. Dazu wird der β -Ketoester **338** (872 mg, 5,1 mmol) als Lösung in THF_{abs.} (2,0 ml) gegeben. Anschließend wird zur gelben Lösung DMPU (frisch destilliert; 1,3 ml, 10,8 mmol) zugegeben, wobei diese sofort orange wird. Nach 30 min wird Prenylbromid (**359**) (0,5 ml, 4,5 mmol) zugesetzt. Nach 25 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (40 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1, R_{f355}: 0,26) kann 4-Prenyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (**355**) mit 64% Ausbeute (701 mg, 2,9 mmol) isoliert werden.

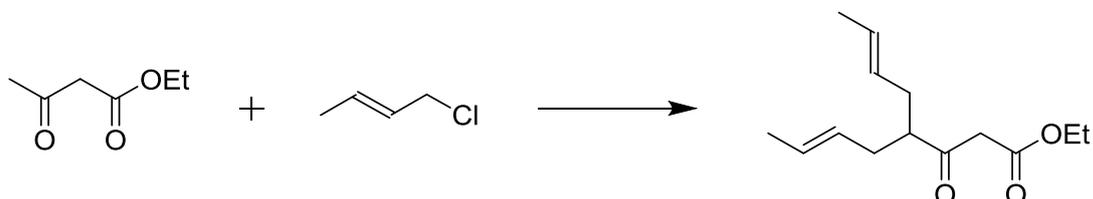
NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,71 (1H, ddt, J = 17, 2 Hz, 7,2 Hz, 5,1 Hz, H⁶); 5,09 - 5,02 (3H, m, H⁷, H¹¹); 4,18 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 3,43 (2H, s, H²); 2,70 (1H, quint, J = 6,9 Hz, H⁴); 2,41 - 2,13 (4H, m, H⁵, H¹⁰); 1,69 (3H, s, H¹³); 1,59 (3H, s, H¹³); 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 204,0 (C³); 167,0 (C¹); 134,4 (C¹²); 120,5 (C⁶, C¹¹); 117,2 (C⁷); 61,2 (C⁸); 52,0 (C⁴); 49,4 (C²); 34,9/29,6 (C⁵, C¹⁰); 25,8/17,8 (C¹³); 14,1 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 239,164171 gemessen [M-H⁺]: 239,16442
 berechnet [M-H⁺]: 240,167526 gemessen [M-H⁺]: 240,16783

7.4.17. 4-Crotyl-3-oxooct-6-encarbonsäureethylester (356)

M = 130,14 g/mol

M = 90,55 g/mol

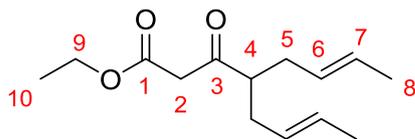
M = 224,30 g/mol

ρ = 1,03 g/ml

ρ = 0,93 g/ml

Bei 0°C wird DIPA_{abs.} (1,6 ml, 11,4 mmol) gelöst in THF_{abs.} (12 ml) mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 4,4 ml) deprotoniert. Dazu wird der β -Ketoester **333** (630 μ l, 5,0 mmol) als Lösung in THF_{abs.} (0,8 ml) gegeben. Anschließend wird zur orangenen Lösung DMPU (frisch destilliert; 1,2 ml, 9,9 mmol) zugegeben, wobei diese sofort hellrot wird. Nach 30 min wird Crotylchlorid (**358**) (490 μ l, 5,0 mmol) zugesetzt. Parallel dazu wird eine weitere LDA-Lösung bereitet (0,8 ml DIPA_{abs.} in 6,0 ml THF_{abs.}, deprotoniert mit 2,2 ml *n*-BuLi). Nach 5 min wird die zweite LDA-Lösung zugegeben und die Lösung färbt sich wieder rot. Anschließend wird DMPU (frisch destilliert; 1,2 ml, 9,9 mmol) zugegeben und 30 min gerührt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbt. Es wird noch einmal Crotylchlorid (**358**) (490 μ l, 5,0 mmol) zugesetzt und 25 min gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequencht. Die wässrige

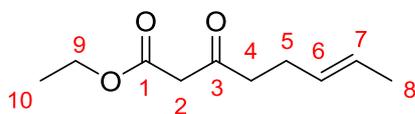
Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1, R_f₃₅₆: 0,22) kann 4-Crotyl-3-oxooct-6-encarbonsäureethylester (**356**) mit 42% Ausbeute (494 mg, 2,1 mmol) isoliert werden. Als Nebenprodukt kann 3-Oxooct-6-encarbonsäureethylester mit 17% Ausbeute (167 mg, 0,85 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,58 - 5,41 (2H, m, H⁷); 5,36 - 5,26 (2H, m, H⁶); 4,18 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁹); 3,42 (2H, s, H²); 2,66 (1H, quint, J = 7,0 Hz, H⁴); 2,38 - 2,10 (4H, m, H⁵); 1,63 (6H, dd, J = 6,4 Hz, 1,2 Hz, H⁸); 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

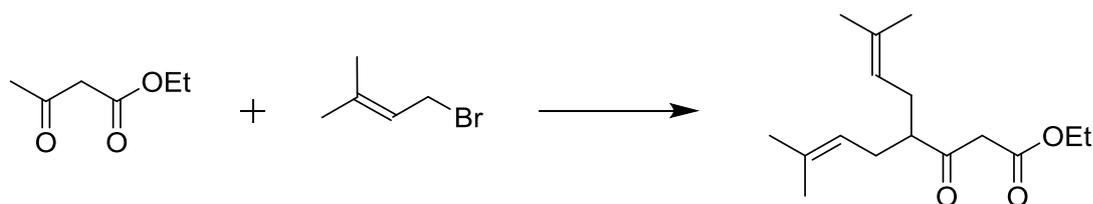
δ = 205,6 (C³); 167,1 (C¹); 128,0 (C⁷); 127,3 (C⁶); 61,2 (C⁹); 52,4 (C⁴); 49,3 (C²); 33,8 (C⁵); 17,9 (C⁸); 14,1 (C¹⁰).

**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,54 - 5,29 (2H, m, H⁶, H⁷); 4,20 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); 3,42 (2H, s, H²); 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz, H⁴); 2,34 (0,5H, quart, J = 7,3 Hz, H⁵); 2,27 (1,5H, quart, J = 7,3 Hz, H⁵); 1,63 (3H, dd, J = 5,8 Hz, 1,0 Hz, H⁸); 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 202,3 (C³); 167,2 (C¹); 129,0 (C⁷); 126,3 (C⁶); 61,3 (C⁹); 49,4 (C²); 42,8 (C⁴); 26,4 (C⁵); 17,8 (C⁸); 14,1 (C¹⁰).

7.4.18. 7-Methyl-3-oxo-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**357**)

M = 130,14 g/mol

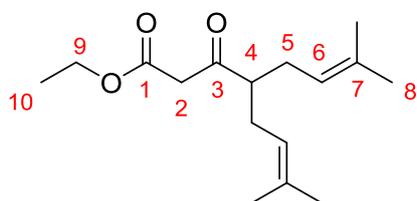
M = 149,03 g/mol

M = 266,38 g/mol

 $\rho = 1,03$ g/ml $\rho = 1,29$ g/ml

Bei 0°C wird DIPA_{abs.} (4,2 ml, 29,9 mmol) gelöst in THF_{abs.} (36 ml) mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 12 ml) deprotoniert. Dazu wird der β -Ketoester **333** (1,9 ml, 15,0 mmol) als Lösung in THF_{abs.} (2,4 ml) gegeben. Anschließend wird zur orangenen Lösung DMPU (frisch destilliert; 3,6 ml, 29,8 mmol) zugegeben, wobei diese rot wird. Nach 30 min wird Prenylbromid (**359**) (1,9 ml, 16,4 mmol) zugesetzt. Parallel dazu wird eine weitere LDA-Lösung bereitete (2,1 ml DIPA_{abs.} in 18 ml THF_{abs.}, deprotoniert mit 6,0 ml *n*-BuLi). Nach 5 min wird die zweite LDA-Lösung zugegeben und die Lösung färbt sich wieder rot. Anschließend wird DMPU (frisch destilliert; 3,6 ml, 29,8 mmol) zugegeben und 30 min gerührt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbt. Es wird noch einmal Prenylbromid (**359**) (1,9 ml, 16,4 mmol) zugegeben und 25 min gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1, R_{f357}: 0,27) kann 7-Methyl-3-oxo-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**357**) mit 67% Ausbeute (2,681 g, 10,1 mmol) isoliert werden. Als Nebenprodukt kann 7-Methyl-3-oxooct-6-encarbonsäureethylester mit 2% Ausbeute (65 mg, 0,33 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

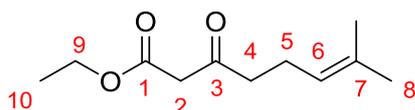
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,04$ (2H, tsept, J = 7,3 Hz, 1,5 Hz, H⁶); 4,19 (1H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); 4,18 (1H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); 3,42 (2H, s, H²); 2,63 (1H, quint, J = 6,9 Hz, H⁴); 2,28 (2H, dt, J = 14,8 Hz, 7,4 Hz, H⁵); 2,14 (2H, dt, J = 14,4 Hz, 7,1 Hz, H⁵); 1,68 (6H, bs, H⁸); 1,59 (6H, bs, H⁸); 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 206,2$ (C³); $167,1$ (C¹); $134,1$ (C⁷); $120,9$ (C⁶); $61,9$ (C⁹); $52,6$ (C⁴); $49,5$ (C²); $29,6$ (C⁵); $25,8/17,7$ (C⁸); $14,1$ (C¹⁰).

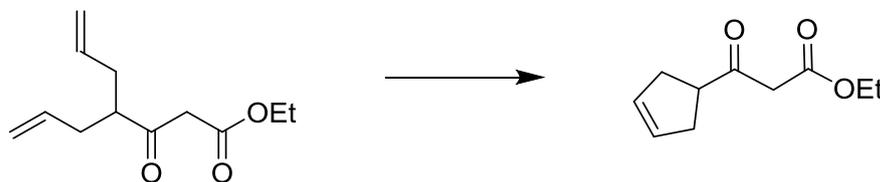
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 267,195471 gemessen [M-H⁺]: 267,19637
 berechnet [M-H⁺]: 268,198826 gemessen [M-H⁺]: 268,19992

**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,06$ (1H, tsept, J = 7,1 Hz, 1,5 Hz, H⁶); $4,19$ (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); $3,42$ (2H, s, H²); $2,56$ (2H, t, J = 7,4 Hz, H⁴); $2,27$ (2H, quart, J = 7,3 Hz, H⁵); $1,67$ (3H, d, J = 0,8 Hz, H⁸); $1,61$ (3H, bs, H⁸); $1,28$ (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

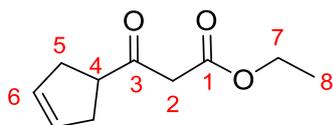
$\delta = 202,6$ (C³); $167,2$ (C¹); $133,1$ (C⁷); $122,2$ (C⁶); $61,3$ (C⁹); $49,4$ (C²); $43,0$ (C⁴); $25,6$ (C⁸); $22,2$ (C⁵); $17,7$ (C⁸); $14,1$ (C¹⁰).

7.4.19. 3-(Cyclopent-3-en-1-yl)acetessigsäureethylester (361)

M = 210,27 g/mol

M = 182,22 g/mol

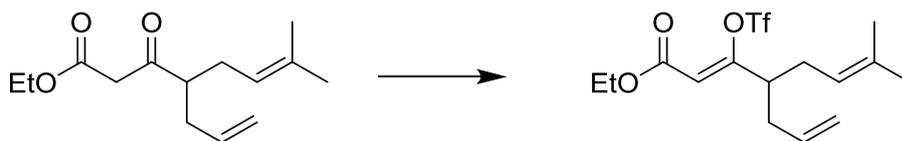
Grubbs II (**296**) (14,8 mg, 1,5 mol%) und Triphenylphosphinoxid (19,3 mg, 5,8 mol%) werden in Et₂O_{abs.} (95 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung von **337** (252 mg, 1,2 mol) in Et₂O_{abs.} (5,0 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels DC lässt man die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung hat sich gelb gefärbt. Um den Katalysator zu oxidieren, wird die Mischung zwei Stunden in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel um Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et₂O 4/1, v/v Rf₃₆₁: 0,25) kann 3-(Cyclopent-3-en-1-yl)acetessigsäureethylester (**361**) mit 81% Ausbeute (178 mg, 0,98 mmol) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,65$ (2H, m, H⁶); $4,20$ (2H, quart, $J = 7,1$ Hz, H⁷); $3,51$ (2H, s, H²); $3,41 - 3,33$ (1H, m, H⁴); $2,64 - 2,61$ (4H, m, H⁵); $1,28$ (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H⁸).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

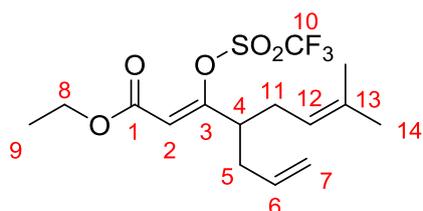
$\delta = 203,9$ (C³); $167,3$ (C¹); $128,7$ (C⁶); $61,3$ (C⁷); $49,3$ (C⁴); $47,9$ (C²); $34,9$ (C⁵); $14,1$ (C⁸).

7.4.20. (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäure-ethylester (362)

$M = 238,33$ g/mol

$M = 370,38$ g/mol

4-Prenyl-3-oxohept-6-encarbonsäureethylester (**355**) (1,283 g, 5,4 mmol) wird in Pentan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird ges. Lithiumhydroxid-Lösung (8,5 ml, 42,5 mmol) gegeben. Das Zweiphasen-System wird heftig gerührt und dabei mit Tf₂O (1,2 ml, 7,1 mmol) versetzt. Die Reaktionstemperatur soll dabei nicht über 10°C steigen. Die Reaktion ist 30 min nach der Zugabe beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäure-ethylester (**362**) in 98% Ausbeute (1,946 g, 5,3 mmol) als hell gelbe Flüssigkeit, als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:

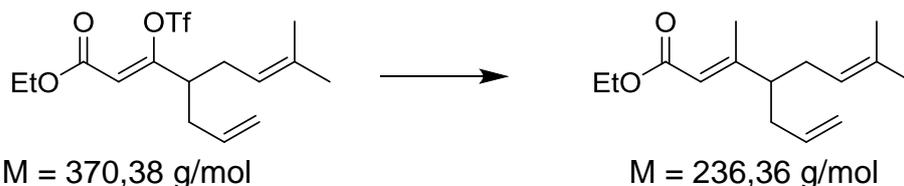
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,69 (1H, ddt, J = 16,9 Hz, 10,2 Hz, 6,9 Hz, H⁶); 5,68 (1H, s, H²); 5,13 - 5,08 (2H, m, H⁷); 5,04 (1H, tsept, J = 7,1 Hz, 1,3 Hz, H¹²); 4,25 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 2,48 (1H, quint, J = 6,5 Hz, H⁴); 2,29 (2H, t, J = 6,4 Hz, H⁵); 2,24 (2H, t, J = 7,0 Hz, H¹¹); 1,71 (3H, s, H¹⁴); 1,60 (3H, s, H¹⁴); 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹).

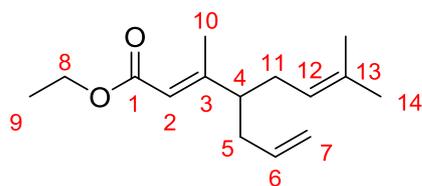
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 162,6 (C¹); 160,9 (C³); 135,3 (C¹³); 133,7 (C⁶); 119,3 (C¹²); 118,3 (C⁷); 111,9 (C²); 61,3 (C⁸); 44,3 (C⁴); 35,3 (C⁵); 29,9 (C¹¹); 25,8 (C¹⁴); 17,9 (C¹⁴); 14,0 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 371,113456 gemessen [M-H⁺]: 371,11346
 berechnet [M-H⁺]: 372,116811 gemessen [M-H⁺]: 372,11648

7.4.21. (Z)-3-Methyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (363)

Fe(acac)₃ (73 mg, 4 mol%) wird in THF_{abs.} (30 ml) vorgelegt und auf -40°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des Triflats **362** (1,878 g, 5,1 mmol) in THF_{abs.} (7,0 ml) gegeben. Zu der roten Lösung wird NMP (3,4 ml, 35,3 mmol) gegeben. Anschließend wird Methylmagnesiumbromid (3M in Et₂O, 5,4 ml) langsam über 17 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird noch 25 min bei -40°C gerührt, dann ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (6 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1, R_f₃₆₃: 0,40) kann (Z)-3-Methyl-4-prenylhepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**363**) mit 88% Ausbeute als farblose Flüssigkeit (1,095 g, 4,5 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

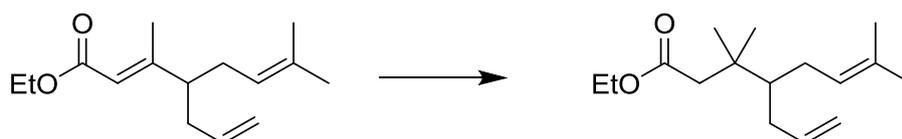
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5,71 - 5,61$ (1H, m, H⁶); $5,64$ (1H, d, $J = 1,2$ Hz, H²); $5,02 - 4,95$ (3H, m, H⁷, H¹²); $4,14$ (2H, quart, $J = 7,1$ Hz, H⁸); $2,21 - 2,10$ (5H, m, H⁴, H⁵, H¹¹); $2,08$ (3H, d, $J = 1,2$ Hz, H¹⁰); $1,68$ (3H, s, H¹⁴); $1,58$ (3H, s, H¹⁴); $1,28$ (3H, t, $J = 7,1$ Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 166,8$ (C¹); $161,9$ (C³); $136,3$ (C²); $133,0$ (C¹³); $121,7$ (C¹²); $116,6$ (C⁶); $116,1$ (C⁷); $59,9$ (C⁸); $50,2$ (C⁴); $37,2$ (C⁵); $31,5$ (C¹¹); $25,7$ (C¹⁴); $17,9$ (C¹⁴); $14,3$ (C⁹).

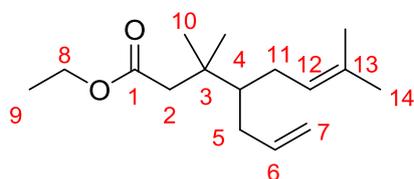
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 237,184906 gemessen [M-H⁺]: 237,18430
 berechnet [M-H⁺]: 238,188261 gemessen [M-H⁺]: 238,18766

7.4.22. 3,3-Dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (364)

M = 236,36 g/mol

M = 252,40 g/mol

Kupferiodid (1,788 g, 9,4 mmol) wird in Et₂O_{abs.} (9,0 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu wird MeLi (1,6M in Et₂O, 11,6 ml) gegeben. Dabei löst sich das CuI und die Lösung färbt sich mit der Zeit grau. Nach 10 min wird der Et₂O im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM_{abs.} (10,0 ml) versetzt. Nachdem kurz gerührt wurde, wird das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand in DCM_{abs.} (70 ml) gelöst wird und die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt wird. TMSCl (1,2 ml, 9,5 mmol) wird zugegeben. Danach wird eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **363** (1,095 g, 4,5 mmol) in DCM_{abs.} (10,0 ml) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam in Kältebad auftauen. 3,75 h nach beendeter Zugabe ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit einer Mischung aus ges. NH₄Cl- und konz. NH₃-Lösung (1/1 v/v, 50 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1, R_{f364}: 0,25) kann 3,3-Dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (**364**) mit 80% Ausbeute (914 mg, 3,6 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

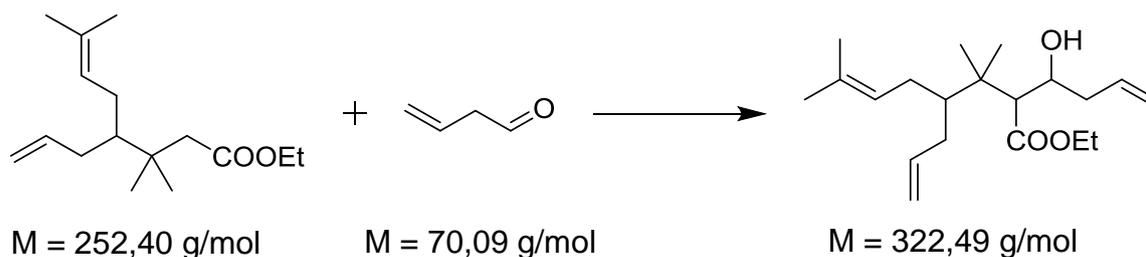
δ = 5,80 (1H, dddd, J = 17,2 Hz, 10,0 Hz, 7,4 Hz, 6,6 Hz, H⁶); 5,11 (1H, tsept, J = 6,4 Hz, 1,2 Hz, H¹²); 4,98 (1H, dquart, J = 17,0 Hz, 1,7 Hz, H^{7trans}); 4,93 (1H, dquart, J = 9,9 Hz, 1,4 Hz, H^{7cis}); 4,11 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁸); 2,28 - 2,22 (1H, m, H⁵); 2,26 (2H, d, J = 0,8 Hz, H²); 2,14 - 2,08 (1H, m, H¹¹); 1,97 - 1,89 (2H, m, H⁵, H¹¹); 1,67 (3H, s, H¹⁴); 1,59 (3H, s, H¹⁴); 1,45 (1H, quint, J = 4,0 Hz, H⁴); 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,01 (6H, 2x s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

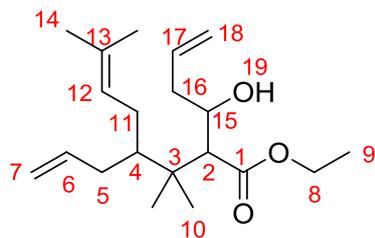
δ = 172,5 (C¹); 139,2 (C⁶); 131,0 (C¹³); 124,7 (C¹²); 114,8 (C⁷); 59,9 (C⁸); 47,4 (C⁴); 44,9 (C²); 36,8 (C³); 34,7 (C⁵); 28,4 (C¹¹); 25,8 (C¹⁴); 25,4 (C¹⁰); 17,9 (C¹⁴); 14,3 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 253,216201 gemessen [M-H⁺]: 253,21573

7.4.23. 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (365)



Eine Lösung aus DIPA_{abs.} (490 μ l, 3,5 mmol) in THF_{abs.} (6,0 ml) wird bei -78°C mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 1,4 ml) deprotoniert. Zur frisch hergestellten LDA-Lösung wird der Ester (**364**) (895 mg, 3,5 mmol) gegeben und 95 min gerührt. Anschließend wird die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM (2 eq Butenal) zugegeben. Nach 24 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (6 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 nach 4/1, Rf₃₆₄(10/1): 0,23; Rf₃₆₅(10/1): 0,08; Rf₃₆₄(4/1): 0,60; Rf₃₆₅(4/1): 0,35) kann 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (**365**) als Mischung von vier Diastereomeren (Verhältnis 4/1 bezogen aus *syn/anti* der Aldolreaktion; Diastereomere der Alkylierung liegen im Verhältnis 1/1 vor) mit 84% Ausbeute (bezogen auf 82% Umsatz; 772 mg, 2,4 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**syn-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,87 - 5,72 (2H, m, H⁶, H¹⁷); 5,20 - 5,12 (2H, m, H¹⁸); 5,10 - 5,05 (1H, m, H¹²); 5,00 - 4,91 (2H, m, H⁷); 4,12 (2H, 2x quartd, J = 7,2 Hz, 3,6 Hz, H⁸); 4,05 - 3,90 (1H, m, H¹⁵); 2,74 (1H, d, J = 9,2 Hz, H²); 2,36 - 2,25 (2H, m, H⁵, H¹⁶); 2,18 - 2,12 (1H, m, H¹¹); 2,08 (1H, quart, J = 8,4 Hz, H¹⁶); 1,98 - 1,88 (1H, m, H¹¹); 1,87 - 1,81 (1H, m, H⁵); 1,98 - 1,81 (1H, m, H⁴); 1,67 (3H, s, H¹⁴); 1,65 (1H, d, J = 5,0 Hz, H¹⁹); 1,61 (1,5H, s, H¹⁴); 1,51 (1,5H, s, H¹⁴); 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); 1,15 (3H, d, J = 2,2 Hz, H¹⁰); 0,93 (3H, d, J = 3,8 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,6 (C¹); 139,9/139,4/134,2 (C⁶, C¹⁷); 134,2 (C¹³); 125,6/125,0 (C¹²); 119,4 (C¹⁸); 114,8/114,5 (C⁷); 69,7 (C¹⁵); 59,9 (C⁸); 57,3/57,2 (C²); 45,9 (C⁴); 41,3/41,2 (C¹⁶); 39,5/39,4 (C³); 34,8/34,4 (C⁵); 28,6/28,5 (C¹¹); 21,8/21,7 (C¹⁰); 18,0/17,9 (C¹⁴); 14,2 (C⁹).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

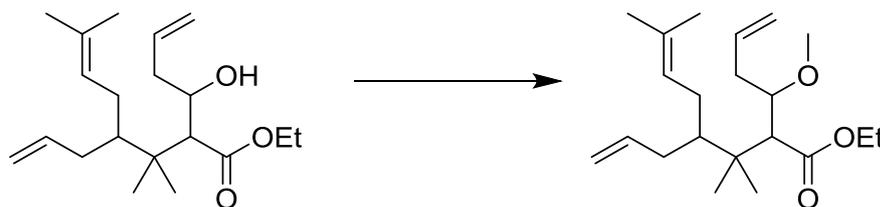
δ = 5,87 - 5,72 (2H, m, H⁶, H¹⁷); 5,20 - 5,12 (2H, m, H¹⁸); 5,10 - 5,05 (1H, m, H¹²); 5,00 - 4,91 (2H, m, H⁷); 4,12 (2H, 2x quartd, J = 7,2 Hz, 3,6 Hz, H⁸); 4,05 - 3,90 (1H, m, H¹⁵); 3,52 (1H, d, J = 8,4 Hz, H²); 2,67 (1H, d, J = 1,6 Hz, H¹⁹); 2,36 - 2,25 (2H, m, H⁵, H¹⁶); 2,18 - 2,12 (1H, m, H¹¹); 2,08 (1H, quart, J = 8,4 Hz, H¹⁶); 1,98 - 1,88 (1H, m, H¹¹); 1,87 - 1,81 (1H, m, H⁵); 1,98 - 1,81 (1H, m, H⁴); 1,67 (3H, s, H¹⁴); 1,61 (1,5H, s, H¹⁴); 1,51 (1,5H, s, H¹⁴); 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); 1,09 (3H, d, J = 2,2 Hz, H¹⁰); 1,00 (3H, d, J = 3,8 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,6 (C¹); 139,9/139,4/134,2 (C⁶, C¹⁷); 134,2 (C¹³); 125,6/125,0 (C¹²); 119,4 (C¹⁸); 114,8/114,5 (C⁷); 69,7 (C¹⁵); 59,9 (C⁸); 53,9/53,8 (C²); 45,9 (C⁴); 41,3/41,2 (C¹⁶); 39,5/39,4 (C³); 34,8/34,4 (C⁵); 28,6/28,5 (C¹¹); 22,4/22,3 (C¹⁰); 18,0/17,9 (C¹⁴); 14,2 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 323,258071 gemessen [M-H⁺]: 323,25758

7.4.24. 2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (366)

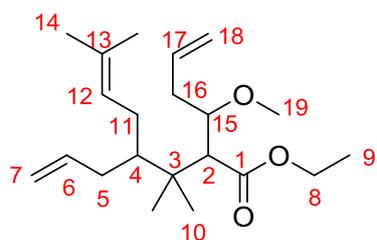


M = 322,49 g/mol

M = 336,52 g/mol

Eine Lösung des β -Hydroxyesters **365** (767 mg, 2,3 mmol) in DCM_{abs.} (4,6 ml) nacheinander mit Protonenschwamm (2,508 g, 11,7 mmol) und Methyltriflat (1,3 ml, 11,5 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist nach 24 h beendet (DC-Kontrolle) und wird mit 6N HCl gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 nach 10/1, R_f₃₆₆(25/1): 0,19) können *syn*-2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (**366**) und *anti*-2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-prenylhept-6-encarbonsäureethylester (**366**) mit 80% Gesamtausbeute (575 mg, 1,7 mmol *syn*-Diastereomere; 67 mg, 0,2 mmol *anti*-Diastereomere³⁹) isoliert werden.

³⁹ Die Angabe bezieht sich allein auf das Diastereomeren-Verhältnis, welches aus der Aldolreaktion hervorgeht. Die Diastereomere, die sich aus der Prenylierung ergeben, liegen im Verhältnis 1/1 vor und können nicht getrennt werden.

NMR-Daten:***syn*-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,91 - 5,82$ (1H, m, H¹⁷); $5,86 - 5,72$ (1H, m, H⁶); $5,12 - 5,03$ (3H, m, H¹², H¹⁸); $4,97$ (1H, dq, J = 17,1 Hz, 1,7 Hz, H^{7trans}); $4,91$ (1H, bd, J = 10,0 Hz, H^{7cis}); $4,09$ (2H, 2x quart, J = 7,1 Hz, 3,6 Hz, H⁸); $3,63$ (1H, quint, J = 4,5 Hz, H¹⁵); $3,32$ (3H, s, H¹⁹); $2,90$ (1H, 2x d, J = 3,6 Hz, H²); $2,54 - 2,48$ (1H, m, H¹⁶); $2,32 - 2,23$ (1H, m, H⁵); $2,15 - 2,03$ (2H, m, H¹¹, H¹⁶); $1,95 - 1,84$ (2H, m, H⁵, H¹¹); $1,77$ (1H, 2x quint, J = 3,7 Hz, H⁴); $1,67$ (3H, s, H¹⁴); $1,59$ (3H, s, H¹⁴); $1,26$ (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); $1,07$ (3H, s, H¹⁰); $0,89$ (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,6$ (C¹); $139,6$ (C⁶); $134,2$ (C¹⁷); $130,6/130,5$ (C¹³); $125,2$ (C¹²); $117,3$ (C¹⁸); $114,5$ (C⁷); $79,6$ (C¹⁵); $59,8$ (C⁸); $56,2$ (C¹⁹); $54,7$ (C²); $45,8/45,7$ (C⁴); $39,3$ (C³); $36,2$ (C¹⁶); $34,9/34,6$ (C⁵); $28,6/28,4$ (C¹¹); $25,8$ (C¹⁴); $22,0/21,9$ (C¹⁰); $17,9$ (C¹⁴); $14,2$ (C⁹).

anti*-Diastereomer:*¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

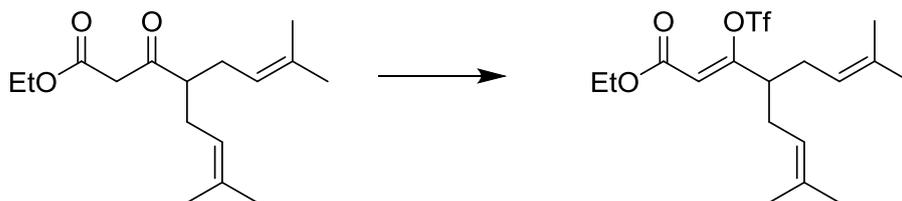
$\delta = 5,84 - 5,73$ (1H, m, H¹⁷); $5,80 - 5,70$ (1H, m, H⁶); $5,14$ (1H, dd, J = 17,0 Hz, 1,0 Hz, H^{18trans}); $5,11$ (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,0 Hz, H^{18cis}); $5,09 - 5,06$ (1H, m, H¹²); $4,99 - 4,90$ (2H, m, H⁷); $4,13$ (2H, 2x quart, J = 7,0 Hz, 5,2 Hz, H⁸); $3,48 - 3,43$ (1H, m, H¹⁵); $3,34$ (3H, s, H¹⁹); $2,74$ (1H, dd, J = 5,0 Hz, 4,2 Hz, H²); $2,49 - 2,34$ (2H, m, H¹⁶); $2,23$ (1H, dtd, J = 14,5 Hz, 3,8 Hz, 1,9 Hz, H⁵); $2,10 - 2,07$ (1H, m, H¹¹); $1,95 - 1,84$ (2H, m, H⁵, H¹¹); $1,66$ (3H, s, H¹⁴); $1,58$ (3H, s, H¹⁴); $1,57 - 1,51$ (1H, m, H⁴); $1,26$ (3H, t, J = 7,0 Hz, H⁹); $1,03$ (3H, d, J = 0,8 Hz, H¹⁰); $0,96$ (3H, d, J = 3,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 172,0$ (C¹); $139,2/139,1$ (C⁶); $134,5$ (C¹⁷); $130,9/130,8$ (C¹³); $124,9/124,6$ (C¹²); $118,0$ (C¹⁸); $114,8$ (C⁷); $79,3$ (C¹⁵); $59,6$ (C⁸); $57,6$ (C¹⁹); $54,9/54,8$ (C²); $45,8/45,5$ (C⁴); $38,6/38,5$ (C³); $37,6/37,5$ (C¹⁶); $34,6/34,5$ (C⁵); $28,3/28,1$ (C¹¹); $25,8$ (C¹⁴); $22,4/22,3$ (C¹⁰); $18,0/17,9$ (C¹⁴); $14,3$ (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 337,273721 gemessen [M-H⁺]: 337,27326
 berechnet [M-H⁺]: 338,277076 gemessen [M-H⁺]: 338,27664

7.4.25. (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-7-methyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (367)

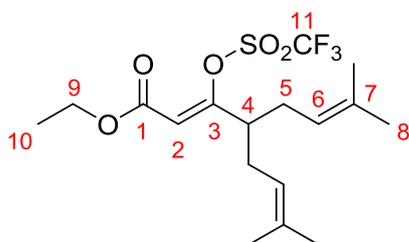


M = 266,38 g/mol

M = 398,44 g/mol

Der zweifach prenylierte Acetessigester **357** (2,693 g, 10,1 mmol) wird in Pentan (33 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird ges. Lithiumhydroxid-Lösung (15,5 ml, 77,5 mmol) gegeben. Das Zweiphasen-System wird heftig gerührt und dabei wird Tf₂O (2,0 ml, 11,9 mmol) über 15 min zugetropft, sodass die Reaktionstemperatur nicht über 5°C steigt. Die Reaktion ist 30 min nach der Zugabe beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-7-methyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**367**) in 98% Ausbeute (3,947 g, 9,9 mmol) als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

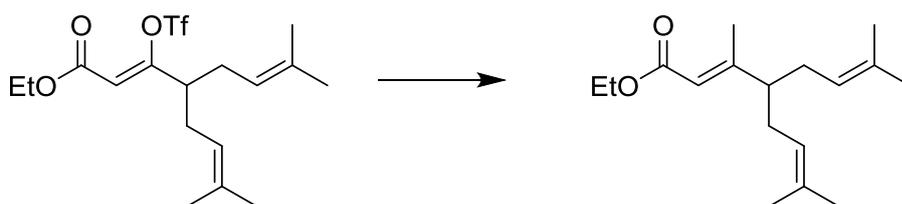
δ = 5,67 (1H, s, H²); 5,03 (1H, tsept, J = 7,2 Hz, 1,4 Hz, H⁶); 4,25 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); 2,41 (1H, quint, J = 6,5 Hz, H⁴); 2,22 (4H, t, J = 6,8 Hz, H⁵); 1,71 (6H, s, H⁸); 1,60 (6H, s, H⁸); 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 162,7 (C¹); 161,7 (C³); 135,0 (C⁷); 119,6 (C⁶); 111,5 (C²); 61,2 (C⁹); 45,0 (C⁴); 29,9 (C⁵); 25,8 (C⁸); 17,9 (C⁸); 14,1 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 399,144756 gemessen [M-H⁺]: 399,14623
 berechnet [M-H⁺]: 400,148111 gemessen [M-H⁺]: 400,14940

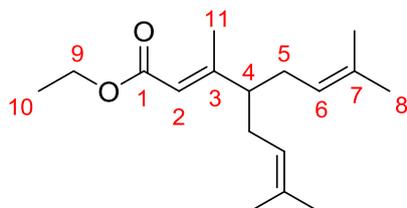
7.4.26. (Z)-3,7-Dimethyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (368)



M = 398,44 g/mol

M = 264,41 g/mol

Fe(acac)₃ (143 mg, 4 mol%) wird in THF_{abs.} (60 ml) vorgelegt und auf -40°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des Triflats **367** (3,947 g, 9,9 mmol) in THF_{abs.} (9,0 ml) gegeben. Zu der roten Lösung wird NMP (7,0 ml, 72,7 mmol) gegeben. Anschließend wird Methylmagnesiumbromid (3M in Et₂O, 9,9 ml) langsam über 15 min zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung golden färbt. Es wird noch 25 min bei -40°C gerührt, dann ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1, Rf₃₆₈: 0,32) kann (Z)-3,7-Dimethyl-4-prenylocta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**368**) mit 94% Ausbeute als farblose Flüssigkeit (2,459 g, 9,3 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

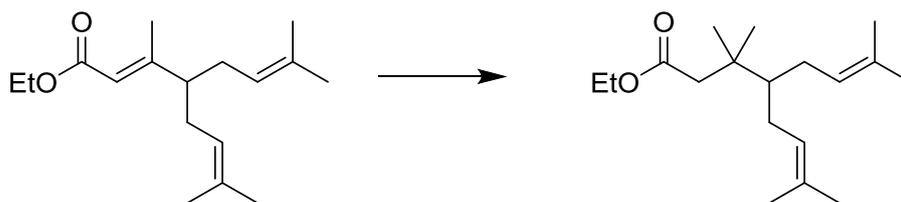
δ = 5,64 (1H, d, J = 1,2 Hz, H²); 5,04 - 4,96 (2H, m, H⁶); 4,15 (2H, quart, J = 7,2 Hz, H⁹); 2,16 - 2,04 (5H, m, H⁴, H⁵); 2,08 (3H, d, J = 1,2 Hz, H¹¹); 1,67 (6H, s, H⁸); 1,58 (6H, s, H⁸); 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166,8 (C¹); 161,9 (C³); 136,3 (C²); 133,0 (C¹³); 121,7 (C¹²); 116,6 (C⁶); 116,1 (C⁷); 59,9 (C⁸); 50,2 (C⁴); 37,2 (C⁵); 31,5 (C¹¹); 25,7 (C¹⁴); 17,9 (C¹⁴); 14,3 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 265,21620 gemessen [M-H⁺]: 265,21704
 berechnet [M-H⁺]: 266,219561 gemessen [M-H⁺]: 266,22044

7.4.27. 3,3,7-Trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (369)

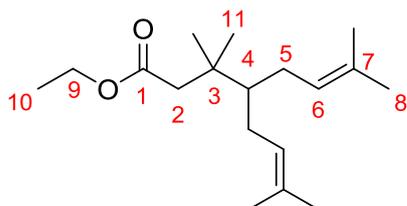


M = 264,41 g/mol

M = 280,45 g/mol

Kupferiodid (3,739 g, 19,6 mmol) wird in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs.}}$ (19 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu wird MeLi (1,6M in Et_2O , 24,2 ml) gegeben. Dabei löst sich das CuI und die Lösung färbt sich mit der Zeit grau. Nach 10 min wird der Et_2O im Vakuum entfernt und der Rückstand mit $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (21 ml) versetzt. Nachdem kurz gerührt wurde, wird das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (146 ml) gelöst wird und die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt wird. TMSCl (2,6 ml, 20,6 mmol) wird zugegeben. Danach wird eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **368** (2,497 g, 9,3 mmol) in $\text{DCM}_{\text{abs.}}$ (21 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung taut anschließend langsam in Kältebad auf. 3 h nach beendeter Zugabe ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit einer Mischung aus ges. NH_4Cl - und konz. NH_3 -Lösung (1/1 v/v, 110 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 10/1, $R_{\text{f}369}$: 0,40) kann 3,3,7-Trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**369**) mit 90% Ausbeute (2,328 g, 8,3 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

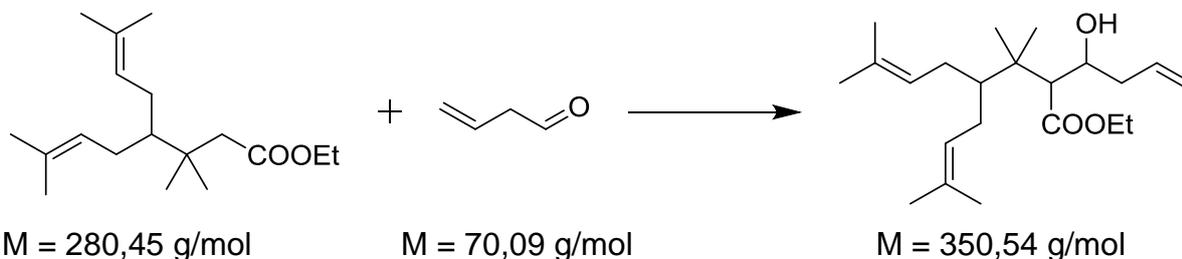
δ = 5,11 (2H, m, H^6); 4,11 (2H, quart, $J = 7,2$ Hz, H^9); 2,25 (2H, s, H^2); 2,11 - 2,01 (2H, m, H^5); 1,87 (2H, dt, $J = 15,1$ Hz, 7,6 Hz, H^5); 1,67 (6H, s, H^8); 1,59 (6H, s, H^8); 1,39 (1H, quint, $J = 4,0$ Hz, H^4); 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H^{10}); 1,01 (6H, s, H^{11}).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 172,7 (C^1); 130,7 (C^7); 125,1 (C^6); 59,8 (C^9); 48,4 (C^4); 44,9 (C^2); 36,8 (C^3); 28,7 (C^5); 25,9 (C^8); 25,4 (C^{11}); 17,8 (C^8); 14,3 (C^{10}).

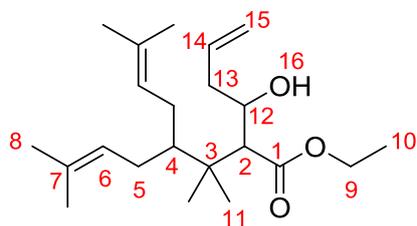
HRMS: berechnet $[M-H^+]$: 281,247506 gemessen $[M-H^+]$: 281,24768
 berechnet $[M-H^+]$: 282,250861 gemessen $[M-H^+]$: 282,25106

7.4.28. 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**370**)



Eine Lösung aus DIPA_{abs.} (460 μ l, 3,3 mmol) in THF_{abs.} (6,0 ml) wird bei -78°C mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 1,3 ml) deprotoniert. Zur frisch hergestellten LDA-Lösung wird der Ester (**369**) (950 mg, 3,3 mmol) gegeben und 100 min gerührt. Anschließend wird die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM (2 eq Butenal) zugegeben. Nach 24 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 nach 4/1, R_{f369}(10/1): 0,23; R_{f370}(10/1): 0,08; R_{f369}(4/1): 0,60; R_{f370}(4/1): 0,35) kann 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**370**) als Mischung von vier Diastereomeren (Verhältnis 4/1 bezogen aus *syn/anti* der Aldolreaktion; Diastereomere der Alkylierung liegen im Verhältnis 1/1 vor) mit 70% Ausbeute (bezogen auf 91% Umsatz; 780 mg, 2,1 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,87 - 5,76 (1H, m, H¹⁴); 5,19 - 5,12 (2H, m, H¹⁵); 5,15 - 5,04 (2H, m, H⁶); 4,12 (2H, quartd, J = 7,2 Hz, 3,5 Hz, H⁹); 4,01 (1H, dtd, J = 8,6 Hz, 5,7 Hz, 2,9 Hz, H¹²); 2,76 (1H, d, J = 10,0 Hz, H²); 2,35 - 2,24 (1H, m, H¹³); 2,16 - 2,00 (3H, m, H⁵, H¹³); 1,98 - 1,88 (1H, m, H¹¹); 1,92 - 1,77 (3H, m, H⁴, H⁵); 1,67 (6H, s, H⁸); 1,63 (1H, d, J = 5,6 Hz, H¹⁶); 1,61 (3H, s, H⁸); 1,59 (3H, s, H⁸); 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰); 1,16 (3H, s, H¹¹); 0,92 (3H, s, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,7 (C¹); 134,3 (C¹⁴); 130,7/130,4 (C⁷); 126,0/125,3 (C⁶); 119,2 (C¹⁵); 69,7 (C¹²); 59,9 (C⁹); 57,2 (C²); 46,8 (C⁴); 41,3 (C¹³); 39,4 (C³); 28,9 (C⁵); 28,8 (C⁵); 25,9 (C⁸); 22,4 (C¹¹); 21,7 (C¹¹); 17,8 (C⁸); 14,2 (C¹⁰).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

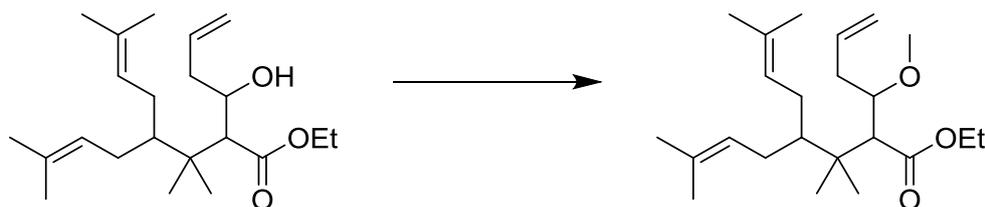
δ = 5,87 - 5,76 (1H, m, H¹⁴); 5,19 - 5,12 (2H, m, H¹⁵); 5,15 - 5,04 (2H, m, H⁶); 4,19 (2H, quartd, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz, H⁹); 3,97 - 3,90 (1H, m, H¹²); 3,52 (1H, d, J = 10,0 Hz, H¹⁶); 2,67 (1H, d, J = 1,2 Hz, H²); 2,35 - 2,24 (1H, m, H¹³); 2,16 - 2,00 (3H, m, H⁵, H¹³); 1,98 - 1,88 (1H, m, H¹¹); 1,92 - 1,77 (3H, m, H⁴, H⁵); 1,67 (6H, s, H⁸); 1,61 (3H, s, H⁸); 1,59 (3H, s, H⁸); 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰); 1,09 (3H, s, H¹¹); 0,99 (3H, s, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,7 (C¹); 134,3 (C¹⁴); 130,7/130,4 (C⁷); 126,0/125,3 (C⁶); 117,4 (C¹⁵); 69,6 (C¹²); 60,3 (C⁹); 53,8 (C²); 46,8 (C⁴); 41,3 (C¹³); 39,4 (C³); 28,9 (C⁵); 28,8 (C⁵); 25,9 (C⁸); 22,4 (C¹¹); 21,7 (C¹¹); 17,8 (C⁸); 14,2 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 351,289371 gemessen [M-H⁺]: 351,28910

7.4.29. 2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbon-säureethylester (371)

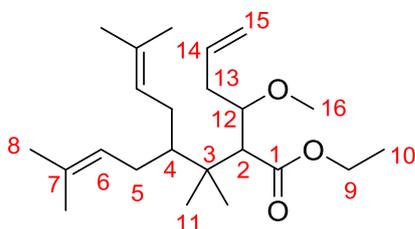


M = 350,54 g/mol

M = 364,57 g/mol

Eine Lösung des β -Hydroxyesters **370** (736 mg, 2,1 mmol) in DCM_{abs.} (4,2 ml) nacheinander mit Protonenschwamm (2,231 g, 10,4 mmol) und Methyltriflat (1,2 ml, 10,6 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist nach 24 h beendet (DC-Kontrolle) und wird mit 6N HCl gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 nach 10/1, Rf_{371syn}(25/1): 0,19) kann *syn*-2-(1-Methoxybut-3-enyl)-3,3,7-trimethyl-4-prenyloct-6-encarbonsäureethylester (**371**) mit 72% Ausbeute (553 mg, 1,5 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

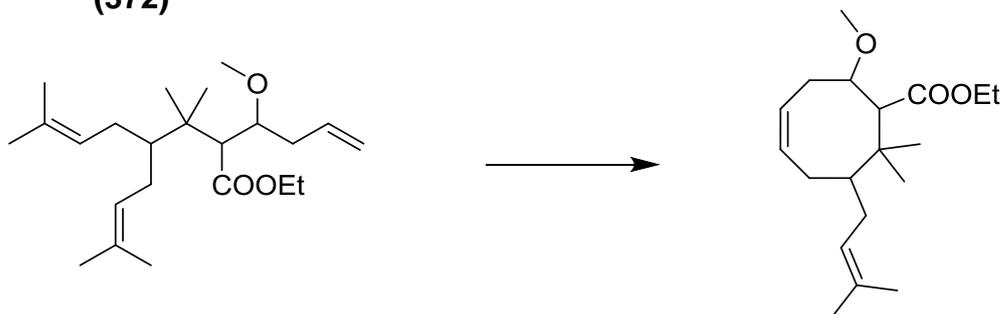
δ = 5,91 - 5,81 (1H, m, H¹⁴); 5,13 - 5,03 (4H, m, H⁶, H¹⁵); 4,09 (2H, quardt, J = 7,1 Hz, 3,1 Hz, H⁹); 3,62 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 4,0 Hz, H¹²); 3,32 (3H, s, H¹⁶); 2,91 (1H, d, J = 8,4 Hz, H²); 2,53 - 2,47 (1H, m, H¹³); 2,15 - 2,02 (3H, m, H⁵, H¹³); 1,91 - 1,81 (2H, m, H⁵); 1,78 - 1,66 (2H, m, H⁴, H⁵); 1,66 (6H, s, H⁸); 1,59 (6H, s, H⁸); 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹⁰); 1,06 (3H, s, H¹¹); 0,89 (3H, s, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,6 (C¹); 134,3 (C¹⁴); 130,4/130,2 (C⁷); 125,6 (C⁶); 117,2 (C¹⁵); 79,6 (C¹²); 59,8 (C⁹); 56,2 (C¹⁶); 54,6 (C²); 46,5 (C⁴); 39,2 (C³); 36,3 (C¹³); 28,8/28,6 (C⁵); 25,9 (C⁸); 22,4/22,0 (C¹¹); 17,8 (C⁸); 14,2 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 365,305021 gemessen [M-H⁺]: 365,30472

7.4.30. (Z)-1-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethyl-7-prenylcyclooct-4-en (372)

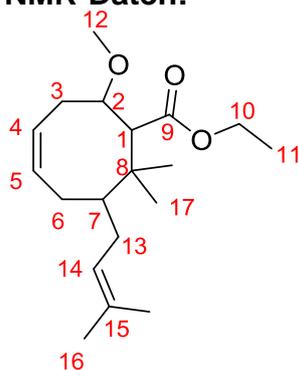


M = 364,57 g/mol

M = 308,46 g/mol

Grubbs II (**296**) (10,0 mg, 1,6 mol%) und Triphenylphosphinoxid (10,0 mg, 4,8 mol%) werden in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (95 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung des *syn*- β -Methoxyesters **371** (271 mg, 0,74 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (5,0 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels DC wird die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen gelassen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 7,5 h ist die Reaktion beendet. Um den Katalysator zu oxidieren, wird die Mischung zwei Stunden in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel um Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 25/1 über 10/1 nach 4/1, $R_{f372}(4/1)$: 0,28) kann (Z)-1-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethyl-7-prenylcyclooct-4-en (**372**) mit 3% Ausbeute (8,0 mg, 0,02 mmol) als weißes Wachs erhalten werden.

NMR-Daten:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

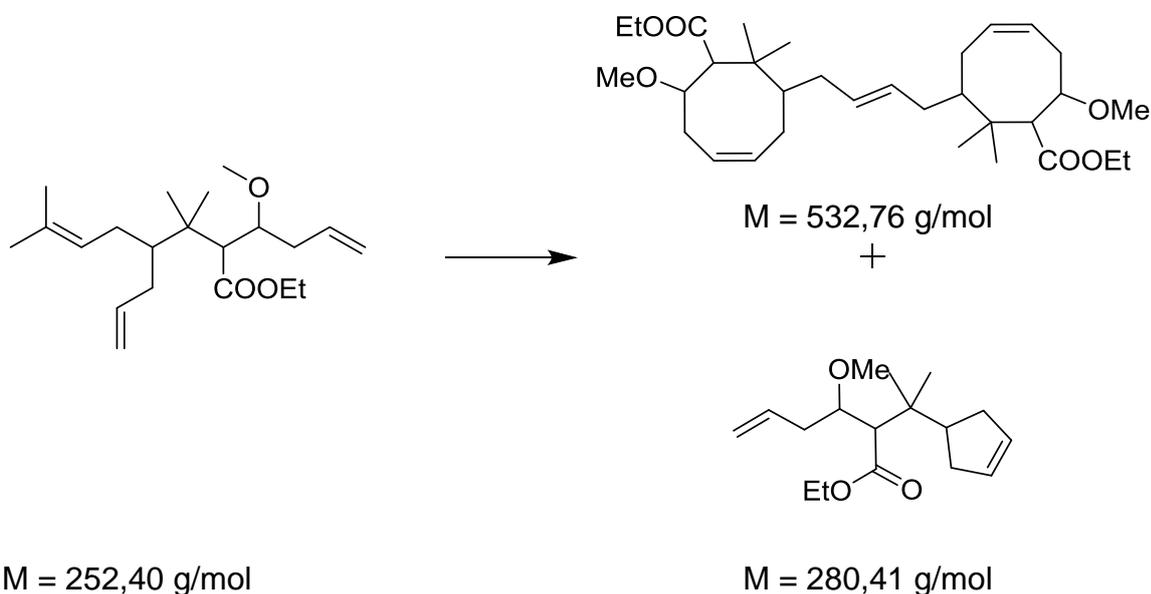
$\delta = 5,73$ (1H, dt, $J = 10,8$ Hz, $5,4$ Hz, H⁵); $5,52$ (1H, dt, $J = 10,7$ Hz, $7,6$ Hz, H⁴); $5,08$ (1H, t, $J = 6,5$ Hz, H¹⁴); $4,15$ (2H, quart, $J = 7,2$ Hz, H¹⁰); $3,58$ (1H, ddd, $J = 11,7$ Hz, $4,5$ Hz, $3,2$ Hz, H²); $3,33$ (3H, s, H¹²); $2,91 - 2,81$ (1H, m, H³); $2,87$ (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H¹); $2,37$ (1H, ddd, $J = 13,6$ Hz, $8,4$ Hz, $4,9$ Hz, H³); $2,09 - 1,98$ (3H, m, H⁶, H⁷, H¹³); $1,70$ (3H, s, H¹⁶); $1,69 - 1,55$ (2H, m, H⁶, H¹³); $1,61$ (3H, s, H¹⁶); $1,31$ (3H, s, H¹⁷); $1,27$ (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H¹¹); $0,93$ (3H, s, H¹⁷).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173,2$ (C⁹); $133,7$ (C⁵); $132,4$ (C¹⁵); $124,8$ (C⁴, C¹⁴); $82,2$ (C²); $59,8$ (C¹); $59,7$ (C¹⁰); $57,7$ (C¹²); $45,9$ (C⁷); $39,1$ (C⁸); $29,8$ (C³, C⁶, C¹³); $25,9$ (C¹⁶); $23,8$ (C¹⁷); $22,5$ (C¹⁷); $17,9$ (C¹⁶); $14,3$ (C¹¹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 309,242421 gemessen [M-H⁺]: 309,24193

7.4.31. *syn*-(*E*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (348) und (*E*)-1,4-((*Z*)-Di-1-ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-7-yl)-2-buten (373)

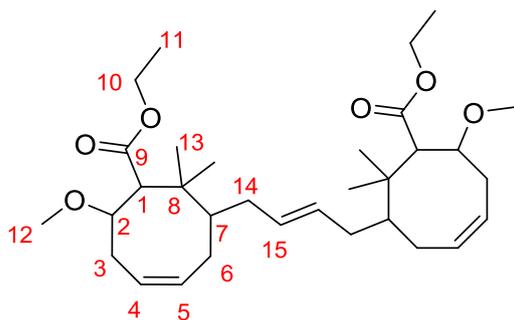


$M = 252,40$ g/mol

Grubbs II (**296**) (6,3 mg, 2,7 mol%) und Triphenylphosphinoxid (7,0 mg, 9,0 mol%) werden in Et₂O_{abs.} (24 ml) gelöst. Zu der pinken Reaktionslösung wird eine Lösung des *syn*- β -Methoxyesters **371** (96,2 mg, 0,28 mmol) in Et₂O_{abs.} (4,0 ml) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels DC wird die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen gelassen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 30 min ist die Reaktion beendet. Um den Katalysator zu

oxidieren, wird die Mischung zwei Stunden in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 50/1 über 25/1 und 10/1 nach 4/1, R_f₃₄₈(4/1): 0,50; R_f₃₇₃(4/1): 0,31) kann *syn*-(*E*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (**348**) mit 48% Ausbeute (38,0 mg, 0,13 mmol) und (*E*)-1,4-((*Z*)-Di-1-ethoxycarbonyl-2-methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-7-yl)-2-buten (**373**) mit 25% Ausbeute (35,0 mg, 0,07 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,64 (4H, bs, H⁵, H¹⁵); 5,53 - 5,51 (2H, m, H⁴); 4,11 (4H, quart, J = 7,2 Hz, H¹⁰); 3,61 (2H, ddd, J = 8,8 Hz, 5,6 Hz, 3,4 Hz, H²); 3,33 (6H, s, H¹²); 2,67 (2H, dd, J = 8,4 Hz, 5,2 Hz, H¹); 2,61 - 2,53 (2H, m, H⁷); 2,52 - 2,43 (2H, m, H³); 2,33 - 2,27 (4H, m, H⁶, H¹⁴); 2,19 - 2,12 (4H, m, H⁶, H¹⁴); 2,09 - 2,00 (2H, m, H³); 1,26 (6H, t, J = 7,2 Hz, H¹¹); 1,03 (6H, s, H¹³); 0,91 (6H, s, H¹³).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

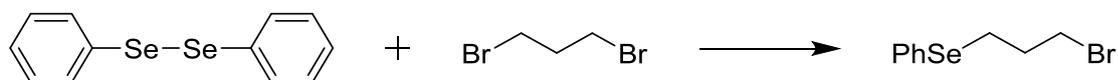
δ = 173,6 (C⁹); 129,9/129,7 (C⁵, C¹⁵); 128,4 (C⁴); 79,8 (C²); 59,8 (C¹⁰); 56,3 (C¹); 56,2 (C¹²); 46,2 (C⁷); 37,8 (C⁸); 35,3/35,2 (C³); 33,9/33,6 (C⁶, C¹⁴); 21,8/21,4 (C¹³); 14,2 (C¹¹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 533,383666 gemessen [M-H⁺]: 533,38694
 berechnet [M-H⁺]: 534,387021 gemessen [M-H⁺]: 534,39033

NMR-Daten für *syn*-(*E*)-2-(2-(Cyclopent-3-enyl)-propanyl)-3-methoxyhex-5-encarbonsäureethylester (**348**) sind identisch mit den in Kapitel 7.4.9 für **348** aufgeführten.

7.5. Naturstoff - maskierte Doppelbindung für RCM

7.5.1. Phenylselenenylpropylbromid (**380**)



M = 312,13 g/mol

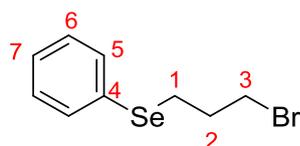
M = 201,89 g/mol

M = 278,05 g/mol

$\rho = 1,99$ g/ml

Diphenyldiselenid (**377**) (1,551 g, 5,0 mmol) werden in MeOH_{abs.} (9,5 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. NaBH₄ (480 mg, 12,7 mmol) wird vorsichtig zur Suspension von **377** gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min gerührt, bevor sie zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1,3-Dibrompropan (**379**) (10 ml, 99 mmol) in MeOH_{abs.} (9,5 ml) gegeben wird. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach 21 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Es wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und überschüssiges 1,3-Dibrompropan mittels Vakuumdestillation ($p = 7$ torr, Sdp. 50°C) zurückgewonnen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et₂O 50/ nach 25/1, Rf₃₈₀(50/1): 0,30; Rf₃₈₀(25/1): 0,37) und Phenylselenenylpropylbromid (**380**) wird in 84% Ausbeute (2,308 g, 8,3 mmol) als neon gelbe Flüssigkeit isoliert.

NMR-Daten:



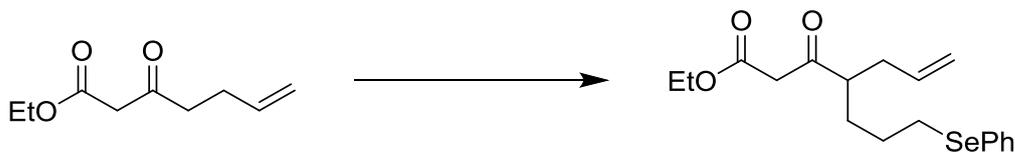
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7,52 - 7,49$ (2H, m, H⁶); $7,35 - 7,25$ (3H, m, H⁵, H⁷); $3,51$ (2H, t, J = 6,4 Hz, H³); $3,03$ (2H, t, J = 6,8 Hz, H¹); $2,19$ (2H, quint, J = 6,8 Hz, H²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 132,9$ (C⁶); $129,4$ (C⁴); $129,2$ (C⁷); $127,1$ (C⁵); $33,0$ (C³); $32,6$ (C²); $25,8$ (C¹).

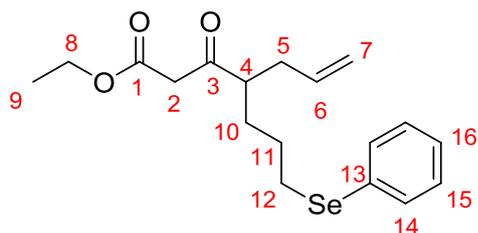
7.5.2. 3-Oxo-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (381)



M = 170,21 g/mol

M = 367,35 g/mol

NaH (748 mg, 31,2 mmol) wird in THF_{abs.} (72 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des β -Ketoesters **338** (5,191 g, 30,5 mmol) in THF_{abs.} (12 ml) gegeben. Die hell gelbe Reaktionslösung wird anschließend auf -78°C gekühlt und mit ^tBuLi (1,6M in Pentan, 19 ml) ein weiteres Mal deprotoniert. Dabei färbt sich die Reaktionslösung dunkel rot. Nach 75 min wird das Selenreagenz **380** (8,460 g, 30,4 mmol) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Die Reaktionsmischung lässt man anschließend langsam bis auf 0°C auftauen. 3 h 40 min nach der Zugabe von **380** ist die Reaktion beendet und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (125 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Et₂O 100/1 nach 50/1, R_{f338}(100/1): 0,21; R_{f381}(100/1): 0,31; R_{f338}(50/1): 0,30; R_{f381}(50/1): 0,40) kann 3-Oxo-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (**381**) mit 89% Ausbeute (bezogen auf 72% Umsatz; 7,193 g, 19,6 mmol) als hell gelbe Flüssigkeit isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 7,49 - 7,45$ (2H, m, H¹⁴); $7,28 - 7,20$ (3H, m, H¹⁵, H¹⁶); $5,69$ (1H, 2x ddt, J = 17,3 Hz, 10,0 Hz, 7,2 Hz, H⁶); $5,06 - 4,98$ (2H, m, H⁷); $4,17$ (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); $3,42$ (2H, s, H²); $2,93 - 2,83$ (2H, m, H¹²); $2,71 - 2,63$ (1H, m, H⁴); $2,39 - 2,28$ (1H, m, H⁵); $2,22 - 2,09$ (1H, m, H⁵); $1,81 - 1,72$ (1H, m, H¹⁰); $1,64 - 1,56$ (1H, m, H¹⁰); $1,71 - 1,65$ (2H, m, H¹¹); $1,26$ (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 205,2$ (C³); $166,9$ (C¹); $134,7$ (C⁶); $132,6$ (C¹⁴); $130,1$ (C¹³); $129,0/126,9$ (C¹⁵, C¹⁶); $117,5$ (C⁷); $61,3$ (C⁸); $51,3$ (C⁴); $48,7$ (C²); $35,5$ (C⁵); $30,5$ (C¹⁰); $27,7$ (C¹²); $27,5$ (C¹¹); $14,2$ (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 385,084241 gemessen [M-H⁺]: 385,08371⁴⁰
 berechnet [M-H⁺]: 387,080971 gemessen [M-H⁺]: 387,08043⁴¹
 berechnet [M-H⁺]: 388,081671 gemessen [M-H⁺]: 388,08115⁴²
 berechnet [M-H⁺]: 389,079071 gemessen [M-H⁺]: 389,07848⁴³
 berechnet [M-H⁺]: 391,078281 gemessen [M-H⁺]: 391,07763⁴⁴
 berechnet [M-H⁺]: 392,081636 gemessen [M-H⁺]: 392,08109⁴⁵
 berechnet [M-H⁺]: 393,078461 gemessen [M-H⁺]: 393,07793⁴⁶

⁴⁰ ⁷⁴Se-Natrium-Addukt

⁴¹ ⁷⁶Se-Natrium-Addukt

⁴² ⁷⁷Se-Natrium-Addukt

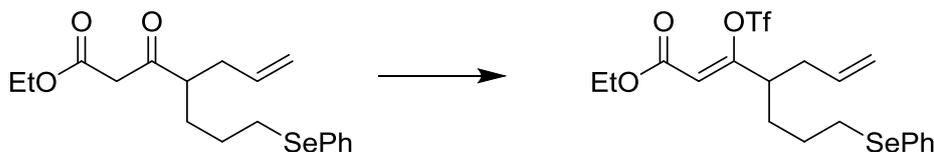
⁴³ ⁷⁸Se-Natrium-Addukt

⁴⁴ ⁸⁰Se-Natrium-Addukt

⁴⁵ ⁸⁰Se-Natrium-Addukt; ¹³C

⁴⁶ ⁸²Se-Natrium-Addukt

7.5.3. (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-4-(3-phenylselenenylpropyl)-hepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (382)

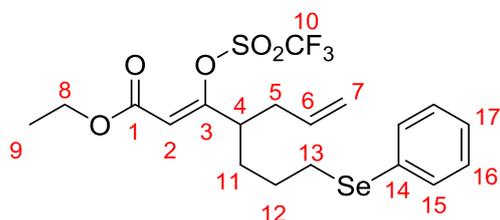


M = 367,35 g/mol

M = 499,40 g/mol

Eine Lösung des β -Ketoesters **381** (10,84 g, 29,5 mmol) wird in Pentan (91 ml) gelöst. Dazu wird ges. Lithiumhydroxid-Lösung (46 ml, 0,23 mol) gegeben. Das Zweiphasen-System wird heftig gerührt. Tf_2O (13 ml, 77,4 mmol) wird über 50 min langsam zugetropft, sodass die Reaktionsmischung leicht refluxiert. Zeigt die DC-Kontrolle noch Edukt, kann noch etwas Tf_2O zugegeben werden. Ist kein Edukt mehr detektierbar, wird die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-3-Trifluormethansulfonyl-4-(3-phenylselenenylpropyl)-hepta-2,6-dien-carbonsäureethylester (**382**) in 92% Ausbeute (13,55 g, 27,1 mmol) als gelbes Öl, als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

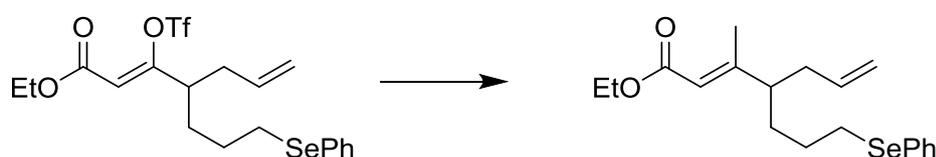
δ = 7,49 - 7,47 (2H, m, H^{15}); 7,29 - 7,22 (3H, m, H^{16} , H^{17}); 5,69 (1H, ddt, J = 17,0 Hz, 10,2 Hz, 6,9 Hz, H^6); 5,68 (1H, s, H^2); 5,11 (1H, d, J = 10,8 Hz, $\text{H}^{7\text{cis}}$); 5,07 (1H, d, J = 18,0 Hz, $\text{H}^{7\text{trans}}$); 4,25 (1H, 2x quart, J = 6,9/7,1 Hz, H^8); 2,88 (2H, 2x td, J = 12,4 Hz, 6,6 Hz, H^{13}); 2,47 (1H, quint, J = 6,3 Hz, H^4); 2,34 - 2,20 (2H, m, H^5); 1,77 - 1,58 (4H, m, H^{11} , H^{12}); 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz, H^9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 162,4 (C^1); 160,6 (C^3); 133,2 (C^6); 132,8 (C^{15}); 129,9 (C^{14}); 129,1/127,0 (C^{16} , C^{17}); 118,7 (C^7); 118,3 (quart, J = 318,3 Hz, C^{10}); 111,9 (C^2); 61,3 (C^8); 43,7 (C^4); 36,1 (C^5); 31,2/26,6 (C^{11} , C^{12}); 27,5 (C^{13}); 14,0 (C^9).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 517,033526 gemessen [M-H⁺]: 517,03326⁴⁰
 berechnet [M-H⁺]: 519,030256 gemessen [M-H⁺]: 519,02959⁴¹
 berechnet [M-H⁺]: 520,030956 gemessen [M-H⁺]: 520,03033⁴²
 berechnet [M-H⁺]: 521,028356 gemessen [M-H⁺]: 521,02773⁴³
 berechnet [M-H⁺]: 523,027566 gemessen [M-H⁺]: 523,02702⁴⁴
 berechnet [M-H⁺]: 524,030921 gemessen [M-H⁺]: 524,03028⁴⁵
 berechnet [M-H⁺]: 525,027746 gemessen [M-H⁺]: 525,02709⁴⁶

7.5.4. (Z)-3-Methyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethyl-ester (383)

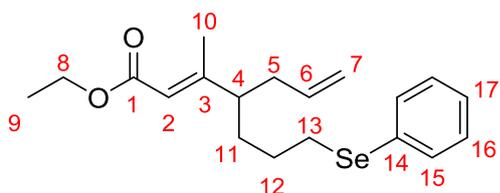


M = 499,40 g/mol

M = 365,38 g/mol

Fe(acac)₃ (703 mg, 7 mol%) wird in THF_{abs.} (180 ml) vorgelegt und auf -25°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung des Triflats **382** (13,63 g, 27,3 mmol) in THF_{abs.} (10,0 ml) gegeben. Zu der roten Lösung wird NMP (27,4 ml, 0,28 mol) gegeben. Anschließend wird Methylmagnesiumbromid (3M in Et₂O, 27,4 ml) langsam über 30 min zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung dunkel färbt. Es wird noch 60 min bei gleicher Temperatur gerührt, dann ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (44 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 nach 4/1, Rf₃₈₃(10/1): 0,32) kann (Z)-3-Methyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethylester (**383**) mit 84% Ausbeute (8,36 g, 22,9 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



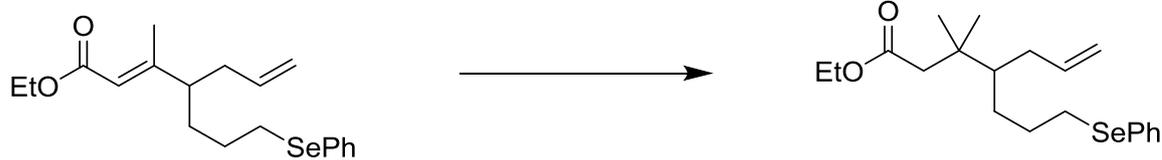
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7,48 - 7,45 (2H, m, H¹⁵); 7,27 - 7,21 (3H, m, H¹⁶, H¹⁷); 5,69 - 5,58 (1H, m, H⁶); 5,62 (1H, d, J = 1,2 Hz, H²); 5,03 - 4,96 (2H, m, H⁷); 4,14 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 2,91 - 2,81 (2H, m, H¹³); 2,17 - 2,11 (3H, m, H⁴, H⁵); 2,03 (3H, d, J = 1,2 Hz, H¹⁰); 1,64 - 1,49 (4H, m, H¹¹, H¹²); 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166,5 (C¹); 161,3 (C³); 136,0 (C⁶); 132,5 (C¹⁵); 130,3 (C¹⁴); 129,0/126,8 (C¹⁶, C¹⁷); 117,1 (C²); 116,3 (C⁷); 59,5 (C⁸); 49,5 (C⁴); 37,8 (C⁵); 27,8 (C¹³); 32,5/27,8 (C¹¹, C¹²); 14,9 (C¹⁰); 14,2 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 383,104976 gemessen [M-H⁺]: 383,10440⁴⁰
 berechnet [M-H⁺]: 385,101706 gemessen [M-H⁺]: 385,10121⁴¹
 berechnet [M-H⁺]: 386,102406 gemessen [M-H⁺]: 386,10192⁴²
 berechnet [M-H⁺]: 387,099806 gemessen [M-H⁺]: 387,09927⁴³
 berechnet [M-H⁺]: 389,099016 gemessen [M-H⁺]: 389,09841⁴⁴
 berechnet [M-H⁺]: 390,102371 gemessen [M-H⁺]: 390,10188⁴⁵
 berechnet [M-H⁺]: 391,099196 gemessen [M-H⁺]: 391,09871⁴⁶

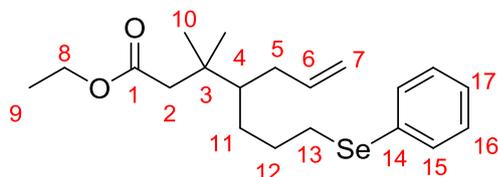
7.5.5. 3,3-Dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethyl-ester (384)

M = 365,38 g/mol

M = 381,42 g/mol

Kupferiodid (876 mg, 4,6 mmol) wird in Et₂O_{abs.} (5,0 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu wird MeLi (1,6M in Et₂O, 5,8 ml) gegeben. Dabei löst sich das CuI und die Lösung färbt sich mit der Zeit grau. Nach 12 min wird der Et₂O im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM_{abs.} (7,0 ml) versetzt. Nachdem kurz gerührt wurde, wird das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand in DCM_{abs.} (35 ml) gelöst wird und die Reaktionsmischung auf -20°C gekühlt wird. TMSCl (0,6 ml, 4,7 mmol) wird zugegeben. Danach wird eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **383** (810 mg, 2,2 mmol) in DCM_{abs.} (5,0 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung taut anschließend langsam in Kältebad auf. 2,25 h nach beendeter Zugabe ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit einer Mischung aus ges. NH₄Cl- und konz. NH₃-Lösung (1/1 v/v, 50 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄

getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 25/1 über 10/1 nach 1/1, Rf₃₈₄(25/1): 0,08; Rf₃₈₄(10/1): 0,32; Rf₃₈₄(4/1): 0,51) kann 3,3-Dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (**384**) mit 84% Ausbeute (705 mg, 1,8 mmol) als farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert werden.

NMR-Daten:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

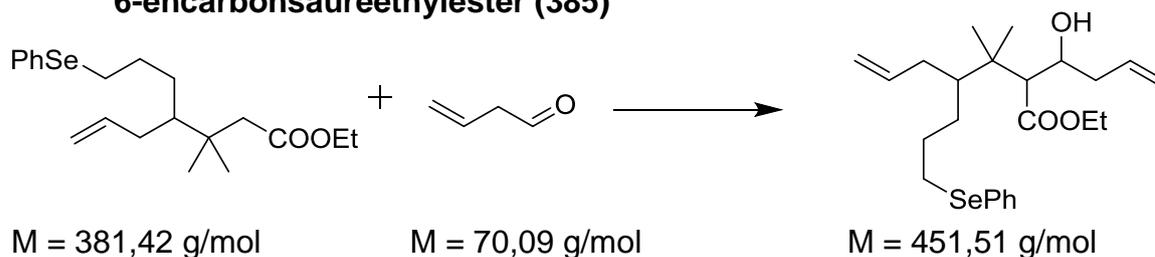
δ = 7,49 - 7,45 (2H, m, H¹⁵); 7,27 - 7,20 (3H, m, H¹⁶, H¹⁷); 5,91 (1H, dddd, J = 17,0 Hz, 10,1 Hz, 8,0 Hz, 6,2 Hz, H⁶); 4,97 (1H, dquart, J = 17,0 Hz, 1,7 Hz, H^{7trans}); 4,91 (1H, d, J = 10,0 Hz, H^{7cis}); 4,10 (2H, quart, J = 7,1 Hz, H⁸); 2,87 (2H, dquart, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, H¹³); 2,28 (1H, dtd, J = 14,6 Hz, 7,6 Hz, 1,7 Hz, H⁵); 2,22 (2H, s, H²); 1,86 (1H, dt, J = 14,7 Hz, 7,6 Hz, H⁵); 1,82 - 1,74 (1H, m, H¹²); 1,71 - 1,53 (2H, m, H¹¹, H¹²); 1,32 - 1,20 (1H, m, H⁴); 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 0,98 (6H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 172,4 (C¹); 138,8 (C⁶); 132,4 (C¹⁵); 130,6 (C¹⁴); 129,0/126,6 (C¹⁶, C¹⁷); 115,3 (C⁷); 59,9 (C⁸); 46,5 (C⁴); 44,7 (C²); 36,9 (C³); 35,3 (C⁵); 30,6 (C¹¹); 30,0 (C¹²); 28,2 (C¹³); 25,1 (C¹⁰); 14,3 (C⁹).

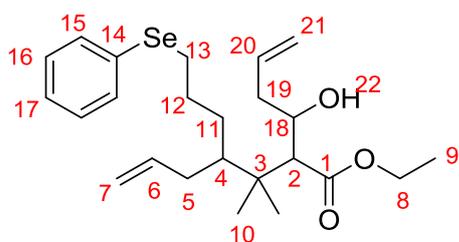
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 399,136276 gemessen [M-H⁺]: 399,13574⁴⁰
 berechnet [M-H⁺]: 401,133006 gemessen [M-H⁺]: 401,13255⁴¹
 berechnet [M-H⁺]: 402,133706 gemessen [M-H⁺]: 402,13325⁴²
 berechnet [M-H⁺]: 403,11106 gemessen [M-H⁺]: 403,13059⁴³
 berechnet [M-H⁺]: 405,130316 gemessen [M-H⁺]: 405,12968⁴⁴
 berechnet [M-H⁺]: 406,133671 gemessen [M-H⁺]: 406,13317⁴⁵
 berechnet [M-H⁺]: 407,13049 gemessen [M-H⁺]: 407,13000⁴⁶

7.5.6. 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethylester (385)



Eine Lösung aus DIPA_{abs.} (2,3 ml, 16,4 mmol) in THF_{abs.} (30 ml) wird bei -78°C mit *n*-BuLi (2,5M in Hexan, 6,5 ml) deprotoniert. Zur frisch hergestellten LDA-Lösung wird der Ester **384** (6,100 g, 16,0 mmol) gegeben und 100 min gerührt. Anschließend wird die Lösung von 3-Butenal (**246**) in DCM (frisch synthetisiert; 2 eq Butenal) zugegeben. Nach 2 h 10 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (40 ml) gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 10/1 nach 4/1, R_{f384}(10/1): 0,30; R_{f385}(10/1): 0,10; R_{f384}(4/1): 0,50; R_{f385}(4/1): 0,24) kann 2-(1-Hydroxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)hept-6-encarbonsäureethylester (**385**) als Mischung von 4 Diastereomeren (Verhältnis 4/1 bezogen aus *syn/anti* der Aldolreaktion; Diastereomere der Alkylierung liegen im Verhältnis 1/1 vor) mit 91% Ausbeute (bezogen auf 79% Umsatz; 5,192 g, 11,5 mmol) als hell gelbe Flüssigkeit isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7,49 - 7,46$ (2H, m, H¹⁶); $7,25 - 7,21$ (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); $5,86 - 5,75$ (1H, m, H²⁰); $5,81 - 5,68$ (1H, m, H⁶); $5,21 - 5,05$ (2H, m, H²¹); $4,97$ (1H, dd, $J = 17,0 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, H^{7trans}); $4,90$ (1H, bd, $J = 9,0 \text{ Hz}$, H^{7cis}); $4,10$ (2H, 2x dquart, $J = 9,1/9,6 \text{ Hz}, 7,0/7,1 \text{ Hz}$, H⁸); $4,00$ (1H, 2x ddd, $J = 8,8/8,9 \text{ Hz}, 4,7/4,5 \text{ Hz}, 2,7/2,6 \text{ Hz}$, H¹⁸); $2,93 - 2,81$ (2H, m, H¹³); $2,70$ (0,5H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, H²); $2,66$ (0,5H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, H²); $2,37 - 2,27$ (2H, m, H⁵, H¹⁹); $2,15 - 2,00$ (1H, m, H¹⁹); $1,88 - 1,75$ (2H, m, H⁵, H¹¹); $1,74 - 1,69$ (1H, m, H⁴); $1,67 - 1,58$ (2H, m, H¹¹, H¹²); $1,66$ (0,5H, d, $J = 4,6 \text{ Hz}$, H²²); $1,62$ (0,5H, d, $J = 5,0 \text{ Hz}$, H²²); $1,31 - 1,23$ (1H, m, H¹²); $1,26$ (3H, 2x t, $J = 7,2/7,3 \text{ Hz}$, H⁹); $1,12$ (3H, s, H¹⁰); $0,90$ (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,5 (C¹); 139,5/139,1 (C⁶); 134,1 (C²⁰); 132,4/132,3 (C¹⁶); 130,7 (C¹⁴); 129,0 (C¹⁵); 126,6/126,5 (C¹⁷); 119,7/119,6 (C²¹); 115,0 (C⁷); 69,6 (C¹⁸); 60,0 (C⁸); 57,3/57,1 (C²); 45,0/44,5 (C⁴); 41,3/41,2 (C¹⁹); 39,5 (C³); 35,5/35,4 (C⁵); 30,9/30,6 (C¹²); 30,0 (C¹¹); 28,3/28,2 (C¹³); 22,2/22,1 (C¹⁰); 21,5/21,4 (C¹⁰); 14,2 (C⁹).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

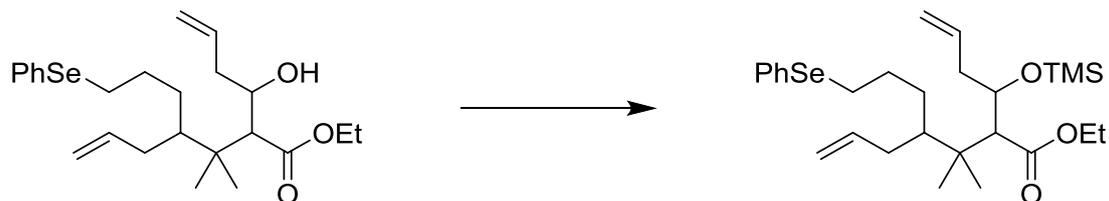
δ = 7,49 - 7,46 (2H, m, H¹⁶); 7,25 - 7,21 (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); 5,86 - 5,75 (1H, m, H²⁰); 5,81 - 5,68 (1H, m, H⁶); 5,21 - 5,05 (2H, m, H²¹); 4,97 (1H, dd, J = 17,0 Hz, 1,4 Hz, H^{7trans}); 4,90 (1H, bd, J = 9,0 Hz, H^{7cis}); 4,18 (2H, 2x quard, J = 7,1/7,1 Hz, 3,5/4,3 Hz, H⁸); 3,92 - 3,84 (1H, m, H¹⁸); 3,52 (0,5H, d, J = 4,3 Hz, H²²); 3,50 (0,5H, d, J = 4,3 Hz, H²²); 2,93 - 2,81 (2H, m, H¹³); 2,62 (0,5H, d, J = 1,6 Hz, H²); 2,61 (0,5H, d, J = 1,6 Hz, H²); 2,37 - 2,27 (2H, m, H⁵, H¹⁹); 2,15 - 2,00 (1H, m, H¹⁹); 1,88 - 1,75 (2H, m, H⁵, H¹¹); 1,74 - 1,69 (1H, m, H⁴); 1,67 - 1,58 (2H, m, H¹¹, H¹²); 1,31 - 1,23 (1H, m, H¹²); 1,29 (3H, 2x t, J = 7,2/7,0 Hz, H⁹); 1,05 (3H, s, H¹⁰); 0,98 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 174,6 (C¹); 138,7 (C⁶); 134,7/134,6 (C²⁰); 132,4 (C¹⁶); 130,5 (C¹⁴); 129,0 (C¹⁵); 126,7 (C¹⁷); 117,7/117,6 (C²¹); 115,5/115,4 (C⁷); 69,4 (C¹⁸); 60,5 (C⁸); 53,5 (C²); 45,2 (C⁴); 41,7/41,6 (C¹⁹); 39,7 (C³); 35,5/35,4 (C⁵); 30,9/30,5 (C¹²); 30,1 (C¹¹); 28,2 (C¹³); 22,0 (C¹⁰); 21,5/21,4 (C¹⁰); 14,3 (C⁹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 469,178141 gemessen [M-H⁺]: 469,17782⁴⁰
berechnet [M-H⁺]: 471,174871 gemessen [M-H⁺]: 471,17430⁴¹
berechnet [M-H⁺]: 472,175571 gemessen [M-H⁺]: 472,17498⁴²
berechnet [M-H⁺]: 473,172971 gemessen [M-H⁺]: 473,17235⁴³
berechnet [M-H⁺]: 475,172181 gemessen [M-H⁺]: 475,17152⁴⁴
berechnet [M-H⁺]: 476,175536 gemessen [M-H⁺]: 476,17491⁴⁵
berechnet [M-H⁺]: 477,172361 gemessen [M-H⁺]: 477,17170⁴⁶

7.5.7. 3,3-Dimethyl-2-(1-trimethylsilyloxybut-3-enyl)-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (388)

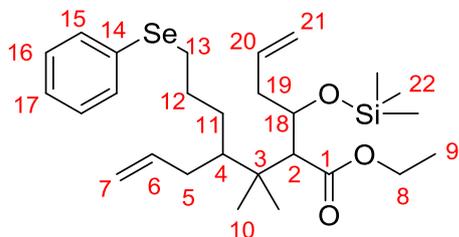


M = 451,51 g/mol

M = 523,69 g/mol

Eine Lösung des Hydroxyesters **385** (180 mg, 0,40 mmol) in DCM_{abs.} (10,0 ml) wird auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander 2,6-Lutidin (130 μ l, 1,1 mmol) und TMS-Triflat (110 μ l, 0,6 μ mol) gegeben. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen. 1 h 45 min nachdem das Triflat zugegeben wurde, ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. 3,3-Dimethyl-2-(1-trimethylsilyloxybut-3-enyl)-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (**388**) kann nach Entfernen des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute (209 mg, 0,40 mmol) als Reinsubstanz erhalten werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7,50 - 7,46 (2H, m, H¹⁶); 7,32 - 7,19 (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); 5,92 - 5,79 (1H, m, H²⁰); 5,78 - 5,66 (1H, m, H⁶); 5,12 - 5,07 (1H, m, H^{21cis}); 5,03 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, H^{21trans}); 4,96 (1H, dd, J = 16,8 Hz, 1,2 Hz, H^{7trans}); 4,90 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 1,6 Hz, H^{7cis}); 4,20 (1H, 2x dt, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz, H¹⁸); 4,11 (2H, 2x dq, J = 11,0 Hz, 6,9 Hz, H⁸); 2,95 - 2,77 (2H, m, H¹³); 2,86 (0,5H, d, J = 9,4 Hz, H²); 2,80 (0,5H, d, J = 9,4 Hz, H²); 2,47 - 2,22 (2H, m, H⁵, H¹⁹); 2,17 - 2,05 (1H, m, H¹⁹); 1,87 - 1,70 (3H, m, H⁴, H⁵, H¹¹); 1,70 - 1,53 (3H, m, H¹¹, H¹²); 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,08 (1,5H, s, H¹⁰); 1,06 (1,5H, s, H¹⁰); 0,82 (1,5H, s, H¹⁰); 0,80 (1,5H, s, H¹⁰); 0,13 (5H, s, H²²); 0,12 (4H, s, H²²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,8 (C¹); 139,1 (C⁶); 133,7 (C²⁰); 132,5 (C¹⁶); 130,8/130,6 (C¹⁴);
129,0/128,9 (C¹⁵); 126,6/126,5 (C¹⁷); 117,9 (C²¹); 115,1 (C⁷); 71,1 (C¹⁸);
59,7 (C⁸); 55,2 (C²); 44,7/44,0 (C⁴); 40,6 (C¹⁹); 39,1 (C³); 35,5 (C⁵);
30,9/30,8 (C¹²); 30,2 (C¹¹); 28,5/28,2 (C¹³); 21,8/21,7 (C¹⁰); 21,6/21,5 (C¹⁰);
14,2 (C⁹); 0,8 (C²²).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

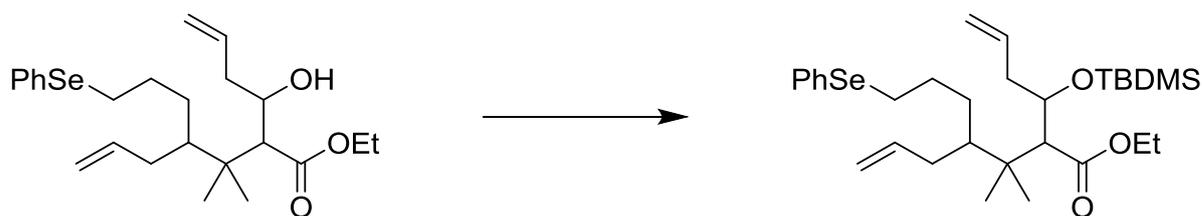
δ = 7,50 - 7,46 (2H, m, H¹⁶); 7,32 - 7,19 (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); 5,92 - 5,79 (1H, m, H²⁰); 5,78 - 5,66 (1H, m, H⁶); 5,12 - 5,07 (1H, m, H^{21cis}); 5,03 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, H^{21trans}); 4,96 (1H, dd, J = 16,8 Hz, 1,2 Hz, H^{7trans}); 4,90 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 1,6 Hz, H^{7cis}); 4,17 - 3,98 (1H, m, H¹⁸); 4,06 (2H, 2x dquart, J = 10,9 Hz, 6,9 Hz, H⁸); 2,95 - 2,77 (2H, m, H¹³); 2,71 (1H, d, J = 4,4 Hz, H²); 2,47 - 2,22 (2H, m, H⁵, H¹⁹); 2,17 - 2,05 (1H, m, H¹⁹); 1,87 - 1,70 (3H, m, H⁴, H⁵, H¹¹); 1,70 - 1,53 (3H, m, H¹¹, H¹²); 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 0,99 (1,5H, s, H¹⁰); 0,98 (1,5H, s, H¹⁰); 0,92 (1,5H, s, H¹⁰); 0,91 (1,5H, s, H¹⁰); 0,09/0,07 (6H, 4x s, H²²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,7 (C¹); 139,3 (C⁶); 133,8 (C²⁰); 132,4 (C¹⁶); 130,8/130,6 (C¹⁴);
129,0/128,9 (C¹⁵); 126,6/126,5 (C¹⁷); 117,7 (C²¹); 114,8 (C⁷); 71,6 (C¹⁸);
59,7 (C⁸); 56,3 (C²); 44,7/44,0 (C⁴); 40,4 (C¹⁹); 39,2 (C³); 35,4 (C⁵);
30,9/30,8 (C¹²); 30,2 (C¹¹); 28,5/28,2 (C¹³); 21,8/21,7 (C¹⁰); 21,6/21,5 (C¹⁰);
14,2 (C⁹); 0,7 (C²²).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 541,217669 gemessen [M-H⁺]: 541,21700⁴⁰
berechnet [M-H⁺]: 543,214398 gemessen [M-H⁺]: 543,21373⁴¹
berechnet [M-H⁺]: 544,215098 gemessen [M-H⁺]: 544,21453⁴²
berechnet [M-H⁺]: 545,212498 gemessen [M-H⁺]: 545,21178⁴³
berechnet [M-H⁺]: 547,211708 gemessen [M-H⁺]: 547,21099⁴⁴
berechnet [M-H⁺]: 548,215063 gemessen [M-H⁺]: 548,21437⁴⁵
berechnet [M-H⁺]: 549,211888 gemessen [M-H⁺]: 549,21120⁴⁶

7.5.8. 2-(1-^tButyldimethylsilyloxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (387)

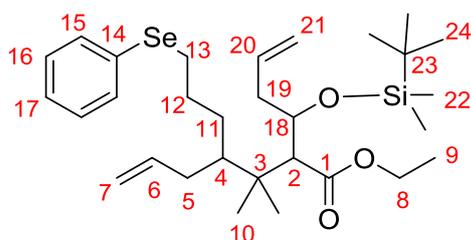


M = 451,51 g/mol

M = 565,77 g/mol

Eine Lösung des Hydroxyesters **385** (5,553 g, 12,3 mmol) in DCM_{abs.} (370 ml) wird auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander 2,6-Lutidin (5,2 ml, 44,2 mmol) und TBDMS-Triflat (4,6 ml, 20,0 mmol) gegeben. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen. 4 h 30 min nachdem das Triflat zugegeben wurde, ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Um 2,6-Lutidin vollständig abzutrennen wird über Kieselgel mit PE/Et₂O 25/1 schnellfiltriert (R_{f387} = 0,36). 2-(1-^tButyldimethylsilyloxybut-3-enyl)-3,3-dimethyl-4-(3-phenylselenylpropyl)-hept-6-encarbonsäureethylester (**387**) kann nach Entfernen des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute (6,96 g, 12,3 mmol) als Reinsubstanz, als hell gelbe Flüssigkeit isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7,49 - 7,46 (2H, m, H¹⁶); 7,25 - 7,20 (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); 5,91 - 5,80 (1H, m, H²⁰); 5,79 - 5,66 (1H, m, H⁶); 5,06 (1H, d, J = 10,8 Hz, H^{21cis}); 5,02 (1H, d, J = 17,2 Hz, H^{21trans}); 4,96 (1H, d, J = 16,8 Hz, H^{7trans}); 4,90 (1H, d, J = 10,0 Hz, H^{7cis}); 4,15 - 3,99 (3H, m, H⁸, H¹⁸); 2,93 - 2,79 (2H, m, H¹³); 2,87 (0,5H, d, J = 8,0 Hz, H²); 2,82 (0,5H, d, J = 6,8 Hz, H²); 2,45 (1H, dtd, J = 14,9 Hz, 5,5 Hz, 1,9 Hz, H¹⁹); 2,32 - 2,27 (1H, m, H⁵); 2,25 - 2,12 (1H, m, H¹⁹); 1,91 - 1,80 (1H, m, H⁵); 1,79 - 1,73 (1H, m, H¹¹); 1,71 - 1,59 (2H, m, H⁴, H¹¹); 1,56 - 1,51 (1H, m, H¹²); 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,22 - 1,18 (1H, m, H¹²); 1,06 (1,5H, s, H¹⁰); 1,04 (1,5H, s, H¹⁰); 0,88/0,87/0,84 (12H, 5x s, H¹⁰, H²⁴); 0,10 (2H, s, H²²); 0,08 (2H, s, H²²); 0,07 (2H, s, H²²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,4 (C¹); 139,0/138,6 (C⁶); 134,8/134,5 (C²⁰); 132,5/132,4 (C¹⁶); 130,7/130,6 (C¹⁴); 128,9 (C¹⁵); 126,6 (C¹⁷); 117,5/117,3 (C²¹); 115,3/115,1 (C⁷); 71,7 (C¹⁸); 59,7 (C⁸); 56,2/56,1 (C²); 44,8/44,3 (C⁴); 40,3/40,1 (C¹⁹); 38,9 (C³); 35,4/35,2 (C⁵); 30,9/30,6 (C¹²); 30,4/29,9 (C¹¹); 28,4/28,3 (C¹³); 26,0 (C²⁴); 22,0/21,8 (C¹⁰); 18,1 (C²³); 14,2 (C⁹); -3,8/-3,9/-4,0 (C²²).

anti-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

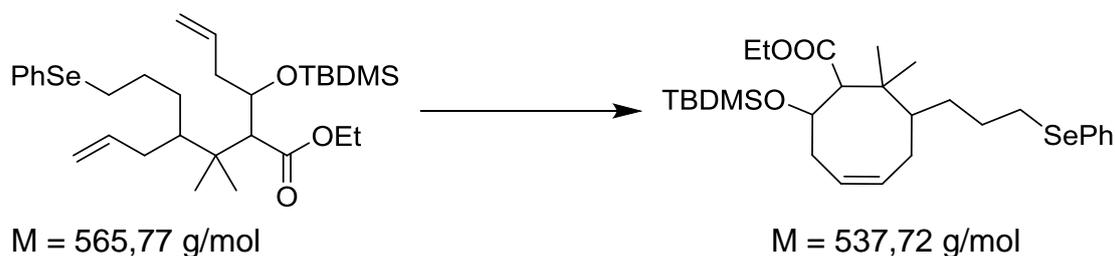
δ = 7,49 - 7,46 (2H, m, H¹⁶); 7,25 - 7,21 (3H, m, H¹⁵, H¹⁷); 5,91 - 5,79 (1H, m, H²⁰); 5,78 - 5,65 (1H, m, H⁶); 5,06 (1H, d, J = 10,0 Hz, H^{21cis}); 5,02 (1H, d, J = 17,6 Hz, H^{21trans}); 4,96 (1H, d, J = 17,2 Hz, H^{7trans}); 4,90 (1H, d, J = 10,0 Hz, H^{7cis}); 4,15 - 3,99 (3H, m, H⁸, H¹⁸); 2,93 - 2,79 (2H, m, H¹³); 2,75 (0,5H, d, J = 2,0 Hz, H²); 2,74 (0,5H, d, J = 1,6 Hz, H²); 2,46 (1H, dtd, J = 14,9 Hz, 5,5 Hz, 1,9 Hz, H¹⁹); 2,38 - 2,27 (1H, m, H⁵); 2,26 - 2,13 (1H, m, H¹⁹); 1,92 - 1,72 (2H, m, H⁵, H¹²); 1,70 - 1,53 (3H, m, H⁴, H¹¹, H¹²); 1,27 - 1,18 (1H, m, H¹²); 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz, H⁹); 1,06 (1,5H, s, H¹⁰); 1,04 (1,5H, s, H¹⁰); 0,92 (1,5H, s, H¹⁰); 0,89 (1,5H, s, H¹⁰); 0,88/0,87/0,86/0,85 (9H, 4x s, H²⁴); 0,10 (1,5H, s, H²²); 0,08 (1,5H, s, H²²); 0,07 (1,5H, s, H²²), 0,06 (1,5H, s, H²²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,4 (C¹); 139,0/138,6 (C⁶); 134,9/134,4 (C²⁰); 132,5/132,4 (C¹⁶); 130,8/130,6 (C¹⁴); 128,9 (C¹⁵); 126,6 (C¹⁷); 117,5 (C²¹); 115,3/115,1 (C⁷); 71,8 (C¹⁸); 59,7 (C⁸); 56,6/56,3 (C²); 44,4 (C⁴); 40,4 (C¹⁹); 38,9 (C³); 35,4/35,3 (C⁵); 30,9/30,7 (C¹²); 30,5 (C¹¹); 29,5/29,1 (C²³); 28,4/28,3 (C¹³); 26,0/25,9 (C²⁴); 25,8/25,7 (C¹⁰); 22,1/21,9 (C¹⁰); 14,2 (C⁹); -3,9/-4,0 (C²²).

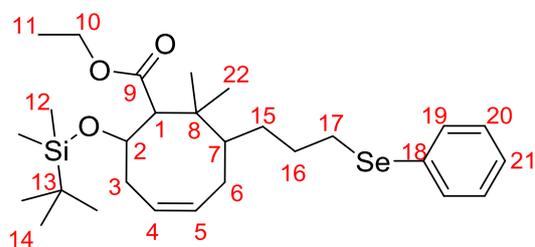
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 583,264618 gemessen [M-H⁺]: 583,26391⁴⁰
berechnet [M-H⁺]: 585,261348 gemessen [M-H⁺]: 585,26062⁴¹
berechnet [M-H⁺]: 586,262048 gemessen [M-H⁺]: 586,26133⁴²
berechnet [M-H⁺]: 587,259448 gemessen [M-H⁺]: 587,25843⁴³
berechnet [M-H⁺]: 589,258658 gemessen [M-H⁺]: 589,25744⁴⁴
berechnet [M-H⁺]: 590,262013 gemessen [M-H⁺]: 590,26110⁴⁵
berechnet [M-H⁺]: 591,258838 gemessen [M-H⁺]: 591,25819⁴⁶

7.5.9. (Z)-2-(^tButyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethyl-7-(3-phenylselenylpropyl)cyclooct-4-en (391)



Grubbs II (**296**) (135 mg, 4 mol%) und Triphenylphosphinoxid (122 mg, 12 mol%) werden in Benzol_{abs.} (340 ml) gelöst. Der Ester **387** (2,008 g, 3,5 mmol) wird, in Benzol_{abs.} (10 ml) gelöst, zu der roten Lösung gegeben und diese wird zum Rückfluss erhitzt. Für die Reaktionsverfolgung mittels DC wird die Reaktionsmischung immer kurz unter Stickstoffstrom abkühlen gelassen, bevor eine Probe genommen wird. Nach 20 min ist die Reaktion beendet, sodass der Katalysator anschließend oxidiert werden kann, wofür 2 h in Gegenwart von Luftsauerstoff heftig gerührt wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 50/1 nach 10/1, R_{f391syn}(50/1): 0,24; R_{f391anti}(50/1): 0,17) kann (Z)-2-(^tButyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethyl-7-(3-phenylselenylpropyl)cyclooct-4-en (**391**) mit 97% Gesamtausbeute (1,398 g, 2,6 mmol *syn*-Diastereomer und 430 mg, 0,8 mmol *anti*-Diastereomer) isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7,49 - 7,46 (2H, m, H²⁰); 7,28 - 7,21 (3H, m, H¹⁹, H²¹); 5,79 - 5,67 (1H, m, H⁵); 5,66 - 5,47 (1H, m, H⁴); 4,18 - 3,97 (3H, m, H², H¹⁰); 2,99 - 2,91 (1H, m, H¹⁷); 2,90 - 2,83 (2H, m, H¹⁶, H¹⁷); 2,77 (0,5H, d, J = 2,8 Hz, H¹); 2,62 (0,5H, d, J = 4,0 Hz, H¹); 2,09 - 1,95 (2H, m, H³, H⁶); 1,90 - 1,76 (1H, m, H⁶); 1,67 - 1,50 (3H, m, H³, H¹⁵, H¹⁶); 1,31 - 1,19 (2H, m, H⁷, H¹⁵); 1,27 (1,5H, t, J = 7,0 Hz, H¹¹); 1,25 (1,5H, t, J = 7,2 Hz, H¹¹); 1,06 (1,5H, s, H²²); 1,04 (1,5H, s, H²²); 0,92 (1,5H, s, H²²); 0,89 (1,5H, s, H²²); 0,93 - 0,84 (9H, m, H¹⁴); -4,42 (3H, s, H¹²); -4,47 (1,5H, s, H¹²); -5,20 (1,5H, s, H¹²); -5,32 (1,5H, s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,5/173,4 (C⁹); 134,0 (C⁵); 132,5 (C²⁰); 130,6 (C¹⁸); 129,0 (C¹⁹); 127,2 (C⁴); 126,7 (C²¹); 72,5 (C²); 61,9/61,5 (C¹); 59,7 (C¹⁰); 48,8 (C⁷); 39,8 (C⁸); 33,4 (C³); 32,1 (C¹⁶); 30,1 (C⁶, C¹⁵); 29,7 (C²²); 28,5 (C¹³); 28,1 (C¹⁷); 25,7 (C¹⁴); 18,3 (C²²); 14,4/14,3 (C¹¹); -4,4/-4,5/-5,2/-5,3 (C¹²).

***anti*-Diastereomer:**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

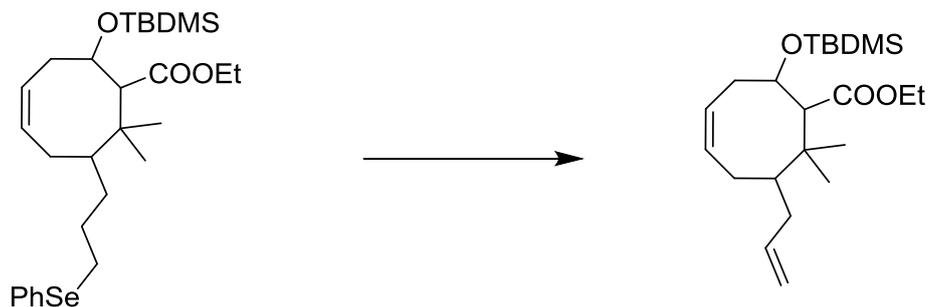
δ = 7,49 - 7,46 (2H, m, H²⁰); 7,27 - 7,24 (3H, m, H¹⁹, H²¹); 5,82 (0,5H, bquart, J = 8,8 Hz, H⁵); 5,66 (0,5H, bquart, J = 8,4 Hz, H⁵); 5,73 - 5,52 (1H, m, H⁴); 4,30 (1H, dt, J = 8,5 Hz, 4,1 Hz, H²); 4,15 - 3,96 (2H, m, H¹⁰); 2,97 - 2,76 (2H, m, H¹⁷); 2,72 (1H, d, J = 9,2 Hz, H¹); 2,60 (1H, ddd, J = 13,1 Hz, 9,7 Hz, 3,1 Hz, H³); 2,28 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 5,6 Hz, H³); 2,18 - 2,08 (1H, m, H⁶); 1,96 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 8,0 Hz, H⁶); 1,91 - 1,80 (3 H, m, H¹⁶); 1,72 - 1,51 (3H, m, H¹⁵, H¹⁶); 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz, H¹¹); 1,16 (1,5H, s, H⁷, H²²); 1,11 (0,5H, bd, J = 8,8 Hz, H⁷); 0,99 (2,5H, s, H²²); 0,95 (2,5H, s, H²²); 0,84/0,83 (10H, mehrere s, H¹⁴, H²²); 0,10/0,07/0,01 (6H, mehrere s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 174,9/174,8 (C⁹); 132,5/132,4 (C²⁰); 132,1 (C⁵); 130,4 (C¹⁸); 129,0/128,9 (C¹⁹); 127,0 (C⁴); 126,7 (C²¹); 73,9 (C²); 59,5 (C¹⁰); 59,3 (C¹); 49,8 (C⁷); 38,3 (C⁸); 33,7 (C³); 32,4 (C¹⁶); 29,6 (C⁶, C¹⁵); 28,6 (C²²); 28,1/28,0 (C¹⁷); 25,8/25,7 (C¹⁴); 17,9 (C¹³); 16,6 (C²²); 14,2/14,1 (C¹¹); -4,2/-5,1/-5,2 (C¹²).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 558,2360748 gemessen [M-H⁺]: 558,23013⁴²
berechnet [M-H⁺]: 559,228148 gemessen [M-H⁺]: 559,22743⁴³
berechnet [M-H⁺]: 561,227358 gemessen [M-H⁺]: 561,22654⁴⁴
berechnet [M-H⁺]: 562,230713 gemessen [M-H⁺]: 562,23010⁴⁵
berechnet [M-H⁺]: 563,227538 gemessen [M-H⁺]: 563,22680⁴⁶

7.5.10. (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethylcyclooct-4-en (392)

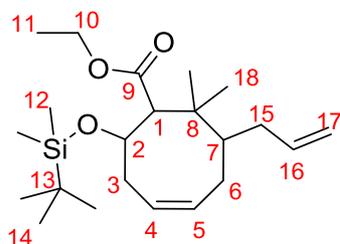


M = 537,72 g/mol

M = 380,64 g/mol

Eine Lösung des *syn*-8-Rings (**391**) (3,764 g, 7,0 mmol) wird in DCM_{abs.} (42 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von *m*CPBA (75%-ig; 2,135 g, 9,3 mmol) in DCM_{abs.} (14 ml) gegeben. Nach 1 h 15 min ist **391** vollständig oxidiert (DC-Kontrolle), sodass nacheinander Dimethylsulfid (26 ml, 0,35 mol) und NEt₃ (24 ml, 0,17 mol) zugegeben werden. Das Kältebad wird nach der Zugabe entfernt und innerhalb von 5 h lässt man die Reaktionsmischung auf RT auftauen. Danach wird noch 12 h weiter gerührt, dann ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE über PE/Et₂O 75/1, PE/Et₂O 50/1 und PE/Et₂O 25/1 nach PE/Et₂O 4/1, R_f(PhSe)₂(PE): 0,23; R_f₃₉₂(PE): 0,08; R_f(PhSe)₂(PE/Et₂O 75/1): 0,42; R_f₃₉₂(PE/Et₂O 75/1): 0,21; R_f(PhSe)₂(PE/Et₂O 50/1): 0,45; R_f₃₉₂(PE/Et₂O 50/1): 0,32; R_f(PhSe)₂(PE/Et₂O 10/1): 0,56; R_f₃₉₂(PE/Et₂O 10/1): 0,60) kann (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-1-(ethoxycarbonyl)-8,8-dimethylcyclooct-4-en (**392**) mit 93% Ausbeute (bezogen auf 93% Umsatz: 2,301 g, 6,0 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:



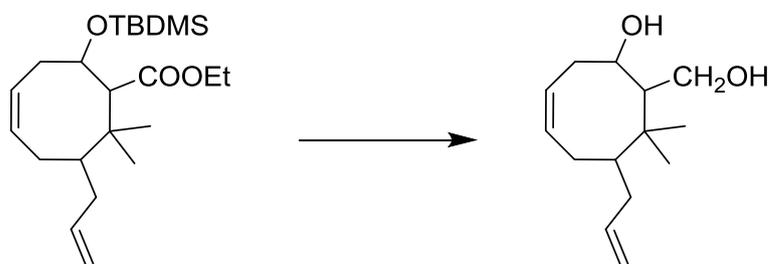
syn-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,80 - 5,61 (2,5H, m, H⁴, H⁵, H¹⁶); 5,51 (0,5H, bquart, J = 8,9 Hz, H⁴); 5,01 (1H, d, J = 13,6 Hz, H^{17trans}); 4,96 (1H, d, J = 8,8 Hz, H^{17cis}); 4,20 - 4,04 (2,5H, m, H², H¹⁰); 4,00 (0,5H, dt, J = 11,3 Hz, 3,7 Hz, H²); 3,43 - 3,33 (0,5H, bs, H³); 3,07 - 2,95 (0,5H, bs, H³); 2,85 - 2,76 (0,5H, m, H⁶); 2,80 (0,5H, d, J = 2,8 Hz, H¹); 2,64 (0,5H, d, J = 4,0 Hz, H¹); 2,31 (1H, bt, J = 14,6 Hz, H¹⁵); 2,17 - 1,99 (2H, m, H³, H⁶); 1,78 (0,5H, dt, J = 13,5 Hz, 9,7 Hz, H¹⁵); 1,68 - 1,59 (0,5H, bs, H¹⁵); 1,43 - 1,34 (1H, m, H⁷); 1,28 (3H, 2x t, J = 7,2 Hz/7,2 Hz, H¹¹); 1,30 - 1,24 (0,5H, m, H⁶); 1,15 (1,5H, s, H¹⁸); 1,13 (1,5H, s, H¹⁸); 0,88 (6H, s, H¹⁴, H¹⁸); 0,86 (6H, s, H¹⁴, H¹⁸); 0,06 (1,5H, s, H¹²); 0,04 (1,5H, s, H¹²); 0,03 (1,5H, s, H¹²); 0,01 (1,5H, s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173,5 (C⁹); 139,5/139,1 (C¹⁶); 134,2 (C⁵); 127,2 (C⁴); 115,9/115,4 (C¹⁷); 72,6 (C²); 61,6 (C¹); 59,7/59,6 (C¹⁰); 48,4 (C⁷); 39,6/39,2 (C⁸); 36,5/36,0 (C¹⁵); 34,7/33,4 (C³); 32,1 (C¹⁸); 29,6 (C⁶); 25,7 (C¹⁴); 22,0 (C¹⁴); 18,0/17,9 (C¹³); 14,4/14,3 (C¹¹); -4,4/-4,7/-5,2/-5,3 (C¹²).

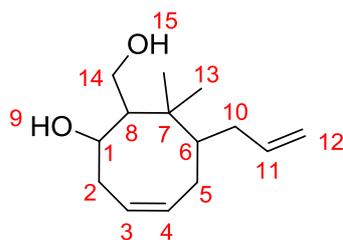
HRMS: berechnet [M-H⁺]: 381,28195 gemessen [M-H⁺]: 381,28161

7.5.11. (Z)-6-Allyl-8-(hydroxymethyl)-7,7-dimethylcyclooct-3-en-1-ol (400)

M = 380,64 g/mol

M = 224,34 g/mol

Eine Lösung des Esters **392** (875 mg, 2,3 mmol) in Et₂O_{abs.} (25 ml) wird auf 0°C gekühlt. Dazu wird LAH (131 mg, 3,4 mmol) gegeben. Nach 2 h 40 min ist die Reaktion beendet und wird mit K-Na-Tartrat-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung vorgetrocknet. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach einer Schnellfiltration über Kieselgel kann (Z)-6-Allyl-8-(hydroxymethyl)-7,7-dimethylcyclooct-3-en-1-ol (**400**) mit 81% Ausbeute (418 mg, 1,9 mmol) als farbloser Feststoff (Smp. 68°C - 74°C) isoliert werden.

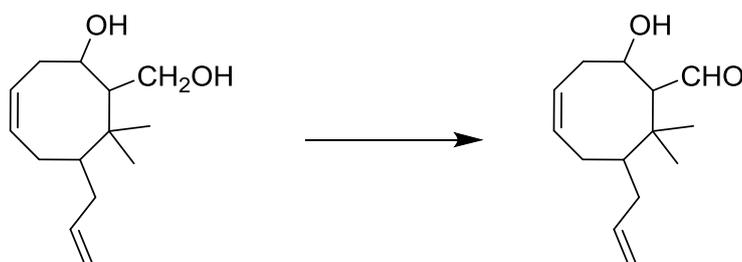
NMR-Daten:**syn-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 5,79 - 5,60$ (3H, m, H³, H⁴, H¹¹); $5,04 - 4,98$ (2H, m, H¹²); $4,40 - 4,37$ (0,5H, m, H¹); $4,29 - 4,22$ (1H, m, H¹⁴); $3,90$ (1H, bt, J = 11,0 Hz, H¹⁴); $2,82 - 2,73$ (1H, bs, H¹⁵); $2,65$ (1,5H, ddd, J = 15,6 Hz, 9,2 Hz, 6,8 Hz, H²); $2,48$ (0,5H, ddd, J = 15,2 Hz, 5,8 Hz, 4,6 Hz, H²); $2,37$ (0,5H, ddd, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz, 1,7 Hz, H¹⁰); $2,30 - 2,15$ (2H, m, H¹, H⁵, H¹⁰); $2,06 - 1,91$ (2H, m, H⁵, H⁸); $1,75 - 1,64$ (1H, m, H¹⁰); $1,44 - 1,36$ (1H, m, H⁶); $1,27 - 1,23$ (1H, bs, H⁹); $1,22/1,21/1,19/1,15/0,96$ (6H, 5x s, H¹³).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 139,0$ (C¹¹); $131,3$ (C⁴); $127,4$ (C³); $116,0$ (C¹²); $73,7$ (C¹); $62,8$ (C¹⁴); $57,2$ (C⁸); $48,9$ (C⁶); $38,5$ (C⁷); $36,2$ (C¹⁰); $33,9$ (C²); $30,9$ (C¹³); $28,3$ (C⁵).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 247,16685 gemessen [M-H⁺]: 247,16684⁴⁷

7.5.12. (Z)-7-Allyl-2-hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (402)

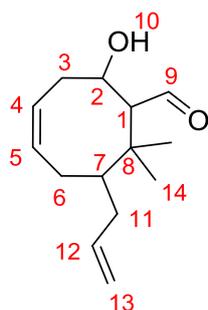
M = 224,34 g/mol

M = 222,33 g/mol

Eine Lösung von Oxalylchlorid (93 μ l, 1,10 mmol) in DCM_{abs.} (5,0 ml) wird auf -78°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von DMSO_{abs.} (160 μ l, 2,25 mmol) und DCM_{abs.} (0,5 ml) langsam zugetropft. Nach 10 min wird das Diol **400** (173 mg, 0,77 mmol) zugegeben, wobei sich eine weiße Suspension bildet. Nach 45 min wird NEt_{3abs.} zugegeben, wobei sich eine klare Lösung bildet. Nach 5 min lässt man die Lösung langsam auftauen. Bei RT wird ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die organische Phase mit Et₂O verdünnt. Die wässrige Phase

⁴⁷ Bei der gefundenen Masse handelt es sich um das Natriumaddukt

wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 2/1 über 1/1 nach 1/2, R_{f402}(2/1): 0,17, R_{f402}(1/2): 0,37), kann (*Z*)-7-Allyl-2-hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (**402**) mit 23% nicht optimierter Ausbeute (40,4 mg, 0,18 mmol) isoliert werden.

NMR-Daten:**syn-Diastereomer:****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

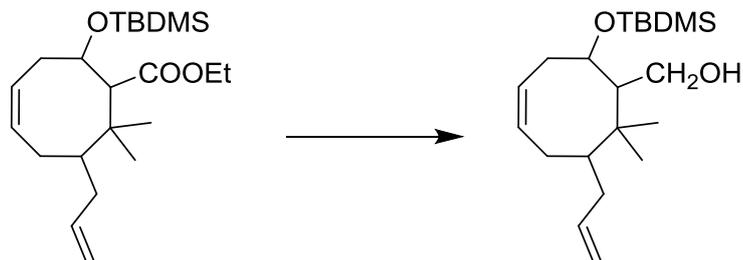
δ = 10,10 (1H, s, H⁹); 5,73 (1H, dtd, J = 27,0 Hz, 9,0 Hz, 5,2 Hz, H¹²); 5,74 - 5,66 (1H, m, H⁵); 5,59 (1H, quart, J = 8,5 Hz, H⁴); 5,07 - 5,02 (2H, m, H¹³); 4,13 (1H, dt, J = 10,7 Hz, 3,7 Hz, H²); 3,29 (1H, bs, H¹⁰); 2,81 - 2,73 (1H, m, H³); 2,66 (1H, d, J = 2,8 Hz, H¹); 2,36 (1H, ddd, J = 13,8 Hz, 8,6 Hz, 5,0 Hz, H³); 2,26 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 4,6 Hz, H¹¹); 2,16 - 2,06 (3H, m, H⁶, H⁷); 1,81 - 1,74 (1H, m, H¹¹); 1,33 (3H, s, H¹⁴); 1,00 (3H, s, H¹⁴).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 207,8 (C⁹); 138,2 (C¹²); 132,1 (C⁵); 126,0 (C⁴); 116,5 (C¹³); 73,0 (C²); 63,8 (C¹); 44,1 (C⁷); 38,9 (C⁸); 34,7 (C¹¹); 32,9 (C³); 29,7 (C¹⁴); 29,5 (C⁶); 22,7 (C¹⁴).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 245,15120 gemessen [M-H⁺]: 245,15109⁴⁷

7.5.13. (Z)-(6-Allyl-1-(tbutyldimethylsilyloxy)-8-hydroxymethyl-7,7-dimethylcyclooct-3-en (399)

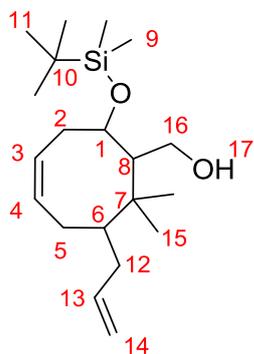


M = 380,64 g/mol

M = 338,61 g/mol

Eine Lösung des Esters **392** (643 mg, 1,7 mmol) in Et₂O_{abs.} (10 ml) wird auf 0°C gekühlt. Dazu wird Dibal-H (1,2M in Toluol, 4,2 ml) gegeben. Die Reaktion ist nach 15 min beendet (DC-Kontrolle). Es wird mit 1N HCl gequencht und die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-(6-Allyl-1-(tbutyldimethylsilyloxy)-8-hydroxymethyl-7,7-dimethylcyclooct-3-en (**399**) mit 93% Ausbeute (532 mg, 1,6 mmol) als Reinsubstanz isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

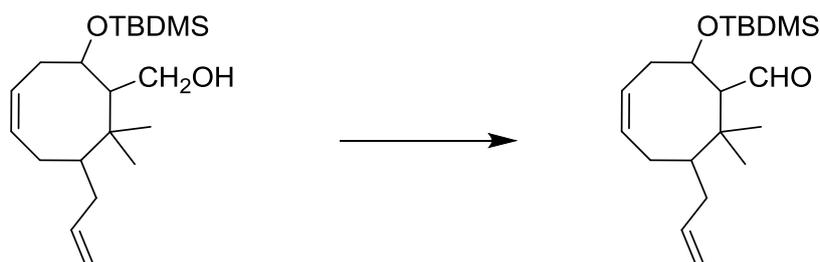
δ = 5,70 - 5,60 (3H, m, H³, H⁴, H¹³); 4,99 (1H, d, J = 11,6 Hz, H^{14trans}); 4,96 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 1,2 Hz, H^{14cis}); 4,35 - 4,30 (2H, m, H¹, H¹⁶); 3,80 (1H, t, J = 8,4 Hz, H¹⁶); 3,71 (1H, d, J = 8,0 Hz, H¹⁷); 2,78 (1H, ddd, J = 15,0 Hz, 9,6 Hz, 5,6 Hz, H²); 2,44 (1H, ddd, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz, 1,7 Hz, H¹²); 2,26 (1H, ddd, J = 14,9 Hz, 6,1 Hz, 2,9 Hz, H²); 2,16 (1H, ddd, J = 14,2 Hz, 5,8 Hz, 3,2 Hz, H⁵); 2,02 - 1,94 (2H, m, H⁸, H⁵); 1,70 (1H, ddd, J = 13,2 Hz, 11,6 Hz, 8,6 Hz, H¹²); 1,38 (1H, tt, J = 11,2 Hz, 2,5 Hz, H⁶); 1,16 (3H, s, H¹⁵); 1,14 (3H, s, H¹⁵); 0,89 (9H, s, H¹¹); 0,11 (6H, 2x s, H⁹).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 139,1$ (C^{13}); $132,1$ (C^4); $126,9$ (C^3); $115,7$ (C^{14}); $74,4$ (C^1); $61,5$ (C^{16}); $59,3$ (C^8); $48,6$ (C^6); $38,9$ (C^8); $38,4$ (C^7); $37,1$ (C^{12}); $32,6$ (C^2); $31,8$ (C^{15}); $29,6$ (C^5); $25,8$ (C^{11}); $17,9$ (C^{10}); $-4,9/-5,0$ (C^9).

HRMS: berechnet $[\text{M}-\text{H}^+]$: 339,27138 gemessen $[\text{M}-\text{H}^+]$: 339,27159

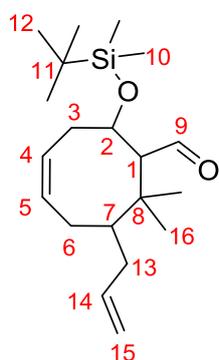
7.5.14. (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (**397**)



$M = 338,61$ g/mol

$M = 336,59$ g/mol

Zu einer Lösung des Alkohols **399** (51,1 mg, 0,15 mmol) in DCM_{abs} . (2,3 ml) wird nacheinander $\text{Pyridin}_{\text{abs}}$. (40 μl , 0,50 mmol) und DMP (170,9 mg, 0,40 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei RT gerührt. Nach 35 min ist die Reaktion beendet und die Lösung wird mit Et_2O verdünnt. Danach wird die organische Phase zwei Mal mit einer 1/1-Mischung aus $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und NaHCO_3 (jeweils gesättigte Lösungen) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und nach einer Schnellfiltration über Kieselgel mit PE/ Et_2O 4/1 als Eluent kann (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbaldehyd (**397**) mit 88% Ausbeute (43,8 mg, 0,13 mmol) isoliert werden

NMR-Daten:⁴⁸

⁴⁸ Die verschiedenen Diastereomere gehen aus der Alkylierung heraus Signale im ^1H und ^{13}C liegen hier erstmals weit genug und passend auseinander, um sie (zumindest teilweise) jeweils einem Diastereomer zuzuordnen. Eine Aussage welche Signale zum *syn*- und welche zum *anti*-Diastereomer gehören ist hier aber nicht möglich.

syn-Diastereomer 1:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 10,03 (1H, d, J = 3,6 Hz, H⁹); 5,86 - 5,78 (1H, m, H⁴); 5,79 - 5,64 (2H, m, H⁵, H¹⁴); 5,05 - 5,00 (2H, m, H¹⁵); 4,35 (1H, quart, J = 4,8 Hz, H²); 2,83 - 2,76 (2H, m, H³); 2,31 - 1,96 (5H, m, H¹, H⁶, H¹³); 1,70 - 1,60 (1H, m, H⁷); 1,55 (1H, s, H¹⁶); 1,46 (2H, s, H¹⁶); 1,22 (1H, s, H¹⁶); 1,13 (2H, s, H¹⁶); 0,88 (5H, s, H¹², H¹⁶); 0,86 (5H, s, H¹²); 0,77/0,66/0,27/0,12 (6H, 4x s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 205,0 (C⁹); 138,6 (C¹⁴); 133,7/133,4 (C⁵); 126,6 (C⁴); 116,1/116,0 (C¹⁵); 73,2 (C²); 65,8 (C¹); 48,1 (C⁷); 39,3 (C⁸); 35,9 (C¹³); 34,6 (C³); 29,0/28,7 (C⁶, C¹⁶); 27,0/25,7/22,4 (C¹², C¹⁶); 17,9 (C¹¹); -4,8/-5,0 (C¹⁰).

syn-Diastereomer 2:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

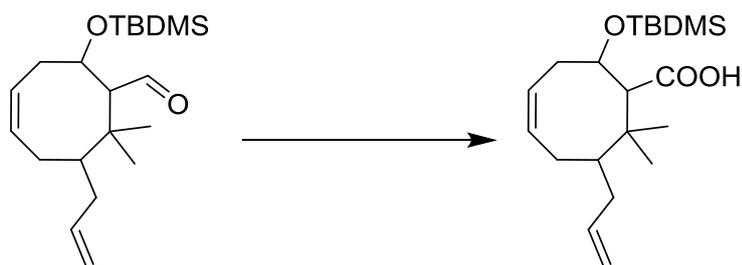
δ = 10,00 (1H, d, J = 2,8 Hz, H⁹); 5,79 - 5,64 (2H, m, H⁵, H¹⁴); 5,57 - 5,64 (1H, m, H⁴); 5,05 - 5,00 (2H, m, H¹⁵); 4,23 (1H, ddd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz, 3,9 Hz, H²); 2,43 - 2,36 (2H, m, H³); 2,31 - 1,96 (5H, m, H¹, H⁶, H¹³); 1,70 - 1,60 (1H, m, H⁷); 1,55 (1H, s, H¹⁶); 1,46 (2H, s, H¹⁶); 1,22 (1H, s, H¹⁶); 1,13 (2H, s, H¹⁶); 0,88 (5H, s, H¹², H¹⁶); 0,86 (5H, s, H¹²); 0,77/0,66/0,27/0,12 (6H, 4x s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 207,1 (C⁹); 138,6 (C¹⁴); 133,7/133,4 (C⁵); 123,6 (C⁴); 116,1/116,0 (C¹⁵); 74,5 (C²); 65,8 (C¹); 48,1 (C⁷); 38,3 (C⁸); 35,9 (C¹³); 34,6 (C³); 29,0/28,7 (C⁶, C¹⁶); 27,0/25,7/22,4 (C¹², C¹⁶); 17,9 (C¹¹); -4,8/-5,0 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 337,25573 gemessen [M-H⁺]: 337,25551⁴⁷

7.5.15. (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbonsäure (398)

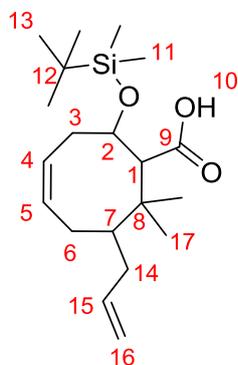


M = 336,59 g/mol

M = 352,59 g/mol

Zu einer Lösung des Aldehyds **397** (2,643 g, 7,8 mmol) in ^tBuOH (69 ml) werden nacheinander NaH₂PO₄-Puffer (10 wt%, 21 ml), Amylen (8,5 ml, 80,0 mmol) und NaClO₂ (3,131 g, 27,7 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 29,5 h bei RT gerührt, danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Es wird ges. NaCl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann (Z)-7-Allyl-2-(^tbutyldimethylsilyloxy)-8,8-dimethylcyclooct-4-en-1-carbonsäure (**398**) mit als Reinsubstanz mit 96% Ausbeute (2,644 g, 7,5 mmol) als weißer Feststoff (Smp. 104°C - 110°C) isoliert werden.

NMR-Daten:⁴⁹



⁴⁹Die unterschiedlichen Diastereomere, die aus der Alkylierung hervorgehen können hier im ¹³C-NMR nicht mehr zugeordnet werden, sodass hier und im Weiteren, die Protonen von unterschiedlichen Diastereomeren nur noch durch bspw. 1 und 1' unterschieden werden.

syn-Diastereomer:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

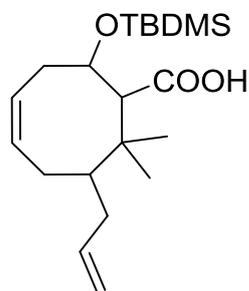
$\delta = 11,08 - 10,81$ (1H, bs, H¹⁰); $5,83 - 5,77$ (1H, m, H¹⁵); $5,77 - 5,52$ (2H, m, H⁴, H⁵); $5,07 - 4,98$ (2H, m, H¹⁶); $4,35$ (0,5H, dt, $J = 7,7$ Hz, $4,0$ Hz, H²); $4,22$ (0,5H, dt, $J = 10,7$ Hz, $3,4$ Hz, H²); $2,85 - 2,77$ (0,5H, m, H³); $2,70 - 2,59$ (1,5H, m, H³, H¹); $2,51 - 2,41$ (1,5H, m, H³, H⁶, H⁷); $2,41 - 2,37$ (0,5H, m, H¹⁴); $2,29 - 2,13$ (2H, m, H³, H⁶, H¹⁴); $2,03$ (0,5H, dt, $J = 15,1$ Hz, $6,1$ Hz, H⁶); $1,89$ (0,5H, dt, $J = 13,2$ Hz, $10,1$ Hz, H¹⁴); $1,80 - 1,73$ (0,5H, m, H⁶); $1,63 - 1,55$ (0,5H, m, H⁷); $1,33$ (1,5H, s, H¹⁷); $1,27$ (1,5H, s, H¹⁷); $1,15$ (1,5H, s, H¹⁷); $0,92$ (10,5H, s, H¹³, H¹⁷); $0,15$ (3H, s, H¹¹); $0,14$ (3H, s, H¹¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

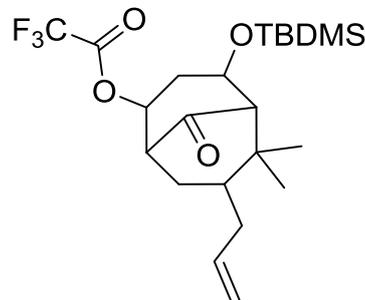
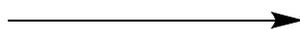
$\delta = 174,3$ (C⁹); $139,1/138,8$ (C¹⁵); $135,2/133,6/123,9$ (C⁴, C⁵); $115,9$ (C¹⁶); $72,8$ (C²); $59,6$ (C¹); $46,8/43,1$ (C⁷); $39,1/38,7$ (C⁸); $36,9$ (C¹⁴); $33,5$ (C³); $32,0$ (C¹⁷); $30,3$ (C⁶); $25,7$ (C¹³); $17,9/17,8$ (C¹²); $-4,5/-4,7/-5,2$ (C¹¹).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 353,25065 gemessen [M-H⁺]: 353,24914

7.5.16. 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethyl-2-trifluoroacetoxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (409)

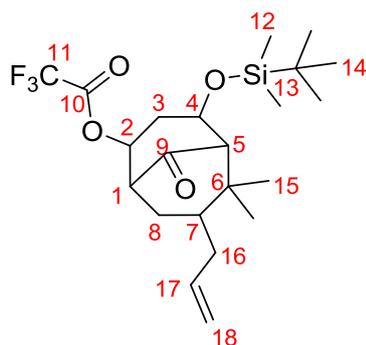


M = 352,59 g/mol



M = 448,60 g/mol

Eine Lösung der Cyclooctensäure **398** (116,7 mg, 0,32 mmol) in Stabilisator freiem CHCl₃ (0,4 ml) wird bei 0°C mit TFAA (53 μ l, 0,38 mmol) versetzt. Nach der Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktion weiter bei RT gerührt. Diese ist nach 95 min beendet (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösungsmittels kann 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethyl-2-trifluoroacetoxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**409**) mit 92% Ausbeute (134 mg, 0,30 mmol) isoliert werden. Die Substanz ist dabei ausreichend sauber, um für die Hydrolyse genutzt zu werden.

NMR-Daten:**syn-Diastereomer****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,78 - 5,60 (1, m, H¹⁷); 5,47 (0,5H, dt, J = 8,8 Hz, 5,6 Hz, H²); 5,40 (0,5H, quint, J = 5,1 Hz, H²); 5,05 - 5,01 (2H, m, H¹⁸); 4,41 (0,5H, quart, J = 2,9 Hz, H⁴); 4,25 (0,5H, quart, J = 2,8 Hz, H⁴); 3,04 - 2,92 (0,5H, m, H¹); 2,88 (0,5H, t, J = 5,0 Hz, H¹); 2,34 (1,5H, dd, J = 9,4 Hz, 3,9 Hz, H³, H¹⁶); 2,28 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 3,0 Hz, H³); 2,31 - 2,20 (0,5 H, m, H¹⁶); 2,18 (0,5H, bs, H⁵); 2,10 (0,5H, bs, H⁵); 2,01 (1H, sept, J = 5,0 Hz, H⁷, H⁸); 1,79 (0,5H, td, J = 14,4 Hz, 4,8 Hz, H⁸); 1,70 - 1,60 (1H, m, H¹⁶, H¹⁶); 1,58 - 1,44 (1H, m, H⁸); 1,26 - 1,19 (0,5H, m, H⁷); 1,12 (1H, s, H¹⁵); 1,09 (2H, s, H¹⁵); 1,01 (1,5H, s, H¹⁵); 0,97 (1H, s, H¹⁵); 0,92 (1H, s, H¹⁵); 0,85 (10H, s, H¹⁴, H¹⁵); 0,05 (6H, s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 214,1/213,4 (C⁹); 136,7/136,6 (C¹⁷); 116,9/116,4 (C¹⁶); 76,8/76,3 (C²); 69,0/68,7 (C⁴); 66,6/63,8 (C⁵); 50,4/49,5 (C¹); 41,7/41,5/40,4/40,1 (C⁷); 35,9/35,5/31,6 (C³); 34,3/31,2 (C¹⁶); 33,3 (C⁶); 31,6/27,1/26,6 (C⁸); 25,5 (C¹⁴); 22,7 (C¹⁵); 18,4/17,8 (C¹³); -5,2/-5,3 (C¹²).

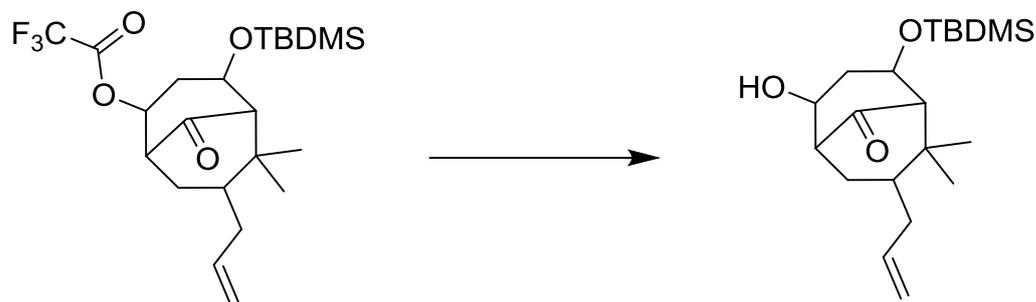
¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃, CF₃COOH δ = -76,55 ppm):

δ = -75,73 (3F, s, F¹¹).

HRMS:

Verbindung ist nicht stabil genug, daher wurde keine HRMS durchgeführt.

7.5.17. 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (410)

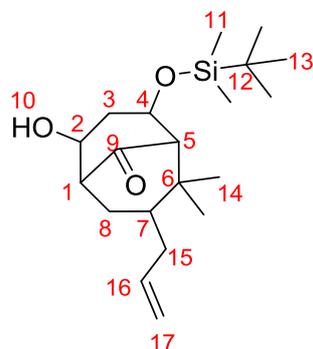


M = 448,60 g/mol

M = 352,59 g/mol

Zum Bicyclus **409** (536 mg, 1,01 mmol) wird eine Lösung 8M K_2CO_3 (1,0 ml) gegeben. Das Zweiphasengemisch wird heftig gerührt. Nach 1,5 h ist die Hydrolyse vollständig abgelaufen und die Reaktionsmischung wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 2/1 nach 1/1, $R_{f410}(2/1)$: 0,14) kann 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**410**) mit 71% Ausbeute (250 mg, 0,71 mmol) als weißes Wachs isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer 1:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 5,76 (1H, dddd, J = 16,9 Hz, 10,1 Hz, 8,0 Hz, 6,2 Hz, H^{16}); 5,04 - 4,97 (2H, m, H^{17}); 4,31 (1H, 2x td, J = 9,4 Hz, 4,5 Hz, H^4); 4,10 (1H, quart, J = 2,8 Hz, H^1); 2,80 - 2,75 (1H, m, H^2); 2,28 - 2,20 (1H, m, H^{15}); 2,12 - 2,05 (1H, m, H^5); 2,03 - 1,97 (3H, m, H^3 , H^8); 1,77 (1H, td, J = 14,2 Hz, 4,8 Hz, H^8); 1,59 (1H, dd, J = 14,2 Hz, 9,4 Hz, H^{15}); 1,41 - 1,33 (1H, m, H^{10}); 1,27 - 1,19 (1H, m, H^7); 1,05 (3H, s, H^{14}); 0,98 (3H, s, H^{14}); 0,83 (9H, s, H^{13}); 0,03 (6H, s, H^{11}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 215,2$ (C^9); $137,5$ (C^{16}); $116,1$ (C^{17}); $69,8$ (C^4); $69,3$ (C^1); $63,7$ (C^5); $53,7$ (C^2); $41,8$ (C^7); $40,0$ (C^6); $36,5$ (C^{15}); $34,9$ (C^3); $33,5$ (C^{14}); $26,5$ (C^8); $25,6$ (C^{13}); $18,6$ (C^{14}); $17,9$ (C^{12}); $-5,0$ (C^{11}).

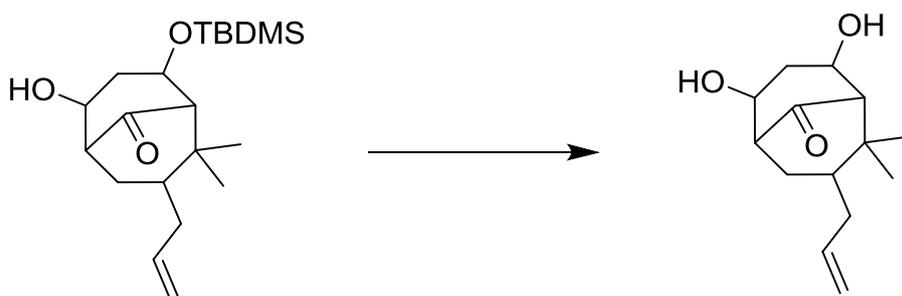
syn-Diastereomer 2: **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 5,66$ (1H, dtd, $J = 17,8$ Hz, $8,9$ Hz, $5,8$ Hz, H^{16}); $5,04 - 4,97$ (2H, m, H^{17}); $4,34$ (1H, quart, $J = 2,8$ Hz, H^1); $4,31$ (1H, 2x td, $J = 9,4$ Hz, $4,5$ Hz, H^4); $2,58$ (1H, t, $J = 5,0$ Hz, H^2); $2,47$ (1H, ddd, $J = 14,6$ Hz, $5,8$ Hz, $1,8$ Hz, H^8); $2,28 - 2,20$ (1H, m, H^{15}); $2,12 - 2,05$ (2H, m, H^3); $2,03 - 1,97$ (2H, m, H^5 , H^7); $1,77$ (1H, td, $J = 14,2$ Hz, $4,8$ Hz, H^8); $1,65$ (1H, dd, $J = 14,2$ Hz, $9,8$ Hz, H^{15}); $1,41 - 1,33$ (1H, m, H^{10}); $1,09$ (3H, s, H^{14}); $0,83$ (12H, s, H^{13} , H^{14}); $0,03$ (6H, s, H^{11}).

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 214,3$ (C^9); $137,3$ (C^{16}); $116,5$ (C^{17}); $69,9$ (C^4); $69,3$ (C^1); $66,8$ (C^5); $54,7$ (C^2); $41,2$ (C^6); $40,6$ (C^7); $39,2$ (C^3); $34,7$ (C^{15}); $30,1$ (C^8); $26,9$ (C^{14}); $25,6$ (C^{13}); $22,9$ (C^{14}); $17,9$ (C^{12}); $-5,0$ (C^{11}).

HRMS: berechnet $[\text{M}-\text{H}^+]$: 353,25065 gemessen $[\text{M}-\text{H}^+]$: 353,25051

7.5.18. 7-Allyl-2,4-dihydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (411)

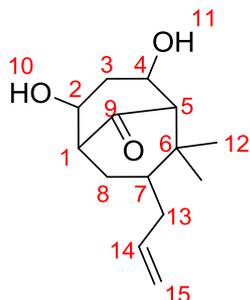
$M = 352,59$ g/mol

$M = 238,33$ g/mol

Einer Lösung des Bicyclus **410** (523,8 mg, 1,49 mmol) in THF (21 ml) wird TBAF (1M in THF, 3,0 ml) zugegeben. Die hell gelbe Lösung, die sich mit der Zeit braun verfärbt, wird 24 h bei RT gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle) und wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Aceton 1/1, R_{f411} : 0,38) kann 7-Allyl-

2,4-dihydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**411**) mit 55% Ausbeute (195 mg, 0,82 mmol) als gelbes Öl isoliert werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,76 (1H, 2x dtd, J = 18,5 Hz, 8,2 Hz, 6,0 Hz, H¹⁴); 5,03 (1H, bd, J = 7,6 Hz, H^{15cis}); 5,02 (1H, bd, J = 17,6 Hz, H^{15trans}); 4,54 (1H, bs, H⁴); 4,33 (1H, bs, H²); 3,27 (2H, bs, H¹⁰, H¹¹); 2,64 (1H, dd, J = 3,2 Hz, 1,6 Hz, H¹); 2,45 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 4,0 Hz, H³); 2,28 (1H, ddd, J = 13,2 Hz, 4,5 Hz, 1,0 Hz, H¹³); 2,22 (1H, bs, H⁵); 2,16 (1H, d, J = 16,0 Hz, H³); 2,08 (1H, ddd, J = 14,6 Hz, 5,8 Hz, 1,6 Hz, H⁸); 2,00 - 1,94 (1H, m, H⁷); 1,65 - 1,57 (2H, m, H⁸, H¹³); 1,12 (3H, s, H¹²); 0,80 (3H, s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 217,6 (C⁹); 137,1 (C¹⁴); 116,5 (C¹⁵); 77,6 (C²); 73,9 (C⁴); 67,8 (C⁵); 55,5 (C¹); 41,6 (C⁶); 39,3 (C⁷); 36,0 (C¹³); 35,8 (C³); 33,6 (C⁸); 26,9 (C¹²); 22,8 (C¹²).

syn-Diastereomer 2; sowohl endo- als auch exo-Cyclisierung:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

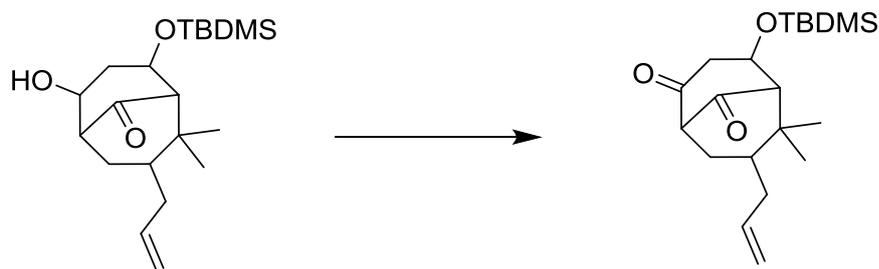
δ = 5,70 (1H, 2x dtd, J = 17,6 Hz, 8,0 Hz, 5,8 Hz, H¹⁴); 5,03 - 4,97 (2H, m, H¹⁵); 4,41 (1H, bs, H²); 4,30 - 4,19 (1H, m, H⁴); 3,40/3,19 (1H/1H, bs/bs, H¹⁰, H¹¹); 2,78 (0,5H, t, J = 5,2 Hz, H⁵); 2,57 (0,5H, t, J = 4,8 Hz, H⁵); 2,49 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 5,6 Hz, H⁸); 2,26 - 2,20 (1H, m, H¹³); 2,18 - 2,14 (1H, m, H³); 2,13 - 2,06 (1H, m, H³); 2,02 (1H, s, H¹); 2,00 - 1,89 (1H, m, H⁷); 1,68 - 1,55 (1H, m, H¹³); 1,38 - 1,30 (1H, m, H⁸); 1,09 (3H, s, H¹²); 1,05 (3H, s, H¹²); 0,98 (3H, s, H¹²); 0,80 (3H, s, H¹²).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 218,2/217,3 (C⁹); 137,5/137,2 (C¹⁴); 116,6/116,1 (C¹⁵); 69,7/69,5 (C⁴); 68,9 (C²); 66,4/65,8 (C¹); 54,5/53,8 (C⁵); 41,4 (C⁶); 40,3 (C⁷); 37,9 (C³); 36,3 (C¹³); 30,0 (C⁸); 26,8/26,4 (C¹²); 22,8 (C¹²).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 239,164171 gemessen [M-H⁺]: 239,16369

7.5.19. 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (413)

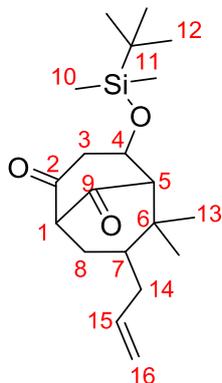


M = 352,59 g/mol

M = 350,57 g/mol

Eine Lösung des Bicyclus **410** (99,8 mg, 0,28 mmol) in DCM_{abs.} (5,0 ml) wird mit DMP (358,1 mg, 0,84 mmol) versetzt und bei RT gerührt. Nach 2 h 10 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Et₂O verdünnt die organische Phase zwei Mal mit einer 1/1-Mischung aus Na₂S₂O₃ und NaHCO₃ (jeweils gesättigte Lösungen) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. 7-Allyl-4-(^tbutyldimethylsilyloxy)-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**413**) kann in quantitativer Ausbeute (98,8 mg, 0,28 mmol) erhalten werden.

NMR-Daten:



syn-Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5,62 (1H, dtdd, J = 17,4 Hz, 9,6 Hz, 8,3 Hz, 5,7 Hz, H¹⁵); 5,07 - 4,98 (2H, m, H¹⁶); 4,35 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 2,8 Hz, H⁴); 3,25 - 3,20 (1H, m, H¹); 3,18 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 4,6 Hz, H³); 2,45 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 4,0 Hz, H³); 2,40 - 2,30 (2H, m, H⁵, H⁸); 1,87 (1H, ddd, J = 14,6 Hz, 10,4 Hz, 4,2 Hz, H⁸); 1,71 - 1,60 (2H, m, H¹⁴); 1,43 - 1,32 (1H, m, H⁷); 1,15 (3H, s, H¹³); 1,11 (3H, s, H¹³); 0,82 (9H, s, H¹²); 0,06 (6H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 208,9 (C⁹); 205,5 (C²); 136,4 (C¹⁵); 117,3 (C¹⁶); 65,3 (C⁴); 64,8 (C⁵); 63,3 (C¹); 45,1 (C³); 41,7 (C⁷); 41,4 (C⁶); 34,2 (C¹⁴); 32,8 (C¹³); 32,7 (C⁸); 25,5 (C¹²); 20,7 (C¹³); 17,8 (C¹¹); -5,0 (C¹⁰).

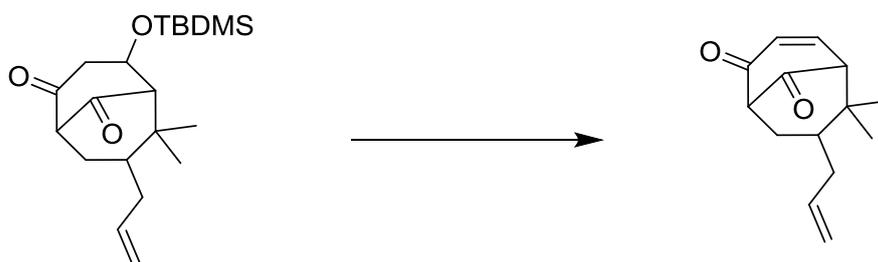
syn-Diastereomer 2:**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 5,62 (1H, dtdd, J = 17,4 Hz, 9,6 Hz, 8,3 Hz, 5,7 Hz, H¹⁵); 5,07 - 4,98 (2H, m, H¹⁶); 4,40 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 2,8 Hz, H⁴); 3,25 - 3,20 (1H, m, H¹); 2,89 (1H, dd, J = 18,0 Hz, 4,8 Hz, H³); 2,65 (1H, dq, J = 17,8 Hz, 1,6 Hz, H³); 2,40 - 2,30 (2H, m, H⁵, H⁸); 2,30 - 2,25 (1H, m, H¹⁴); 2,22 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz, H⁸); 1,75 (1H, m, H⁷); 1,18 (3H, s, H¹³); 0,92 (3H, s, H¹³); 0,82 (9H, s, H¹²); 0,05 (6H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 207,9 (C⁹); 207,8 (C²); 136,4 (C¹⁵); 117,0 (C¹⁶); 66,9 (C⁵); 65,8 (C¹); 65,6 (C⁴); 48,6 (C³); 41,8 (C⁶); 39,9 (C⁷); 36,2 (C⁸); 35,0 (C¹⁴); 26,8 (C¹³); 25,5 (C¹²); 22,5 (C¹³); 17,8 (C¹¹); -4,8 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 351,23500 gemessen [M-H⁺]: 351,23496

7.5.20. 7-Allyl-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (416)

M = 350,57 g/mol

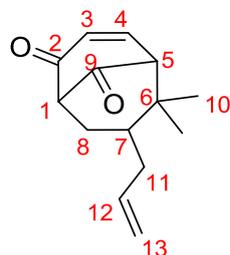
M = 218,30 g/mol

Zu einer Lösung von DMP (271,5 mg, 0,64 mmol) in DCM_{abs.} (1,0 ml) wird bei 0°C erst NEt_{3abs.} (100 μ l, 0,72 mmol) und dann eine Lösung des Diols **411** (96 mg, 0,27 mmol) in DCM_{abs.} (1,0 ml) zugegeben. Nach 2,5 h wird das Eisbad entfernt und die Lösung noch 2 h bei RT gerührt, bevor sie beendet ist. Die Reaktionslösung wird mit Et₂O verdünnt und mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Anschließend wird noch einmal mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Schnellfiltration über Kieselgel (PE/Et₂O 1/2, Rf₄₁₆: 0,44) kann 7-Allyl-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (**416**) als zwei Diastereomere im Verhältnis (1/3; nachfolgend genannt Diastereomer 1 und 2⁵⁰) zusammen mit dem Regioisomer 7-Allyl-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]non-2-en-4,9-dion (**417**) in einer Gesamtaus-

⁵⁰ Diastereomer 1 ist das Diastereomer, das im Unterschuss vorliegt.

beute von 51% (30,0 mg, 0,14 mmol; davon 0,035 mmol **417** und 0,105 mmol **416**)⁵¹ isoliert werden.

NMR-Daten:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), Diastereomer 1:

δ = 7,24 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 10,0 Hz, H⁴); 6,26 (1H, d, J = 10,0 Hz, H³); 5,60 - 5,49 (1H, m, H¹²); 5,01 - 4,90 (2H, m, H¹³); 3,29 - 3,25 (1H, m, H¹); 2,79 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 6,8 Hz, H⁵); 2,27 - 2,20 (1H, m, H¹¹); 2,19 - 2,14 (1H, m, H⁸); 1,66 - 1,60 (3H, m, H⁷, H⁸, H¹¹); 1,09 (3H, s, H¹⁰); 0,95 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 207,8 (C⁹); 199,1 (C²); 148,9 (C⁴); 137,2 (C¹²); 131,0 (C³); 117,2/117,0 (C¹³); 61,4 (C¹); 59,3 (C⁵); 41,7 (C⁶); 37,1 (C⁷); 33,9 (C¹¹); 33,8 (C⁸); 26,9 (C¹⁰); 20,6 (C¹⁰).

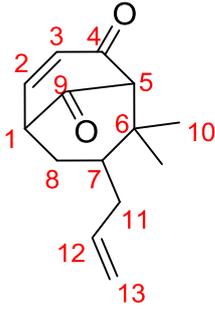
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), Diastereomer 2:

δ = 7,16 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 9,8 Hz, H⁴); 6,46 (1H, d, J = 10,0 Hz, H³); 5,67 - 5,50 (1H, m, H¹²); 5,01 - 4,90 (2H, m, H¹³); 3,29 - 3,25 (1H, m, H¹); 2,87 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 6,8 Hz, H⁵); 2,34 - 2,29 (1H, m, H⁸); 2,32 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 14,4 Hz, H¹¹); 2,27 - 2,20 (1H, m, H⁸); 1,97 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 11,4 Hz, 14,2 Hz, H¹¹); 1,52 (1H, sext, J = 5,0 Hz, H⁷); 1,17 (3H, s, H¹⁰); 1,16 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 206,8 (C⁹); 198,9 (C²); 147,7 (C⁴); 136,3 (C¹²); 132,8 (C³); 117,2/117,0 (C¹³); 63,3 (C¹); 61,6 (C⁵); 42,9 (C⁶); 42,4 (C⁷); 35,4 (C¹¹); 31,1 (C⁸); 30,9 (C¹⁰); 24,5 (C¹⁰).

⁵¹ Verhältnis der Diastereomere und der Regioisomere werden aus den Integrationen des ¹H-Spektrums berechnet.

**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 7,23 (1H, 2x dd, J = 5,2/5,6 Hz, 6,4 Hz, H²); 6,26 (0,5H, d, J = 4,8 Hz, H³); 6,23 (0,5H, d, J = 4,8 Hz, H³); 5,60 - 5,49 (1H, m, H¹²); 5,01 - 4,90 (2H, m, H¹³); 3,27 - 3,22 (1H, m, H¹); 2,85 (1H, d, J = 1,6 Hz, H⁵); 2,18 - 2,12 (1H, m, H¹¹); 2,19 - 2,14 (1H, m, H⁸); 1,67 - 1,58 (3H, m, H⁷, H⁸, H¹¹); 1,15 (3H, s, H¹⁰); 1,14 (3H, s, H¹⁰).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 207,8/207,7 (C⁹); 199,0/198,3 (C⁴); 149,8/148,9 (C²); 137,6/137,1 (C¹²); 132,2/132,3 (C³); 117,2/116,7 (C¹³); 76,2/73,5 (C⁵); 61,4/59,3 (C¹); 45,3/42,9 (C⁶); 45,3/42,3 (C⁷); 36,3/35,2 (C¹¹); 33,2/31,1 (C⁸); 30,9 (C¹⁰); 25,1/24,5 (C¹⁰).

HRMS: berechnet [M-H⁺]: 219,13796 gemessen [M-H⁺]: 219,13785

8. Literaturverzeichnis

- [1] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986.
- [2] J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7631–7666.
- [3] J.-A. Richard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 273–299.
- [4] J.-A. Richard, R. H. Pouwer, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561.
- [5] N. S. Simpkins, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1042–1051.
- [6] S. P. Roche, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068–4093.
- [7] I. P. Singh, J. Sidana, S. B. Bharate, W. J. Foley, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 393–416.
- [8] L. Verotta, *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 389–407.
- [9] J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson, *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 583–600.
- [10] M. Hemshekhar, K. Sunitha, M. S. Santhosh, S. Devaraja, K. Kemparaju, B. S. Vishwanath, S. R. Niranjana, K. S. Girish, *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 325–351.
- [11] A. H. Banskota, Y. Tezuka, S. Kadota, *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 561–571.
- [12] A. Salatino, É. Weinstein Teixeira, G. Negri, D. Message, *Evid. Based Complement. Altern. Med.* **2005**, *2*, 33–38.
- [13] S. Baggett, E. P. Mazzola, E. J. Kennelly, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, *32*, 721–771.
- [14] O. Cuesta-Rubio, A. L. Piccinelli, L. Rastrelli, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, *32*, 671–720.
- [15] I. P. Singh, S. B. Bharate, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 558–591.
- [16] J. Xu, M. H. Lacoske, E. A. Theodorakis, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 956–987.
- [17] S.-B. Wu, C. Long, E. J. Kennelly, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1158–1174.
- [18] J. Heilmann, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 376–389.
- [19] S. Schmitt, E. Feidt, D. Hartmann, V. Huch, J. Jauch, *Synlett* **2014**, *25*, 2025–2029.
- [20] E. L. Ghisalberti, *Bee World* **1979**, *60*, 59–84.
- [21] S. Patel, *J. Diet. Suppl.* **2015**, 1–24.

- [22] L. Beerhues, *Phytochem.* **2006**, *67*, 2201–2207.
- [23] P. Zanolì, *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 203–218.
- [24] U. Simmen, J. Higelin, K. Berger-Büter, W. Schaffner, K. Lundstrom, *Pharmacopsychiatry* **2001**, *34*, 137–142.
- [25] A. I. Gurevich, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, S. A. Popravko, I. D. Ryabova, B. K. Chernov, N. A. Derbentseva, B. E. Aizenman, A. D. Garagulya, *Antibiotiki* **1971**, *16*, 510–512.
- [26] N. S. Bystrov, B. K. Chernov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2791–2794.
- [27] I. Brondz, T. Greibrokk, P. A. Groth, A. J. Aasen, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1299–1300.
- [28] I. Brondz, T. Greibrokk, P. A. Groth, A. J. Aasen, *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37 A*, 263–265.
- [29] A. R. Bilia, S. Gallori, F. F. Vincieri, *Life Sci.* **2002**, *70*, 3077–3096.
- [30] G. A. Burdock, *Food Chem. Toxicol.* **1998**, *36*, 347–363.
- [31] O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Urìbe, J. Cárdenas, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- [32] N. S. Bystrov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, S. A. Popravko, B. K. Chernov, *Bioorg. Khim.* **1978**, *4*, 791–797.
- [33] C. M. A. de Oliveira, A. L. M. Porto, V. Bittrich, A. J. Marsaioli, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1073–1079.
- [34] C. M. A. de Oliveira, A. Porto, V. Bittrich, I. Vencato, A. J. Marsaioli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6427–6430.
- [35] J. Lokvam, J. F. Braddock, P. B. Reichardt, T. P. Clausen, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 29–34.
- [36] Y. Fukuyama, H. Minami, A. Kuwayama, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 853–857.
- [37] Y. Fukuyama, A. Kuwayama, H. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 947–949.
- [38] A. L. Piccinelli, O. Cuesta-Rubio, M. B. Chica, N. Mahmood, B. Pagano, M. Pavone, V. Barone, L. Rastrelli, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8206–8211.
- [39] J.-R. Weng, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, R.-R. Wu, C.-N. Lin, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1796–1799.
- [40] X.-W. Yang, M. M. Li, X. Liu, D. Ferreira, Y. Ding, J. J. Zhang, Y. Liao, H. B. Qin, G. Xu, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 885–895.
- [41] X.-W. Yang, J. Yang, G. Xu, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 108–113.

- [42] J.-R. Weng, C.-N. Lin, L.-T. Tsao, A.-P. Wang, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5520–5527.
- [43] J. H. George, M. D. Hesse, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3532–3535.
- [44] R. B. Grossman, H. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5165–5169.
- [45] C. Y. W. Ang, L. Hu, T. M. Heinze, Y. Cui, J. P. Freeman, K. Kozak, W. Luo, F. F. Liu, A. Mattia, M. DiNovi, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 6156–6164.
- [46] A. R. Bilia, M. C. Bergonzi, F. Morgenni, G. Mazzi, F. F. Vincieri, *Int. J. Pharm.* **2001**, *213*, 199–208.
- [47] P. Maisenbacher, K.-A. Kovar, *Planta Med.* **1992**, *58*, 351–354.
- [48] H. C. J. Orth, C. Rentel, P. C. Schmidt, *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 193–200.
- [49] M. D’Auria, L. Emanuele, R. Racioppi, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 583–586.
- [50] L. Verotta, E. Lovaglio, O. Sterner, G. Appendino, E. Bombardelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1193–1197.
- [51] L. Verotta, E. Lovaglio, O. Sterner, G. Appendino, E. Bombardelli, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7869–7874.
- [52] B. Chrea, J. A. O’Connell, O. Silkstone-Carter, J. O’Brien, J. J. Walsh, *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*, 440–442.
- [53] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–4793.
- [54] C. Kiewert, M.-L. Buchholzer, J. Hartmann, S. S. Chatterjee, J. Klein, *Neurosci. Lett.* **2004**, *364*, 195–198.
- [55] M. Inuma, H. Tosa, T. Tanaka, S. Kanamura, F. Asai, Y. Kobayashi, K. Miyauchi, R. Shimano, *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 311–314.
- [56] Z. Y. Xiao, Q. Mu, W. K. P. Shiu, Y. H. Zeng, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1779–1782.
- [57] R. M. Murata, L. S. B. de Almeida, R. Yatsuda, M. H. dos Santos, T. J. Nagem, P. L. Rosalen, H. Koo, *FEMS Microbiol. Lett.* **2008**, *282*, 174–181.
- [58] B. A. Sparling, Total Synthesis of Hyperforin, Dissertation, Harvard, **2015**.
- [59] C. M. Schempp, K. Pelz, A. Wittmer, E. Schöpf, J. C. Simon, *Lancet* **1999**, *353*, 2129.
- [60] J.-R. Weng, C.-N. Lin, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1958–1963.
- [61] D. Albert, I. Zündorf, T. Dingermann, W. E. Müller, D. Steinhilber, O. Werz,

- Biochem. Pharmacol.* **2002**, *64*, 1767–1775.
- [62] C. Feißt, O. Werz, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 1531–1539.
- [63] T. Mennini, M. Gobbi, *Life Sci.* **2004**, *75*, 1021–1027.
- [64] L. B. Moore, B. Goodwin, S. A. Jones, G. B. Wisely, C. J. Serabjit-Singh, T. M. Willson, J. L. Collins, S. A. Kliewer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 7500–7502.
- [65] Y. Chen, S. S. Ferguson, M. Negishi, J. A. Goldstein, *J. Pharm. Exp. Ther.* **2004**, *308*, 495–501.
- [66] G. Vogel, *Science* **2001**, *291*, 35–37.
- [67] M. Gobbi, F. D. Valle, C. Ciaparelli, L. Diomede, P. Morazzoni, L. Verotta, S. Caccia, L. Cervo, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1999**, *360*, 262–269.
- [68] K. Leuner, V. Kazanski, M. Müller, K. Essin, B. Henke, M. Gollasch, C. Harteneck, W. E. Müller, *FASEB J.* **2007**, *21*, 4101–4111.
- [69] W. L. Marsh, J. A. Davies, *Life Sci.* **2002**, *71*, 2645–2655.
- [70] N. Roz, M. Rehavi, *Life Sci.* **2004**, *75*, 2841–2850.
- [71] A. Singer, M. Wonnemann, W. E. Müller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 1363–1368.
- [72] K. Treiber, A. Singer, B. Henke, W. E. Müller, *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *145*, 75–83.
- [73] <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php>, **2016**.
- [74] M. S. Camargo, A. M. Prieto, F. A. Resende, P. K. Boldrin, C. R. P. Cardoso, M. F. Fernández, J. M. Molina-Molina, N. Olea, W. Vilegas, O. Cuesta-Rubio, et al., *BMC Complement. Altern. Med.* **2013**, *13*, 201–208.
- [75] D. Díaz-Carballo, S. Malak, W. Bardenheuer, M. Freistuehler, H. P. Reusch, *J. Cell. Mol. Med.* **2008**, *12*, 2598–2608.
- [76] F. Holtrup, A. Bauer, K. Fellenberg, R. A. Hilger, M. Wink, J. D. Hoheisel, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1045–1059.
- [77] G. L. Pardo-Andreu, Y. Nuñez-Figuero, V. G. Tudella, O. Cuesta-Rubio, F. P. Rodrigues, C. R. Pestana, S. A. Uyemura, A. M. Leopoldino, L. C. Alberici, C. Curti, *Mitochondrion* **2011**, *11*, 255–263.
- [78] A. Popolo, A. L. Piccinelli, S. Morello, R. Sorrentino, O. Cuesta-Rubio, L. Rastrelli, P. Aldo, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2011**, *89*, 50–57.
- [79] N. S. Simpkins, F. Holtrup, V. Rodeschini, J. D. Taylor, R. Wolf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6144–6147.

- [80] R. J. Wolf, R. A. Hilger, J. D. Hoheisel, J. Werner, F. Holtrup, *PLoS One* **2013**, *8*, 1–9.
- [81] H. Westekemper, M. Freistuehler, N. Bornfeld, K.-P. Steuhl, M. Scheulen, R. A. Hilger, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2013**, *251*, 279–284.
- [82] F. H. Z. Reis, G. L. Pardo-Andreu, Y. Nuñez-Figueroa, O. Cuesta-Rubio, J. Marín-Prida, S. A. Uyemura, C. Curti, L. C. Alberici, *Chem.-Biol. Interact.* **2014**, *212*, 20–29.
- [83] A. Koeberle, H. Northoff, O. Werz, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *77*, 1513–1521.
- [84] H. Tosa, M. Iinuma, T. Tanaka, H. Nozaki, S. Ikeda, K. Tsutsui, K. Tsutsui, M. Yamada, S. Fujimori, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 418–420.
- [85] D. Díaz-Carballo, S. Gustmann, A. H. Acikelli, W. Bardenheuer, H. Buehler, H. Jastrow, S. Ergun, D. Strumberg, *Phytomedicine* **2012**, *19*, 1298–1306.
- [86] K. R. Gustafson, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, R. W. Fuller, T. C. McKee, J. H. Cardellina II., J. B. McMahon, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10093–10102.
- [87] R. W. Fuller, J. W. Blunt, J. L. Boswell, J. H. Cardellina II., M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 130–132.
- [88] J. J. Magadula, *J. Pharm. Sci. Innov.* **2012**, *1*, 31–33.
- [89] L. Monzote, O. Cuesta-Rubio, A. Matheussen, T. Van Assche, L. Maes, P. Cos, *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 458–462.
- [90] L. Verotta, G. Appendino, E. Bombardelli, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1544–1548.
- [91] L. S. B. Almeida, R. M. Murata, R. Yatsuda, M. H. dos Santos, T. J. Nagem, S. M. Alencar, H. Koo, P. L. Rosalen, *Phytomedicine* **2008**, *15*, 886–891.
- [92] X.-W. Yang, M.-M. Li, X. Liu, D. Ferreira, Y. Ding, J.-J. Zhang, Y. Liao, H.-B. Qin, G. Xu, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 885–895.
- [93] Y. Lu, S. Cai, J. Nie, Y. Li, G. Shi, J. Hao, W. Fu, H. Tan, S. Chen, B. Li, et al., *Biochem. Pharmacol.* **2016**, *100*, 61–72.
- [94] J.-S. Zhang, Y.-H. Zou, Y.-Q. Guo, Z.-Z. Li, G.-H. Tang, S. Yin, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53469–53476.
- [95] I. M. Hernández, M. C. Fernandez, O. Cuesta-Rubio, A. L. Piccinelli, L. Rastrelli, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 931–934.
- [96] O. Cuesta-Rubio, B. A. Frontana-Urbe, T. Ramírez-Apan, J. Cárdenas, *Z. Naturforsch.* **2002**, *57c*, 372–378.
- [97] O. Cuesta-Rubio, A. L. Piccinelli, M. C. Fernandez, I. M. Hernández, A. Rosado, L. Rastrelli, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7502–7509.

- [98] G. L. Pardo-Andreu, F. H. Z. Reis, F. M. Dalalio, Y. Nuñez-Figueroa, O. Cuesta-Rubio, S. A. Uyemura, C. Curti, L. C. Alberici, *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *228*, 28–34.
- [99] M. S. Camargo, M. T. Oliveira, M. M. Santoni, F. A. Resende, A. P. Oliveira-Höhne, L. G. Espanha, C. H. Nogueira, O. Cuesta-Rubio, W. Vilegas, E. A. Varanda, *Phytomedicine* **2014**, *22*, 153–157.
- [100] M. G. da Cunha, P. L. Rosalen, M. Franchin, S. M. de Alencar, M. Ikegaki, T. Ransom, J. A. Beutler, *Planta Med.* **2016**, *82*, 190–194.
- [101] M. G. da Cunha, M. Franchin, L. F. de Paula-Eduardo, I. A. Freires, J. A. Beutler, S. M. de Alencar, M. Ikegaki, C. P. M. Tabchoury, T. M. Cunha, P. L. Rosalen, *J. Funct. Foods* **2016**, *26*, 27–35.
- [102] W. Eisenreich, F. Rohdich, A. Bacher, *Trends Plant Sci.* **2001**, *6*, 78–84.
- [103] M. Gaid, P. Haas, T. Beuerle, S. Scholl, L. Beerhues, *J. Biotechnol.* **2016**, *222*, 47–55.
- [104] T. Gräwert, M. Groll, F. Rohdich, A. Bacher, W. Eisenreich, *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, *68*, 3797–3814.
- [105] W. N. Hunter, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 21573–21577.
- [106] K. Karppinen, A. Hohtola, *J. Plant Physiol.* **2008**, *165*, 1079–1086.
- [107] P. Klingauf, T. Beuerle, A. Mellenthin, S. A. M. El-Moghazy, Z. Boubakir, L. Beerhues, *Phytochem.* **2005**, *66*, 139–145.
- [108] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [109] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106.
- [110] V. Rodeschini, N. M. Ahmad, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5283–5285.
- [111] P. Nuhant, M. David, T. Pouplin, B. Delpech, C. Marazano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287–289.
- [112] M. R. Garnsey, D. Lim, J. M. Yost, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5234–5237.
- [113] M. R. Garnsey, J. A. Matous, J. J. Kwiek, D. M. Coltart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2406–2409.
- [114] M. R. Garnsey, M. M. Uteuliyev, D. M. Coltart, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3183–3185.
- [115] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4803–4815.
- [116] N. S. Simpkins, J. D. Taylor, M. D. Weller, C. J. Hayes, *Synlett* **2010**, 639–

- 643.
- [117] C. Tsukano, D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8840–8844.
- [118] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [119] N. Biber, K. Möws, B. Plietker, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 938–942.
- [120] F. Horeischi, C. Guttroff, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2259–2261.
- [121] C. Socolsky, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3053–3061.
- [122] Q. Zhang, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1796–1799.
- [123] J. H. Boyce, J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7832–7837.
- [124] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, S. Kim, J. Kessabi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 807–810.
- [125] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, H. X. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4724–4725.
- [126] E. A. Couladouros, M. Dakanali, K. D. Demadis, V. P. Vidali, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4430–4433.
- [127] J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682–12683.
- [128] N. A. McGrath, J. R. Binner, G. Markopoulos, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 209–211.
- [129] S. B. Raikar, P. Nuhant, B. Delpech, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1358–1369.
- [130] Q. Zhang, B. Mitasev, J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212–14215.
- [131] J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13642–13644.
- [132] H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621–3624.
- [133] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4619–4621.
- [134] Y. Shimizu, A. Kuramochi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4173–4177.
- [135] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 689–692.
- [136] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1417–1420.
- [137] T. Pouplin, B. Tolon, P. Nuhant, B. Delpech, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117–5125.
- [138] J.-A. Richard, D. Y.-K. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *6*, 484–487.

- [139] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6569–6584.
- [140] H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859–862.
- [141] F. Horeischi, N. Biber, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4026–4030.
- [142] C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9753–9756.
- [143] K.-H. Schönwälder, P. Kollat, J. J. Stezowski, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3280–3296.
- [144] S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943–1946.
- [145] G. Mehta, T. Dhanbal, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5302–5305.
- [146] V. Rodeschini, N. S. Simpkins, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4265–4267.
- [147] B. Tolon, B. Delpéch, C. Marazano, *Arkivoc* **2009**, 252–264.
- [148] M. Abe, A. Saito, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1298–1302.
- [149] M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4873–4877.
- [150] M. Uwamori, M. Nakada, *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 955–959.
- [151] M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6347–6351.
- [152] M. Uwamori, M. Nakada, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 141–145.
- [153] Y. Uetake, M. Uwamori, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1735–1745.
- [154] M. Uwamori, A. Saito, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5098–5107.
- [155] M. Uwamori, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2022–2025.
- [156] G. A. Kraus, E. Dneprovskaia, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8975–8978.
- [157] K. C. Nicolaou, G. E. A. Carenzi, V. Jeso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3895–3899.
- [158] G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 286–288.
- [159] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1815–1821.
- [160] R. Takagi, T. Nerio, Y. Miwa, S. Matsumura, K. Ohkata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7401–7405.
- [161] R. Takagi, Y. Inoue, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9320–9325.
- [162] G. A. Kraus, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 659–661.
- [163] D. G. J. Young, D. Zeng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3134–3137.

- [164] C. Zhang, X.-H. Hu, Y.-H. Wang, Z. Zheng, J. Xu, X.-P. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9585–9588.
- [165] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1113–1116.
- [166] R. M. A. Lavigne, M. Riou, M. Girardin, L. Morency, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5921–5923.
- [167] F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238.
- [168] B. Sow, G. Bellavance, F. Barabé, L. Barriault, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1007–1013.
- [169] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704.
- [170] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 644–647.
- [171] B. A. Sparling, J. K. Tucker, D. C. Moebius, M. D. Shair, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3398–3401.
- [172] C. P. Ting, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10516–10519.
- [173] C. Ting, T. Maimone, *Synlett* **2016**, *27*, 1443–1449.
- [174] U. von der Brüggen, R. Lammers, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2920–2925.
- [175] S. Schmitt, Arbeiten Zur Totalsynthese von Nemoroson, **2012**.
- [176] G. V. Kryshnal, G. M. Zhdankina, N. V. Ignat'ev, M. Schulte, S. G. Zlotin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 173–178.
- [177] Y.-G. Wang, R. Takeyama, Y. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320–3323.
- [178] J. C. R. Brioché, T. A. Barker, D. J. Whatrup, M. D. Barker, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4832–4835.
- [179] S. V. Ley, B. Lygo, H. M. Organ, A. Wonnacott, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3825–3836.
- [180] H. C. Brown, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2112–2113.
- [181] E. Feidt, Arbeiten Zur Totalsynthese von Hyperforin, Diplomarbeit, Saarbrücken, **2012**.
- [182] H. C. Brown, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2738–2740.
- [183] H. C. Brown, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5285–5287.
- [184] A. Pelter, M. G. Hutchings, K. Smith, *Chem. Commun.* **1970**, 1529–1530.
- [185] A. Pelter, M. G. Hutchings, K. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, 186–187.

- [186] H. C. Brown, B. A. Carlson, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2422–2424.
- [187] H. C. Brown, T. Imai, T. P. Perumal, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4032–4036.
- [188] B. A. Carlson, H. C. Brown, *Org. Synth.* **1978**, *58*, 24–29.
- [189] D. J. Pasto, J. Hickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5608–5615.
- [190] D. J. Pasto, R. S. Snyder, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2777–2784.
- [191] D. J. Pasto, C. C. Cumbo, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4343–4350.
- [192] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 249–259.
- [193] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 4. Auflage, **2006**.
- [194] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 448–464.
- [195] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Process for stereoselectively preparing optically active compounds*, US Patent **1989**, Nr. 4,812,476.
- [196] C. Wern, Hydroborations for the Synthesis of Model Compounds of Hyperforin, Bachelorarbeit, Saarbrücken, **2013**.
- [197] H. Mansilla, D. Regás, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2195–2201.
- [198] T. Onuki, H. Naora, A. Nakamura, *Method for Manufacture of 7-(2,5-Dioxocyclopentyl)heptanoic Acid Derivative*, **1987**, US4658055 A.
- [199] C. S. Subramaniam, T. V. John, Z. Wang, R. J. Kucera Jr., *Process for the Production of Secondary Alkoxy-1-Alkenes*, US Patent **2000**, EP 1 022 266 A1.
- [200] N. B. Lorette, W. L. Howard, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 521–525.
- [201] H. R. Allcock, D. T. Welna, D. A. Stone, *Macromolecules* **2005**, *38*, 10406–10412.
- [202] D. Simoni, R. Rondanin, P. Marchetti, C. Rullo, R. Baruchello, G. Grisolia, G. Barbato, R. Giovannini, C. Marchioro, A. M. Capelli, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5423–5427.
- [203] D. M. Hodgson, I. D. Cameron, M. Christlieb, R. Green, G. P. Lee, L. A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2161–2174.
- [204] A. Blencowe, G. Qiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5717–5725.
- [205] H. Meier, W. Mayer, H. Kolshorn, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 685–689.
- [206] N. M. Garrido, M. Blanco, I. F. Cascón, D. Díez, V. M. Vicente, F. Sanz, J. G. Urones, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2895–2900.

- [207] P. G. Clark, E. N. Guidry, W. Y. Chan, W. E. Steinmetz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3405–3412.
- [208] H. C. Brown, R. L. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2915–2927.
- [209] P. E. Peterson, S. Marshall, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1903–1907.
- [210] H. C. Brown, R. M. Gallivan, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2906–2915.
- [211] A. D. Woolhouse, G. J. Gainsford, D. R. Crump, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 873–880.
- [212] S. K. Dewan, U. Varma, S. D. Malik, *J. Chem. Res.* **1995**, 21.
- [213] T. Lebl, M. M. Lorion, A. M. Jones, D. Philp, N. J. Westwood, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9694–9702.
- [214] I. J. Borowitz, G. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4157–4160.
- [215] J. W. Lewis, A. A. Pearce, *J. Chem. Soc.* **1969**, (B), 863–867.
- [216] Eva Feidt, Arbeiten Zur Totalsynthese von Hyperforin, Dissertation, Saarbrücken **2017**.
- [217] J. A. Peters, *Synthesis (Stuttg.)* **1979**, 321–336.
- [218] W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1545–1550.
- [219] H. C. Kretschmar, *Intramolecular Cyclization of Cis-4-Cyclooctene-1-Carboxylic Acid Chloride to Form Bicyclo[3.3.1]nonyl Compounds*, US Patent **1970**, Nr. 597,226.
- [220] A. Heumann, W. Kraus, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 405–411.
- [221] A. J. Blake, G. M. P. Giblin, D. T. Kirk, N. S. Simpkins, C. Wilson, *Chem. Commun.* **2001**, 2668–2669.
- [222] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, C. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1924–1934.
- [223] A. Korotvička, S. Hybelbauerová, M. Kotora, *Synlett* **2009**, 2445–2448.
- [224] V. R. Ravu, G. Y. C. Leung, C. S. Lim, S. Y. Ng, R. J. Sum, D. Y.-K. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 463–468.
- [225] A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, G. Moad, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1632–1641.
- [226] A. P. Krapcho, *Synthesis (Stuttg.)* **1982**, 805–822.
- [227] A. P. Krapcho, *Synthesis (Stuttg.)* **1982**, 893–915.
- [228] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857.
- [229] C. A. McDowell, S. Sifniades, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4606–4607.

- [230] J. J. Havel, K. H. Chan, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2439–2441.
- [231] L. Latxague, C. Gardrat, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1627–1637.
- [232] B. Movassagh, S. Shokri, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6923–6925.
- [233] B. Capon, B. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5144–5147.
- [234] D. Beruben, I. Marek, J. F. Normant, N. Platzner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2488–2501.
- [235] D. J. Vugts, L. Veum, K. Al-Mafraji, R. Lemmens, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, U. Hanefeld, R. V. A. Orru, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1672–1677.
- [236] E. Airiau, T. Spangenberg, N. Girard, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2010**, 12, 528–531.
- [237] M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5653–5660.
- [238] M. T. Crimmins, S. J. Kirincich, A. J. Wells, A. L. Choy, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3675–3679.
- [239] M. T. Crimmins, P. J. McDougall, K. A. Emmitte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4033–4036.
- [240] I. Paterson, G. J. Florence, A. C. Heimann, A. C. Mackay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1130–1133.
- [241] A. P. Krapcho, B. P. Mundy, *Tetrahedron* **1970**, 26, 5437–5446.
- [242] A. P. Krapcho, C. Engelbert, *Org. React.*, Hoboken, **2013**, 8, 4-490.
- [243] J. P. Kutney, W. J. Cretney, P. Le Quesne, B. McKague, E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1712–1726.
- [244] K. F. Bernady, J. F. Poletto, J. Nocera, P. Mirando, R. E. Schaub, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4702–4715.
- [245] V. Wascholowski, K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6155–6165.
- [246] G. Scheid, W. Kuit, E. Ruijter, R. V. A. Orru, E. Henke, U. Bornscheuer, L. A. Wessjohann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1063–1074.
- [247] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279–282.
- [248] R. J. Giguere, *MRS Proc.* **1992**, 269, 387–396.
- [249] F. A. Bassyouni, S. M. Abu-Bakr, M. A. Rehim, *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 283–322.
- [250] J. P. Tierney, Pelle Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1. Auflage **2005**.

- [251] H. Rajak, D. K. Jain, P. K. Dewangan, V. Patel, N. Agrawal, *J. Pharm. Sci.* **2013**, *3*, 14–20.
- [252] M. P. Pollastri, W. G. Devine, *Microwave Synthesis*, in *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons, 1. Auflage, **2012**.
- [253] P. P. Mehta, P. Mane, *Int. J. Pharm. Technol.* **2015**, *7*, 3210–3225.
- [254] R. Luque, A. M. Balu, D. J. Macquarrie, *Microwaves in Organic Synthesis*, **2012**.
- [255] M. B. Gawande, S. N. Shelke, R. Zboril, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338–1348.
- [256] L. Provencher, H. Wynn, J. B. Jones, A. R. Krawczyk, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2025–2040.
- [257] K. Rakus, S. P. Verevkin, M. Keller, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1483–1493.
- [258] M. T. Reetz, D. Röhrig, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **1989**, *28*, 1706–1709.
- [259] Y. Ozoe, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 411–418.
- [260] X.-L. Ju, Y. Ozoe, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 971–982.
- [261] S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Chem. Comm.* **1998**, 2253–2254.
- [262] S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7129–7144.
- [263] A. M. Bernard, P. P. Piras, P. Torriggia, *Synthesis (Stuttg.)* **1990**, 527–529.
- [264] A. Jellal, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4487–4490.
- [265] M. Santelli, D. El-Abed, A. Jellal, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1199–1206.
- [266] A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675.
- [267] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298.
- [268] E. C. Horning, M. G. Horning, M. S. Fish, M. W. Rutenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 773–775.
- [269] A. Hosomi, M. Endo, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1976**, 941–942.
- [270] G. Majetich, A. M. Casares, D. Chapman, M. Behnke, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1909–1912.
- [271] G. Majetich, A. M. Casares, D. Chapman, M. Behnke, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1745–1753.
- [272] S. Steurer, J. Podlech, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 899–916.
- [273] C. Hofmann, A. Baro, S. Laschat, *Synlett* **2008**, 1618–1622.

- [274] H. M. R. Hoffmann, K. Haase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 83–84.
- [275] H. M. R. Hoffmann, K. Haase, *Synthesis (Stuttg.)* **1981**, 715–719.
- [276] M. E. Jung, S.-J. Min, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10834–10835.
- [277] P. Schnurrenberger, M. F. Züger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1197–1201.
- [278] Y. Wei, R. Bakthavatchalam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1535–1538.
- [279] Y. Wei, R. Bakthavatchalam, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2373–2390.
- [280] K. K. Heng, J. Simpson, R. A. J. Smith, W. T. Robinson, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2932–2934.
- [281] M. Kitamura, K. Nakano, T. Miki, M. Okada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8939–8950.
- [282] R. T. Williamson, B. L. Marquez, A. C. Barrios Sosa, F. E. Koehn, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 379–385.
- [283] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257–285.
- [284] T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1063–1066.
- [285] I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Commun.* **2008**, 6408–6410.
- [286] M. Newcomb, N. Miranda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6515–6520.
- [287] C. Mordant, S. Reymond, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715–9723.
- [288] K. Matsui, B.-Z. Zheng, S. Kusaka, M. Kuroda, K. Yoshimoto, H. Yamada, O. Yonemitsu, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3615–3624.
- [289] G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525–528.
- [290] J. J. Duffield, G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 472–479.
- [291] T. Anderl, L. Nicolas, J. Münkemer, A. Baro, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Jansen, G. Höfle, R. E. Taylor, S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 942–945.
- [292] C. Beeson, N. Pham, G. Shipps Jr., T. A. Dix, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6803–6812.
- [293] www.sigmaaldrich.com, “Iodomethane,” **2016**.
- [294] www.sigmaaldrich.com, “Dimethyl sulfate,” **2016**.
- [295] N. R. Auer, B. U. Manzke, D. E. Schulz-Bull, *J. Chromatogr. A* **2006**, *1131*, 24–36.
- [296] I. G. Zenkevich, *J. Anal. Chem.* **2010**, *65*, 267–275.

- [297] Y. Guindon, J. Rancourt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554–6565.
- [298] G. Stork, P. C. Tang, M. Casey, B. Goodman, M. Toyota, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255–16262.
- [299] M. V. DeBenedetto, M. E. Green, S. Wan, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 835–838.
- [300] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325.
- [301] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427.
- [302] H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1833–1836.
- [303] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- [304] S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388.
- [305] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [306] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041.
- [307] D. Bourgeois, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643–644*, 247–252.
- [308] S. Schiltz, C. Ma, L. Ricard, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5438–5443.
- [309] M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077.
- [310] M. A. Patane, N. A. Petasis, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821.
- [311] A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299.
- [312] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [313] K. J. Ivin, *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *133*, 1–16.
- [314] S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108–2109.
- [315] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746–8749.
- [316] T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310–7318.
- [317] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36*, 2036–2056.
- [318] S. D. Edwards, T. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267–4270.
- [319] F.-D. Boyer, I. Hanna, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094–4096.
- [320] I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651–2654.
- [321] A. Michaut, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740–5750.

- [322] D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 3123–3129.
- [323] Y. Blériot, A. Giroult, J.-M. Mallet, E. Rodriguez, P. Vogel, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 2553–2565.
- [324] S. P. Nolan, H. Clavier, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305–3316.
- [325] J. Prunet, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634–3647.
- [326] M. Tori, R. Mizutani, *Molecules* **2010**, *15*, 4242–4260.
- [327] P. Formentín, N. Gimeno, J. H. G. Steinke, R. Vilar, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8235–8238.
- [328] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
- [329] E. Vedrenne, H. Dupont, S. Oualef, L. Elkaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2005**, 670–672.
- [330] M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224–232.
- [331] M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith, Jr., G. R. Schulz, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978–10980.
- [332] R. Keese, M. Meyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2055–2064.
- [333] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- [334] L. Mitchell, J. A. Parkinson, J. M. Percy, K. Singh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2389–2395.
- [335] C. A. Urbina-Blanco, M. Skibiński, D. O'Hagan, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7201–7203.
- [336] H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786–6801.
- [337] W. M. D. Brayant, D. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1014–1017.
- [338] H. Inoue, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5864–5867.
- [339] D. Ma, H. Sun, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6009–6016.
- [340] M. Shiraishi, Y. Aramaki, M. Seto, H. Imoto, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, M. Okamoto, H. Sawada, O. Nishimura, M. Baba, et al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2049–2063.
- [341] B. B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1965–1968.
- [342] V. Theodorou, K. Skobridis, A. G. Tzakos, V. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230–8233.
- [343] A. Krief, A. Kremer, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4772–4819.

- [344] S. Moon, L. Duchin, J. V. Cooney, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3917–3920.
- [345] T. Hasegawa, H. Yamamoto, *Synlett* **1998**, 882–884.
- [346] S. Saito, K. Hatanaka, T. Kano, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3378–3381.
- [347] T. Hasegawa, H. Yamamoto, *Synlett* **1999**, 84–86.
- [348] R. Häner, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1655–1665.
- [349] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 918–920.
- [350] M. Torihata, T. Nakahata, S. Kuwahara, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2557–2559.
- [351] H. Liu, D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2006**, 8, 423–425.
- [352] L. Kürti, B. Czakó, *STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS*, Elsevier Academic Press, 1. Auflage, **2005**.
- [353] R. Ashforth, J.-R. Desmurs, *Ind. Chem. Libr.* **1996**, 8, 3–14.
- [354] E. Berliner, *Org. React.* **1949**, 5, 229–289.
- [355] N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, 17, 327–392.
- [356] J.-R. Desmurs, M. Labrouillere, J. Dubac, A. Laporterie, H. Gaspard, F. Metz, *Ind. Chem. Libr.* **1996**, 8, 15–28.
- [357] P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 229–281.
- [358] P. H. Gore, *Chem. Ind.* **1974**, 727–731.
- [359] I. Hasumoto, K. Takatoshi, F. D. Badea, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *Res. Chem. Intermed.* **1996**, 22, 855–869.
- [360] I. V. Kozhevnikov, *Appl. Cat. A* **2003**, 256, 3–18.
- [361] S. B. Mahato, *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, 77, 175–191.
- [362] P. Metivier, *Friedel-Crafts Acylation*, Wiley-VCH, New York, 1. Auflage, **2001**, 161–172.
- [363] G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions 4*, Interscience Publishers New York, **1965**, 1911 pp.
- [364] G. A. Olah, *Interscience Monographes on Organic Chemistry: Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1973**, 581 pp.
- [365] D. E. Pearson, C. A. Buehler, *Synthesis (Stuttg.)* **1972**, 533–542.
- [366] M. Spagnol, L. Gilbert, D. Alby, *Ind. Chem. Libr.* **1996**.
- [367] G. G. Yakobson, G. G. Furin, *Synthesis (Stuttg.)* **1980**, 345–364.
- [368] J. K. Groves, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, 1, 73–97.

- [369] I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 664–667.
- [370] G. L. Buchanan, A. McKillop, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1965**, 833–843.
- [371] G. L. Buchanan, G. A. R. Young, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1973**, 732–733.
- [372] W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1717–1721.
- [373] M. Becker, Arbeiten Zur Synthese von Modellverbindungen für polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucinole, wissenschaftliche Arbeit für Lehramt, Saarbrücken, **2014**.
- [374] W. Kraus, W. Rothenwöhrer, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1007–1012.
- [375] S. Moon, T. F. Kolesar, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 995–998.
- [376] B. B. Snider, A. C. Jackson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5393–5395.
- [377] W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3842–3846.
- [378] P. A. Krasutsky, I. V. Kolomitsyn, E. M. Botov, R. M. Carlson, I. G. Semenova, A. A. Fokin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8687–8691.
- [379] P. Beak, K. R. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3848–3856.
- [380] W. D. Emmons, K. S. McCallum, A. F. Ferris, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6047–6048.
- [381] R. J. Ferrier, J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1435–1437.
- [382] A. D. Gray, T. P. Smyth, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7113–7117.
- [383] T. Moriguchi, T. Endo, T. Takata, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3523–3528.
- [384] E. E. Royals, C. M. Hendry, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 1147–1154.
- [385] J. M. Tedder, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 787–827.
- [386] J. M. Tedder, A. L. Henne, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3628–3630.
- [387] S. Montiel-Smith, S. Meza-Reyes, O. Viñas-Bravo, M. A. Fernández-Herrera, R. Martínez-Pascual, J. Sandoval-Ramírez, A. Fuente, M. Reyes, J. A. Ruiz, *Arkivoc* **2005**, (vi), 127–135.
- [388] M. Boeykens, N. de Kimpe, K. A. Tehrani, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6973–6985.
- [389] T. K. M. Shing, X. Y. Zhu, Y. Y. Yeung, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489–5500.
- [390] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082–1087.
- [391] H. Xue, J. Yang, P. Gopal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5696–5699.
- [392] M. A. Dombroski, B. B. Snider, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1417–1426.
- [393] M. D. Keränen, K. Kot, C. Hollmann, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.*

- 2004**, 2, 3379–3384.
- [394] Y. Kita, J. Futamura, Y. Ohba, Y. Sawama, J. K. Ganesh, H. Fujioka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5917–5924.
- [395] G. H. Posner, T. P. Kogan, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 1481–1482.
- [396] M. T. Reetz, J. Westermann, S.-H. Kyung, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1050–1057.
- [397] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 237–239.
- [398] S. Frey, *Arbeiten Zur Totalsynthese von Nemorson*, Vertiefungsarbeit Saarbrücken, **2014**.
- [399] N. Asao, S. Lee, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4265–4266.
- [400] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943–3949.
- [401] M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis (Stuttg.)* **1971**, 303–305.
- [402] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487–1489.
- [403] H. Burghart-Stoll, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3978–4017.
- [404] A. M. C. H. van den Nieuwendijk, N. M. A. J. Kriek, J. Brussee, J. H. van Boom, A. van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3683–3691.
- [405] K. Lorber, P. Schieberle, A. Buettner, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 1025–1031.
- [406] S. Fielder, D. D. Rowan, *J. Label. Compds. Radiopharm.* **1995**, 36, 465–470.
- [407] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043.
- [408] A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1085–1093.
- [409] D. A. Evans, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 128, 10506–10507.
- [410] N. Galy, D. Moraleda, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5238–5240.
- [411] N. Galy, D. Moraleda, M. Santelli, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1448–1455.
- [412] A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4763–4792.
- [413] T. Matsushita, H. Ashida, T. Kimachi, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **2002**, 814–815.
- [414] J. Méndez-Andino, L. A. Paquette, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 303–311.
- [415] C. Papa, C. Tomasini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1569–1576.

- [416] J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3209–3212.
- [417] J. R. Scheerer, J. F. Lawrence, G. C. Wang, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968–8969.
- [418] B. Schmidt, J. Hermanns, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1363–1396.
- [419] C. Schultz-Fademrecht, P. H. Deshmukh, K. Malagu, P. A. Procopiou, A. G. M. Barrett, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7515–7524.
- [420] V. Singh, P. K. Sahu, B. C. Sahu, S. M. Mobin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6092–6104.
- [421] S. D. Tilley, M. B. Francis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1080–1081.
- [422] S. Thies, Herstellung Biosynthetischer Intermediate Und Derivate Des Antibiotischen Naturstoffs GE81112 UND Intramolekulare Palladium-Katalysierte Allylische Alkylierung von Amidinolen, Dissertation, Saarbrücken, **2012**.
- [423] S. J. Dolman, E. S. Sattely, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991–6997.
- [424] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434–5447.
- [425] J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325–1327.
- [426] C. Schnabel, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2555–2558.
- [427] X. Franck, E. Langlois, F. Outurquin, *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, 719–724.
- [428] J. Patel, G. Clavé, P.-Y. Renard, X. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4224–4227.
- [429] J. Weihrather, Totalsynthese von Anti-HIV-Aktiven Mniopetalen Und Strukturellen Analoga, Dissertation, Saarbrücken, **2013**.
- [430] J. A. L. Miles, L. Mitchell, J. M. Percy, K. Singh, E. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1575–1587.
- [431] G. A. Griffith, J. M. Percy, S. Pintat, C. A. Smith, N. Spencer, E. Uneyama, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2701–2712.
- [432] D. L. J. Clive, H. Cheng, *Chem. Commun.* **2001**, 605–606.
- [433] D. B. Bankar, M. Koketsu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2742–2745.
- [434] D. R. Garud, D. D. Garud, M. Koketsu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2591–2598.
- [435] M. Luparia, L. Legnani, A. Porta, G. Zanoni, L. Toma, G. Vidari, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7100–7110.
- [436] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T.

- V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.
- [437] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Spektrum, 3. Auflage, **2015**, 788-798.
- [438] H. Miyaoka, Y. Isaji, H. Mitome, Y. Yamada, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 61–75.
- [439] P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.
- [440] M. Shibuya, T. Sato, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 1739–1741.
- [441] C. Lucey, S. A. Kelly, J. Mann, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 301–306.
- [442] S. S. Goh, G. Chaubet, B. Gockel, M.-C. A. Cordonnier, H. Baars, A. W. Phillips, E. A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12618–12621.
- [443] M. Bretz, M. Beyer, B. Cramer, H.-U. Humpf, *Mol. Nutr. Food Res.* **2006**, *50*, 251–260.
- [444] H. Toledo, E. Pisarevsky, A. Abramovich, A. M. Szpilman, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4367–4369.
- [445] G. Deng, B. Xu, C. Liu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5818–5821.
- [446] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8908–8921.
- [447] D. R. Kelly, S. M. Roberts, R. F. Newton, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 295–299.
- [448] Z. P. Tan, L. Wang, J. B. Wang, *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 753–756.
- [449] S. Bhatt, S. K. Nayak, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8395–8399.
- [450] D. González-Calderón, L. J. Benítez-Puebla, C. A. González-González, S. Assad-Hernández, A. Fuentes-Benítez, E. Cuevas-Yáñez, D. Corona-Becerril, C. González-Romero, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5130–5132.
- [451] G. A. Olah, B. G. B. Gupta, A. P. Fung, *Synthesis (Stuttg.)* **1980**, 897–898.
- [452] A. DattaGupta, R. Singh, V. K. Singh, *Synlett* **1996**, 69–71.
- [453] T. J. Barton, C. R. Tully, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3649–3653.
- [454] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798.
- [455] H. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515–5518.
- [456] R. K. Boeckman Jr., A. Arvanitis, M. E. Voss, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2737–2739.
- [457] R. K. Boeckman Jr., J. P. Bershas, J. Clardy, B. Solheim, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3630–3633.
- [458] T. K. Das, P. C. Dutta, G. Kartha, J. M. Bernassau, *J. Chem. Soc. Perkin*

- Trans. 1* **1977**, 1287–1295.
- [459] D. Díez, M. Parra, S. G. San Feliciano, I. S. Marcos, N. M. Garrido, P. Basabe, A. Jiménez, H. B. Broughton, J. G. Urones, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1829–1839.
- [460] J. Martin, W. Parker, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1964**, 289–295.
- [461] G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128–5129.
- [462] G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5129–5130.
- [463] M. Botta, S. Castelli, A. Gambacorta, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2913–2918.
- [464] A. Covarrubias-Zúñiga, F. Cantú, L. A. Maldonado, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2918–2921.
- [465] J. Sedgeworth, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2677–2687.
- [466] M. Yoshida, K. Mitsuhashi, T. Kimura, K. Takeuchi, E. Fukuyo, K. Yanagi, *Chem. Lett.* **1992**, 1771–1774.
- [467] D. R. Bhowmik, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7431–7433.
- [468] Y. Xuan, Z. Chen, M. Yan, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10471–10473.
- [469] Y. Ye, X. W. Yang, G. Xu, *Tetrahedron* **2016**, 72, 3057–3062.
- [470] S. Aziz, H. Rehman, M. A. Ch, K. S. Ghani, K. A. Yasin, H. Hussain, K. Krohn, *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 58–61.
- [471] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.
- [472] G. Eck, M. Julia, B. Pfeiffer, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4725–4726.
- [473] M. Fétizon, I. Hanna, R. Zeghdoudi, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1–9.
- [474] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Kiaeezadeh, J. Toofan, *Tetrahedron* **1986**, 42, 719–725.
- [475] P. Imming, G. Seitz, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2183–2185.
- [476] Y. Inouye, T. Kojima, J. Owada, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4369–4375.
- [477] X. Liu, L. Hu, X. Liu, J. Jia, L. Jiang, J. Lin, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7603–7611.
- [478] J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Venkatakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5419–5424.
- [479] C. Provent, P. Chautemps, J.-L. Pierre, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1907–

- 1912.
- [480] H. Sahin, M. Nieger, C. F. Nising, S. Bräse, *Synlett* **2009**, 3187–3191.
- [481] L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, I. Schuberth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1191–1200.
- [482] J. P. Cooksey, R. Ford, P. J. Kocieński, B. Pelotier, J.-M. Pons, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6462–6467.
- [483] R. Doi, M. Shibuya, T. Murayama, Y. Yamamoto, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 401–413.
- [484] J. J. Loman, V. A. Pistritto, C. B. Kelly, N. E. Leadbeater, *Synlett* **2016**, 2372–2377.
- [485] J. Muzart, *Synthesis (Stuttg.)* **1993**, 11–27.
- [486] H.-J. Liu, I.-S. Han, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 759–764.
- [487] G. M. P. Giblin, D. T. Kirk, L. Mitchell, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1673–1675.
- [488] J. M. Coulter, J. W. Lewis, P. P. Lynch, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4489–4900.
- [489] M. S. Schechter, N. Green, F. B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3165–3173.