

**Arbeiten zur Totalsynthese von  
polycyclischen, polyprenylierten  
Acylphloroglucinen  
am Beispiel von Hyperforin**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

**Dipl.-Chem. Eva Feidt**

Saarbrücken, 2017

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

Tag des Kolloquiums:	23. Juni 2017
Dekan:	Prof. Dr. G. Kickelbick
Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Jauch Prof. Dr. A. Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr. M. Springborg
Akademischer Mitarbeiter:	Dr. B. Morgenstern

Den Wissenschaftlern geht es wie den Chaoten.

Es ist alles da, man muss es nur suchen.

-Franz Kern-



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Jauch für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen, seine Hilfe bei Problemen und sein reges Interesse an den Fortschritten dieser Arbeit. Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Speicher für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Weiterer Dank gilt Herrn J. Zapp für die Aufnahme von NMR-Spektren, Herrn V. Huch für die Analyse von Kristallstrukturen, sowie Herrn T. Dier für die schnelle und unkomplizierte Messung von MS-Spektren.

Ich möchte mich auch bei GradUS für die etwas mehr als einjährige Förderung meiner Arbeit durch ein Promotionsstipendium bedanken.

Mein Dank geht auch an meine Laborkollegen Steffi, Marcus, Maël, David, Joachim, Tobias, Julian und Sebastian für das sehr gute Arbeitsklima und die stete Hilfe und Diskussionsbereitschaft bei Problemen. Besonders bedanken möchte ich mich dabei bei S. Schmitt, die nicht nur fachlich, sondern auch privat immer ein offenes Ohr und so manchen guten Rat für mich hatte. Danke auch für die vielen schönen Stunden „chalkhaltiger“ Zerstreuung, bei der wir zusammen so manche schwierige Route gemeistert haben.

Ich möchte auch meinen Freunden und langjährigen Kommilitonen I. Omlor und L. Becker für die schöne Zeit während des gesamten Studiums und auch danach danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund für den Rückhalt, den er mir gibt und das Aushalten meiner Launen während der gesamten Zeit und insbesondere während der Entstehung dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern, für ihre unermüdliche Unterstützung während des gesamten Studiums danken. Ihr Beistand hat es mir ermöglicht diesen Weg zu gehen.



## **Abstract**

Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs), e. g. hyperforin, are a very interesting class of natural products whose antiseptic, antidepressant and antibiotic properties have been known for centuries. In recent years the interest in these biological active plant-ingredients has increased, because of their beneficial properties for medicinal technology and pharmaceutical applications.

This PhD-thesis describes the development of a novel strategy for the synthesis of the bicyclic framework of PPAPs. As key step serves a transannular acylation of cyclooctene derivatives, which was successfully applied to the preparation of several model compounds for PPAPs. The developed method shows high flexibility. With only a few variations numerous different PPAPs can be build that way.

Furthermore, there were lots of scientific findings about the chemistry of 8-ring compounds, that will be useful for further investigations in this area.

## **Zusammenfassung**

Polycyclische, polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs), wie z.B. Hyperforin, stellen eine interessante Klasse von Naturstoffen dar, die bereits seit Jahrhunderten für ihre antiseptischen, antidepressiven und antibiotischen Eigenschaften bekannt sind. Aufgrund dieser, für pharmazeutische Anwendungen nützlichen Eigenschaften steigerte sich das Interesse an diesen biologisch aktiven Pflanzeninhaltsstoffen in den letzten Jahren.

Diese Dissertation beschreibt die Entwicklung einer neuartigen Synthesestrategie, die zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts von PPAPs führt. Als Schlüsselschritt diente hierzu eine transannulare Acylierung von Cycloocten-Derivaten, die zur Herstellung mehrerer Modellverbindungen für PPAPs genutzt wurde. Die entwickelte Methode zeichnet sich dabei durch große Flexibilität aus, da durch geringfügige Variationen eine Vielzahl an unterschiedlichen PPAPs aufgebaut werden können.

Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Arbeit viele Erkenntnisse zur Chemie von 8-gliedrigen Carbocyclen gewonnen, die für zukünftige Untersuchungen auf diesem Gebiet nützlich sein werden.



# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs).....	1
1.1.1 Strukturelle Einteilung von PPAPs .....	1
1.1.2 Pharmakologische Eigenschaften von PPAPs.....	2
1.2 Bisherige Synthesestrategien für PPAPs .....	4
1.2.1 Knüpfung der C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -Bindung .....	5
1.2.2 Knüpfung der C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> - Bindung .....	8
1.2.3 Knüpfung der C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -Bindung .....	9
1.2.4 Knüpfung der C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -Bindung .....	11
1.2.5 Knüpfung der C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -Bindung .....	12
1.2.6 Knüpfung der C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> - und C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -Bindung.....	15
1.2.7 Knüpfung der C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> - und C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -Bindung.....	16
1.2.8 Knüpfung der C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> - und C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -Bindung.....	19
1.2.9 Bisherige Totalsynthesen von PPAPs.....	20
1.3 Hyperforin (6) – ein bekanntes PPAP.....	23
1.3.1 Vorkommen und Struktur .....	23
1.3.2 Eigenschaften und Wirkung .....	24
1.3.3 Biosynthese.....	25
2. Zielsetzung.....	27
3. Ergebnisse und Diskussion – Strategie I .....	29
3.1 Stand der eigenen Forschung – Rückblick.....	29
3.2 Untersuchungen zur Eliminierung von β-substituierten Organoboranen.....	
– Literatur.....	30
3.2.1 Einflussfaktoren.....	30
3.2.2 Fazit für die eigene Synthese.....	35
3.3 Systematische Untersuchungen zur Hydroborierung von Enolethern .....	
aus Cyclooctanon (98).....	36
3.3.1 Synthese der Enolether.....	36
3.3.2 Hydroborierung der Enolether.....	43

3.4	Hydroborierung offenkettiger Enolether <sup>[123]</sup> .....	46
4.	Zusammenfassung und Ausblick .....	48
5.	Strategie II .....	51
5.1	Voruntersuchungen zur radikalischen Cyclisierung .....	51
5.1.1	radikalische Cyclisierung von Cyclooct-4-encarbonsäure (169).....	51
5.1.2	radikalische Cyclisierung ausgehend von Säure 171 .....	52
5.2	Voruntersuchungen zur transannularen Acylierung .....	53
5.2.1	Reproduktion der Ergebnisse von Kretschmar und Kraus <sup>[161]</sup> .....	53
5.2.2	Verbesserung der Methode <sup>[161]</sup> .....	54
5.3	Vergleich der Voruntersuchungen.....	55
5.4	Retrosynthese von Modellverbindung 180.....	56
5.5	Synthesepfad für Modellverbindung 180.....	56
6.	Ergebnisse und Diskussion – Strategie II.....	58
6.1	Synthese der ersten Modellverbindung 180.....	58
6.1.1	Wohl-Ziegler-Bromierung von 1,5-COD (184).....	58
6.1.2	Hydroxylierung der Bromcyclooctadiene 185 und 191 .....	59
6.1.3	Oxidation der Allylalkohole 186 und 192 .....	59
6.1.4	Michael-Addition zur Einführung der 1. Seitenkette .....	61
6.1.5	Regeneration der Doppelbindung.....	69
6.1.6	zweite Michael-Addition .....	76
6.1.7	Reduktion der Keto-Gruppe und Schützung des sekundären Alkohols .....	77
6.1.8	Untersuchungen zur Verseifung der Esterfunktion.....	78
6.1.9	Reduktion der Ester-Gruppe in 189.....	80
6.1.10	Oxidation zur $\beta$ -Methoxysäure 171.....	81
6.1.11	Cyclisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid.....	83
6.1.12	Hydrolyse des TFA-Esters 181 und Oxidation .....	83
6.2	Synthese der zweiten Modellverbindung 273 .....	88
6.2.1	zweite Michael-Addition .....	88
6.2.2	Reduktion von $\beta$ -Ketoester 251 und Schützung des sekundären Alkohols 266 .....	94
6.2.3	Reduktion von Ester 267 und zweistufige Oxidation zur .....	

β-Methoxysäure 247 .....	96
6.2.4 TFAA-Cyclisierung von Säure 247 und Hydrolyse des TFA-Esters 246 .....	98
6.2.5 Oxidation zu 1,3-Diketon 273.....	100
6.3 Übertragung der entwickelten Synthesestrategie auf den Naturstoff 6 ..	101
6.3.1 Epoxidierung von Cyclooctatetraen (275) .....	103
6.3.2 Epoxidöffnung und Umlagerung zum α,β-ungesättigten Keton 277	103
6.3.3 erste Michael-Addition.....	114
6.3.4 Regeneration der Doppelbindung .....	116
6.3.5 zweite Michael-Addition .....	123
6.4 Zwischenfazit .....	124
7. Strategie III.....	126
7.1 Neue Retrosynthese .....	126
7.2 Syntheseplan .....	127
8. Ergebnisse und Diskussion – Strategie III .....	129
8.1 Epoxidierung von 1,5-COD (184) .....	129
8.2 Epoxidöffnung zu Allylalkohol 192 .....	129
8.3 Oxidation von Allylalkohol 192.....	131
8.4 Alkylierung in α-Position zur Carbonylgruppe.....	132
8.5 Addition an die Carbonylgruppe .....	140
8.6 oxidative 1,3-Umlagerung zu Enon 326.....	142
8.7 Untersuchungen zur Michael-Addition an Enon 326 .....	149
8.8 versuchte Synthese von Bicyclus 330 .....	155
8.9 Modelluntersuchungen an Silylenolether 316.....	156
8.10 Untersuchung der Cyclisierungsbedingungen .....	162
8.11 Zwischenfazit - Cyclisierungen .....	167
8.12 Spaltung von Silylenolether 368 und Addition von TMS-Ethylcyano- formiat (389) als Elektrophil .....	169
8.13 Reduktion von β-Ketoester 385 .....	179
8.14 Spaltung der TMS-Ethylgruppe .....	180
8.15 Cyclisierung von β-Hydroxysäure 394 und basische Hydrolyse .....	
zum bicyclischen 1,3-Diol 395 .....	182

9. Zusammenfassung und Ausblick – Strategie III .....	185
10. Experimenteller Teil.....	193
10.1 Allgemeines.....	193
10.2 Synthesen –Strategie I.....	195
10.2.1 Herstellung von Enolethern .....	195
10.2.2 Hydroborierungen.....	203
10.3 Voruntersuchungen.....	206
10.3.1 Radikalische Cyclisierung <sup>[157]</sup> .....	206
10.4 Synthesen – Strategie II.....	208
10.4.1 Synthesen zur Herstellung der 1. Modellverbindung.....	208
10.4.2 Synthesen zur Herstellung der 2. Modellverbindung.....	228
10.4.3 Synthesen zur Herstellung des Naturstoffes .....	245
10.5 Synthesen – Strategie III.....	269
10.5.1 Synthesen zur Herstellung des Naturstoffes .....	269
11. Literaturverzeichnis .....	303
12. Anhang .....	321
12.1 Röntgenstrukturanalysen .....	321
12.1.1 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (171) .....	321
12.1.2 8,8-Dimethylcycloocta-2,4-dien-carbonsäure (226).....	328
12.1.3 6-Chloro-5-hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylcyclooctan-carbon-..... säure (231) .....	332
12.1.4 Ethyl-3-formyl-9a-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,8,9,9a-octahydro-3aH- cyclopenta[8]annulen-3a-carboxylat (252) .....	337

## Abkürzungsverzeichnis

(S)-BINOL.....	(S)-(-)-1,1-Bi(2-naphthol)
1,2-DCE.....	1,2-Dichlorethan
1,2-DME.....	1,2-Dimethoxyethan
1,5-COD.....	1,5-Cyclooctadien
9-BBN.....	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AIBN.....	Azobis(isobutyronitril)
Bn.....	Benzyl
BnOH.....	Benzylalkohol
BPAPs.....	bicyclische polyprenylierte Acylphloroglucine
COT.....	Cyclooctatetraen
DABCO.....	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBPO.....	Dibenzoylperoxid
DC.....	Dünnschichtchromatographie
DCM.....	Dichlormethan
de.....	Diastereomerenüberschuss
DFT.....	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H.....	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC.....	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA.....	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP.....	4-Dimethylaminopyridin
DMAPP.....	Dimethylallyldiphosphat
DME.....	1,2-Dimethoxyethan
DMF.....	Dimethylformamid
DMPU.....	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO.....	Dimethylsulfoxid
EDCI.....	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
eq.....	Äquivalente
GPP.....	Geranyldiphosphat
HMDS.....	Hexamethyldisilazan
HMPA.....	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IBS.....	2-Iodoxybenzolsulfonsäure
IBX.....	2-Iodoxybenzoesäure
LAH.....	Lithiumaluminiumhydrid
LDA.....	Lithiumdiisopropylamid
LTMP.....	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid
mCPBA.....	meta-Chlorperbenzoesäure
MFC.....	Mass Flow Controller
MRSA.....	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>

## Abkürzungsverzeichnis

---

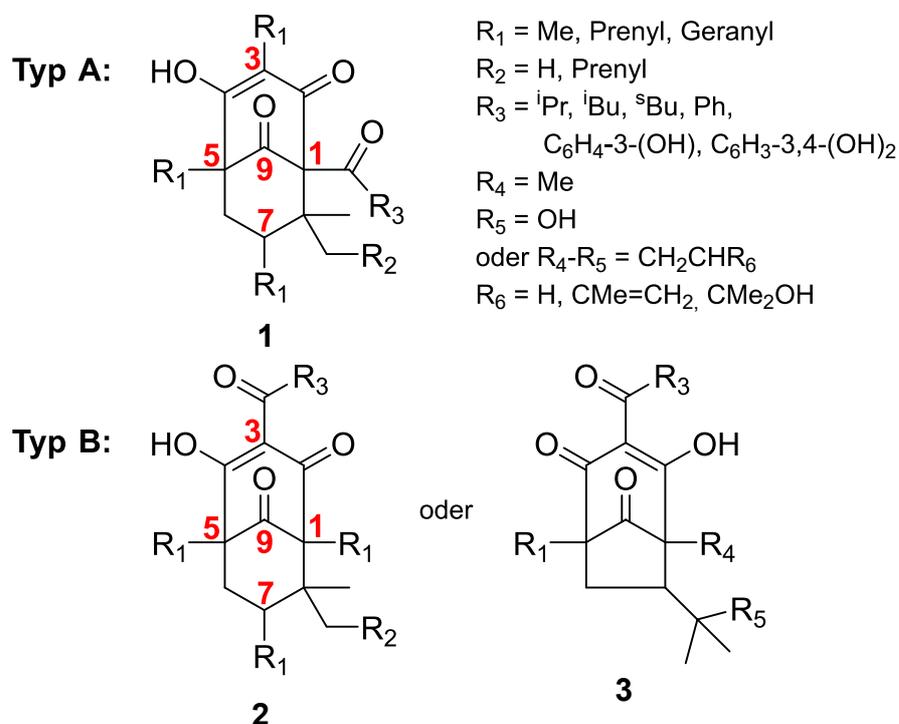
MTBE	Methyl-tert-Butylether
NBS	N-Bromsuccinimid
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PKS	Polyketidsynthase
PPAPs	polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine
pTsOH	para-Toluolsulfonsäure
RCM	Ringschlussmetathese
SAR	Struktur-Wirkbeziehung
SET-Oxidation	single electron transfer - Oxidation
SIRT1	Sirtuin-1
SIRT2	Sirtuin-2
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl

# 1. Einleitung

## 1.1 Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs)

### 1.1.1 Strukturelle Einteilung von PPAPs

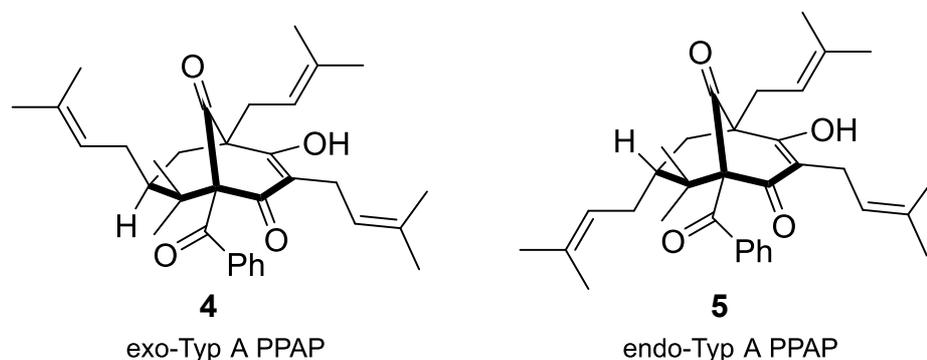
Die Klasse der polycyclischen, polyprenylierten Acylphloroglucine besteht aus über 200 natürlich vorkommenden Vertretern, die aus der Pflanzenfamilie der Clusiaceae (auch Guttiferae) isoliert wurden. Etwa die Hälfte davon entstammt aus Pflanzen der Gattung *Hypericum*. Die einzelnen Vertreter dieser Klasse von Naturstoffen weisen dabei ein Bicyclo[3.3.1]nonan-2,4,9-trion- oder Bicyclo[3.2.1]octan-2,4,8-trion-Gerüst als charakteristisches Strukturelement auf und werden daher auch als bicyclische, polyprenylierte Acylphloroglucine (BPAPs) bezeichnet. Diese können in zwei Klassen unterteilt werden, die sich nur in der Position der Acylgruppe voneinander unterscheiden (vgl. Abb. 1.1).<sup>[1]</sup>



**Abb. 1.1** Unterteilung der BPAPs in zwei Klassen

Mehrere Jahre lang beschrieb die Literatur mit Typ C noch eine weitere Unterklasse für BPAPs, die insgesamt vier Vertreter beinhaltete. Die Existenz dieser Unterklasse wurde jedoch in einer kürzlich veröffentlichten Publikation widerlegt. Die Arbeitsgruppe um G. Xu konnte anhand von NMR-Spektren und quantenmechanischen Rechnungen (DFT) beweisen, dass die als Typ C zugeordneten Verbindungen falsch charakterisiert wurden und es sich eigentlich um Typ A-BPAPs handelt. Bei der ursprünglich veröffentlichten Zuordnung wurde die Position der Brückenkopfs substituenten an C<sub>1</sub> und C<sub>5</sub> vertauscht.<sup>[2]</sup>

Entsprechend der Konfiguration an C<sub>7</sub> kann noch eine weitere Unterteilung dieser bicyclischen Verbindungen in endo- und exo-PPAPs vorgenommen werden. Die Zuordnung bezieht sich dabei auf die relative Orientierung der Alkylgruppe an C<sub>7</sub> zu den Brückenkopfsubstituenten an C<sub>1</sub> bzw. C<sub>5</sub>.<sup>[3]</sup> Diese Klassifizierung ist in der nachfolgenden Abbildung am Beispiel von Nemoroson (**4**) und 7-epi-Nemoroson (**5**) dargestellt.



**Abb. 1.2** Unterteilung in endo- und exo-PPAPs am Beispiel von Nemoroson (**4**) und 7-epi-Nemoroson (**5**)

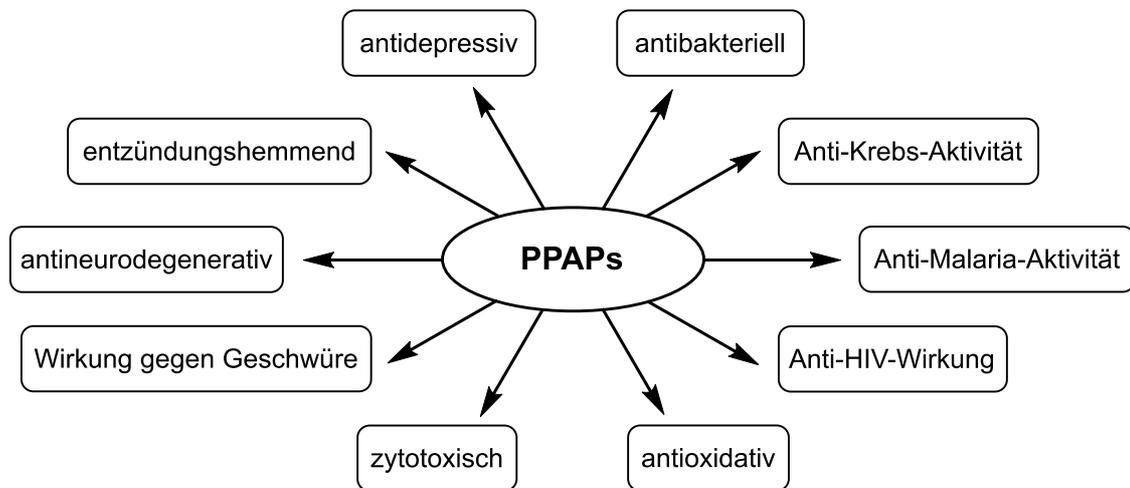
Neben den bicyclischen PPAPs existieren noch etwa 70 adamantan-artige PPAPs, sowie einige Vertreter, die weder der einen noch der anderen Gruppe zugeordnet werden können.<sup>[4]</sup> Allen Klassen gemeinsam ist ein hoch oxygeniertes und dicht substituiertes Phloroglucinol-Grundgerüst mit Prenyl-, Homoprenyl- oder Geranylseitenketten.<sup>[1]</sup> Die 1,3-Dicarbonyleinheit der Phloroglucinolstruktur liegt dabei als  $\beta$ -Hydroxyenon, in Form von sich ineinander umlagernden Tautomeren vor. Dieses Tautomerengemisch erschwert eine Charakterisierung dieser komplexen Substanzen per NMR und führte so in der Vergangenheit zu falschen Zuordnungen.<sup>[2],[5]</sup>

### 1.1.2 Pharmakologische Eigenschaften von PPAPs

Trotz ihrer sehr ähnlichen Strukturen, weisen PPAPs ein breites Spektrum an pharmakologischen Eigenschaften auf (vgl. Abb. 1.3 und Abb. 1.4).<sup>[6],[7]</sup>

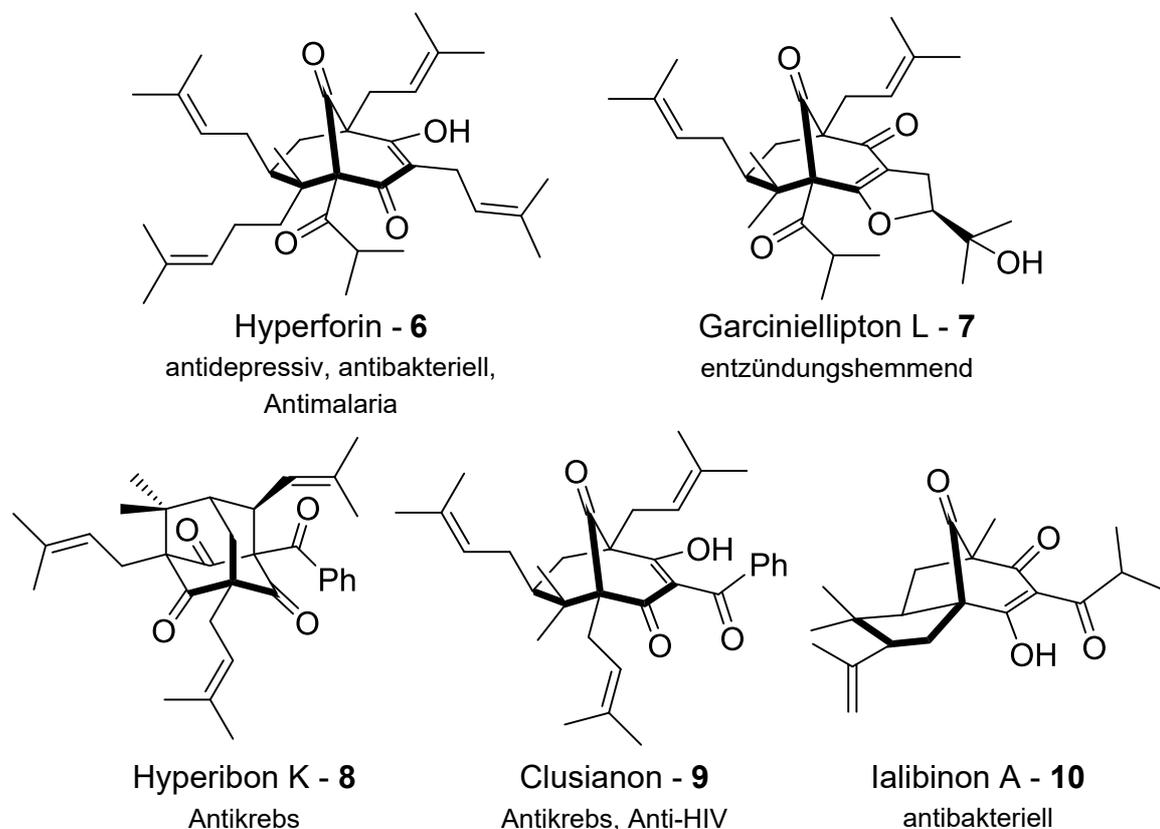
Obwohl ihre systematische Erforschung erst in den letzten Jahrzehnten begann, finden Pflanzen aus der Familie der Guttiferae bereits seit Jahrhunderten Anwendung in der traditionellen Volksmedizin. Johanniskraut beispielsweise, dessen Hauptinhaltsstoff Hyperforin (**6**) darstellt, wurde schon im antiken Griechenland zur Behandlung von Verbrennungen, psychischen Erkrankungen und Nervenschmerzen verwendet.<sup>[8],[9]</sup> Auch Propolis, ein aus Bienenwaben gewonnener Extrakt, war bereits zu Zeiten von Aristoteles für seine anti-septischen Wirkung bekannt. Verantwortlich hierfür ist das PPAP Nemoroson (**4**),

welches in den, von Bienen zum Bau und zur Ausbesserung ihrer Waben verwendeten, Pflanzenharzen der Clusia-Spezies vorkommt.<sup>[1]</sup>



**Abb. 1.3** pharmakologische Eigenschaften von PPAPs im Überblick

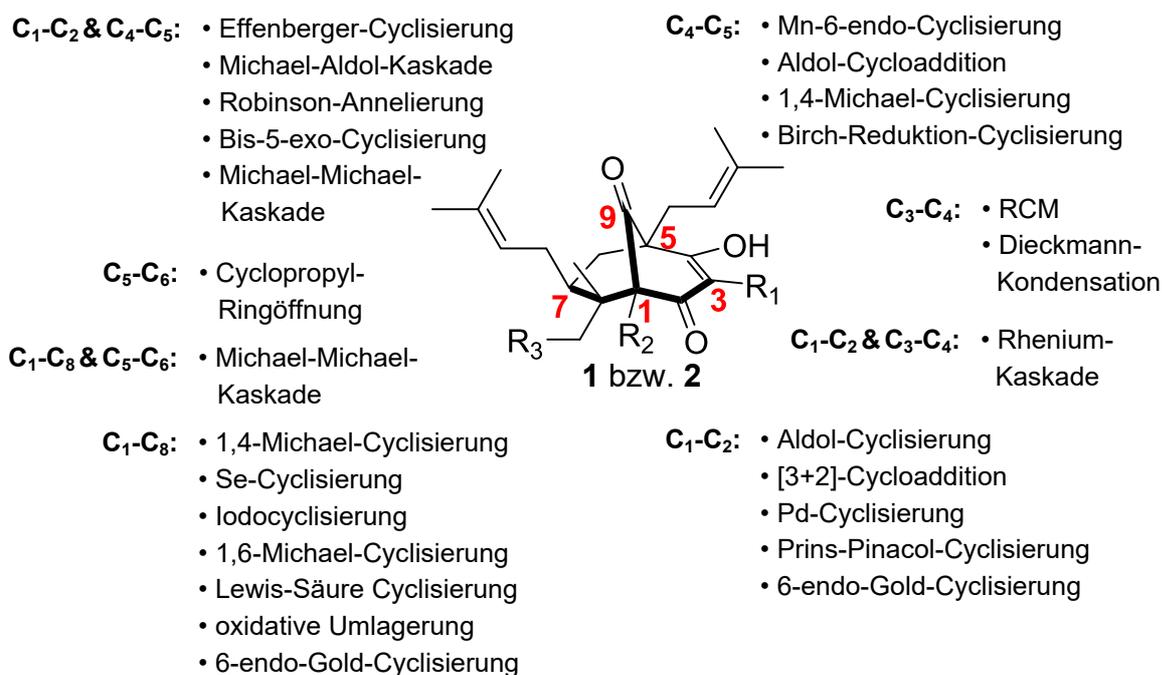
Aufgrund ihrer Vielzahl an pharmakologischen Eigenschaften stellen PPAPs interessante Naturstoffe dar, die als Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Medikamente dienen können. Ein großes Potential wird dabei insbesondere für die Behandlung degenerativer Erkrankungen wie Alzheimer gesehen.<sup>[6]</sup>



**Abb. 1.4** pharmakologische Eigenschaften einiger ausgewählter PPAPs

## 1.2 Bisherige Synthesestrategien für PPAPs

Trotz der vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften von PPAPs kam das Interesse an Synthesen von Vertretern dieser Klasse von Naturstoffen erst in den letzten 20 Jahren auf.<sup>[1],[7],[10]</sup> Die erste Publikation, die sich am Beispiel einer Modellverbindung für das Typ A-PPAP Garsubellin A, mit dem Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts beschäftigte, wurde im Jahr 1999 von Nicolaou et al. veröffentlicht.<sup>[11]</sup> In den darauf folgenden Jahren wurde eine Vielzahl von Synthesen weiterer Modellverbindungen und Totalsynthesen publiziert. Die Anzahl an unterschiedlichen Herangehensweisen ist dabei so vielfältig, wie die Eigenschaften dieser Naturstoffe. Gemeinsam ist ihnen allen, dass sie von unterschiedlich substituierten Cyclohexanon-Derivaten ausgehen und durch Knüpfung von einer oder zwei C-C-Bindungen ein Bicyclo[3.3.1]nonanon-Gerüst erzeugen. Eine grobe Einteilung der bisher publizierten Syntheseansätze zum Aufbau der bicyclischen Grundstruktur von PPAPs kann entsprechend der dabei geknüpften C-C-Bindungen erfolgen (vgl. Abb. 1.5).<sup>[10]</sup>



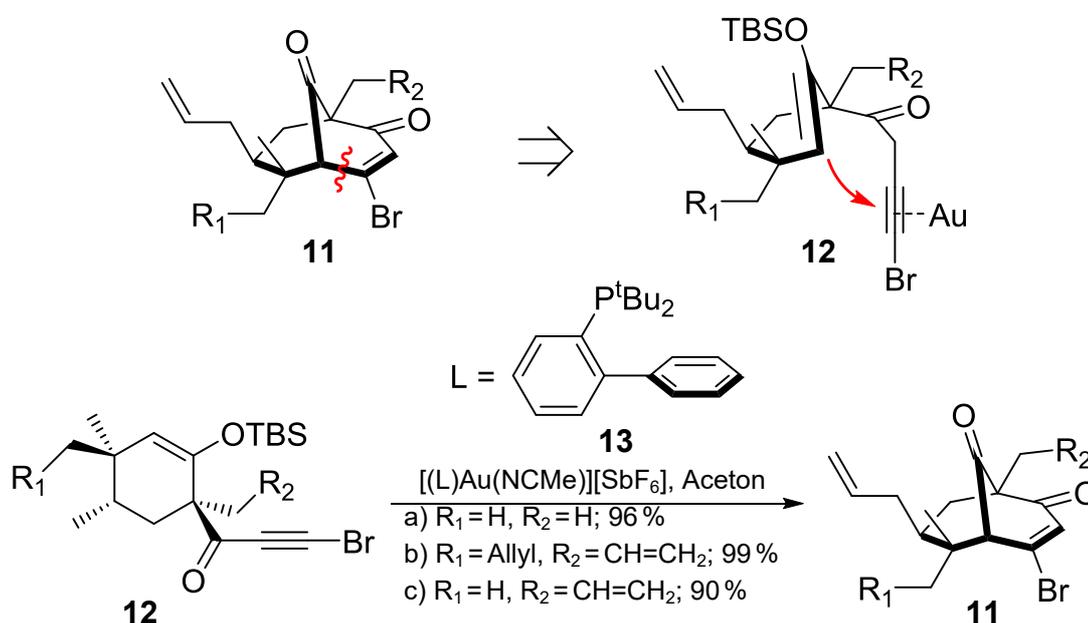
**Abb. 1.5** bisherige Ansätze zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts von PPAPs nach Bindungsknüpfung<sup>[10]</sup>

Die dargestellten Methoden, die zum Aufbau des PPAP-Gerüsts führten, werden nachfolgend, an jeweils einem Beispiel kurz erläutert.

## 1.2.1 Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Bindung

### a. Gold-katalysierte Cyclisierung

Eine bisher nur von Barriault et al. verwendete Methode zum Aufbau von Bicyclo[m.n.1]alkenon-Gerüsten stellt die Gold(I)-katalysierte 6-endo-Cyclisierung dar. Bei dieser Reaktion wird die Affinität von Phosphino-Gold(I)-Salzen zu Dreifachbindungen ausgenutzt, um ausgehend von cyclischen Silylenolethern mit Alkinseitenketten, bicyclische, überbrückte Ketone aufzubauen (vgl. Abb. 1.6). Barriault et al. nutzten diese Methode bereits erfolgreich für die Totalsynthese der PPAPs Hyperforin (**6**) und Papuaforin A-C, sowie für eine formale Synthese von Nemoroson (**4**).<sup>[12],[13]</sup>



**Abb. 1.6** Gold(I)-katalysierte Carbocyclisierung nach Barriault et al.<sup>[13]</sup>

### b. Aldol-Cyclisierung

Die Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Bindung mittels Aldol-Reaktion wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen verwendet. Mehta et al. beispielsweise nutzten diese Knüpfungsmethode zur Herstellung von Modellverbindungen für Garsubellin A, Hyperforin (**6**) und Guttiferon A (vgl. Abb. 1.7).<sup>[14–17]</sup> Marazano et al. wendeten diese Reaktion 2007 zum Aufbau einer Modellverbindung für das Typ-B PPAP Clusianon (**9**).<sup>[18]</sup>

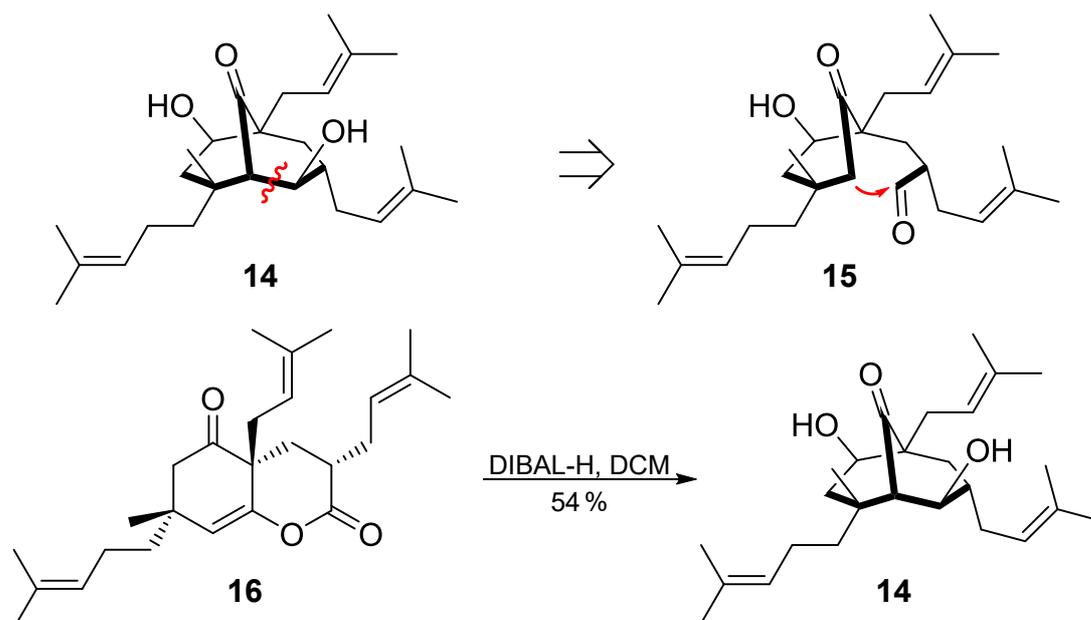


Abb. 1.7 Aldol-Cyclisierung nach Mehta et al.<sup>[15]</sup>

### c. Allen-Nitriloxid-[3+2]-Cycloaddition

Eine weitere Möglichkeit zur Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Bindung wurde 2002 von Young et al. veröffentlicht. Zum Aufbau des bicyclischen Gerüsts **17** führten sie eine intramolekulare [3+2]-Cycloaddition zwischen einem Allen und einem in situ generierten Nitriloxid durch (vgl. Abb. 1.8). Durch anschließende Umsetzung von **17** mit Raney-Nickel in Methanol, konnte der Isoxazolinring quantitativ in das Isobutyrylderivat **20** überführt werden. Mit diesem zentralen Syntheseschritt gelang es Young et al. eine Modellverbindung für Garsubellin A bzw. Hyperevolutin A herzustellen.<sup>[19]</sup>

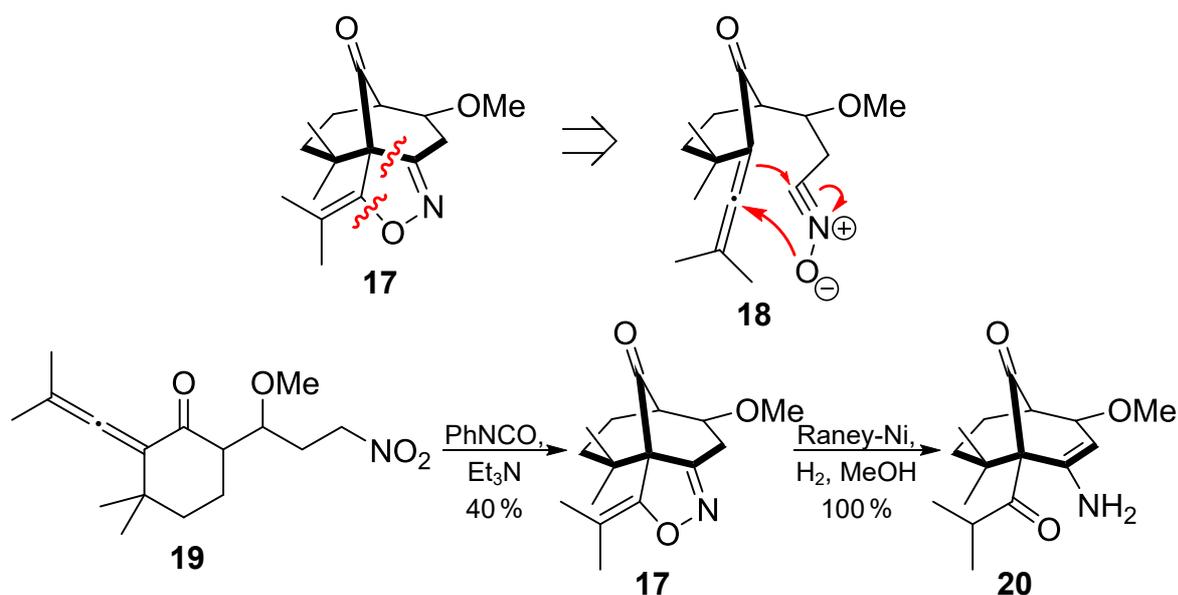


Abb. 1.8 Allen-Nitriloxid-Cyclisierung nach Young et al.<sup>[19]</sup>

#### d. Pd-katalysierte Cyclisierung

Bevor Mehta et al. die C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Bindung durch eine Aldol-Reaktion (vgl. 1.2.1 b) aufbauten, nutzten sie zu diesem Zweck eine Pd(II)-katalysierte Kreuzkupplung. Hierbei stellten sie zunächst, ausgehend von **22** einem Silylenolether her. Aus diesem wurde anschließend, durch Umsetzung mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, ein Oxa-π-Allyl-Pd-Komplex erzeugt, der durch Insertion in eine endständige Doppelbindung und anschließende β-Hydrid-Eliminierung zum Aufbau von Bicyclus **21** führte (vgl. Abb. 1.9).<sup>[20]</sup>

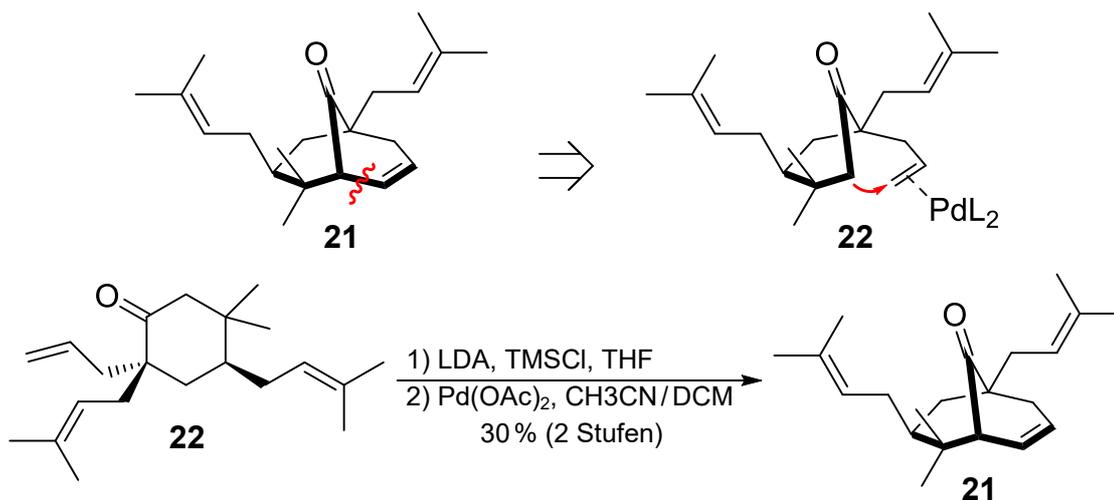


Abb. 1.9 Pd-katalysierte Cyclisierung nach Mehta et al.<sup>[20]</sup>

#### e. Prins-Pinacol-Kupplung

Bei ihren ersten Versuchen, Bicyclo[m.n.1]alkanone mit unterschiedlichen Ringgrößen aufzubauen, untersuchten Barriault et al. eine Tandem-Reaktion aus Prins-Cyclisierung und Pinacol-Umlagerung. Dabei setzten sie cyclische Ketale, die eine exocyclische Doppelbindung aufwiesen, mit verschiedenen Lewis-Säuren um, wodurch sie substituierte Bicyclen erhielten. Die besten Ergebnisse resultierten bei der Verwendung von SnCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure. Für die Herstellung von **23**, einer Modellverbindung für Garsubellin A, erhielten Barriault et al. so eine Ausbeute von 53% (vgl. Abb. 1.10 & Abb. 1.11).<sup>[21]</sup>

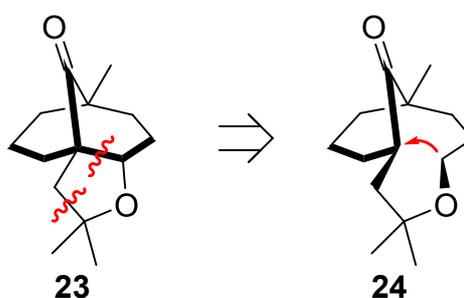
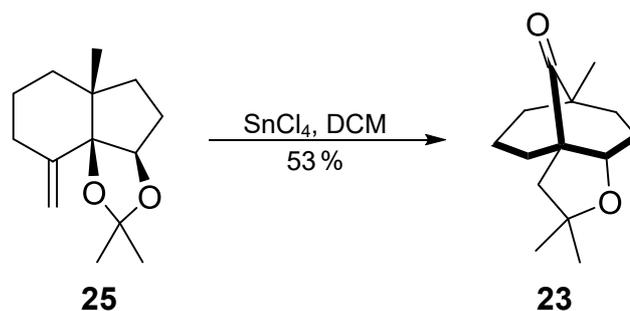


Abb. 1.10 Prins-Pinacol-Cyclisierung nach Barriault et al. – Teil 1<sup>[21]</sup>

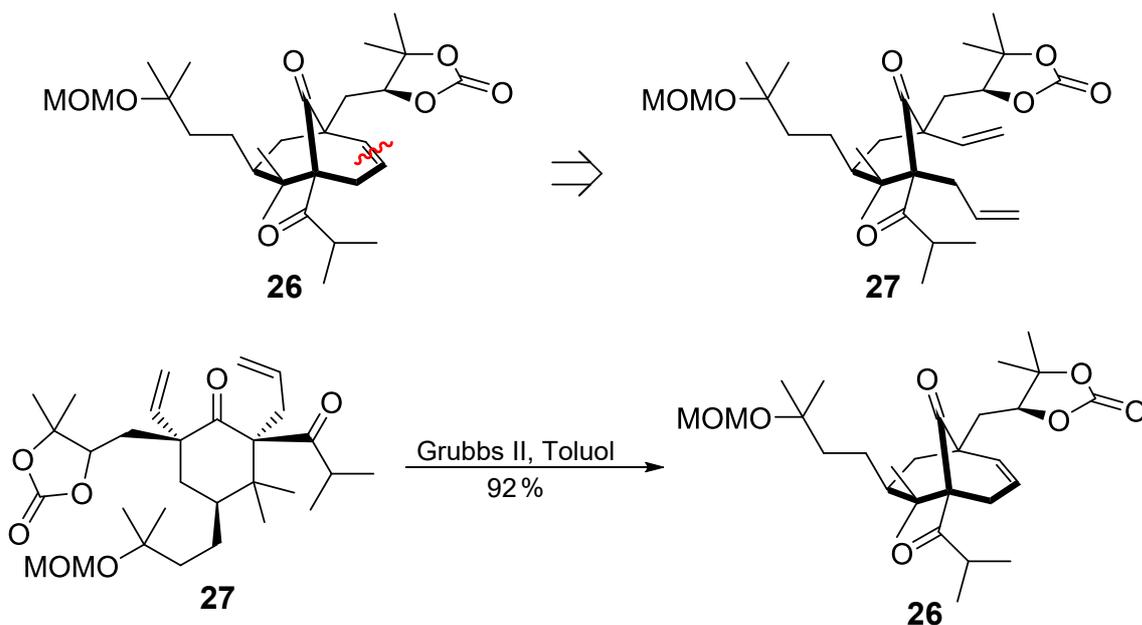


**Abb. 1.11** Prins-Pinacol-Cyclisierung nach Barriault et al. – Teil 2<sup>[21]</sup>

## 1.2.2 Knüpfung der C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- Bindung

### a. Ringschlussmetathese

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts von PPAPs stellt die Ringschlussmetathese dar. Shibasaki et al. verwendeten diese Methode 2005 als zentralen Schritt im Rahmen ihrer 23-stufigen Totalsynthese von Garsubellin A (vgl. Abb. 1.12).<sup>[22]</sup>



**Abb. 1.12** Ringschlussmetathese nach Shibasaki et al.<sup>[22]</sup>

### b. Dieckmann-Kondensation

Eine Möglichkeit, die erfolgreich zur Knüpfung der C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Bindung angewendet wurde, ist die Dieckmann-Kondensation. Plietker et al. veröffentlichten 2011 ihre Ergebnisse zur Synthese von Typ B-PPAPs, bei denen sie dicht substituierte Cyclohexanone **29** in Gegenwart von KO<sup>t</sup>Bu als Base cyclisierten und die dabei entstehenden Enolate durch Zugabe von Acylcyaniden abfingen, um so den

fehlenden Acylsubstituenten an C<sub>3</sub> einzuführen (vgl. Abb. 1.13). Mit diesem zentralen Syntheseschritt gelang es ihnen, mehrere Typ B-PPAPs in einer 7-stufigen Totalsynthese mit Gesamtausbeuten von 6-22 % herzustellen.<sup>[23]</sup>

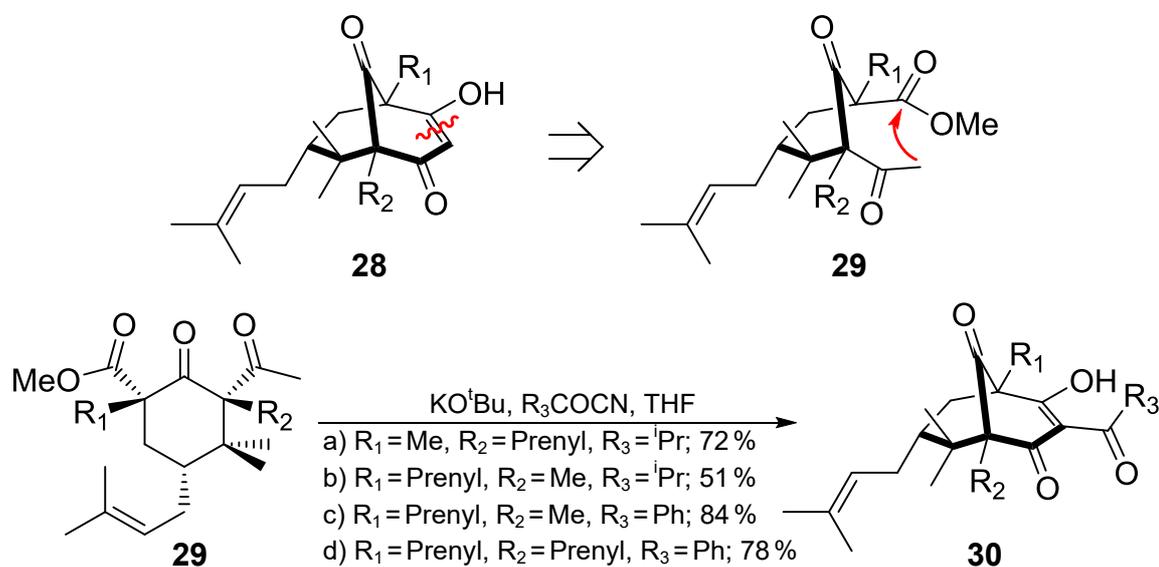


Abb. 1.13 Dieckmann-Kondensation nach Plietker et al.<sup>[23]</sup>

### 1.2.3 Knüpfung der C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Bindung

#### a. Aldol-Cyclisierung

Da PPAPs nicht nur an C<sub>2</sub>, sondern auch an C<sub>4</sub> eine Ketogruppe aufweisen, kann auch zum Aufbau der C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Bindung eine Aldol-Reaktion genutzt werden. Diese Knüpfungs-Methode wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen erfolgreich eingesetzt. Abb. 1.14 und Abb. 1.15 zeigen einen Teilschritt aus einer 2007 von Shibasaki et al. veröffentlichten Synthese einer Modellverbindung für Garsubellin A bzw. Hyperforin (**6**).<sup>[24]</sup> Drei Jahre später nutzte die selbe Arbeitsgruppe diesen zentralen Schritt bei ihrer Totalsynthese von ent-Hyperforin.<sup>[25],[26]</sup> Auch Kraus et al. und Grossman et al. verwendeten Aldol-Reaktionen zum Aufbau bicyclischer Modellsysteme für PPAPs.<sup>[27],[28]</sup>

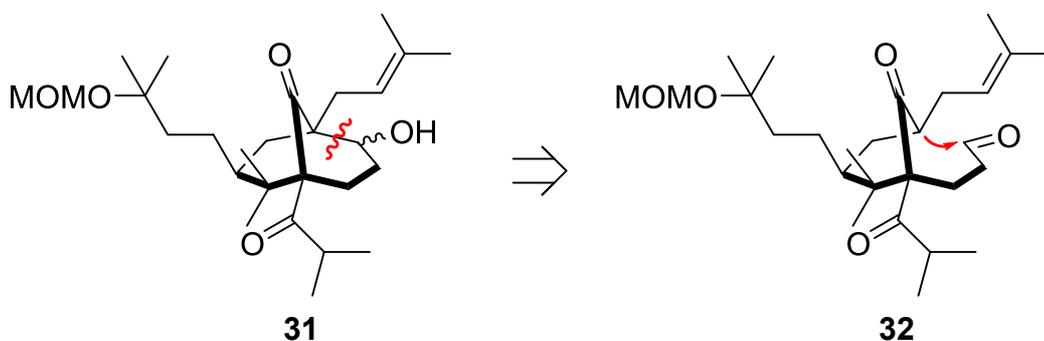


Abb. 1.14 Aldolcyclisierung nach Shibasaki et al. – Teil 1<sup>[24]</sup>

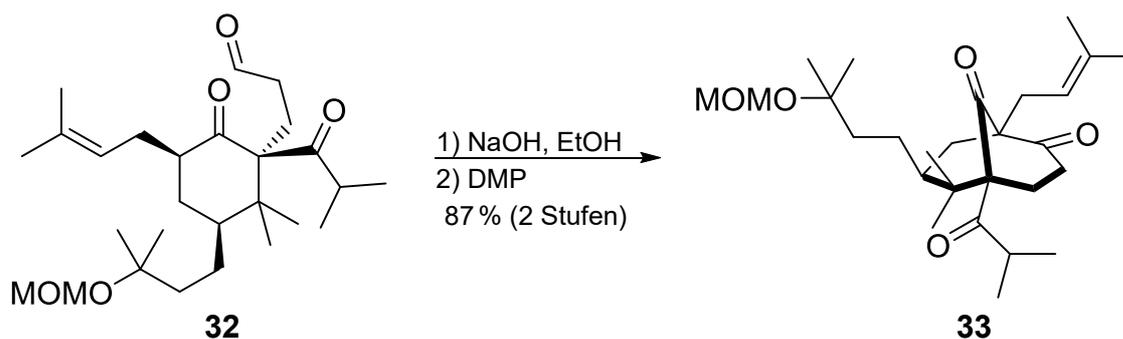


Abb. 1.15 Aldolcyclisierung nach Shibasaki et al. – Teil 2<sup>[24]</sup>

### b. Mangan-katalysierte Cyclisierung

Die Mn(III)-katalysierte 6-endo-Cyclisierung von **35** stellt eine weitere Möglichkeit zur Knüpfung der Bindung zwischen C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub> dar. Diese radikalische Methode wurde, ebenfalls von Kraus et al., zur Herstellung einer Modellverbindung für Nemoroson (**4**) verwendet (vgl. Abb. 1.16).<sup>[27],[29]</sup>

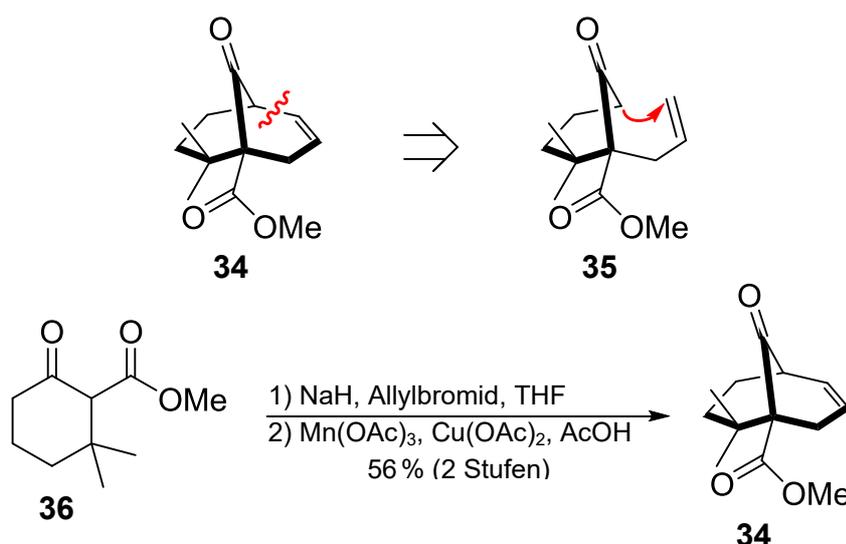
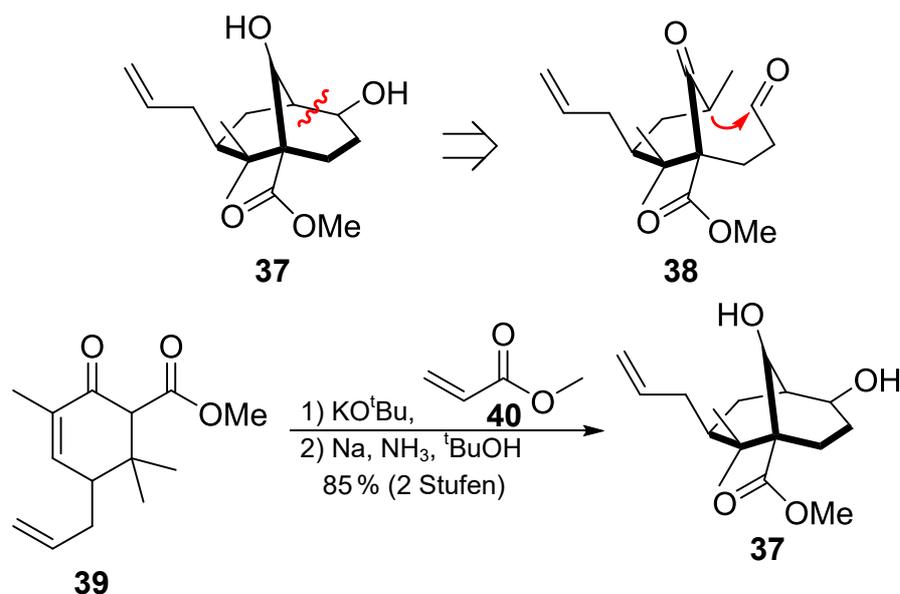


Abb. 1.16 Mn(III)-katalysierte 6-endo-Cyclisierung nach Kraus et al.<sup>[27],[29]</sup>

### c. Birch-Reduktion-Cyclisierung

Im Jahr 2008 veröffentlichten erneut Kraus et al. eine Synthese, die zu einer weiteren Modellverbindung für PPAPs führte. Als Edukt zum Aufbau des bicyclischen Systems diente ihnen dabei  $\beta$ -Ketoester **39**, den sie zunächst in einer Michael-Addition mit Methylacrylat (**40**) umsetzten. Der dabei entstehende Aldehyd **38** cyclisierte unter Birch-Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten zu Diol **37** (vgl. Abb. 1.17).<sup>[30]</sup>

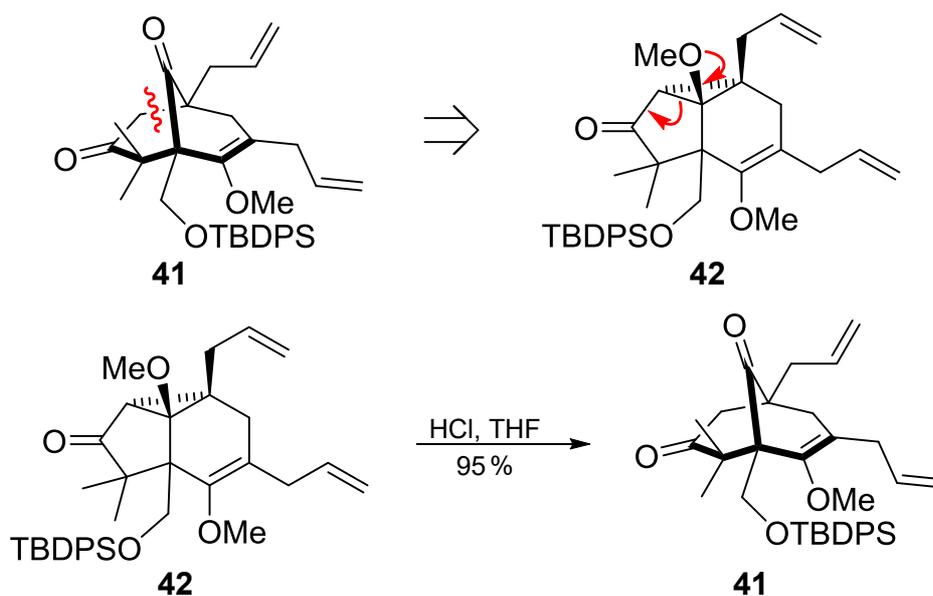


**Abb. 1.17** Cyclisierung durch Birch-Reduktion nach Kraus et al.<sup>[30]</sup>

## 1.2.4 Knüpfung der C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Bindung

### a. Cyclopropyl-Ringöffnung

Zum Aufbau des Grundgerüsts von PPAPs besteht auch die Möglichkeit der Bindungsknüpfung zwischen C<sub>5</sub> und C<sub>6</sub>. Im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Synthese einer Modellverbindung für Nemoroson (**4**), führten Nakada et al. 2010 eine enantioselektive, intramolekulare Cyclopropanierung an einem  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Ketoester durch. Nach geminaler Dimethylierung erhielten sie Verbindung **42**, welche sie durch säurekatalysierte Ringöffnung in Bicyclus **41** überführten (vgl. Abb. 1.18).<sup>[31]</sup>



**Abb. 1.18** Cyclopropyl-Ringöffnung nach Nakada et al.<sup>[31]</sup>

1.2.5 Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Bindung

## a. Michael-Cyclisierung

Inspiziert durch die Biosynthese von Typ A-PPAPs stellten Couladouros et al. weitere Modellverbindungen für diese Naturstoffklasse her. Bei einem ihrer Ansätze führten sie, ausgehend von **44** eine intramolekulare Michael-Addition durch und bauten so die C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Bindung in Bicyclus **43** mit einer Ausbeute von 71 % auf (vgl. Abb. 1.19).<sup>[32]</sup>

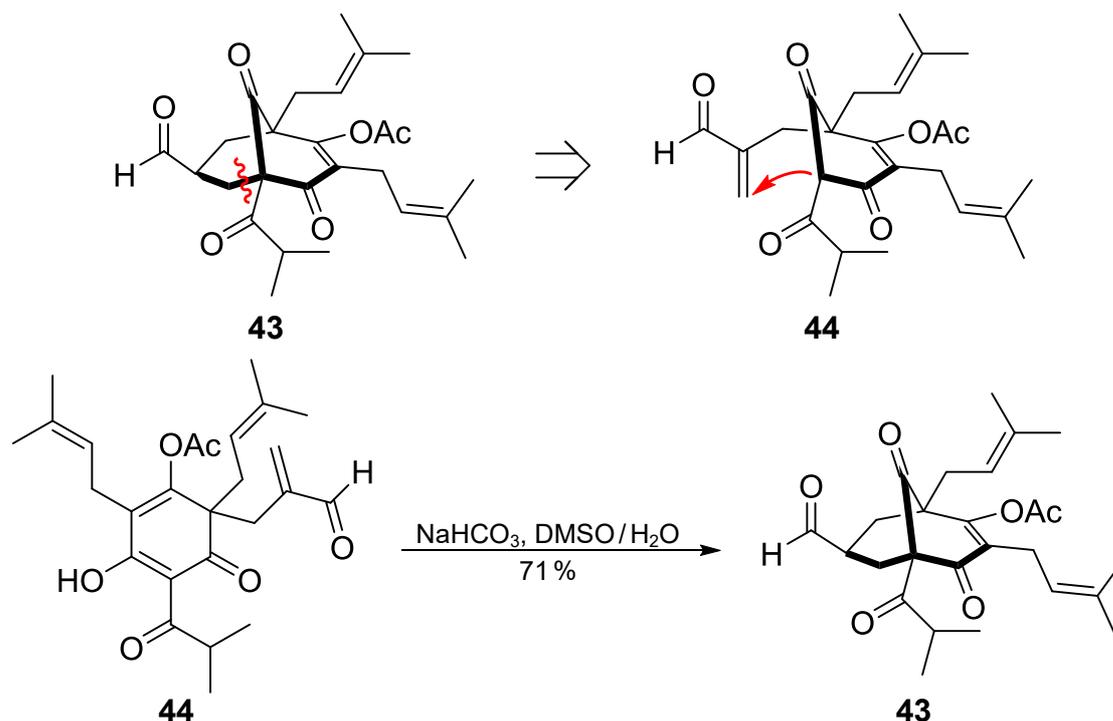
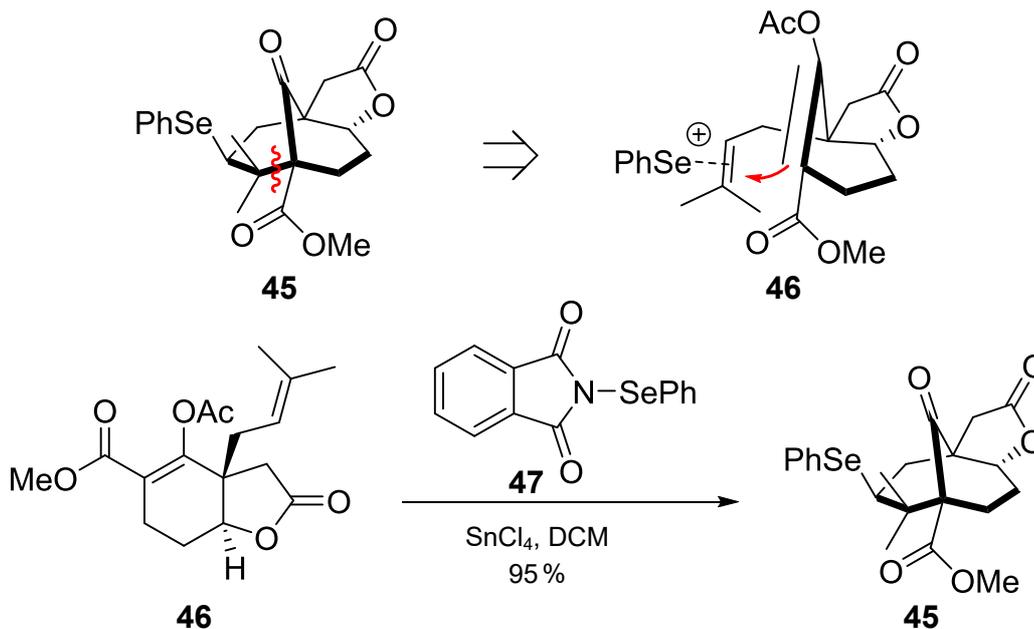


Abb. 1.19 Michael-Cyclisierung nach Couladouros et al.<sup>[32]</sup>

Auch andere Arbeitsgruppen bedienen sich einer Michael-Addition zum Aufbau dieser Bindung. Simpkins et al. synthetisierten auf diese Weise Catechinsäure, die sie unter anderem für Untersuchungen zur Brückenkopfsubstitution bei Bicyclo[3.3.1]nonanon-Derivaten nutzten.<sup>[33]</sup>

## b. Selenocyclisierung

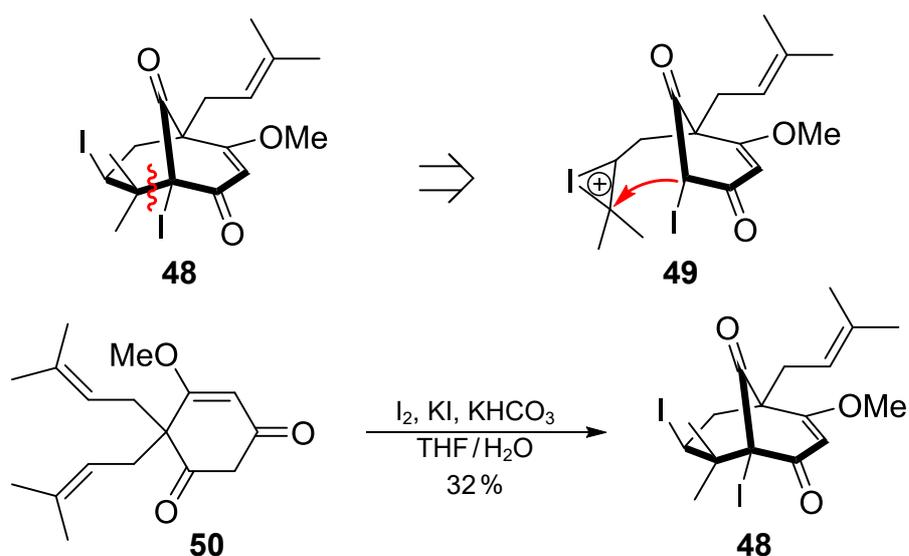
Wie bereits erwähnt waren es Nicolaou et al., die die ersten Untersuchungen zur Synthese von PPAPs veröffentlichten.<sup>[11]</sup> Im zentralen Reaktionsschritt zur Erzeugung des bicyclischen Grundgerüsts **45** führten sie eine Selen-katalysierte Cyclisierung durch, bei der Enolacetat **46** in Gegenwart von SnCl<sub>4</sub> mit einer durch Selen aktivierten Doppelbindung umgesetzt wurde. Als Se-Quelle diente Nicolaou et al. dabei N-(Phenylseleno)phthalimid (**47**) (vgl. Abb. 1.20).



**Abb. 1.20** Selenocyclisierung nach Nicolaou et al.<sup>[11]</sup>

### c. Iodocarbocyclisierung

Eine zur Knüpfung der  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Bindung mehrfach verwendete Methode stellt die Iodocarbocyclisierung dar. Danishefsky et al. nutzten sie erstmals 2006 im Rahmen ihrer Totalsynthese von Garsubellin A, wobei die Umsetzung mit einer Ausbeute von 85%, sehr gute Ergebnisse lieferte.<sup>[34]</sup> Angewendet auf die Totalsynthese von Nemoroson (**4**) bzw. Clusianon (**9**), reduzierte sich die Ausbeute aufgrund einer Konkurrenz zwischen nukleophilem O- und C-Angriff signifikant (vgl. Abb. 1.21).<sup>[35]</sup> Diese starke Abweichung verdeutlicht die große Substratabhängigkeit dieser Cyclisierungsmethode.



**Abb. 1.21** Iodocyclisierung nach Danishefsky et al.<sup>[35]</sup>

Diese Konkurrenzreaktion trat auch bei der von George et al. publizierten Umsetzung eines anderen diprenylierten Acylphloroglucinol-Derivates unter Iodolactonisierungsbedingungen auf.<sup>[36]</sup> Jacobsen et al. beschrieben diese Nebenreaktion nicht.<sup>[37]</sup>

#### d. Lewis-Säure-Cyclisierung

Eine weitere Methode, die unter Aufbau der C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Bindung zum bicyclischen Grundgerüst von PPAPs führte, ist die von Marazano et al. publizierte Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung. Diese ist jedoch von geringem synthetischem Interesse, da sie, angewendet auf **52** lediglich eine Ausbeute von 7% **51** erbrachte (vgl. Abb. 1.22). Der Grund für die schlechte Ausbeute war eine in Konkurrenz ablaufende O-Cyclisierung, die nicht unterdrückt werden konnte.<sup>[38]</sup>

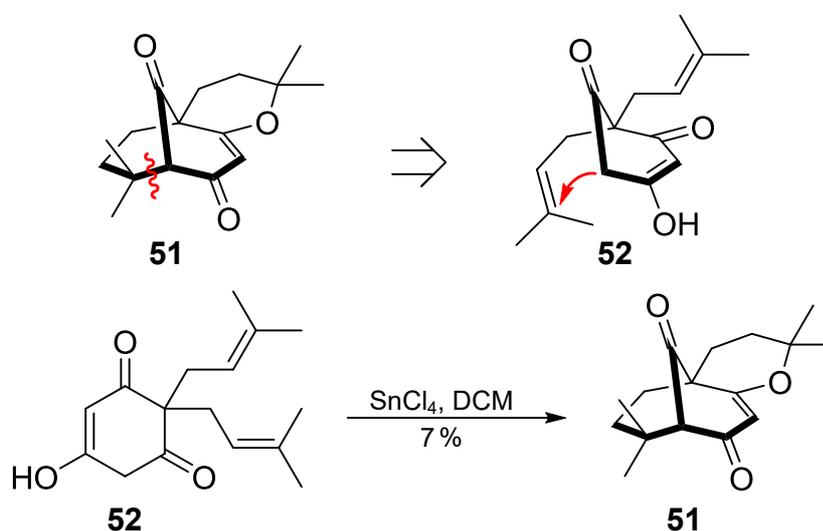


Abb. 1.22 Lewis-Säure katalysierte Cyclisierung nach Marazano et al.<sup>[38]</sup>

#### e. Oxidative Umlagerung

Eine erstmals im Jahr 2015 publizierte Variante der C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Knüpfung stellt die von Maimone et al. verwendete, oxidative [1,2]-Alkylumlagerung eines substituierten Bicyclo[4.3.0]nonen-Derivates **55** dar (vgl. Abb. 1.23). Die Umsetzung dieses substituierten Hexahydroinden-Derivates **55** mit einer hypervalente Iod(III)-Spezies in Gegenwart von Base führte durch C-C-Wanderung zu einer Ringerweiterung. Maimone et al. nutzten diese, von der Cholestanon-Chemie inspirierte Reaktion, als zentralen Schritt bei ihrer 10-stufigen Totalsynthese von Hyperforin (**6**).<sup>[39], [40]</sup>

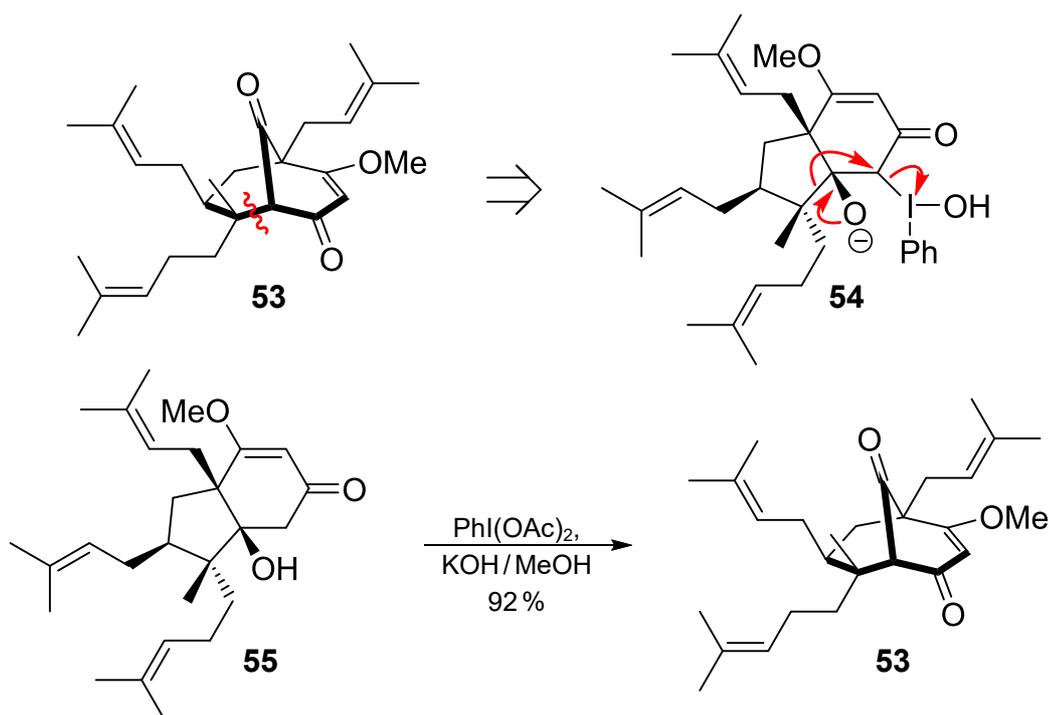


Abb. 1.23 oxidative Umlagerung nach Maimone et al.<sup>[39],[40]</sup>

## 1.2.6 Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- und C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Bindung

### a. Rhenium-Kaskade

Im Jahr 2009 publizierten Kuninobu et al. eine neuartige, Rhenium-katalysierte Ringerweiterungs-Cyclisierungsreaktion, die in einem Schritt gleich zwei C-C-Bindungen aufbaut (vgl. Abb. 1.24). Dabei wird zunächst durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **57** mit Phenylacetylen (**58**) in Gegenwart eines Re(I)-Komplexes ein Cycloocten-Derivat **59** generiert, welches durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid in situ in einer transannularen Dieckmann-Kondensation zu Bicyclus **56** abreagiert (vgl. Abb. 1.25).<sup>[41]</sup>

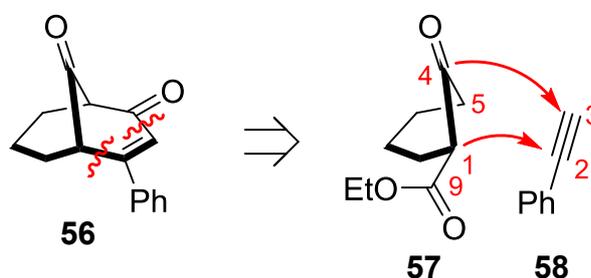


Abb. 1.24 Re-katalysierte Cyclisierung nach Kuninobu et al. – Teil 1<sup>[41]</sup>

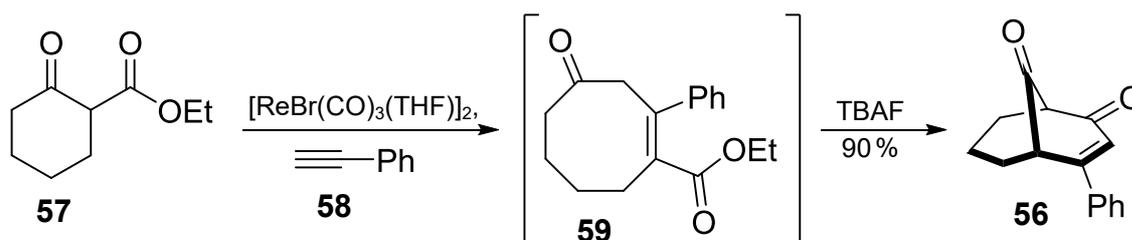


Abb. 1.25 Re-katalysierte Cyclisierung nach Kuninobu et al. – Teil 2<sup>[41]</sup>

Bei ihren Untersuchungen zur Synthese von Daphniyunnine D, einem Alkaloid aus *Daphniphyllum yunnanese*, beobachteten Dixon et al. eine ähnliche, transannuläre Dieckmann-Kondensation eines heptacyclischen  $\delta$ -Ketoesters.<sup>[42]</sup>

### 1.2.7 Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- und C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Bindung

#### a. Doppelte Michael-Cyclisierung

Ein weiterer von Kraus et al. unternommener Ansatz zur Synthese einer Modellverbindung für PPAPs, beinhaltete eine doppelte Michael-Kaskade als zentralen Reaktionsschritt zum Aufbau des bicyclischen Gerüsts. Als Michael-Akzeptor verwendeten sie dabei Sulfon **63**, was im ersten Schritt mit  $\beta$ -Ketoester **62** umgesetzt wurde. Um Nebenreaktionen bei der zweiten Michael-Addition zu vermeiden, mussten sie das erhaltene Enolacetat **61** (R=Ac) zuerst ins entsprechende Pivalat **61** (R=CO<sup>t</sup>Bu) überführen (vgl. Abb. 1.26).<sup>[43]</sup>

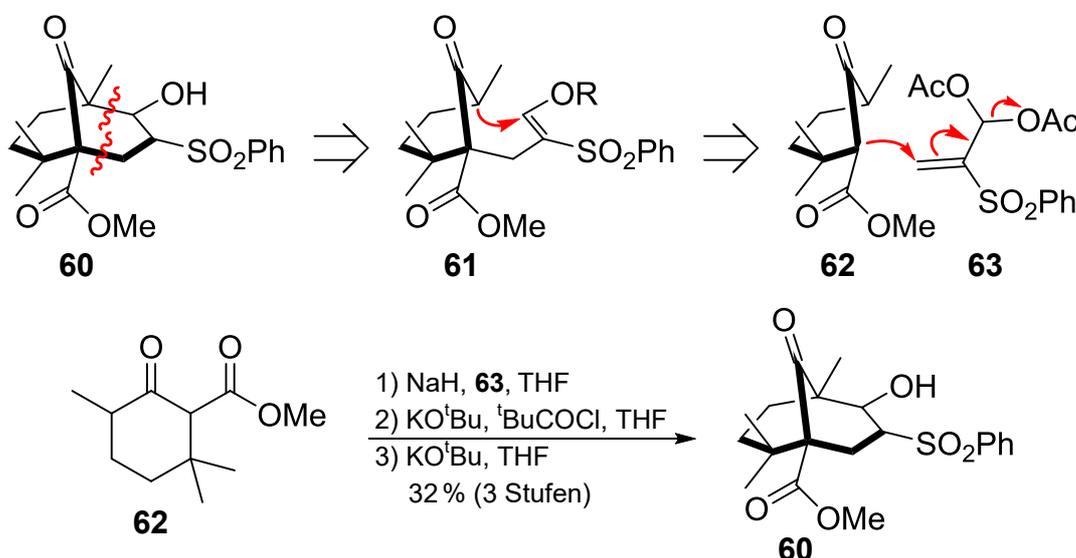


Abb. 1.26 doppelte Michael-Addition nach Kraus et al.<sup>[43]</sup>

### b. Michael-Aldol-Kaskade

Im Zuge ihrer Synthese von Modellverbindungen für Hyperforin (**6**) und Perforatumon, etablierten Nicolaou et al. eine Eintopfreaktion, bei der sie eine Kombination aus Michael-Addition mit anschließend ablaufender Aldol-Reaktion durchführten (vgl. Abb. 1.27).<sup>[44]</sup>

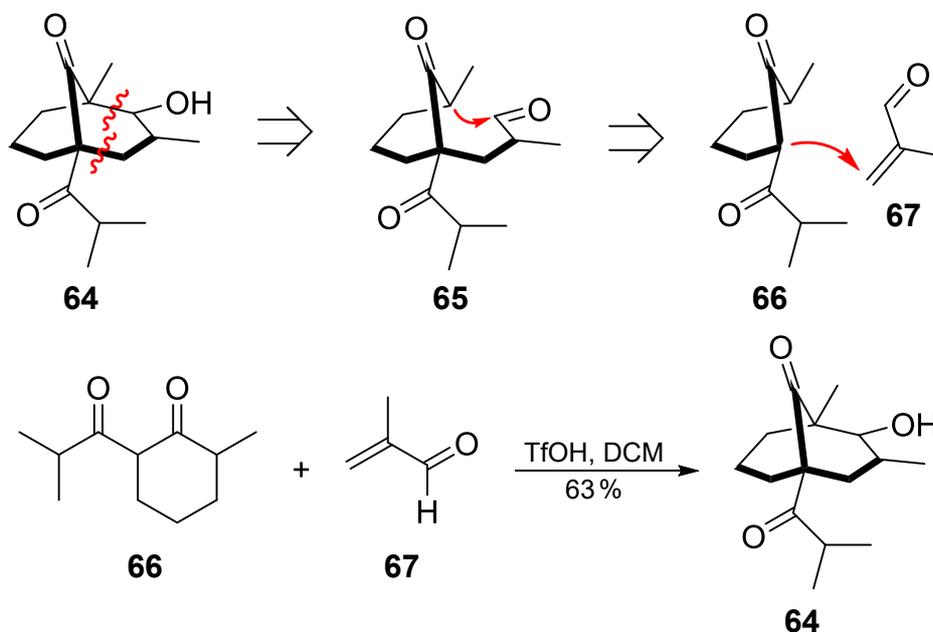


Abb. 1.27 Michael-Aldol-Kaskade nach Nicolaou et al.<sup>[44]</sup>

### c. Effenberger-Cyclisierung

Eine bei mehreren Totalsynthesen von PPAPs erfolgreich eingesetzte Cyclisierungsmethode ist die Effenberger-Cyclisierung.<sup>[18],[38],[45-49]</sup> Auch zur Herstellung von Modellverbindungen wurde sie bereits mehrfach genutzt.<sup>[50],[51]</sup> In der Literatur finden sich dabei, neben Umsetzungen von Enolethern mit Malonyldichlorid (**70**) in Gegenwart von KOH, auch Lewis Säure-katalysierte Varianten. Beiden gemeinsam ist jedoch die durchweg schlechte Ausbeute im Bereich von 20-35%. Marazano et al. führten im Rahmen ihrer 7-stufigen Totalsynthese von Clusianon (**9**) eine  $\text{BF}_3$ -katalysierte Effenberger-Cyclisierung von Silylenolether **69** mit **70** durch (vgl. Abb. 1.28 und Abb. 1.29).<sup>[46]</sup>

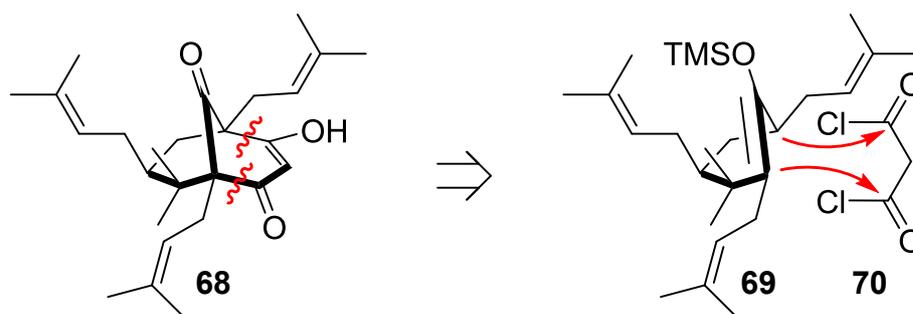
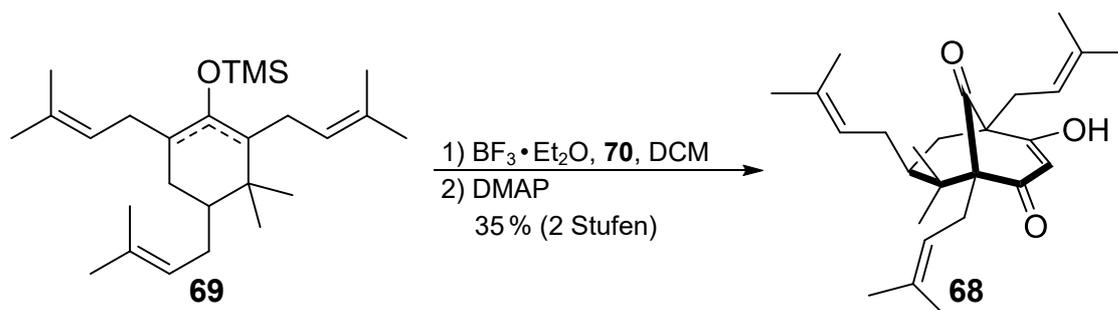


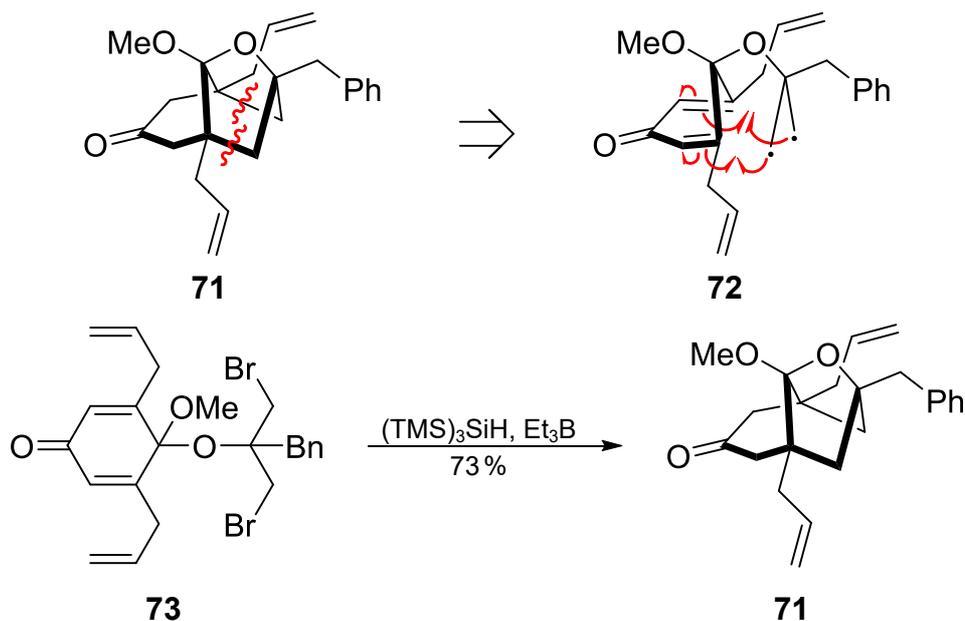
Abb. 1.28 Effenberger-Cyclisierung nach Marazano et al. – Teil 1<sup>[46]</sup>



**Abb. 1.29** Effenberger-Cyclisierung nach Marazano et al. – Teil 2<sup>[46]</sup>

#### d. Radikalische Bis-5-exo Cyclisierung

Im Jahr 2011 publizierten Njardarson et al. ihre Untersuchungen zur Synthese von Modellverbindungen für die Typ B-PPAPs Guttiferon A, G, sowie I-L. Als zentralen Reaktionsschritt zur Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> und C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Bindung nutzten sie eine radikalische Tandem-5-exo-Cyclisierung. Ausgehend vom unsymmetrisch substituierten Ketal **73** konnte Bicyclus **71** mit einer Ausbeute von 73% hergestellt werden (vgl. Abb. 1.30).<sup>[52]</sup>



**Abb. 1.30** radikalische Bis-5-exo Cyclisierung nach Njardarson et al.<sup>[52]</sup>

#### e. Robinson-Anellierung

Eine Reaktion, die ebenfalls zum Aufbau bicyclischer Produkte genutzt werden kann ist die sogenannte Robinson-Anellierung. Im Allgemeinen handelt es sich hierbei um eine Kombination aus Michael-Addition mit anschließender intramolekularer Aldol-Kondensation, die zur Bildung eines Enons führt. Crowe et al. verwendeten diese Reaktion zum Aufbau von Bicyclo[3.3.1]nonan-Derivaten,

die jedoch keine Carbonylgruppe an C<sub>9</sub> aufweisen. Die bei dieser Reaktion üblicherweise ablaufende Wasserabspaltung fand nicht statt (vgl. Abb. 1.31).<sup>[53]</sup>

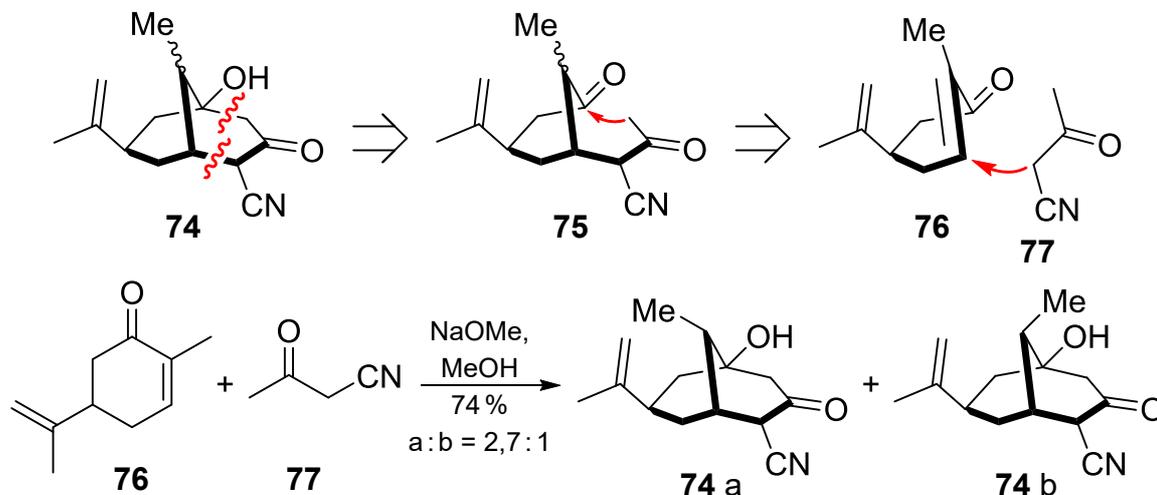


Abb. 1.31 Robinson-Anellierung nach Crowe et al.<sup>[53]</sup>

## 1.2.8 Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- und C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Bindung

### a. Doppelte Michael-Cyclisierung

Die doppelte Michael-Cyclisierung wurde nicht nur zur Knüpfung der C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> und C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Bindung (vgl. 1.2.7 a), sondern auch zum Aufbau der C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> und C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Bindung verwendet werden.

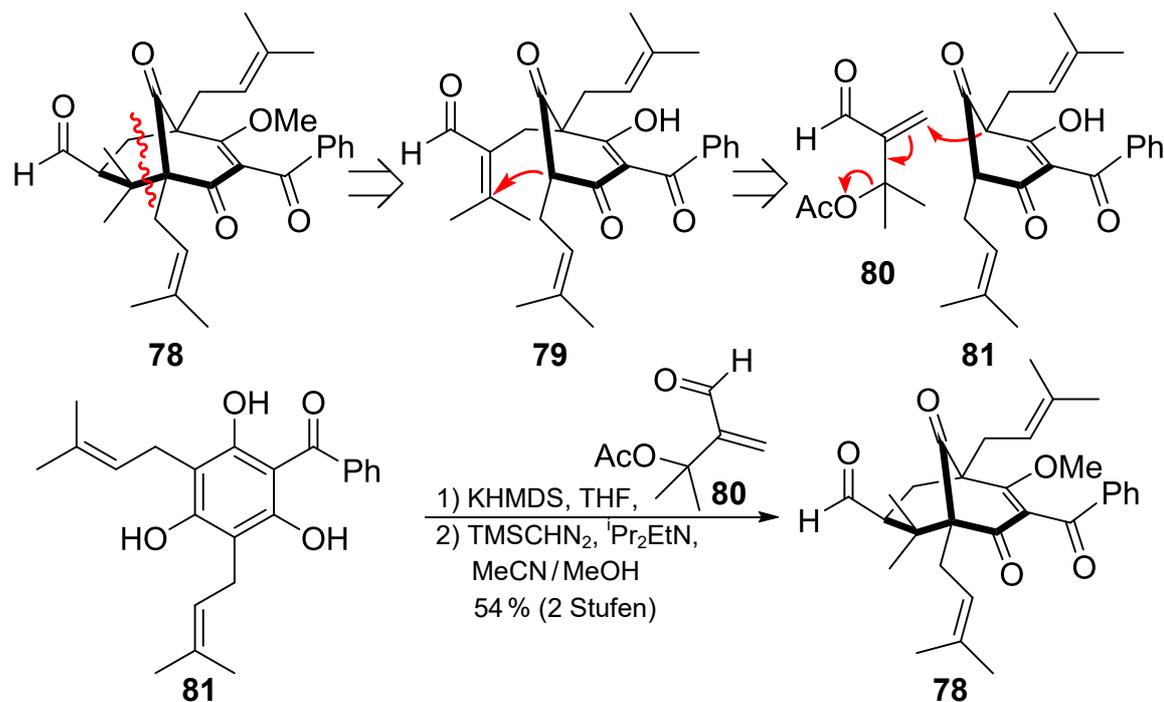


Abb. 1.32 doppelte Michael-Cyclisierung nach Porco et al.<sup>[54]</sup>

Im Jahr 2007 nutzten Porco et al. diese Synthesesequenz bei ihrer Totalsynthese von Clusianon (**9**) (vgl. Abb. 1.32).<sup>[54]</sup> Drei Jahre später bauten sie auf die gleiche Weise auch Hyperibon K auf.<sup>[55]</sup> Auch Takagi et al. setzten zum Aufbau des Grundgerüsts des adamantan-artigen PPAPs Plukenetinon A, eine doppelte Michael-Addition ein.<sup>[56]</sup>

### 1.2.9 Bisherige Totalsynthesen von PPAPs

Das große Interesse an Synthesen der polycyclischen, polyprenylierten Acylphloroglucine wird an der Anzahl der seit 1999 veröffentlichten Publikationen, die sich mit deren Totalsynthese oder der Herstellung von Modellverbindungen befassen, ersichtlich. Tabelle 1 - Tabelle 4 zeigen eine Übersicht der bisher durchgeführten Totalsynthesen von PPAPs, wobei aufgrund der großen Anzahl an Vertretern dieser Klasse von Naturstoffen keine Garantie auf Vollständigkeit gegeben werden kann.

**Tabelle 1** bisherige Totalsynthesen von Typ A-PPAPs – Teil 1

PPAP	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	Cyclisierungs- methode
<b>Hyperforin (6)</b>	Shibasaki <sup>[25], [26]</sup>	2010	50	Aldol-Reaktion
	Shair <sup>[57]</sup>	2013	18	LS kat. Alkylierung von Enolethern
	Nakada <sup>[58], [59]</sup>	2013	35	Cyclopropyl- ringöffnung
		2015	13 (+?)*	
	Barriault <sup>[60]</sup>	2014	17	Au(I)-kat. 6-endo- dig-Cyclisierung
Maimone <sup>[39], [40]</sup>	2015	10	oxidative Umlagerung	
<b>Secohyperforin</b>	Shair <sup>[61]</sup>	2015	15	LS kat. Alkylierung von Enolethern
<b>Nemoroson (4)</b>	Danishefsky <sup>[35]</sup>	2007	14	Iodocarbo- cyclisierung
	Simpkins <sup>[49]</sup>	2010	13	Effenberger- Cyclisierung
	Nakada <sup>[59], [62]</sup>	2012	27	Cyclopropyl- ringöffnung
		2015	11 (+?)*	
	Barriault <sup>[60]</sup>	2014	11 (+5)*	Au(I)-kat. 6-endo- dig-Cyclisierung
Shair <sup>[61]</sup>	2015	15	LS kat. Alkylierung von Enolethern	
<b>7-epi-Nemoroson (5)</b>	Porco <sup>[63]</sup>	2012	8	Michael-Aldol- Kaskade

\* formale Synthese ; LS = Lewis-Säure

**Tabelle 2** bisherige Totalsynthesen von Typ A-PPAPs – Teil 2

PPAP	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	Cyclisierungs- methode
<b>Garsubellin A</b>	Shibasaki <sup>[22]</sup>	2005	23	RCM
	Danishefsky <sup>[34]</sup>	2006	17	Iodocarbo- cyclisierung
	Simpkins <sup>[48]</sup>	2007	11 (+5)*	Effenberger- Cyclisierung
	Nakada <sup>[59], [64]</sup>	2013	29	Cyclopropyl- ringöffnung
2015		11 (+20)*		
<b>Papuaforin A-C</b>	Barriault <sup>[60]</sup>	2014	17	Au(I)-kat. 6-endo- dig-Cyclisierung
<b>Plukenetinon A</b>	Porco <sup>[65]</sup>	2010	8	Michael-Aldol- Kaskade

\* formale Synthese

Die erste veröffentlichte Totalsynthese stammt von Shibasaki et al., die in einer 23-stufigen Sequenz das Typ A-PPAP Garsubellin A herstellten.<sup>[22]</sup> In den nachfolgenden Jahren folgten, neben weiteren Veröffentlichungen von Shibasaki et al., auch Publikationen anderer Arbeitsgruppen, die bisher zum Aufbau von insgesamt neun Typ A-PPAPs führten (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2). Bei den 2015 von Nakada et al. veröffentlichten, formalen Synthesen von Hyperforin (**6**), Nemoroson (**4**) und Clusianon (**9**), kann aufgrund fehlerhafter Verweise in der Literatur keine konkrete Stufenzahl angegeben werden.<sup>[59]</sup>

**Tabelle 3** bisherige Totalsynthesen von Typ B-PPAPs – Teil 1

PPAP	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	Cyclisierungs- methode
<b>Clusianon (9)</b>	Simpkins <sup>[48], [66], [67]</sup>	2006	13	Effenberger- Cyclisierung
		2007	9	
		2007	14	
	Danishefsky <sup>[35]</sup>	2007	13	Iodocarbo- cyclisierung
	Marazano <sup>[46]</sup>	2007	9	Effenberger- Cyclisierung
	Porco <sup>[54], [68]</sup>	2007	10	doppelte Michael- Kaskade
		2014	6	säurekatalysiert
	Coltart <sup>[45], [69]</sup>	2010	16	Effenberger- Cyclisierung
		2011	12	
	Nakada <sup>[59], [70]</sup>	2013	?	Cyclopropyl- ringöffnung
2015		11 (+?)*		
Plietker <sup>[71]</sup>	2015	12	Dieckmann- Kondensation	

\* formale Synthese

**Tabelle 4** bisherige Totalsynthesen von Typ B-PPAPs – Teil 2

PPAP	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	Cyclisierungs- methode
<b>7-epi-Clusianon</b>	Plietker <sup>[23]</sup>	2011	7	Dieckmann- Kondensation
<b>Guttiferon A</b>	Plietker <sup>[3]</sup>	2014	12	Dieckmann- Kondensation
<b>6-epi-Guttiferon A</b>	Plietker <sup>[3]</sup>	2014	11	Dieckmann- Kondensation
<b>Garcinol</b>	Plietker <sup>[72]</sup>	2015	14	Dieckmann- Kondensation
<b>Isogarcinol</b>	Plietker <sup>[72]</sup>	2015	15	Dieckmann- Kondensation
<b>Hyperibon I</b>	Plietker <sup>[73]</sup>	2013	9	Dieckmann- Kondensation
<b>Hyperibon K (8)</b>	Porco <sup>[55]</sup>	2010	6	Michael-Aldol- Kaskade
<b>Hyperibon L</b>	Plietker <sup>[23]</sup>	2011	7	Dieckmann- Kondensation
<b>Sampsonion P</b>	Plietker <sup>[73]</sup>	2013	10	Dieckmann- Kondensation
<b>Hyperpapuanon</b>	Plietker <sup>[23]</sup>	2011	7	Dieckmann- Kondensation
<b>regio- Hyperpapuanon</b>	Plietker <sup>[23]</sup>	2011	7	Dieckmann- Kondensation
<b>Oblongifolin A</b>	Plietker <sup>[23]</sup>	2011	7	Dieckmann- Kondensation
<b>Garcibracteaton</b>	George <sup>[74]</sup>	2012	4	Mn-katalysiert
<b>lalibinon A (10) &amp; B</b>	George <sup>[36]</sup>	2010	4	rad. Cyclisierung
	Simpkins <sup>[75]</sup>	2010	4	Mn-katalysiert

Im Bereich der Synthese von Typ B-PPAPs wurden bereits 16 verschiedene Vertreter hergestellt, wobei die meisten davon durch Plietker et al. aufgebaut wurden (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4). Insgesamt betrachtet handelt es sich bei Clusianon (**9**) um den am häufigsten synthetisierte Vertreter dieser Naturstoffklasse.

## 1.3 Hyperforin (6) – ein bekanntes PPAP

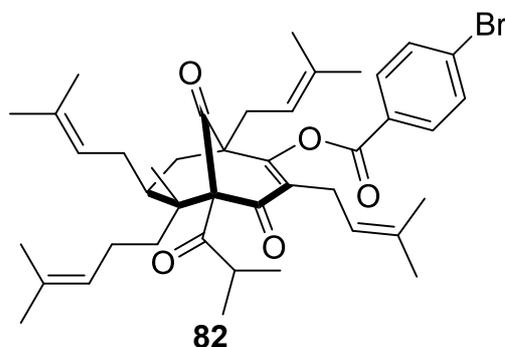
### 1.3.1 Vorkommen und Struktur

Bei Hyperforin (6) handelt es sich um den Hauptinhaltsstoff aus Johanniskraut, *Hypericum perforatum*, der neben dem Naphthodianthron Hypericin für die pharmakologische Wirkung dieses bekannten Naturheilmittels verantwortlich ist. Es kommt zu ca. 4,5% in den Früchten (Kapseln) und zu bis zu 4,7% in den Blüten der Pflanze vor.<sup>[76]</sup> Neben diesen beiden Substanzen beinhaltet Johanniskraut noch eine Vielzahl an Flavonoiden, Anthrachinonen, Tanninen, Aminosäuren und leichtflüchtigen Ölen.<sup>[9],[77]</sup>



**Abb. 1.33** Johanniskraut – *Hypericum perforatum*

Hyperforin (6) wurde erstmals im Jahr 1971 durch eine russische Arbeitsgruppe isoliert und benannt.<sup>[78]</sup> Vier Jahre später gelang es Bystrov et al. die Struktur von 6 aufzuklären, allerdings ohne konkrete Aussage zur vorliegenden Stereochemie zu treffen.<sup>[79]</sup> Elf Jahre nach der ersten Isolierung bestimmten Aasen et al., mittels Röntgenstrukturanalyse eines 3,5-Dinitrobenzoesäureesters von 6, zunächst die relative Stereochemie von Hyperforin (6).<sup>[80]</sup> Ein Jahr später klärte die selbe Arbeitsgruppe mit Hilfe des p-Brombenzoesäureesters 82 schließlich auch die Absolutkonfiguration von Hyperforin (6) auf (vgl. Abb. 1.34).<sup>[81]</sup>



**Abb. 1.34** Aufklärung der Absolutkonfiguration von Hyperforin (6) mit Hilfe von p-Brombenzoesäureester 82<sup>[81]</sup>

### 1.3.2 Eigenschaften und Wirkung

#### a. Chemische Eigenschaften

Obwohl Johanniskraut bereits in der Antike als pflanzliches Heilmittel eingesetzt wurde, wurde die für seine Wirkung verantwortliche Substanz erst spät identifiziert.<sup>[78]</sup> Diese Tatsache ist auf die geringe Stabilität von **6** zurück zu führen. Hyperforin (**6**) weist, insbesondere in apolaren Lösemitteln, eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Licht und Sauerstoff auf. In protischen Lösemitteln hingegen ist es relativ stabil.<sup>[82–85]</sup> Eine Möglichkeit zur längerfristigen Lagerung stellt die Aufbewahrung der Substanz unter Schutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von -70°C dar.<sup>[86]</sup> Alternativ kann Hyperforin (**6**) auch in sein Dicyclohexylammonium-Salz überführt werden, welches eine bei Raumtemperatur und an Luft stabile Lagerform darstellt.<sup>[87],[88]</sup> In vivo wird Hyperforin (**6**) durch andere Inhaltsstoffe der Pflanze, wie z.B. Proanthocyanidine oder Flavone stabilisiert.<sup>[76]</sup>

#### b. Pharmakologische Eigenschaften

Johanniskraut stellt eine der wohl am besten untersuchten medizinischen Heilpflanzen dar. Es zeigte sich, dass ihr Hauptinhaltsstoff Hyperforin (**6**) ein breites Spektrum an pharmakologischen Eigenschaften besitzt. Die dabei zugrunde liegenden Struktur-Wirkbeziehungen (SAR) wurden bisher jedoch kaum aufgeklärt.<sup>[1],[6],[9],[89],[90]</sup>

Eine der am längsten bekannten Eigenschaften von Johanniskraut und damit von Hyperforin (**6**) ist seine antidepressive Wirkung. Es wird auch heute noch zur Behandlung milder bis mittlerer Depressionen, Schizophrenie und Angstzuständen verwendet.<sup>[91]</sup> Seine Eignung zur Behandlung starker Depressionen wird noch genauer untersucht.<sup>[92]</sup> Die Wirkung als Antidepressivum beruht dabei auf der Hemmung der synaptischen Aufnahme von Neurotransmittern, wie Serotonin oder Dopamin. Die daraus resultierende, höhere Menge dieser Botenstoffe in den Synapsen führt zur Wiederherstellung des emotionalen Gleichgewichtes und einer damit verbundenen Verbesserung des Gemütszustandes.<sup>[93]</sup> Der große Vorteil von **6** gegenüber anderen Psychopharmaka liegt in der geringen Anzahl an auftretenden Nebenwirkungen. Da sich seine Struktur grundlegend von der anderer, antidepressiv wirkender Medikamente unterscheidet, dient **6** als Leitstruktur zur Entwicklung neuer Antidepressiva.<sup>[1]</sup>

Auch die antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung von Johanniskraut war bereits vor der Isolierung der dafür verantwortlichen Substanz **6** bekannt. Genauere Untersuchungen haben gezeigt, dass das PPAP Hyperforin (**6**) gegen gram-positive Bakterien wirksam ist, auf gram-negative jedoch nur einen geringen Einfluss ausübt. Auch eine Wirkung von **6** gegen den Methicillin-

resistenten Keim *Staphylococcus aureus* (MRSA) konnte nachgewiesen werden.<sup>[94]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften findet **6** Anwendung bei der Behandlung oberflächlicher Wunden, Verbrennungen, Narben und Hautentzündungen (Dermatitis).<sup>[95],[96]</sup> Darüber hinaus kann auch eine gewisse, antioxidative Wirkung von **6** nachgewiesen werden.<sup>[97]</sup>

Neuere Untersuchungen befassen sich mit der Wirksamkeit von Hyperforin (**6**) bei der Behandlung von Malaria. Es konnte gezeigt werden, dass **6** das Wachstum von *Plasmodium falciparum*, einem einzelligen Parasiten aus der Gattung *Plasmodium* hemmt, der als Auslöser dieser lebensgefährlichen Tropenkrankheit gilt, hemmt.<sup>[98]</sup> Auch gibt es Forschungen, die **6** als möglichen Wirkstoff zur Behandlung und Vorbeugung neurodegenerativer Erkrankungen wie z.B. Alzheimer untersuchen.<sup>[6],[99]</sup>

Auch in der modernen Krebstherapie könnte Hyperforin (**6**) Anwendung finden. Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses PPAP das Wachstum einer Vielzahl von menschlichen, sowie Ratten-Tumorzellen hemmt und den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst.<sup>[90],[100]</sup> Auch wirkt sich **6** negativ auf das Wachstum und die Ausbreitung von Metastasen aus.<sup>[101]</sup>

Neben den bereits aufgeführten Eigenschaften konnte außerdem noch gezeigt werden, dass Hyperforin (**6**) die beiden Proteine SIRT1 und SIRT2 hemmt, die mit Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.<sup>[9]</sup> Eine weitere Eigenschaft von Hyperforin (**6**) stellt seine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten dar. **6** ist dafür bekannt mit dem Pregnan-X-Rezeptor, einem Kernrezeptor bei der Identifizierung und Ausscheidung körperfremder Stoffe, zu wechselwirken. Dieser reguliert die Ausschüttung von Cytochrom P450, einem Enzym, dass am oxidativen Abbau von Medikamenten wie z.B. dem Blutgerinnungshemmer Warfarin oder der Anti-Baby-Pille beteiligt ist.<sup>[1]</sup>

### 1.3.3 Biosynthese

Bis heute war es nicht möglich, den in der Pflanze ablaufenden, biosynthetischen Aufbau von Hyperforin (**6**) komplett aufzuklären.<sup>[9],[90]</sup>

Bekannt ist, dass die Pflanze zunächst mittels einer Typ III Polyketidsynthase (PKS) drei Moleküle Malonyl-CoA (**83**) mit einem Molekül Isobutyryl-CoA (**84**) zum linearen Tetraketid **85** kuppelt. Dieses reagiert anschließend in einer intramolekularen Claisen-Kondensation zu Isobutyrylphloroglucin (**86**). Dieser Prenylakzeptor wird durch Reaktion mit Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) (**90**) zweimal prenyliert. Während der anschließend ablaufenden Dearomatisierung bzw. Desymmetrisierung von **87**, durch Reaktion mit Geranyldiphosphat (GPP)

## 1. Einleitung

(**89**) entsteht mit **88**, die Vorstufe zu Hyperforin (**6**). Ausgehend von **88** erfolgt die Knüpfung der noch fehlenden Bindung zwischen C<sub>1</sub> und C<sub>8</sub>, unter gleichzeitiger Einführung des letzten Prenylrestes, durch erneute Reaktion mit einem Molekül DMAPP (**90**) (vgl. Abb. 1.35).

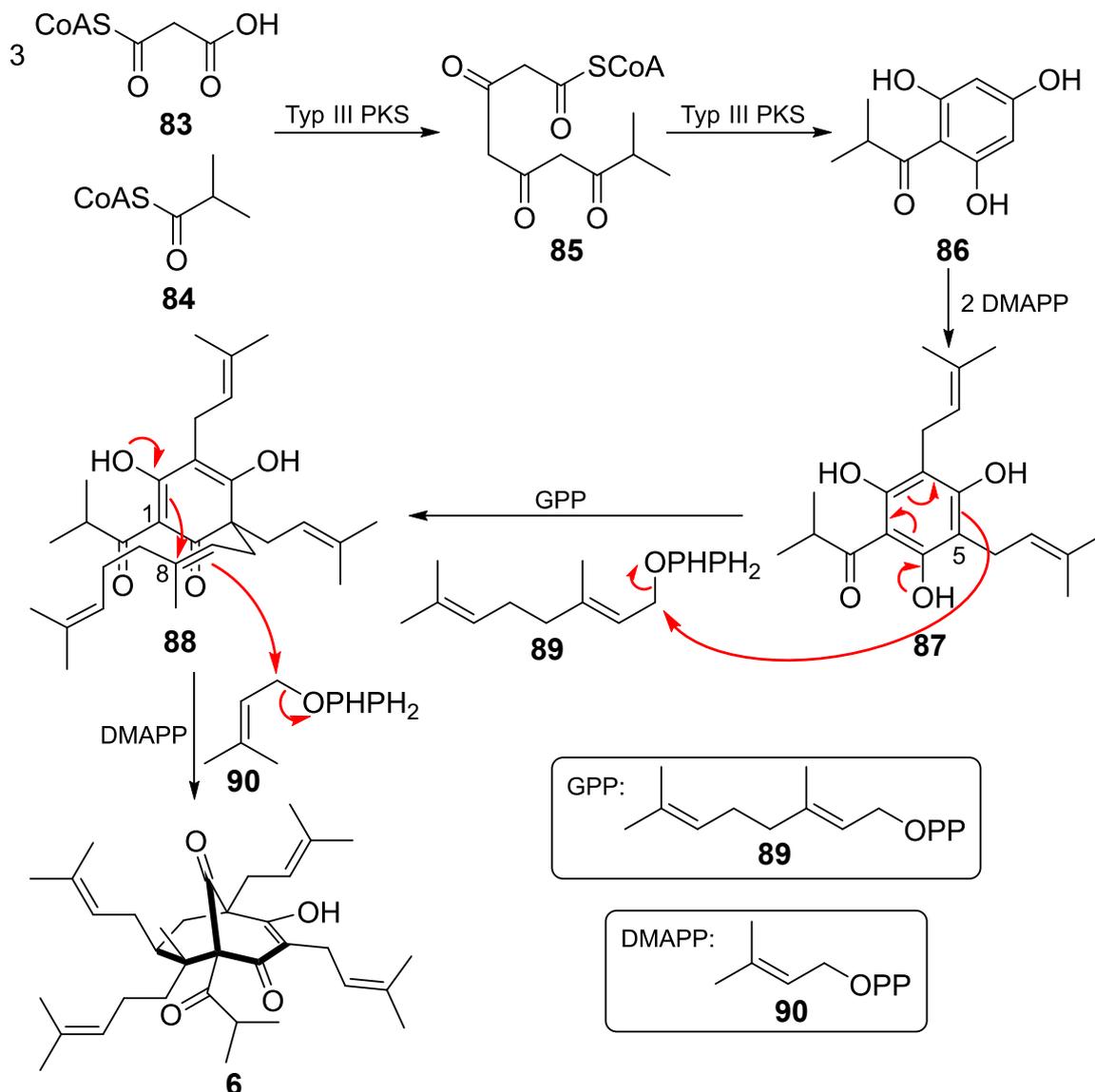
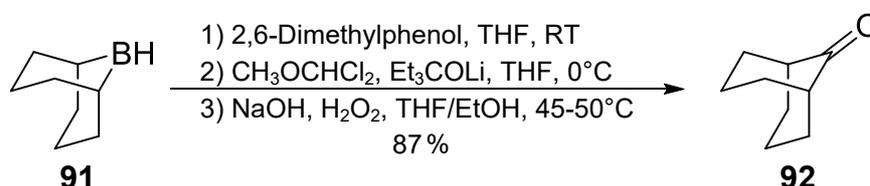


Abb. 1.35 vorgeschlagene Biosynthese von Hyperforin (**6**)<sup>[9],[90]</sup>

## 2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuartigen Synthesestrategie, die zum Aufbau substituierter Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Derivate genutzt werden konnte. Dieses bicyclische Strukturelement ist charakteristisch für die Naturstofffamilie der polycyclischen, polyprenylierten Acylphloroglucine (PPAPs). Die entwickelte Strategie sollte dabei zunächst anhand einer einfacheren Modellverbindung etabliert und danach auf die Synthese von Hyperforin (**6**), als bekanntem Vertreter dieser Naturstoffe übertragen werden.

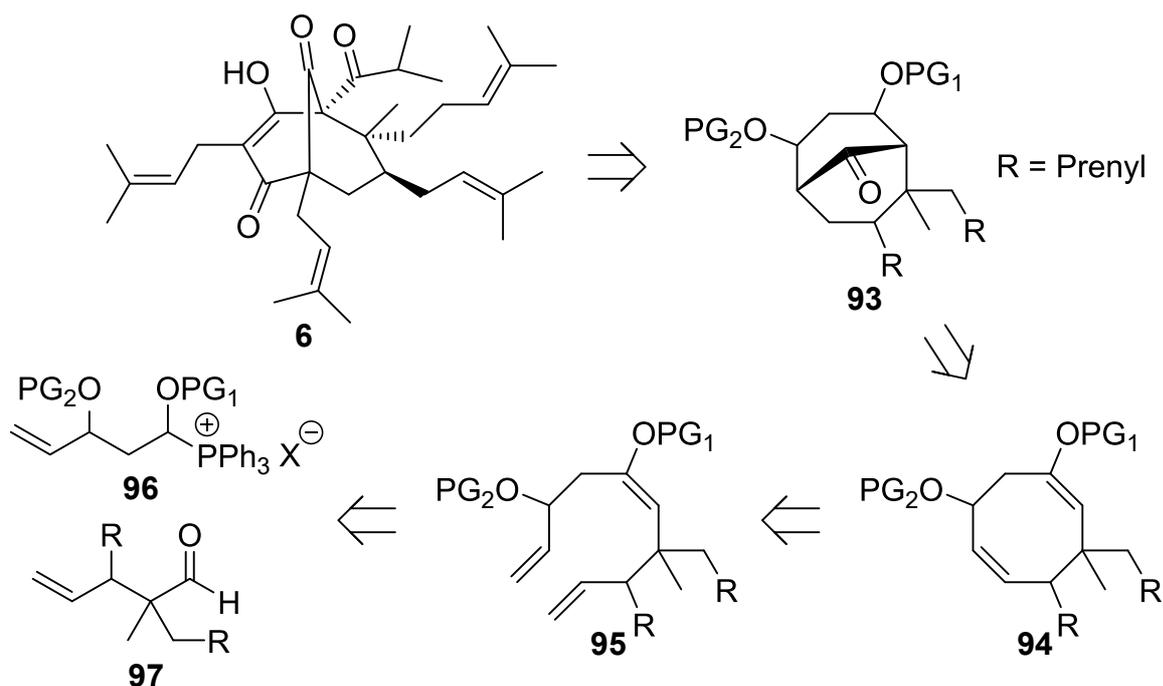
Wie aus Kapitel 1.2 hervorgeht, gehen alle bisherigen Ansätze zur PPAP-Synthese von unterschiedlichen Cyclohexanoderivaten aus. Ausgehend von diesen wird das bicyclische Gerüst durch die Knüpfung von ein oder zwei C-C-Bindungen aufgebaut. Im Gegensatz dazu sollte bei der neu entwickelten Strategie eine erstmals von Brown et al. im Jahr 1973 verwendete Hydroborierungs-Carbonylierungs-Sequenz als zentralem Syntheseschritt zum Aufbau des bicyclischen Systems dienen. Mit Hilfe dieser Eintopf-Reaktion gelang es Brown et al. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**92**), ausgehend von 9-BBN (**91**) in einem Schritt und mit einer sehr guten Ausbeute herzustellen (vgl. Abb. 2.1).<sup>[102],[103]</sup> Neben Dialkylboranen wie 9-BBN (**91**) können dabei auch Monochlordialkylbor-Verbindungen als Edukte für die Erzeugung von Ketonen genutzt werden.<sup>[104]</sup>



**Abb. 2.1** Carbonylierung von 9-BBN (**91**) nach Brown<sup>[102],[103]</sup>

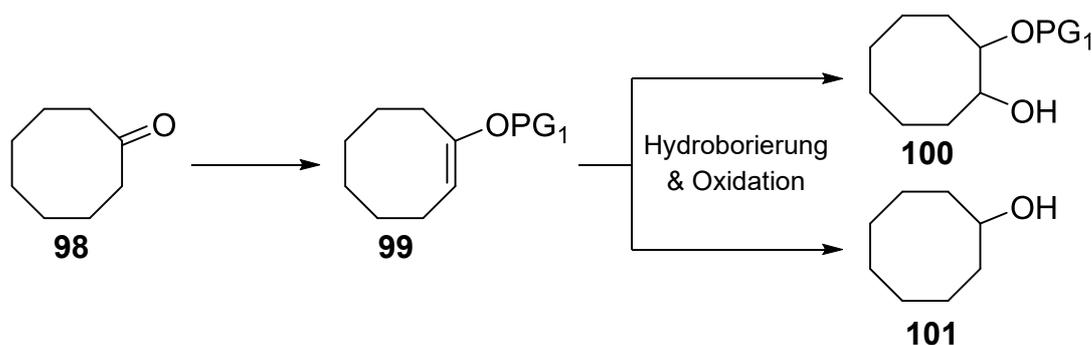
Durch die Verwendung dieser Hydroborierungs-Carbonylierungs-Sequenz könnte das bicyclische Grundgerüst von PPAPs erstmals ausgehend von einem substituierten Cyclooctadien-Derivat aufgebaut werden. Dies ermöglicht eine flexible Variation der eingesetzten Edukte, wodurch eine Vielzahl unterschiedlicher PPAPs synthetisiert werden könnte.

Übertragen auf Hyperforin (**6**) resultiert dabei die in Abb. 2.2 dargestellte, retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffes. Neben der bereits erwähnten Hydroborierungs-Carbonylierungs-Reaktion, beinhaltet die Retrosynthese darüber hinaus noch eine Ringschlussmetathese (RCM) und eine Wittig-Reaktion als zentrale Umwandlungsschritte. Insgesamt kann **6** auf einen substituierten Aldehyd **97**, sowie ein substituiertes Wittig-Salz **96** zurückgeführt werden.



**Abb. 2.2** retrosynthetische Zerlegung für Hyperforin (**6**)

Im Rahmen bereits durchgeführter Untersuchungen zur Synthese einer einfachen Modellverbindung für PPAPs während der Diplomarbeit, wurde bei der Hydroborierung-Carbonylierung des hergestellten Ethylenolethers **107**, eine Eliminierung der Ethergruppe (OPG<sub>1</sub>) an C<sub>2</sub> beobachtet (vgl. Kapitel 3.1).<sup>[105]</sup> Um diese Nebenreaktion genauer untersuchen und durch geeignete Maßnahmen unterdrücken zu können, sollten zunächst verschiedene, einfache Enolether **99** aufgebaut und in einer Hydroborierung umgesetzt werden (vgl. Abb. 2.3).



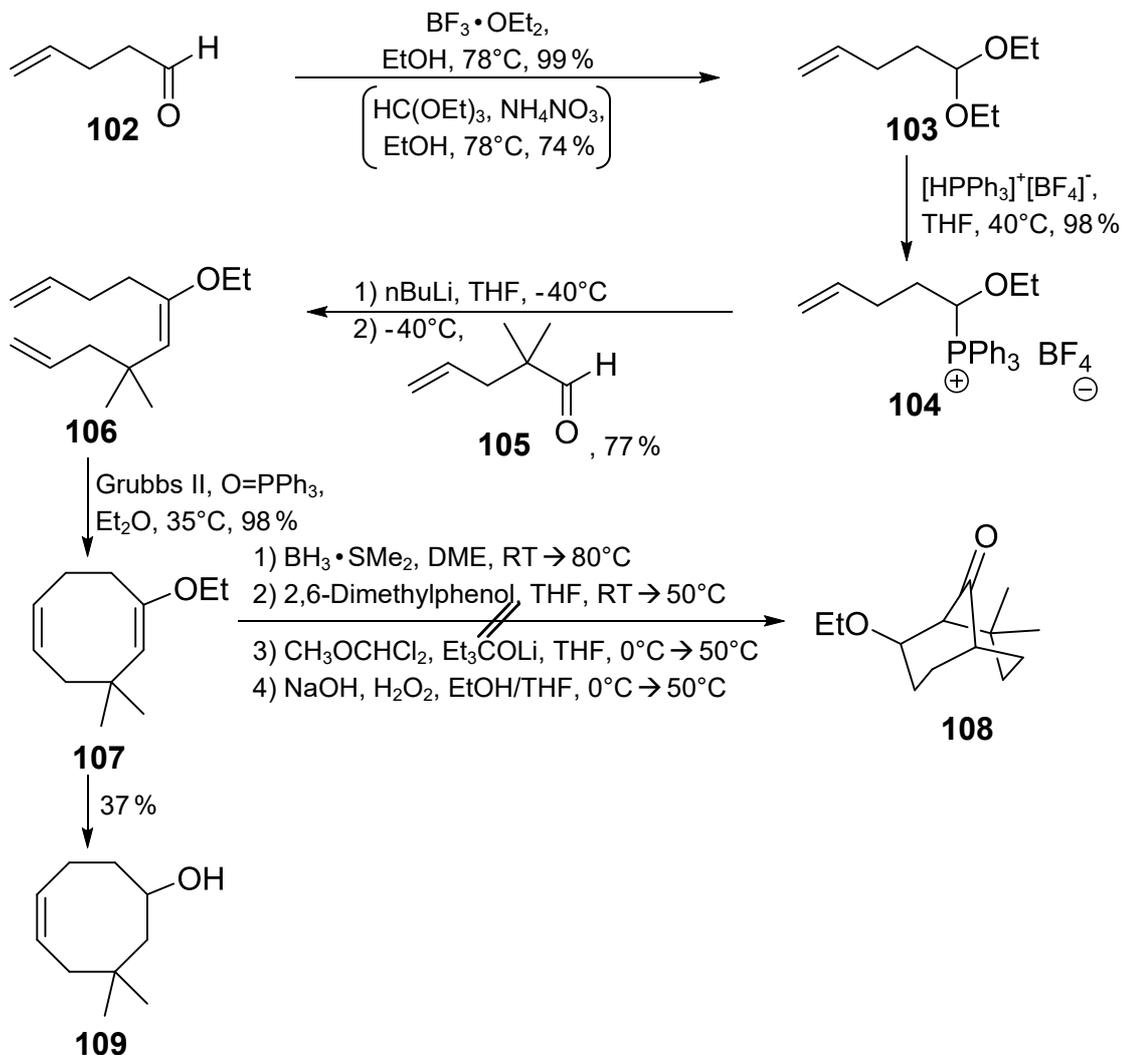
**Abb. 2.3** Synthese und Hydroborierung unterschiedlicher Enolether **99**

Die sich bei diesen Voruntersuchungen zur Hydroborierung als geeignet erweisende Schutzgruppe PG<sub>1</sub>, sollte anschließend bei der Synthese einer bicyclischen Modellverbindung für Hyperforin (**6**) verwendet werden. Nach erfolgreicher Etablierung der Route für eine einfachere Verbindung, sollte die entwickelte Synthesestrategie zum Aufbau von **6** genutzt werden.

### 3. Ergebnisse und Diskussion – Strategie I

#### 3.1 Stand der eigenen Forschung – Rückblick

Im Rahmen der, während der Diplomarbeit durchgeführten Untersuchungen, wurde die nachfolgend dargestellte, fünfstufige Synthese zum Aufbau einer Modellverbindung für PPAPs entwickelt (vgl. Abb. 3.1).<sup>[105]</sup>



**Abb. 3.1** im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführte Synthesesequenz

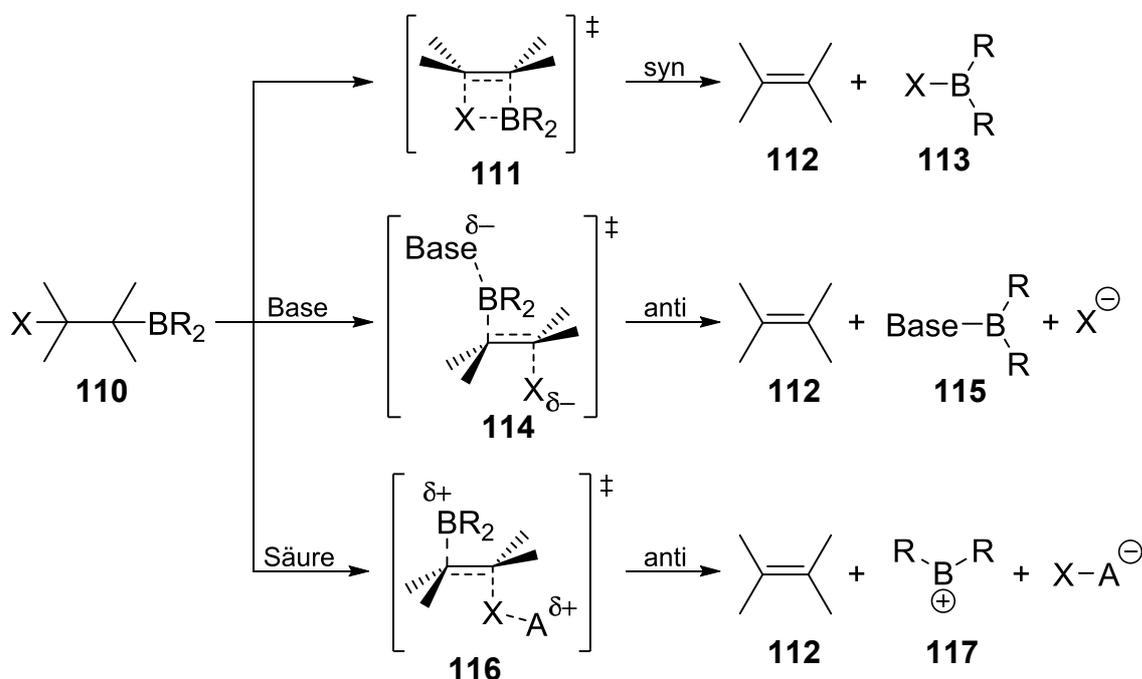
Ausgehend von 4-Pentenal (**102**) wurde zunächst eine Acetalisierung zur Herstellung von Pentenaldiethylacetal (**103**) durchgeführt. Bei der in Klammern angegebenen Variante handelte es sich um die während der Diplomarbeit verwendete Methode. Die Ausbeute an **103** konnte in einer später durchgeführten Synthese jedoch noch weiter optimiert werden.<sup>[106]</sup> Acetal **103** wurde anschließend in das für die Wittig-Reaktion benötigte Wittig-Salz **104** umgewandelt. Dieses konnte mit 2,2-Dimethylpent-4-enal (**105**) zum offenkettigen Ethylenolether **106** umgesetzt werden. Nach Ringschlussmetathese mit Grubbs II in Gegenwart von Triphenylphosphinoxid, wurde Enoether **107** mit

einer Gesamtausbeute von 73% über vier Stufen erhalten. Alle unternommenen Versuche, diesen in der von Brown et al. publizierten Hydroborierungs-Carbonylierungs-Sequenz zu Bicyclus **108** umzusetzen, scheiterten jedoch aufgrund einer favorisiert ablaufenden Eliminierungsreaktion, die zur Bildung von Alkohol **109** führte.

## 3.2 Untersuchungen zur Eliminierung von $\beta$ -substituierten Organoboranen – Literatur

### 3.2.1 Einflussfaktoren

Die bei der Umsetzung von Enolether **107** beobachtete Eliminierungsreaktion wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und genauer untersucht. Insbesondere die Arbeitsgruppen um H. C. Brown und D. J. Pasto haben zu diesem Thema umfangreiche Untersuchungen durchgeführt und veröffentlicht.<sup>[107–119]</sup> Bei den, im Rahmen der publizierten Hydroborierungen verwendeten Verbindungen handelt es sich um cyclische und offenkettige Allyl- oder Vinyl-derivate mit unterschiedlichen Abgangsgruppen (Halogen, Alkohol, Acetat, Ether) in  $\beta$ -Position zum Alkylboran. Entsprechend der Reaktionsbedingungen werden dabei drei Arten von Eliminierungen unterschieden (vgl. Abb. 3.2).<sup>[119]</sup>



**Abb. 3.2** unterschiedliche Arten der Eliminierung

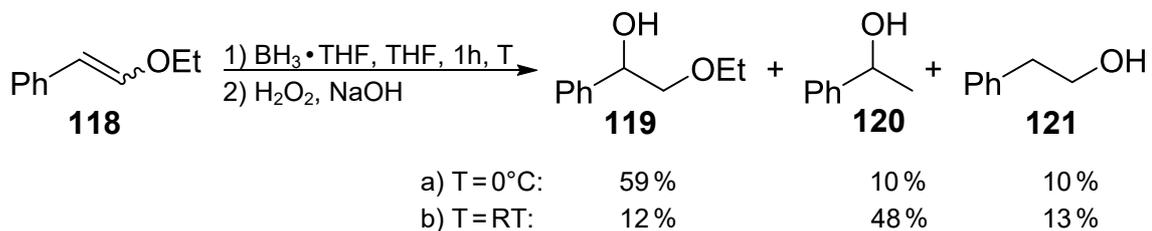
Die unkatalysierte Eliminierung tritt insbesondere bei offenkettigen Derivaten auf, da diese sich, aufgrund der freien Drehbarkeit um die C-C-Bindung, leicht in die

für die Eliminierung benötigte syn-Konfiguration (vgl. Übergangszustand **111**) drehen können. Sie wurde allerdings auch bei der Hydroborierung cyclischer Silylenolether, ab einer Ringgröße von 8 C-Atomen beobachtet.<sup>[109]</sup> Bei der basen- und säurekatalysierten Eliminierung handelt es sich hingegen um eine anti-Eliminierung (vgl. Übergangszustand **114** & **116**), die auch bei der Hydroborierung kleinerer, cyclischer Moleküle auftritt. Ein bei der säurekatalysierten Variante abgespaltenes Boroniumion **117**, wird dabei vom verwendeten, meist etherischen Lösemittel stabilisiert.<sup>[115],[119]</sup> Das bei allen Eliminierungen gleichermaßen entstehende Alken **112** kann erneut hydroboriert werden, wodurch es nach der oxidativen Aufarbeitung zur Isolierung des entsprechenden Alkohols kommt.

Die Art und Geschwindigkeit mit der die Eliminierung eines Borinsäureesters **110** (X=OR) abläuft, wird von den nachfolgend aufgelisteten Faktoren maßgeblich beeinflusst.

#### a. Temperatureinfluss

In der Literatur finden sich unterschiedliche Beispiele, an denen der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die syn-Eliminierung erkennbar wird. Übereinstimmend wird dabei in allen Publikationen empfohlen die Reaktionstemperatur so niedrig wie möglich zu halten.<sup>[111,113–115,119]</sup> Insbesondere bei der Hydroborierung von Vinylderivaten mit mäßig guten Abgangsgruppen (z.B. OEt) an der Doppelbindung, kann die Eliminierung und erneute Hydroborierung so bereits deutlich reduziert werden. Wie am Beispiel der von Pasto et al. publizierten Umsetzung von  $\beta$ -Ethoxystyrol (**118**) mit Boran in THF ersichtlich wird, kann eine Absenkung der Temperatur von Raumtemperatur auf 0°C die Menge an isolierbarem Hydroxyether **119** positiv beeinflussen (vgl. Abb. 3.3).<sup>[113]</sup>



**Abb. 3.3** Einfluss der Temperatur am Beispiel der Hydroborierung von  $\beta$ -Ethoxystyrol (**118**)<sup>[113]</sup>

Brown et al. beschreiben für diese Umsetzung sogar eine Ausbeute von 95% **119**, wenn sie die Zugabe in inverser Reihenfolge durchführen und nicht nur die vorgelegte, sondern auch die zugegebene Substanz auf 0°C kühlen.<sup>[114]</sup>

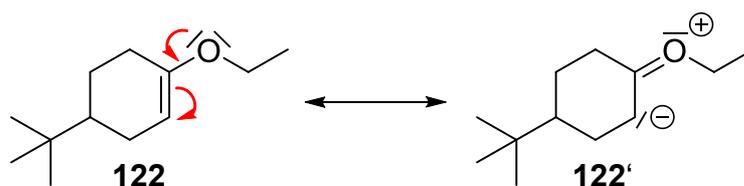
#### b. Lösemiteleinfluss

Ein nicht zu unterschätzender Einfluss auf die Eliminierung geht vom verwendeten Lösemittel aus. Im Fall der säurekatalysierten Abspaltung von Borsäureestern beobachteten Pasto et al. eine gesteigerte Eliminierungstendenz in Lösemitteln mit schlechteren Donoreigenschaften wie z.B. Dipropylether. Da das Lösemittel nicht nur das sich bildende Boroniumion stabilisiert, sondern auch Lewis-Säuren wie  $\text{BF}_3$  komplexiert, beschleunigt sich die Eliminierung, wenn mehr freie Lewis-Säure verfügbar ist.<sup>[119]</sup>

Bei der unkatalysierten Eliminierung verhält es sich genau anders herum. Insbesondere bei guten Abgangsgruppen, wie Chlorid oder Acetat, kann ein Lösemittelwechsel von THF zu  $\text{Et}_2\text{O}$  die Ausbeute an  $\beta$ -substituiertem Alkohol steigern. Durch die Verwendung von Lösemitteln mit schlechteren Donoreigenschaften wird die Eliminierungsreaktion jedoch nicht komplett unterdrückt, sondern lediglich verlangsamt.<sup>[111],[112],[115]</sup>

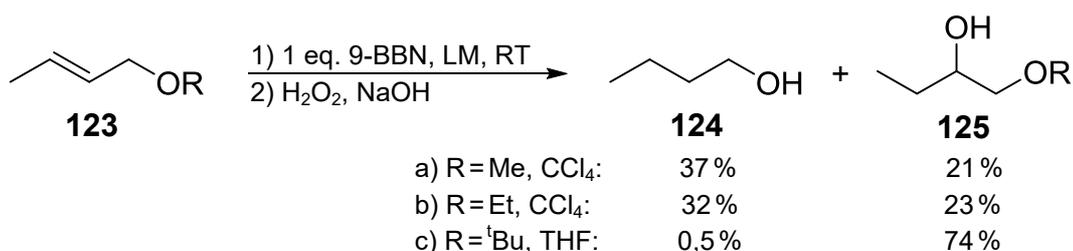
#### c. Einfluss des Vinyl- / Allylsubstituenten

Vinyl- oder Allylsubstituenten haben, entsprechend ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften, einen starken Einfluss auf die Hydroborierung, sowie die ablaufende Eliminierung. Beispielsweise dirigieren Ethersubstituenten das durch die Hydroborierung eingeführte Boran selektiv in  $\beta$ -Position, da diese durch den +M-Effekt des Sauerstoffs negativiert wird (vgl. Abb. 3.4).<sup>[113]</sup> Im Gegensatz dazu beschreiben Brown und Sharp bei der Hydroborierung von 4-tert-Butyl-1-chlorocyclohexen die Bildung einer 3:2-Mischung aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -hydroboriertem Produkt.<sup>[114]</sup>



**Abb. 3.4** Erklärung für selektive  $\beta$ -Hydroborierung bei Vinylethern<sup>[113]</sup>

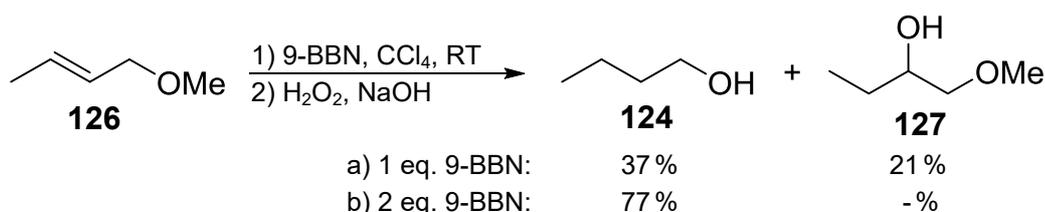
Die bei der Hydroborierung von Vinyl- oder Allylethern gebildeten  $\beta$ -Alkoxyborane weisen dabei, in Abhängigkeit der sterischen Eigenschaften des enthaltenen Ethers, unterschiedliche Eliminierungstendenzen auf. Wie am Beispiel der Hydroborierung unterschiedlicher Alkoxyacrylether (**123**) mit 9-BBN ersichtlich, verhindern sterisch anspruchsvolle Reste, wie z.B. ein tert-Butylether, die Abspaltung als Borsäureester (vgl. Abb. 3.5).<sup>[111]</sup> Vergleichbare Beobachtungen wurden auch bei der Verwendung von Benzyl-, Diphenylmethyl-, Trityl- oder Tetrahydropyranylethern gemacht.<sup>[115],[118]</sup>



**Abb. 3.5** Abhängigkeit der Produktbildung vom Substituenten<sup>[111]</sup>

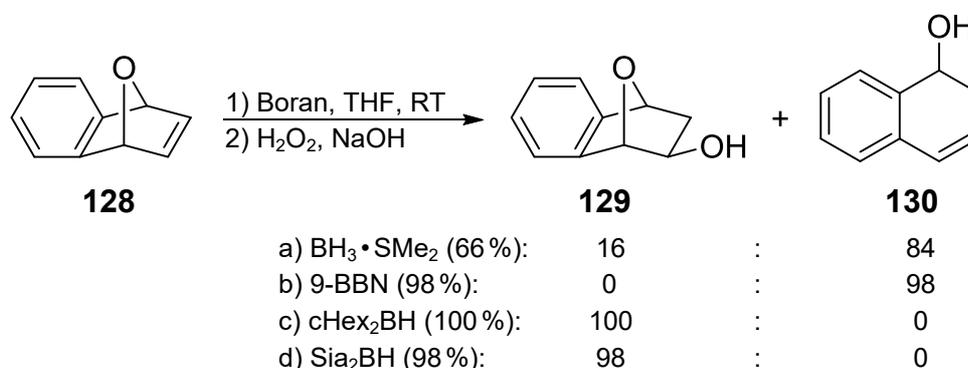
#### d. Art und Menge an Hydroborierungsreagenz

Neben den bereits erörterten Faktoren geht auch vom verwendeten Hydroborierungsreagenz, sowie von dessen Menge ein Einfluss auf die Eliminierung aus. Im Überschuss eingesetztes Boran führt, bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen, zu einer verstärkt auftretenden Abspaltung des Borinsäureesters mit erneuter Hydroborierung der dabei entstehenden Doppelbindung (vgl. Abb. 3.6).<sup>[107],[111]</sup>



**Abb. 3.6** Einfluss der Menge an Hydroborierungsreagenz auf die Produktbildung<sup>[111]</sup>

Auch das verwendete Hydroborierungsmittel beeinflusst die Eliminierung. Genau wie bei der Ethergruppe, können auch sterisch anspruchsvolle Borreagenzien, wie Dicyclohexyl- oder Disiamylboran, eine Koordination zwischen Bor und Sauerstoff beeinträchtigen und damit die Eliminierung verhindern (vgl. Abb. 3.7).<sup>[116]</sup> Die Isolierung von Hydroborierungsprodukt **129** bei der Umsetzung von Epoxydihydronaphthalin (**128**) mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  liegt vermutlich an der, im Vergleich zu den Umsetzungen mit den anderen Boranen, deutlich kürzeren Reaktionszeit.

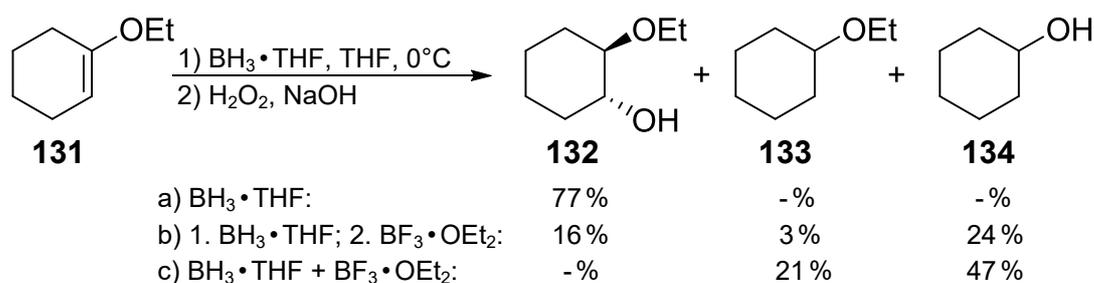


**Abb. 3.7** Produktverteilung in Abhängigkeit vom verwendeten Hydroborierungsreagenz<sup>[116]</sup>

Eine gesteigerte Stabilität von  $\beta$ -Alkoxybor-Verbindungen lässt sich nicht nur durch sterisch anspruchsvolle, sondern auch durch elektronenschiebende Substituenten am Bor erreichen. Durch die zusätzliche Elektronendichte sinkt der Elektronenmangelcharakter des Boratoms, wodurch basenkatalysierte Eliminierungen verhindert werden.<sup>[108]</sup> Im Vergleich zu  $\beta$ -Alkoxyboranen weisen  $\beta$ -Alkoxyboronate, die an Stelle von Alkylresten am Bor Alkoholate tragen, auch eine deutlich höhere thermische Belastbarkeit auf.<sup>[119]</sup> Neben Sauerstoff kann hierbei auch Stickstoff als Donoratom fungieren. So beschreiben Larson et al. eine deutlich geringere Eliminierungsgeschwindigkeit bei der Hydroborierung von Silylenolethern mit Pyridin-Boran.<sup>[110]</sup>

#### e. Einfluss von Lewis-Säuren

Wie bereits zu Beginn aufgezeigt, kommt es in der Gegenwart von Säuren zu einer Änderung des Übergangszustandes bei der Eliminierung (vgl. Abb. 3.2). Durch den Wechsel von einer syn- zu einer anti-Eliminierung können in Gegenwart katalytischer Mengen einer Lewis-Säure auch kleine, cyclische,  $\beta$ -substituierte Borane zu Alkenen eliminiert werden.<sup>[107–110,113,119]</sup> Im allgemeinen gilt dabei, je stärker die Lewis-Säure, desto schneller erfolgt die Eliminierung.<sup>[119]</sup> Insbesondere  $\text{BF}_3$ -Etherat stellt hierbei ein oft beschriebenes Problem dar, da es herstellungsbedingt in kommerziell erhältlichem  $\text{BH}_3$ , in Spuren enthalten sein kann.<sup>[107]</sup> Den Einfluss, den ein Äquivalent  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  auf die isolierten Produkte hat, ist in der nachfolgenden Abbildung am Beispiel der Hydroborierung von 1-Ethoxycyclohexen (**131**) dargestellt.<sup>[113]</sup>



**Abb. 3.8** isolierte Produkte bei der Hydroborierung von 1-Ethoxycyclohexen (**131**) in Abhängigkeit von der  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Zugabe<sup>[113]</sup>

Neben der verstärkten Abspaltung von Borinsäureestern kann  $\text{BF}_3$  auch die Selektivität im Hydroborierungsschritt beeinflussen. Durch die Koordination der Elektronenmangelverbindung an den Ethersauerstoff, kommt es zu einer Umpolung der elektronischen Verhältnisse im Molekül, wodurch das  $\alpha$ -C-Atom eine negative Partialladung erhält. Dadurch kann die ursprünglich regioselektiv ablaufende Hydroborierung auch unter Bildung von 1-Ethoxycyclohexylboran erfolgen, was nach wässrig, basischer Aufarbeitung zur Isolierung von **133** führt.<sup>[113]</sup>

#### f. Einfluss von Basen - Oxidationsbedingungen

Neben Säuren können auch zugegebene Basen die Eliminierungsreaktion bei  $\beta$ -substituierten Boranen beeinflussen (vgl. Abb. 3.2). Der Kontakt mit einer Base spielt dabei insbesondere im abschließenden Oxidationsschritt eine Rolle. Zur Umwandlung von Alkylboranen in Alkohole werden diese standardmäßig mit wässriger Alkalilauge und Wasserstoffperoxid versetzt. Um eine dabei auftretende Eliminierung zu vermeiden, empfiehlt H. C. Brown eine simultane Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{NaOH}$  bzw.  $\text{NaOAc}$ , um so den Kontakt des  $\beta$ -Alkoxyborans mit der Base zu minimieren. Alternativ kann auch eine nicht wässrige Oxidation unter Verwendung von mCPBA als Oxidationsmittel durchgeführt werden.<sup>[115]</sup>

#### 3.2.2 Fazit für die eigene Synthese

Da sperrige Gruppen eine Wechselwirkung zwischen Ethersauerstoff und dem in  $\beta$ -Position dazu befindlichen Boran erschweren oder ganz verhindern können, sollte ein Ansatz zur Lösung des Eliminierungsproblems, die Herstellung von Enolethern mit unterschiedlich großen Resten darstellen. Auch eine Optimierung hinsichtlich der Reaktionstemperatur während der Hydroborierung sollte durchgeführt werden. Da diese, insbesondere bei sterisch weniger anspruchsvollen Ethern, eine bedeutende Rolle spielt, sollte sie so niedrig wie möglich gewählt werden. Nachdem auch die sterischen und elektronischen Gegebenheiten des zur Hydroborierung verwendeten Borans einen großen Einflussfaktor darstellen, sollten auch diesbezüglich Optimierungsversuche unternommen werden. Ein möglicher Kandidat schien dabei das sterisch anspruchsvolle Thexylboran zu sein. Ausgehend von Dialkylthexylboranen sind in der Literatur zwei mögliche Varianten zu finden, um daraus Ketone zu erzeugen.<sup>[120]</sup> Jedoch beschreiben Brown et al. die Synthese von Dialkylthexylboranen, ausgehend von zwei Alkenen mit jeweils internen Doppelbindungen, als schwierig.<sup>[104],[121]</sup> Aufgrund der Stabilität der Hydroborierungsprodukte, sollten auch Alkoxyborane getestet werden. Insbesondere 2,6-Dimethylphenoxyboran könnte, hinsichtlich der späteren Carbonylierung, ein interessanter Kandidat sein.<sup>[102],[103]</sup> Auch die Verwendung von Aminboranen erschien sinnvoll. Weitere zu untersuchende Ansätze um die Eliminierung zu verhindern, waren ein Lösemittelwechsel von THF auf  $\text{Et}_2\text{O}$ , sowie eine nicht wässrige Oxidation mit mCPBA. Auch im verwendeten, kommerziell erhältlichen  $\text{BH}_3$  möglicherweise vorhandenes  $\text{BF}_3$ , sollte als Grund für die Eliminierung ausgeschlossen werden.

Neben den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen, wurden noch weitere systematische Untersuchungen zur Hydroborierung von Enolethern im Rahmen der Doktorarbeit von S. Schmitt, sowie der Zulassungsarbeit von C. Wern durchgeführt.<sup>[122],[123]</sup>

## 3.3 Systematische Untersuchungen zur Hydroborierung von Enolethern aus Cyclooctanon (**98**)

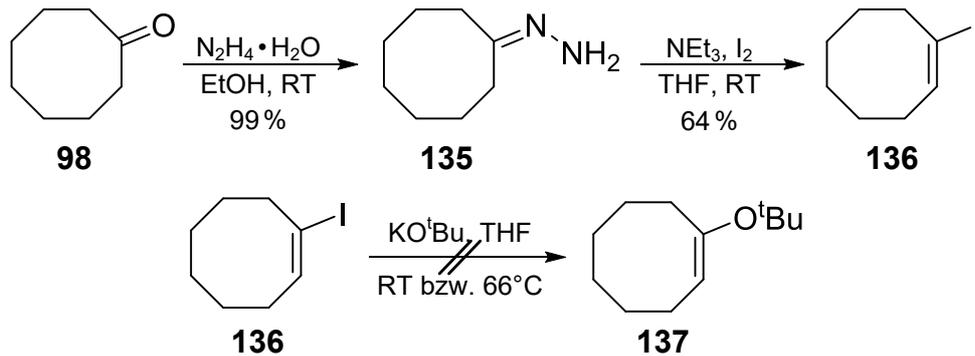
### 3.3.1 Synthese der Enolether

Aufgrund ihrer elektronenreichen Doppelbindung bieten Enolether ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten. Sie werden beispielsweise im Rahmen von Claisen-Umlagerungen oder Nazarov-Cyclisierungen eingesetzt.<sup>[124],[125]</sup> Ein bekannter Vertreter dieser Verbindungsklasse stellt das Danishefsky-Dien dar, welches als regioselektiv reagierendes Dien bei Diels-Alder-Reaktionen verwendet wird.<sup>[126]</sup>

Enolether bieten nicht nur vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, sie können auch auf unterschiedliche Arten hergestellt werden.<sup>[127],[128]</sup> Eine einfache und schnelle Methode stellt dabei die säurekatalysierte Spaltung von Acetalen bzw. Ketalen dar.<sup>[129–131]</sup> Diese können auch durch Reaktion mit TMS-Triflat in Gegenwart von DIPEA in Enolether überführt werden.<sup>[132],[133]</sup> Eine explizit für die Herstellung von tert-Butylenolethern beschriebene Variante, beinhaltet die Umsetzung von Vinylhalogeniden mit KO<sup>t</sup>Bu.<sup>[134],[135]</sup> Katritzky et al. beschreiben eine weitere Möglichkeit zur Synthese unterschiedlicher Enolethern mit primären und sekundären Etherfunktionalitäten, bei der sie zunächst, ausgehend von einem Keton ein N-(1-Alkoxyalkyl)benzotriazol herstellen, welches durch anschließende Reaktion mit NaH zum entsprechenden Enolether gespalten werden kann.<sup>[136]</sup>

#### a. <sup>t</sup>Butyl-Enolether **137**

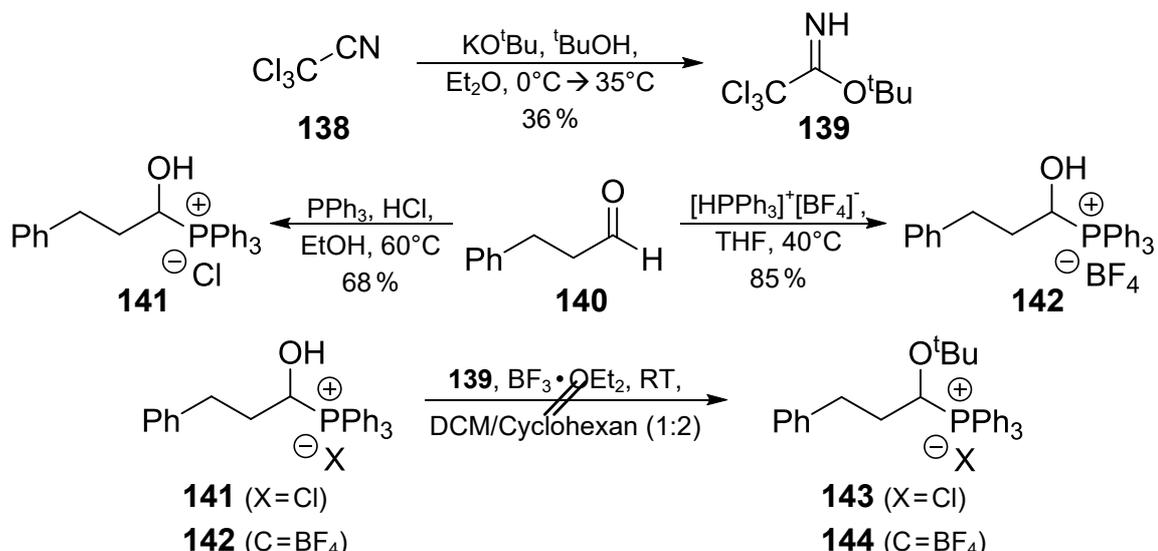
Zunächst wurde versucht 1-tert-Butoxycycloocten (**137**), über die von Bottini et al. beschriebene Route herzustellen (vgl. Abb. 3.9).<sup>[134],[135]</sup> Das dafür benötigte Vinyljodid **136** konnte in einer zweistufigen Synthese, ausgehend von Cyclooctanon (**98**), aufgebaut werden.<sup>[137]</sup> Um Hydrazon **135** dabei in quantitativer Menge herstellen zu können, musste Hydrazin-Monohydrat mittels Spritzenpumpe, über einen Zeitraum von 12 Stunden, zum vorgelegten Keton **98** zugegeben werden. Bei schnellerer Zugabegeschwindigkeit (ca. 3 Stunden), entstand ausschließlich das symmetrische Azin. Durch Umsetzung von **135** mit Iod in Gegenwart einer Aminbase wurden 64 % **136**, sowie 22 % Cyclooctanon (**98**) erhalten. Wurde alternativ 1,1,3,3-Tetramethylguanidin als Base verwendet, konnten lediglich 51 % Vinyljodid **136** isoliert werden.<sup>[138]</sup>



**Abb. 3.9** versuchte Synthese von 1-tert-Butoxycycloocten (**137**)

Ausgehend von **136** wurde zunächst eine Umsetzung mit frisch sublimiertem  $\text{KO}^t\text{Bu}$  bei Raumtemperatur durchzuführen.<sup>[139]</sup> Ein NMR des, nach säulenchromatographischer Reinigung isolierten Produktes, zeigte jedoch keine der charakteristischen Signale einer tert-Butylgruppe.<sup>[135]</sup> Eine Bestimmung der entstandenen Substanz war nicht möglich. Auch die Durchführung der Reaktion unter Rückflussbedingungen, analog Bottini et al., führte nicht zur Entstehung von Enolether **137**.<sup>[134]</sup>

Um doch noch einen tert-Butylenolether herstellen zu können, wurde versucht analog Jackson et al. ein  $^t\text{Bu}$ -geschütztes Wittig-Salz aufzubauen (vgl. Abb. 3.10).<sup>[140]</sup> Dieses könnte durch Umsetzung in einer Wittig-Reaktion in den entsprechenden Enolether umgewandelt werden. Wegen seiner guten Detektierbarkeit wurde der UV-aktive Aldehyd 3-Phenylpropanal (**140**) als Ausgangsverbindung zur Herstellung von zwei, bis auf das Gegenion identischen Wittig-Salzen **141** und **142** verwendet.<sup>[141],[142]</sup> Jegliche Versuche, diese mit tert-Butyltrichloracetimidat (**139**) zu den entsprechenden, tert-Butyl-geschützten Wittig-Salzen **143** oder **144** umzusetzen, scheiterten jedoch.<sup>[140]</sup>



**Abb. 3.10** versuchte Synthese  $^t\text{Bu}$ -geschützter Wittig-Salze

### b. Ethylenolether 145

Ausgehend von Cyclooctanon (**98**) wurde 1-Ethoxycycloocten (**145**), durch säurekatalysierte Herstellung und in situ- Spaltung von 1,1-Diethoxycyclooctan (**146**) aufgebaut (vgl. Abb. 3.11).<sup>[129]</sup> Bei der Eintopfreaktion nicht gespaltenes Ketal **146** konnte, nach säulenchromatographischer Reinigung über imprägniertes Kieselgel (5% NEt<sub>3</sub>), in Gegenwart einer katalytischen Menge an para-Toluolsulfonsäure in Substanz zum Ethylenolether **145** gespalten werden.

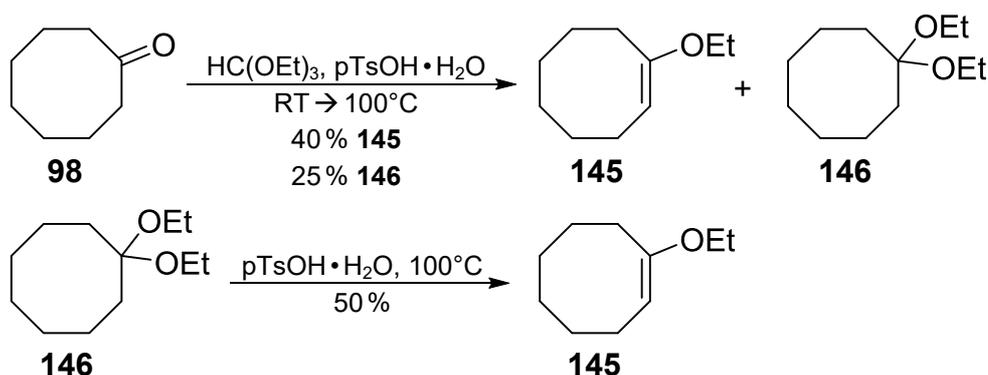


Abb. 3.11 Synthese von 1-Ethoxycycloocten (**145**)

### c. Isopropylenelether 149

Zur Synthese von 1-Isopropoxycycloocten (**149**) wurde zunächst versucht, analog Katritzky et al., N-(1-Isopropoxycyclooctan)benzotriazol (**148**) herzustellen. Dieses sollte anschließend durch Vakuumdestillation in Gegenwart von Natriumhydrid zu **149** gespalten werden (vgl. Abb. 3.12).<sup>[136]</sup>

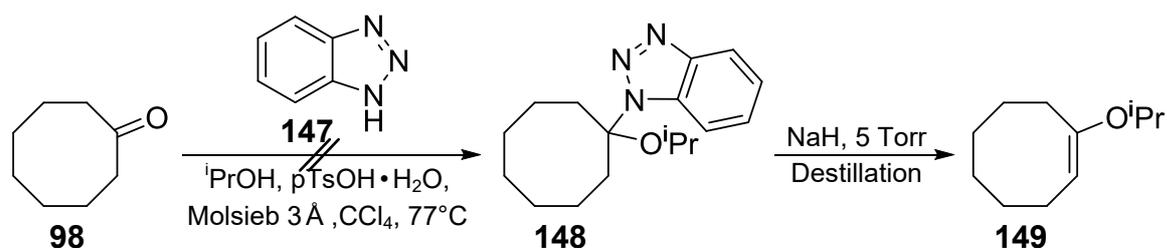


Abb. 3.12 versuchte Herstellung von 1-Isopropoxycycloocten (**149**) über die Benzotriazol-Route

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurde anstelle des gemischten N,O-Acetals **148** stattdessen eine Substanz isoliert, bei der es sich um das Enamin von Cyclooctanon (**98**) und Benzotriazol (**147**) handeln müsste. Eine genaue Charakterisierung per NMR war aufgrund der enthaltenen Verunreinigungen nicht möglich. Beim Vergleich mit literaturbekannten NMR-Daten anderer 8-Ring-Enamine und Benzotriazol wurde jedoch eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den erhaltenen und den publizierten Verschiebungen festgestellt.<sup>[143]. [144]</sup>

Nachdem die Benzotriazol-Route nicht das gewünschte Produkt erbrachte, wurde eine einstufige Synthese durch Umsetzung von **98** mit Triisopropylorthoformiat in Gegenwart von Natriumhydrogensulfat versucht.<sup>[145]</sup> Dabei wurden nach 26 Stunden bei 50°C lediglich 6% Enolether **149** gebildet. Außerdem wurden 74% nicht umgesetztes Edukt zurück gewonnen (vgl. Abb. 3.13).

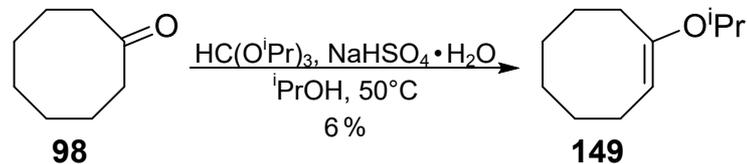


Abb. 3.13 Synthese von 1-Isopropoxycycloocten (**149**)

#### d. Benzylenoether **152**

Zur Herstellung von Benzylenoether **152** wurde erneut eine Benzotriazolroute getestet. Diese unterschied sich jedoch von der Variante, die zur Herstellung von **149** versucht wurde. Das zur Freisetzung von Enolether **152** benötigte N,O-Acetal **151**, sollte dabei ausgehend von N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (**150**) durch Umetherung aufgebaut werden (vgl. Abb. 3.14).<sup>[136]</sup>

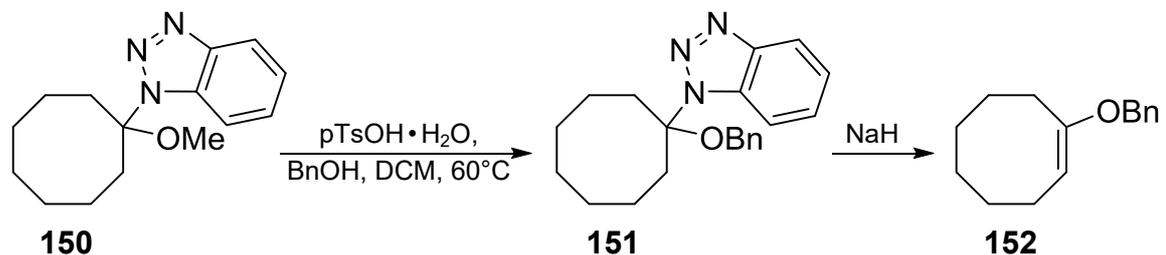


Abb. 3.14 geplante Herstellung von Benzylenoether **152**

Um diese, von Katritzky et al. entwickelte Methode auf die Synthese von **152** anwenden zu können, musste zunächst N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (**150**) in einer zweistufigen Synthese hergestellt werden (vgl. Abb. 3.15).

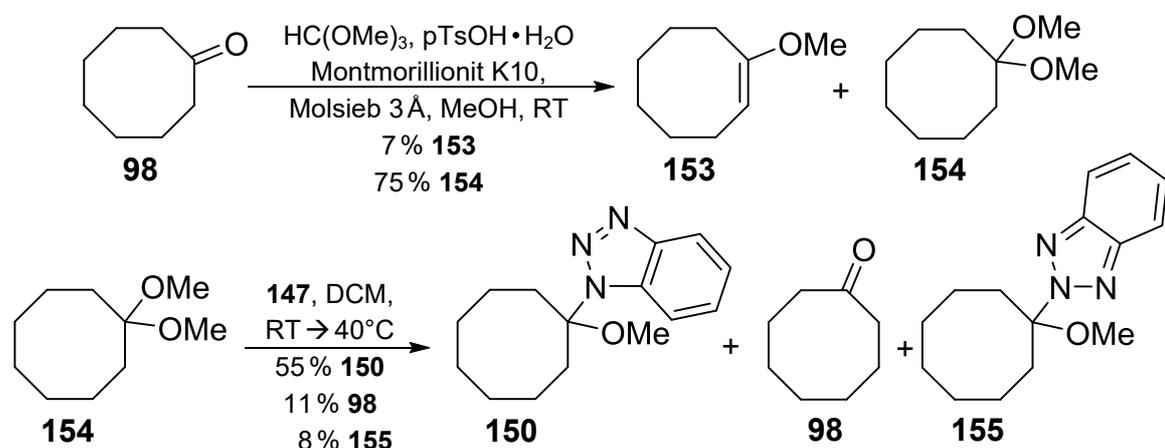


Abb. 3.15 zweistufige Synthese von N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (**150**)

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Zunächst wurde Cyclooctanon (**98**) mit Trimethylorthoformiat, in Gegenwart einer katalytischen Menge an Säure, zum Dimethylketal **154** umgesetzt.<sup>[130],[131]</sup> Dabei wurde immer auch eine geringe Menge Methylenolether **153** als Nebenprodukt gebildet (vgl. Tabelle 5). Dieser wurde ebenfalls isoliert und im Rahmen der Hydroborierungsversuche verwendet (vgl. Kapitel 3.3.2).

**Tabelle 5** Herstellung von 1,1-Dimethoxycyclooctan (**154**)

Reaktionsbedingungen				Ausbeute			
HC(OMe) <sub>3</sub> eq.	Katalysator	Zusatz	T [°C]	P 154	NP 153	E 98	
	[mol-%]						
1,8	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	9	-	RF	58 %	11 %	19 %
3,5	pTsOH·H <sub>2</sub> O	0,7	Montmorillonite K10	RT	47 %	4 %	- %
3,5	pTsOH·H <sub>2</sub> O	0,7	Montmorillonite K10	RT → 45	71 %	1 %	8 %
3,5	pTsOH·H <sub>2</sub> O	0,7	Montmorillonite K10; Molsieb 4 Å	RT	75 %	7 %	- %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP = Nebenprodukt;  
E = Edukt; RF = Rückfluss

Das so erhaltene Dimethylketal **154** wurde anschließend unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zu N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (**150**) weiter umgesetzt (vgl. Tabelle 6).

**Tabelle 6** Herstellung von N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (**150**)

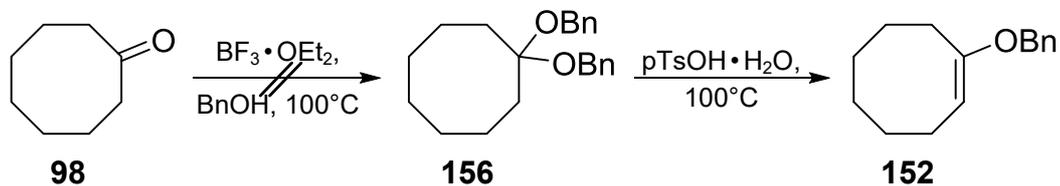
Reaktionsbedingungen				Ausbeute				
147 eq.	Säure	T [°C]	P 150	P <sub>iso</sub> 155	ZP 98	E 154		
	[mol-%]							
1,5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	zugegeben	RT	33 %	3 %	31 %	2 %
1,5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	4	vorgelegt	RT	37 %	3 %	38 %	2 %
1,5	pTsOH·H <sub>2</sub> O	4	zugegeben	RT	14 %	1 %	74 %	- %
1,5	-	-	-	RT → 40	55 %	8 %	11 %	- %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; P<sub>iso</sub> = Isomerisierungsprodukt;  
ZP = Zersetzungsprodukt; E = Edukt

Das beste Ergebnis lieferte dabei die Variante, bei der die Reaktion ohne Säurezugabe und bei leicht erhöhter Temperatur durchgeführt wurde. Im Vergleich zu den Umsetzungen in Gegenwart von Säure, wurde hierbei deutlich weniger Zersetzungsprodukt **98** gebildet. Durch die höhere Temperatur wurde jedoch die von Katritzky et al. beschriebene, thermische Umlagerung von **150** zu **155** geringfügig begünstigt.<sup>[136]</sup>

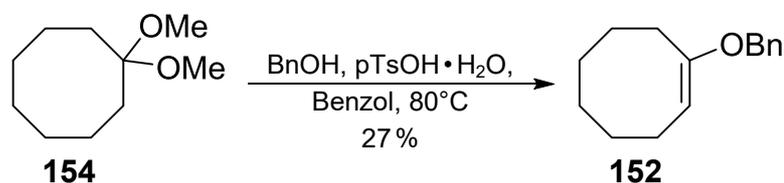
Das so erhaltene N,O-Acetal **150** wurde anschließend, entsprechend der in Abb. 3.14 dargestellten Methode, mit Benzylalkohol in Gegenwart von 1 mol-% pTsOH·H<sub>2</sub>O umgesetzt.<sup>[136]</sup> Entgegen der publizierten Ergebnisse, zersetzte sich **150** dabei komplett zum Cyclooctanon (**98**), sodass keinerlei N-(1-Benzylloxycyclooctan)benzotriazol (**151**) isoliert wurde.

Ein weiterer Ansatz zur Herstellung von Benzylenoether **152** beruhte auf einer von Farquhar et al. publizierten Methode, bei der sie 4-Pentalenal (**102**) in einer BF<sub>3</sub>-katalysierte Reaktion zu Pentenaldiethylacetal (**103**) umsetzten.<sup>[106]</sup> Übertragen auf **98**, würde daraus Ketal **156** resultieren. Dieses sollte sich, analog 1,1-Diethoxycyclooctan (**146**) (vgl. Abb. 3.11), säurekatalysiert zu **152** spalten lassen (vgl. Abb. 3.16). Bei der BF<sub>3</sub>-katalysierten Ketalbildung wurde jedoch weder **156** noch bereits gespaltener Enoether **152** erhalten. Stattdessen wurde eine UV-aktive Substanz isoliert, die sich nach Vergleich mit, in der Literatur publizierten NMR-Daten, als Dibenzylether bestätigten lies.<sup>[146]</sup>



**Abb. 3.16** versuchte Synthese von Benzylenoether **152**

Durch säurekatalysierte Umketalisierung gelang es S. Schmitt schließlich, Benzylenoether **152**, ausgehend von 1,1-Dimethoxycyclooctan (**154**), analog Lorette et al., mit einer Ausbeute von 27 % herzustellen (vgl. Abb. 3.17).<sup>[122],[147]</sup>

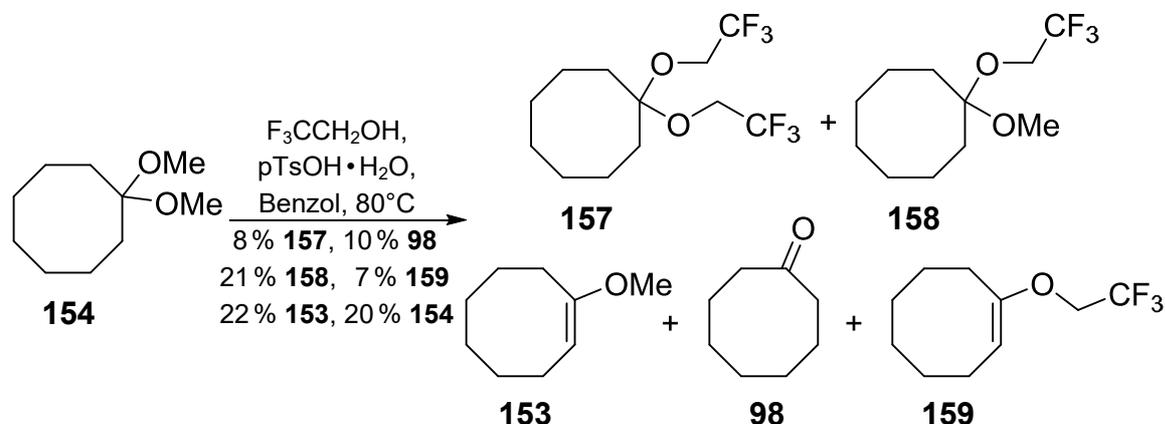


**Abb. 3.17** erfolgreiche Synthese von Benzylenoether **152** durch Umketalisierung<sup>[122]</sup>

Die von S. Schmitt synthetisierte Substanz wurde auch für Hydroborierungen im Rahmen dieser Arbeit verwendet (vgl. Kapitel 3.3.2).

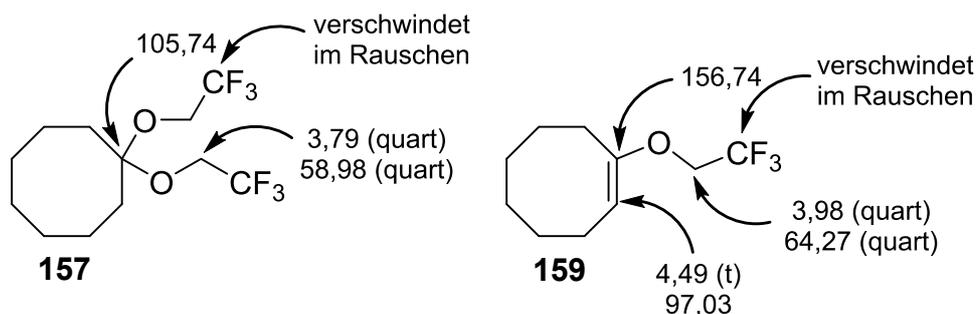
### e. Trifluorethylenolether **159**

Nachdem sich eine Umketalisierung als geeignete Methode zur Herstellung von Benzylenoether **152** erwiesen hatte, wurde versucht Trifluorethylenolether **159** in analoger Weise aufzubauen (vgl. Abb. 3.18).<sup>[147]</sup>



**Abb. 3.18** versuchte Umketalisierung zur Herstellung von **159**

Bei der Umsetzung von **154** mit Trifluorethanol und *para*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol entstand eine komplexe Mischung aus mehreren Produkten. Beim Versuch diese Mischung säulenchromatographisch zu reinigen, wurde lediglich das gemischte Ketal **158** als Reinsubstanz erhalten. Bei allen anderen Fraktionen handelte es sich um Mischungen aus mehreren Substanzen. Enolether **159** und Ketal **157** konnten wegen den Überlagerungen im NMR nicht eindeutig charakterisiert werden. Ihre Entstehung wurde anhand markanter Signale im  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR nachgewiesen (vgl. Abb. 3.19).



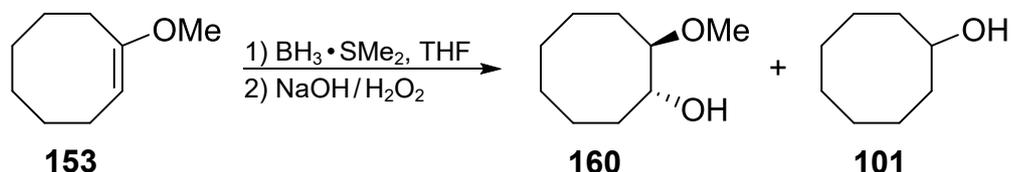
**Abb. 3.19** charakteristische  $^1H$ - und  $^{13}C$ -Signale von Ketal **157** und Enolether **159**

Beim Versuch das sauber isolierte, gemischte Ketal **158** in Gegenwart einer katalytischen Menge an *para*-Toluolsulfonsäure zu spalten, entstand selektiv 1-Methoxycycloocten (**153**), welches mit einer Ausbeute von 34 % isoliert wurde.

### 3.3.2 Hydroborierung der Enolether

#### a. Methylenolether **153**

Ausgehend von 1-Methoxycycloocten (**153**) wurden alle Hydroborierungen mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex durchgeführt und anschließend mit NaOH und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidativ aufgearbeitet (vgl. Abb. 3.20).



**Abb. 3.20** Hydroborierung von 1-Methoxycycloocten (**153**)

Neben der Menge an eingesetztem Boran wurde auch die Reaktionstemperatur im Hydroborierungs- sowie im Oxidationsschritt variiert (vgl. Tabelle 7).<sup>[148–150]</sup> Mit einer Ausbeute von 6 %  $\beta$ -Hydroxyether **160** lieferte die Verwendung von zwei Äquivalenten BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> bei –25°C die beste Ausbeute.<sup>[149]</sup> Die, im Vergleich zu den anderen Ansätzen, konstant gehaltene Temperatur schien einen minimal positiven Einfluss auf die Stabilität des  $\beta$ -Alkoxyborans bewirkt zu haben. Allerdings wurde, bezogen auf **160**, trotzdem die 10-fache Menge an Eliminierungsprodukt **101** isoliert.

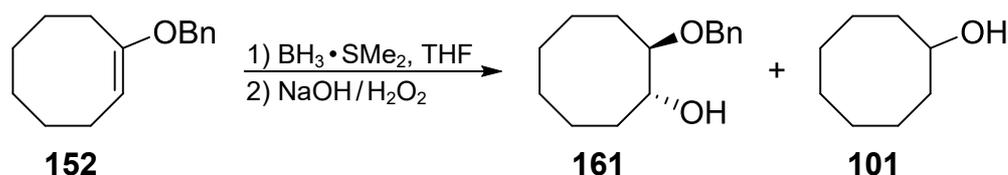
**Tabelle 7** Hydroborierung von 1-Methoxycycloocten (**153**) mit BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> in THF

Hydroborierung			Oxidation mit NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Ausbeute	
BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	T	t	T	t	P	NP
eq.	[°C]	[h]	[°C]	[h]	160	101
1,5	0 → RT	25	0	1	1 %	59 %
2,0	-25	72	-25 → RT	5	6 %	62 %
2,0	-78 → -18	6,5	-18 → RT	12	- %	32 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP = Nebenprodukt

#### b. Benzylenolether **152**

Die Hydroborierungen von 1-Benzylloxycycloocten (**152**) wurden ebenfalls unter Verwendung von BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> durchgeführt (vgl. Abb. 3.21). Aufgrund der geringen Menge an Ausgangsmaterial wurden hier nur zwei Versuche unternommen, die sich nur in der Temperatur während der Hydroborierung und der Oxidation unterscheiden (vgl. Tabelle 8).



**Abb. 3.21** Hydroborierung von 1-Benzyloxycycloocten (**152**)

Beim Vergleich der erhaltenen Ergebnisse wurde deutlich, dass die Durchführung der Reaktion bei einer niedrigeren Temperatur die Menge an isoliertem Hydroxyether **161** steigerte. Auffällig ist jedoch, dass in beiden Fällen mehr Benzylalkohol als Eliminierungsprodukt **101** erhalten wurde. Da weder per DC, noch per NMR-Analyse eine Zersetzung von **152** zu Cyclooctanon (**98**) nachgewiesen werden konnte, gibt dieser Befund einen Hinweis darauf, dass noch andere, bisher nicht berücksichtigte Nebenreaktionen zur geringen Ausbeute an  $\beta$ -Hydroxyether **161** führen könnten. Eine denkbare Erklärung für die höhere Menge an isoliertem Benzylalkohol wäre allerdings auch eine gute Wasserlöslichkeit von **101** und daraus resultierende Verluste während der Aufarbeitung.

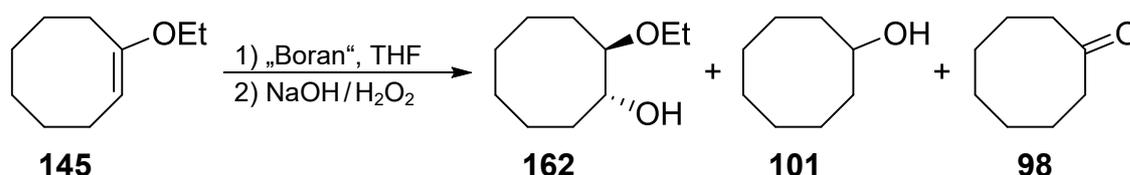
**Tabelle 8** Hydroborierung von 1-Benzyloxycycloocten (**152**) mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  in THF

Hydroborierung			Oxidation mit $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$		Ausbeute		
$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	T	t	T	t	P	NP	BnOH
eq.	[°C]	[h]	[°C]	[h]	<b>161</b>	<b>101</b>	
2,0	0	5	0	1	2 %	82 %	95 %
2,0	-25	7,5	-25 $\rightarrow$ RT	12	10 %	60 %	83 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP = Nebenprodukt

### c. Ethylenolether **145** und **107**

Ausgehend von 1-Ethoxycycloocten (**145**) wurden mehrere Reaktionen mit unterschiedlichen Hydroborierungsreagenzien durchgeführt (vgl. Abb. 3.22).



**Abb. 3.22** Hydroborierung von 1-Ethoxycycloocten (**145**)

Neben dem, auch zur Herstellung von Ketonen geeigneten Thexylboran, handelte es sich hierbei um Catecholboran, sowie einen Bor-Amin-Komplex.<sup>[151-153]</sup> Bei den einzelnen Reaktionen wurden, im Vergleich zu den Umsetzungen der

anderen Enolether mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , geringere Mengen an Hydroborierungsmittel verwendet, um eine Eliminierungen durch nicht umgesetztes Bor-Reagenz zu vermeiden.

Insgesamt erwies sich keines der verwendeten Hydroborierungsmittel als geeignet, um den eingesetzten Ethylenolether **145** in das gewünschte Produkt **162** umzuwandeln (vgl. Tabelle 9). Insbesondere  $\text{BH}_3 \cdot \text{NEt}_3$  stellte sich als zu unreaktiv heraus, da bei Raumtemperatur keinerlei Reaktion erfolgte. Erst unter Rückflussbedingungen reagierte das eingesetzte Edukt **145** ab, wobei Alkohol **101** als Hauptprodukt gebildet wurde. Eine übereinstimmende Beobachtung bezüglich der Stabilität und Reaktivität von Aminboranen wurde auch von H. C. Brown und L. T. Murray publiziert.<sup>[154]</sup>

**Tabelle 9** Umsetzung von 1-Ethoxycycloocten (**145**) mit verschiedenen Hydroborierungsreagenzien in THF

Hydroborierung			Oxidation mit $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$		Ausbeute			
Reagenz	T	t	T	t	P	NP	E	ZP
eq.	[°C]	[h]	[°C]	[h]	<b>162</b>	<b>101</b>	<b>145</b>	<b>98</b>
Thexylboran	0	2	RT	1	- %	27 %	50 %	- %
Thexylboran	-30 → 0	2,5	0 → RT	2	- %	20 %	32 %	- %
Catecholboran	0	3	RT*	1	- %	- %	- %	30 %
$\text{BH}_3 \cdot \text{NEt}_3$	0 → RT → RF	42	RT	2	- %	38 %	9 %	- %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP = Nebenprodukt; E = Edukt

ZP = Zersetzungsprodukt; RF = Rückfluss

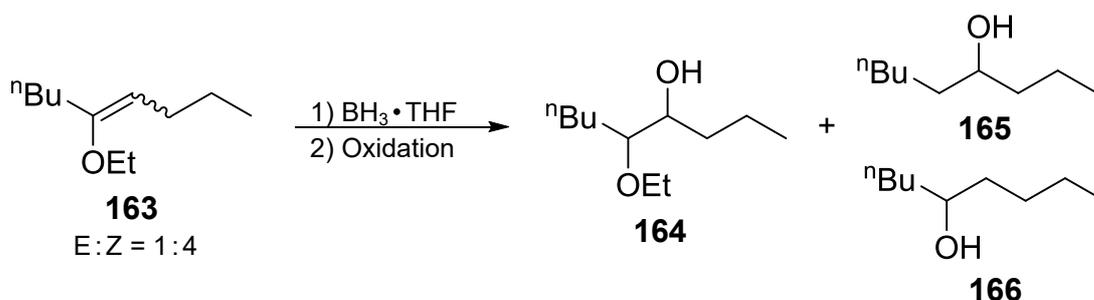
\* Oxidation mit  $\text{NaOAc}/\text{H}_2\text{O}$

Hydroborierungen von **145** mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  wurden von S. Schmitt durchgeführt. Hierbei gelang es  $\beta$ -Hydroxyether **162** mit einer Ausbeute von 10 %, bei gleichzeitig 47 % isoliertem Cyclooctanol (**101**) herzustellen.<sup>[122]</sup>

Da sich gezeigt hatte, dass niedrige Temperaturen die Eliminierung reduzieren konnten, wurde erneut eine Hydroborierung des in der Diplomarbeit hergestellten Ethylenolethers **107** versucht (vgl. Abb. 3.1). Trotz einer Reaktionstemperatur von 0°C bzw. -25°C entstand bei der Umsetzung von **107** mit einem Äquivalent  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  eine sehr komplexe Reaktionsmischung, die säulenchromatographisch nicht in ihre einzelnen Komponenten aufgetrennt werden konnte. Aufgrund der Vielzahl an gebildeten Produkten wurden keine weiteren Versuche unternommen **107** zu hydroborieren.

### 3.4 Hydroborierung offenkettiger Enolether<sup>[123]</sup>

Da Cycloocten-Derivate von ihrer Flexibilität her eher mit offenkettigen Verbindungen vergleichbar sind, wurden von C. Wern im Rahmen ihrer Bachelorarbeit einige offenkettige, sowie ein bereits literaturbekannter, cyclischer Ethylenolether **131** hergestellt und unter verschiedenen Bedingungen hydroboriert und oxidiert.<sup>[123]</sup> Ein Großteil der Untersuchungen wurde dabei ausgehend von 5-Ethoxynon-4-en (**163**) als Edukt durchgeführt (vgl. Abb. 3.23).



**Abb. 3.23** Hydroborierung von 5-Ethoxynon-4-en (**163**)<sup>[123]</sup>

Durch die, bei der Hydroborierung von **163** erhaltenen Ergebnisse, konnte eine Temperaturabhängigkeit der Eliminierung gezeigt werden. Der beobachtete Einfluss auf die isolierte Menge an Hydroborierungsprodukt **164** war jedoch deutlich geringer, als in der Literatur beschrieben, sodass nie mehr als 29% **164** erhalten wurden (vgl. Tabelle 10).<sup>[111,113–115,119]</sup>

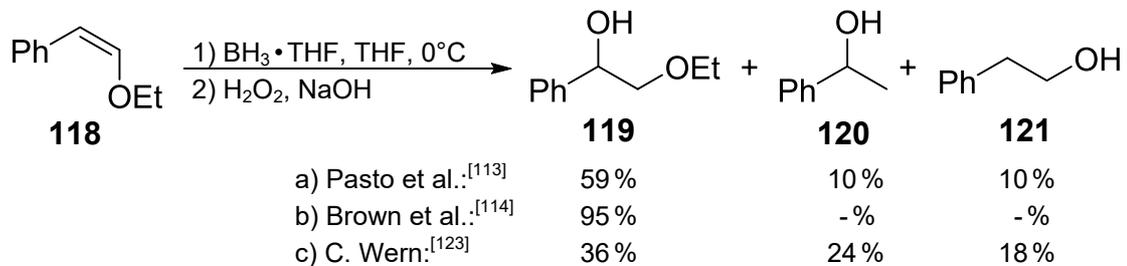
**Tabelle 10** Auszug aus den Ergebnissen von C. Wern zur Hydroborierung von 5-Ethoxynon-4-en (**163**)<sup>[123]</sup>

Hydroborierung			Oxidation			Ausbeute	
BH <sub>3</sub> ·THF eq.	T [°C]	Löse- mittel	Oxidations- mittel	T [°C]	t [h]	P 164	Alkohole 165 + 166
3,0	-5	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0 → RT	1	9%	58%
3,0	-10	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0 → RT	1	16%	52%
3,0	-40	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0 → RT	1	29%	53%
3,0	-40	Et <sub>2</sub> O	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0 → RT	1	18%	48%
3,0	-40	THF	mCPBA	0 → RT	24	14%	58%
3,0	-40	Et <sub>2</sub> O	mCPBA	0 → RT	24	18%	34%

Abkürzungserklärung: P = Produkt

Auch der in mehreren Publikationen erörterte, positive Einfluss von Et<sub>2</sub>O als Lösemittel oder der einer nicht wässrigen Oxidation, konnte nicht bestätigt werden.<sup>[111],[112],[115]</sup> Im Gegensatz zu den veröffentlichten Ergebnissen, schien das entstehende β-Ethoxyboran in Et<sub>2</sub>O sogar instabiler zu sein, da weniger Hydroxyether **164** isoliert wurde, als bei einer vergleichbaren Umsetzung in THF.

Der Versuch, die von Pasto et al. und Brown et al. beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Hydroborierung von β-Ethoxystyrol (**118**) bei 0°C zu reproduzieren, lieferte nicht die publizierten Ergebnisse. Der einzige Unterschied im Vergleich zur Literaturvorlage war dabei die ausschließliche Verwendung des Z-Enolethers **118**. In den zugrundeliegenden Veröffentlichungen wurde jeweils eine nicht näher definierte Mischung aus E- und Z-Enolether **118** hydroboriert. Trotz ansonsten identischer Durchführung wurde deutlich mehr der beiden stellungsisomeren Alkohole **120** und **121** erhalten, als von Pasto oder Brown beschrieben (vgl. Abb. 3.24).<sup>[113],[114],[123]</sup>



**Abb. 3.24** Hydroborierung von β-Ethoxystyrol (**118**)

Lediglich die Hydroborierung von 1-Ethoxycyclohexen (**131**) lieferte, zur Literatur vergleichbare Ergebnisse.<sup>[113],[123]</sup>

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Anhand der in Kapitel 3 aufgeführten, sowie der von S. Schmitt und C. Wern erhaltenen Ergebnisse, konnte gezeigt werden, dass sich die Hydroborierung von offenkettigen, sowie von Cycloocten-Enolethern als schwierig erweist.<sup>[122],[123]</sup> Die als Nebenreaktion ablaufende syn-Eliminierung, des bei der Umsetzung entstehenden  $\beta$ -Alkoxyborans, konnte bisher nur in geringem Maß unterdrückt werden, sodass die erhaltenen Ergebnisse wenig erfolgversprechend waren. Alle Versuche die in Abschnitt 3.2.1 aufgeführten Einflussfaktoren so zu variieren, dass eine möglichst große Menge an  $\beta$ -Hydroxyether isoliert werden konnte, scheiterten. Weder im Rahmen dieser Arbeit, noch durch die von S. Schmitt durchgeführten Untersuchungen gelang es, einen cyclischen  $\beta$ -Hydroxyether mit einer Ausbeute von mehr als 10 % zu isolieren.<sup>[122]</sup> Die besten Ergebnisse wurden dabei jeweils bei der Umsetzung des entsprechenden Enolethers mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  bei tiefer Temperatur in THF erhalten.

Da sich auch die Herstellung des sterisch anspruchsvollen Enolethers 1-tert-Butoxycycloocten (**137**) als problematisch erwies, konnte dieser nicht auf seine Eignung hin untersucht werden. Eine erfolgreiche Synthese von **137** könnte möglicherweise eine Lösung für das Eliminierungsproblem darstellen, da die große tert-Butylgruppe die, bei der unkatalysierten Eliminierung erforderliche Koordination zwischen Sauerstoff und Bor verhindern sollte. Ein möglicher Ansatz zur erfolgreichen Herstellung von **137**, könnte eine Cu(I)-katalysierte Reaktion zwischen Vinyljodid **136** und tert-Butanol in Gegenwart von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  und einem Phenanthrolin-Derivat darstellen. Diese Methode wurde von G. Nordmann und S. L. Buchwald bereits zur Kupplung von offenkettigen Vinyljodiden mit aliphatischen, allylischen und propargylischen Alkoholen eingesetzt.<sup>[155]</sup>

Nachdem sich eine Hydroborierung mit Triethylaminboran, aufgrund der Stabilität des Borreagenzes, als ungeeignet herausgestellt hatte, wäre die Verwendung eines 2-Aminoethoxy-Enolethers möglicherweise eine besser Variante, um die vergleichsweise hohe Stabilität von Bor-Aminkomplexen auszunutzen.<sup>[156]</sup> Allerdings bestünde hierbei die Möglichkeit, dass bei der Hydroborierung eines Cyclooctadien-Derivates wie z.B. **107** lediglich die Enolether-Doppelbindung angegriffen werden würde. Aufgrund der Stabilisierung durch die Aminogruppe in der Etherseitenkette könnte die Reaktivität des Borans erneut so stark abnehmen, dass ein zweiter Angriff an der gegenüberliegenden Doppelbindung möglicherweise nicht ablaufen würde.

Aufgrund der Tatsache, dass zu diesem Zeitpunkt bereits einiges an Optimierungsarbeit bezüglich der Hydroborierung von Enolethern geleistet worden war und dabei selbst literaturbekannte Synthesen nicht reproduziert werden konnten, wurde die bisher verwendete Hydroborierungs-Carbonylierungs-Strategie verworfen. Stattdessen wurde nach alternativen Möglichkeiten gesucht, um ausgehend von einem Cycloocten-Derivat substituierte Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one aufbauen zu können (vgl. Kapitel 5).

---

Änderung der Synthesestrategie:

transannulare Acylierung als Schlüsselschritt

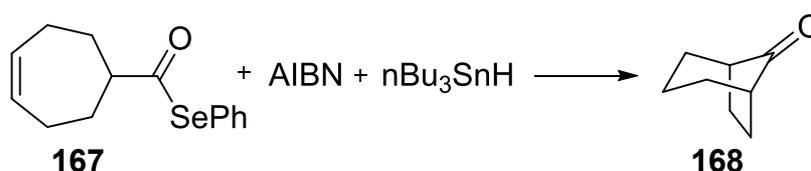
## 5. Strategie II

Nachdem sich der Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts mittels Hydroborierung und anschließender Carbonylierung als unbrauchbar erwiesen hatte, wurde eine neue Möglichkeit für die Cyclisierung benötigt. Hierfür wurden zunächst zwei verschiedene Varianten in Vorversuchen getestet. Zum einen handelte es sich um eine radikalische Cyclisierungsmethode, die auf den Arbeiten von Boger et al. aus dem Jahr 1992 beruhte.<sup>[157]</sup> Die zweite Möglichkeit war eine transannulare Cyclisierung eines gemischten Anhydrids, die in ähnlicher Form bereits für Säurechloride publiziert wurde.<sup>[158], [159]</sup>

### 5.1 Voruntersuchungen zur radikalischen Cyclisierung

Beim Aufbau komplexer Ringsysteme hat sich die Cyclisierung mittels freier Radikale als wirkungsvolle Methode erwiesen. Diese zeichnet sich nicht nur durch die milden Reaktionsbedingungen und die große Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen aus, sondern bietet auch Möglichkeiten der Stereo- und Regiokontrolle.<sup>[160]</sup>

Eine bekannte Methode ist hierbei die Verwendung von Acylradikalen, die aus Acylseleniden mit Hilfe von Tributylstannan und einem Radikalstarter erzeugt werden können. Neben der Cyclisierung offenkettiger Verbindungen, beschreiben Boger et al. die Synthese von Bicyclo[3.2.1]octan-8-on (**168**) über eine transannulare Cyclisierung, ausgehend vom entsprechenden Acylselenid **167** (vgl. Abb. 5.1). Abhängig von der Radikalerzeugung erhalten sie hierfür Ausbeuten von 48 % (photochemisch) bzw. 58 % (thermisch).<sup>[157]</sup>

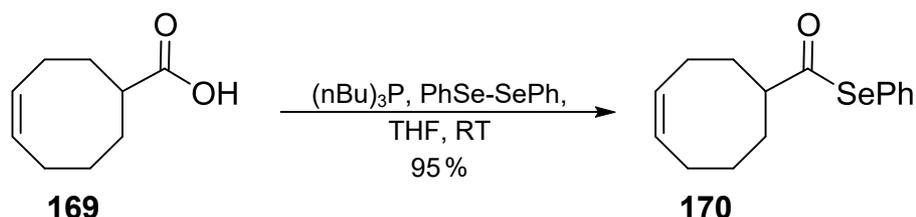


**Abb. 5.1** transannulare Cyclisierung von **167**<sup>[157]</sup>

#### 5.1.1 radikalische Cyclisierung von Cyclooct-4-encarbonsäure (**169**)

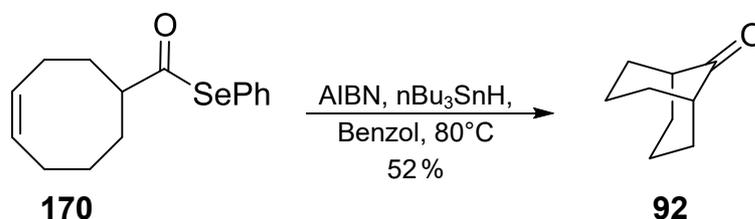
Die zuvor beschriebene Methode wurde als Erstes auf die Synthese von **92**, als einfachstem Vertreter für Substanzen mit einem Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-Gerüst, angewendet. Ausgehend von Cyclooct-4-encarbonsäure (**169**) wurde zunächst durch Umsetzung mit Tributylphosphin und Diphenyldiselenid das für

die Cyclisierung benötigte Acylselenid **170** mit einer Ausbeute von 95 % hergestellt (vgl. Abb. 5.2).<sup>[157]</sup>



**Abb. 5.2** Herstellung von Acylselenid **170**

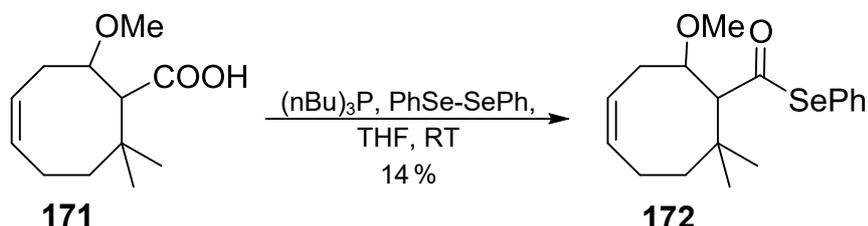
Im Folgeschritt konnte die radikalische Cyclisierung analog zu Boger et al. durchgeführt und **92** mit 52 % Ausbeute isoliert werden (vgl. Abb. 5.3). Hierbei ist zu erwähnen, dass für die Erzeugung des Acylradikals AIBN zwingend erforderlich ist. Wurde als Radikalstarter stattdessen DBPO verwendet, erfolgte keinerlei Umsetzung.



**Abb. 5.3** transannulare Cyclisierung von **170**

### 5.1.2 radikalische Cyclisierung ausgehend von Säure **171**

Nachdem der unsubstituierte Bicyclus erfolgreich aufgebaut worden war, sollte die Reaktion nun auf einen bereits teilweise substituierten 8-Ring übertragen werden. Dafür wurde Säure **171** in das für die Erzeugung des Acylradikals notwendige Acylselenid **172** überführt (vgl. Abb. 5.4).



**Abb. 5.4** Herstellung von Acylselenid **172**

Im Vergleich zur unsubstituierten, cyclischen Säure **169**, verlief die analoge Reaktion mit Säure **171** deutlich schlechter. Bei der Umsetzung konnte das gewünschte Produkt lediglich mit einer Ausbeute von 14 % isoliert werden. Ebenso wurden 82 % nicht umgesetztes Edukt zurück gewonnen. Aufgrund der schlechten Ausbeute und der Tatsache, dass ungesättigte Seitenketten, die auch

im Naturstoff **6** vorkommen, für diese Art der Cyclisierung ein Problem darstellen, wurde mit der Untersuchung der zweiten Variante zum Aufbau des bicyclischen Systems weiter gemacht (vgl. Abschnitt 5.2).

## 5.2 Voruntersuchungen zur transannularen Acylierung

Neben der bereits erläuterten, radikalischen Methode, stellt eine transannular verlaufende Acylierung ebenfalls eine Möglichkeit zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts dar. Diese Variante wurde erstmals im Jahr 1968 von Kretschmar et al. für die intramolekulare Cyclisierung von Cyclooct-4-en-1-carbonsäurechlorid (**173**) angewendet.<sup>[158]</sup> Zehn Jahre später veröffentlichten Kraus et al. die Ergebnisse einer systematischen Untersuchung zur transannularen Acylierung von ungesättigten, cyclischen Säurechloriden.<sup>[159]</sup> Beide Publikationen ergeben für die Umsetzung von **173** das in Abb. 5.5 gezeigte Produktspektrum. In Abhängigkeit der gewählten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Lewis-Säure-Zusatz), werden die einzelnen Verbindungen mit unterschiedlicher Präferenz gebildet.

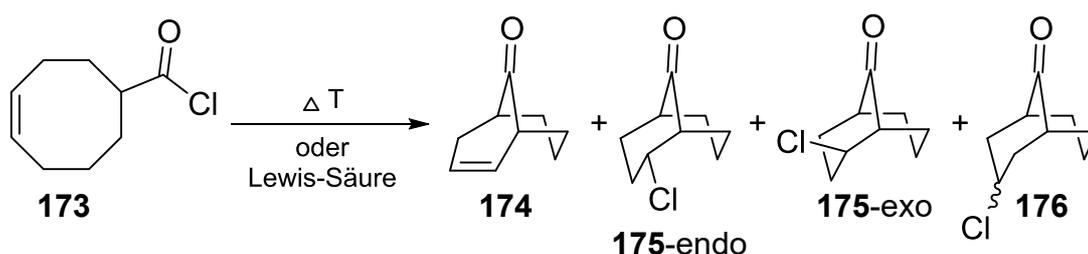


Abb. 5.5 transannulare Acylierung nach Kretschmar<sup>[158]</sup> und Kraus<sup>[159]</sup>

### 5.2.1 Reproduktion der Ergebnisse von Kretschmar und Kraus<sup>[161]</sup>

Zu Beginn der Untersuchungen sollten die zuvor erläuterten Literaturergebnisse reproduziert werden. Als Ausgangsmaterial diente erneut Säure **169**, die mit Oxalylchlorid zu 98% zum benötigten Säurechlorid **173** umgesetzt werden konnte.<sup>[162]</sup>

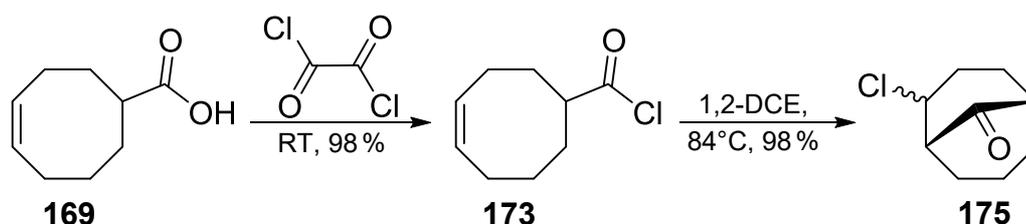


Abb. 5.6 Reproduktion der thermischen Cyclisierung<sup>[161]</sup>

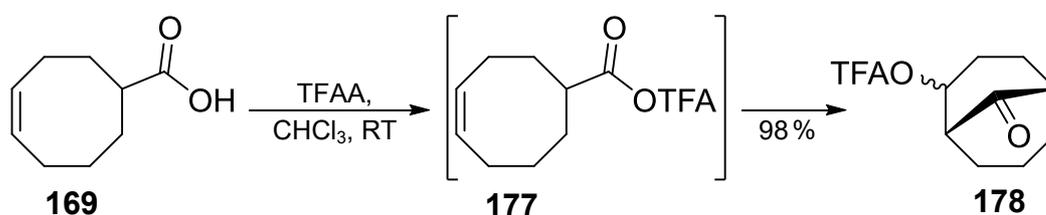
Im Gegensatz zu den in der Literatur publizierten Reaktionszeiten von 12 bzw. 72 Stunden für die Cyclisierung von **173**, zeigt die unkatalysierte Reaktion erst nach

7-9 Tagen unter Rückfluss in 1,2-DCE vollständigen Umsatz. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kraus et al. konnte das Produkt als 3:2-Mischung aus endo- und exo-Verbindung isoliert werden. Bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart einer Lewis-Säure wie z.B.  $\text{AlCl}_3$  entstand eine komplexe Mischung, die das Eliminierungsprodukt **174** als Hauptkomponente enthielt. Auch die Zugabe von Tetrabutylammoniumbromid oder -iodid, zur in situ-Erzeugung des deutlich reaktiveren Säurebromids bzw. -iodids, führte neben einem Einbruch der Ausbeute zur verstärkten Abspaltung der Halogenfunktion und damit zur Bildung von **174**.<sup>[161]</sup>

### 5.2.2 Verbesserung der Methode<sup>[161]</sup>

Nachdem die Steigerung der Reaktivität von Säurechlorid **173** nicht den gewünschten Effekt erzielte, wurde nach einer anderen Variante zur Beschleunigung der Reaktion gesucht. Hierzu sollte getestet werden, ob sich gemischte Anhydride ebenfalls für diese Art der Cyclisierung eignen. Diese Variante hätte außerdem den Vorteil, dass die neben dem Brückenkopfatom benötigte Sauerstofffunktion direkt mit eingeführt werden könnte.

Wie im Fall der bereits beschriebenen Cyclisierungsvarianten, diente Cyclooct-4-en-1-carbonsäure (**169**) auch in diesem Fall als Edukt für die Reaktion. Um das gemischte TFA-Anhydrid **177** zu erhalten, wurde **169** mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) umgesetzt (vgl. Abb. 5.7).<sup>[163]</sup>

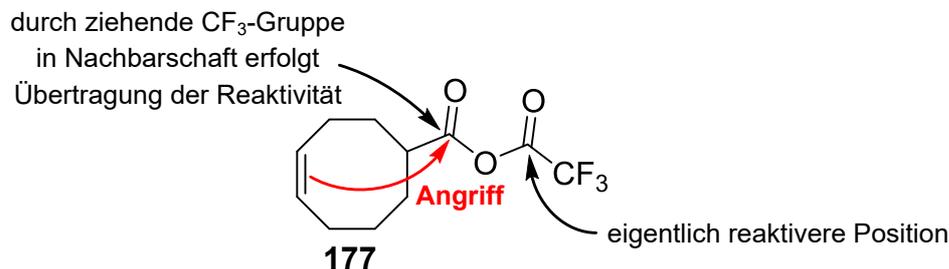


**Abb. 5.7** Cyclisierung des gemischten Anhydrids **177**

Bei dieser Umsetzung zeigte sich die deutlich höhere Reaktivität des gemischten Anhydrids **177** im Gegensatz zum vergleichbaren Säurechlorid **173**, da **177** nicht isoliert werden konnte. Bereits bei Raumtemperatur erfolgte eine spontane Cyclisierung, unter Bildung des bicyclischen TFA-Esters **178**. Das Produkt entstand dabei mit einer Ausbeute von 98% als Mischung aus zwei Diastereomeren (exo:endo 3:4).<sup>[161]</sup>

Diese transannular verlaufende Acylierung funktioniert nicht mit jeder Art von gemischten Anhydriden. Essentiell für diese Umsetzung ist eine stark Elektronen ziehende Gruppe, wie in diesem Fall die  $\text{CF}_3$ -Gruppe. Bei anderen gemischten Anhydriden wäre die äußere Carbonylgruppe die reaktivere Position. Aufgrund des starken -I-Effektes von  $\text{CF}_3$ , wird Elektronendichte von der eigentlich

unreaktiveren Carbonylgruppe abgezogen und diese dadurch aktiviert, sodass der Angriff der Doppelbindung dort erfolgt (vgl. Abb. 5.8).



**Abb. 5.8** Erklärung für Angriff an gemischtem Anhydrid

### 5.3 Vergleich der Voruntersuchungen

Auf Basis der durch die Voruntersuchungen erhaltenen Ergebnisse war ersichtlich, dass der Aufbau des bicyclischen Systems durch eine transannuläre Acylierung eines gemischten Anhydrids der Cyclisierung mittels Acylradikal vorzuziehen ist. Die Eigenschaften der radikalischen Methode sind nachfolgend aufgelistet, wobei die negativen Merkmale überwiegen:

- 2-stufige Synthese mit mäßigen Ausbeuten
  - 49 % ausgehend von **169** über zwei Stufen
  - 14 % ausgehend von **171** für die 1. Stufe
- Maskierung ungesättigter Seitenketten erforderlich
  - z.B. Einführung als Alkylrest mit endständigem PhSe-Rest, der oxidativ gespalten werden müsste
- Verwendung giftiger und teurer Chemikalien
- Decarbonylierung kann als bekannte Nebenreaktion auftreten<sup>[160]</sup>
- + Milde Reaktionsbedingungen
- + Möglichkeiten der Stereo- und Regiokontrolle

Im Vergleich dazu überwiegen bei der transannulären Acylierung die Vorteile:

- Komplexes Produktspektrum möglich
- + 1-stufige Synthese mit sehr guten Ausbeute
  - 98 % ausgehend von **169**
- + Kurze Reaktionszeit
- + Für Naturstoff **6** benötigte Sauerstoff-Funktion in  $\alpha$ -Position zum Brückenkopfatom wird direkt mit eingeführt
- + Thorpe-Ingold-Effekt sollte die transannuläre Reaktion soweit begünstigen, dass ungesättigte Seitenketten kein Problem sein sollten<sup>[164], [165]</sup>

### 5.4 Retrosynthese von Modellverbindung 180

Da sich im Rahmen der Voruntersuchungen die TFAA-Cyclisierung als bessere Variante heraus gestellt hatte, sollte diese nun bei der Synthese von **180** als Modellverbindung für Hyperforin (**6**) verwendet werden. Daraus resultierte die folgende retrosynthetische Zerlegung (vgl. Abb. 5.9).

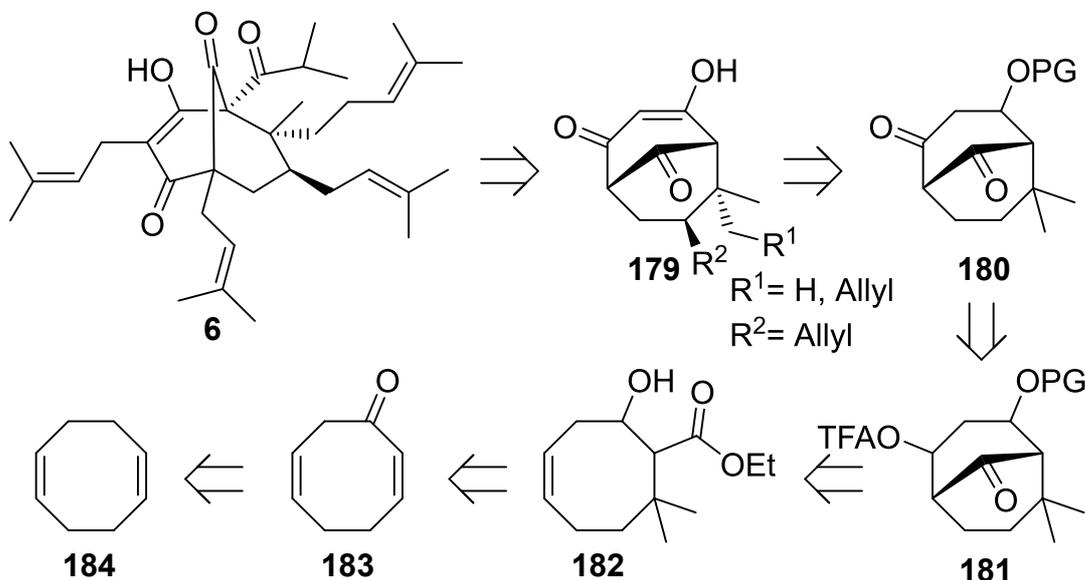


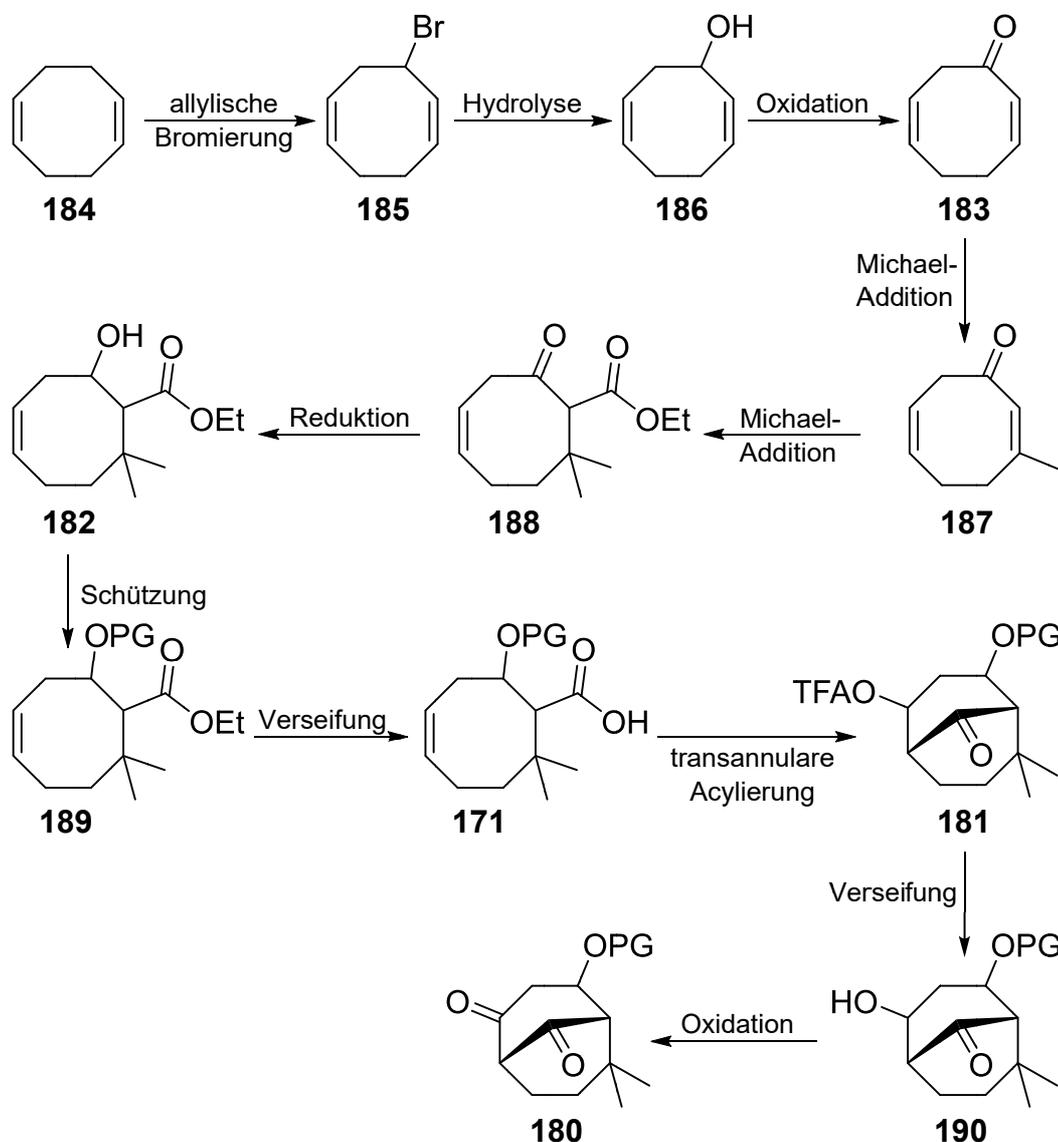
Abb. 5.9 neue retrosynthetische Herangehensweise

### 5.5 Syntheseplan für Modellverbindung 180

Wie bereits in der Retrosynthese ersichtlich, fungierte 1,5-Cyclooctadien (**184**) bei der neuen Syntheseroute als Ausgangsmaterial. Analog einer literaturbekannten Vorschrift, sollte **184** zunächst in Allylposition bromiert und die so eingeführte Halogenfunktion anschließend basisch hydrolysiert werden.<sup>[166],[167]</sup> Bei der anschließenden Oxidation des Allylalkohols **186** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **183** handelt es sich ebenfalls um eine literaturbekannte Synthese.<sup>[168]</sup> Der so erhaltene Michael-Akzeptor **183** sollte nun, analog zu Matsuo et al., unter in situ Regeneration der Doppelbindung in  $\beta$ -Position methyliert werden.<sup>[169]</sup> Mittels erneuter Michael-Addition sollte es anschließend möglich sein, in einem Schritt das quartäre Zentrum in  $\beta$ -Position, sowie die benötigte Esterfunktion in  $\alpha$ -Position zum Keton einzuführen.<sup>[170]</sup>

Da es sich bei  $\beta$ -Ketosäuren um sehr instabile Substanzen handelt, die bereits bei tiefen Temperaturen zur Decarboxylierung neigen, sollte **188** nicht direkt verseift werden, um die zur Cyclisierung benötigte Säurefunktion zu generieren. Aus diesem Grund sollte die Ketogruppe zunächst reduziert und der so erhaltene Alkohol geschützt werden.<sup>[171],[172]</sup> Der aus dieser Vorgehensweise resultierende  $\beta$ -Alkoxyester **189** sollte problemlos zur  $\beta$ -Alkoxyssäure **171** verseift werden

können.<sup>[173]</sup> Durch Zugabe von TFAA sollte **171** analog der in Kapitel 5.2.2 beschriebenen Methode zu Bicyclus **181** reagieren. Nach erneuter Esterhydrolyse und Oxidation des entstehenden Alkohols **190**, sollte Modellverbindung **180** über insgesamt elf Stufen synthetisiert werden können (vgl. Abb. 5.10).<sup>[174],[175]</sup>



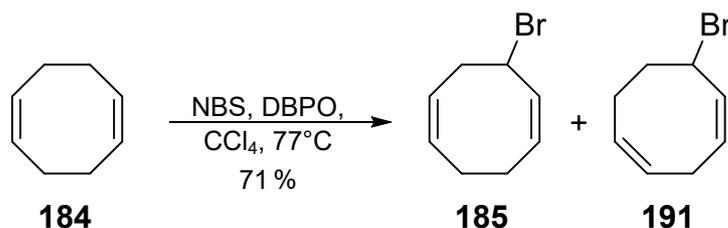
**Abb. 5.10** neuer Synthesepfad zum Aufbau einer Modellverbindung **180** für PPAPs

## 6. Ergebnisse und Diskussion – Strategie II

### 6.1 Synthese der ersten Modellverbindung 180

#### 6.1.1 Wohl-Ziegler-Bromierung von 1,5-COD (184)

Zur Herstellung des gewünschten Allylbromids **185** wurde 1,5-Cyclooctadien (**184**), analog einer literaturbekannten Vorschrift, unter Rückfluss mit 0,5 eq. NBS in Gegenwart einer katalytischen Menge DBPO umgesetzt (vgl. Abb. 6.1).<sup>[166]</sup>



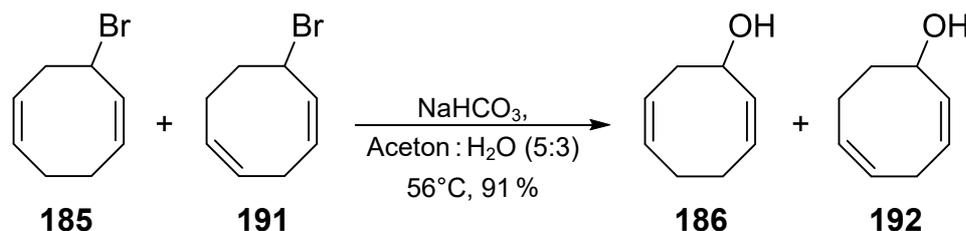
**Abb. 6.1** Wohl-Ziegler-Bromierung von **184**

Da es sich hierbei um eine stark exotherme Reaktion handelte, wurde NBS in vier etwa gleichgroßen Portionen zugeben, um so die Ausbeute zu verbessern. Oda et al. beschreiben für diese Vorgehensweise eine Steigerung der Ausbeute um 5% im Vergleich zur Zugabe in zwei Portionen. Bei sehr großen Ansätzen ist dieser Effekt noch deutlicher zu beobachten. Mit einer Ansatzgröße von 2,8 mol und einer Unterteilung in fünf gleichgroße Portionen geben Oda et al. eine Steigerung der Ausbeute auf 78% an.<sup>[166]</sup> Nach vollständiger Umsetzung wurde das Produkt im Vakuum destilliert und mit einer Ausbeute von 71% und einem Isomerenverhältnis von **185**:**191** im Bereich von 1:1,5–1:1,66 isoliert. Dies ist etwas schlechter als die von Moon et al. und Meier et al. beschriebene 1:1-Mischung der Monobromide.<sup>[167],[176]</sup> Grund für die Entstehung dieser Mischung ist die Isomerisierung des bei der Reaktion auftretenden Allylradikals. Zur Verbesserung der Zusammensetzung im fertigen Produkt könnte versucht werden **185** mittels fraktionierter Kristallisation anzureichern.<sup>[167],[168]</sup>

Die Produktmischung selbst wurde zügig weiter verarbeitet, da sie laut Literatur lichtempfindlich und somit nicht lagerstabil war.<sup>[166]</sup> Dieser Effekt konnte an einer kleinen Referenzprobe beobachtet werden. Bereits nach wenigen Tagen hatte sich die ursprünglich farblose Mischung gelb verfärbt und es konnte mehrere Substanzen per Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden.

### 6.1.2 Hydroxylierung der Bromcyclooctadiene **185** und **191**

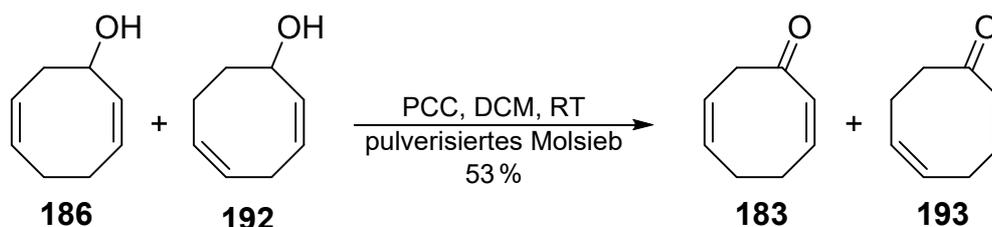
Analog zu Meier et al. wurde die Mischung der Allylbromide **185** und **191** durch eine schonende Hydrolyse mit Natriumhydrogencarbonat in einer Aceton-Wasser-Mischung durch nukleophile Substitution in die beiden Allylalkohole **186** und **192** überführt (vgl. Abb. 6.2).<sup>[167]</sup> Dabei war eine deutliche Änderung der ursprünglichen Isomerenverhältnisse zu beobachten. Durch die Mesomerie des während der Reaktion auftretenden Allylkations stellte sich ein Verhältnis für **186** : **192** von 5,6:1 ein.



**Abb. 6.2** Hydrolyse der Monobromide **185** und **191**

### 6.1.3 Oxidation der Allylalkohole **186** und **192**

In der Literatur waren einige Vorschriften zur Herstellung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone **183** und **193** ausgehend von den entsprechenden Allylalkoholen **186** und **192** zu finden. Dabei wurde bei allen publizierten Beispielen eine Oxidation mittels Chrom(VI)verbindungen durchgeführt.<sup>[167],[168],[176],[177]</sup> Aus diesem Grund wurde zunächst, analog Corey et al., eine PCC-Oxidation der Allylalkoholmischung durchgeführt (vgl. Abb. 6.3 und Tabelle 11).<sup>[178]</sup>



**Abb. 6.3** PCC-Oxidation von Allylalkohol **186** und **192**

Abweichend zur verwendeten Literatur, wurde, bezogen auf das eingesetzte PCC, eine volumenmäßig gleiche Menge getrocknetes, pulverisiertes Molsieb zugegeben. Dies diente der Bindung der entstehenden, hochviskosen Chromverbindungen an das Adsorbens, wodurch ein pulvriges Material resultiert. Diese Vorgehensweise verhinderte einen Ausbeuteverlust durch den Einschluss von Produkt innerhalb der ansonsten entstehenden, klebrigen Masse aus Chromverbindungen. Das beim absaugen erhaltene Filtrat wurde noch einmal über Florisil schnellfiltriert, um darin gelöste Chromverbindungen abzutrennen. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 53% Produkt als 6,7:1-Mischung

aus **183** und **193** isoliert werden. Im Vergleich zum eingesetzten Edukt hatte sich das Isomerenverhältnis zu Gunsten des gewünschten Isomers **183** verschoben. Möglicherweise liefen bei Isomer **192** mehr unerwünschte Nebenreaktionen ab, sodass **193** mit schlechterer Ausbeute entstand als **183**.

Um die Menge an Produkt noch weiter zu optimieren wurden, analog Solomon et al., einige Anpassungen vorgenommen.<sup>[168]</sup> Da durch die schnelle Zugabe der Alkoholmischung zum vorgelegten PCC eine stark exotherme Reaktion erfolgte und die Reaktionsmischung zu sieden begann, wurde die Vorlage in einem Wasserbad gekühlt und die Alkoholmischung langsam zugetropft. Durch diese Vorgehensweise verlängerte sich die Reaktionszeit von 1,5 Stunden auf 26 Stunden. Des Weiteren wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet, was die Zugabe von Molsieb oder die eines anderen Adsorptionsmittel unnötig machte. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 49 % Produkt als 7,1:1-Mischung aus **183** und **193** isoliert.

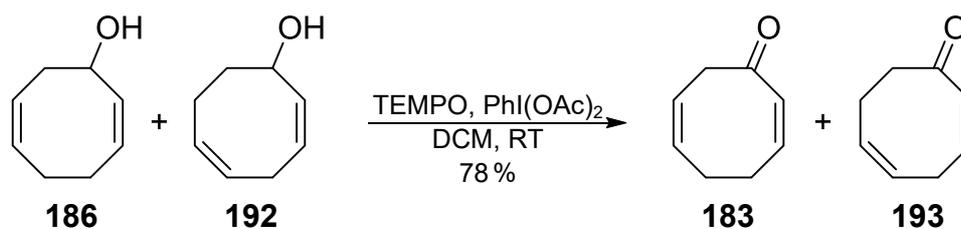
Da dieser Optimierungsversuch nicht den gewünschten Erfolg erzielte, wurde das Lösemittel von Dichlormethan auf Aceton gewechselt und die Zugabe invers durchgeführt.<sup>[168]</sup> Bei ansonsten identischer Vorgehensweise verringerte sich die Ausbeute auf 45 %, bei gleichbleibendem Isomerenverhältnis.

**Tabelle 11** Untersuchungen zur PCC-Oxidation der Allylalkohole **186** und **192**

Reaktionsbedingungen				Ausbeute			
Edukt	PCC	Löse-	Bemerkung	P	P <sub>iso</sub>	ges.	183:193
186:192	eq.	mittel		183	193		
1:5,6	1,5	DCM	Molsieb als Adsorbens	54 %	46 %	53 %	6,7:1
1:5,6	1,5	DCM	Kühlung, wässrige Aufarbeitung	51 %	39 %	49 %	7,1:1
1:5,6	1,6	Aceton	inverse Zugabe	46 %	37 %	45 %	7,1:1

Abkürzungserklärung: P = Produkt; P<sub>iso</sub> = stellungsisomeres Produkt

Um doch noch eine Ausbeutensteigerung zu erhalten wurde analog Piancatelli et al. eine TEMPO-Oxidation durchgeführt.<sup>[175]</sup> Da die zu oxidierenden Moleküle Doppelbindungen enthielten, konnte das bei TEMPO-Oxidationen oft als Co-Oxidationsmittel eingesetzte Natriumhypochlorit nicht verwendet werden. Mit Diacetoxyiodbenzol als Co-Oxidans war es möglich, die gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone mit 78 % und einem Isomerenverhältnis **183:193** von 5:1 zu isolieren (vgl. Abb. 6.4).

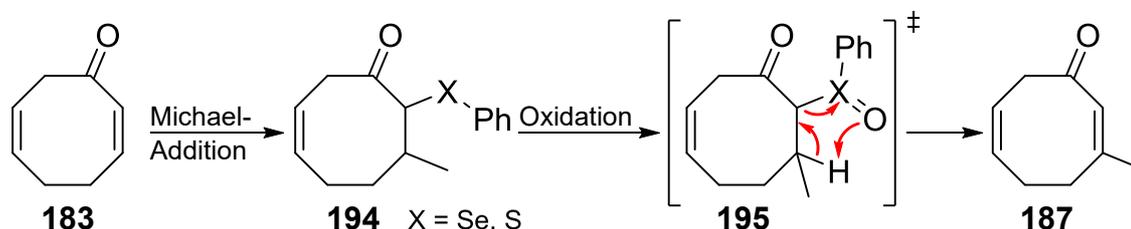


**Abb. 6.4** TEMPO-Oxidation von Allylalkohol **186** und **192**

Für kleine Ansätze wurde das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Für Ansätze im größeren Maßstab wurde eine Reinigung durch fraktionierte Destillation im Vakuum durchgeführt. Die so erhaltenen Fraktionen enthielten jedoch alle eine Mischung aus den Ketonen **183** und **193**, sowie bei der Reaktion entstehendem Iodbenzol. Um dieses nachträglich abzutrennen, wurde noch eine Schnellfiltration durchgeführt, bei der zunächst mit Petrolether ( $R_f[\text{Iodbenzol}] = 0,52$ ;  $R_f[\text{Ketone}] = 0$ ) die unerwünschte Verunreinigung entfernt wurde. Die Ketone **183** und **193** wurden dann mit langsam polarer werdendem Laufmittel (PE:Et<sub>2</sub>O 3:1,  $R_f[\text{Ketone}] = 0,33$ ) sauber isoliert. Eine inverse Reihenfolge der Reinigungsschritte erwies sich als zeitlich effektiver, da durch die vorherige Abtrennung des Iodbenzols durch Schnellfiltration eine deutlich geringere Substanzmenge destilliert werden musste.

#### 6.1.4 Michael-Addition zur Einführung der 1. Seitenkette

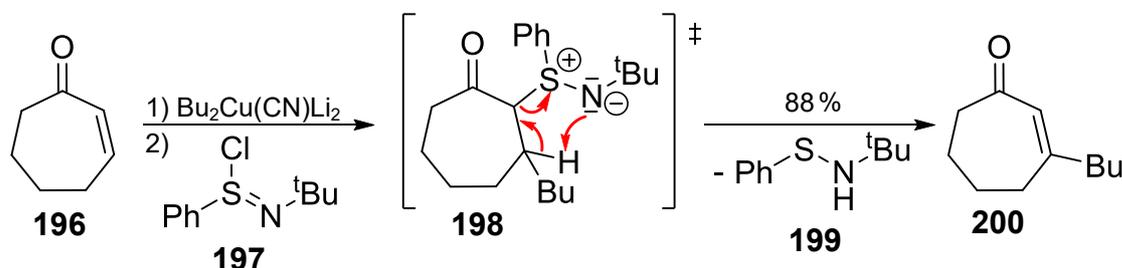
Nachdem das für den Aufbau der Modellverbindung benötigte Enon **183** mit guten Ausbeuten erhalten wurde, sollte es in das  $\beta$ -substituierte Enon **187** überführt werden. Hierfür bot sich z.B. die Möglichkeit, den Alkylrest in einer Michael-Addition einzuführen und das intermediär gebildete Enolat als  $\alpha$ -Phenylselenid bzw.  $\alpha$ -Phenylsulfid **194** abzufangen. In einem zweiten Reaktionsschritt kann dieses z.B. durch Reaktion mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidiert werden, wodurch eine spontane Eliminierung ablaufen sollte (vgl. Abb. 6.7).<sup>[179], [180]</sup>



**Abb. 6.5** zweistufige Synthese von **187**

Neben diesen zweistufigen Methoden, beschrieben Matsuo et al. im Jahr 2005 erstmals eine einstufige Methode um Enone in  $\beta$ -substituierte Enone zu überführen.<sup>[169]</sup> Dabei setzen sie sowohl offenkettige, als auch cyclische Enone unterschiedlicher Ringgröße in einer Michael-Addition mit Cyanocupraten um.

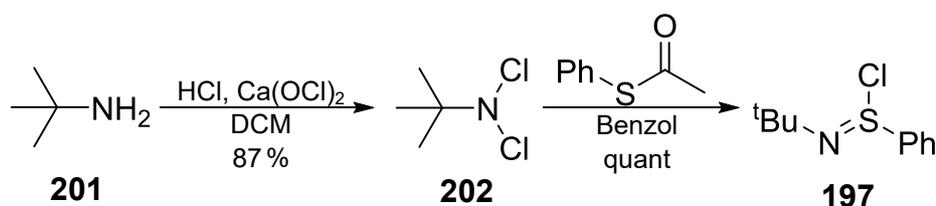
Nach vollständiger Addition gaben sie N-tert-Butylbenzolsulfinimidoylchlorid (**197**) zu um das erzeugte Enolat abzufangen. Das so entstandene Intermediat **198** eliminierte spontan, sodass ein zusätzlicher Oxidationsschritt entfiel. Die Reaktion ist in Abb. 6.6 am Beispiel der Einführung eines Butylrestes an Cycloheptenon (**196**) gezeigt.



**Abb. 6.6** Michael-Addition mit in situ Regeneration der Doppelbindung<sup>[169]</sup>

Ein Jahr später veröffentlichten Kerr et al. ihre Ergebnisse zur Eintopfsynthese von  $\beta$ -Enonen.<sup>[181]</sup> Sie untersuchten den Einfluss des verwendeten Kupferorganyls und kamen zu dem Schluss, dass Gilman Cuprate in Kombination mit THF als polarem Lösemittel, die besten Ergebnisse lieferten. So gelang es ihnen beispielsweise die Ausbeute der in Abb. 6.6 gezeigten Reaktion auf 95 % zu erhöhen. Neben Gilman-Cupraten untersuchten sie ebenfalls die Verwendung von Thiencylcupraten, higher-order Dialkyl- bzw. Diarylcyanocupraten, Monoorganocupraten in Dimethylsulfid und solchen, die aus einer Grignardverbindung und katalytischer Menge an CuI erzeugt werden. Die für die Umsetzung mit Cyclohexenon erhaltenen Ausbeuten lagen dabei alle über 73 %.

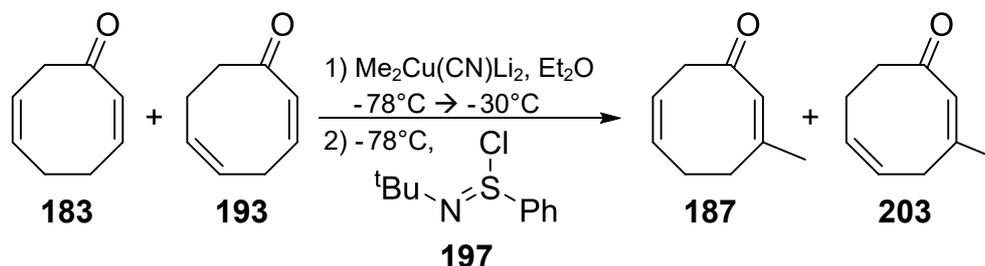
Neben der Tatsache, dass es sich um eine einstufige Reaktion mit, laut Literatur, sehr guten Ausbeuten handelte, wies diese Methode einen weiteren Vorteil auf. Das für die Umsetzung benötigte Sulfinimidoylchlorid **197** kann ausgehend von günstigen Edukten leicht im großen Maßstab, als lagerstabile Verbindung hergestellt werden. So war es möglich **197** ausgehend von tert-Butylamin (**201**) in einer zweistufigen Synthese mit sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren (vgl. Abb. 6.7).<sup>[182],[183]</sup>



**Abb. 6.7** Herstellung von N-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chlorid (**197**)

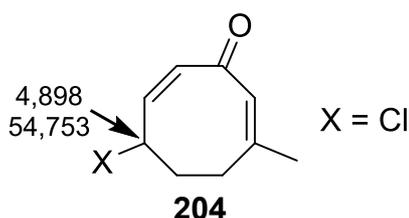
### a. Alkylierung mit anschließender Regeneration der Doppelbindung

Die erste Umsetzung der Enonmischung mit **197** wurde analog Matsuo et al. durchgeführt (vgl. Abb. 6.8).<sup>[169]</sup>



**Abb. 6.8** Michael-Addition mit Cyanocuprat

Im ersten Reaktionsschritt wurde der  $\beta$ -ständige Methylrest durch eine Michael-Addition mittels Cyanocuprat eingeführt. Die DC-Verfolgung zeigte dabei wie erwartet zwei Spots, die auf die Entstehung der zwei möglichen Enolate, ausgehend von **183** und **193** zurück zu führen ist. Durch das Hydrolysieren der entnommenen Probe entstanden die zwei Ketone **205** und **206** (vgl. Abb. 6.12), die auf der DC detektiert wurden. Nach Zugabe von **197** entstand eine deutlich komplexere Reaktionsmischung, die bei der DC-Analyse neben vier Hauptspots noch mehrere andere Verbindungen aufwies. Bei einem der Hauptspots handelte es sich vermutlich um eine Mischung aus im Überschuss eingesetztem **197** und durch die Regeneration der Doppelbindung abgespaltenem **199**. Durch zwei säulenchromatographische Reinigungsschritte war es möglich Teilfraktionen der drei anderen Verbindungen in einer Reinheit zu isolieren, dass sie durch NMR-Analyse charakterisiert werden konnten. Bei zweien handelte es sich um die erwarteten Produkte **187** und **203**. Die Charakterisierung der dritten Fraktion zeigte eine Mischung zweier Substanzen im Verhältnis 7:2, wobei es sich bei der Hauptkomponente um **204** handeln müsste (vgl. Abb. 6.9).

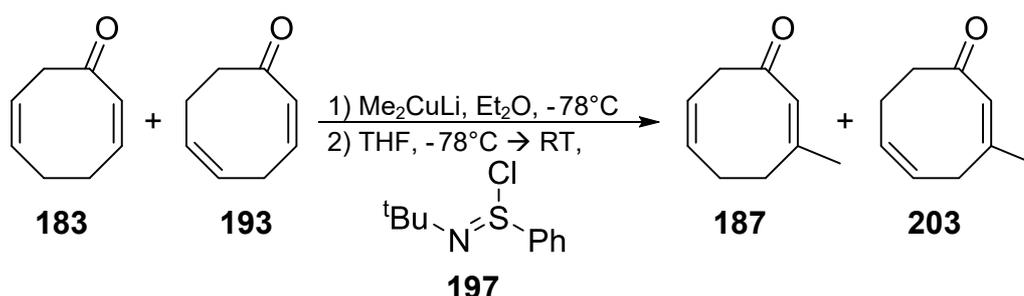


**Abb. 6.9** bei Michael-Addition entstandenes Nebenprodukt

Anhand der chemischen Verschiebung der CH-Gruppe in Konjugation zur Doppelbindung und der in der Reaktionsmischung enthaltenen Substanzen, müsste es sich bei X um ein Chlorid handeln. Die als Verunreinigung enthaltene Nebenkomponente konnte nicht genauer charakterisiert werden. Sie weist jedoch ähnliche chemische Verschiebungen auf wie **204**, sodass es sich möglicherweise um ein Stellungsisomer handeln könnte.

Anhand der NMR-Spektren war es möglich Ausbeuten für die einzelnen Produkte zu berechnen. Bezogen auf die Komponenten des eingesetzten Eduktgemisches (**183**:**193** = 5:1) lieferte die Umsetzung 30 % des richtigen Enons **187**, 94 % des isomeren Enons **203** und 21 % der Isomerenmischung von **204**.

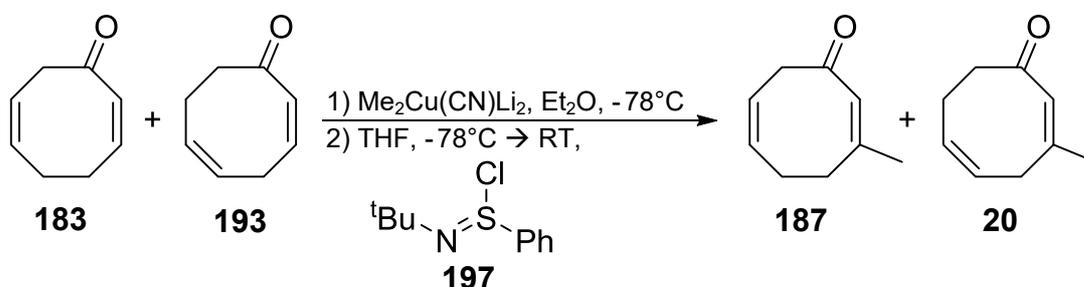
Als Nächstes wurde die Einführung der Methylgruppe mittels Gilman-Cuprat durchgeführt (vgl. Abb. 6.10). Dabei wurde die Michael-Addition zunächst in Diethylether durchgeführt. Da Kerr et al. einen positiven Einfluss von THF auf die nachfolgende Reaktion beschrieb, wurde das zur anschließenden Regeneration der Doppelbindung benötigte **197**, als Lösung in THF zugegeben.<sup>[181]</sup>



**Abb. 6.10** Michael-Addition mit Gilman-Cuprat

Die DC-Verfolgung zeigte, dass die Michael-Addition, genau wie bei der Verwendung des Cyanocuprates, problemlos verlief. Nach Zugabe von **197** resultierte erneut eine sehr komplexe Reaktionsmischung, die neben anderen Verbindungen auch die bereits identifizierten Produkte **187**, **203** und **204** enthielt. Es wurde versucht, diese durch Säulenchromatographie in einzelne Komponenten aufzuteilen, was jedoch misslang. Konkrete Ausbeuten konnten nicht bestimmt werden. Die isolierte Menge lag allerdings deutlich unter der theoretisch möglichen Masse.

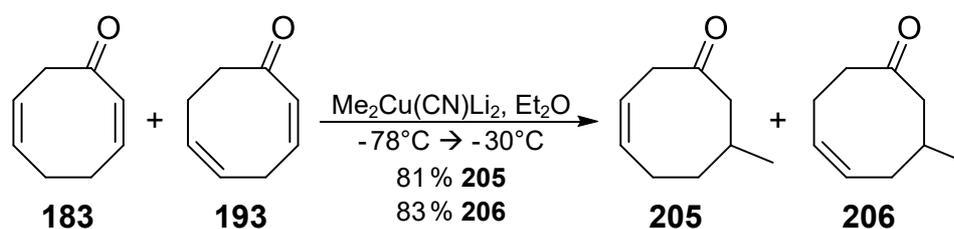
Zuletzt wurde noch eine Kombination der beiden vorherigen Versuche durchgeführt. Hierzu wurde die Addition der Methylgruppe mittels Cyanoformiat in Diethylether als Lösemittel durchgeführt, N-tert-Butylbenzolsulfinimidoylchlorid (**197**) erneut als Lösung in THF zugegeben (vgl. Abb. 6.11).



**Abb. 6.11** Kombination aus Versuch 1 und 2

Auch diese Variante führte nicht zu einer selektiven Produktbildung. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte lediglich eine Unterteilung in einzelne Mischfraktionen erreicht werden. Aufgrund unbekannter Verunreinigungen war auch hier keine Bestimmung der Ausbeute möglich.

Um auszuschließen, dass das Problem doch schon im ersten Teilschritt der Umsetzung auftrat, wurde eine Michael-Addition unter identischen Bedingungen wie zuvor durchgeführt und die Reaktion nach vollständigem Umsatz der stellungsisomeren Enone **183** und **193** sauer hydrolysiert. Nach Reinigung des erhaltenen Rohproduktes durch Flashchromatographie wurden, bezogen auf das eingesetzte Eduktgemisch, 81 % **205** und 83 % **206** isoliert (vgl. Abb. 6.12).



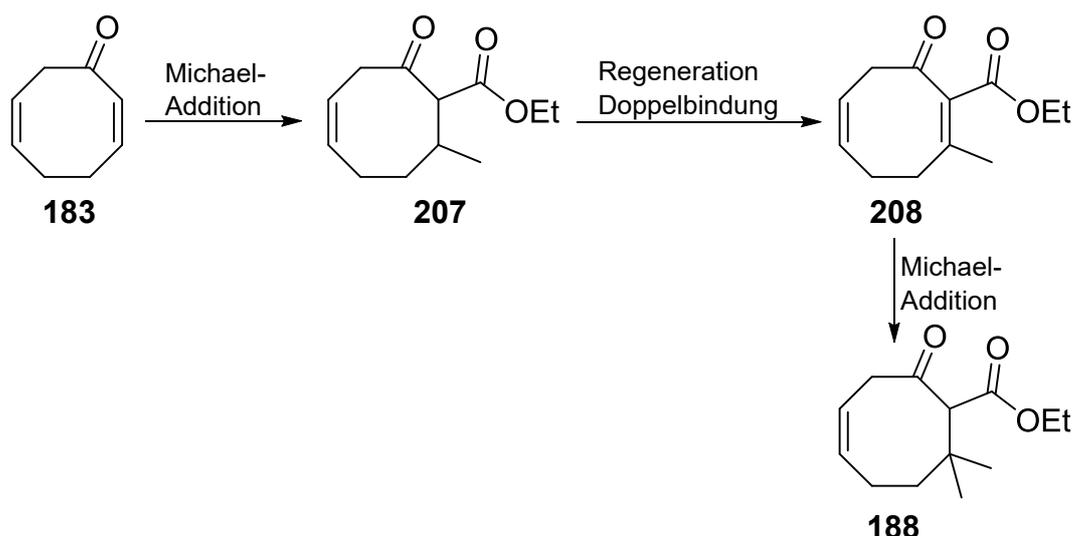
**Abb. 6.12** Funktionalitätstest der Michael-Addition

Die Menge an isolierter Substanz bewies, dass der zweite Teilschritt der Reaktion das Problem sein musste. Aus diesem Grund wurde nach einer alternativen Methode gesucht um das benötigte Strukturelement **188** aufzubauen.

### b. Teilweise Änderung des Syntheseplans

Nachdem die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Versuche, nach Einführung des  $\beta$ -Substituenten eine Regeneration der Doppelbindung durchzuführen, nicht funktionierten, wurde eine alternative Möglichkeit benötigt. Hierzu wurde ausgehend von Cycloocta-2,6-dienon (**183**) eine geringfügige Änderung des Syntheseplanes durchgeführt, um  $\beta$ -Ketoester **188** aufzubauen (vgl. Abb. 6.13).

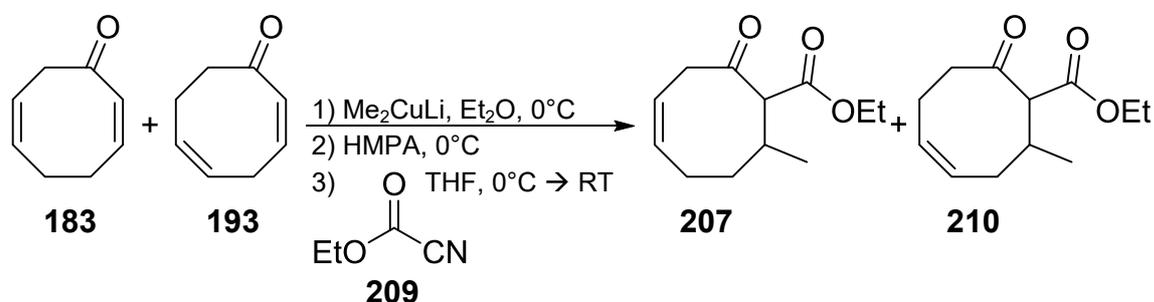
Wie ursprünglich geplant, sollte zunächst der erste Alkylrest in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe mit Hilfe einer Michael-Addition eingeführt werden. Das dabei gebildete Enolat sollte anschließend, durch Reaktion mit einem Cyanoformiat, als  $\beta$ -Ketoester **207** abgefangen werden können.<sup>[170],[184]</sup> Im Anschluss sollte in einer zweistufigen Prozedur die Doppelbindung durch  $\alpha$ -Selenylierung und anschließende Oxidations-Eliminierungs-Kaskade wieder regeneriert werden.<sup>[185]</sup> Der so erhaltene Michael-Akzeptor kann dann erneut in  $\beta$ -Position methyliert werden, wobei **188** resultieren würde.



**Abb. 6.13** teilweise geänderter Synthesepfad zur Herstellung von **188**

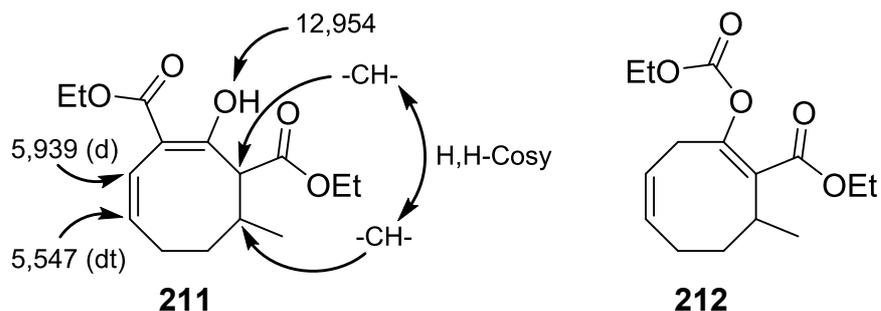
### c. Alkylierung mit anschließender Addition eines Cyanoformiates **209**

Für den ersten Schritt der neuen Synthesestrategie wurden die Michael-Akzeptoren **183** und **193** zunächst bei 0°C mit einem Gilman-Cuprat umgesetzt und das dabei entstehende Enolat in situ mit Ethylcyanoformiat (**209**) abgefangen. Zur Steigerung der Reaktivität des Enolates wurde zuvor noch HMPA zugesetzt (vgl. Abb. 6.14).<sup>[170],[184]</sup>



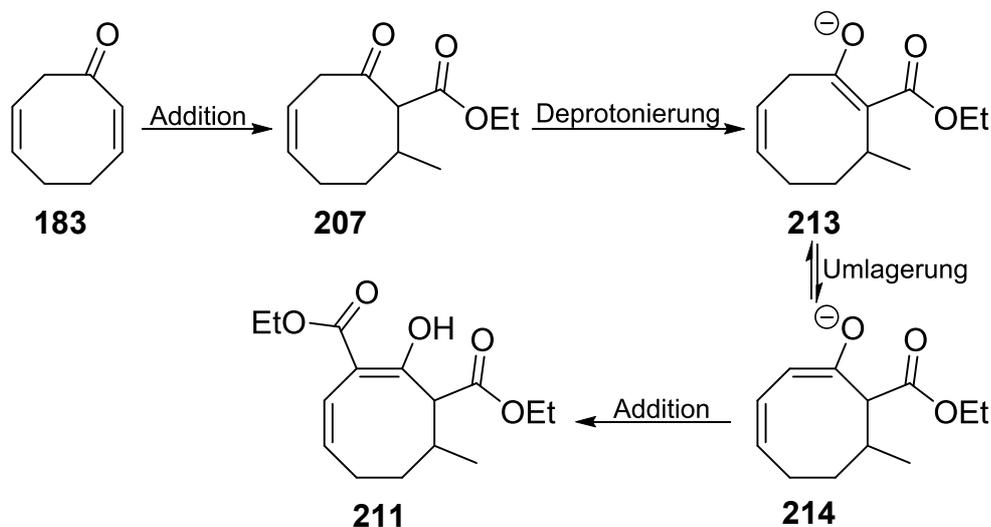
**Abb. 6.14** Michael-Addition mit Gilman-Cuprat

Entgegen der Erwartungen konnten die beiden  $\beta$ -Ketoester **207** und **210** nicht als Hauptprodukte der Reaktion identifiziert werden. Lediglich **207** wurde, als Mischung aus zwei Diastereomeren in geringer Menge und mit unbekanntem Substanzen verunreinigt, isoliert. Als Hauptprodukt der Reaktion entstand, mit einer Ausbeute von 47 %, eine doppelt veresterte Verbindung, bei der es sich um **211** handelte (vgl. Abb. 6.15). Ein bei der Acylierung von Enolaten auftretendes, literaturbekanntes Nebenprodukt stellt die C,O-diacylierte Verbindung **212** dar.<sup>[186]</sup> Dass es sich bei der isolierten Substanz um **212** handelte, konnte jedoch auf der Grundlage der aufgenommenen NMR-Spektren ausgeschlossen werden.



**Abb. 6.15** isoliertes Hauptprodukt **211** und in der Literatur publiziertes Nebenprodukt **212**

Die Bildung von Diester **211** beinhaltet, dass zunächst  $\beta$ -Ketoester **207** wie erwartet entstanden sein musste. Solche Verbindungen besitzen, mit einem pKs-Wert von 11, ein acides und somit leicht deprotonierbares  $\alpha$ -H-Atom. Um ausgehend von **207** Diester **211** zu erhalten, musste zunächst eine erneute Deprotonierung mit anschließender Isomerisierung des entstandenen Enolates **213** stattgefunden haben, wodurch es zur Ausbildung eines konjugierten  $\pi$ -Systems kam. Da das für die Reaktion benötigte Cyanoformiat **209** mit insgesamt 2,9 eq. in großem Überschuss vorlag, war ausreichend Acylierungsmittel zur Bildung von Diester **211** vorhanden (vgl. Abb. 6.16).

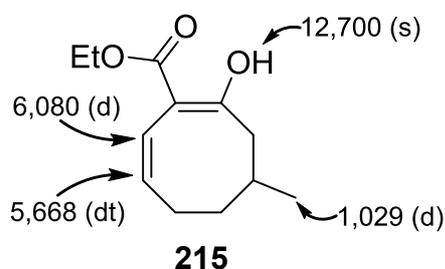


**Abb. 6.16** mögliche Produktbildung

Überraschend an diesem Reaktionsverlauf ist jedoch die erneute Deprotonierung des gebildeten  $\beta$ -Ketoester **207**. Eine für die Deprotonierung in Frage kommende Base wäre das bei der Michael-Addition auftretende Enolat. Dieses könnte bereits entstandenes Produkt unter Bildung der Ketone **205** und **206** deprotonieren. Da diese jedoch weder per DC, noch per NMR nachgewiesen werden konnten, kann diese Möglichkeit ausgeschlossen werden. Auch eine nicht vollständig ablaufende Cupratbildung und damit verbundenes, frei vorliegendes MeLi kann nicht der Grund für die Produktbildung sein. Säure-Base-Reaktionen

laufen um ein vielfaches schneller ab als Additionsreaktionen. Dementsprechend wäre bereits eines der eingesetzten Edukte **183** bzw. **193** deprotoniert worden, wodurch eine unvollständig ablaufende Michael-Addition resultiert hätte. Basierend auf den Beobachtungen der Reaktionsverfolgung, kann diese Möglichkeit ebenfalls ausgeschlossen werden. Als einzig mögliche Erklärung bleibt eine Deprotonierung durch bei der Reaktion entstehendes Methylkupfer. Aufgrund des überwiegend kovalenten Charakters der Kohlenstoff-Kupfer-Bindung weisen Kupferorganyle und Cuprate lediglich eine geringe Basizität auf.<sup>[187],[188]</sup> In Kombination mit einer Aktivierung der Carbonylgruppe durch die schwache Lewis-Säure Lil, die bei der in situ Bildung des Gilman-Cuprates erzeugt wurde, und der Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur, scheint eine Deprotonierung von **207** durch ein Kupferorganyl möglich zu sein.

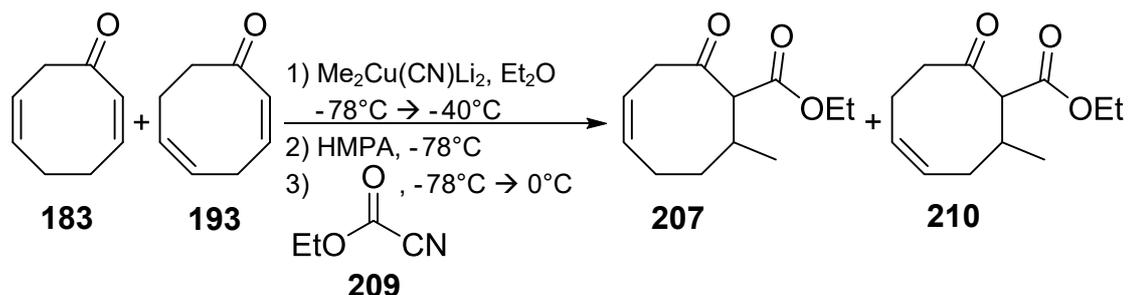
Es war möglich eine weitere Substanz mit einer Ausbeute von 3% zu isolieren, bei der es sich vermutlich um  $\beta$ -Ketoester **215** handelte (vgl. Abb. 6.17).



**Abb. 6.17** vermutliche isoliertes Nebenprodukt

Wegen der nur sehr geringen Menge, mit der **215** gebildet wurde, wurde lediglich ein <sup>1</sup>H-NMR aufgenommen, sodass der Strukturvorschlag nicht definitiv belegt werden konnte. Basierend auf der durchgeführten Reaktion, den chemischen Verschiebungen und den charakteristischen Aufspaltungsmustern, sollte es sich jedoch um den in Enolform vorliegenden  $\beta$ -Ketoester **215** handeln. Damit diese Verbindung entstehen konnte, muss bereits vor der Addition an Ethylcyanoforniat (**209**) eine Isomerisierung der Enolat-Doppelbindung stattgefunden haben.

Nachdem die Michael-Addition unter Verwendung eines Gilman-Cuprates nicht das gewünschte Produktspektrum generierte, wurden die Enone **183** und **193** als Nächstes bei -40°C mit einem higher-order Cyanocuprat umgesetzt (vgl. Abb. 6.18).<sup>[169],[170],[184]</sup> Diese Cuprate zeichnen sich im Vergleich zu den entsprechenden Gilman-Cupraten, durch eine bessere Stabilität, bei gleichzeitig höherer Reaktivität aus, was es ermöglichte die Reaktion bei tieferer Temperatur durchzuführen.<sup>[187]</sup>



**Abb. 6.18** Michael-Addition mit higher-order Cyanocuprat

Bei diesen Reaktionsbedingungen war es möglich, unabhängig von der Ansatzgröße,  $\beta$ -Ketoester **207** mit einer Ausbeute von 80 % zu isolieren. Das erhaltene Diastereomerenverhältnis von syn-**207**:anti-**207** schwankte dabei zwischen 1:2,6 und 1:12,9. Es war nicht möglich, einen Zusammenhang zwischen diesem schwankenden Isomerenverhältnis und der Reaktionsführung zu erkennen. Da die beiden entstandenen Stereozentren im nächsten Schritt wieder in ein  $\text{sp}^2$ -Zentrum überführt werden sollten, wurde dieses Phänomen nicht weiter untersucht.  $\beta$ -Ketoester **210** entstand mit einer Ausbeute von 87 % als einzelnes Diastereomer, wobei er bei kleinen Ansätzen sogar quantitativ isoliert werden konnte. Nach dieser Umsetzung war es erstmals möglich, die beiden Doppelbindungsisomere **207** und **210** durch säulenchromatographische Reinigung zu trennen. Auch bei der Verwendung des Cyanocuprates konnte die Bildung des Diesters **211** nicht ganz vermieden werden. Bei größeren Ansätzen lag die Ausbeute im Bereich von 14-18 %. Im kleinen Maßstab wurden lediglich 5 % **211** isoliert, was auf größere Verluste beim Handling kleinerer Substanzmengen zurück zu führen ist.

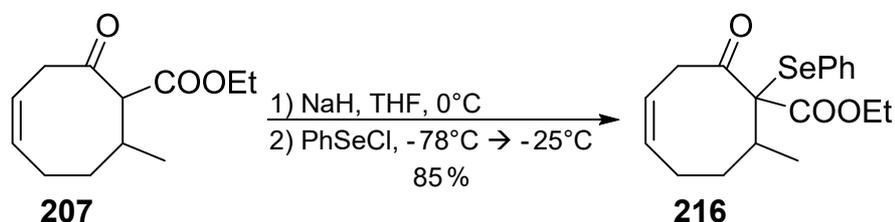
### 6.1.5 Regeneration der Doppelbindung

Um das quartäre Zentrum in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe aufbauen zu können, war es nun erforderlich die durch die Michael-Addition umgesetzte Doppelbindung wieder neu aufzubauen. Wie in Abschnitt 6.1.4 b. beschrieben, wurde hierfür eine zweistufige Methode aus Einführung eines Phenylselenyl-Restes mit anschließender, oxidativer Entfernung unter Generierung einer Doppelbindung verwendet.

#### a. $\alpha$ -Selenylierung von $\beta$ -Ketoester **207**

Analog Reich et al. wurde  $\beta$ -Ketoester **207** zunächst in  $\alpha$ -Position mit Natriumhydrid deprotoniert und das daraus entstehende Enolat mit Phenylselenylchlorid zum Alkylselenid **216** umgesetzt.<sup>[185]</sup> Die Reaktion konnte optisch sehr gut verfolgt werden, da sie vergleichbar zu einer Titration verlief. Beim Zutropfen der

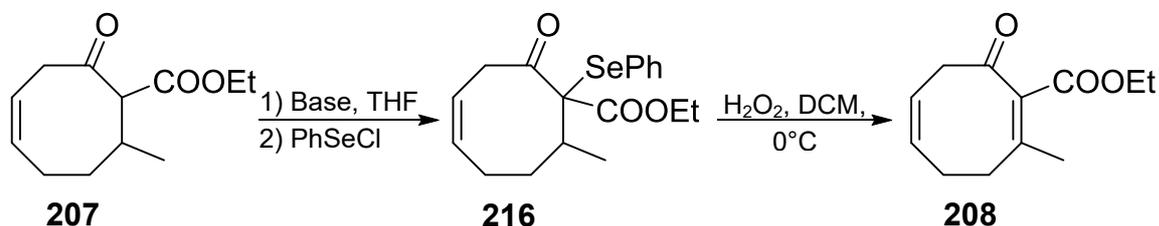
roten Selenyl-Lösung entfärbten sich die Tropfen so lange augenblicklich, bis alles an Enolat umgesetzt worden war. Sobald die Reaktionsmischung die rote Farbe behielt, war die Reaktion komplett abgelaufen. Alkylselenid **216** konnte so nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 85 % isoliert werden (vgl. Abb. 6.19).



**Abb. 6.19** Regeneration Doppelbindung – Schritt 1

### b. Baseneinfluss bei der Regeneration der Doppelbindung

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Einführung eines Phenylselenylrestes in  $\alpha$ -Position problemlos möglich war, sollte der Einfluss, den die zur Deprotonierung verwendete Base auf die Reaktion ausübte, genauer untersucht werden. Dazu wurde die in Abb. 6.20 gezeigte Reaktion mit einigen gängigen Basen, bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt.<sup>[185]</sup>



**Abb. 6.20** Einfluss der verwendeten Base

Eine Übersicht über die getesteten Basen und die dabei verwendeten Reaktionsparameter ist in Tabelle 12 aufgelistet. Die Zugabe der einzelnen Basen erfolgte dabei bei  $-15^\circ\text{C}$ . Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt, um eine vollständige Deprotonierung durch die teilweise sperrigen Basen zu gewährleisten. Lediglich im Falle von  $n\text{BuLi}$  wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert und anschließend nur auf  $-30^\circ\text{C}$  erwärmt. Da es sich bei  $n$ -Butyllithium nicht nur um eine starke Base, sondern auch um ein gutes Nukleophil handelt, gibt es immer eine Konkurrenz zwischen Deprotonierung und nukleophiler Addition an die Carbonylgruppe. Durch die tiefe Temperatur im ersten Teil der Reaktion, wurde versucht die Deprotonierung zu begünstigen. Darüber hinaus wurde aufgrund dieses nukleophilen Charakters, darauf geachtet, dass genau ein Äquivalent der Base zugegeben wurde. So sollte ausgeschlossen werden, dass der nukleophile Angriff durch überschüssiges  $n\text{BuLi}$ , nach stattgefundenener Addition von Phenylselenylchlorid ablaufen konnte.

**Tabelle 12** Einfluss verschiedener Basen auf die Bildung von **208**

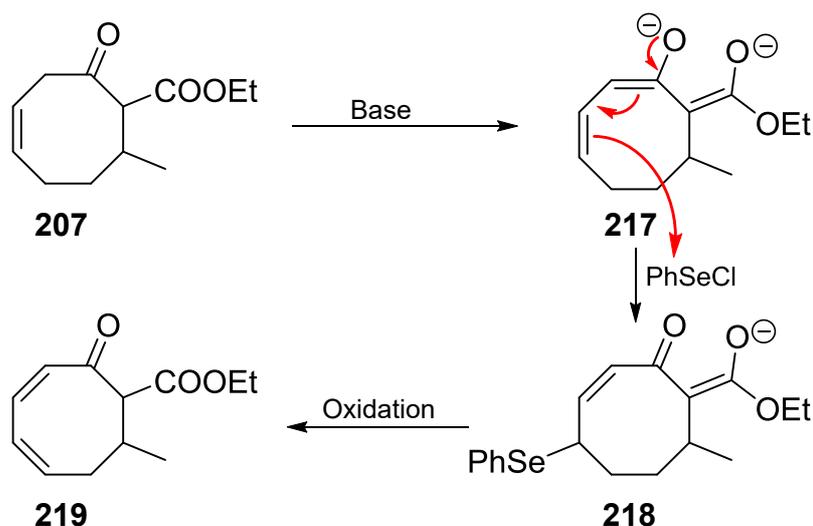
Deprotonierung			Addition		Oxidation		Ausbeute		
Base		T	PhSeCl	T	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	T	E	NP	P
	eq.	[°C]	eq.	[°C]	eq.	[°C]	207	219	208
NaH	1,5	-15 → 0	1,1	0	8,4	0	18 %	- %	37 % (45 %*)
NaHMDS	1,1	-15 → 0	1,2	0	8,4	0	34 %	6 %	3 % (5 %*)
nBuLi	1,0	-78 → -30	1,1	-30 → 0	8,4	0	15 %	10 %	15 % (18 %*)
LDA	1,1	-15 → 0	1,1	0	8,6	0	26 %	4 %	7 % (9 %*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

Bei der Deprotonierung mit Natriumhydrid wurden 1,5 Äquivalente Base eingesetzt, da NaH (60 %-ige Dispersion in Paraffinwachs) vor der Verwendung mehrmals gewaschen werden musste, um das unerwünschte Dispersionsmittel abzutrennen. Der eingesetzte Überschuss sollte gewährleisten, dass trotz der beim Waschen auftretenden Verluste, ausreichend Base für die Deprotonierung des aciden H-Atoms vorhanden war.

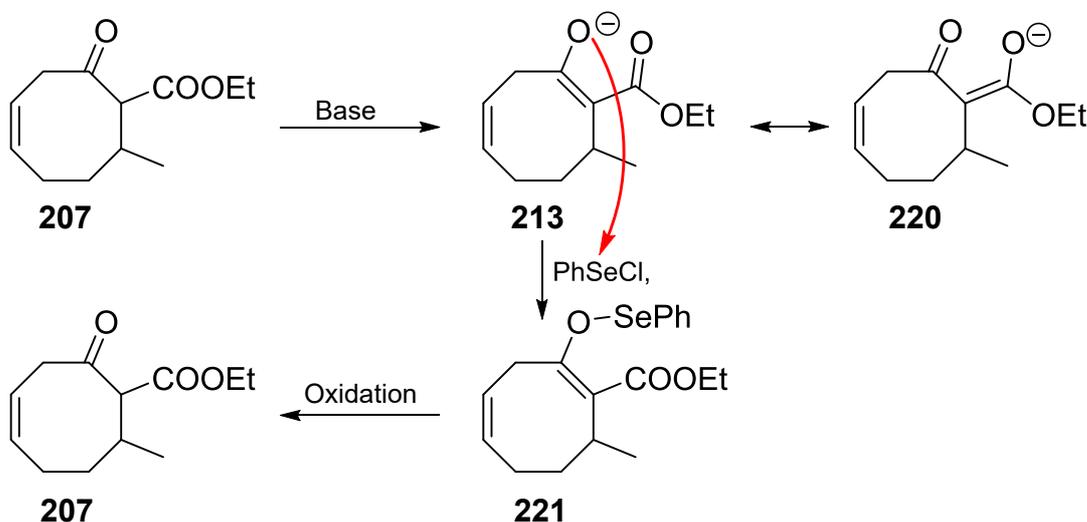
Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, wurden in Abhängigkeit der verwendeten Base auch geringe Mengen eines weiteren ungesättigten  $\beta$ -Ketoesters **219** isoliert. Dieser entstand vermutlich durch den Überschuss an eingesetzter Base und die daraus resultierende doppelte Deprotonierung von **207**. Das dabei entstehende Dianion **217** wird an der sterisch weniger gehinderten Position selenyliert, wodurch nach der Oxidation **219** entsteht (vgl. Abb. 6.21).



**Abb. 6.21** Erklärung für die Entstehung von Nebenprodukt **219** bei der Regeneration der Doppelbindung

Die Tatsache, dass **219** bei der Verwendung von 1,0 eq. nBuLi als Base mit der größten Ausbeute isoliert wurde, weist darauf hin, dass  $\beta$ -Ketoesters **207** teilweise doppelt deprotoniert und so in Dianion **217** überführt worden sein musste.

Als weiteres Nebenprodukt konnte in allen Fällen das eingesetzte Edukt **207** rückgewonnen werden. Da **207** nach der Addition von Phenylselenylchlorid nicht mehr nachweisbar war, muss die Rückbildung im Oxidationsschritt stattgefunden haben. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt eine O-Selenylierung dar, die zur Bildung von Enoether **221** führte, welcher unter Oxidationsbedingungen zum eingesetzten Edukt **207** zerfällt (vgl. Abb. 6.22). Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Reich et al., die angeben, dass das Edukt bei diesen Reaktionen das am häufigsten auftretende Nebenprodukt ist.<sup>[185]</sup>



**Abb. 6.22** mögliche Erklärung für die Rückgewinnung von eingesetztem Edukt **207** nach der Oxidation

Im Vergleich der einzelnen Basen zeigte sich, dass Natriumhydrid mit einer Ausbeute von 37 % Produkt **208** die besten Ergebnisse lieferte. Die in Klammern angegebene Ausbeute von 45 % bezieht sich dabei auf den Umsatz der Reaktion unter Berücksichtigung des rückgewonnenen Eduktes. Nachfolgend wurde bei allen weiteren Optimierungsversuchen NaH als Base eingesetzt.

### c. Einfluss basischer Zusätze im Oxidationsschritt

Eine mögliche Begründung für die schlechten Ausbeuten könnte die bei der syn-Eliminierung frei werdende Phenylselenige Säure (PhSeOH) sein. PhSeOH kann, unter Ausbildung eines  $\alpha$ -Hydroxyalkylselenids **223**, erneut an eine Doppelbindung addieren.<sup>[189]</sup> Diese Reaktion wird z.B. für die Herstellung substituierter Allylalkohole **224** genutzt (vgl. Abb. 6.23).



**Abb. 6.23** mögliche Nebenreaktion bei der Regeneration der Doppelbindung<sup>[189]</sup>

Bei Molekülen, bei denen die Aromat-Se-OH Einheit nach der syn-Eliminierung im Molekül verbleibt, erfolgt der Angriff an die neu entstandene Doppelbindung schneller als die in Konkurrenz dazu ablaufende Disproportionierung zu AromatSe-SeAromat und der entsprechenden Selensäure.<sup>[185],[190]</sup> Ein Beispiel für diese Art der Disproportionierung ist in Abb. 6.24 gezeigt.



**Abb. 6.24** ablaufende Disproportionierung am Beispiel von PhSeOH

Laut Literatur kann dieses Problem verhindert werden, indem die syn-Eliminierung des Selenoxids mit Dialkylaminen gepuffert wird. Dadurch entsteht das entsprechende Selenamid, als isolierbare und leicht hydrolysierbare Verbindung (vgl. Abb. 6.25).<sup>[190],[191]</sup>



**Abb. 6.25** Bildung eines Selenamids<sup>[190]</sup>

Neben Diethylamin findet auch Pyridin häufig Verwendung als basischer Zusatz im Oxidationsschritt.<sup>[179],[190]</sup> Eine Übersicht über die Ergebnisse unter Verwendung dieser beiden Zusätze, im Vergleich zur Durchführung der Oxidation ohne Amin, ist in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 13** Einfluss von Zusätzen im Oxidationsschritt auf die Bildung von **208**

Deprot. mit NaH		Addition PhSeCl		Oxidation mit H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>				Ausbeute		
eq.	T [°C]	eq.	T [°C]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> eq.	Zusätze	eq.	T [°C]	E 207	NP 219	P 208
1,5	-15 → 0	1,1	0	8,4	%	%	0	18 %	- %	37 % (45 %*)
1,3	-15 → 0	1,1	-78 → -20	2,7	Pyridin	2,2	RT → RF	12 %	5 %	50 % (57 %*)
1,2	-15 → 0	1,1	-78 → -40	10,9	HNEt <sub>2</sub>	2,0	RT → RF	33 %	3 %	36 % (54 %*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

Es zeigte sich, dass Diethylamin als Zusatz im Oxidationsschritt nur wenig Einfluss auf die Gesamtausbeute an gewünschtem Produkt **208** hatte. Die Ausbeute war vergleichbar zu der bei der Umsetzung ohne einen basischen Zusatz. Es wurde jedoch deutlich mehr Edukt **207** rückisoliert. Wurden hingegen 2,2 Äquivalente Pyridin zugegeben, erfolgte eine Erhöhung der Ausbeute auf 50 %, bei gleichzeitiger Reduktion der Menge an rückgewonnenem **207**.

#### d. Einfluss des Oxidationsmittels

Neben Wasserstoffperoxid können auch andere Oxidationsmittel zur Oxidation von Alkylphenylseleniden verwendet werden. Gängige Substanzen hierfür sind 3-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) und Natriumperiodat.<sup>[192],[193]</sup>

**Tabelle 14** Einfluss des Oxidationsmittels auf die Bildung von **208**

Deprot. mit NaH		Addition PhSeCl		Oxidation			Ausbeute		
eq.	T [°C]	eq.	T [°C]	Ox.-Mittel	eq.	T [°C]	E 207	NP 219	P 208
1,5	-15 → 0	1,1	0	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,4	0	18 %	- %	37 % (45 %*)
1,3	-15 → 0	1,1	-78 → -30	mCPBA	1,2	-78 → RF	- %	5 %	51 %
1,3	-15 → 0	1,1	-78 → -30	NaIO <sub>4</sub>	3,0	RT	50 %	5 %	20 % (40 %*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

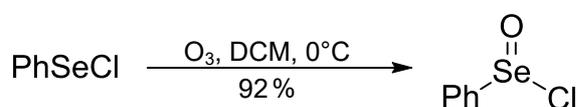
Wie Tabelle 14 zu entnehmen ist, wurde bei der Verwendung von Natriumperiodat als Oxidationsmittel, knapp über die Hälfte des eingesetzten Selenides **216** als  $\beta$ -Ketoester **207** wieder zurückgewonnen. Die Ausbeute an **208** lag mit 20 % auch deutlich unter der, die mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erreicht wurde. Durch die Oxidation mit mCPBA hingegen, konnte eine zur Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Pyridin annähernd identische Ausbeute von 51 % erreicht werden. Allerdings wurde in diesem Fall keinerlei **207** isoliert.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Oxidation mit mCPBA, als auch die Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Pyridin vergleichbare Ausbeuten an Enon **208** lieferten. Da bei letzterer Methode noch  $\beta$ -Ketoester **207** isoliert werden konnte, der erneut als Edukt zur Regeneration der Doppelbindung eingesetzt werden kann, wurde nachfolgend immer mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Pyridin oxidiert.

Eine mögliche Erklärung für die mittelmäßigen Produktausbeuten könnte in der Instabilität von **208** begründet sein. Nach säulenchromatographischer Reinigung lag das Produkt als farbloser Feststoff vor. Bereits nach einigen Tagen bei Raum-

temperatur färbte sich die Substanz gelb und wurde flüssig. Eine längerfristige Lagerung im Gefrierschrank war jedoch problemlos möglich. Wie bereits von Marx et al. beschrieben, polymerisieren  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Ketoester leicht.<sup>[194]</sup> Da es sich beim Oxidationsschritt um eine exotherme Reaktion handelt und die Temperatur nicht unter  $30^\circ\text{C}$  fallen darf, um eine Ansammlung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  in der Reaktionsmischung zu vermeiden, kann eine Polymerisation von entstandenem **208** nicht ausgeschlossen werden.<sup>[195]</sup>

Um diese Temperaturerhöhung im Oxidationsschritt zu vermeiden und die Ausbeute so möglicherweise noch zu steigern, könnte eine direkte Addition des Enolates an Phenylselenenylchlorid versucht werden. Dieses könnte ausgehend von Phenylselenenylchlorid durch Reaktion mit Ozon hergestellt und durch Kristallisation bei tiefer Temperatur sauber isoliert werden (vgl. Abb. 6.26).<sup>[185]</sup>

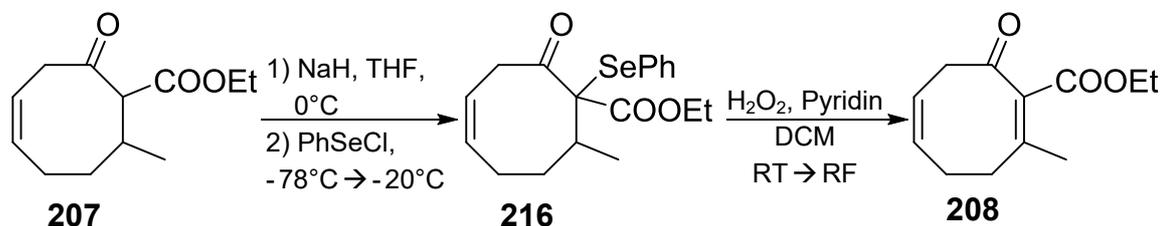


**Abb. 6.26** Herstellung von Phenylselenenylchlorid laut Reich et al.<sup>[185]</sup>

Reich et al. beschreiben die Verwendung von bereits oxidiertem Selenylierungsmittel, als eine mögliche Variante, die jedoch eher dann von Nutzen ist, wenn bei der zweistufigen Methode eine konkurrierend ablaufende Oxidation an einer anderen Position im Molekül stattfindet. Ist dies nicht der Fall, erhalten sie für die einstufige Methode eine in etwa 10% schlechtere Ausbeute, als bei der Durchführung einer zweistufigen Additions-Oxidations-Reaktion.<sup>[185]</sup>

### e. Möglicher Einfluss der Ansatzgröße

Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, wurden die in Abb. 6.27 dargestellten Reaktionsbedingungen als optimale Parameter für die Synthese von Enon **208** ermittelt.



**Abb. 6.27** optimierte Bedingungen für die Synthese von **208**

Im nächsten Schritt wurde die Ansatzgröße nun sukzessive erhöht. Überraschenderweise zeigte sich dabei für eine Ansatzgröße von 4 mmol eine Ausbeutesteigerung von fast 10% im Vergleich zu allen anderen Ansatzgrößen

(vgl. Tabelle 15). Da in allen Fällen für identische Reaktionsbedingungen gesorgt wurde, konnte dieser Sachverhalt nicht erklärt werden.

**Tabelle 15** Abhängigkeit zwischen Ansatzgröße und Ausbeute an **208**

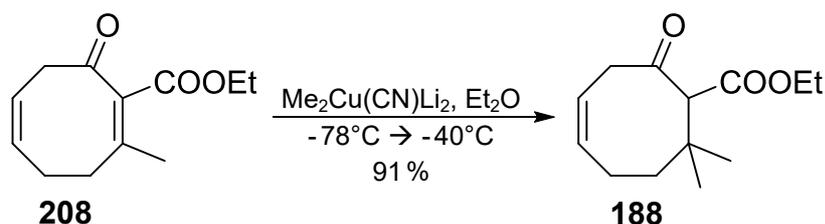
Deprot. mit NaH		Addition PhSeCl		Oxidation mit H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Pyridin			Größe n [mmol]	Ausbeute		
eq.	T [°C]	eq.	T [°C]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> eq.	Pyridin eq.	T [°C]		E 207	NP 219	P 208
1,3	0	1,1	-78 → -20	2,7	2,2	RT → RF	1	12 %	5 %	50 % (57 %*)
1,2	0	1,1	-78 → -20	2,7	2,5	RT → RF	2	7 %	- %	49 % (53 %*)
1,2	0	1,1	-78 → -20	2,6	2,3	RT → RF	4	9 %	3 %	59 % (65 %*)
1,1	0	1,1	-78 → -35	2,5	2,2	RT → RF	10	7 %	2 %	50 % (54 %*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

### 6.1.6 zweite Michael-Addition

Basierend auf den Ergebnissen der ersten Michael-Addition (vgl. Kapitel 6.1.4), wurde, auch für die Einführung des zweiten Alkylrestes in  $\beta$ -Position, ein higher-order Cyanocuprat verwendet. Analog zu Matsuo et al. wurde das Cuprat in situ frisch hergestellt und bei  $-78^\circ\text{C}$  mit dem umzusetzenden Enon **208** versetzt.<sup>[169]</sup> Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad zügig auf  $-40^\circ\text{C}$  aufgetaut und so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis kein Edukt mehr detektierbar war.<sup>[184]</sup> **188** wurde so mit einer Ausbeute von 91 % isoliert (vgl. Abb. 6.28).



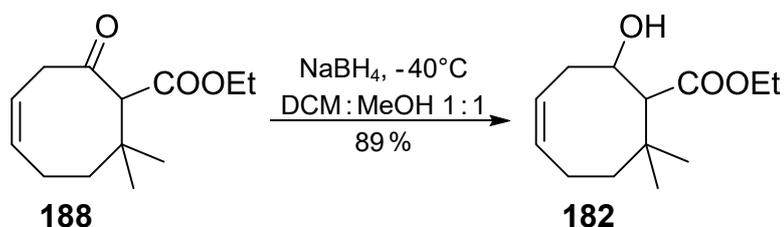
**Abb. 6.28** Aufbau des quartären Zentrums in  $\beta$ -Position

### 6.1.7 Reduktion der Keto-Gruppe und Schützung des sekundären Alkohols

Um eine spätere Decarboxylierung der für die Cyclisierung benötigten Säurefunktion zu vermeiden, war es notwendig die Ketogruppe in **188** zu reduzieren und zu schützen. Würde dieser Umweg nicht gemacht und der Ester direkt verseift werden, entstünde eine  $\beta$ -Ketocarbonsäure. Diese Verbindungsklasse ist dafür bekannt sehr instabil zu sein und unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung zum entsprechenden Keton zu reagieren.<sup>[196–198]</sup>

#### a. Reduktion von **188**

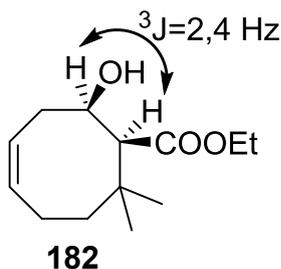
Aufgrund der höheren Reaktivität der Ketogruppe im Vergleich zu einer Esterfunktion, war es möglich  $\beta$ -Ketoester **188** selektiv zum  $\beta$ -Hydroxyester **182** zu reduzieren (vgl. Abb. 6.29).<sup>[171]</sup> Dazu wurde **188** bei tiefer Temperatur mit einem großen Überschuss an Natriumborhydrid (9,3 Äquivalente) umgesetzt, wodurch **182** mit einer Ausbeute von 89% entstand.



**Abb. 6.29** Reduktion der Keto- neben der Estergruppe

Auffällig bei dieser Reaktion war die stark schwankende Reaktionszeit. Obwohl das verwendete  $\text{NaBH}_4$  jedes Mal komplett in Lösung ging, dauerte die Reaktion unabhängig von der Ansatzgröße zwischen zwei und sechs Stunden. Bei der Reduktion mit älterem  $\text{NaBH}_4$ , war sogar eine Reaktionsdauer von 28 Stunden bis zum vollständigen Umsatz erforderlich.

Bei allen Umsetzungen wurde **182** als einzelnes Diastereomer isoliert. Basierend auf dem zu Grunde liegenden Mechanismus und den sterischen Verhältnissen im Molekül, müsste es sich hierbei um das Isomer handeln, bei dem Alkohol und Ester syn zueinander stehen. Bestätigt wird diese Theorie durch die im  $^1\text{H-NMR}$  erkennbare, kleine Kopplungskonstante des  $\alpha$ -H's von 2,4 Hz (vgl. Abb. 6.30).

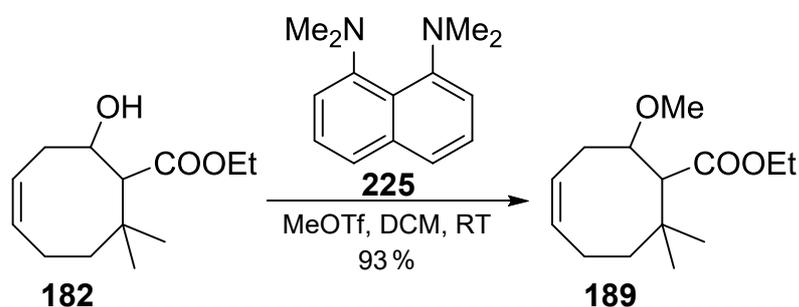


**Abb. 6.30** syn-Produkt durch  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion

### b. Schützung der sekundären Alkohols 182

Um ungewollte Nebenreaktionen durch eine freie OH-Gruppe in einem späteren Syntheseschritt zu vermeiden, wurde der sekundäre Alkohol im nächsten Schritt geschützt. Wegen ihrer guten Stabilität gegenüber einer Vielzahl chemischer Reaktionen wurde hierfür eine Methylschutzgruppe verwendet. Im Bereich der Synthese von PPAPs und Modelverbindungen dafür, hat sich diese Schutzgruppe bereits häufiger bewehrt.<sup>[31,40,45,60,66,199]</sup>

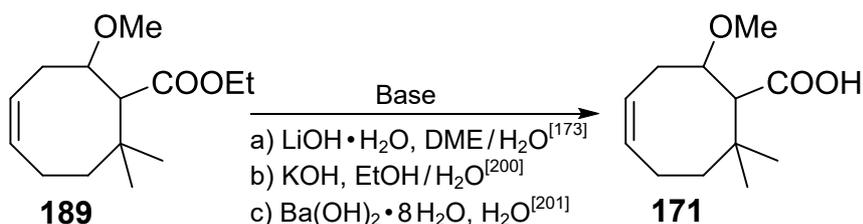
Die Schützung erfolgte analog Guindon et al. unter Verwendung von Methyltriflat und Protonenschwamm® (**225**) als schwache Base (vgl. Abb. 6.31).<sup>[172]</sup> Nach saurer Aufarbeitung wurde  $\beta$ -Methoxyester **189** mit einer Ausbeute von 93% isoliert.



**Abb. 6.31** Schützung der Alkoholfunktion in **182**

#### 6.1.8 Untersuchungen zur Verseifung der Esterfunktion

Zur Erzeugung der zum Aufbau des Bicyclus nötigen Säurefunktion, sollte im nächsten Schritt die Esterfunktion in **189** basisch hydrolysiert werden. Hierzu wurden die in Abb. 6.32 gezeigten Verseifungsmethoden getestet.<sup>[173],[200],[201]</sup>



**Abb. 6.32** Versuche zur Verseifung von **189**

Entgegen der in der Literatur publizierten Leichtigkeit, mit der  $\beta$ -Alkoxyester verseift werden können, war eine effektive Hydrolyse von **189** nicht ohne weiteres möglich (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16 Verseifung von **189**

Bedingungen					Ausbeute		
Base	eq.	LöMi	T [°C]	Zeit [d]	E	NP	P
					189	226	171
LiOH·H <sub>2</sub> O	16	DME/H <sub>2</sub> O	RF	4	54 %	13 % (28 %)*	27 % (59 %)*
KOH	21	EtOH/H <sub>2</sub> O	RF	2,5	- %	64 %	30 %
Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O	14	H <sub>2</sub> O	50 → RF	14	75 %	nicht weiter analysiert	

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

Bei der Verwendung von Lithium- oder Bariumhydroxid als Base, wurde selbst nach mehreren Tagen am Rückfluss keine vollständige Hydrolyse erreicht. In beiden Fällen wurde, abgesehen von der gewünschten Säure **171**, auch eine durch Eliminierung der Methoxygruppe erzeugte Säure **226** isoliert (vgl. Abb. 6.33). Da bei der Umsetzung mit Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O das eingesetzte Edukt nach 14 Tagen zu 75% zurück isoliert werden konnte und sich diese Methode somit als ungeeignet erwies, wurde die genaue Menge der entstandenen Produkte nicht bestimmt.

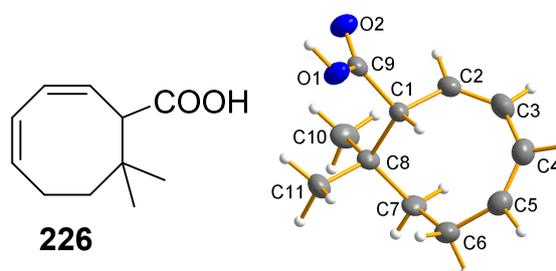
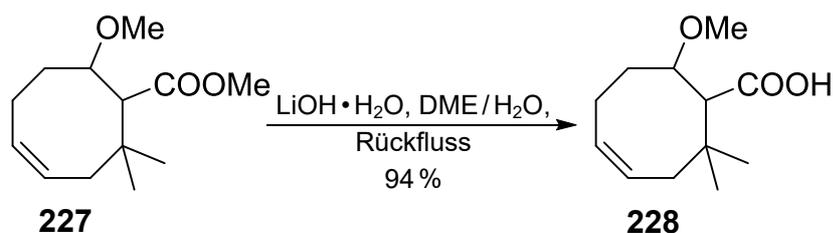


Abb. 6.33 Nebenprodukt bei der Verseifung von **189**

Den recht harschen Reaktionsbedingungen geschuldet, trat bei der Hydrolyse mit Kaliumhydroxid eine vollständige Verseifung der Esterfunktion auf. Dabei fiel Eliminierungsprodukt **226** jedoch als Hauptkomponente an, wodurch sich diese Methode ebenfalls als ungeeignet erwies.

Im Gegensatz zu **189** konnte der isomere  $\beta$ -Methoxyester **227** problemlos mit Lithiumhydroxid zur entsprechenden  $\beta$ -Methoxysäure **228** hydrolysiert werden (vgl. Abb. 6.34).<sup>[161],[122]</sup>



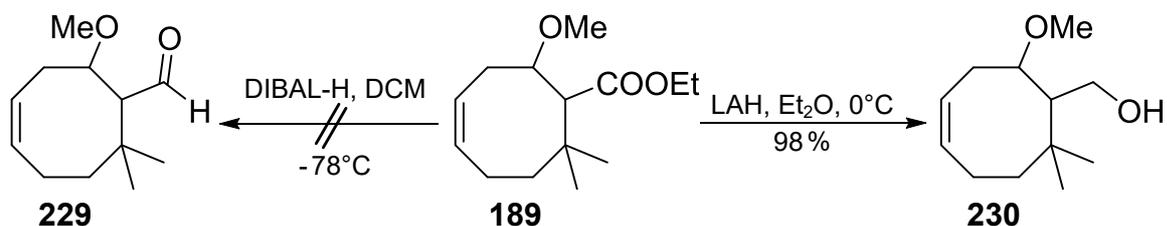
**Abb. 6.34** Verseifung des isomeren  $\beta$ -Methoxyesters **227**

Da sich **189** und **227** lediglich in der Position der Doppelbindung und der Art der Esterfunktion unterscheiden, kann eine sterische Hinderung durch die benachbarte, geminale Dimethylgruppe ausgeschlossen werden. Vermutlich resultiert das Eliminierungsproblem bei der Hydrolyse von **189** aus der Tatsache, dass sich der größere Ethylester etwas schwieriger verseifen lässt als ein vergleichbarer Methylester und dass es durch die Abspaltung von Methanol zur Ausbildung eines konjugierten  $\pi$ -Systems kommt.

### 6.1.9 Reduktion der Ester-Gruppe in **189**

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, war es nicht möglich,  $\beta$ -Methoxyester **189** mit guten Ausbeuten zu verseifen. Darum wurde alternativ eine mehrstufige Sequenz aus Esterreduktion und anschließender Oxidation zur Säure getestet.

Zunächst wurde **189**, analog Hong et al., bei tiefen Temperaturen mit Diisobutylaluminiumhydrid versetzt, um so die Reduktion auf der Stufe des Aldehyds zu stoppen.<sup>[202]</sup> Dies gelang jedoch nicht, sodass statt  $\beta$ -Methoxyaldehyd **229** der sekundäre Alkohol **230** mit einer Ausbeute von 95% isoliert wurde. Durch Reduktion mit LAH konnte die Ausbeute auf 98% gesteigert werden (vgl. Abb. 6.35).<sup>[203]</sup>



**Abb. 6.35** Reduktion von  $\beta$ -Methoxyester **189**

### 6.1.10 Oxidation zur $\beta$ -Methoxysäure **171**

#### a. Einstufige Oxidation

Bei der Jones-Oxidation handelt es sich um eine bekannte Methode, mit der primäre Alkohole in einem Schritt in die entsprechende Säure überführt werden können. Hierbei wird der zu oxidierende Alkohol in Aceton mit einer wässrigen Lösung aus Chromtrioxid und Schwefelsäure umgesetzt.<sup>[204]</sup> Unter Verwendung dieser Methode konnte **171** mit lediglich 6% Ausbeute isoliert werden (vgl. Abb. 6.36).

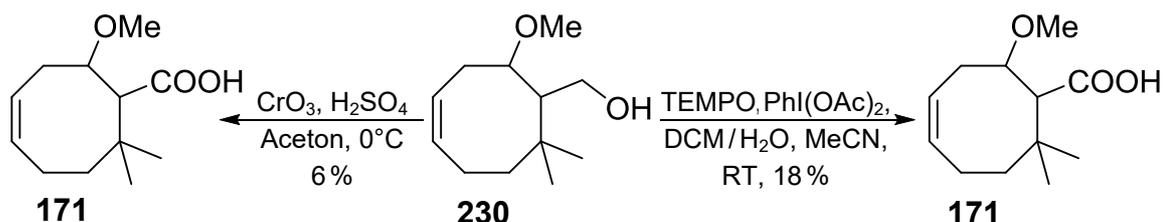


Abb. 6.36 einstufige Oxidation zur Säure **171**

Eine alternative, einstufige Methode stellt die TEMPO-Oxidation in Gegenwart von Wasser dar. Analog Rao et al., wurde die Umsetzung von Alkohol **230** hierbei in einer 1:1-Mischung aus Dichlormethan und Wasser durchgeführt.<sup>[205]</sup> Der erste Oxidationsschritt, welcher unter Bildung von Aldehyd **229** abläuft, erfolgte dabei innerhalb einer Stunde. Da nach 24 Stunden unter diesen Reaktionsbedingungen noch deutlich mehr Aldehyd **229** als Säure **171** vorhanden war, wurde etwas Acetonitril als Lösungsvermittler zum Zweiphasengemisch zugegeben.<sup>[206]</sup> Nach insgesamt 72 Stunden Reaktionszeit wurde die Umsetzung beendet, wobei 4% Aldehyd **229** und 18% Säure **171** isoliert wurden (vgl. Abb. 6.36). Die Struktur des gewünschten Produktes **171** konnte dabei durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (vgl. Abb. 6.37).

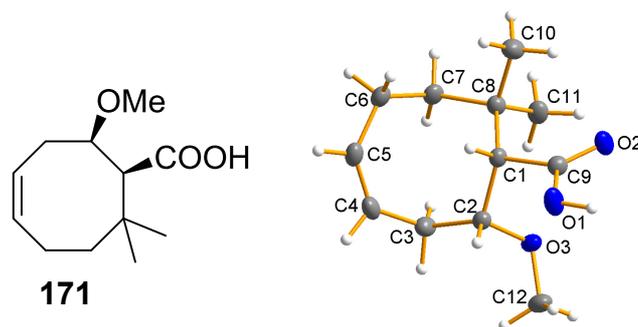
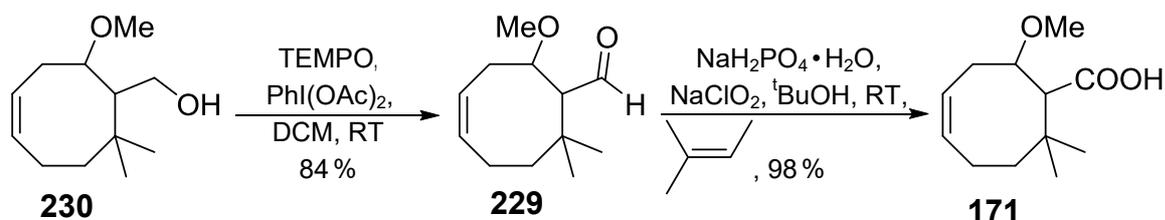


Abb. 6.37 Kristallstruktur der  $\beta$ -Methoxysäure **171**

Die so erhaltene Kristallstruktur von Säure **171** belegt die zuvor anhand der Kopplungskonstante von  $\beta$ -Hydroxyester **182** postulierte syn-Konfiguration nach der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion (vgl. Abb. 6.30).

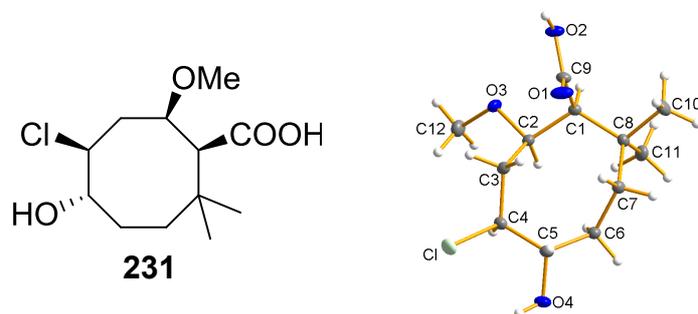
### b. Zweistufige Oxidation

Um bessere Ausbeuten bei der Synthese von  $\beta$ -Methoxysäure **171** zu erhalten, wurde eine zweistufige Oxidation versucht. Hierzu wurde der primäre Alkohol **230** zunächst mittels TEMPO-Oxidation in Aldehyd **229** umgewandelt.<sup>[175]</sup> Die Ausbeute betrug dabei 84 % (vgl. Abb. 6.38). Wurde Alkohol **230** alternativ durch eine Dess-Martin-Oxidation in **229** umgewandelt, wurden lediglich 70 % Ausbeute erzielt.<sup>[207]</sup>



**Abb. 6.38** zweistufige Oxidation zur Säure **171**

Im nächsten Schritt war es mittels Pinnick-Oxidation möglich, Aldehyd **229** zur gewünschten  $\beta$ -Methoxysäure **171** weiter zu oxidieren.<sup>[208]</sup> Dazu wurde **229** mit Natriumchlorit in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten und Natriumdihydrogenphosphat als saurem Puffer, in annähernd quantitativer Ausbeute umgesetzt (vgl. Abb. 6.38). Der Versuch das erhaltene Rohprodukt, durch waschen mit NaOH-Lösung, anschließend ansäuern der wässrigen Phase und erneut extrahieren, vor der Flashchromatographie vorzureinigen, führte zur kompletten Zersetzung von Säure **171**. Durch die Extraktion wurde 2-Methyl-2-buten aus dem Rohprodukt entfernt, wodurch das in der wässrigen Phase verbleibende Natriumchlorit ungehindert mit der Doppelbindung von **171** reagieren konnte. Aus dieser Reaktion resultierte Säure **231**, welche mit 23 % isoliert wurde (vgl. Abb. 6.39). Die ansonsten noch entstandenen Verbindungen konnten nicht genauer bestimmt werden.

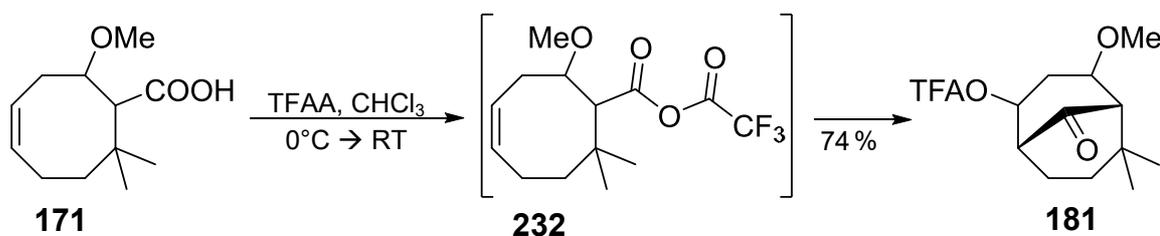


**Abb. 6.39** Nebenprodukt bei falscher Aufarbeitung der Pinnick-Oxidation

Um die Entstehung von Nebenprodukten durch Reaktion mit  $\text{NaClO}_2$  während der Aufarbeitung zu vermeiden, wurde auf eine Vorreinigung durch pH-Wert abhängige Extraktion verzichtet. Darüber hinaus wurden der Etherphase vor jeder Extraktion erneut einige Tropfen 2-Methyl-2-buten zugesetzt.

### 6.1.11 Cyclisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid

Wie bereits in den Voruntersuchungen erläutert (siehe Kapitel 5.2), sollte das bicyclische System durch eine transannulare Acylierung aufgebaut werden. Dazu wurde Säure **171** unter Eiskühlung in stabilisatorfreiem Chloroform mit TFAA umgesetzt.<sup>[161]</sup> Wie bereits bei der unsubstituierten Modellsäure **169** beobachtet, erfolgte eine spontane Cyclisierung des gemischten Anhydrids **232** unter Bildung von **181** (vgl. Abb. 6.40).



**Abb. 6.40** transannular verlaufende Acylierung von **171**

Die so erhaltene Rohsubstanz erzeugte bei Untersuchung mittels Dünnschichtchromatographie ein sehr komplexes Muster. Ein aufgenommenes Roh-NMR zeigte jedoch ein relativ sauberes Spektrum, was auf eine Zersetzung des Produktes **181** bei Kontakt mit Kieselgel schließen ließ. Darum wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung von **181** verzichtet und das Rohprodukt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Anhand des aufgenommenen <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums schien **181** als Mischung aus zwei Diastereomeren entstanden zu sein, bei denen es sich vermutlich um das endo- und exo-Produkt handelte. Eines davon lag in deutlichem Überschuss vor. Es waren ebenfalls geringfügige Verunreinigungen im Doppelbindungsbereich erkennbar, sodass möglicherweise eine Abspaltung von Trifluoressigsäure oder Methanol stattgefunden haben könnte. Eine genauere Bestimmung der Nebenprodukte anhand des Roh-NMRs war nicht möglich. Die Ausbeute von 74% wurde mittels <sup>19</sup>F-NMR, durch Zugabe einer bekannten Menge an Trifluorethanol als internem Standard, ermittelt.

### 6.1.12 Hydrolyse des TFA-Esters **181** und Oxidation

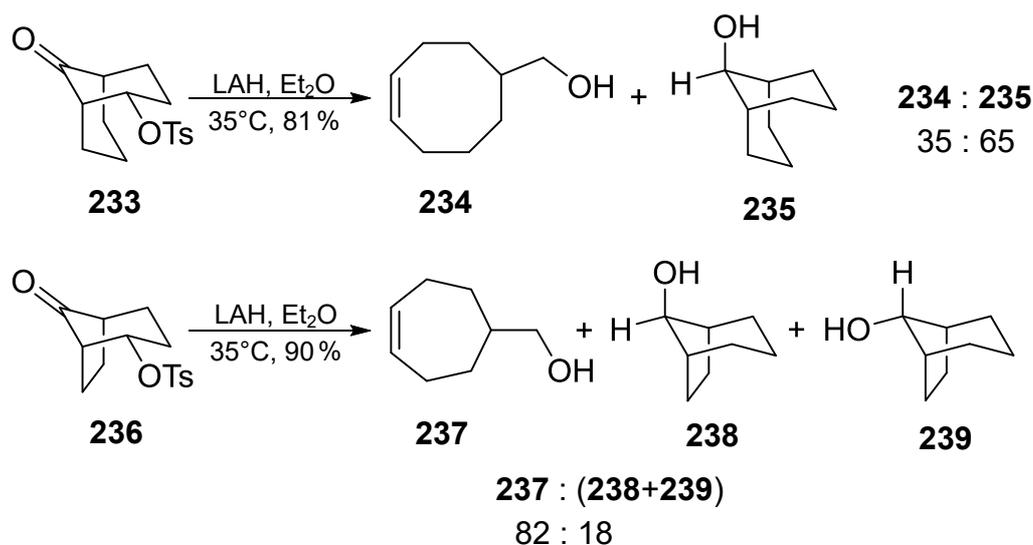
Um aus TFA-Ester **181** den sekundären Alkohol **190** frei zu setzen gab es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Reduktion der Esterfunktion mit z.B. LAH oder basische Hydrolyse.

### a. Reduktion von Bicyclo[3.3.1]nonanon-Derivaten

Bei einer Reduktion würde neben dem Ester auch die reaktivere Carbonylbrücke angegriffen werden. Dieser Angriff könnte sowohl von der syn-, als auch von der anti-Seite der Carbonylgruppe aus erfolgen, was unter Berücksichtigung des eingesetzten Eduktes, zur Bildung von vier Diastereomeren führen würde.<sup>[209]</sup> Im nächsten Schritt würden alle diastereomeren Alkohole zum selben 1,3-Diketon **180** hoch oxidiert.

Ein bei der Reduktion möglicherweise auftretendes Problem könnte die Fragmentierung des bicyclischen Systems zur ursprünglich eingesetzten Säure **171** darstellen. Kraus et al. veröffentlichten im Jahr 1968 ihre Untersuchungen zu LAH-Reduktionen von bicyclischen Sulfonsäureestern.<sup>[210]</sup> Dabei zeigten sie, dass bei der Reduktion des bicyclischen endo-Tosylats **233** mit Lithiumaluminiumhydrid, eine 35:65-Mischung aus **234** und **235** entsteht (vgl. Abb. 6.41). Für die Bildung des durch Fragmentierung entstehenden Alkohols **234**, postulierten Kraus et al. dabei einen zweistufigen Mechanismus, bei dem das bicyclische Tosylat **233** zunächst zum entsprechenden Aldehyd zerfällt und dann durch überschüssiges LAH zum primären Alkohol **234** weiter reduziert wird.

Wie am Beispiel der Reduktion von 8-Ketobicyclo[3.2.1]octyl-2-endo-tosylat (**236**) zu erkennen ist, steigt die Fragmentierungstendenz dabei mit fallender Ringgröße, d.h. mit steigender Ringspannung. So ergab sich für die Reduktion des überbrückten 7-Ringtosylats **236** ein Verhältnis für Fragmentierungsprodukt **237** zur Summe der Reduktionsprodukte (**238+239**) von 82:18 (vgl. Abb. 6.41). Ohne eine Abgangsgruppe in  $\alpha$ -Position zum Brückenkopf sollte die Reduktion eines Bicyclo[3.3.1]nonanon-Systems problemlos möglich sein.<sup>[211]</sup>



**Abb. 6.41** bei LAH-Reduktion auftretende Fragmentierung

Eine Möglichkeit das Problem der Fragmentierung umgehen zu können, wäre die Verwendung eines weniger reaktiven Reduktionsmittels. Venkateswaran et al.

veröffentlichten 1999 ein Beispiel für die Reduktion eines Benzobicyclo[3.3.1]-nonan-dion-Derivates **240**, bei dem lediglich die sterisch weniger gehinderte Carbonylgruppe reduziert wurde (vgl. Abb. 6.42).<sup>[212]</sup>

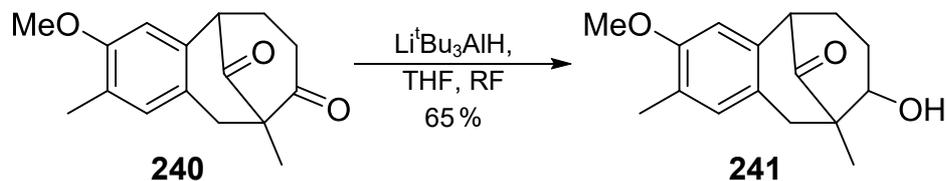


Abb. 6.42 selektive Reduktion einer Carbonylgruppe<sup>[212]</sup>

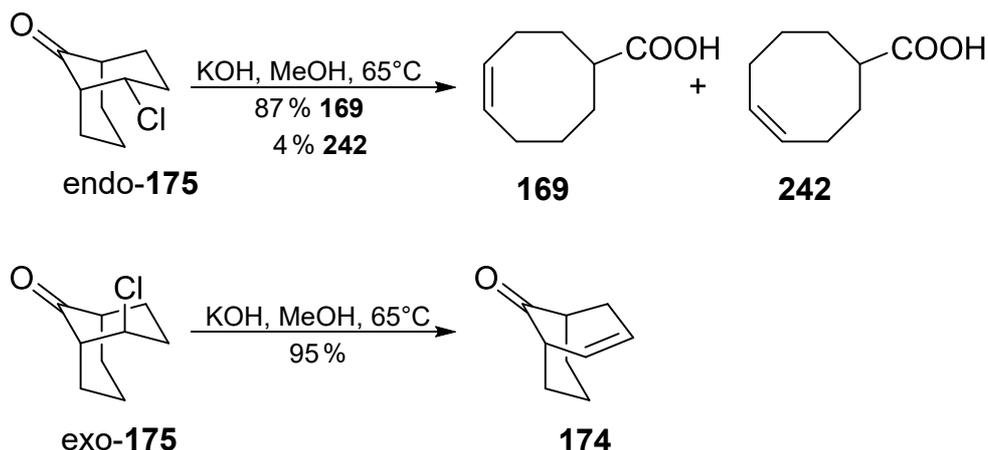
Das bei der Reaktion verwendete  $\text{Li}^t\text{Bu}_3\text{AlH}$  wäre theoretisch reaktiv genug um einen Ester zu reduzieren. Allerdings gibt es Beispiele für Reduktionen an ähnlichen Molekülen wie **240**, die noch eine weitere, ungehinderte Estergruppe enthalten. Trotz der Verwendung von 1,5 Äquivalenten des oben genannten Reduktionsmittels, wurde hierbei keine Reduktion des Esters beschrieben.<sup>[213]</sup>

#### b. Verseifung von Bicyclo[3.3.1]nonan-9-Derivaten

TFA-Ester können, genau wie andere Ester, durch basische Hydrolyse verseift werden.<sup>[174],[214],[215]</sup> Bei Bicyclen mit überbrückender Carbonylfunktion, die eine Abgangsgruppe in  $\alpha$ -Position zum Brückenkopffatom besitzen, kann es unter Hydrolysebedingungen ebenfalls zu einer Fragmentierung kommen. Es handelt sich dabei um eine sogenannte Wharton-Fragmentierung, die eine Variante der Grob-Fragmentierung darstellt.<sup>[158],[159],[216–224]</sup>

Eine wichtige Voraussetzung für diese Fragmentierung stellt die relative Orientierung der zu brechenden Bindungen dar. Damit eine Ringfragmentierung stattfinden kann, müssen die zu brechenden Bindungen coplanar zueinander angeordnet sein.

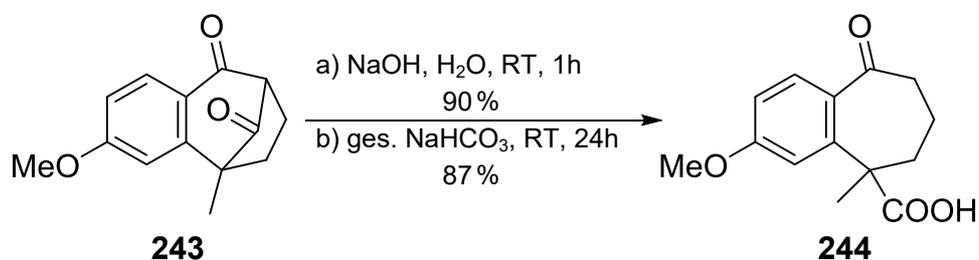
Ein Beispiel für solche Verbindungen stellen die bei der intramolekularen Cyclisierung von Säurechlorid **173** entstehenden 2-Chlorbicyclo[3.3.1]nonan-9-one endo-**175** und exo-**175** dar (vgl. Kapitel 5.2, Abb. 5.5). Versetzt man das endo-Isomer mit 2M methanolischer KOH unter Rückflussbedingungen, zerfällt endo-**175** unter Freisetzung der ursprünglich eingesetzten Säure **169** und einem Doppelbindungsisomer **242** (vgl. Abb. 6.43). Wird  $\text{KO}^t\text{Bu}$  in  $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  zum hydrolysieren verwendet, fragmentiert endo-**175** bereits bei Raumtemperatur quantitativ.<sup>[158],[159]</sup> Im Fall von exo-**175** ist die für die Fragmentierung vorausgesetzte, coplanare Anordnung der zu brechenden Bindungen nicht erfüllt, sodass bei gleichen Reaktionsbedingungen lediglich HCl eliminiert wird. Das bicyclische System bleibt dabei erhalten (vgl. Abb. 6.43).<sup>[158],[159],[216]</sup>



**Abb. 6.43** basische Hydrolyse von endo-175 und exo-175<sup>[158]</sup>

Es finden sich auch Beispiele für intramolekulare Wharton-Fragmentierungen, bei denen eine im Molekül enthaltene, freie Alkoholfunktion in Gegenwart einer Base an der verbrückenden Carbonylgruppe angreift und diese dadurch spaltet.<sup>[44], [63]</sup>

Ein weiterer wichtiger Parameter bei der Fragmentierung stellt die verwendete Base dar. Proctor et al. zeigten am Beispiel von 1,3-Diketon **243** den Einfluss, den zwei unterschiedlich starke Basen auf die Spaltung der Carbonylgruppe zu Säure **244** haben.<sup>[217]</sup> Sowohl NaOH, als auch gesättigte NaHCO<sub>3</sub> waren in der Lage das bicyclische System zu spalten. Allerdings benötigte Natriumhydrogencarbonat, als schwächere Base, dafür deutlich länger (vgl. Abb. 6.44).

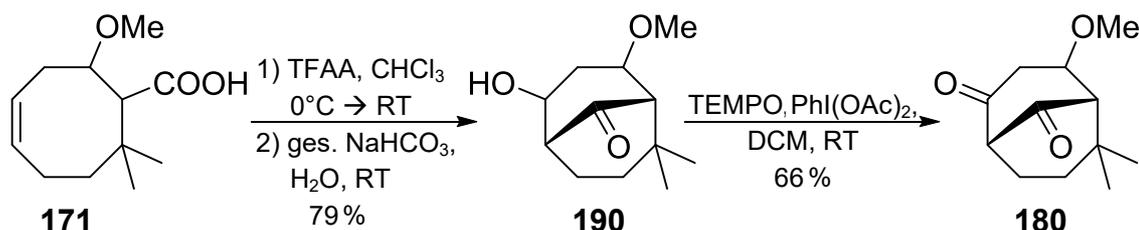


**Abb. 6.44** Unterschiede bei der Hydrolyse mit NaOH und ges. NaHCO<sub>3</sub><sup>[217]</sup>

Wie bereits erwähnt, weisen Bicyclo[3.2.1]octanon-Derivate, aufgrund ihrer höheren Ringspannung, eine größere Reaktivität als Bicyclo[3.3.1]nonanon-Verbindungen auf. Ein zu **243** analoger, überbrückter 8-Ring, sollte also, wenn überhaupt, noch deutlich langsamer fragmentieren. Demnach sollte die Verseifung des TFA-Ester in **181** schneller ablaufen, als die Fragmentierung des bicyclischen Systems.

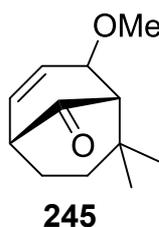
### c. Hydrolyse von TFA-Ester **181** und Oxidation zum 1,3-Diketon **180**

Basierend auf den in der Literatur gefundenen Ergebnissen wurde TFA-Ester **181**, analog De Kimpe et al., durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verseift (vgl. Abb. 6.45).<sup>[174]</sup> Die angegebene Ausbeute von 79% bezieht sich dabei auf zwei Stufen, was höher ist als die zuvor für die Cyclisierung ermittelte Einzelausbeute von lediglich 74% (vgl. Abb. 6.40). Entweder wurden, aufgrund der geringeren Ansatzgröße bei der Bestimmung der Einzelausbeute, größere Verluste durch mehrfaches umfüllen verzeichnet oder die Methode der Ausbeutebestimmung mittels internem Standard bei der NMR-Spektroskopie war zu ungenau.



**Abb. 6.45** Hydrolyse TFA-Ester und Oxidation

Wie bereits die Vorstufe, schien sich auch **190** auf Kieselgel zu zersetzen. Das aufgenommene Roh-NMR zeigte eine annähernd saubere Substanz. Es war lediglich eine geringfügige Verunreinigung erkennbar, bei der es sich um Eliminierungsprodukt **245** handeln müsste (vgl. Abb. 6.46). Das NMR-Spektrum wies lediglich ein einzelnes Produktdiastereomer auf, sodass davon ausgegangen wurde, dass der im Unterschuss vorliegende, diastereomere Ester komplett in **245** umgewandelt wurde.

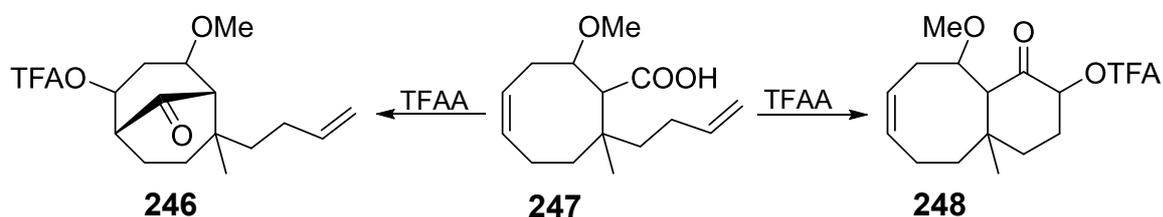


**Abb. 6.46** wahrscheinliches Nebenprodukt nach Verseifung des TFA-Esters

Die nach der Hydrolyse anfallende Rohsubstanz wurde anschließend mit TEMPO und Diacetoxyiodbenzol als Co-Oxidationsmittel zur Modellverbindung **180** oxidiert (vgl. Abb. 6.45).<sup>[175]</sup>

## 6.2 Synthese der zweiten Modellverbindung 273

Da im eigentlichen Naturstoff **6** nicht nur gesättigte, sondern auch ungesättigte Seitenketten vorhanden sind, konnte auf Grundlage der bisherigen Untersuchungsergebnisse nicht sicher gesagt werden, ob die verwendete Cyclisierung weiterhin selektiv transannular verlaufen würde. Aus diesem Grund sollte mit **247** eine weitere Säure aufgebaut werden, bei der das quartäre Zentrum unsymmetrisch, d.h. mit einem Methyl- und einem Butenylrest substituiert war. Am Beispiel von **247** sollte dann die Cyclisierung erneut durchgeführt werden, um so die Selektivität der Reaktion zu überprüfen (vgl. Abb. 6.47). Sollte es unter den Cyclisierungsbedingungen zum Angriff der Doppelbindung in der Seitenkette kommen, müsste diese in maskierter Form, z.B. als Phenylalkylselenid eingeführt werden.



**Abb. 6.47** zwei Cyclisierungsmöglichkeiten bei Molekülen mit ungesättigter Seitenkette

### 6.2.1 zweite Michael-Addition

Zur Einführung der ungesättigten Seitenkette sollte, ausgehend von **208**, erneut eine Michael-Addition durchgeführt werden. Da Butenyllithium nicht kommerziell erhältlich ist, sollte für die Cupratbildung das einfacher herzustellende Grignard-Reagenz **250** verwendet werden.<sup>[225]</sup> Bei dieser Art von Cupraten wird statt CuCN häufig Cu(I)Br•SMe<sub>2</sub> als Kupferquelle zur Cupratherstellung eingesetzt.

#### a. Herstellung von CuBr•SMe<sub>2</sub>

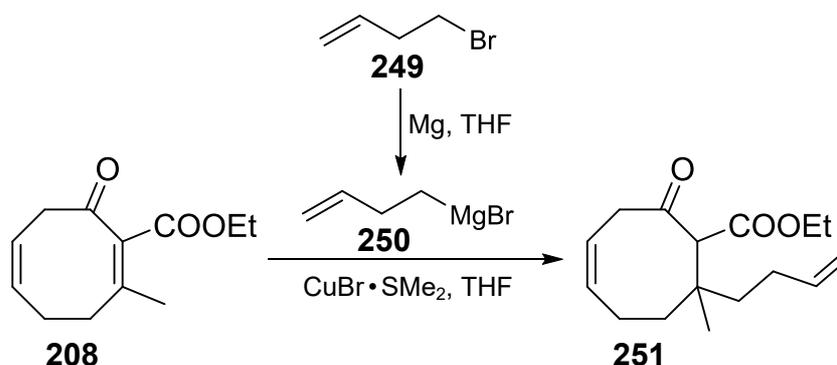
Kommerziell erhältliches und insbesondere länger gelagertes Kupfer(I)bromid enthält oft große Mengen an Kupfer(II)bromid und diversen Oxiden als Verunreinigungen.<sup>[226]</sup> Diese müssen vor der Verwendung von CuBr als Kupferquelle für die Michael-Addition abgetrennt werden. Hierfür beschreiben Wuts et al. eine einfache Methode, bei der Cu(I)Br zunächst mit Methanol gewaschen wurde, um so die meisten Verunreinigungen schon vorab zu entfernen. Anschließendes Lösen in Dimethylsulfid und abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile erzeugte sauberes CuBr•SMe<sub>2</sub>, welches durch Fällung mit Pentan in Form farbloser Kristalle isoliert werden konnte. Der so erhaltene Komplex war lagerstabil und konnte auch in großen Mengen hergestellt werden.<sup>[226]</sup>



**Abb. 6.48** Herstellung von sauberem Cu(I)Br·SMe<sub>2</sub>

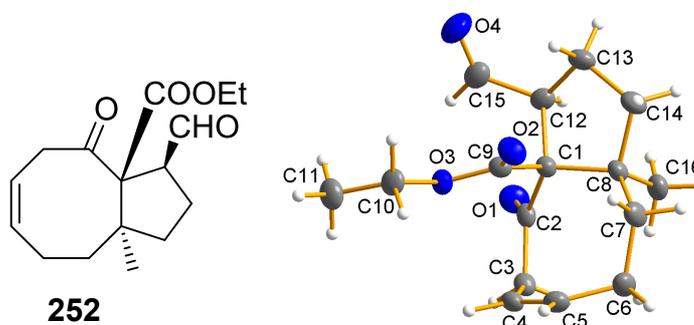
**b. Michael-Addition zur Einführung eines Butenylrestes**

Vor jeder Umsetzung wurde das für die Cupratherstellung benötigte Butenylmagnesiumbromid (**250**) frisch hergestellt. Hierfür wurde 3-Butenylbromid (**249**) nach üblichen Grignard-Bedingungen mit elementarem Magnesium umgesetzt. Das so hergestellte Grignard-Reagenz **250** wurde für die anschließende Cupratbildung zur vorgelegten Suspension von Cu(I)Br·SMe<sub>2</sub> in THF zugetropft. Nach Zugabe von Enon **208** konnte der gewünschte β-Ketoester **251**, je nach Durchführung und Aufarbeitung der Michael-Addition, in unterschiedlichen Ausbeuten und mit verschiedenen Isomerenverhältnissen isoliert werden (vgl. Abb. 6.49 & Tabelle 17).<sup>[225]</sup>



**Abb. 6.49** Michael-Addition zur Einführung eines Butenylrestes

Wurde analog Winkler et al. eine saure Aufarbeitung durchgeführt, konnte neben **251** noch ein weiteres Produkt isoliert werden.<sup>[225]</sup> Hierbei handelte es sich um die bicyclische Substanz **252**, deren Struktur anhand von NMR-Spektren und mittels Röntgenkristallographie belegt werden konnte (vgl. Abb. 6.50).



**Abb. 6.50** isoliertes Nebenprodukt bei saurer Aufarbeitung

Um herauszufinden, wie die Entstehung dieses Nebenproduktes vermieden werden konnte, wurden kleinere Extraktionsuntersuchungen durchgeführt. Es zeigte sich, dass **252** nicht nur bei saurer Aufarbeitung entstand, sondern auch wenn die Reaktion durch Zugabe gesättigter Kochsalz- oder Hydrogencarbonat-Lösung beendet wurde. Wurde hingegen eine 1:1-Mischung aus konzentriertem Ammoniak und gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zum queren verwendet, wurden keinerlei Nebenprodukte isoliert. Das bedeutet, dass **252** nicht unter den gegebenen Reaktionsbedingungen gebildet wurde, sondern erst beim Beenden der Reaktion durch wässrige Hydrolyse entstand. Eine mögliche Erklärung zur Entstehung von **252** wird im nachfolgenden Unterkapitel c genauer erörtert.

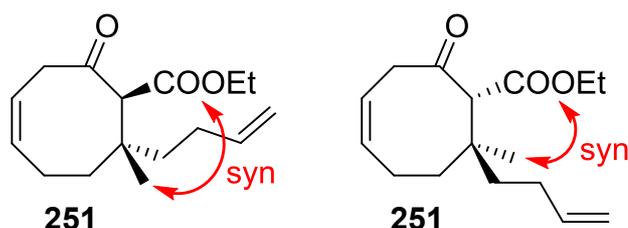
Insgesamt wurden die besten Ergebnisse bezüglich Produktbildung und Isomerenverhältnis bei einer Reaktionstemperatur für die Michael-Addition von  $-78^{\circ}\text{C}$  und der Verwendung von  $\text{NH}_3$ :ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1:1) zum Beenden der Reaktion erhalten. Hierfür ergab sich eine Ausbeute von 94 % **251**, bei einem Isomerenverhältnis von 1 : 3,7 (vgl. Tabelle 17).

**Tabelle 17** Untersuchungen zur Einführung eines Butenylrestes mittels Michael-Addition

Bedingungen				Ausbeute		
Cupratbildung		Addition	Aufarbeitung	NP	P	Isomerenverhältnis
eq.	T [ $^{\circ}\text{C}$ ]	T [ $^{\circ}\text{C}$ ]		252	251	
1,1	-35	-35	ges. $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; dann 2N HCl	4 %	53 %	1 : 2,7
1,2	-30	$-78 \rightarrow -25$	1N HCl, ges. mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dann 2N HCl	17 %	17 %	1 : 3,3
1,1	-35	-35	$\text{NH}_3$ :ges. $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1)	- %	86 %	1 : 3,2
1,1	-35	-78	$\text{NH}_3$ :ges. $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1)	- %	94 %	1 : 3,7

Abkürzungserklärung: NP = Nebenprodukt; P = Produkt

Aus sterischen Gründen müsste es sich beim Hauptisomer um die beiden Enantiomere handeln, bei denen die Esterfunktion syn zur kleineren Methylgruppe steht (vgl. Abb. 6.51). Auf eine genauere Bestimmung der entstandenen Diastereomere wurde verzichtet.

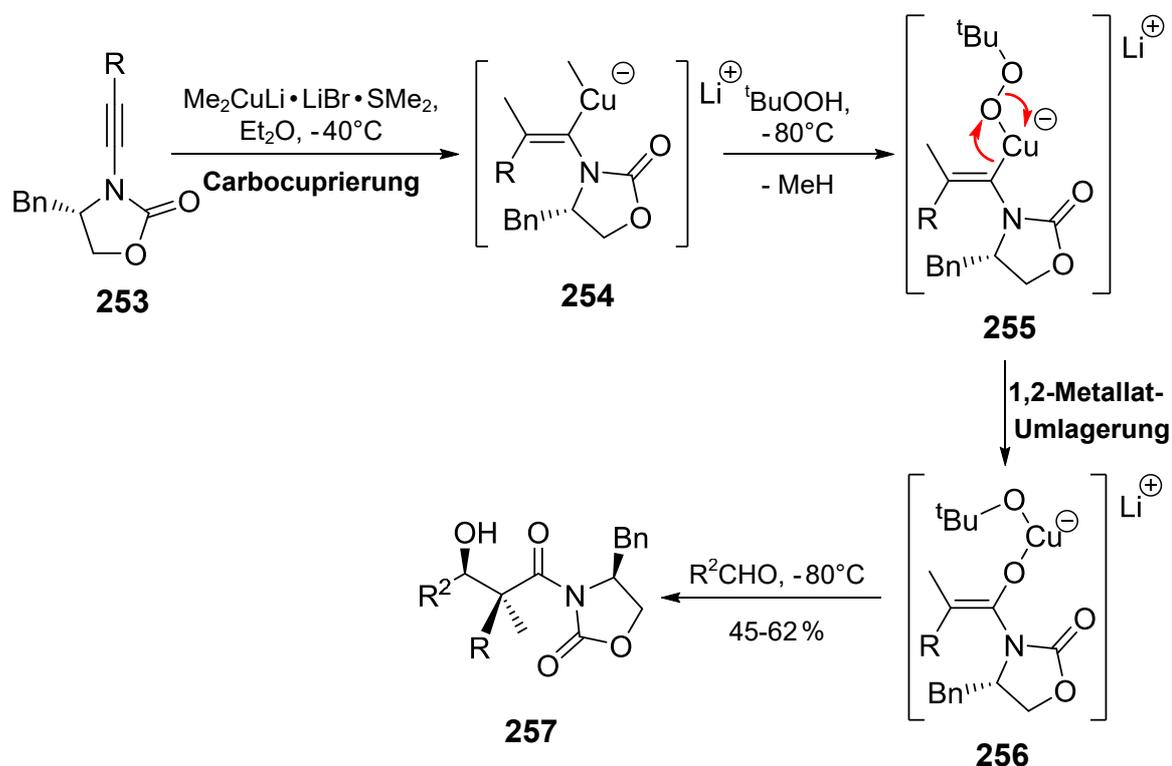


**Abb. 6.51** vermutlich gebildetes Hauptisomer als Mischung aus 2 Enantiomeren

### c. mögliche Erklärung für die Entstehung von 252

Eine mögliche Erklärung für die Bildung von **252** wäre eine sogenannte Conia-En-Reaktion. Dabei handelt es sich um einen intramolekularen, thermischen oder durch Lewis-Säure katalysierten Angriff einer Carbonylgruppe an einer Doppel- oder Dreifachbindung.<sup>[227]</sup> Für diese Art der Reaktion werden jedoch harsche Reaktionsbedingungen und längere Reaktionszeiten gefordert, die durch einfache Zugabe einer Quenchlösung bei tiefer Temperatur nicht erklärt werden können.

Dixon et al. beschrieben 2009 eine katalytische, asymmetrische Form der Conia-En-Reaktion, bei der sie  $\beta$ -Ketoester mit Hilfe einer Brønsted-Base deprotonierten, wobei das entstandene Enolat nach Zugabe einer katalytischen Menge eines weichen Übergangsmetallions eine terminale Dreifachbindung angriff.<sup>[228]</sup> Hierbei stellte sich Cu(I)OTf als sehr geeignetes Übergangsmetallsalz heraus. Die Umsetzung lief bei Raumtemperatur und mit sehr guten Ausbeuten und ee-Werten ab. Allerdings benötigte die Reaktion, je nach verwendetem Edukt, einen bis hin zu zehn Tagen. Ebenfalls war nach saurer Hydrolyse der Reaktionsmischung keine neue Sauerstofffunktion im Molekül enthalten, sodass diese Art der Carbocuprierung auch keine hinreichende Erklärung für die Bildung von **252** liefert.



**Abb. 6.52** Tandem-Carbocuprierung-Oxygenierung nach Marek et al.<sup>[229]</sup>

Ein Erklärungsansatz für die Einführung des Aldehyds, könnte in der Quenchlösung enthaltener Sauerstoff sein. In der Literatur finden sich Tandem-Reaktionen aus Carbocuprierung mit anschließender Oxygenierung bei

terminalen Alkinen (vgl. Abb. 6.52).<sup>[229], [230]</sup> Die hierbei zugesetzte Persäure bzw. das verwendete Peroxid sorgt in einer 1,2-Metallat-Umlagerung für die Einführung einer neuen Sauerstofffunktion im Molekül. Es handelt sich jedoch um einen ionischen Prozess, der durch das Biradikal Sauerstoff möglicherweise nicht induziert werden kann.

Auffallend an der Bildung des bicyclischen Nebenproduktes **252** war die hohe Geschwindigkeit, mit der es gebildet wurde. Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, entstand **252** erst im abschließenden Hydrolyseschritt. Diese sehr schnell ablaufende Reaktion ließ auf eine Radikalreaktion schließen. Diesbezüglich finden sich Hinweise in der Literatur, mit der die Entstehung von **252** erklärt werden könnte.

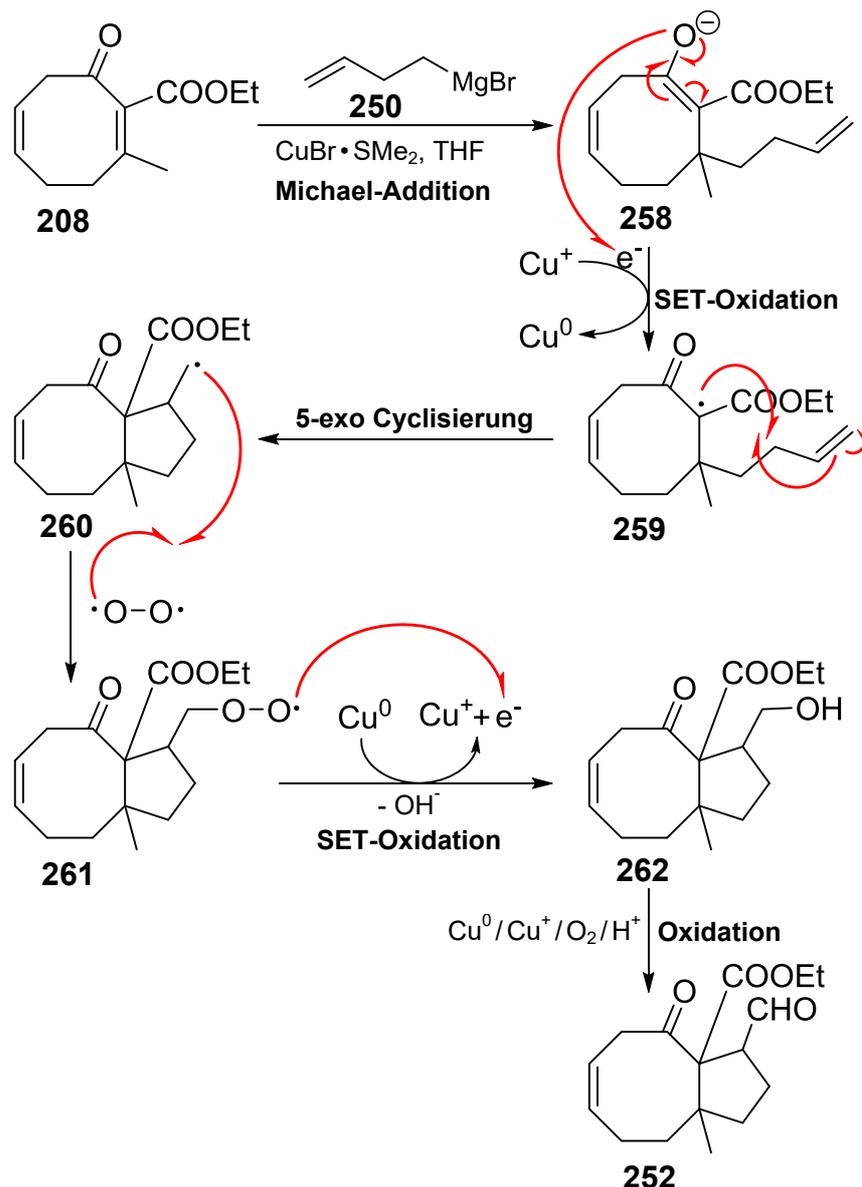
Jahn et al. beschreiben, in mehreren Veröffentlichungen, eine von Ihnen entwickelte Tandem-Reaktion, aus einer Michael-Addition mit anschließender, radikalischer 5-exo Cyclisierung, die zum Aufbau hoch funktionalisierter Cyclopentan-Derivate eingesetzt werden kann. Hierbei können bis zu fünf Stereozentren gleichzeitig aufgebaut werden.<sup>[231–237]</sup>

Wie im Fall der Michael-Addition an Enon **208**, beobachten auch Jahn et al. keinerlei Angriff des intermediär gebildeten, ionischen Enolates an eine im Molekül enthaltene Doppelbindung.<sup>[232]</sup> Enolate nach Michael-Additionen können keine unpolaren Funktionalitäten, wie beispielsweise eine nicht aktivierte Doppelbindung angreifen.<sup>[238]</sup> In der Literatur wird lediglich eine Umsetzung eines Enolates mit 6,6-Dimethylfulven beschrieben, wobei sich das Fulven von der Reaktivität her, eher wie eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung verhält.<sup>[239]</sup>

Wird das erhaltene Enolat jedoch durch SET-Oxidation (single electron transfer) in ein Radikal überführt, können im Molekül enthaltene Doppelbindungen angegriffen werden. Gängige Oxidationsmittel hierfür sind Eisensalze, wie z.B.  $\text{FeCl}_3$  oder Ferrocenium-hexafluorophosphat, da diese leicht ihre Oxidationsstufe ändern können.<sup>[231–237], [240]</sup> Es finden sich auch Beispiele, bei denen Kupfersalze zur Erzeugung von Radikalen eingesetzt werden.<sup>[241]</sup>

Ein solcher, zur Radikalerzeugung notwendiger Wechsel der Oxidationsstufe der enthaltenen Kupferverbindungen, konnte bei der durchgeführten Reaktion beobachtet werden. Augenblicklich nach Zugabe des sauren Hydrolysemittels zur Reaktionsmischung wurde elementares Kupfer gebildet, was sich an der Grenze zwischen organischer und wässriger Phase sammelte. Während der späteren Extraktion ging dieses dann, unter Bildung eines  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexes (erkennbar an der blauen Farbe der wässrigen Phase) wieder in Lösung.

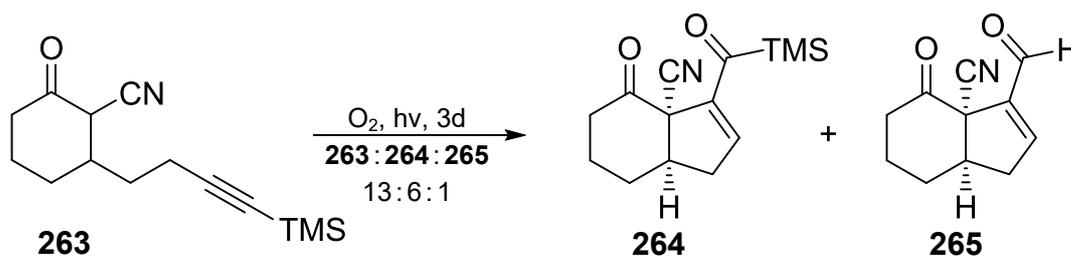
Dementsprechend wird der in der nachfolgenden Abbildung gezeigte Mechanismus, der zur Entstehung von **252** führt, postuliert.



**Abb. 6.53** postulierter Mechanismus für die Bildung von **252**

Im ersten Reaktionsschritt erfolgt die geplante Michael-Addition zur Einführung des Butenylrestes unter Entstehung von Enolat **258**. Dieses wird im nächsten Schritt durch eine  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^0$ -katalysierte 1-Elektronen-Oxidation in Radikal **259** überführt.<sup>[231–237]</sup> Dieses durchläuft anschließend eine 5-exo-Cyclisierung, welche gegenüber einer ebenfalls möglichen 6-endo-Cyclisierung begünstigt ist, wobei Radikal **260** gebildet wird. Dieses kann analog Jahn et al. mit einem in der Reaktionsmischung enthaltenen Radikal kuppeln, was zur Bildung von **261** führt.<sup>[235], [237]</sup> Bioxoradikal **261** kann in wässrigem Medium unter Abspaltung von  $\text{OH}^-$  zu Alkohol **262** hydrolysiert werden. In einem letzten Reaktionsschritt wird dieser zum isolierten Endprodukt **252** oxidiert. Capdevielle et al. postulierten für ähnliche Oxidationen von sekundären Alkoholen zu Aldehyden, in Gegenwart von Kupferverbindungen mit unterschiedlichen Oxidationsstufen, ein intermediär gebildetes  $\text{Cu}^{3+}$ -Ion als auftretendes Oxidationsmittel.<sup>[242], [243]</sup>

Ein weiterer Hinweis auf den Ablauf einer radikalischen Reaktion liefert eine von Shia et al. veröffentlichte Studie zum Ablauf intramolekularer, auto-oxidativer Reaktionen von  $\alpha$ -Cyanoketonen mit TMS-substituierten Alkinseitenketten. Die taiwanesischen Arbeitsgruppe beobachtete bei längerem Kontakt von  $\alpha$ -Cyanoketon **263** mit Sauerstoff und Licht, eine Veränderung der gelagerten Substanz. Durch erneute, säulenchromatographische Trennung und NMR-Analyse stellten sie fest, dass sich **263** teilweise in die bicyclischen Verbindungen **264** und **265** umgewandelt hatte (vgl. Abb. 6.54).<sup>[244]</sup>

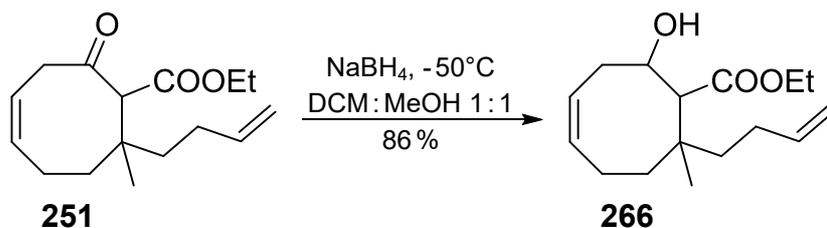


**Abb. 6.54** intramolekulare auto-Oxidation von  $\alpha$ -Cyanoketon **263**<sup>[244]</sup>

Nach genauerer Untersuchung der ablaufenden Reaktion postulierten Shia et al. einen radikalischen Mechanismus, der durch das Biradikal Sauerstoff initiiert wird. Darüber hinaus gelang es Ihnen die Reaktion so zu optimieren, dass sie ausgehend von unterschiedlich großen Cycloalkan-Systemen, selektiv Acylsilane mit guten bis sehr guten Ausbeuten aufbauen können. Dabei stellten sie auch fest, dass sowohl die Cyano-, als auch die endständige TMS-Gruppe für den Ablauf der Reaktion essentiell sind. Eine vergleichbare Reaktion ausgehend von einem  $\beta$ -Ketoester oder einem  $\alpha$ -Cyanoketon mit terminalen Alkin wurden nicht beobachtet.<sup>[244]</sup> Solche Substrate konnten lediglich in einer Conia-En-Reaktion in Gegenwart von  $\text{ZnI}_2$  in siedendem Toluol umgesetzt werden.<sup>[245]</sup> Pd- oder Co-katalysierte Cyclisierungen funktionieren ebenfalls nicht mit  $\beta$ -Ketoestern.<sup>[246], [247]</sup>

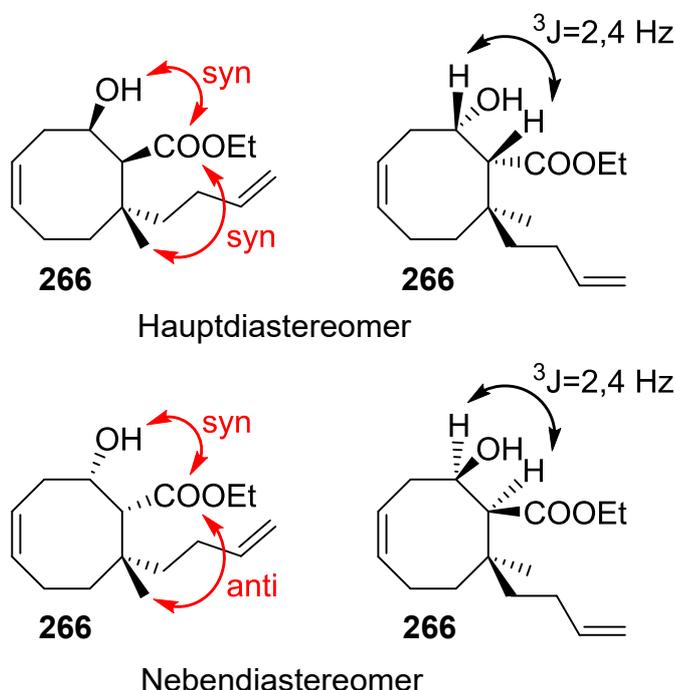
### 6.2.2 Reduktion von $\beta$ -Ketoester **251** und Schützung des sekundären Alkohols **266**

Wie bereits im Fall von  $\beta$ -Ketoester **188**, wurde auch  $\beta$ -Ketoester **251**, analog Williams et al., mit  $\text{NaBH}_4$  zum entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyester **266** reduziert (vgl. Abb. 6.55).<sup>[171]</sup> Die Reaktion wies dabei, genau wie bei **188**, stark unterschiedliche Reaktionszeiten auf. Für kleine Ansätze genügten 4 Stunden, bei größeren Ansätzen musste zur vollständigen Umsetzung bis zu 31 Stunden gerührt werden. Die Reaktionsdauer verlängerte sich dabei jedoch nicht linear mit der Ansatzgröße. Ein Zusammenhang zwischen der stark variierenden Zeit und minimalen Abweichungen bei der Durchführung konnte nicht ermittelt werden.



**Abb. 6.55** selektive Reduktion des Ketons neben einer Esterfunktion

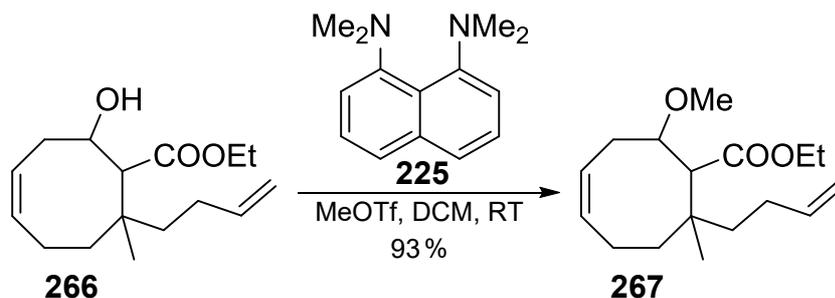
Das Produkt fiel dabei als Mischung aus zwei Diastereomeren an, welche von den Isomerenverhältnissen her in etwa dem der eingesetzten Eduktmischungen entsprach. Die de-Werte verschlechterten sich minimal, was jedoch durch die Überlappung der Diastereomeren-Signale und der damit verbundenen, ungenauen Integration im  $^1\text{H-NMR}$  erklärt werden kann.



**Abb. 6.56** vermutlich entstandene Diastereomere als Mischung aus Enantiomeren

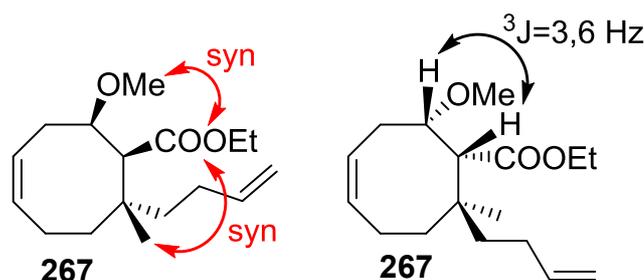
Wie schon bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von  $\beta$ -Ketoester **188**, verlief auch die Reduktion von **251** diastereoselektiv. Anhand der Kopplungskonstante kann darauf geschlossen werden, dass beide der eingesetzten Diastereomeren eine syn-Stellung von Alkohol und Ester aufweisen (vgl. Abb. 6.56).

Die nach der Reduktion erhaltene, diastereomere Mischung von  $\beta$ -Hydroxyester **266** wurde anschließend, analog Guindon et al., mit Methyltriflat und Protonenschwamm<sup>®</sup> (**225**) geschützt (vgl. Abb. 6.57).<sup>[172]</sup> Nach saurer Aufarbeitung wurde  $\beta$ -Methoxyester **267** ebenfalls mit einer Ausbeute von 93% isoliert.



**Abb. 6.57** Schützung des sekundären Alkohols **266**

Nach der Schützung der freien Alkoholfunktion fiel das gereinigte Produkt als Mischung von zwei Diastereomeren an. Im Vergleich zum Edukt verbesserten sich die *de*-Werte wieder geringfügig. Dies ist darauf zurück zu führen, dass die zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses gewählten  $^1\text{H}$ -Signale besser getrennt vorlagen, als die im Eduktgemisch. Allerdings weisen sie noch immer keine vollständige Basislinientrennung auf, sodass keine verlässlichen *de*-Werte angegeben werden können. Beim Hauptisomer sollte es sich um die in Abb. 6.58 gezeigten Enantiomere handeln.



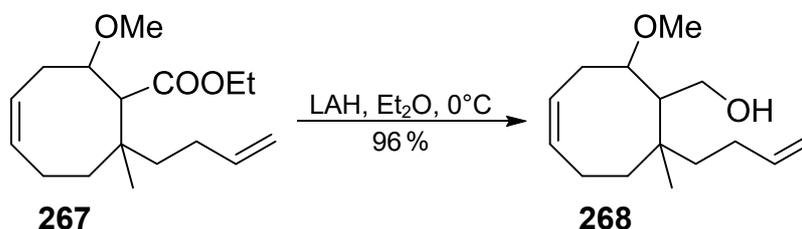
**Abb. 6.58** resultierendes Hauptisomer als Mischung aus 2 Enantiomeren

### 6.2.3 Reduktion von Ester **267** und zweistufige Oxidation zur $\beta$ -Methoxysäure **247**

Da sich die Verseifung von  $\beta$ -Methoxyester **189** zu Säure **171** als problematisch herausgestellt hatte (vgl. Kapitel 6.1.8), wurde für den Aufbau von  $\beta$ -Methoxysäure **247** direkt eine Kombination aus Reduktion mit anschließender Oxidation durchgeführt. Diese Variante hatte sich bei der Herstellung von Säure **171** als geeignete Methode erwiesen (vgl. Kapitel 6.1.9 und 6.1.10).

**a. Reduktion von Ester 267**

Ester **267** wurde, analog Yamada et al., mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bei 0°C zum sekundären Alkohol **268** reduziert (vgl. Abb. 6.59).<sup>[203]</sup>

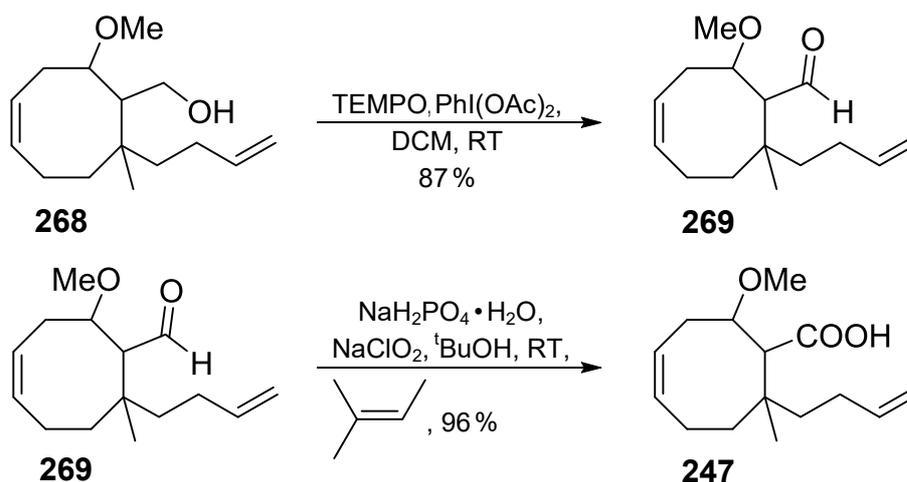


**Abb. 6.59** Reduktion zum sekundären Alkohol **268**

Das Produkt wurde dabei mit einer Ausbeute von 96 %, als Mischung aus zwei Diastereomeren erhalten. Je nach eingesetztem Eduktgemisch lag das Isomerenverhältnis zwischen 1:3,38 und 1:3,48, was einem de-Wert von 54-55 % entspricht.

**b. Zweistufige Oxidation zu Säure 247**

Anschließend wurde Alkohol **268** in zwei Stufen zur benötigten  $\beta$ -Methoxysäure **247** hoch oxidiert. Im ersten Schritt erfolgte eine TEMPO-Oxidation zu  $\beta$ -Methoxyaldehyd **269**, welcher mit einer Ausbeute von 87 % und einem de-Wert von 54-55 % isoliert werden konnte (vgl. Abb. 6.60).<sup>[175]</sup> Wurde **268** alternativ durch Dess-Martin-Oxidation in Aldehyd **269** überführt, betrug die Ausbeute lediglich 74 %.<sup>[207]</sup>



**Abb. 6.60** zweistufige Oxidation zu Säure **247**

Im zweiten Umwandlungsschritt wurde **269** mittels Pinnick-Oxidation zur gewünschten  $\beta$ -Methoxysäure **247** weiter oxidiert.<sup>[208]</sup> Auch hier wurden zur Vermeidung von Nebenprodukten, vor jedem Extraktionsschritt erneut einige

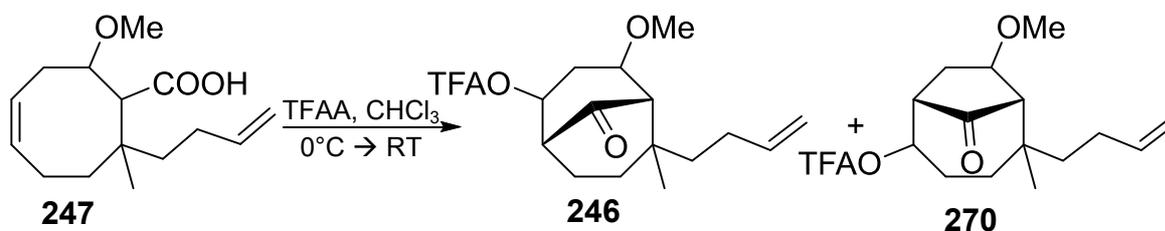
Tropfen 2-Methyl-2-buten zur Etherphase zugegeben. So war es möglich **247** mit 96 % und einem gleich bleibenden de von 55-56 % zu isolieren.

#### 6.2.4 TFAA-Cyclisierung von Säure **247** und Hydrolyse des TFA-Esters **246**

Mit dem erhaltenen Diastereomergemisch von Säure **247** sollte nun die Selektivität der Cyclisierung überprüft werden, um so zu ermitteln, ob eine ungesättigte Seitenkette, im Rahmen der späteren Synthese von Hyperforin (**6**), in maskierter Form eingeführt werden müsste.

##### a. Cyclisierung mit TFAA

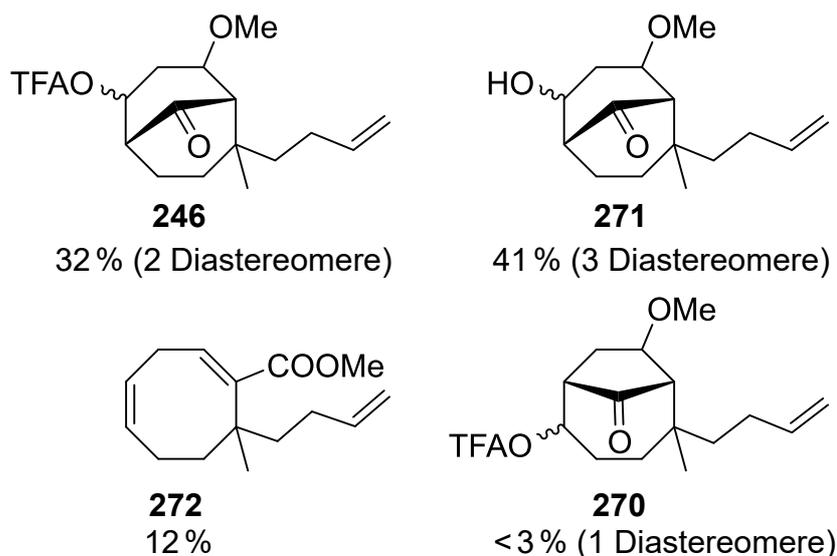
Analog der in Abschnitt 6.1.11 beschriebenen Methode wurde Säure **247** unter Eiskühlung mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt, wobei eine spontane Acylierung stattfand.<sup>[161]</sup> Die Aufnahme eines Roh-NMRs zeigte, dass der Angriff dabei ausschließlich transannular, von der im Ring befindlichen Doppelbindung erfolgte. Das aufgenommene NMR zeigte neben Signalen, die zwei Diastereomeren des gewünschten Produktes **246** zugeordnet werden konnten, auch geringfügige Mengen des falsch cyclisierten TFA-Esters **270** (vgl. Abb. 6.61). Ein durch den Angriff des Butenylrestes am intermediär gebildeten, gemischten Anhydrid erzeugtes Produkt, konnte nicht nachgewiesen werden. Somit konnte bewiesen werden, dass die Cyclisierung selektiv, transannular verlief und eine ungesättigte Seitenkette kein Problem darstellte.



**Abb. 6.61** Cyclisierung von Säure **247**

Um die Signale genauer zuordnen zu können, wurde eine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt. Dabei wurden die in Abb. 6.62 gezeigten, vier Substanzen isoliert und per NMR charakterisiert.

Mit **271** und **272** wurden zwei, im Roh-NMR nicht vorhandene Substanzen isoliert, was bedeutet, dass diese während der Flashchromatographie durch Hydrolyse von **246** entstanden sein mussten. Unter der Annahme, dass die Entstehung von **271** und **272** ohne weitere Zersetzungsreaktionen ablief, kann von mindestens 85 % Ausbeute für die durchgeführte Cyclisierung ausgegangen werden.

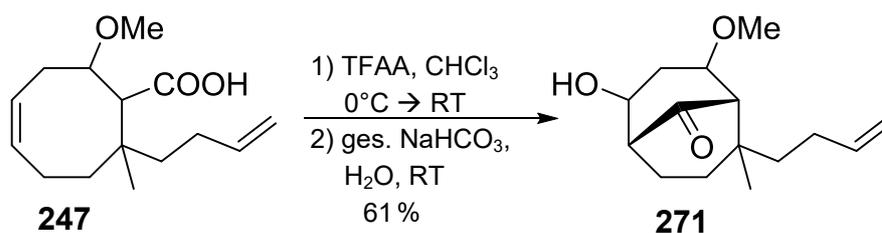


**Abb. 6.62** isolierte Produkte nach der Flashchromatographie

Der Zerfall von **246** zum sekundären Alkohol **271** stellt prinzipiell kein Problem für die Syntheseroute dar, da dieser im nächsten Schritt durch basische Hydrolyse erzeugt werden sollte. Eine gezielte Ausnutzung dieser Labilität der Esterfunktion gegenüber  $\text{SiO}_2$  wäre jedoch ungünstig. Die Zeitersparnis durch das Wegfallen des eigentlichen Hydrolyseschrittes, ginge mit deutlichen Ausbeuteverlusten an gewünschtem Produkt **271** einher, da durch die Flashchromatographie, mit Enolester **272**, auch das Ringöffnungsprodukt in erheblicher Menge entstanden war. Aufgrund dieser Labilität wurde zukünftig auf eine Reinigung durch Säulenchromatographie verzichtet und das nach der Cyclisierung erhaltene Rohprodukt direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

### b. Cyclisierung und basische Hydrolyse

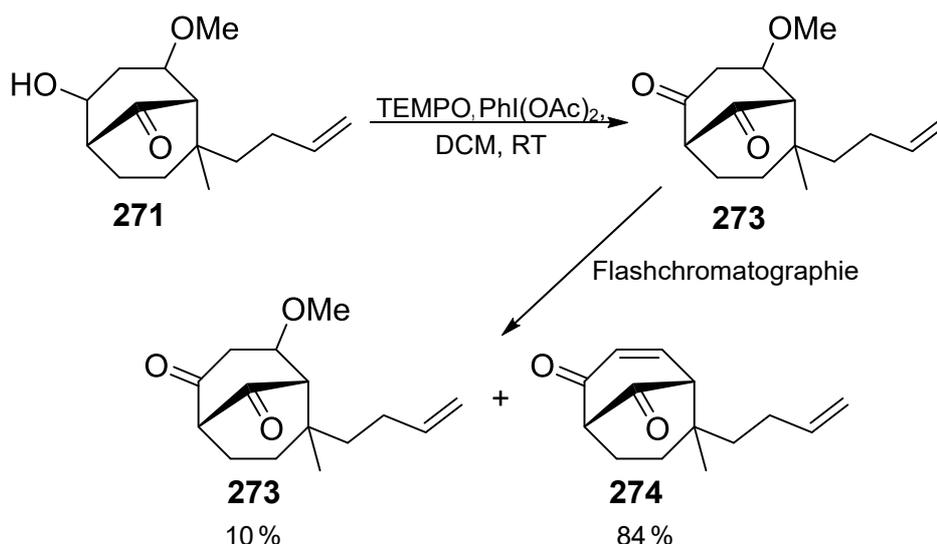
Nachdem der Versuch, TFA-Ester **246** zu reinigen, misslang, wurde das nach der Cyclisierung erhaltene Rohprodukt direkt mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, um so den sekundären Alkohol **271** selektiv zu erzeugen (vgl. Abb. 6.63).<sup>[174]</sup> Dieser konnte problemlos durch Flashchromatographie gereinigt und so mit 61 % Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden. Es handelte sich dabei um eine Mischung aus 3-4 Diastereomeren, wobei eines bevorzugt gebildet wurde.



**Abb. 6.63** Cyclisierung von **247** und Hydrolyse des entstehenden TFA-Ester **246**

### 6.2.5 Oxidation zu 1,3-Diketon 273

Die diastereomere Mischung von Alkohol **271** sollte als nächstes noch zum 1,3-Diketon **273** hoch oxidiert werden, um so noch eine weitere Modellverbindung für PPAPs zu erhalten. Da eine TEMPO-Oxidation, bei der Oxidation anderer Moleküle, bisher immer die besten Ergebnisse lieferte, wurde diese als erstes getestet.<sup>[175]</sup> Ein von der ungereinigten Reaktionsmischung aufgenommenes NMR zeigte eine 1:1-Mischung aus entstandenem Produkt **273** (2 Diastereomere) und Iodbenzol, welches durch die Verwendung von Diacetyliodbenzol als Co-Oxidationsmittel während der Reaktion entsteht. Um Iodbenzol und Reste von TEMPO abzutrennen, wurde die Reaktionsmischung säulenchromatographisch gereinigt. Nach dieser Flashchromatographie zeigte sich jedoch ein verändertes Produktspektrum. Das ursprünglich vorhandene Diketon **273** konnte lediglich mit 10% Ausbeute isoliert werden. Als neues Hauptprodukt wurde, mit einer Ausbeute von 84%, eine UV-aktive Substanz isoliert, welche sich durch NMR-Charakterisierung, als  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes 1,3-Diketon **274** (2 Diastereomere) herausstellte (vgl. Abb. 6.64).



**Abb. 6.64** Oxidation von Alkohol **271** zu Diketon **273** und erhaltenes Produktspektrum nach Flashchromatographie

Nachdem sich gezeigt hatte, dass **273** sich bei Kontakt mit  $\text{SiO}_2$ , unter Abspaltung von Methanol, ins Eliminierungsprodukt **274** umwandelte, wurde nach einer anderen Reinigungsmethode gesucht. Hierzu wurde zunächst basisches, desaktiviertes Aluminiumoxid (Aktivität III) als Säulenmaterial getestet. Die zuvor gemachte DC auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Platten zeigte ein deutlich übersichtlicheres Bild, als es bei der Verwendung von  $\text{SiO}_2$ -Platten der Fall war. Aber auch diese Methode stellte sich als ungeeignet heraus, da nach der Reinigung ausschließlich Eliminierungsprodukt **274** mit einem de-Wert von 50% isoliert wurde. Auch die Verwendung von mit 5%  $\text{NEt}_3$  imprägniertem Kieselgel führte zur kompletten Abspaltung des Methylethers. Bei größeren Ansätzen könnte die Reinigung

mittels Destillation oder Kugelrohrdestillation zielführend sein. Aufgrund der zu geringen Substanzmengen, wurde diese Variante jedoch nicht getestet.

Da keine geeignete Reinigungsmethode für kleine Produktmengen gefunden werden konnte, wurde stattdessen eine Dess-Martin-Oxidation durchgeführt.<sup>[207]</sup> Diese lieferte nach wässriger Aufarbeitung sauberes 1,3-Diketon **273**, welches keiner weiteren Reinigung bedurfte. So wurde **273** in annähernd quantitativer Ausbeute (99%), mit einem Isomerenverhältnis von 1:3,79 (58 % de), als weitere Modellverbindung für PPAPs isoliert.

### 6.3 Übertragung der entwickelten Synthesestrategie auf den Naturstoff **6**

Nachdem anhand von zwei Modellverbindungen **180** und **273** gezeigt werden konnte, dass der Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts von PPAPs durch eine transannulare Acylierung möglich ist, sollte diese neue Synthesestrategie für die Herstellung des eigentlichen Naturstoffes **6** in racemischer Form verwendet werden. Hierfür ergab sich, ausgehend von Cyclooctatetraen (**275**) folgender, 22-stufiger Syntheseplan (vgl. Abb. 6.65 und Abb. 6.66).

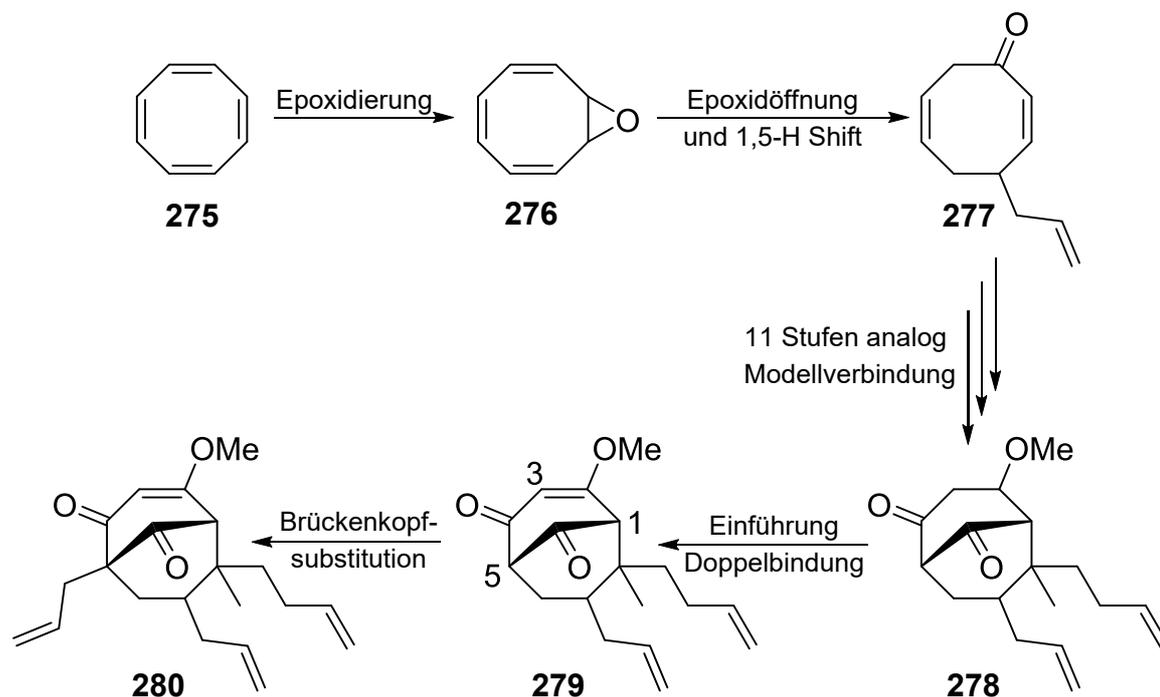
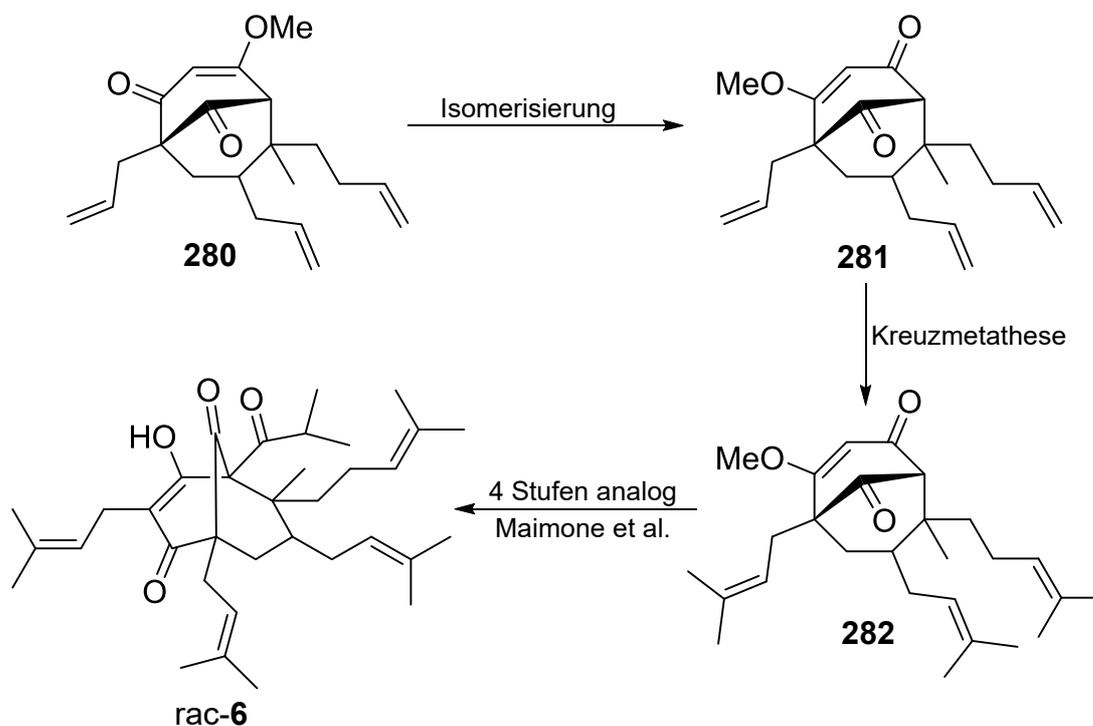


Abb. 6.65 Syntheseplan Naturstoff – Teil 1

Zur Einführung des in beiden Modellverbindungen fehlenden Alkylrestes an C<sub>7</sub> müsste Cyclooctatetraen (**275**) zunächst analog einer literaturbekannten Vorschrift epoxidiert werden.<sup>[248]</sup> Das dabei entstehende Monoepoxid **276** sollte anschließend durch Umsetzung mit Allyllithium zum Allylalkohol geöffnet werden.<sup>[249]</sup> Solche octacyclischen Allylalkoholen neigen dazu unter thermischer

Belastung einen 1,5-H Shift zu vollziehen, wodurch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone entstehen.<sup>[248–251]</sup> Durch den Zusatz eines chiralen Phosphoramidit-Liganden könnte **277** auf diese Weise auch enantioselektiv hergestellt werden.<sup>[248,251–253]</sup> Das so erhaltene Enon **277** sollte anschließend, analog der zuvor in Kapitel 6.1 und 6.2 beschriebenen Vorgehensweise, in Bicyclus **278** umgewandelt werden. Analog einer zweistufigen Methode, die von Metha et al. bereits im Bereich der PPAP-Synthese angewendet wurde, sollte **278** dann in Enolether **279** überführt werden.<sup>[254]</sup> Zur Einführung der noch fehlenden Substituenten an C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> und C<sub>5</sub> könnte ebenfalls auf bereits etablierte Reaktionen aus PPAP-Synthesen zurückgegriffen werden. Zunächst sollte der Brückenkopfsubstituent an C<sub>5</sub> eingeführt werden. Bei Deprotonierung von **279** mit einer Aminbase und anschließender Alkylierung, beobachteten Nakada et al. keinen Angriff an C<sub>3</sub>-Position, welche eine ähnliche Reaktivität aufweist, sondern ausschließlich einen Reaktion an C<sub>5</sub>.<sup>[64]</sup> Dieser experimentelle Befund wurde durch auch die Untersuchungen anderer Gruppen bestätigt.<sup>[48], [51]</sup>

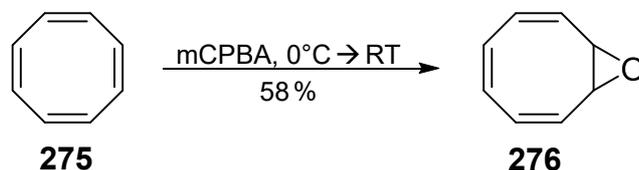


**Abb. 6.66** Syntheseplan Naturstoff – Teil 2

Im nächsten Schritt sollte Enolether **280** durch Isomerisierung unter sauren Bedingungen in sein thermodynamisch stabileres Regioisomer **281** umgewandelt werden.<sup>[48], [51]</sup> Diese Isomerisierung könnte auch bereits vor der Einführung des ersten Brückenkopfsubstituenten durchgeführt werden. Nach anschließender Kreuzmetathese mittels Grubbs-Katalysator, resultiert mit **282** eine bereits literaturbekannte Verbindung, die in weiteren vier Schritten zu racemischem Hyperforin (**6**) umgesetzt werden könnte.<sup>[3], [39], [40], [48], [50]</sup>

### 6.3.1 Epoxidierung von Cyclooctatetraen (275)

Zur Herstellung des gewünschten Monoepoxides **276** wurde COT (**275**), analog einer literaturbekannten Vorschrift von Pineschi et al., mit 0,9 eq. mCPBA epoxidiert.<sup>[248]</sup> Das Produkt **276** wurde dabei mit einer Ausbeute von 58 % isoliert.

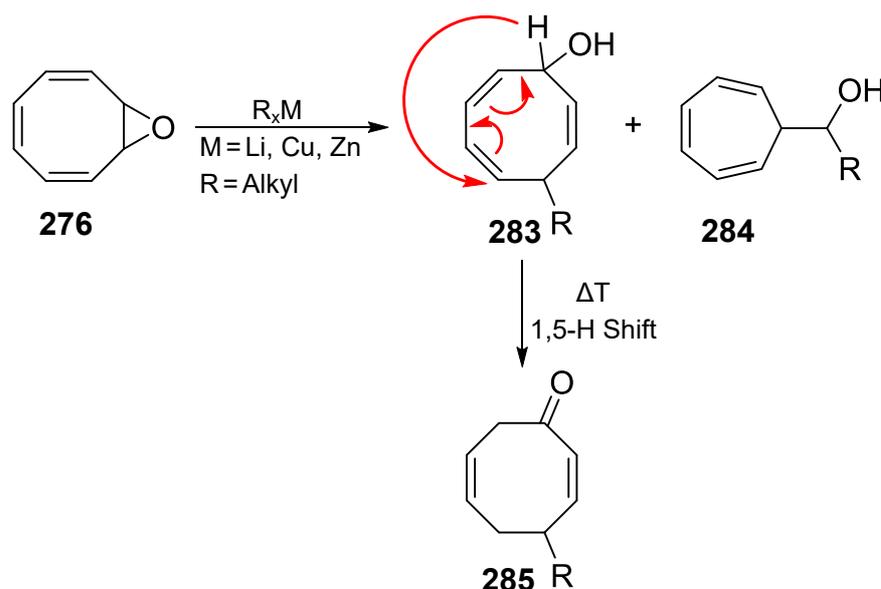


**Abb. 6.67** Epoxidierung von Cyclooctatetraen (**275**)

### 6.3.2 Epoxidöffnung und Umlagerung zum $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **277**

Aus der Literatur geht hervor, dass COT-Monoepoxid (**276**) bei der Umsetzung mit Aminbasen wie z.B. Lithiumdiethylamin unter Epoxidöffnung zu 1,3,5-Cyclooctatrien-7-on (**293**) (vgl. Abb. 6.73) isomerisiert.<sup>[255], [256]</sup> Wird **276** hingegen mit metallorganischen Nucleophilen versetzt, reagiert es stattdessen zu substituierten Cyclooctatrienolen **283** ab.<sup>[248–253]</sup> Diese Allylalkohole **283** sind für ihre Instabilität bekannt und können nur schwer isoliert und gelagert werden. Insbesondere bei thermischer Belastung neigen sie zu 1,5-sigmatropen Umlagerungen unter Bildung von 4-Alkylcycloocta-2,6-dienonen **285**.<sup>[248–253]</sup>

Eine bekannte Nebenreaktion bei der Umsetzung von COT-Monoepoxid (**276**) mit Nucleophilen stellt eine Ringverkleinerung dar, bei der Cyclohepta-2,4,6-trienylalkohole **284** als Nebenprodukte gebildet werden (vgl. Abb. 6.68).<sup>[248], [257]</sup>

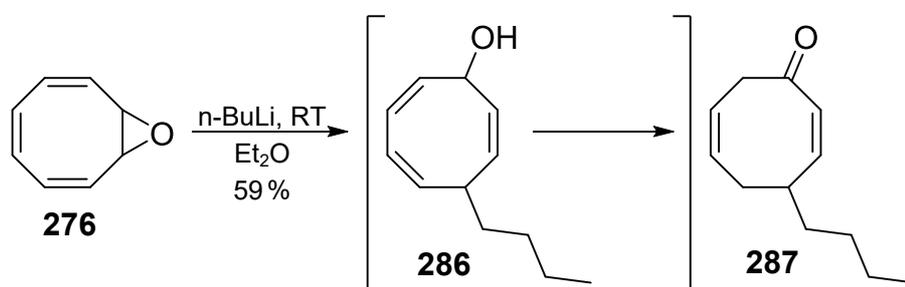


**Abb. 6.68** Epoxidöffnung und Umlagerung zu Enon **285**

### a. Umsetzung mit Li-Organyle

Eine in der Literatur beschriebene Möglichkeit COT-Monoepoxid (**276**) in 4-Alkylcycloocta-2,6-dienone **285** zu überführen, stellt die Epoxidöffnung mit Lithiumorganyle und anschließender thermischer Umlagerung dar. Für diese Art der Umsetzung wird die Bildung von **284** als Nebenprodukt nicht beschrieben.<sup>[249],[250]</sup>

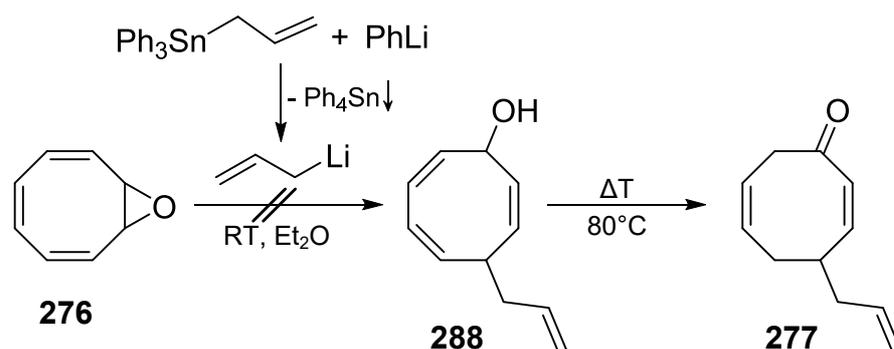
Aufgrund der kommerziellen Erhältlichkeit wurde die Reaktion zu Testzwecken zunächst mit n-Butyllithium auf ihre Praktikabilität hin untersucht. Hierzu wurde **276**, analog Streitwieser et al., mit dem Li-Organyl umgesetzt.<sup>[249]</sup> Entgegen der für die Reaktion mit t-BuLi publizierten Ergebnisse, lagerte der bei der Öffnung mit n-BuLi entstehende Allylalkohol **286** bereits bei Raumtemperatur zu Enon **287** um (vgl. Abb. 6.69).



**Abb. 6.69** Testreaktion mit n-Butyllithium

Nachdem die durchgeführte Testreaktion problemlos funktionierte, sollte die Reaktion auf Allyllithium übertragen werden. Da dieses nicht kommerziell erhältlich ist, musste es vorab hergestellt werden.<sup>[258–261]</sup> Zur Herstellung großer Mengen eignet sich hierbei die Umsetzung von Allylphenylether mit elementarem Lithium.<sup>[259]</sup> Wird sehr sauberes Lithiumorganyl benötigt, kann ein Zinn-Lithium-Austausch zwischen Phenylallylstannanen und Phenyllithium durchgeführt werden.<sup>[260],[261]</sup>

Zunächst wurde Allyllithium über die Variante des Zinn-Lithium-Austausches hergestellt.<sup>[260],[261]</sup> Hierzu wurde Triphenylallylstannan in Diethylether suspendiert und mit Phenyllithium versetzt, wobei Tetraphenylstannan als unlöslicher Feststoff ausfiel. Die so erhaltene Mischung wurde zum vorgelegten Epoxid **276** gegeben. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes **276** wurde das erhaltene Rohprodukt, analog Streitwieser et al., auf 80°C erwärmt (vgl. Abb. 6.70).<sup>[249]</sup>



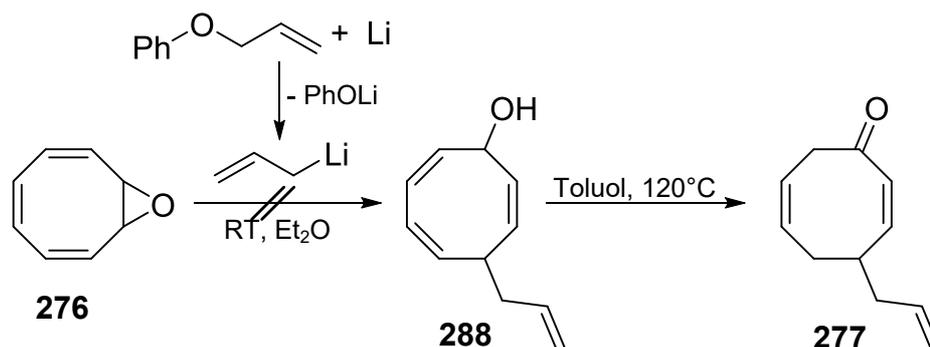
**Abb. 6.70** Epoxidöffnung mit Allyllithium – Allyllithium aus Triphenylallylstannan und Phenyllithium

Wie bereits im Fall der Testreaktion beobachtet, änderte sich das Produktspektrum hierbei nicht (DC). Im Gegensatz zur Testreaktion wurde das gewünschte Produkt **277** in diesem Fall nicht isoliert. Auch **288** wurde nicht gefunden.

Um auszuschließen, dass enthaltenes  $\text{Ph}_4\text{Sn}$  ein Problem darstellte, wurde die Reaktion erneut durchgeführt und der ausfallende Feststoff mittels Spritzenfilter abgetrennt. Obwohl das Epoxid im Laufe der Reaktion komplett abreagierte, konnte erneut keinerlei gewünschtes Produkt **277** isoliert werden. Die gummiartige Konsistenz des erhaltenen Rohproduktes lies auf eine möglicherweise abgelaufene Polymerisation schließen. Diese Art der Nebenreaktion wird beispielsweise für die Umsetzung von COT-Monoepoxid (**276**) mit  $\text{MgBr}_2$  beschrieben.<sup>[257]</sup> Möglicherweise sind auch Spuren von Zinnorganyle in der Lage, diese Polymerisation zu katalysieren.

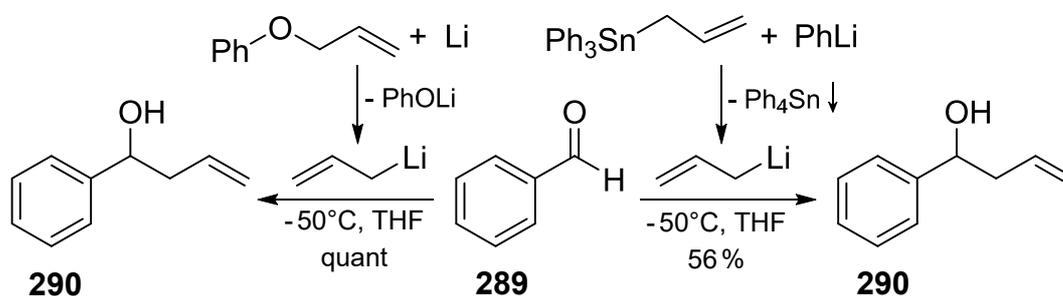
Zuletzt wurde noch ein Lösemittelwechsel von Diethylether auf THF versucht, da sich Triphenylallylstannan hierin besser löste und sich das ausfallende Tetraphenylstannan gut absetzte. So war es möglich das entstehende Allyllithium ohne Verunreinigungen durch Sn-Organyle zur Epoxidlösung zuzugeben. Auch diese Vorgehensweise brachte nicht den gewünschten Erfolg. Obwohl mit 1,25 Äquivalenten, die gleiche Menge an Allyllithium wie in den vorherigen Versuchen, verwendet wurde, erfolgte keine vollständige Umsetzung des Epoxides **276**. Außer 32 % zurückgewonnenem Edukt **276** wurden erneut keine charakterisierbaren Substanzen isoliert.

Als nächstes wurde die Synthesemethode des Lithiumorganyls geändert. Analog Eisch et al. wurde durch Reaktion von Allylphenylether mit elementarem Lithium eine größere Menge einer Allyllithium-Stammlösung hergestellt.<sup>[259]</sup> Die Umsetzung mit **276** führte jedoch erneut nicht zum gewünschten Produkt **277**. Die Konsistenz des Rohproduktes, sowie die DC-Analyse und ein aufgenommenes Roh-NMR deuteten eher auf eine erneute Polymerisation hin.



**Abb. 6.71** Epoxidöffnung mit Allyllithium – Allyllithium aus Allylphenylether und elementarem Lithium

Um festzustellen, ob die Herstellung von Allyllithium überhaupt funktionierte, wurden 1,25 eq. davon mit frisch destilliertem Benzaldehyd (**289**) umgesetzt und das dabei entstehende Produkt analysiert.<sup>[262]</sup> Bei beiden Herstellungsvarianten für Allyllithium wurde das erwartete 1-Phenyl-3-buten-1-ol (**290**) isoliert. Bei der Herstellung über Zinn-Lithium-Austausch, entstand **290** mit einer Ausbeute von 56%.<sup>[260], [261]</sup> Ausgehend von Allylphenylether lief die Umsetzung sogar quantitativ ab (vgl. Abb. 6.72).<sup>[259]</sup> Aus diesen Ergebnissen ging hervor, dass die Herstellung von Allyllithium tadellos funktionierte und dass das Li-Organyl selbst das Problem sein musste.



**Abb. 6.72** Untersuchung der Allyllithiumherstellung

Nachdem sich die Umsetzung mit Allyllithium als ungeeignet erwiesen hatte, wurde mit Allyltrimethylsilyllithium, ein alternatives Li-Organyl zur Epoxidöffnung getestet. Die bei erfolgreicher Reaktion entstehenden Enone könnte sehr einfach, z.B. durch Reaktion mit TBAF, in Enon **277** umgewandelt werden.

Ausgehend von Allyltrimethylsilan konnte das benötigte Li-Organyl durch Umsetzung mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA hergestellt werden.<sup>[263]</sup> Nach Reaktion mit COT-Monoepoxid (**276**) und anschließender, sigmatroper Umlagerung konnten 9% Enon **292** isoliert werden. Ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton, bei dem sich die TMS-Gruppe in  $\alpha$ -Position zur Doppelbindung befand, wurde nicht gebildet. Stattdessen wurde mit 13% 1,3,5-Cyclooctatrien-7-on (**293**), eines der bekannten Zersetzungsprodukte von **276** isoliert (vgl. Abb. 6.73).

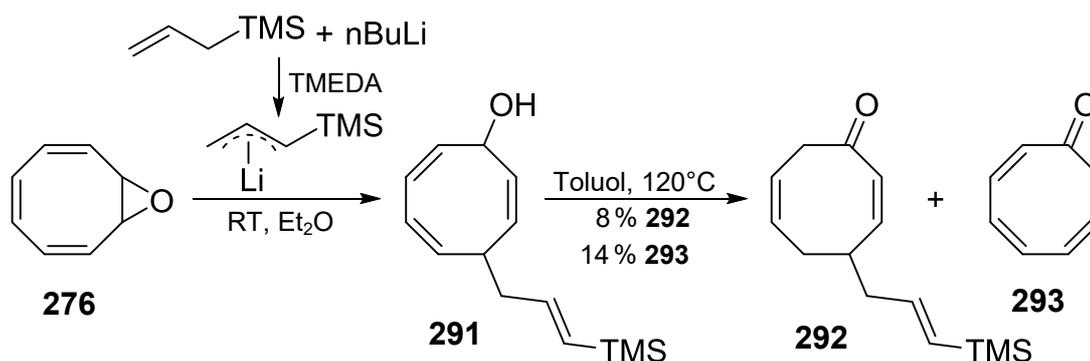


Abb. 6.73 Epoxidöffnung mit Allyltrimethylsilyllithium

### b. Umsetzung mit Mg-Cupraten

Eine weitere Methode der Epoxidöffnung beinhaltet die Verwendung von Mg-Cupraten (vgl. Abb. 6.74). Während die Reaktion von COT-Monoepoxid (**276**) mit Grignard-Reagenzien laut Literatur ausschließlich zur Ringverkleinerung und damit zur Entstehung von **284** führt, fördert die Zugabe eines Cu-Salzes die Bildung von **283**.<sup>[248],[257]</sup> Hierbei spielt die Stöchiometrie von Cu-Salz zu Grignard-Reagenz eine bedeutende Rolle bei der Produktbildung (vgl. Tabelle 18). Laut einer Publikation von Pineschi et al. sind die besten Selektivitäten bei der Verwendung von sogenannten lower-order Cyanocupraten, d.h. bei einer 1:1-Mischung aus Grignard-Reagenz und Kupfercyanid, zu erwarten. Wird  $\text{MeCuCN}(\text{MgBr})$  zur Einführung einer Methylgruppe genutzt, beschreiben sie, dass fast ausschließlich **283** entsteht. Bei einer vergleichbaren Umsetzung mit einem Lithiumcuprat, kehren sich die Selektivitäten komplett um, wodurch es zur Ringverkleinerung kommt und damit zur Bildung von **284** kommt.<sup>[248]</sup>

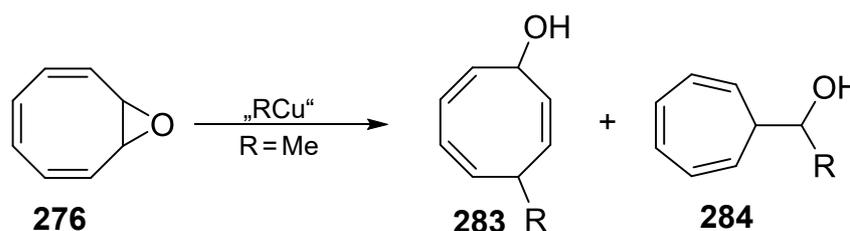


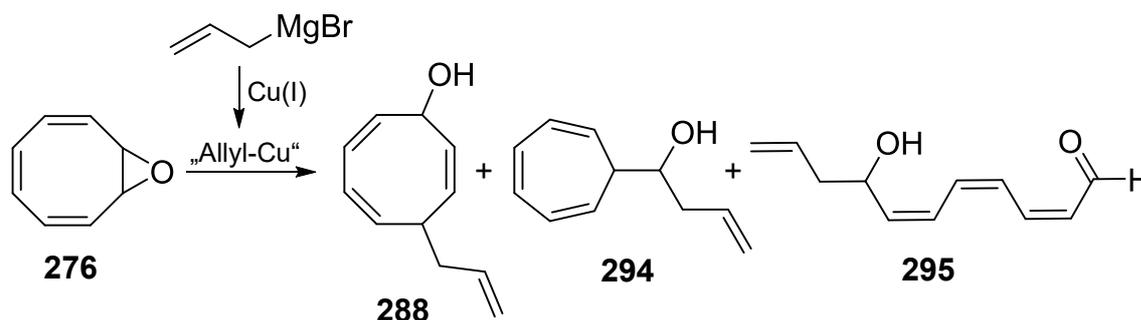
Abb. 6.74 literaturbeschriebene Epoxidöffnungen mit Organocupraten<sup>[248]</sup>

Aus der Literatur geht ebenfalls hervor, dass die durch Epoxidöffnung von **276** erhaltenen Allylalkohole **283** durch Flashchromatographie gereinigt werden können. Dabei wird jedoch eine teilweise Zersetzung der Produkte beobachtet.<sup>[248]</sup> Um eine Optimierung der späteren Umlagerung durchzuführen (vgl. Abschnitt 6.3.2 d), wurde das bei den ersten Umsetzungen mit Mg-Cupraten entstandene Rohprodukt trotz Zersetzung säulenchromatographisch gereinigt, umso sauberen Alkohol **288** zu erhalten (vgl. Tabelle 19). Bei späteren Ansätzen, wurde die Umlagerung ohne Zwischenreinigung durchgeführt (vgl. Tabelle 20).

**Tabelle 18** literaturbeschriebene Ergebnisse für die Epoxidöffnung von **276**<sup>[248]</sup>

„RCu“		Ausbeute	Verhältnis 283/284
<b>Li-Cuprat</b>	Me <sub>2</sub> CuLi	70 %	<2/98
<b>kat. CuCN</b>	MeMgBr/CuCN <sub>kat.</sub>	nicht angegeben	62/38
<b>lower-order Cyanocuprat</b>	MeCuCN(MgBr)	80 %	>98/2
<b>higher-order Cyanocuprat</b>	Me <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub>	nicht angegeben	82/18

Da lower-order Cyanocuprate, laut Literatur, bei der Einführung einer Methylgruppe die besten Selektivitäten lieferten, wurde diese Methode auf die Einführung eines Allylsubstituenten übertragen. Dabei wurde eine 1:1-Mischung aus gewünschtem Allylalkohol **288** und dem Ringverkleinerungsprodukt **294** isoliert. Als weiteres Nebenprodukt fiel ein offenkettiger Hydroxyaldehyd an, bei dem es sich vermutlich um Verbindung **295** handelte (vgl. Abb. 6.75, Tabelle 19).

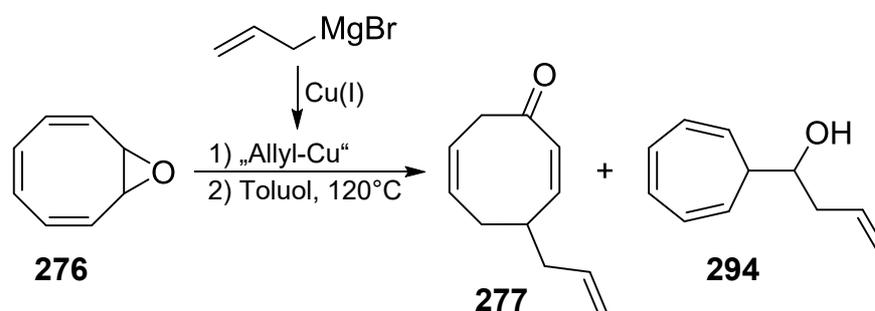
**Abb. 6.75** Produktspektrum bei der Epoxidöffnung mit Allylcupraten**Tabelle 19** erste Versuche zur Epoxidöffnung mit Isolierung von Alkohol **288**

Cuprat	Alkylierungsmittel	Reaktionsbedingungen			Ausbeute		
	„Allyl-Cu“	LM	T [°C]	Vorgehen	288	294	295
<b>lower-order</b>	(Allyl)CuCN(MgBr) [3,0 eq.]	THF	-20 →0	Epoxid zugeben	37 %	38 %	5 %
<b>lower-order</b>	(Allyl)CuCN(MgBr) [3,0 eq.]	THF	-20	Epoxid zugeben	39 %	32 %	6 %
<b>kat. CuCN</b>	(Allyl)MgBr [1,2 eq.] CuCN [0,1 eq.]	THF	-35	Epoxid vorlegen	29 %	11 %	10 %

Abkürzungserklärung: LM = Lösemittel

Wurde die Reaktion stattdessen bei gleichbleibend, tiefer Temperatur durchgeführt, verbesserte sich die Selektivität geringfügig zu Gunsten des gewünschten Produktes **288**. Die Verwendung von katalytischen Mengen Kupfer(I)cyanid lieferte zwar eine bessere Selektivität, allerdings war diese mit schlechteren Ausbeuten an **288** verbunden.<sup>[264],[265]</sup>

Wie bereits zuvor erwähnt, zersetzen sich Allylalkohole wie **288** bei der Reinigung durch Flashchromatographie teilweise. Um Ausbeuteverluste zu vermeiden, wurde das bei der Epoxidöffnung erhaltene Rohprodukt nach der Epoxidöffnung direkt zu Enon **277** umgelagert und das so erhaltene Gemisch anschließend säulenchromatographisch getrennt (vgl. Abb. 6.76). Für die Umlagerung wurde das Rohprodukt für ca. 30 Minuten in Toluol zum Rückfluss erhitzt (vgl. Abschnitt 6.3.2 d).



**Abb. 6.76** Epoxidöffnung mit direkter Umlagerung zu Enon **277**

Bei keiner der direkt umgelagerten Reaktionsmischungen wurde Hydroxyaldehyd **295** isoliert, was bedeutet, dass er sich entweder unter den gegebenen Umlagerungsbedingungen zersetzen musste oder erst durch die Flashchromatographie von **288** entstanden war.

Wie Tabelle 20 zu entnehmen ist, wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet. Neben der Art des verwendeten Cuprates, wurde auch dessen Menge, sowie das verwendete Lösemittel, die Reaktionstemperatur und die Zugabereihenfolge variiert. Dabei wurde bei allen Versuchen mehr Cyclohepta-2,4,6-trienylalkohol **294** isoliert, als Enon **277**.

Die Verwendung von higher-order Cupraten, erwies sich als ungeeignet, da ausschließlich Aldehyd **296** (9%) isoliert wurde (vgl. Abb. 6.77). Wurde CuBr·SMe<sub>2</sub> an Stelle von Cu(I)CN zur Cupraterzeugung benutzt, entstand eine polymerartige Substanz, die keines der bekannten Produkte enthielt. Die besten Ausbeuten resultierten, bei der Umsetzung mit 3 Äquivalenten lower-order Cyanocuprat bei –30°C, wobei das zu öffnende Epoxid **276** langsam zur frisch hergestellten Cupratlösung zugetropft wurde. Ähnliche gute Ausbeuten konnten durch die Verwendung einer katalytischen Menge Cu(I)CN erzielt werden.

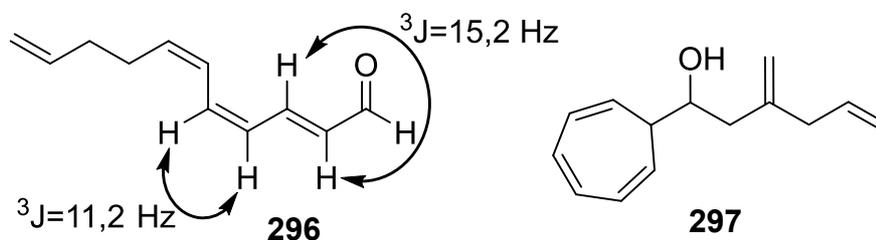
**Tabelle 20** Epoxidöffnung mit direkter Umlagerung zu Enon **277**

Cuprat	Alkylierungsmittel „Allyl-Cu“	Reaktionsbedingungen			Ausbeute	
		LM	T [°C]	Vorgehen	277	294
higher-order	(Allyl) <sub>2</sub> CuBr(MgBr) <sub>2</sub> [1,1 eq.]	THF	-78	Epoxid zugeben	-%	-%
higher-order	(Allyl) <sub>2</sub> MgCN(MgBr) <sub>2</sub> [3,0 eq.]	THF	-20 →0	Epoxid zugeben	12 %	< 16 %*
kat. CuCN	(Allyl)MgBr [3,0 eq.] CuCN [0,2 eq.]	Et <sub>2</sub> O	-45 →0	Epoxid zugeben	32 %	< 38 %*
lower-order	(Allyl)CuCN(MgBr) [1,2 eq.]	THF	-30 →0	Epoxid zugeben	24 %	40 %
lower-order	(Allyl)CuCN(MgBr) [2,0 eq.]	THF	-30	Epoxid zugeben	19 %	< 49 %*
lower-order	(Allyl)CuCN(MgBr) [3,0 eq.]	THF	-30	Epoxid zugeben	35 %	45 %
lower-order	(Allyl)CuCN(MgBr) [1,3 eq.]	THF	-30	Grignard zutropfen	19 %	29 %

Abkürzungserklärung: LM = Lösemittel;

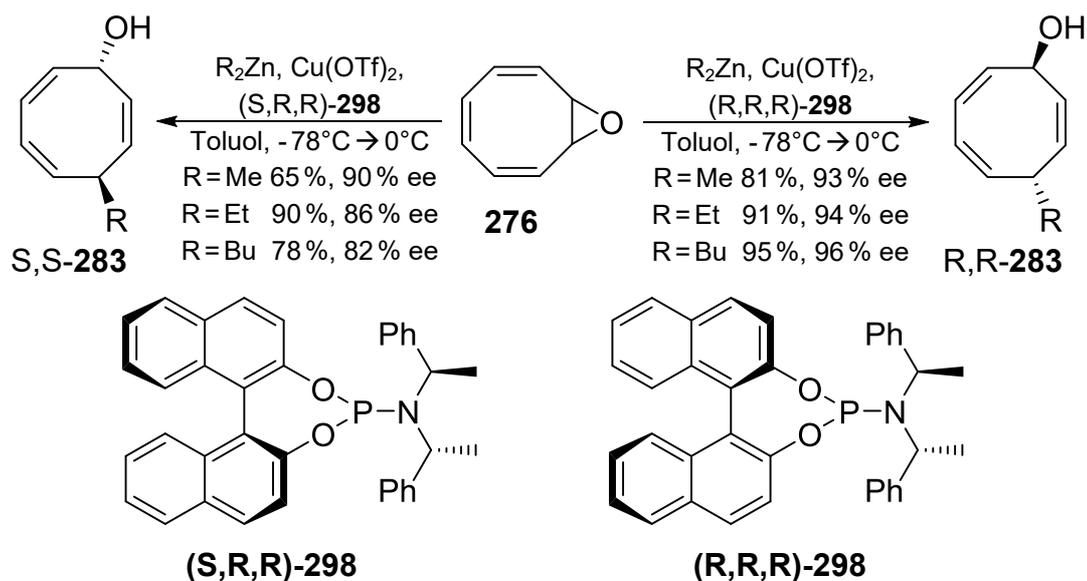
\*NMR mit unbekannter Substanz verunreinigt

Bei größeren Ansätzen gelang es, mit Verbindung **297** ein weiteres Nebenprodukt zu isolieren. Dieses wurde jedoch mit einer vernachlässigbaren Ausbeute von lediglich 1 % gebildet (vgl. Abb. 6.77).

**Abb. 6.77** isolierte Nebenprodukte

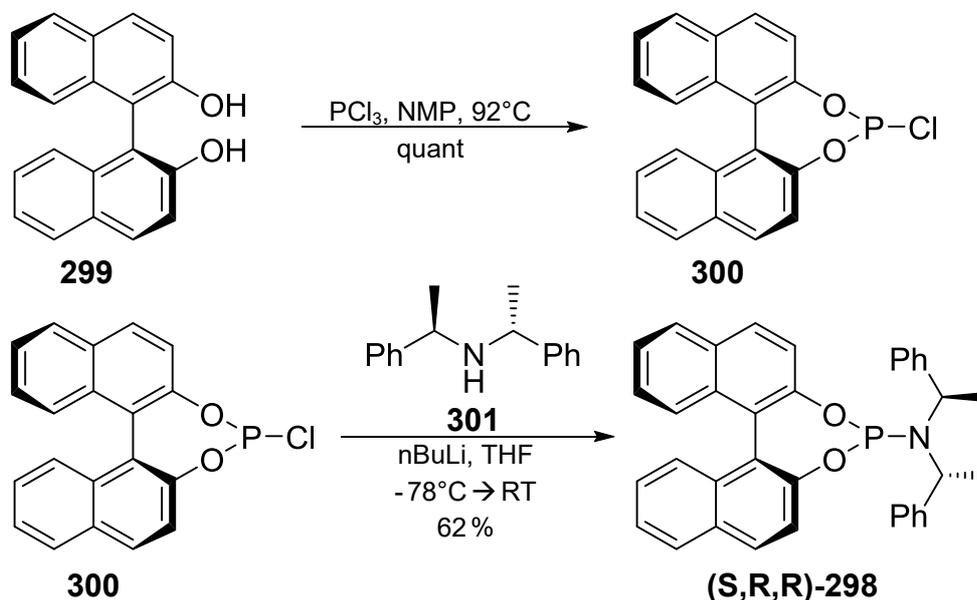
### c. Umsetzung mit Zn-Cupraten

Neben Li-Organen und Mg-Cupraten, können Epoxide auch mit Zinkcupraten geöffnet werden. Speziell für die Reaktion mit COT-Monoepoxid (**276**) beschreiben Pineschi et al., in mehreren Veröffentlichungen, eine stereoselektive Methode unter Verwendung eines chiralen Phosphoramidit-Liganden **298** auf Binol-Basis. Laut Literatur werden hierbei keine Ringverkleinerungsprodukte **284** isoliert (vgl. Abb. 6.78).<sup>[248], [251–253]</sup>



**Abb. 6.78** enantioselective Öffnung von COT-Monoepoxid (**276**) mit Zn-Cupraten nach Pineschi et al.<sup>[248],[251-253]</sup>

Der entsprechende Alkylsubstituent an C<sub>7</sub> weist bei Hyperforin (**6**) eine S-Konfiguration auf, was durch die Verwendung von **(S,R,R)-298** generiert werden würde. Dieser Phosphoramidit-Ligand konnte, ausgehend von (S)-Binol (**299**) und (+)-Bis[(R)-1-Phenylethyl]amin (**301**), analog Smith et al., in einer zweistufigen Synthese hergestellt werden (vgl. Abb. 6.79).<sup>[266]</sup>



**Abb. 6.79** Synthese von **(S,R,R)-298**

Das für die Reaktion benötigte Zn-Organyl **304** ist kommerziell nicht erhältlich und musste selbst hergestellt werden. Hierzu wurde eine zweistufige Synthesesequenz verwendet, bei der im ersten Schritt Triallylboran (**303**) hergestellt wurde.<sup>[267],[268]</sup> Nach destillativer Reinigung wurde **303** mit Diethylzink zum benötigten Diallylzink (**304**) umgesetzt (vgl. Abb. 6.80).<sup>[269]</sup> Das so erhaltene,

festen Zn-Organyl **304** wurde lediglich mit Toluol gewaschen um Verunreinigungen abzutrennen und anschließend direkt weiter umgesetzt. Diallylzink (**304**) könnte zwar durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt werden, allerdings wäre dieser Vorgang mit hohen Ausbeuteverlusten verbunden, da **304** unter diesen Bedingungen oligomerisiert, indem es an die Doppelbindung eines anderen Allylrestes addiert.<sup>[269–272]</sup>

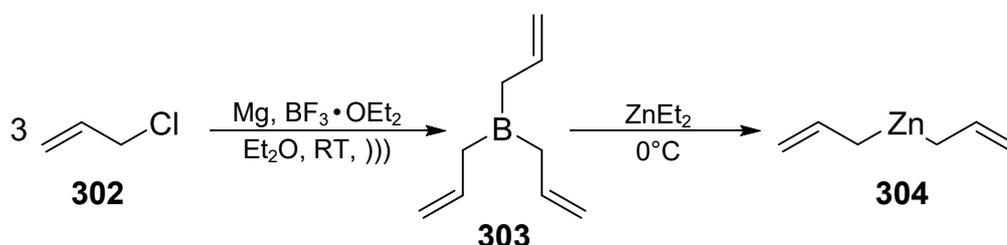


Abb. 6.80 Synthese von Diallylzink (**304**)

Für die anschließende Epoxidöffnung, wurde **276** analog Pineschi et al. bei tiefer Temperatur in Toluol gelöst.<sup>[248]</sup> Da sich Diallylzink (**304**) nur schlecht in aromatischem Solvens löst, wurde das frisch hergestellte Zinkorganyl als Lösung in THF zugetropft (vgl. Abb. 6.81).<sup>[269]</sup> Die Umsetzung lief jedoch nicht vollständig ab, sodass auch nach einer Reaktionszeit von vier Tagen, noch viel Edukt **276** detektiert werden konnte (DC). Dieses verschwand größtenteils während der thermischen Umlagerung des erhaltenen Rohproduktes. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden, neben verbleibenden 2% Edukt **276**, noch 20% des Ringverkleinerungsproduktes **294** isoliert. Das eigentlich gewünschte Enon **277** war nicht entstanden.

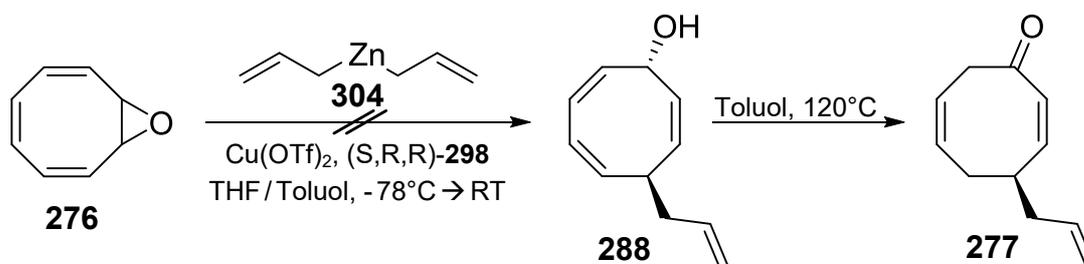


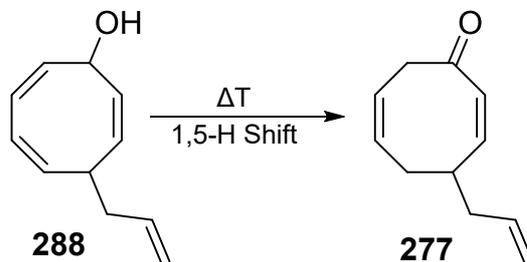
Abb. 6.81 versuchte Epoxidöffnung mit Diallylzink (**304**)

Die schlechten Ausbeuten lagen möglicherweise an der großen Instabilität von **304**. Die beim Sublimieren auftretende Oligomerisation, läuft in Lösung bereits bei Raumtemperatur ab.<sup>[272]</sup> Möglicherweise zersetzte sich **304**, ehe es komplett abreagieren konnte. Da der einzige Unterschied zu Pineschi et al., die aus Löslichkeitsgründen zusätzliche Verwendung von THF war, könnte dieses polare Lösemittel möglicherweise für die Entstehung von **294** verantwortlich gewesen sein.

Da auch der Versuch, die publizierten Ergebnisse bei Umsetzung mit Diethylzink zu reproduzieren, nicht gelang, wurde diese Methode nicht weiter verfolgt.

#### d. 1,5-H Shift zum $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **277**

Es ist bekannt, dass Allylkohole wie **288** unter thermischer Belastung eine 1,5-sigmatrope Umlagerung durchlaufen, wobei  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone entstehen (vgl. Abb. 6.82).<sup>[248–253]</sup>



**Abb. 6.82** 1,5-sigmatrope Umlagerung

Für die dargestellte Reaktion wurden die Umlagerungsbedingungen variiert, um so eine möglichst gute Ausbeute an Enon **277** zu erzielen (vgl. Tabelle 21).

Wurde die Umlagerung in siedendem Toluol durchgeführt, war Alkohol **288** bereits nach 30 Minuten vollständig umgesetzt.<sup>[251]</sup> Das gewünschte Produkt konnte dabei mit einer Ausbeute von 43% sauber isoliert werden. Wurde stattdessen THF verwendet, dauerte die Umlagerung 7 Stunden und es wurden lediglich 17% **277** erhalten.<sup>[250]</sup>

Ein in der Literatur gefundenes Beispiel beschrieb die Durchführung einer solchen sigmatropen Umlagerung in Substanz bei einer Reaktionstemperatur von 80°C.<sup>[249]</sup> Um übermäßige thermische Belastung zu vermeiden, wurde die Reaktion nicht in Substanz durchgeführt. Zur Einhaltung der Temperatur wurde stattdessen Benzol als Lösemittel für die Reaktion verwendet. Hierbei konnte, im Vergleich zur Durchführung in Toluol, eine geringfügig bessere Ausbeute erzielt werden. Die Reaktion benötigte jedoch die 8-fache Zeit bis zum vollständigen Umsatz von **288**. Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde die Umlagerung nachfolgend immer in siedendem Toluol durchgeführt. Diese Variante lieferte bei sehr kurzer Reaktionszeit mit die beste Ausbeute.

**Tabelle 21** Untersuchung der Umlagerungsbedingungen

Lösemittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
	T [°C]	t [h]	<b>277</b>
Toluol <sup>[251]</sup>	120	0,5	43 %
THF <sup>[250]</sup>	65	7	17 %
Benzol	80	4	45 %

### 6.3.3 erste Michael-Addition

Analog der bei der Synthese von Modellverbindung **180** etablierten Route, sollte im nächsten Schritt der erste Alkylrest des späteren quartären Zentrums in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe eingeführt und das intermediär gebildete Enolat mit Cyanoformiat umgesetzt werden. Dabei wurde sowohl die Einführung eines Methyl-, als auch die eines Butenylrestes getestet.

#### a. Einführung eines Methyl-Restes

Um zu sehen, ob die Methylgruppe durch den benachbarten Allylrest eine Beeinflussung in ihrer stereochemischen Orientierung erfuhr, wurde die Michael-Addition zunächst ohne Zugabe von Cyanoformiat durchgeführt.<sup>[169],[184]</sup> Dabei konnte das  $\beta$ -substituierte Keton **305** mit 90% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1:1,4 (17% de) isoliert werden (vgl. Abb. 6.83).

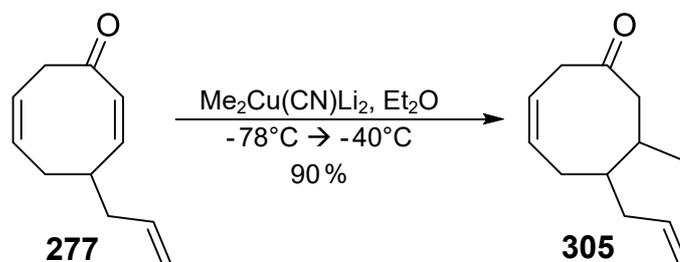


Abb. 6.83 Michael-Addition ohne Zugabe von Cyanoformiat

Der für die Einführung der Methylgruppe erhaltene, schlechte de-Wert zeigte, dass der vorhandene Allylrest keinen großen Einfluss auf die Stereochemie eines kleinen Substituenten hatte. Für die Michael-Addition mit anschließender Zugabe von Cyanoformiat wurde folglich eine komplexe Produktmischung aus vier Diastereomeren erwartet. Dies bestätigte sich und die erwarteten vier diastereomeren  $\beta$ -Ketoester **306** wurden mit einer Ausbeute von 77% erhalten. Wie schon bei der Michael-Addition an Enon **183** (vgl. Abschnitt 6.1.4 c), wurde auch hier ein analoger Diester **307** gebildet, der mit einer Ausbeute von 7% Ausbeute isoliert wurde (vgl. Abb. 6.84).<sup>[169],[184]</sup>

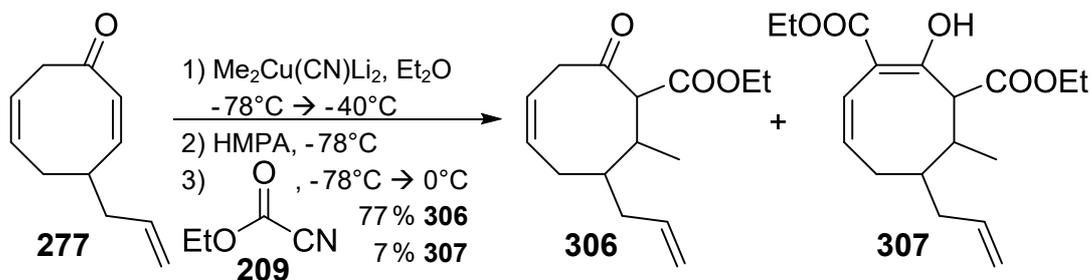
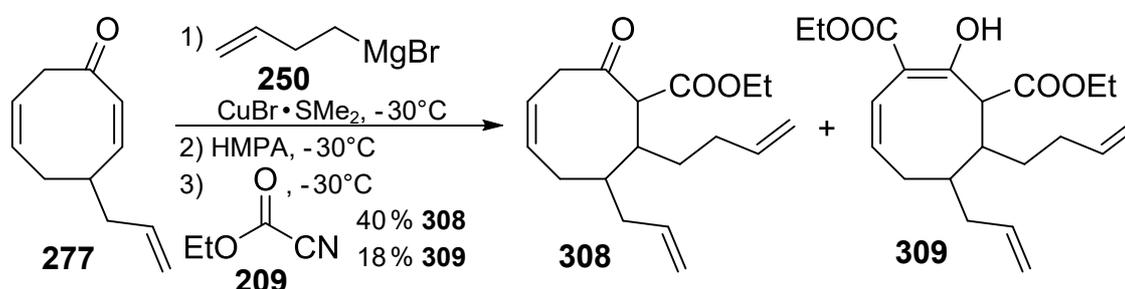


Abb. 6.84 Michael-Addition mit Zugabe von Cyanoformiat

Wurde die Reaktion alternativ, analog Winkler et al., mit einem higher-order Mg-Cuprat, ausgehend von MeMgBr und CuBr·SMe<sub>2</sub> durchgeführt, entstanden lediglich 45 % Produkt **306** (4 Diastereomere) und 15 % Diester **307**.<sup>[225]</sup>

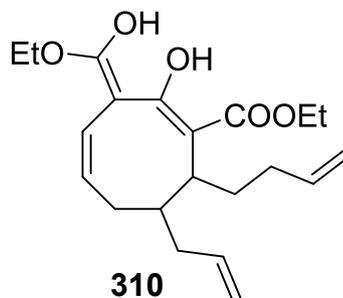
### b. Einführung eines Butenyl-Restes

Wurde statt einer Methylgruppe ein deutlich größerer Butenylrest eingeführt, konnte ein Einfluss der benachbarten Allylgruppe auf die Konfiguration des neu eingeführten Restes festgestellt werden. Bei Umsetzung von **277** mit einem higher-order Mg-Cuprat und basischer Aufarbeitung (1:1 NH<sub>3</sub>:ges. NH<sub>4</sub>Cl), konnte β-Ketoester **308** als einzelnes Diastereomer erhalten werden.<sup>[225]</sup> Die Ausbeute betrug jedoch lediglich 40 %. Auch in diesem Fall wurde mit **309** eine enolische Verbindung mit zwei Esterfunktionen isoliert (vgl. Abb. 6.85).



**Abb. 6.85** Michael-Addition zur Einführung eines Butenyl-Restes

Wurde, laut Literatur, nur mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgearbeitet, steigerte sich die Ausbeute bei gleicher Ansatzgröße auf 59 % **308**, allerdings als Mischung von 3 Diastereomeren (1 Hauptisomer).<sup>[225]</sup> Ein zur bicyclischen Substanz **252** (vgl. Kapitel 6.2.1, Abb. 6.50) vergleichbares Nebenprodukt, wurde trotz saurer Aufarbeitungsbedingungen nicht gebildet. Der geänderte pH-Wert der wässrigen Phase bei der Aufarbeitung beeinflusste jedoch die Struktur, des als Nebenprodukt erhaltenen Diesters **309**. Mit einer Ausbeute von 14 % wurde eine doppelt enolisierte Verbindung isoliert, bei der es sich laut NMR um **310** handelte (vgl. Abb. 6.86).



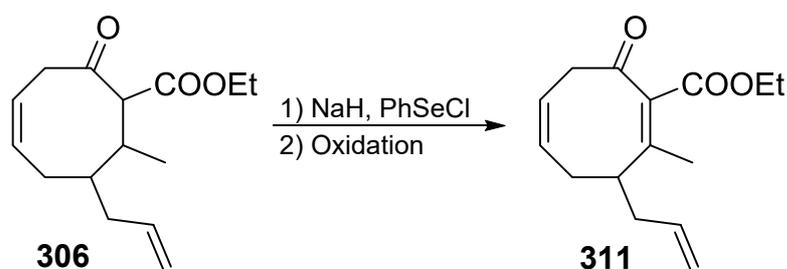
**Abb. 6.86** bei saurer Aufarbeitung isolierter Diester **310**

### 6.3.4 Regeneration der Doppelbindung

Im nächsten Schritt sollten die, nach der Michael-Addition erhaltene Diastereomerenmischung von **306** und **308**, durch Umsetzung mit PhSeCl und anschließender Oxidation, in die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen **311** und **312** überführt werden.

#### a. Reaktion ausgehend von $\beta$ -Ketoester **306**

Da sich, im Rahmen der Untersuchungen zur Synthese von Modellverbindung **180**, Natriumhydrid als beste Base für die Deprotonierung von  $\beta$ -Ketoester **207** herausgestellt hatte (vgl. Abschnitt 6.1.5 b), wurde diese auch bei der Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **306** verwendet. Da die Reaktion mit einer Mischung aus vier Diastereomeren durchgeführt wurde, wurde das nach Zugabe von Phenylselenenylchlorid erhaltene Alkylselenid nicht weiter aufgereinigt und charakterisiert, sondern direkt oxidiert, um Enon **311** zu erhalten (vgl. Abb. 6.87).



**Abb. 6.87** Regeneration der Doppelbindung ausgehend von **306**

Wie sich bei der Umsetzung von **207** zu Enon **208** zeigte, handelte es sich bei der Oxidation des Alkylselenids um den Teil der Reaktion, bei dem es zu Nebenreaktionen kam. Darum wurde zur Optimierung der Ausbeute an **311** lediglich die verwendete Oxidationsmethode variiert (vgl. Tabelle 22).

Zunächst wurden die, für die Synthese von Enon **208** optimierten Oxidationsbedingungen getestet.<sup>[185]</sup> Hierzu wurde mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Gegenwart von Pyridin oxidiert, was Enon **311** mit einer Ausbeute von 21% lieferte. Es konnten ebenfalls 7% des eingesetzten Eduktes **306** zurück isoliert werden. Da  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Ketoester für ihre Tendenz zur Polymerisation bekannt sind, wurde die Oxidationstemperatur auf 0°C gesenkt, um so mildere Reaktionsbedingungen zu erzeugen.<sup>[194]</sup> Hierdurch wurde eine Steigerung der Ausbeute auf 29% **311**, bei gleichbleibender Eduktmenge erzielt. Ein Absenken der Oxidationstemperatur auf –18°C ergab keine weitere Verbesserung. Auch der Verzicht auf Pyridin als basischen Zusatz beeinflusste die Ausbeute an **311** nur geringfügig.<sup>[185]</sup>

**Tabelle 22** Regeneration der Doppelbindung ausgehend von **306**

Deprot. mit NaH		Addition PhSeCl		Oxidation					Ausbeute	
eq.	T [°C]	eq.	T [°C]	Ox.-Mittel	eq.	Zusätze	eq.	T [°C]	E 306	P 311
1,3	0	1,2	-78 → -20	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2,9	Pyridin	1,3	RT → RF	7 %	21 % (23 %*)
1,2	0	1,2	-78 → -15	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2,7	Pyridin	2,5	0	7 %	29 % (31 %*)
1,2	0	1,2	-78 → -0	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2,7	Pyridin	2,6	-18	11 %	27 % (30 %*)
1,2	0	1,2	-78 → -10	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2,6	%	%	0	13 %	26 % (30 %*)
1,3	0 → RT	1,2	-78 → -10	mCPBA	1,2	%	%	-78	16 % +x %	« 31 %*
1,2	0	1,2	-78 → -15	mCPBA	1,4	SMe <sub>2</sub> NEt <sub>3</sub>	50 25	-78 → RT	8 %	26 % (28 %*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogenen Ausbeute

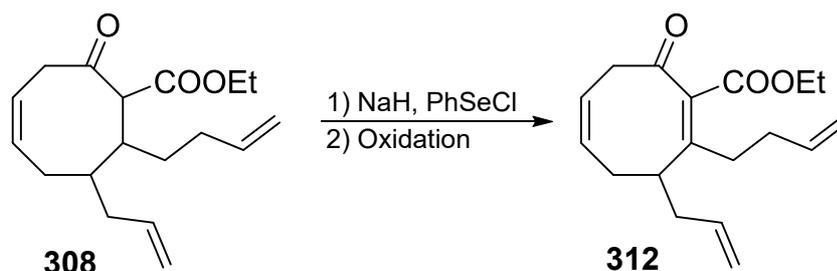
\* mit diastereomerer Eduktmischung verunreinigt

Neben H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde auch meta-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel verwendet. Bei einer von Sorensen et al. beschriebenen Variante wird die Umsetzung bei -78°C durchgeführt.<sup>[273]</sup> Die tiefe Temperatur verhinderte dabei eine Epoxidierung der im Molekül enthaltenen Doppelbindungen durch mCPBA. Für diese Umsetzung konnte kein sauberes Produkt **311** isoliert werden. Die erhaltene Produktfraktion enthielt deutliche Verunreinigungen an Edukt **306**. Die Überlagerung der <sup>1</sup>H-Signale von Enon **311** und der diastereomeren Edukte **306**, machte die Bestimmung konkreter Ausbeuten unmöglich. Wäre die isolierte Substanz sauber gewesen, hätte dies einer Ausbeute von 31 % entsprochen. Da sie verunreinigt war, konnte lediglich die in Tabelle 22 aufgeführte Angabe von « 31 % getroffen werden. Wurde nach vollständiger Oxidation durch mCPBA nicht direkt aufgearbeitet, sondern ein Überschuss an Dimethylsulfid und Triethylamin zur Zerstörung des überschüssigen Oxidationsmittels zugegeben, war es möglich die Temperatur für die Eliminierung auf 0°C zu erhöhen.<sup>[274]</sup> Dadurch wurde eine Ausbeute von 26 % Produkt **311**, bei 8 % rückgewonnenem Edukt **306** erhalten.

Insgesamt erwies sich die Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Gegenwart von Pyridin bei 0°C als bisher beste Variante zur Herstellung von **311**. Aufbauend auf diesen Ergebnissen, könnten noch andere basische Zusätze, wie z.B. Diethylamin getestet werden, um die Reaktion so noch weiter zu optimieren.<sup>[179],[190]</sup>

### b. Reaktion ausgehend von $\beta$ -Ketoester **308**

Im Vergleich zu  $\beta$ -Ketoester **306** zeichnet sich **308** durch einen sterisch anspruchsvolleren Alkylrest in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe aus. Durch diesen sollte der nach der Deprotonierung eingeführte Phenylselenyl-Rest bevorzugt in anti-Position zur sperrigen Butenylgruppe dirigiert werden. Da es sich bei der Abspaltung von PhSeOH, unter Regeneration der Doppelbindung, um eine syn-Eliminierung handelt, sollte die Bildung von **312** dadurch begünstigt sein (vgl. Abb. 6.88).



**Abb. 6.88** Regeneration der Doppelbindung ausgehend von **308**

Wie bereits im Fall des in  $\beta$ -Position methylierten Eduktes **306**, wurde auch für  $\beta$ -Ketoester **308** die Herstellungsbedingungen für das Alkylphenylselenid nicht variiert. Das erhaltene Zwischenprodukt wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt weiter oxidiert. Hierzu wurde jeweils die Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  bzw. mCPBA getestet, die bei der Herstellung von **306** die besten Ergebnisse geliefert hatte (vgl. Tabelle 23).

**Tabelle 23** Regeneration der Doppelbindung ausgehend von **308**

Deprot. mit NaH		Addition PhSeCl		Oxidation					Ausbeute	
	T		T	Ox.-Mittel		Zusätze		T	E	P
eq.	[°C]	eq.	[°C]		eq.		eq.	[°C]	<b>308</b>	<b>312</b>
1,2	0	1,2	-78 → -10	$\text{H}_2\text{O}_2$	3,2	Pyridin	2,3	0	18 %	27 % (32%*)
1,3	0	1,2	-78 → -15	mCPBA	1,3	SMe <sub>2</sub> NEt <sub>3</sub>	51 25	-78 → RT	< 19%*	30 % (37%*)

Abkürzungserklärung: E = Edukt; P = Produkt

\* auf Umsatz bezogenen Ausbeute

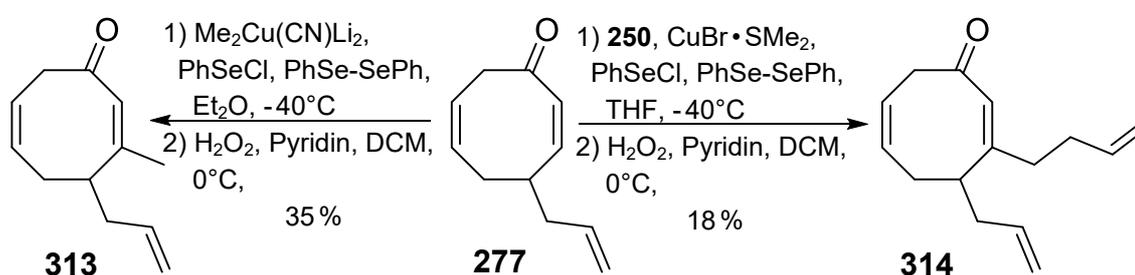
\* mit unbekannter Substanz verunreinigt

Im Vergleich lieferten beide Varianten ähnliche Ergebnisse, wobei die Oxidation mit Persäure geringfügig bessere Ausbeuten erbrachte. Da eine der isolierten Eduktfraktionen mit einer unbekanntem Substanz verunreinigt war, konnte keine konkrete Menge an rückgewonnenem **308** angegeben werden. Insgesamt lieferte die Umsetzung jedoch nicht die erwarteten Ergebnisse, sodass noch die

nachfolgend beschriebenen Möglichkeiten zum Aufbau  $\beta$ -substituierte Enone getestet wurden.

### c. Michael-Addition mit in situ Regeneration der Doppelbindung

Wie auch schon bei der Herstellung von Modellverbindung **180** untersucht, kann das bei der Michael-Addition gebildete Enolat auch direkt mit Phenylselenenylchlorid in Gegenwart von Diphenyldiselenid abgefangen und die Doppelbindung durch Oxidation wieder regeneriert werden.<sup>[185]</sup> Diese Reaktion wurde sowohl für die Einführung einer Methyl- als auch für die einer Butenylgruppe getestet (vgl. Abb. 6.89 und Tabelle 24).



**Abb. 6.89** Michael-Addition mit anschließender Regeneration der Doppelbindung

Zur Einführung des Methylsubstituenten wurde ein higher-order Cyanocuprat, das aus  $\text{CuCN}$  und  $\text{MeLi}$  frisch hergestellt wurde, verwendet.<sup>[184]</sup> Die Oxidation des als Zwischenprodukt nicht weiter aufgereinigten Alkylphenylselenids, wurde analog der für die Herstellung von **311** optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Das gewünschte  $\beta$ -substituierte Enon **313** wurde dabei mit einer Ausbeute von 35 % isoliert.

**Tabelle 24** direkte Doppelbindungsregeneration nach Michael-Addition

Michael-Addition			Addition			Oxidation			Ausbeute
„RCu“	T		PhSeCl	(PhSe) <sub>2</sub>	T	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Pyridin	T	P
R	eq.	[°C]	eq.	eq.	[°C]	eq.	eq.	[°C]	313/314
Me	1,2	-40	1,7	0,4	-40	8,9	2,5	0	35 % ( <b>313</b> )
Buten	1,3	-35	3,8	0,8	-35	8,8	2,5	0	18 % ( <b>314</b> )

Abkürzungserklärung: P = Produkt

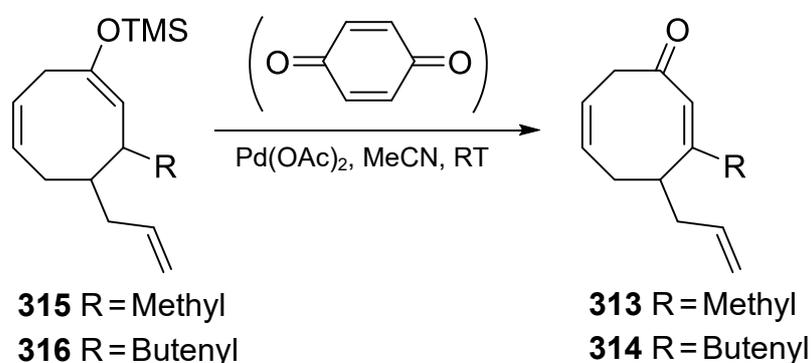
Bei der Einführung des Butenylrestes kam ein higher-order Magnesiumcuprat, welches aus dem Grignard-Reagenz **250** und  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  frisch hergestellt wurde, zum Einsatz.<sup>[225]</sup> Das Abfangen des intermediär entstehenden Enolates mit  $\text{PhSeCl}/\text{PhSe-SePh}$  lief jedoch schlechter als bei der analogen Reaktion mit

$\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ . Es war in etwa die doppelte Menge an Selenreagenzien notwendig, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Die anschließende Oxidation wurde unter identischen Bedingungen durchgeführt, wobei **314** mit lediglich 18 % entstand.

Aufgrund der größeren sterischen Hinderung durch die sperrigere Butenylgruppe wurde eine selektivere Reaktion und damit eine bessere Ausbeute als für das Me-substituierte Produkt erwartet. Die erhaltene, deutlich schlechtere Ausbeute könnte dabei auf die Verwendung unterschiedlicher Cupratarten (Li- bzw. Mg-Cuprat) zurückzuführen sein. Um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, müsste die Einführung beider Reste auf identischen Cupraten basieren.

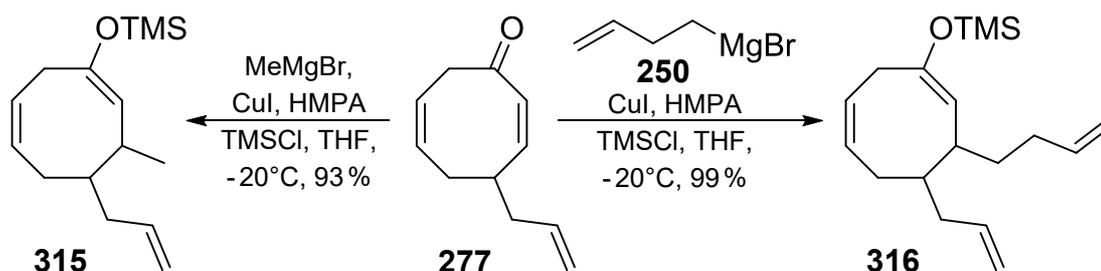
#### d. Saegusa-Ito Reaktion

Eine alternative Möglichkeit  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enone zu erzeugen, basiert auf der Umsetzung von Silylenolethern mit Palladium(II)-acetat, der sogenannten Saegusa-Ito Oxidation. Hierfür finden sich in der Literatur zwei verschiedene Varianten. Eine Möglichkeit beinhaltet die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Pd(II)-Salz. Alternativ dazu kann auch eine substöchiometrische Menge Palladiumdiacetat eingesetzt werden, wobei p-Benzochinon als Co-Oxidationsmittel zugesetzt werden muss, um die benötigte Pd(II)-Spezies zu regenerieren (vgl. Abb. 6.90).<sup>[275–278]</sup>



**Abb. 6.90** geplante Saegusa-Ito Oxidation zur Erzeugung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Enons

Zunächst wurden die für die Umsetzung benötigten Silylenolether, ausgehend von Enon **277** hergestellt. Hierzu wurde zunächst, analog Sun et al., mittels CuI-katalysierter Michael-Addition der Alkylrest in  $\beta$ -Position eingeführt und das entstehende Enolat durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid als Enolether **315** bzw. **316** abgefangen (vgl. Abb. 6.91).<sup>[279]</sup>



**Abb. 6.91** Herstellung der Silylenoether **315** und **316**

Aufgrund der Instabilität der Silylenoether **315** und **316**, musste auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet werden, da der Kontakt mit Wasser zu einer teilweisen Zersetzung von **315** und **316** zu den entsprechenden,  $\beta$ -substituierten Ketonen **305** bzw. **373** führte. Die Reaktion wurde stattdessen durch Zugabe von Triethylamin beendet. Auch die Verwendung von Kieselgel als Packungsmaterial für die Flashchromatographie erwies sich, selbst nach Imprägnierung mit  $\text{NEt}_3$ , als ungeeignet. Die erhaltenen Rohprodukte konnten jedoch zersetzungsfrei über neutrales Aluminiumoxid (Aktivität III) gereinigt werden.<sup>[280]</sup> Die isolierten Produkte fielen als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis 10:1 (**315**) bzw. 16:1 (**316**) an.

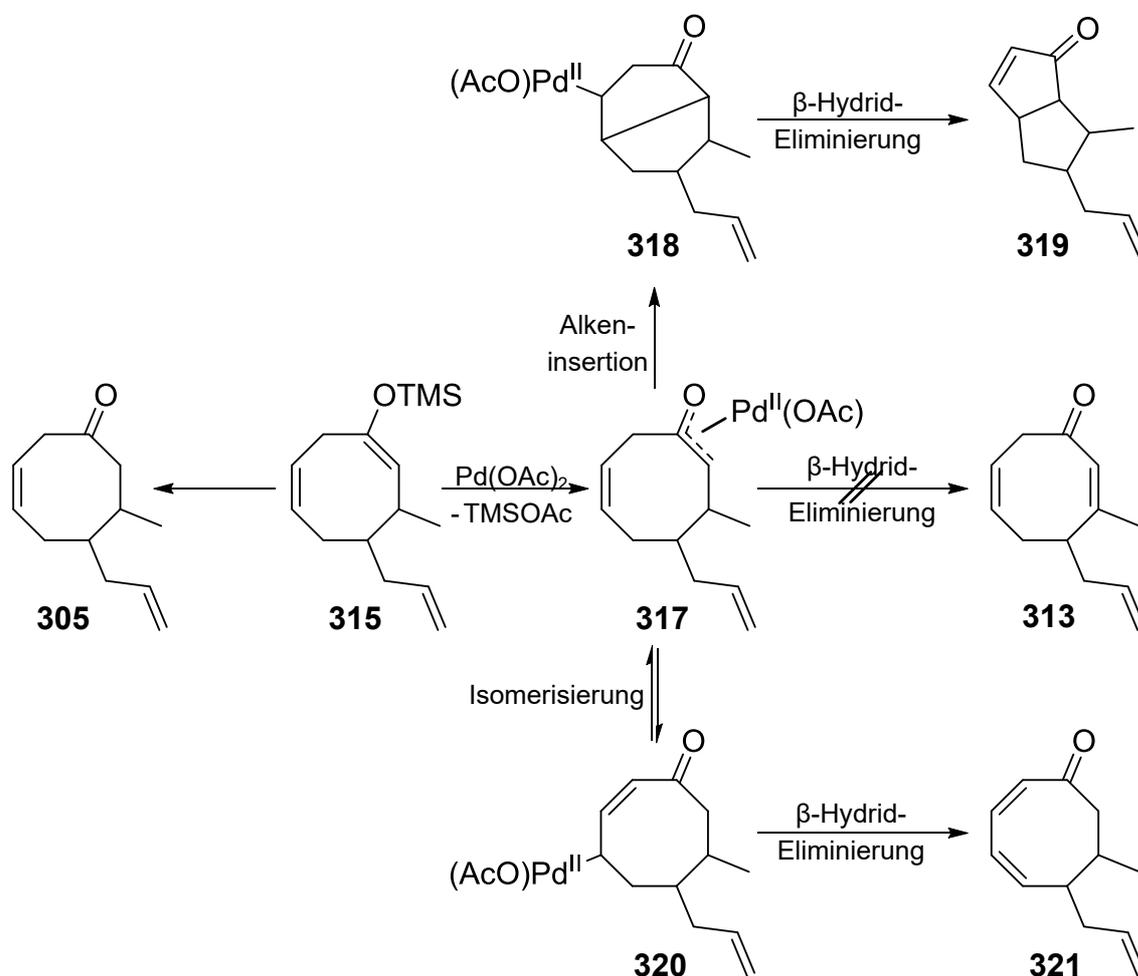
Die so erhaltenen, diastereomeren Mischungen wurden nun in der Saegusa-Ito Oxidation umgesetzt (vgl. Tabelle 25). Da bei Raumtemperatur, weder bei der Verwendung substöchiometrischer Mengen Palladiumacetat in Kombination mit *para*-Benzochinon als Co-Oxidationsmittel, noch bei stöchiometrischen Mengen  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  vollständiger Umsatz zu beobachten war, mussten die Reaktionsmischungen, entgegen der Literatur, zum Rückfluss erhitzt werden. Erst dadurch wurde das entsprechende Edukt **315** bzw. **316** vollständig umgesetzt.

**Tabelle 25** Saegusa-Ito Oxidation ausgehend von Silylenoether **315** und **316**

Bedingungen				Ausbeute			
Edukt	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ eq.	<i>p</i> -Benzochinon eq.	T [°C]	319	321	305	322
<b>315</b>	1,33	%	RT → RF	28 %	15 %	8 %	-
<b>315</b>	0,70	0,78	RT → RF	51 %	13 %	3 %	-
<b>316</b>	1,29	%	RT → RF	-	-	-	8 %
<b>316</b>	0,59	0,77	RT → RF	-	-	-	20 %

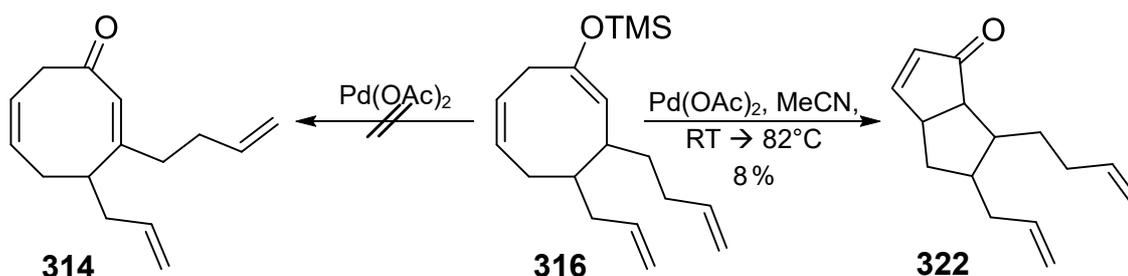
Ausgehend von Silylenolether **315**, wurde Enon **313**, entgegen der Erwartungen, bei keiner der getesteten Varianten isoliert. Stattdessen wurden die in Abb. 6.92 gezeigten Verbindungen erhalten und per NMR vollständig charakterisiert.

Aufgrund der konformativen Flexibilität des Achtrings, erfolgte bei allen Umsetzungen ausgehend von **315** bevorzugt eine transannulare Insertion in die gegenüberliegende Doppelbindung mit anschließender  $\beta$ -Hydrideliminierung zum bicyclischen Enon **319**, wodurch dieses, bei beiden Reaktionsvarianten, als Hauptprodukt anfiel. Eine direkte  $\beta$ -Hydrideliminierung des entstehenden Oxa- $\pi$ -Allyl-Palladiumkomplexes **317** zu **313** erfolgte nicht. Stattdessen musste **317** teilweise zu **320** isomerisiert sein, wodurch nach erneuter  $\beta$ -Hydrideliminierung Dienon **321** entstand. Außerdem wurde bei beiden Varianten noch eine geringe Menge an Keton **305**, als Zersetzungsprodukt von Silylenolether **315** gefunden (vgl. Abb. 6.92).



**Abb. 6.92** bei Saegusa-Ito Reaktion von Silylenolether **315** isolierte Produkte

Ausgehend von Silylenolether **316** wurde bei der Reaktion mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ebenfalls kein benötigtes Enon **314** erhalten. Bei dieser Umsetzung wurde Bicyclus **322** als einzige, charakterisierbare Substanz isoliert (vgl. Abb. 6.93).

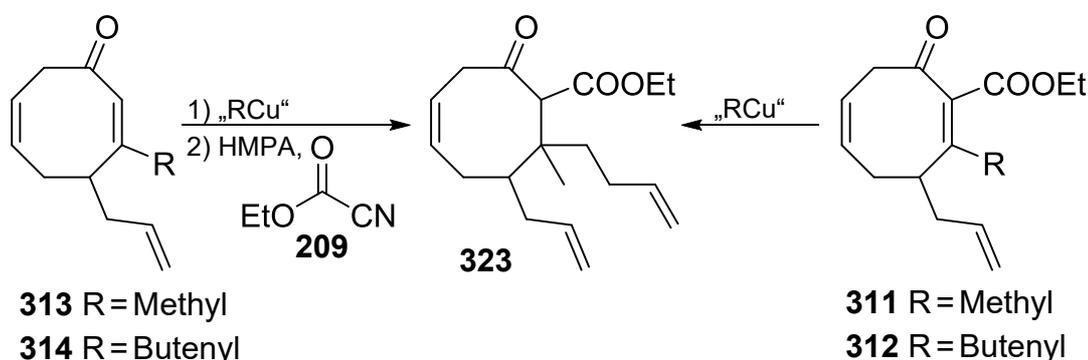


**Abb. 6.93** bei Saegusa-Ito Reaktion von Silylenol ether **316** isoliertes Produkt **322**

Die darüber hinaus isolierten Produktfraktionen konnten per NMR nicht eindeutig zugeordnet werden. Ersichtlich war jedoch, dass die Alkeninsertion teilweise auch an den endständigen Doppelbindungen der Seitenketten stattgefunden haben musste. Bei der Durchführung der Reaktion mit substöchiometrischer Menge an  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ergab sich ein dazu vergleichbares Ergebnis.

### 6.3.5 zweite Michael-Addition

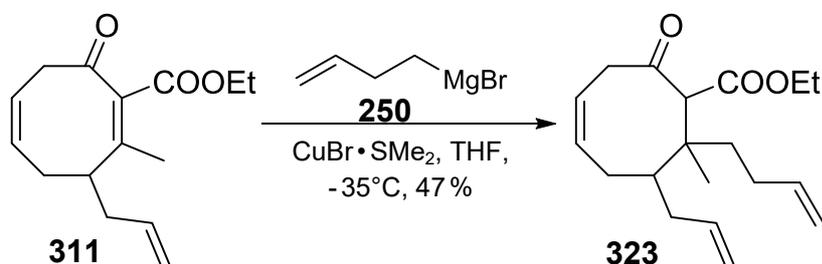
Ausgehend von den nach der Wiedereinführung der Doppelbindung erhaltenen Molekülen ergaben sich mehrere Möglichkeiten für die Synthese von **323** (vgl. Abb. 6.94).



**Abb. 6.94** mögliche Herstellungsverfahren für **323**

1,4-Additionen an doppelt aktivierten Michael-Akzeptoren versprechen im Allgemeinen bessere Ausbeuten als Reaktionen, bei denen die Addition an sterisch gehinderten Enonen durchgeführt wird. Darüber hinaus beschreibt die Literatur, für die Reaktion von  $\beta,\beta$ -disubstituierten Enolaten mit Chloro- oder Cyanoformiaten oftmals das Auftreten einer Konkurrenzreaktion zwischen O- und C-Acylierung.<sup>[186,281–286]</sup> Daher wurde die Verwendung von **311** und **312** als Edukte für die nachfolgende Michael-Addition favorisiert. Nachdem die Einführung des sperrigeren Butenylrestes bereits bei der 1. Michael-Addition (vgl. Abschnitt 6.3.3) eine bessere Diastereoselektivität lieferte und **311** darüber hinaus mit einer besseren Gesamtausbeute hergestellt werden konnte als **312**, wurde Enon **311** als Ausgangsmaterial für die Synthese von **323** verwendet.

Hierzu wurde der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Ketoester **311**, wie bereits bei der Synthese der zweiten Modellverbindung **273** (vgl. Abschnitt 6.2.1), bei tiefen Temperaturen mit einem higher-order Cuprat, ausgehend von der Grignard-Verbindung **250** und  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ , umgesetzt (vgl. Abb. 6.95).<sup>[225]</sup> Um den, bei der Synthese der zweiten Modellverbindung beobachteten, Angriff an der Doppelbindung des neu eingeführten Butenylrestes zu vermeiden (vgl. Abschnitt 6.2.1), wurde die Reaktion durch Zugabe einer 1:1-Mischung aus gesättigter, wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konzentriertem Ammoniak beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **323** mit einer Ausbeute von 47 % als Mischung aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:3,3 isoliert. Aus sterischen Gründen sollte es sich beim Hauptdiastereomer dabei um den  $\beta$ -Ketoester **323** handeln, bei dem der neu eingeführte Butenylrest jeweils in trans-Position zu den benachbarten Substituenten steht.



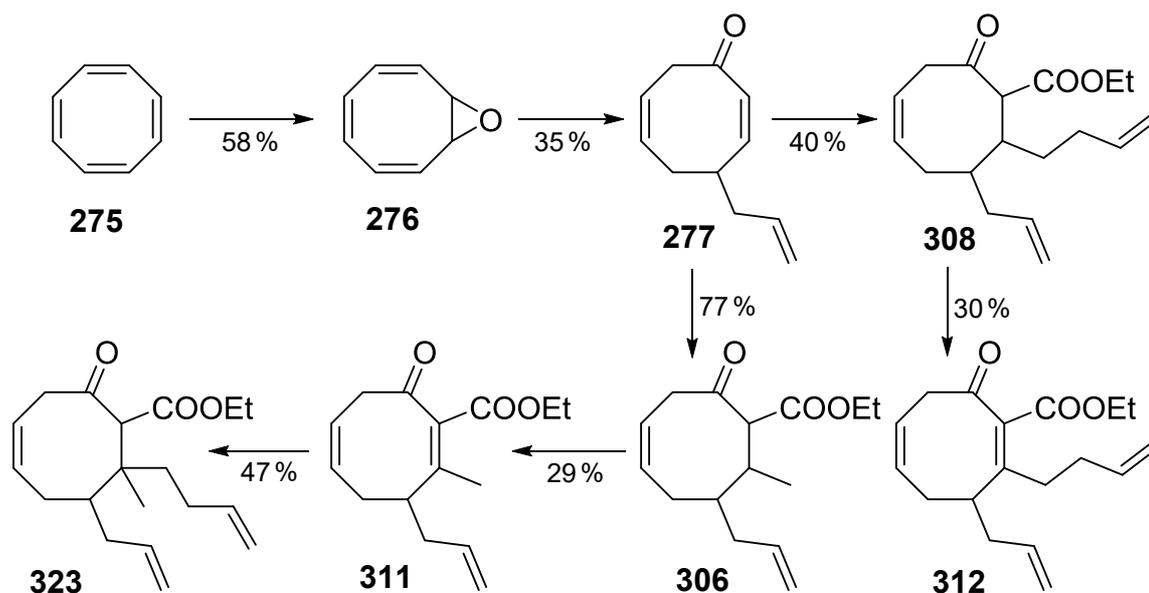
**Abb. 6.95** zweite Michael-Addition zum Aufbau des quartären Zentrums in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe

Weitere, bei der Umsetzung erhaltene Produktfraktionen konnten nicht genauer charakterisiert werden.

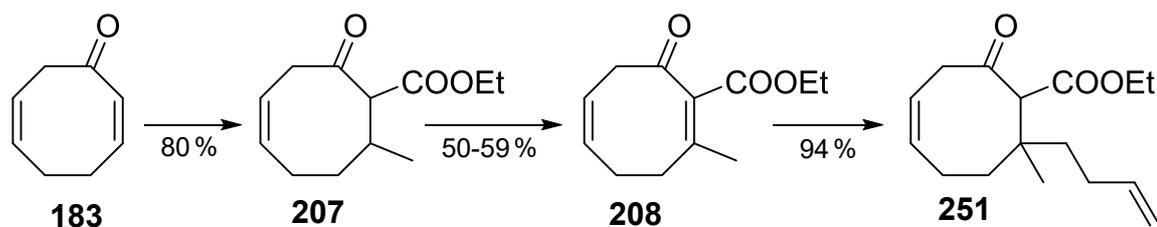
#### 6.4 Zwischenfazit

Obwohl die Synthesen der beiden Modellverbindungen **180** und **273** vielversprechende Ergebnisse lieferten, erwies es sich als extrem schwierig und zum Teil ineffizient, die entwickelte Strategie auf die Synthese des eigentlichen Naturstoffes **6** zu übertragen (vgl. Abschnitt 6.3).

Nicht nur die zweistufige Synthese des neuen, in  $\gamma$ -Position allylierten Enons **277** lieferte schlechte Ausbeuten. Auch die Umsetzung von **277**, analog der zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (1. Michael-Addition, Doppelbindungsregeneration, 2. Michael-Addition), erbrachte deutlich schlechtere Ergebnisse, als die vergleichbare Synthesesequenz im Rahmen des Aufbaus von Modellverbindung **273** (vgl. Abb. 6.96 und Abb. 6.97)



**Abb. 6.96** Ausbeutenübersicht für die durchgeführte Synthesesequenz zum Aufbau des Naturstoffs **6**



**Abb. 6.97** Ausbeutenübersicht für die vergleichbare Sequenz bei der Synthese der zweiten Modellverbindung **273**

Bereits nach den ersten fünf Umwandlungsschritten betrug die Gesamtausbeute lediglich 2%. Wirtschaftlich betrachtet war dies nicht mehr rentabel. Um die Synthese doch noch nach dem ursprünglichen Plan weiter fortführen zu können, müssten erneut umfangreiche Optimierungen der einzelnen Reaktionen durchgeführt werden. Für den Schritt der Epoxidöffnung wurden bereits eine Vielzahl an unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet, von denen jedoch keine eine maßgebliche Verbesserung der Ausbeute an Enon **277** erbrachte. Da sich die Optimierung der nachfolgenden Schritte bereits bei der Synthese der Modellverbindungen **180** und **273** als schwierig erwiesen hatte, wurde die Strategie für den Aufbau von racemischem Hyperforin (**6**) erneut geändert (vgl. Kapitel 7).

## 7. Strategie III

Einer der am schlechtesten zu optimierenden Schritte im Rahmen der ursprünglichen Synthese, war die Wiedereinführung der Doppelbindung nach der ersten Michael-Addition. Um diese Reaktion zu umgehen, wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht, mit denen  $\beta$ -substituierte Enone aufgebaut werden können.

Im Jahr 1976 publizierten J. H. Babler und M. J. Coghlan eine Methode, bei der aus tertiären Allylalkoholen durch Umsetzung mit PCC  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde hergestellt werden konnten.<sup>[287]</sup> Ein Jahr später erschien ein Artikel von W. G. Dauben und D. M. Michno, die die von Babler beschriebene oxidative 1,3-Umlagerung auf cyclische Systeme übertrugen.<sup>[288]</sup> Mit der sogenannten Babler-Dauben-Oxidation wurde eine neue Alternative zur ursprünglich durchgeführten  $\alpha$ -Selenylierung mit anschließender oxidativer Eliminierung gefunden, um die benötigten  $\beta$ -substituierten Enone herzustellen.

### 7.1 Neue Retrosynthese

Mit der Babler-Dauben-Oxidation als neuem Syntheseschritt, ergab sich die folgende retrosynthetische Zerlegung, die ausgehend von 1,5-Cyclooctadien (**184**) als Edukt, zum Aufbau von Hyperforin (**6**) führen sollte (vgl. Abb. 7.1).

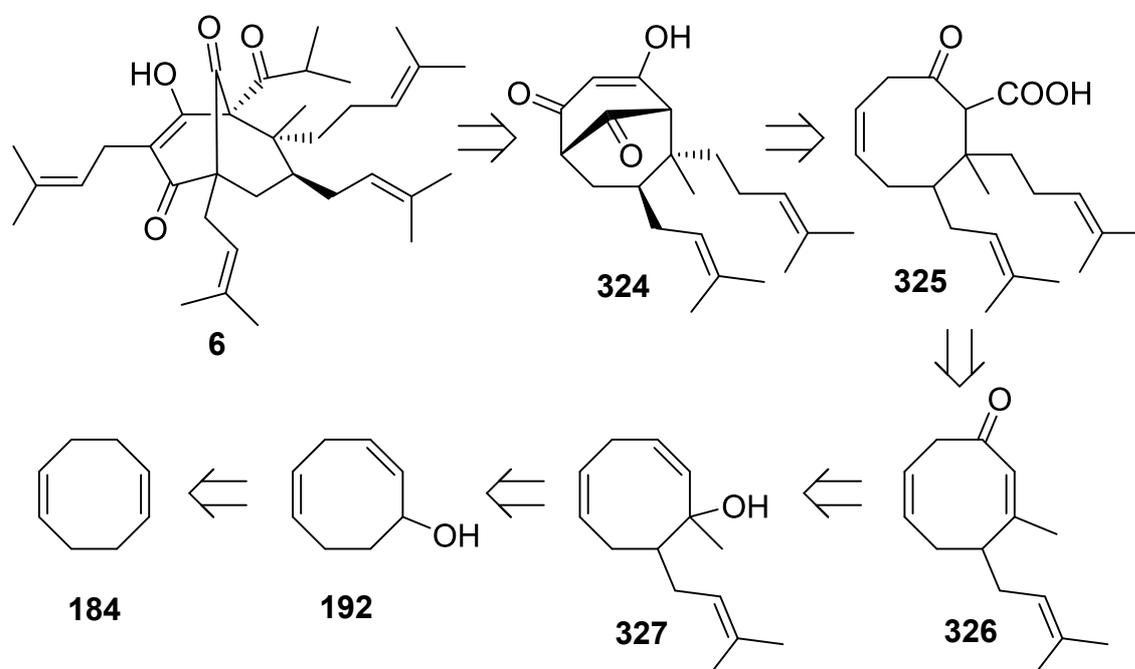


Abb. 7.1 neue retrosynthetische Zerlegung für Hyperforin (**6**)

## 7.2 Syntheseplan

Ausgehend von 1,5-Cyclooctadien (**184**) sollte zunächst, analog einer literaturbekannten Methode, Monoepoxid **328** hergestellt werden.<sup>[289]</sup> Dieses sollte anschließend nach einer ebenfalls publizierten Synthese in Allylalkohol **192** überführt werden.<sup>[290]</sup> Nach Oxidation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **193** sollte, analog Mehta et al., in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe prenyliert werden.<sup>[175],[254]</sup> Mittels 1,2-Alkylierung der Carbonylgruppe sollte der für die Babler-Dauben-Oxidation erforderliche, tertiäre Allylalkohol **327** resultieren, der mit PCC zum, in  $\beta$ -Position substituierten Michael-Akzeptor **326** umgesetzt werden sollte.<sup>[288],[291]</sup> Obwohl es sich bei  $\beta$ -Ketosäuren um instabile Substanzen handelt, beschreiben Smith et al. eine Variante der Michael-Addition, bei der das intermediär entstehende Enolat mit gasförmigem  $\text{CO}_2$  zu einer  $\beta$ -Ketosäure abgefangen wurde.<sup>[292]</sup> Die im Rahmen der Publikation erhaltenen Produkte wurden anschließend mit Diazomethan verestert, um sie so in lagerstabile Verbindungen zu überführen. Ausgehend von **326** sollte die von Smith et al. beschriebene Synthese durchgeführt werden. Die dabei entstehende  $\beta$ -Ketosäure **325** sollte durch Umsetzung mit TFAA und basischer Hydrolyse, in der bekannten Acylierungsreaktion, stabilisiert werden, um so größere Verluste durch die Decarboxylierung von  $\beta$ -Ketosäure **325** zu vermeiden (vgl. Abb. 7.2).<sup>[161]</sup>

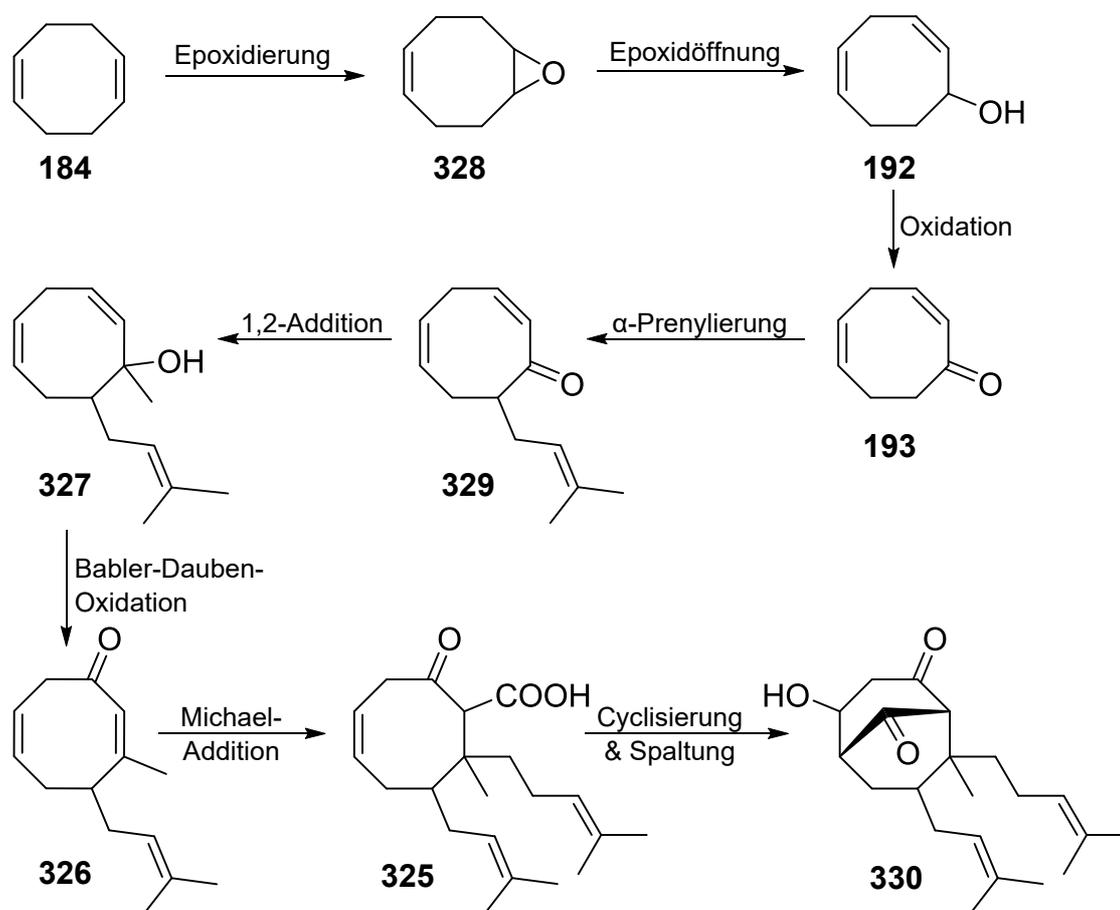
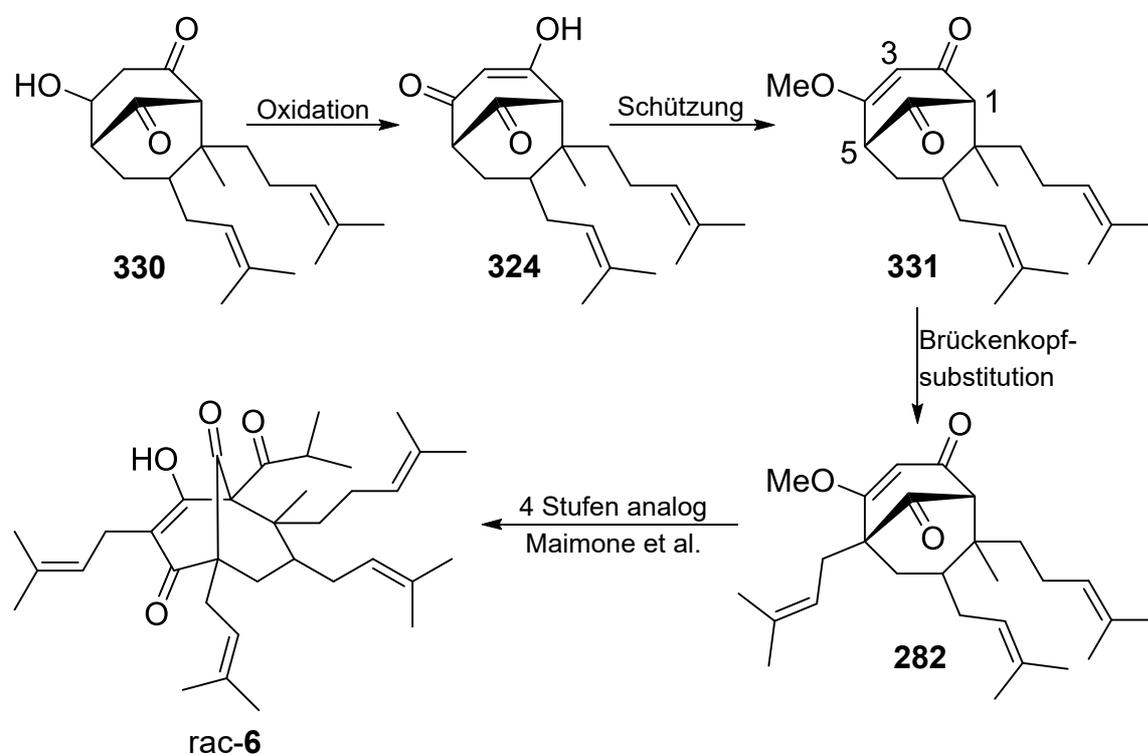


Abb. 7.2 neuer Syntheseplan – Teil 1

Das so erhaltene Hydroxyketon **330** sollte anschließend durch Oxidation in das literaturbekannte 1,3-Diketon **324** überführt werden, welches laut Mehta et al. als Mischung aus den beiden möglichen, regioisomeren Enolformen vorliegt.<sup>[175],[51]</sup> Durch Schützung mit TMS-Diazomethan und anschließendem Erwärmen der entstehenden Isomerenmischung in Gegenwart von Orthoameisensäuretrimethylester und para-Toluolsulfonsäure entsteht, laut Literatur, das thermodynamisch stabilere Regioisomer **331**.<sup>[51]</sup> Nach Simpkins et al. handelt es sich bei dem sterisch weniger gehinderten Brückenkopffatom (C<sub>5</sub>-Position) um die reaktivste Stelle im Molekül. Diese sollte anschließend prenyliert werden, wodurch mit **282** eine ebenfalls literaturbekannte Verbindung resultieren würde.<sup>[51],[48]</sup> Diese wurde bereits von Maimone et al. in einer 4-stufigen Synthese zu Hyperforin umgesetzt (vgl. Abb. 7.3).<sup>[39]</sup>



**Abb. 7.3** neuer Synthesepfad – Teil 2

Für die Herstellung von racemischem Hyperforin (**6**) resultiert somit eine 16-stufige Totalsynthese ausgehend von 1,5-Cyclooctadien (**184**).

## 8. Ergebnisse und Diskussion – Strategie III

### 8.1 Epoxidierung von 1,5-COD (184)

Monoepoxid **328** konnte, analog einer literaturbekannten Vorschrift von Allcock et al., durch Umsetzung von 1,5-Cyclooctadien (**184**) mit mCPBA mit einer Ausbeute von 72% isoliert werden. Zusätzlich fiel die, durch doppelte Epoxidierung entstandene Verbindung **332** mit 7% Ausbeute an (vgl. Abb. 8.1).<sup>[289]</sup>

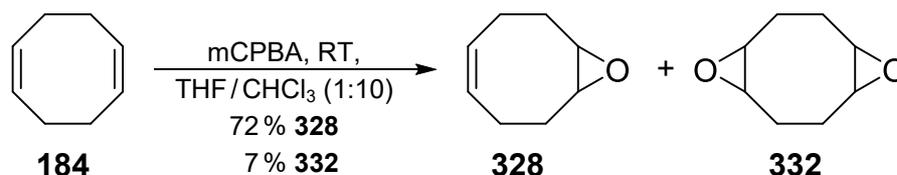


Abb. 8.1 Epoxidierung von 1,5-COD (**184**)

### 8.2 Epoxidöffnung zu Allylalkohol **192**

Eine der bekanntesten Methoden Epoxide, zu Allylalkoholen zu isomerisieren stellt eine  $\beta$ -Eliminierung dar, bei der das zu öffnende Epoxid mit einer starken, nicht nukleophilen Basen, wie z.B. einer Li-Dialkylamid-Verbindung umgesetzt wird.<sup>[293]</sup> Vrancken et al. beschreiben eine Möglichkeit, bei der sie **328** mit dem Lithiumsalz von (-)-Sparteine mit 62% ee und einer Ausbeute von 75% in Allylalkohol **192** überführen.<sup>[290], [294]</sup> Diese, von Vrancken et al. publizierte Umsetzung wurde unter Verwendung von (+)-Sparteine oder anderer Zusätze genauer untersucht (vgl. Abb. 8.2). Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt. Bei allen durchgeführten Reaktionen wurden, neben dem gewünschten Allylalkohol **192**, noch Reste an nicht umgesetztem Edukt **328**, sowie geringe Mengen des Isomerisierungsproduktes **333** erhalten.

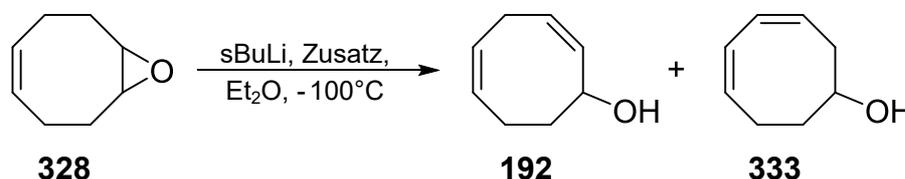


Abb. 8.2 Epoxidöffnung

Wurde die Reaktion analog Vrancken et al. unter Verwendung von enantiomerenreinem (+)-Sparteine durchgeführt, wurde eine zum Paper vergleichbar gute Ausbeute von 74% Allylalkohol **192** erhalten.<sup>[290], [294]</sup> Auf eine Bestimmung des ee-Wertes wurde jedoch verzichtet, da das entstandene Stereozentrum in nächsten Schritt wieder zerstört werden sollte. Da das bei der Reaktion verwendete (+)-Sparteine recht teuer ist und die von ihm induzierte, chirale

Information nicht gebraucht wurde, wurde noch nach alternativen Möglichkeiten der Epoxidöffnung gesucht.

Vergleichbare  $\beta$ -Eliminierungen sind auch von einfachen Alkyllithium-Verbindungen bekannt, wobei diese aufgrund ihres nukleophilen Charakters, das Epoxid auch durch Addition an den Oxiran-Ring öffnen können. Welche Reaktion bevorzugt abläuft, ist dabei vom verwendeten Li-Organyl abhängig.<sup>[293], [295]</sup>

Unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen, wie bei der Epoxidöffnung in Gegenwart von (+)-Spartein, resultierten bei der Umsetzung mit sBuLi ohne weitere Zusätze lediglich 26% Produkt **192**. Allerdings wurden 49% nicht umgesetztes Edukt **328** zurück gewonnen. Möglicherweise müsste diese Reaktion bei deutlich höheren Temperaturen durchgeführt werden, um so vollständigen Umsatz zu erhalten. Dabei bestünde jedoch die Gefahr einer verstärkten Isomerisierung zu **333**. Bei Temperaturen  $> -100^{\circ}\text{C}$ , wie sie z.B. bei der Entnahme von Proben zur Reaktionskontrolle unvermeidbar waren, konnte deutlich mehr **333** per DC nachgewiesen werden, als nach dem beenden der Reaktion bei durchgehend tiefer Temperatur.

**Tabelle 26** untersuchte Öffnungen von Epoxid **328**

Reaktionsbedingungen				Ausbeute		
sBuLi	Zusatz		T	E	P	NP
eq.		eq.	[ $^{\circ}\text{C}$ ]	<b>328</b>	<b>192</b>	<b>333</b>
2,0	(+)-Spartein	2,0	-100	5%	74%	5%
2,0	–	–	-100	49%	26%	1%
2,0	TMEDA	2,1	-100	3%	86%	3%
3,0	TMEDA	3,0	-100	<1%	87%	2%
2,0	HMPA	2,1	-100	63%	12%	<1%

Abkürzungserklärung: E = Edukt; NP = Nebenprodukt; P = Produkt

Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1999 beschrieb den positiven Einfluss von zweizähligen Liganden auf diese Art der Epoxidöffnung.<sup>[296]</sup> Dieser publizierte Sachverhalt konnte durch die Verwendung von TMEDA als Zusatz in der Reaktionsmischung bestätigt werden. Ob zwei oder drei Äquivalente eingesetzt wurden, machte dabei keinen Unterschied auf die Menge an isoliertem Allylalkohol **192**. Im Vergleich zur Verwendung von (+)-Spartein konnte die Ausbeute so um mehr als 10% gesteigert werden. Insgesamt erbrachte die

Verwendung von TMEDA als Zusatz in der Reaktionsmischung, die besten Ergebnisse (vgl. Tabelle 26).

Neben (+)-Spartein und TMEDA wurde noch der Einfluss von zugegebenem HMPA auf die Reaktion untersucht. Publierte Ergebnisse zur Öffnung von Cyclooctenoxid ergaben, dass polare Lösemittel, wie beispielsweise HMPA, den Ablauf von Nebenreaktionen unterdrücken und die  $\beta$ -Eliminierung begünstigen würden.<sup>[297]</sup> Genau wie bei der getesteten Variante ohne weitere Zusätze, wurde auch bei der Epoxidöffnung in Gegenwart von HMPA kein vollständiger Umsatz von Epoxid **328** erreicht, sodass Allylalkohol **192** nur mit einer Ausbeute von 12 % isoliert wurde. Dies lag vermutlich am hohen Schmelzpunkt (7°C) von HMPA, welches bei der verwendeten, sehr niedrigen Reaktionstemperatur, zumindest teilweise ausfror und so keinen Einfluss auf die Epoxidöffnung ausüben konnte.

### 8.3 Oxidation von Allylalkohol **192**

Nachdem die Epoxidöffnung über  $\beta$ -Eliminierung mit sehr guten Ausbeuten umgesetzt wurde, konnte die Oxidation zu Enon **193** durchgeführt werden. Hierzu wurde, wie bereits im Rahmen der Synthese der Modellverbindung (vgl. Abschnitt 6.1.3) beschrieben, eine TEMPO-Oxidation mit Diacetoxyiodbenzol als Co-Oxidans durchgeführt.<sup>[175]</sup> Das gewünschte Produkt wurde dabei mit einer Ausbeute von 91 % isoliert (vgl. Abb. 8.3).

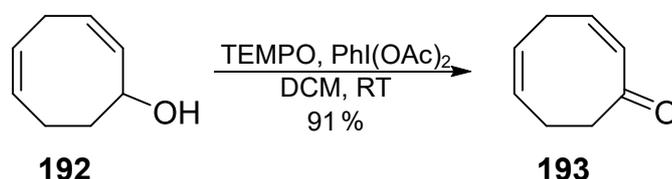


Abb. 8.3 TEMPO-Oxidation von Allylalkohol **192**

Da die verwendeten Reagenzien für größere Ansätze einen gewissen Kostenfaktor beinhalteten, bietet sich in solchen Fällen eine Swern-Oxidation als mögliche, kostengünstigere Alternative an. Diese wurde im kleineren Maßstab für die Oxidation von **192** getestet.<sup>[298]</sup> Die Methode erwies sich allerdings als ungeeignet, da erneut eine teilweise Isomerisierung der  $\alpha,\beta$ -ständigen Doppelbindung weg von der Carbonylgruppe und hin zur zweiten, im Molekül vorhandenen Doppelbindung stattfand (vgl. Abb. 8.4).

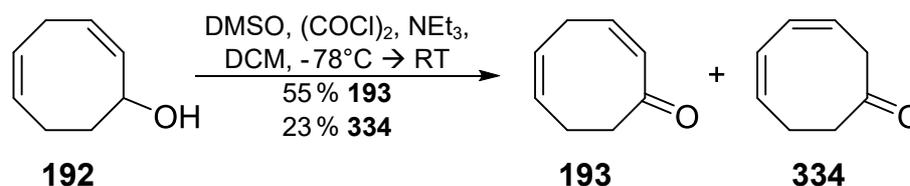
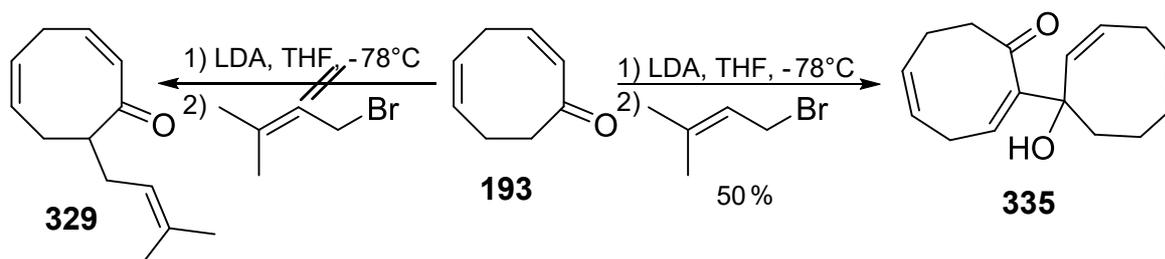


Abb. 8.4 Swern-Oxidation von Allylalkohol **192**

### 8.4 Alkylierung in $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe

Im nächsten Schritt sollte, durch Deprotonierung und anschließender Umsetzung mit Prenylbromid, ein Alkylrest in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe, eingeführt werden. Hierfür wurde zunächst, analog Mehta et al., mit frisch hergestellter LDA-Lösung bei tiefer Temperatur deprotoniert und das entstehende Enolat mit zwei Äquivalenten Prenylbromid umgesetzt.<sup>[254]</sup> Entgegen der Erwartungen wurde bei der Reaktion keinerlei **329** gebildet. Stattdessen konnte mit **335** ein Baylis-Hillman-Produkt isoliert werden (vgl. Abb. 8.5). Neben 50% des unerwarteten Baylis-Hillman-Produktes **335** wurden noch 22% des eingesetzten Eduktes **193** zurück gewonnen.

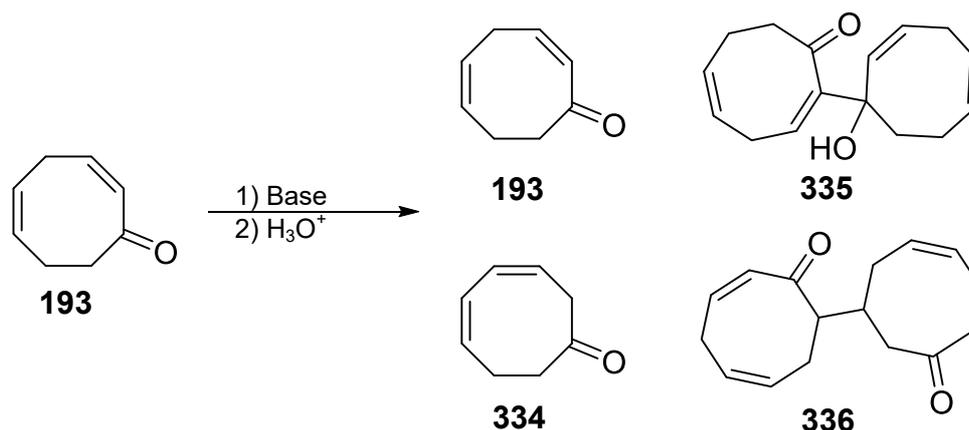


**Abb. 8.5** erste Versuche zur  $\alpha$ -Prenylierung von **193**

Eine Voraussetzung für den Ablauf einer Baylis-Hillman-Reaktion stellt das Vorhandensein einer nukleophilen Base, zumeist eine tertiäre Phosphin- oder Aminbase (z.B. DABCO) dar.<sup>[299]</sup> Auch Umsetzungen mit katalytischer Menge Lithiumphenylselenid als nukleophil angreifendem Agens wurden publiziert.<sup>[300]</sup> Das Stattfinden dieser Reaktion in Gegenwart von LDA als Base war bislang jedoch unbekannt. Eine zunächst aufgestellte Vermutung, dass möglicherweise Diisopropylprenylamin durch einfache  $S_N$ -Reaktion im Laufe der Umsetzung entstehen könnte, welches als tertiäres Amin ein geeigneter Katalysator für die Baylis-Hillman-Reaktion darstellen würde, konnte widerlegt werden. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte nachgewiesen werden, dass **335** bereits vor der Zugabe von Prenylbromid gebildet wurde. Somit musste die Entstehung von Hydroxyketon **335** bereits durch die, zur Deprotonierung von **329** eingesetzte, LDA-Lösung hervorgerufen worden sein.

#### a. Deprotonierungsversuche

Da gezeigt werden konnte, dass das Problem der Nebenproduktbildung durch die verwendete Base verursacht wurde, wurden zunächst unterschiedliche Basen auf das von ihnen erzeugte Produktspektrum hin untersucht. Hierzu wurde Enon **193** mit der jeweiligen deprotoniert und die dabei entstandenen Produkte analysiert (vgl. Abb. 8.6 und Tabelle 27).



**Abb. 8.6** bei Deprotonierungsversuchen isolierte Produkte

Wie bereits beschrieben, wurde bei Deprotonierung mit LDA als einziges, neues Produkt Hydroxyketon **335** mit ca. 50 % isoliert. Die Menge an gebildetem **335** war dabei unabhängig von der verwendeten Menge an Base.

Um die auftretende Nebenreaktion zu vermeiden, wurde mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) eine, aufgrund ihrer größeren sterischen Hinderung, weniger nukleophile Base getestet.<sup>[301]</sup> Auch diese Umsetzung lieferte erneut Hydroxyketon **335** mit einer, zur Deprotonierung mit LDA, vergleichbaren Ausbeute von 51 %, bei gleichzeitig 26 % rückgewonnenem Enon **193**. Ein erwärmen der mit LTMP umgesetzten Reaktionsmischung bis auf Raumtemperatur, führte zur kompletten Zersetzung aller bis dahin entstandenen Substanzen. Lediglich ein intensiver Spot auf der Startlinie und die honigartige Konsistenz des erhaltenen Rohproduktes ließen auf eine ungewollte Polymerisation schließen.

Neben LDA und LTMP, wurde mit Dimsyl-Kalium eine weitere Base getestet, die neben ihrem stark basischen Charakter auch einen ausgeprägten, nukleophilen Charakter aufweist.<sup>[302]</sup> Die Verwendung von Dimsyl-Kalium als Base erforderte jedoch höhere Reaktionstemperaturen als die zuvor durchgeführten Ansätze mit den Aminbasen, da das zur Herstellung im Überschuss eingesetzte DMSO einen relativ hohen Schmelzpunkt von 16-19°C aufweist.<sup>[303]</sup> Bei Temperaturen, die niedriger waren als -30°C, erstarrte die komplette Reaktionsmischung. Die Umsetzung von **193** mit Dimsyl-Kalium erzeugte erstmals kein Baylis-Hillman-Produkt **335**. Allerdings erfolgte die Deprotonierung an der falschen Stelle, was zur Isomerisierung des eingesetzten Enons **193** und damit zur Entstehung von **334** führte.

**Tabelle 27** Basenscreening für die spätere  $\alpha$ -Prenylierung von **193**

Reaktionsbedingungen			Ausbeute			
Base		T	E	E <sub>iso</sub>	BH-Prod	Diketon
eq.	[°C]	<b>193</b>	<b>334</b>	<b>335</b>	<b>336</b>	
LDA	1,1	-78	22 %	- %	50 % (64 %)*	- %
LDA	2,1	-78	26 %	- %	52 % (72 %)*	- %
LTMP	2,1	-78	27 %	- %	51 % (69 %)*	- %
LTMP	2,1	-78 → RT	- %	- %	- %	- %
Dimsyl-K	2,2	-25	- %	39 %	- %	- %
NaHMDS	3,0	-78	25 %	32 %	2 %	3 %
KHMDS	2,1	-78	28 %	18 %	- %	26 %
LiHMDS	2,0	-78	DC zeigte kaum E <sub>iso</sub> oder andere Nebenprodukte → Prenylbromid zugegeben			

Abkürzungserklärung: E = Edukt; E<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu E;

BH-Prod = Baylis-Hillman-Produkt

\* auf Umsatz bezogene Ausbeute

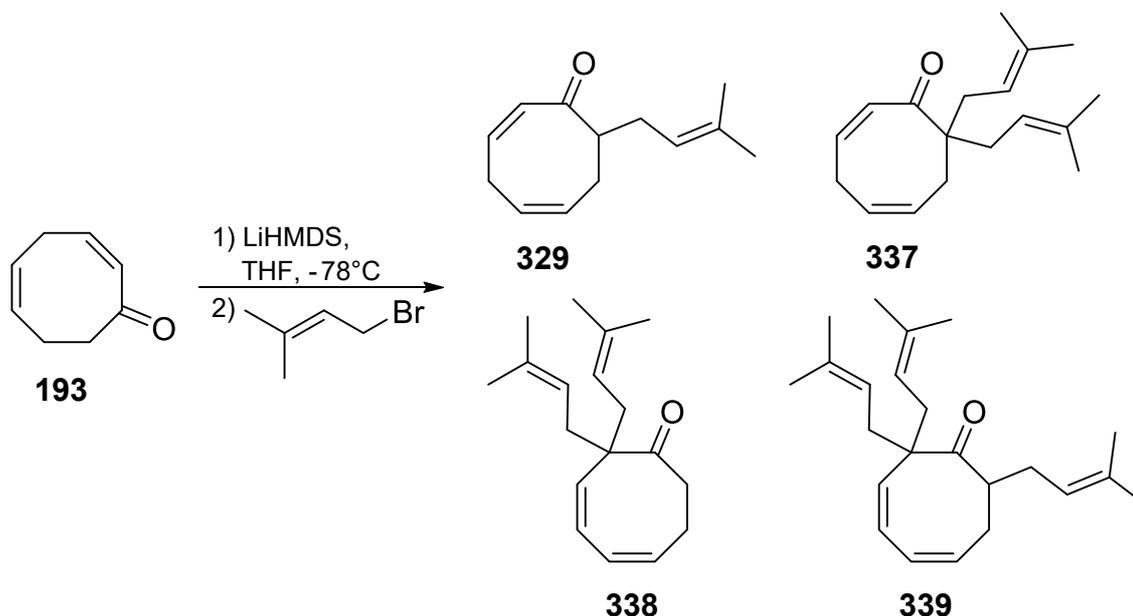
Eine weitere Gruppe untersuchter Basen, stellen die Alkalimetallsalze von Hexamethyldisilazan (HMDS) dar. Mit keiner dieser Basen wurde eine merkliche Menge an Baylis-Hillman-Produkt **335** gebildet. Die Deprotonierung mit der Kalium-basierten Base KHMDS lieferte stattdessen mit Diketon **336**, 26% eines neuen Nebenproduktes, welches durch eine Michael-Addition des gebildeten Enolates an noch nicht deprotoniertes Enon **193** entstand.

Bei der analogen Na-Base wurde Diketon **336** lediglich mit einer Ausbeute von 3% isoliert. Wie im Fall von KHMDS und Dimethylkalium wurde auch mit NaHMDS zum Teil an der falschen Stelle deprotoniert, wodurch 32% **334**, bei lediglich 25% rückgewonnenem Enon **193** isoliert wurden.

Eine Deprotonierung mit LiHMDS zeigte bei der Reaktionsverfolgung nur minimale Verunreinigungen durch Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde das intermediär entstandene Enolat nicht wie zuvor beschrieben hydrolysiert, sondern mit Prenylbromid umgesetzt, um es zu alkylieren (vgl. Tabelle 28).

### b. Optimierung der Basenmenge

Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, erwies sich LiHMDS als geeignete Base für die Deprotonierung von Enon **193**. Wurde mehr als ein Äquivalent davon eingesetzt, wurden neben dem gewünschten Produkt **329** auch zwei- und dreifach prenylierte Substanzen isoliert (vgl. Abb. 8.7 und Tabelle 28).



**Abb. 8.7** in Abhängigkeit der Basenmenge entstandene Produkte

Bereits bei einem geringen Überschuss (1,1 Äquivalente) an Base, entstand eine komplexe Mischung aus ein-, zwei- und dreifach prenylierten Produkten. Als Hauptprodukt wurde dabei mit einer Ausbeute von 28% das gewünschte Monoprenylcyclooctadienon **329** erhalten. Wurde mit zwei Äquivalenten LiHMDS deprotoniert, überwog das dreifach prenylierte Produkt **339** deutlich gegenüber den anderen Produkten. Um die Menge an Mehrfachprenylierungen möglichst gering zu halten, musste auf äquimolare Mengen an zu deprotonierendem Enon **193** und Base geachtet werden.

**Tabelle 28** Prenylierungsprodukte in Abhängigkeit der Basenmenge

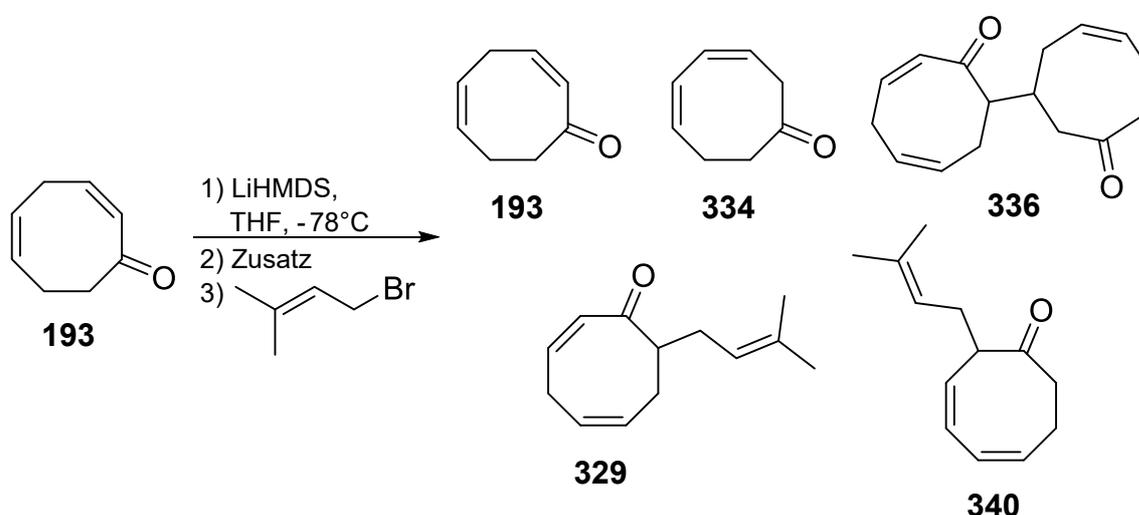
Reaktionsbedingungen			Ausbeute			
LiHMDS eq.	T [°C]	Prenylbromid eq.	1-fach <b>329</b>	2-fach <b>337</b> <b>338</b>		3-fach <b>339</b>
2,0	-78	2,0	12 %	5 %	- %	26 %
1,1	-78 → -10	1,4	28 %	2 %	3 %	5 %

Neben den in der vorstehenden Tabelle angegebenen Substanzen, wurden noch weitere Prenylierungsprodukte erhalten, die mittels NMR nicht genauer charakterisiert werden konnten.

### c. Reaktivitätssteigerung des Enolates durch Komplexbildner

Um die Ausbeute von 28% Monoprenylierungsprodukt **329** noch weiter zu steigern, wurde der Einfluss von Komplexbildnern wie z.B. DMPU in der Reaktionsmischung untersucht. Solche neutralen Lewis-Basen werden oftmals verwendet um die Reaktivität von Enolaten und damit die Reaktionsrate zu steigern, da sie eine chelatisierende Wirkung auf Lithiumionen besitzen.<sup>[304–306]</sup>

Unter Berücksichtigung der durch die Untersuchung der Basenmenge erhaltenen Ergebnisse, wurde bei den nachfolgend durchgeführten Reaktionen darauf geachtet, dass genau ein Äquivalent Base zur Deprotonierung genutzt wurde. So konnte das Auftreten von Mehrfachprenylierungen vermieden werden. Da der Gehalt der, zur Herstellung von LiHMDS genutzten, kommerziell erhältlichen nBuLi-Lösung in Abhängigkeit der Lagerdauer schwanken kann, wurde teilweise etwas weniger als 1,0 eq. Base hergestellt, wodurch eine geringe Menge an Enon **193** nicht umgesetzt wurde. In Abhängigkeit des verwendeten Komplexierungsmittels, wurden die in Abb. 8.8 dargestellten Produkte in unterschiedlichen Mengen isoliert (vgl. Tabelle 29).



**Abb. 8.8** bei der Verwendung von chelatisierenden Zusätzen im Prenylierungsschritt isolierte Produkte

Im Vergleich zur Umsetzung ohne komplexierend wirkende Zusätze, konnte durch Zugabe von DMPU oder HMPA eine deutliche Ausbeutesteigerung um ca. 20%, bei ansonsten annähernd identischem Produktspektrum, erreicht werden. Der Einsatz von TMEDA als Chelatisierungsmittel erwies sich hingegen als ungeeignet, da die Reaktion auch nach 42 Stunden bei Raumtemperatur kaum

Produktbildung zeigte. Nachfolgend wurde für alle weiteren Optimierungen DMPU als Zusatz zur Reaktionsmischung zugegeben.

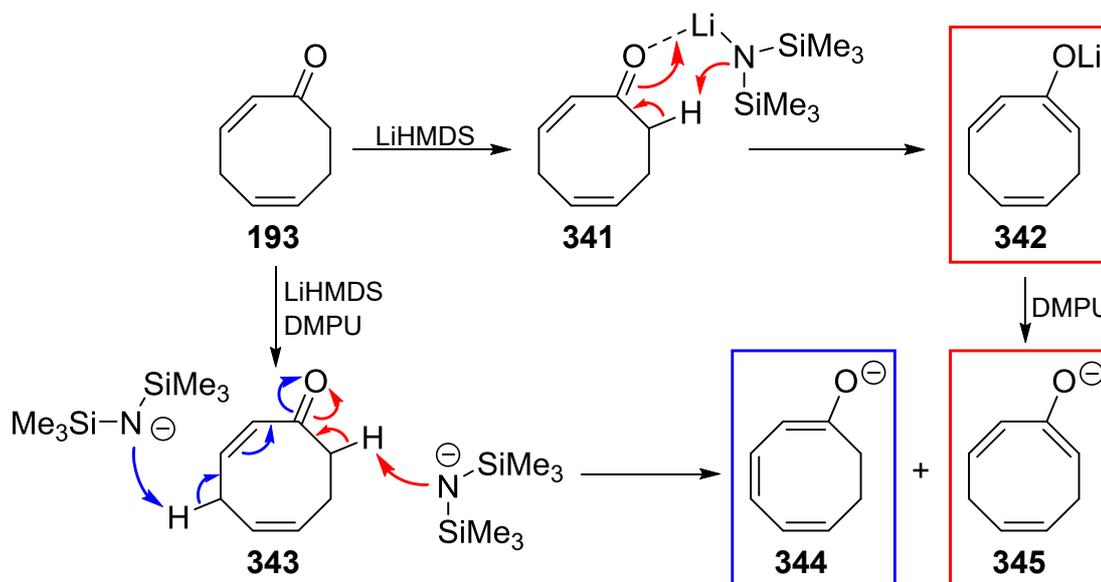
**Tabelle 29** Produkte in Abhängigkeit von Zusätzen in der Reaktionsmischung

Reaktionsbedingungen					Ausbeute				
LiHMDS	T	Zusatz		Prenylbromid	E	E <sub>iso</sub>	P	P <sub>iso</sub>	
eq.	[°C]		eq.	eq.	193	334	329	340	336
1,1	-78 → -10	%	%	1,4	- %	- %	28 %	- %	- %
1,0	-78 → -40	DMPU	1,1	1,3	5 %	2 %	47 %	6 %	4 %
1,0	-78 → -40	HMPA	1,2	1,4	6 %	- %	46 %	6 %	- %
1,0	-78 → RT	TMEDA	1,2	1,4	kaum Umsatz erkennbar				

Abkürzungserklärung: E = Edukt; E<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu E;  
P = Produkt, P<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu P

#### d. Einfluss der Zugabereihenfolge

Komplexierend wirkende Substanzen, wie das verwendete DMPU oder HMPA, wirken sich maßgeblich auf den sich bildenden Übergangszustand bei einer Deprotonierung aus (vgl. Abb. 8.9).



**Abb. 8.9** Enolatbildung bei der Deprotonierung von Enon **193** in Abhängigkeit der DMPU-Zugabe

Bei Deprotonierungen ohne DMPU kommt es zu einer Vororientierung der Base durch Koordination des Li-Ions an die Carbonylgruppe und damit zur Ausbildung eines cyclischen Übergangszustandes **341**. Für die Deprotonierung von **193** bedeutete dies eine selektive Reaktion in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe und damit die Bildung von Enolat **342**. Bei Deprotonierungen in Gegenwart von DMPU wird diese Vororientierung aufgehoben, sodass ein offenkettiger Übergangszustand **343** zugrunde liegt. Im Fall von **193** wurde dadurch eine Deprotonierung an zwei Positionen im Molekül ermöglicht, wodurch die Enolate **344** und **345** gebildet werden konnten.

Die Ausbildung unterschiedlicher Übergangszustände im Deprotonierungsschritt spiegelte sich in den erhaltenen Produktmischungen wieder. Wurde DMPU erst zum vollständig deprotonierten Enolat **342** zugegeben, entstand bevorzugt das gewünschte  $\alpha$ -prenylierte Enon **329**. Wurde **193** stattdessen in Gegenwart von DMPU deprotoniert, wurde bei der Reaktion mit Prenylbromid bevorzugt das isomerisierte Prenylierungsprodukt **340** gebildet (vgl. Tabelle 30).

**Tabelle 30** Einfluss der Zugabereihenfolge von Enon und DMPU auf Produkte

Reaktionsbedingungen					Ausbeute	
LiHMDS	T	DMPU	Zugabereihenfolge	Prenylbromid	P	P <sub>iso</sub>
eq.	[°C]	eq.		eq.	329	340
1,0	-78 → -18	1,2	1) Enon 2) DMPU	2,0	56 %	5 %
1,0	-78 → -18	1,2	1) Enon 2) DMPU	4,0	70 %	5 %
1,0	-78 → -18	1,2	1) DMPU 2) Enon	2,1	22 %	55 %
1,0	-78 → -18	1,2	1) DMPU 2) Enon	4,1	16 %	69 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt, P<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu P

#### e. Optimierung von Temperatur und Menge an Alkylierungsmittel

Um eine weitere Optimierungen der Ausbeute an **329** zu erreichen, wurde neben der Reaktionstemperatur auch die Menge an Alkylierungsmittel variiert. Wie Tabelle 31 zu entnehmen ist, beschränkte sich der durch die Temperatur induzierte Einfluss lediglich auf die Reaktionszeit. Bei vergleichbaren Mengen an Prenylbromid (2 eq.), bewirkte eine Temperaturerhöhung um ca. 20°C im Prenylierungsschritt, eine Beschleunigung der Reaktion um den Faktor 7,5, bei ansonsten annähernd identischen Ausbeuten.

Die Menge an eingesetztem Prenylbromid hingegen wirkte sich nicht nur auf die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch auf die Ausbeute an **329** aus. Wurde, bei identischer Temperatur, die Menge an Prenylbromid von zwei auf vier Äquivalente erhöht, halbierte sich die Reaktionszeit, bei gleichzeitiger Steigerung der Ausbeute an **329** auf 71 %. Die Menge an isoliertem Isomerisierungsprodukt **340** blieb dabei unverändert. Eine weitere Steigerung des Alkylierungsmittels oder eine durchgängige Reaktionstemperatur von  $-18^{\circ}\text{C}$  bewirkten keine zusätzliche Verbesserung von Reaktionszeit oder Ausbeute.

**Tabelle 31** Einfluss von Reaktionstemperatur und Menge an Prenylbromid

Reaktionsbedingungen					Ausbeute	
LiHMDS eq.	DMPU eq.	T [ $^{\circ}\text{C}$ ]	Prenylbromid eq.	t [h]	P 329	P <sub>iso</sub> 340
1,0	1,1	-78 → -40	1,3	24	47 %	6 %
1,0	1,2	-78 → -40	2,1	22,5	59 %	4 %
1,0	1,2	-78 → -18	2,0	3	56 %	5 %
1,0	1,1	-78 → -18	4,0	1,5	71 %	6 %
1,0	1,2	-18	4,0	1,5	68 %	5 %
1,0	1,2	-78 → -18	6,0	1,5	72 %	6 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt, P<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu P

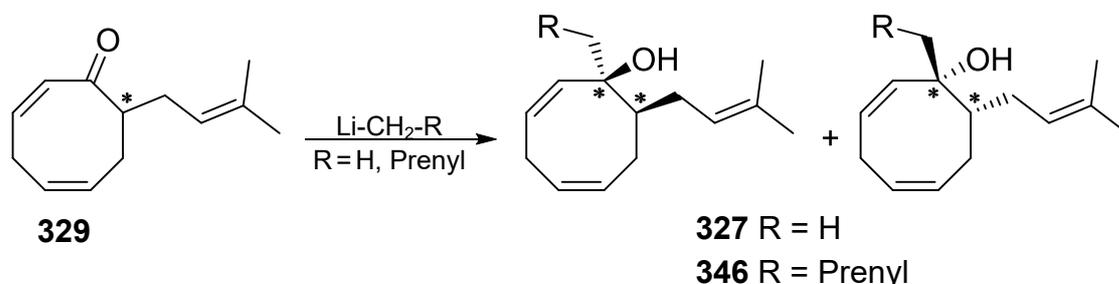
Da Prenylbromid in großem Überschuss eingesetzt werden musste und es bei der säulenchromatographischen Reinigung nur teilweise wieder zurück gewonnen werden konnte (ca. 33 %), wurde überlegt es durch das reaktivere Prenyliodid zu ersetzen, umso die Menge an Alkylierungsmittel zu reduzieren.

Prenyliodid konnte ausgehend von Prenol, durch Umsetzung mit Zirkoniumoxidchlorid in Gegenwart von Natriumiodid in Wasser hergestellt werden.<sup>[307]</sup> Da das so erhaltene Prenyliodid mit elementarem Iod verunreinigt war, wurde eine destillative Reinigung im Vakuum versucht. Dabei kam es jedoch zur vollständigen Zersetzung der instabilen Verbindung.

### 8.5 Addition an die Carbonylgruppe

Lithiumorganyle, wie z.B. Methyllithium weisen neben ihrem stark basischen, auch immer einen nukleophilen Charakter auf. Werden sie mit Carbonylgruppen umgesetzt, überwiegt fast immer die nukleophile Addition einer möglichen Deprotonierung eines aciden  $\alpha$ -H-Atoms.

Diese nukleophile Addition sollte zur Einführung des ersten Substituenten des späteren quartären Zentrums genutzt werden. Hierfür konnte ausgehend von **329** entweder eine Methyl- oder eine Homoprenylgruppe eingeführt werden. Da sich solche Carbonylreaktionen durch einen diastereoselektiven Verlauf auszeichnen, sollte bei der Addition des Li-Organyls an die prochirale Carbonylgruppe lediglich ein einzelnes Diastereomer gebildet werden. Dabei sollte es sich, aus sterischen Gründen, um den tertiären Alkohol **327** bzw. **346** handeln, bei dem die neu eingeführte Alkylgruppe transständig zum bereits vorhandenen Prenylrest steht (vgl. Abb. 8.10).



**Abb. 8.10** diastereoselektive, nukleophile Addition an **329**

#### a. Einführung eines Methylrestes

Dauben et al. veröffentlichten 1977 die nukleophile Addition von Methyllithium an 2-Cyclooctenon unter Herstellung eines tertiären Allylalkohols.<sup>[288]</sup> Wurde diese Synthese auf die in Abb. 8.10 dargestellte Umsetzung übertragen, konnte **327** mit einer Ausbeute von 65% als einzelnes Diastereomer isoliert werden. Mit fortlaufender Reaktionszeit bei Raumtemperatur wies die Reaktionskontrolle (DC) einen intensiver werdenden Spot auf Höhe der Startlinie auf, was ein Anzeichen auf die Zersetzung einer oder mehrerer in der Reaktionsmischung enthaltener Substanzen darstellte. Um dies zu vermeiden, wurde eine identische Umsetzung bei durchgehend tiefer Temperatur durchgeführt, wodurch eine Steigerung der Ausbeute auf 75% erreicht wurde.

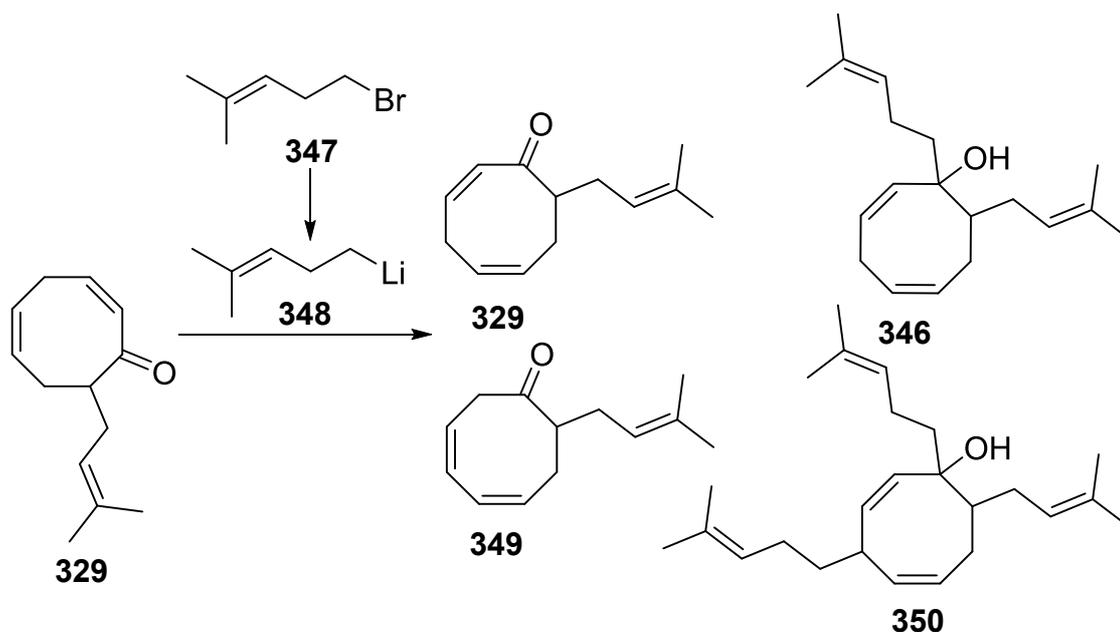
Da außerdem noch knapp 10% nicht umgesetztes Edukt zurück isoliert wurden, wurde die Reaktion analog Gadwood et al. mit 1,5 Äquivalenten Methyllithium erneute durchgeführt.<sup>[291]</sup> Hierbei wurden 91% des tertiären Allylalkohols **327** isoliert (vgl. Tabelle 32).

**Tabelle 32** nukleophile Addition von Methyllithium an **329**

Reaktionsbedingungen		Ausbeute	
MeLi eq.	T [°C]	E <b>329</b>	P <b>327</b>
1,1	-78 → RT	3 %	65 %
1,1	-78	9 %	75 %
1,5	-78	- %	91 %

**b. Einführung eines Butenylrestes**

Da es sich bei Homoprenyllithium (**348**) nicht um ein kommerziell erhältliches Lithiumorganyl handelt, musste dieses während der Reaktion in situ erzeugt werden. Eine Möglichkeit hierfür stellt die Umsetzung von Homoprenylbromid (**347**) mit tert-Butyllithium bei  $-78^{\circ}\text{C}$  dar.<sup>[308]</sup> Alternativ kann auch ein Halogen-Metall-Austausch durch Reaktion des Alkylbromids **347** mit elementarem Lithium durchgeführt werden.<sup>[309]</sup> In Abhängigkeit der Herstellungsmethode des Li-Organyls **348** und den damit verbundenen Reaktionsbedingungen, wurden bei der anschließenden nukleophilen Addition unterschiedliche Substanzen isoliert (vgl. Abb. 8.11 und Tabelle 33). Dabei wurde bei keiner der beiden getesteten Varianten das eingesetzte Edukt **329** komplett umgesetzt. Möglicherweise verlief die Bildung von **348** bei beiden Herstellungsmethoden nicht vollständig.

**Abb. 8.11** bei der nukleophilen Addition von Homoprenyllithium (**348**) an **329** erhaltene Produkte

Wurde **348** durch Umsetzung von Homoprenylbromid (**347**) mit tert-Butyllithium erzeugt, wurde neben dem eingesetzten Enon **329** lediglich der gewünschte Allylalkohol **346** mit einer Ausbeute von 15 % als einzelnes Diastereomer isoliert.

Bei der Variante mit elementarem Lithium ergab sich ein deutlich umfangreicheres Produktspektrum. Neben 33 % Allylalkohol **346** wurden auch 19 % **329**, 11 % **349**, sowie 12 % **350** erhalten. Die Vielzahl an entstandenen Substanzen lässt sich vermutlich durch den Überschuss an elementarem Lithium begründen. Da Lithium bei Kontakt mit Luft sehr schnell zu unreaktivem Lithiumnitrid reagiert, wurde das eingesetzte Metall zum Schutz unter Silikonöl geschnitten und eingewogen. Um den durch das anhaftende Öl entstandenen Wägefehler auszugleichen, wurde mehr Lithium eingewogen, als laut Literatur erforderlich.<sup>[309]</sup>

**Tabelle 33** nukleophile Addition von Homoprenyllithium (**348**) an **329**

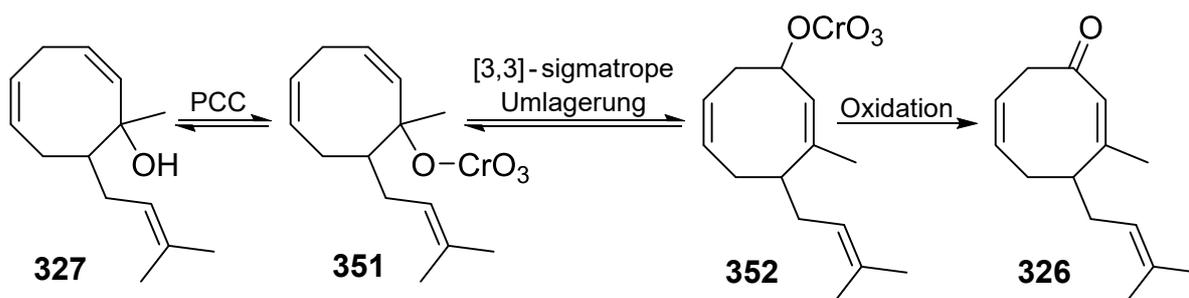
Reaktionsbedingungen			Ausbeute			
Homoprenyl-Li ( <b>348</b> )		T	E	E <sub>iso</sub>	P	NP
Herstellung	eq.	[°C]	<b>329</b>	<b>349</b>	<b>346</b>	<b>350</b>
Bromid + <sup>t</sup> BuLi	1,9	-78 → 0	61 %	- %	15 %	- %
Bromid + Li	1,6	0	19 %	11 %	33 %	12 %

Abkürzungserklärung: E = Edukt; E<sub>iso</sub> = Doppelbindungsisomer zu E;  
P = Produkt, NP = Nebenprodukt

Da bei der, im vorherigen Abschnitt beschriebenen, Reaktion von **329** mit kommerziell erhältlichem Methyllithium keine derartigen Probleme auftraten, schien die Herstellung des Metallorganyls **348** nicht effizient zu funktionieren. Neben Lithiumorganyle handelt es sich auch bei den einfacher herstellbaren Grignard-Verbindungen um gute Nucleophile. Werden diese jedoch an sterisch gehinderte Ketone addiert, wird hierbei, im Gegensatz zur Umsetzung mit den analogen Li-Verbindungen, häufig die Reduktion der Carbonylgruppe (Grignard-Reduktion) beobachtet.<sup>[310],[311]</sup> Aus diesem Grund und da die Einführung der Methylgruppe problemlos funktionierte, wurde auf weitere Untersuchungen zur nucleophilen Addition eines Homoprenylorganyls verzichtet.

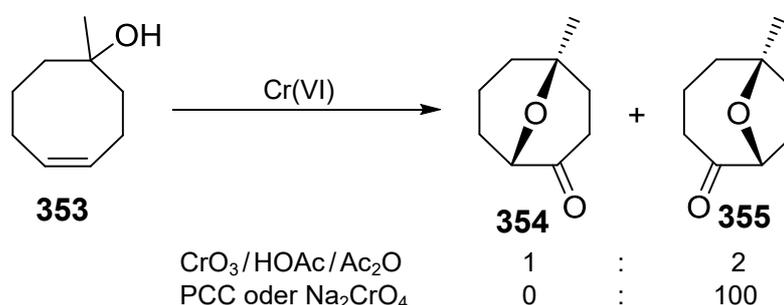
## 8.6 oxidative 1,3-Umlagerung zu Enon **326**

Tertiäre Allylalkohole, wie **327** können in einer 1,3-oxidativen Umlagerung in  $\beta$ -substituierte Enone umgewandelt werden. Eine der bekanntesten Varianten stellt dabei die Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen an Cr(VI)-Verbindungen, wie z.B. PCC oder CrO<sub>3</sub> dar (vgl. Abb. 8.12).<sup>[287,288,312–315]</sup>



**Abb. 8.12** Babler-Dauben-Oxidation von **327**

Erstmals im Jahr 1976 beschrieben Babler et al. diese Methode für offenkettige Verbindungen.<sup>[287]</sup> Ein Jahr später übertrugen Dauben und Michno die von Babler publizierte Synthese auf cyclische Ausgangsverbindungen, wobei sich diese als besser geeignet erwiesen.<sup>[288]</sup> Diese Cr(VI)-induzierte, oxidative Umlagerung erreicht, je nach verwendetem Substrat teilweise nur schlechte Ausbeuten. Der Grund hierfür ist die in manchen Fällen sehr langsam ablaufende Reaktion und das Auftreten von Nebenreaktionen, wie z.B. Fragmentierungen.<sup>[313]</sup> Eine speziell bei der Umsetzung von 1-Methylcyclooct-4-enol (**353**) mit Cr(VI)-Verbindungen beobachtete, alternative Reaktionsmöglichkeit, stellt den transannularen Angriff des intermediär gebildeten Chromatesters an der gegenüberliegenden Doppelbindung dar (vgl. Abb. 8.13).<sup>[312]</sup>



**Abb. 8.13** transannulare Cyclisierung von **353** bei der Reaktion mit Cr(VI)-Verbindungen

Aufgrund der Toxizität von Chromverbindungen und den teilweise schlechten Ausbeuten, wurde in den letzten Jahren verstärkt nach Alternativen gesucht. Eine vielversprechende Möglichkeit beinhaltet die Verwendung von Oxoammonium-Salzen auf der Basis von TEMPO.<sup>[316–320]</sup> Diese Varianten benötigen zum Teil nur katalytische Mengen des oxidierend wirkenden TEMPO-Salzes, da sie, genau wie bei normalen TEMPO-Oxidationen, Co-Oxidationsmittel zur Regenerierung der Oxoammonium-Spezies einsetzen.

Neben den bisher beschriebenen Varianten, finden sich in der Literatur auch IBS- oder IBX-basierte oxidative 1,3-Umlagerungen, die mechanistisch betrachtet, auf dem gleichen Prinzip beruhen, wie die Cr(VI)- und TEMPO-basierten Methoden.<sup>[321],[322]</sup> Allerdings besteht auch bei der Verwendung hypervalenter

Iodverbindungen die Möglichkeit eines transannularen Angriffs an der gegenüber liegenden Doppelbindung. Allerdings wurde diese Reaktion bisher nicht für IBS oder IBX beschrieben.<sup>[323]</sup>

#### a. Babler-Dauben-Oxidation

Zunächst wurde die oxidative 1,3-Umlagerung durch Umsetzung von **327** mit Cr(VI)-Verbindungen getestet. Dabei wurde neben dem  $\beta$ -substituierten Enon **326** auch die in Abb. 8.14 gezeigten, durch transannulare Cyclisierung entstandenen, Nebenprodukte **356** und **357** isoliert (vgl. Tabelle 34). Aufgrund identischer  $R_f$ -Werte war es auf dieser Synthesestufe nicht möglich **326** und **356** mittels Flashchromatographie voneinander zu trennen.

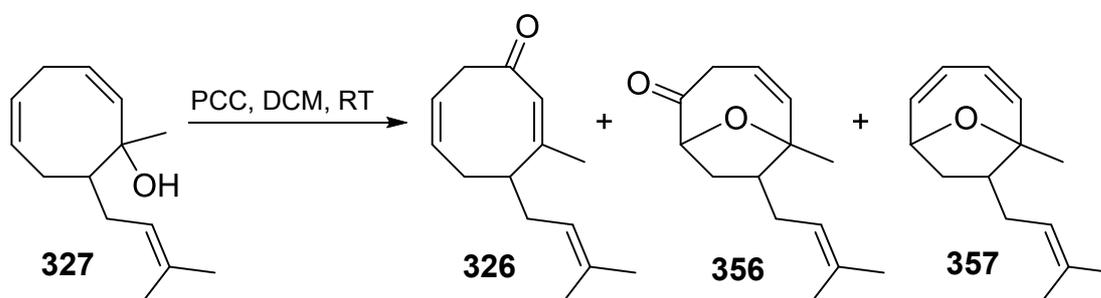


Abb. 8.14 Babler-Dauben Oxidation von **327**

Um die Entstehung hochviskoser und klebriger Cr-Verbindungen zu vermeiden, können bei Chromatoxidationen unterschiedliche Zusätze beigefügt werden, um so einen pulverigen Rückstand zu erhalten. Analog Gadwood et al. wurde zu diesem Zweck eine volumenmäßig gleiche Menge Celite zugegeben.<sup>[291]</sup> Das nach beendeter Reaktion erhaltene Rohprodukt wurde zusätzlich noch über Florisil<sup>®</sup> filtriert, um gelöste Chromverbindungen vor der eigentlichen Reinigung komplett abzutrennen. So war es möglich **326** mit einer Ausbeute von 45 % zu isolieren. Eine Umsetzung, bei der auf das Filterhilfsmittel verzichtet wurde, zeigte dass die penible Abtrennung der gelösten Chromverbindungen nicht notwendig war, da ein vergleichbare Ausbeute an **326** erreicht wurde.

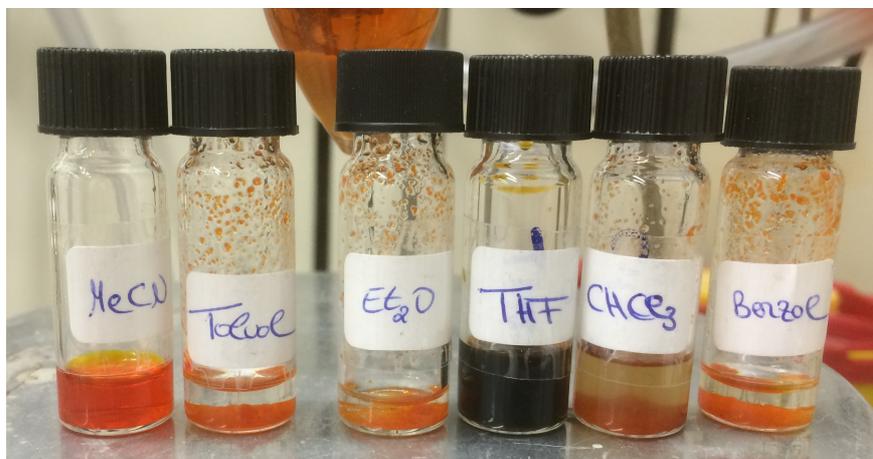
Da die erhaltene Menge an Enon **326** teilweise doch stark von den in der Literatur publizierten Werten für Babler-Dauben Oxidationen von Cycloocten-Derivaten abwich, wurde vermutet, dass ein Teil des Produktes möglicherweise auf dem verwendeten Celite absorbiert wurde.<sup>[288], [291], [308]</sup> Um herauszufinden, ob einfaches spülen mit Lösemittel nicht ausgereicht hatte, um Enon **326** komplett herunter zu waschen, wurde das abfiltrierte Celite zweimal mit Dichlormethan ausgekocht. Hierbei wurden jedoch identische Mengen der drei Produkte erhalten wie zuvor.

**Tabelle 34** Optimierungsversuche zur Babler-Dauben-Oxidation von **327**

Reaktionsbedingungen					Ausbeute		
Cr(VI)	eq.	Zusatz	Filtrier- hilfe	sonstiges	P	NP <sub>1</sub>	NP <sub>2</sub>
					326	356	357
PCC	3,0	Celite	Florisil®	%	45 %	6 %	6 %
PCC	3,1	Celite	%	%	48 %	6 %	4 %
PCC	3,2	Celite	%	Rückstand ausgekocht	48 %	6 %	4 %
PCC	3,1	Celite	%	inverse Zugabe	25 %	2 %	4 %
PCC	3,0	Aufzieh-SiO <sub>2</sub>	%	direkt auf Säule	32 %	5 %	5 %
PCC	3,1	pulverisiertes Molsieb	%	%	28 %	7 %	10 %
PCC	3,1	pulverisiertes Molsieb	%	1,1 eq. NaOAc	26 %	7 %	10 %
PDC	3,1	Celite	Celite	%	1 %	< 1 %	3 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP<sub>1</sub>/NP<sub>2</sub> = transannulare Nebenprodukte

Da Cr(VI) auch dafür bekannt ist, CH<sub>2</sub>-Gruppen zu oxidieren, wurde versucht die Kontaktzeit von bereits entstandenem **326** mit überschüssigem PCC zu verringern. Hierzu wurde PCC über einen Zeitraum von insgesamt 18 Stunden langsam zugegeben, wobei eine engmaschige Reaktionskontrolle nach dem ersten Äquivalent Oxidationsmittel erfolgte. Da die Löslichkeit von PCC in chlorierten Lösemitteln nicht sehr hoch ist, wurde es für die kontinuierliche Zugabe mittels Spritzenpumpe in Acetonitril gelöst (vgl. Abb. 8.15).

**Abb. 8.15** Löseversuche von PCC

Wie sich herausstellte, wies die Reaktion nach einem Äquivalent kaum Umsatz auf, sodass die oxidative Umlagerung insgesamt etwa doppelt so lange benötigte, wie bei direkter Zugabe der kompletten PCC-Menge. Die verlängerte Reaktionszeit und das verwendete Lösemittelgemisch aus MeCN und DCM führten zur Halbierung der Ausbeute. Eine ähnlich schlechte Ausbeute ergab sich bei der Verwendung von Aufzieh-Kieselgel als Cr-bindenden Zusatz in der Reaktionsmischung.

Laut Schlecht et al. begünstigt der leicht saure Charakter von PCC die transannulare Nebenreaktion noch zusätzlich.<sup>[178],[312]</sup> Da Molsieb (4Å) als neutraler Säurefänger eingesetzt werden kann, wurde es in getrockneter und pulverisierter Form, als Alternative zu Celite zur Reaktionsmischung zugegeben.<sup>[318–320]</sup> Im Vergleich zu den vorherigen Ansätzen, wurde hierdurch sogar mehr an transannularen Nebenprodukten erzeugt. Auch die zusätzliche Zugabe von Natriumacetat als Base hatte keinen positiven Einfluss auf das Produktspektrum.<sup>[312]</sup> Neben den bereits bekannten Substanzen, wurde sogar noch ein weiteres, nicht genauer charakterisiertes, transannulares Reaktionsprodukt isoliert (8%), bei dem es sich um ein Stellungsisomer zu **356** handeln müsste. Bei der Verwendung von PDC als Cr(VI)-Quelle, entstand diese Verbindung erneut zu 9%. Das gewünschte Produkt **326** wurde mit PDC auch nach 46 Stunden Reaktion nur in vernachlässigbar kleiner Menge gebildet.

Da die Umlagerung bei Raumtemperatur etwa 23 Stunden bis zum vollständigen Umsatz benötigte, wurde versucht die Reaktionszeit zu verkürzen. Hierzu wurde bei einigen Testansätzen, neben der Menge an zugesetztem Oxidationsmittel auch die Temperatur auf ca. 40°C erhöht (vgl. Tabelle 35).

**Tabelle 35** weitere Optimierungsversuche

Reaktionsbedingungen			Reaktionszeit
PCC eq.	Zusatz	T [°C]	t [h]
3,0	Celite	RT	23
1,1	Celite	40	>40,5
2,2	Celite	40	40,5
3,1	Celite	40	7,5
6,0	Celite	40	1,5

Aus der dargestellten Tabelle geht hervor, dass die Temperaturerhöhung um etwa 15°C eine Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkte. Die Menge an eingesetztem Oxidationsmittel beeinflusste die benötigte Zeit bis zum vollständigen Verschwinden des Eduktes noch stärker. Während die Reaktionsmischung in Gegenwart von 1,1 Äquivalenten PCC nach 40,5 Stunden noch eine große Menge nicht umgesetztes Edukt **327** enthielt, benötigte die Reaktion mit der sechsfachen Menge PCC nur noch 1,5 Stunden bis zum vollständigen Umsatz.

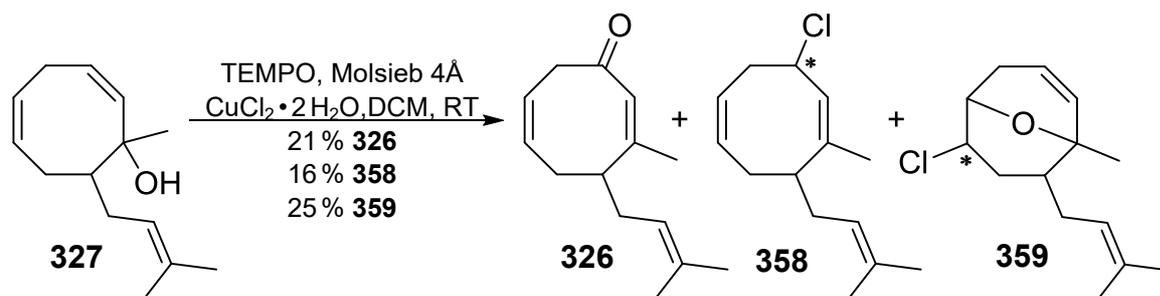
Bei der Übertragung der so optimierten Reaktionsbedingungen auf größere Ansätze, konnte die Ausbeute an isoliertem,  $\beta$ -substituiertem Enon **326**, im Vergleich zur Reaktion bei Raumtemperatur, auf 52 % gesteigert werden. Die transannularen Nebenprodukte **356** und **357** fielen dabei mit jeweils 5 % an.

#### b. TEMPO-basierte oxidative Umlagerungen

Neben der oxidativen Umlagerung mit Cr(VI) wurden auch einige Oxoammonium-Salz basierte Reaktionen untersucht.

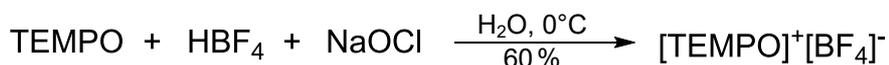
Eine von Iwabuchi et al. publizierte Methode verwendet auf Kieselgel geträgertes NaIO<sub>4</sub> als Co-Oxidationsmittel zur Erzeugung der aktiven Oxoammonium-Spezies, ausgehend von katalytisch eingesetztem TEMPO.<sup>[317]</sup> Das hierzu benötigte NaIO<sub>4</sub>•SiO<sub>2</sub> wurde durch Zugabe von SiO<sub>2</sub> (0,04-0,063 mm) zu einer wässrigen Natriumperiodat-Lösung bei 85-90°C hergestellt, wobei Kieselgel mit einer Beladung von 1,45g/mmol resultierte.<sup>[324]</sup> Bei der damit durchgeführten, oxidativen Umlagerung von **327**, trat auch nach 48 Stunden bei RT keinerlei Produktbildung ein. Das Ausbleiben jeglicher Reaktion, könnte durch das im verwendeten NaIO<sub>4</sub>•SiO<sub>2</sub> enthaltene Wasser verursacht worden sein, welches zum Teil an die Reaktionsmischung abgegeben wurde. Iwabuchi et al. beobachteten dasselbe Problem, als sie versuchten offenkettige Substrate mit endständigen Doppelbindungen umzulagern.<sup>[317]</sup>

Eine von Jean-Michel Vatèle beschriebene Möglichkeit der oxidativen Umlagerung von tertiären Allylalkoholen, beruht auf der Verwendung von Cu(II)-Salzen als Oxidationsmittel für TEMPO.<sup>[319],[320]</sup> Neben einer aeroben Variante, bei der sowohl TEMPO, als auch das Kupfersalz in katalytischen Mengen eingesetzt werden können, beschreibt Vatèle auch eine anaerobe Umsetzung, bei der eine stöchiometrische Menge Cu<sup>2+</sup> verwendet wird. Da die Verwendung von zwei Äquivalenten CuCl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O als beste Methode für die Umlagerung sterisch gehinderter Substrate beschrieben wurde, wurde diese Variante auf **327** angewendet. Dabei wurden neben Enon **326** noch zwei weitere Nebenprodukte isoliert, bei denen es sich vermutlich um die dargestellten Chloride **358** und **359** handelte (vgl. Abb. 8.16).



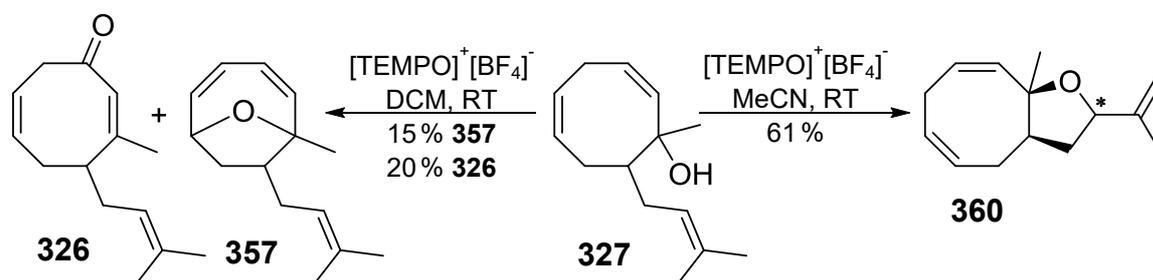
**Abb. 8.16** oxidative Umlagerung mit TEMPO/CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

Bei einer, ebenfalls von der Arbeitsgruppe Iwabuchi veröffentlichten Variante, werden zur oxidativen 1,3-Umlagerung von tertiären Allylalkoholen, stöchiometrische Mengen von Oxoammonium-Salzen [TEMPO]<sup>+</sup>[X]<sup>-</sup> mit großen, wenig nukleophilen Anionen, wie z.B. BF<sub>4</sub><sup>-</sup> oder SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> verwendet.<sup>[316]</sup> Um diese Methode bei der Umlagerung von **327** zu testen, wurde zunächst [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> als Oxidationsmittel hergestellt (vgl. Abb. 8.17).<sup>[316]</sup>



**Abb. 8.17** Herstellung des Oxoammonium-Salzes [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>

Das so erhaltene Oxoammonium-Salz wurde anschließend, analog der Originalvorschrift von Iwabuchi, bei Raumtemperatur mit **327** in Acetonitril als Lösemittel umgesetzt.<sup>[316]</sup> Bei diesen Reaktionsbedingungen erfolgte ein intramolekularer Angriff an der Prenyl-Doppelbindung, wodurch der cyclische Ether **360**, in Form von zwei Diastereomeren im Verhältnis 1,5:1, gebildet wurde. Wurde dieselbe Reaktion, analog Chida et al., in Dichlormethan als Lösemittel durchgeführt, konnten 20% des gewünschten Enons **326** isoliert werden.<sup>[325]</sup> Als Nebenprodukt entstand hierbei, wie schon im Fall der PCC-basierten Reaktionen, das transannulare Cyclisierungsprodukt **357** (vgl. Abb. 8.18).



**Abb. 8.18** oxidative Umlagerung mit [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>

## 8.7 Untersuchungen zur Michael-Addition an Enon **326**

Zur Einführung des zweiten Substituenten am quartären Zentrum in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe, sollte eine Michael-Addition durchgeführt werden und das entstehende Enolat anschließend, analog Smith et al., mit gasförmigem  $\text{CO}_2$  als Elektrophil umgesetzt werden.<sup>[292]</sup> In der Literatur finden sich noch weitere Beispiele, bei denen Säurefunktionen durch Umsetzung mit  $\text{CO}_2$  (gasförmig oder in Form von Trockeneis) aufgebaut werden.<sup>[326–330]</sup> Um die Zersetzung der dabei entstehenden  $\beta$ -Ketosäure **325** zu vermeiden, sollte diese durch Zugabe von TFAA direkt zu Bicyclus **361** cyclisiert werden (vgl. Abb. 8.19).

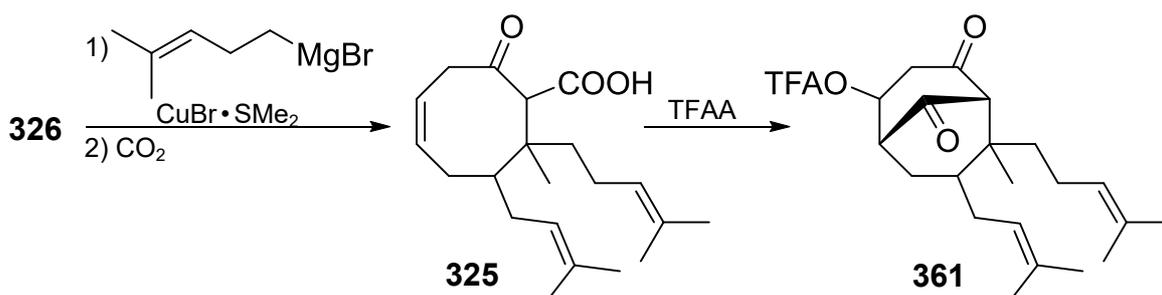


Abb. 8.19 geplanter Aufbau von Bicyclus **361**

Für die Dosierung der  $\text{CO}_2$ -Menge wurde zur Durchflussregulierung ein MFC (Air GFC17) der Firma Analyt verwendet, der synthetische Luft in einem Bereich von 0-100 ml/min dosieren konnte. Da  $\text{CO}_2$  einen anderen spezifischen Konversionsfaktor besitzt als Luft, muss dieser bei der Bestimmung der maximal möglichen Zugabemenge berücksichtigt werden. Für den verwendeten MFC ergab sich, entsprechend der nachfolgend gezeigten Berechnung, ein maximaler  $\text{CO}_2$ -Durchfluss von 74 ml/min.

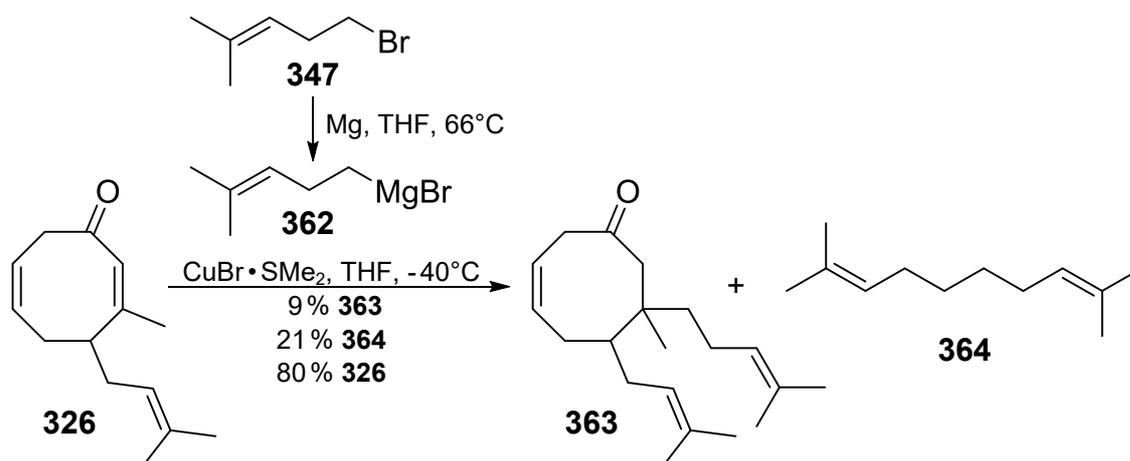
$$\text{angezeigter Wert} \times \frac{\text{Konversionsfaktor } \text{CO}_2}{\text{Konversionsfaktor Luft}} = \text{dosierte Menge}$$

$$100 \text{ ml/min} \times \frac{0,74}{1,0} = 74 \text{ ml/min}$$

Um den von Smith et al. verwendeten Fluss von 1 ml/s = 60 ml/min einzustellen, wurde der aktuelle Durchfluss mittels Blasenähler (100 ml) genau bestimmt.<sup>[292]</sup> Um  $\text{CO}_2$  mit einem Fluss von 61 ml/min zu dosieren, musste der Regler auf einen Wert von 70 ml/min eingestellt werden.

### a. Erste Michael-Additionen an Enon **326**

Zur Durchführung der in Abb. 8.19 gezeigten Synthese, wurde Homoprenylmagnesiumbromid **362**, analog der bereits zur Herstellung von Butenylmagnesiumbromid **250** verwendeten Methode (vgl. Kapitel 6.2.1), in THF synthetisiert und mit  $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$  zu einem higher-order Magnesiumcuprat umgesetzt.<sup>[225]</sup> Nach der Zugabe von Enon **326** konnte auch nach 3,5 Stunden nur sehr wenig Umsatz festgestellt werden, sodass auf die  $\text{CO}_2$ -Einleitung verzichtet und die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen wurde. Es wurde vermutet, dass es bei der Herstellung des Grignard-Reagenzes zur Grignard-Kupplung gekommen war, wodurch nur wenig Homoprenylmagnesiumbromid **362** für die Cupraterzeugung zur Verfügung stand. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurden neben 21 % Kupplungsprodukt **364**, lediglich 9 % **363** als 1:2-Mischung aus zwei Diastereomeren isoliert. Außerdem wurden 80 % nicht umgesetztes Edukt **326** zurück erhalten (vgl. Abb. 8.20).



**Abb. 8.20** erste Michael-Addition an **326**

Um heraus zu finden, ob es bei der Erzeugung der Grignard-Verbindung **362** zu einem Problem durch übermäßig auftretende Grignard-Kupplung kam, wurden einige Versuche gemacht, bei denen **362** mit frisch destilliertem Benzaldehyd (**289**) umgesetzt wurde.<sup>[331]</sup> Das für die Reaktion benötigte Homoprenylmagnesiumbromid (**362**) wurde dabei, entsprechend Jarvo et al., in Diethylether erzeugt.<sup>[332]</sup> Unabhängig von der Geschwindigkeit mit der Homoprenylbromid (**347**) zum vorgelegten Magnesium zugetropft wurde und ob die Grignard-Bildung bei Raumtemperatur oder unter Rückflussbedingungen durchgeführt wurde, wurden gleichbleibend 94 % des sekundären Alkohols **365**, bei lediglich um die 10 % **364** erhalten (vgl. Abb. 8.21).

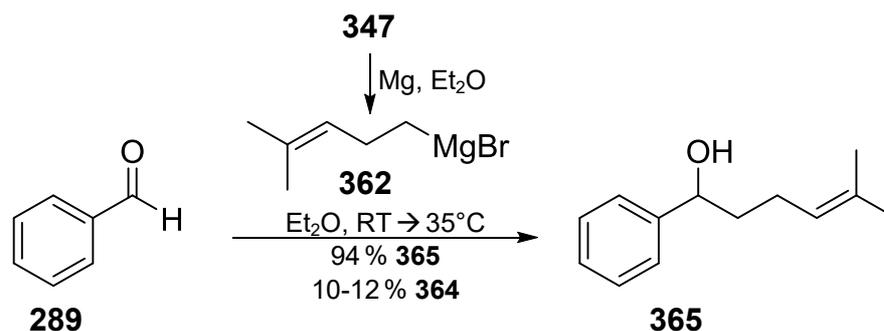


Abb. 8.21 Untersuchungen zur Grignard-Bildung

Da die Herstellung der Grignard-Verbindung **362** nun als Problem ausgeschlossen werden konnte, wurde die Michael-Addition erneut durchgeführt, wobei **362** als Lösung in Et<sub>2</sub>O zugegeben wurde. Trotz einer schrittweisen Erhöhung der Reaktionstemperatur von -40°C auf Raumtemperatur wurde bei der Reaktionskontrolle keine merkliche Addition an den Michael-Akzeptor **326** beobachtet. Die Reaktion wurde abgebrochen und das nicht umgesetzte Edukt erneut zurück gewonnen (vgl. Abb. 8.22).

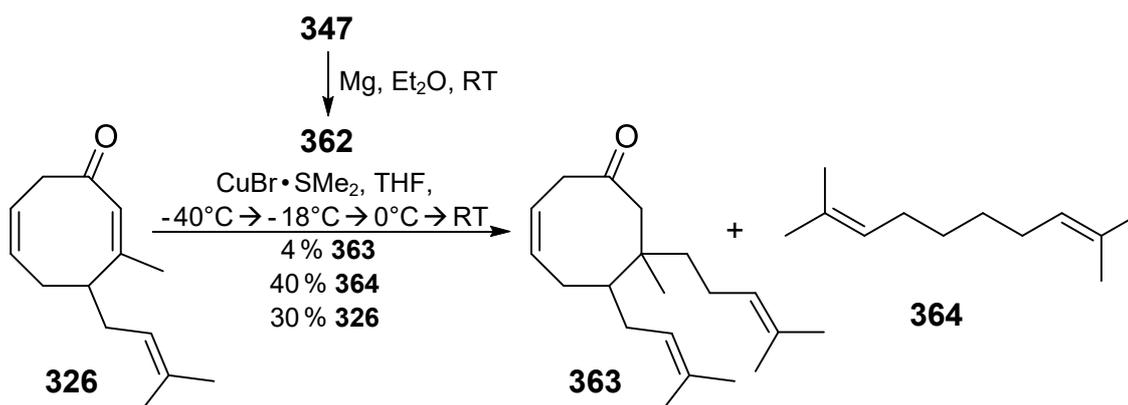


Abb. 8.22 erneute Michael-Addition nach Untersuchung der Bedingungen zur Grignard-Bildung

Aufgrund der intensiven Blaufärbung der Lösung nach Zugabe von Homoprenylmagnesiumbromid (**362**) zur CuBr-Suspension, wurde davon ausgegangen, dass die Cupratbildung problemlos funktionierte. Um auszuschließen, dass das Problem an der Art des Cuprates oder dem sterischen Anspruch des Homoprenylrestes lag, wurde versucht, Enon **326** mit Me<sub>2</sub>CuCNLi<sub>2</sub>, einem higher-order Cyanocuprat umzusetzen.<sup>[169], [184]</sup> Auch in diesem Fall lief die Michael-Addition nur in geringem Maße ab, sodass lediglich 6% **366** bei 38% rückgewonnenem Edukt **326** isoliert wurden. Stattdessen fand eine 1,2-Addition statt, wodurch der tertiäre Alkohol **367** entstand (vgl. Abb. 8.23).

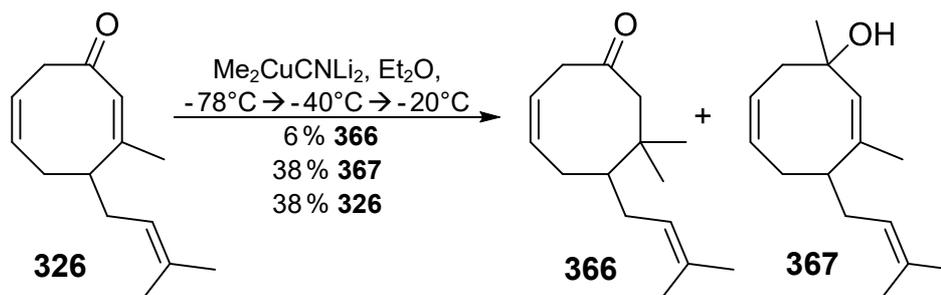


Abb. 8.23 Michael-Addition mit einem higher-order Cyanocuprat

### b. Aktivierung der Carbonylgruppe mit TMS-Cl

Nachdem keine der durchgeführten Michael-Additionen an das  $\beta$ -substituierte Enon **326** zu merklichen Umsätzen führte, wurde versucht die Reaktivität der Carbonylgruppe durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid als Lewis-Säure zu steigern. Der so entstehende Silylenolether **368** könnte z.B. durch Reaktion mit einem Li-Organyl wie MeLi oder einem Alkoholat wieder in das freie Enolat überführt und so weiter umgesetzt werden.<sup>[333], [334]</sup>

Die Reaktion wurde zunächst mit verschiedenen Kupfer(I)-Salzen und unterschiedlichen Zusätzen durchgeführt (vgl. Tabelle 36). Die zur Cupratbildung benötigte Grignard-Verbindung **362** wurde vor jeder Umsetzung als Lösung in Diethylether frisch hergestellt.<sup>[332]</sup> Dabei wurden, je nach Reaktions- und Reinigungsbedingungen, die in Abb. 8.24 gezeigten Substanzen isoliert.

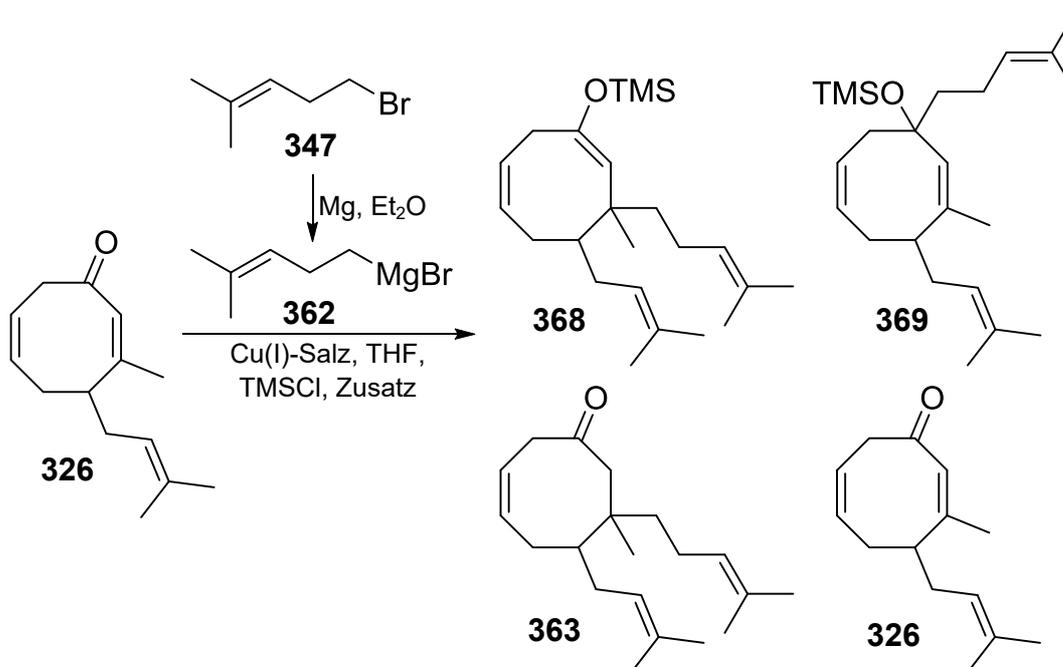


Abb. 8.24 bei der Michael-Addition an **326** isolierte Produkte

Zunächst wurde die zur Herstellung von Silylenolether **315** und **316** verwendete Methode getestet (Kapitel 6.3.4 d).<sup>[279]</sup> Dabei wurde lediglich eine katalytische Menge an CuI mit HMPA als Zusatz verwendet. Nachdem sich eine wässrige Extraktion für die zuvor hergestellten Silylenolether **315** und **316** als ungünstig erwies, wurde die Reaktion durch Zugabe von konz. NH<sub>3</sub> beendet und der entstehende Feststoff lediglich mit Lösemittel gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung über imprägniertes Kieselgel (SiO<sub>2</sub>, 5% NEt<sub>3</sub>), wurde statt dem erwarteten Silylenolether **368** das 1,2-Additionsprodukt **369** mit 77% Ausbeute, als einziges Reaktionsprodukt isoliert.

Wurde die Reaktion stattdessen, in leicht abgewandelter Form, analog der zweiten Michael-Addition zur Herstellung von **251** (Kapitel 6.2.1), mit CuBr•SMe<sub>2</sub> durchgeführt, entstanden lediglich 10% **369**.<sup>[225]</sup> Neben 31% Silylenolether **368** wurden außerdem noch 21% nicht umgesetztes Edukt **326**, sowie 28% Zersetzungsprodukt **363** erhalten. Trotz einer wässrigen Aufarbeitung mittels konz. NH<sub>3</sub>: ges. NH<sub>4</sub>Cl (1:1), konnte Keton **363** erst nach der Reinigung durch Flashchromatographie über imprägniertes Kieselgel (SiO<sub>2</sub>, 5% NEt<sub>3</sub>) nachgewiesen werden (DC).

**Tabelle 36** erste Michael-Additionen zum Aufbau von Silylenolether **368**

Reaktionsbedingungen						Ausbeute			
<b>362</b> eq.	<b>Cu(I)-Salz</b> eq.	<b>Zusatz</b> eq.	<b>TMSCI</b> eq.	<b>T</b> [°C]	<b>Säule</b>	<b>368</b> [%]	<b>369</b> [%]	<b>363</b> [%]	<b>326</b> [%]
2,9	CuI 0,3	HMPA 4,0	4,1	-25	SiO <sub>2</sub> / NEt <sub>3</sub>	-	77	-	-
2,3	CuBr•SMe <sub>2</sub> 1,1	HMPA 2,0	2,0	-40	SiO <sub>2</sub> / NEt <sub>3</sub>	31	10	28	21
2,3	CuI 2,0	LiCl 2,3	2,1	-78 → -40	SiO <sub>2</sub> / NEt <sub>3</sub>	41	11	29	13
2,5	CuI 2,0	LiCl 2,8	2,1	-50 → -35	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> III, neutr.	62	18	-	17

Dieser Befund wurde durch zwei, bis auf die abweichende Reaktionstemperatur zu Beginn der Umsetzung, annähernd identische Ansätze bestätigt. Die Reaktionen wurden jeweils analog Plietker et al. mit Kupferiodid als Cu(I)-Salz und LiCl als Zusatz durchgeführt.<sup>[3]</sup> Nach wässriger Aufarbeitung (konz. NH<sub>3</sub>: ges. NH<sub>4</sub>Cl, 1:1) wurde eine der beiden Reaktionsmischungen über, mit 5% NEt<sub>3</sub> imprägniertes Kieselgel gereinigt, während die Andere mit neutralem Aluminiumoxid (Aktivität III) chromatographiert wurde. Bei der Verwendung von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> als Packungsmaterial, wurde keinerlei Zersetzungsprodukt **363** isoliert. SiO<sub>2</sub> war somit ungeeignet um Silylenolether **368** zu reinigen.

Da die Reaktion noch immer keinen vollständigen Umsatz erbrachte und darüber hinaus noch 18% 1,2-Additionsprodukt **369** entstanden, wurden die Reaktionsbedingungen, ausgehend von der bisher besten Variante, noch weiter optimiert (vgl. Tabelle 37). Bei allen zur Optimierung durchgeführten Reaktionen, wurden identische Bedingungen für Aufarbeitung (konz. NH<sub>3</sub>:ges. NH<sub>4</sub>Cl, 1:1) und Reinigung (neutrales Aluminiumoxid, Aktivität III) verwendet. Da es sich bei dem verwendeten, hygroskopischen LiCl um eine ältere Charge handelte, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass bei den vorherigen Optimierungsversuchen zu wenig davon eingewogen wurde. Um diese Möglichkeit zukünftig ausschließen zu können, wurde es vor dem eigentlichen Trockenschritt (80°C, 0,1 Torr) bereits vorgetrocknet (80°C, ca. 10 Torr), um Wägefehler so zu minimieren.

**Tabelle 37** Optimierung der Reaktionsbedingungen

Reaktionsbedingungen						Ausbeute		
<b>362</b> eq.	<b>CuI</b> eq.	<b>LiCl</b> eq.	<b>TMSCl</b> eq.	<b>T</b> [°C]	<b>Bemerkung</b>	<b>P</b> <b>368</b>	<b>NP</b> <b>369</b>	<b>E</b> <b>326</b>
2,5	2,0	2,8	2,1	-50 → -35	%	62 %	18 %	17 %
3,5	3,0	3,4	3,1	-50	LiCl vorgetrocknet	69 %	23 %	- %
3,0	4,0	4,4	4,0	-50	LiCl vorgetrocknet	76 %	7 %	17 %
3,4	4,5	5,0	4,5	-50	LiCl vorgetrocknet	82 %	8 %	- %
3,5	4,6	4,8	4,6	-50	LiCl vorgetrocknet CuI gereinigt	71 %	19 %	- %
3,4	5,4	5,2	4,5	-50	LiCl vorgetrocknet CuI gereinigt	81 %	11 %	- %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; NP = Nebenprodukt; E = Edukt

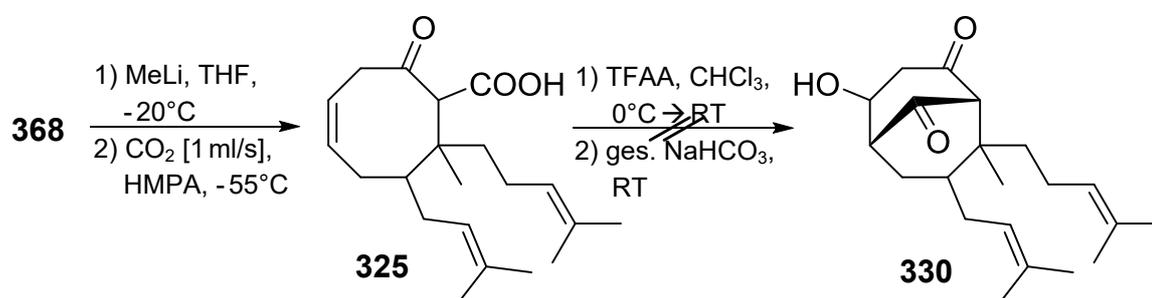
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für einen vollständigen Umsatz der Reaktion mindestens 3,4 Äquivalente Grignardreagenz **362** erforderlich waren. Die Verwendung von 1-2 Äquivalenten mehr an CuI, LiCl und TMSCl im Vergleich zur eingesetzten Menge an **362**, begünstigte die 1,4-Addition, wodurch weniger 1,2-Additionsprodukt **369** entstand. Wurde CuI vor der Umsetzung analog der von Richard J. K. Taylor beschriebenen Methode gereinigt, musste etwa ein Äquivalent mehr eingesetzt werden, um vergleichbare Ausbeuten wie bei der Verwendung von nicht gereinigtem CuI zu erhalten.<sup>[335]</sup>

Insgesamt wurde mit 82% 1,4-Produkt **368** und gerade einmal 8% 1,2-Produkt **369**, das beste Ergebnis bei der Umsetzung von Enon **326** mit 3,4 eq. Grignardreagenz **362**, 5 eq. LiCl und jeweils 4,5 eq. nicht gereinigtem CuI und TMSCl bei -50°C erhalten.

Bei allen durchgeführten Reaktionen entstand Silylenolether **368** mit 88-92 %-de, während das 1,2-Additionsprodukt **369** als einzelnes Diastereomer anfiel.

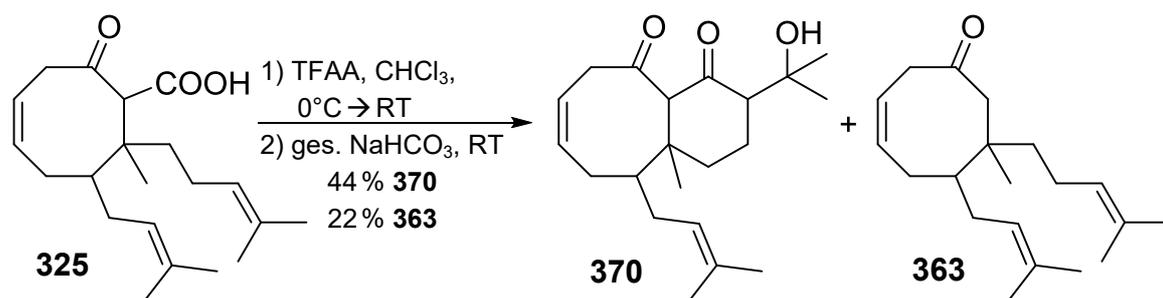
### 8.8 versuchte Synthese von Bicyclus 330

Parallel zu den durchgeführten Optimierungen bezüglich der Herstellung von Silylenolether **368**, wurde versucht eine geringe Menge an bereits synthetisiertem **368** weiter umzusetzen. Dazu wurde Silylenolether **368**, analog Baran et al., mit MeLi zum Enolat gespalten und dieses durch Reaktion mit gasförmigem CO<sub>2</sub> in  $\beta$ -Ketosäure **325** überführt. <sup>[292],[333]</sup> Diese wurde nur kurz wässrig aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt direkt mit TFAA versetzt (vgl. Abb. 8.25).<sup>[161]</sup>



**Abb. 8.25** versuchte Synthese von Hydroxyketon **330**

Entgegen der Erwartungen lief die durch TFAA-Zugabe induzierte Cyclisierung nicht transannular ab, sodass keinerlei Hydroxyketon **330** gebildet wurde. Stattdessen erfolgte der Angriff am intermediär gebildeten, gemischten Anhydrid durch die Doppelbindung der Homoprenyl-Seitenkette, wodurch **370**, mit einer Ausbeute von 44 %, als Hauptprodukt der Reaktion entstand. Darüber hinaus wurden noch 22 % von Keton **363** isoliert (vgl. Abb. 8.26).



**Abb. 8.26** bei der Reaktion von Säure **325** mit TFAA isolierte Produkte

Der unerwartete Angriff durch die Seitenkette ist möglicherweise auf die, durch die Carbonylgruppe verursachte, geringere Flexibilität des Cyclooctenonrings zurück zu führen. Für genauere Untersuchungen dieser Theorie reichte die geringe Menge an vorhandenem Silylenolether **368** jedoch nicht aus.

## 8.9 Modelluntersuchungen an Silylenolether 316

Da der für die weitere Umsetzung benötigte Silylenolether **368** zwischenzeitlich nicht in ausreichender Menge vorhanden war, wurde für Untersuchungen zur Freisetzung des Enolats und dessen weiterer Umsetzung auf den, noch von vorherigen Reaktionen vorhandenen, Silylenolether **316** (vgl. Kapitel 6.3.4 d) zurückgegriffen. Da die Struktur von **316** der von **368** stark ähnelt, sollten die so erhaltenen Ergebnisse gut auf die Umsetzung von **368** übertragbar sein.

### a. Herstellung von Silylenolether 316

Wie bereits in Abschnitt 6.3.4 d beschrieben, konnte Silylenolether **316**, analog Sun et al., mit annähernd quantitativer Ausbeute und 88 %-de, ausgehend von Enon **277** hergestellt werden (vgl. Abb. 8.27).<sup>[279]</sup>

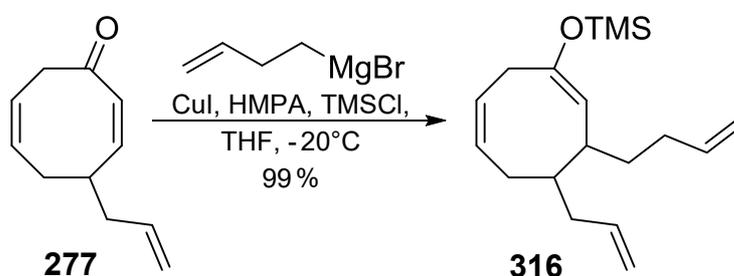


Abb. 8.27 Synthese von Silylenolether **316**

### b. Spaltung und in situ Cyclisierung

Um die CO<sub>2</sub>-Addition genauer untersuchen zu können, musste zunächst das für die Reaktion benötigte Enolat durch Umsetzung von **316** mit Methyllithium, wieder freigesetzt werden. Um die Zersetzung der, durch die anschließende CO<sub>2</sub>-Einleitung entstehenden, möglicherweise instabilen β-Ketosäure **372** zu vermeiden, sollte diese durch Zugabe von TFAA, in situ in Bicyclus **371** umgewandelt werden (vgl. Abb. 8.28).

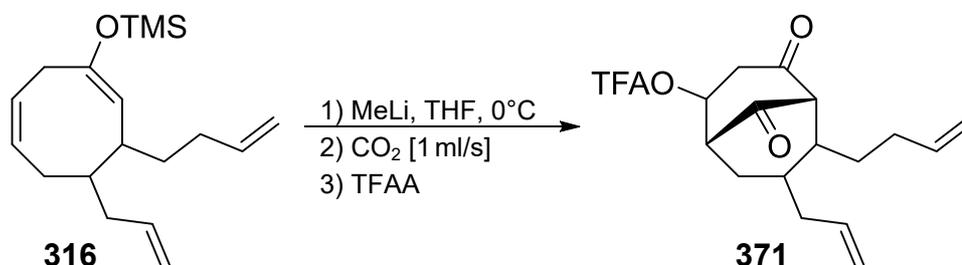


Abb. 8.28 geplante Reaktion zur weiteren Untersuchung der CO<sub>2</sub>-Addition mit anschließender, transannularer Acylierung

Bei allen durchgeführten Reaktion, wurde Silylenolether **316**, analog Baran et al, mit MeLi bei 0°C umgesetzt, um das für den Aufbau der  $\beta$ -Ketosäure **372** benötigte Enolat so wieder freizusetzen.<sup>[333]</sup> Diese Spaltung, die unter Entstehung von Tetramethylsilan als stabiler Siliziumverbindung abläuft, konnte problemlos per Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Bei den darauf folgenden beiden Reaktionsschritten wurde, neben der Reaktionstemperatur auch die verwendete Menge an CO<sub>2</sub> bzw. TFAA variiert (vgl. Tabelle 38). Gasförmiges CO<sub>2</sub> wurde dabei mit Hilfe einer, durch ein Septum gestochenen Kanüle und unter heftigem rühren durch die Reaktionsmischung geleitet, um so einen möglichst effektiven Kontakt zwischen Gas und Flüssigkeit zu ermöglichen.

**Tabelle 38** Cyclisierungsversuche ausgehend von **316**

Reaktionsbedingungen								Ausbeute	
Spaltung		CO <sub>2</sub> -Addition				Cyclisierung		ZP 373	P
MeLi eq.	T [°C]	CO <sub>2</sub>	T [°C]	t [h]	HMPA eq.	TFAA eq.	T [°C]		
1,2	0		1 ml/s*	0 → RT	2	%	1,8	RT	62 %
1,1	0	1 ml/s	0	1	%	1,8	0 → RT	32 %	- %
1,2	0	1 ml/s	-70 → -45	3	2,0	1,6	-45 → -20	19 %	36 % <b>372</b>
1,2	0	1 ml/s	-78 → -25	2	2,0	1,5	-25 → RT	5 %	22 % <b>378</b>
1,2	0	ausge- frozen	-78	2	%	3,3	-78 → RT	40 %	25 % <b>372</b>

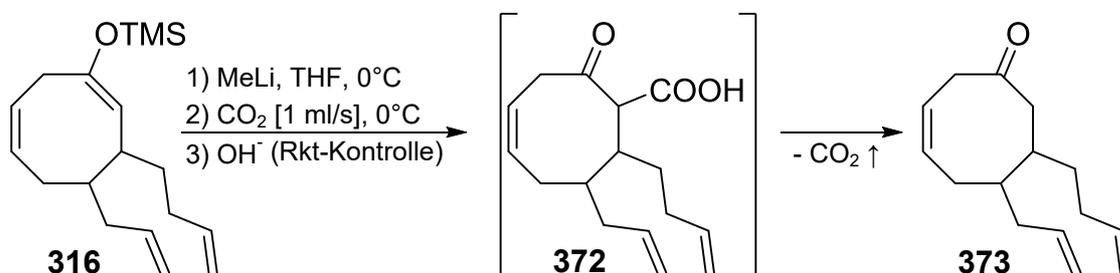
Abkürzungserklärung: P = Produkt; ZP = Zersetzungsprodukt

\* kurzer Luftkontakt und Einleitung von nicht vorgetrocknetem CO<sub>2</sub>

Bei der ersten Umsetzung kam es, beim Versuch das verwendete Septum zu durchstechen, zu einem kurzen Kontakt der Enolatlösung mit Luft. Dadurch wurde vermutlich auch Wasser in die kalte Reaktionsmischung ein kondensiert, wodurch die vergleichbar große Menge von 62% isoliertem Keton **373** erklärt werden kann. Möglicherweise wurde auch beim durchleiten von Kohlendioxid noch weiteres Wasser eingetragen, da dieses nicht vorgetrocknet wurde. Um die Menge an, im CO<sub>2</sub>-Gas enthaltenem Wasser zu minimieren, wurde dieses bei allen folgenden Ansätzen durch eine, mit aktiviertem Molsieb gefüllte Umkehrfritte geleitet.

Beim Versuch den identischen Ansatz mit vorgetrocknetem CO<sub>2</sub> und ohne Luftkontakt zu wiederholen, schien das intermediär gebildete Enolat nie vollständig abzureagieren. Da bei der Hydrolyse der genommenen Proben eine

Gasentwicklung zu beobachten war, könnte der Nachweis von **373** per DC, auch durch den Zerfall der, als Zwischenprodukt gebildeten  $\beta$ -Ketosäure **372** hervorgerufen worden sein (vgl. Abb. 8.29). Die Zugabe von TFAA lieferte jedoch keine Hinweise auf ein möglicherweise entstandenes Cyclisierungsprodukt **371**. Es wurden lediglich 32 % Keton **373** isoliert.



**Abb. 8.29** mögliche Erklärung für den DC-Befund bei der Reaktionskontrolle

Beim Versuch die Reaktivität des Enolates durch Zugabe von zwei Äquivalenten HMPA zu steigern, konnte erstmals ein vollständiges Verschwinden, des per DC detektierbaren Ketons **373**, durch die Einleitung von CO<sub>2</sub> beobachtet werden. Nach TFAA-Zugabe wurden dabei, in Abhängigkeit der Cyclisierungstemperatur und der Konzentration der Reaktionsmischung, unterschiedliche Produkte isoliert.

Wurde die Cyclisierung bei  $T < -20^\circ\text{C}$  und in größerer Verdünnung ( $c = 0,1\text{ M}$ ) durchgeführt, um so eine thermische Zersetzung der entstandenen Säure **372** zu vermeiden, konnte keine Reaktion beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden neben 19 % erneut entstandenem Keton **373** und trotz wässrig, basischer Aufarbeitung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, auch 36 % einer in CDCl<sub>3</sub> instabilen Substanz erhalten. Das bei der Dünnschichtchromatographie der isolierten Substanz beobachtete, charakteristische Laufverhalten in Abhängigkeit vom verwendeten Laufmittel (große Spots bei LM ohne HOAc; diskrete Spots bei LM mit 1% HOAc), deutete darauf hin, dass es sich um  $\beta$ -Ketosäure **372** handelte. Eine genaue Charakterisierung per NMR war jedoch nicht möglich, da sich die isolierte Verbindung im Laufe der Messungen zu Keton **373** zersetzte (vgl. Abb. 8.30 und Abb. 8.31). Während charakteristische Signale von **373** im <sup>1</sup>H-Spektrum zwar deutlich zu erkennen waren, überwog hier jedoch noch der Anteil der enthaltenen Säure **372**. Erkennbar war dies an den Integrationen der in Abb. 8.30 rot markierten Ketonsignale, die bei 0,28 bzw. 0,29 statt dem eigentlichen Wert von 1,0 lagen. Im Vergleich dazu wurde das blau markierte Säuresignal der COOH-Gruppe mit 0,63 integriert (vgl. Abb. 8.30).

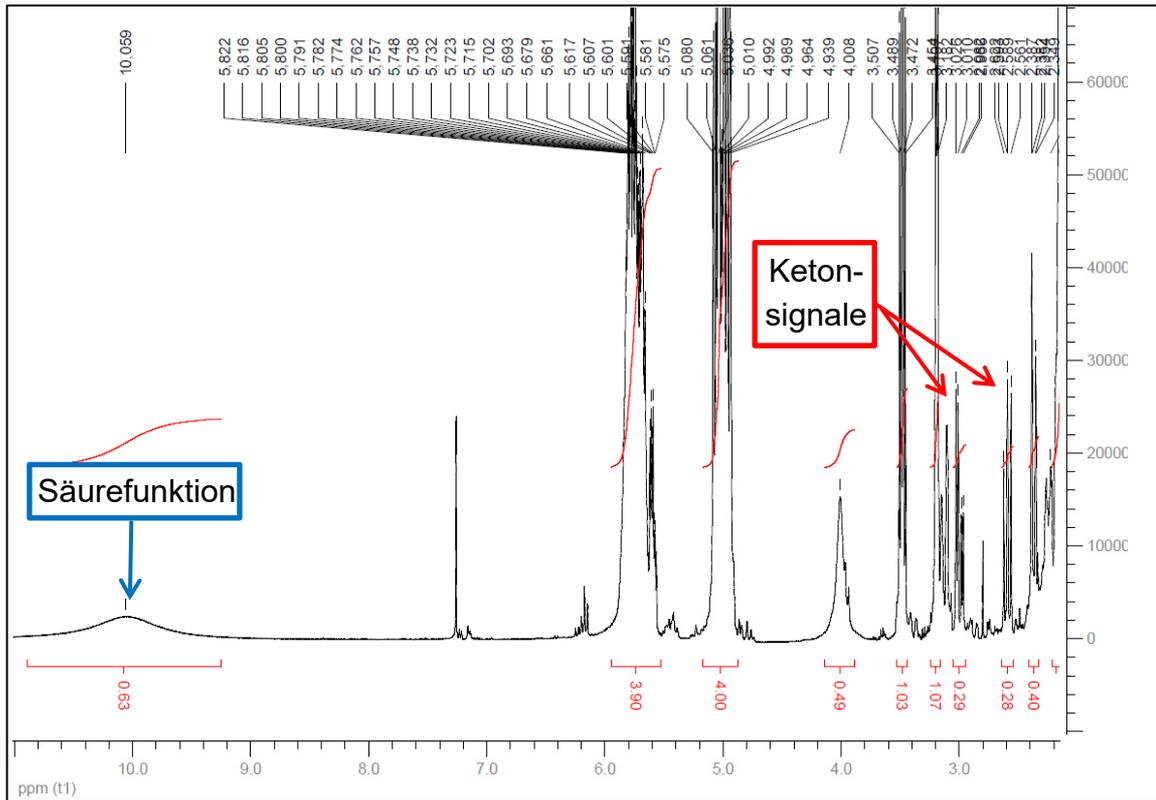


Abb. 8.30  $^1\text{H}$ -NMR der vermeintlichen  $\beta$ -Ketosäure 372

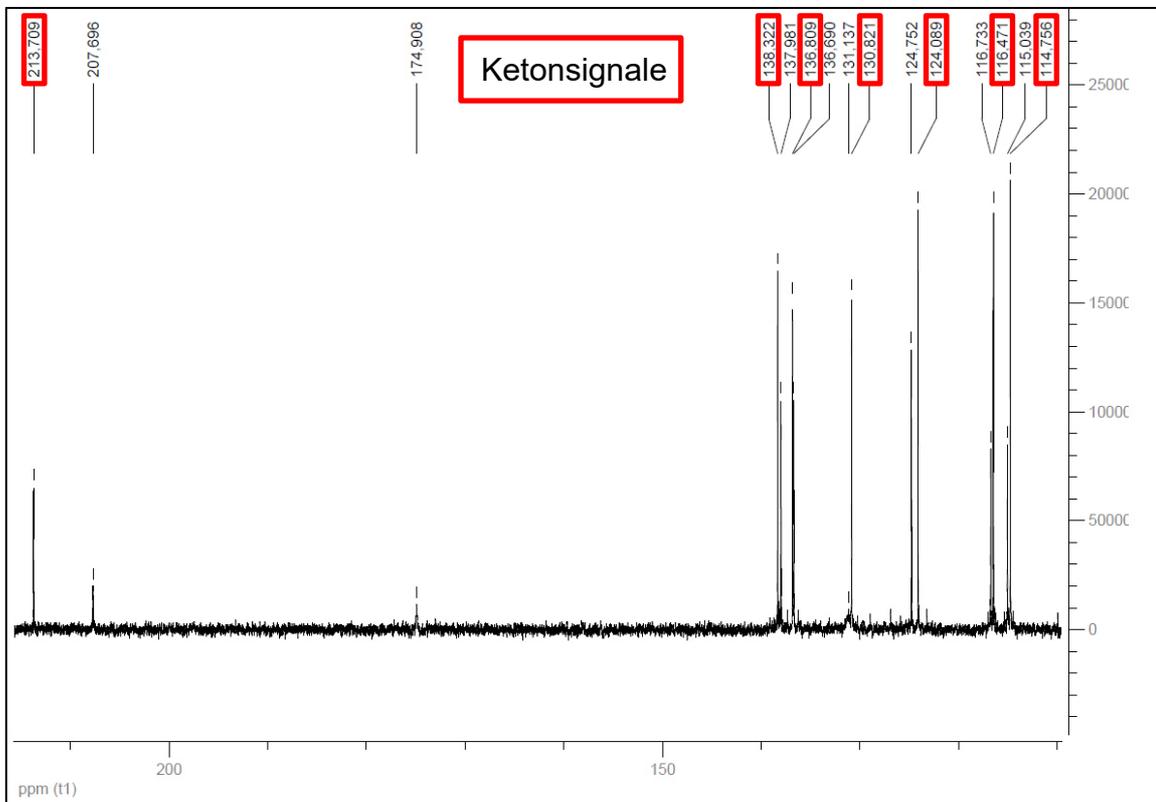
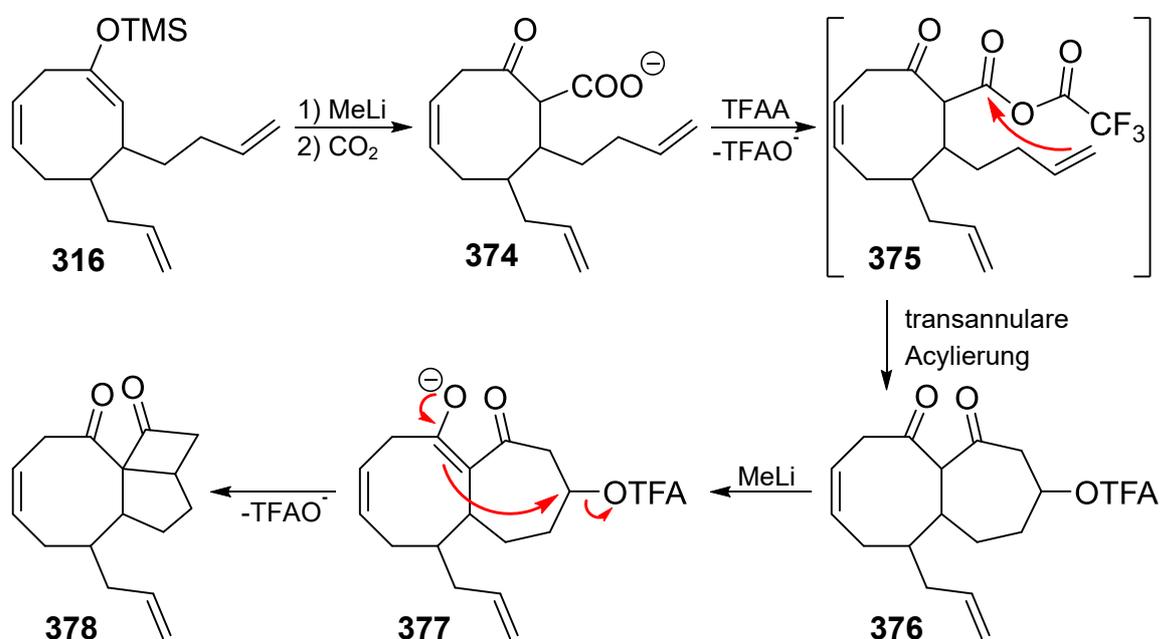


Abb. 8.31  $^{13}\text{C}$ -NMR der vermeintlichen  $\beta$ -Ketosäure 372

Bei der Betrachtung des wenig später aufgenommenen  $^{13}\text{C}$ -NMRs fiel auf, dass sich die Zusammensetzung der Substanzmischung geändert hatte. Im dargestellten Ausschnitt des Spektrums, konnten die größeren, rot markierten Signale eindeutig Keton **373** zugeordnet werden (vgl. Abb. 8.31). Eine nach Aufnahme aller NMR-Spektren angefertigte DC zeigte, dass sich die ursprünglich isolierte Substanz mittlerweile komplett zu Keton **373** zersetzt hatte.

Wurde weniger Lösemittel für die Reaktion verwendet ( $c=0,5\text{M}$ ) und wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe von TFAA bis auf Raumtemperatur erwärmt, konnten neben 5% **373** noch 22% einer weiteren Substanz isoliert und per NMR charakterisiert werden. Bei der entstandenen Substanz handelte es sich um das tricyclische Diketon **378**. Ein möglicher Bildungsmechanismus ist in Abb. 8.32 dargestellt, wobei die Entstehung von **378** den Beweis dafür gibt, dass die  $\text{CO}_2$ -Addition in der durchgeführten Art und Weise funktioniert haben musste.



**Abb. 8.32** postulierter Bildungsmechanismus für Diketon **378**

Als zentraler Reaktionsschritt bei der Bildung von **378** muss ein Angriff am intermediär gebildeten, gemischten Anhydrid **375** stattgefunden haben. Wie zuvor schon bei der Cyclisierung von Säure **325** (vgl. Kapitel 8.8) beobachtet, erfolgte der Angriff hierbei jedoch nicht durch das im Ring befindliche Alken, sondern durch die endständige Doppelbindung der Butenylseitenkette. Scheinbar begünstigte die Konformation des gemischten Anhydrids **375** erneut diese Cyclisierung gegenüber der transannularen Variante. Nach Deprotonierung des so entstandenen 1,3-Diketons **376** konnte Trifluoracetat als Abgangsgruppe abgespalten und das isolierte Diketon **378** gebildet werden.

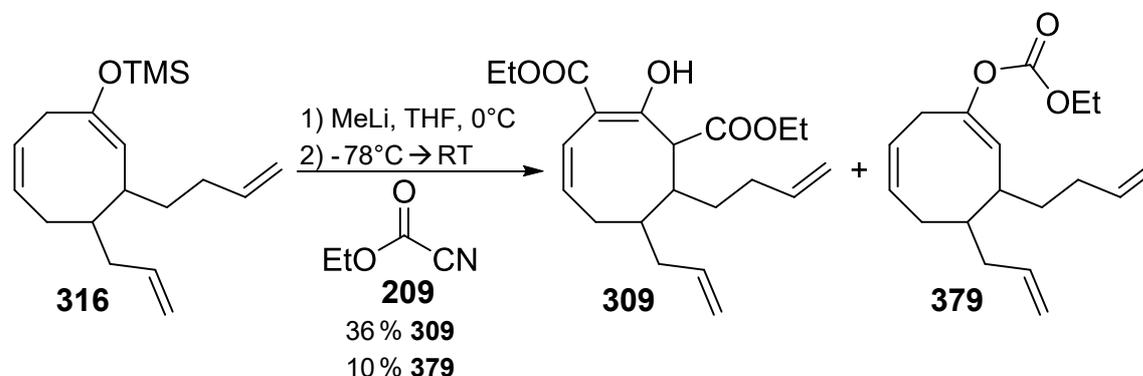
Der Angriff durch die Seitenkette und möglicherweise auch die Entstehung von **375**, musste nicht nur durch die höhere Temperatur, sondern darüber hinaus auch durch die Anwesenheit von HMPA in der Reaktionsmischung begünstigt worden sein. Wurde das zur Addition benötigte CO<sub>2</sub>, analog Hogeveen et al., in einem separaten Kolben ausgefroren und die auf -78°C vorgekühlte Enolatlösung mittels Transferkanüle zugegeben, konnte trotz der Durchführung der TFAA-Cyclisierung bei Raumtemperatur, weder Bicyclus **371** noch Tricyclus **378** isoliert werden.<sup>[328]</sup> Stattdessen wurden 40% Keton **373** und 25% β-Ketosäure **372** erhalten. Da β-Ketosäure **372** in CDCl<sub>3</sub> nicht stabil war, wurde versucht **372** in Aceton-D6 zu charakterisieren, um eine Zersetzung zu vermeiden bzw. möglichst lange heraus zu zögern. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Abspaltung von CO<sub>2</sub> in diesem NMR-Lösemittel sogar noch schneller erfolgte als im zuvor verwendeten CDCl<sub>3</sub>. Die Integration der Säurefunktion im <sup>1</sup>H-Spektrum erreichte lediglich einen Wert von 0,39. Im <sup>13</sup>C-Spektrum waren die Signale von Carbonylgruppe und Säurefunktion bereits nicht mehr nachweisbar.

Wie sich bei genaueren Untersuchungen der erforderlichen Cyclisierungsbedingungen für die Umsetzung von Säure **169** mit TFAA herausstellte (vgl. Kapitel 8.10), war die Verwendung chlorierter Lösemittel für eine erfolgreich ablaufende Cyclisierung eminent wichtig. Da die Spaltung von Silylenolether **316** in DCM nicht möglich war, wurde versucht das Lösemittel nach erfolgter CO<sub>2</sub>-Addition von THF auf DCM zu ändern, ohne die Reaktion dafür wässrig aufzuarbeiten. Hierfür wurden die, für die erfolgreiche Bildung von β-Ketosäure **372**, gefundenen Reaktionsbedingungen (2 eq. HMPA, 1 ml/s CO<sub>2</sub>, T = -78 → -65°C) angewendet. Nachdem per DC keinerlei Keton **373** mehr nachweisbar war, wurde das im ersten Teil der Umsetzung verwendete THF durch viermaliges evakuieren und anschließendes Zugabe einer DCM/TFAA-Mischung bei -65°C entfernt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, um eine Cyclisierung zu ermöglichen. Nach basischer Extraktion wurde das so erhaltene Rohprodukt über Nacht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gerührt, um den möglicherweise entstandenen TFA-Ester zu spalten. Das aufgenommene NMR zeigte jedoch keine Hinweise auf ein mögliches Cyclisierungsprodukt. Es waren ausschließlich die bereits bekannten Ketonsignale zu erkennen.

Um auszuschließen, dass eventuell noch vorhandenes THF für die nicht ablaufende Cyclisierung verantwortlich war, wurde die basische, wässrige Phase vorsichtig angesäuert und die so frei gesetzte β-Ketosäure **372** ebenfalls in einer Cyclisierung umgesetzt. Hierfür wurden die im Rahmen der Synthese von Modellverbindung **180** optimierten Reaktionsbedingungen verwendet (vgl. Kapitel 6.1.11).<sup>[161]</sup> Das nach basischer Hydrolyse des möglicherweise entstandenen TFA-Esters **371** aufgenommene NMR-Spektrum zeigte erneut keine Hinweise auf eine erfolgreiche Cyclisierung.

### c. Spaltung und Addition von Ethylcyanoformiat

Neben der Verwendung von  $\text{CO}_2$  als Elektrophil, wurde ebenfalls versucht Ethylcyanoformiat **209** an das freigesetzte Enolat zu addieren. Die Umsetzung wurde analog Ghosh et al. mit drei Äquivalenten **209** und ohne zusätzliches HMPA durchgeführt (vgl. Abb. 8.33).<sup>[336]</sup>

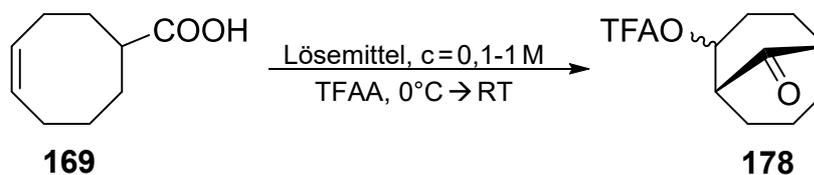


**Abb. 8.33** Umsetzung des freigesetzten Enolates mit Ethylcyanoformiat **209** als Elektrophil

Statt des erwarteten  $\beta$ -Ketoesters wurden bei der Reaktion 36 % Diester **309** als Mischung von zwei Diastereomeren (Verhältnis 1:1,4), sowie 10% des O-Acylierungsproduktes **379** erhalten.

## 8.10 Untersuchung der Cyclisierungsbedingungen

Nachdem sich die Cyclisierung von  $\beta$ -Ketosäure **372** zu **371** als problematisch herausstellte, wurde die Acylierungsreaktion anhand der unsubstituierten Säure **169** genauer untersucht. Hierzu wurde das für die Cyclisierung verwendete Lösemittel, sowie die Konzentration der Reaktionsmischung variiert (vgl. Abb. 8.34).



**Abb. 8.34** Untersuchung der Cyclisierungsbedingungen anhand von Säure **169**

### a. Lösemittelabhängigkeit der Cyclisierung

Zunächst wurden Cyclisierungen in unterschiedlichen Lösemitteln mit identischer Konzentration durchgeführt und auf ihren Umsatz hin untersucht. Neben Dichlormethan als Vertreter chlorierter Lösemittel wurde auch die Praktikabilität einiger Ether getestet. Wie anhand von Tabelle 39 erkennbar ist, lief die Reaktion in Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten mit einer sehr guten Ausbeute ab. In

allen anderen Lösemitteln wurde keinerlei Umsatz beobachtet, sodass das eingesetzte Edukt **169** selbst bei Verwendung der doppelten Menge an TFAA und deutlich längeren Reaktionszeiten, in allen Fällen wieder annähernd quantitativ zurück isoliert wurde.

**Tabelle 39** erstes Lösemittelscreening für die Cyclisierung von **169**

Reaktionsbedingungen				Ausbeute	
Lösemittel	c	TFAA	t	P	E
	[mmol/ml]	eq.	[h]	<b>178</b>	<b>169</b>
DCM	0,5	1,3	0,5	81 %	- %
THF	0,5	2,7	24	- %	100 %
Et <sub>2</sub> O	0,5	2,7	24	- %	94 %
1,2-DME	0,5	2,7	24	- %	100 %
MTBE	0,5	2,7	48	- %	85 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; E = Edukt

#### b. Konzentrationsabhängigkeit der Cyclisierung

Nachdem sich zeigte, dass die Cyclisierung lediglich in chlorierten Lösemitteln ablief wurde untersucht, in wie weit die Verdünnung der Reaktionsmischung den Umsatz beeinflusste (vgl. Tabelle 40).

**Tabelle 40** Einfluss der Konzentration auf die Cyclisierung von **169**

Reaktionsbedingungen				Ausbeute	
Lösemittel	c	TFAA	t	P	E
	[mmol/ml]	eq.	[h]	<b>178</b>	<b>169</b>
CDCl <sub>3</sub>	1	1,3	0,5	78 %	- %
DCM	0,5	1,3	0,5	81 %	- %
DCM	0,1	1,3	4	96 %	- %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; E = Edukt

Wie erwartet verlängerte sich die benötigte Reaktionszeit bei stärkerer Verdünnung, allerdings zu Gunsten der Ausbeute. Während zwischen einer 1 molaren und einer 0,5 molaren Reaktionsmischung keine großen Unterschiede

bezüglich Reaktionsdauer und Ausbeute auftraten, wies die Umsetzung in einer 0,1 molaren Lösung deutliche Abweichungen auf. Die bis zum vollständigen Abreagieren von Säure **169** benötigte Zeit verachtfachte sich, bei gleichzeitigem Anstieg der Ausbeute um 15%. Die Durchführung der Reaktion in verdünnter Lösung wirkte sich somit förderlich aus.

### c. Cyclisierung in Mischungen aus Lösemitteln

Nachdem sich zeigte, dass die Cyclisierung von Säure **169** in Ethern nicht ablief, wurde getestet, ob die Umsetzung in Mischungen aus etherischem und chloriertem Lösemittel ablief. Dies würde es ermöglichen, den Aufbau von  $\beta$ -Ketosäure **325**, ausgehend von Silylenolether **368**, weiterhin wie geplant durchführen zu können und die nachfolgende Cyclisierung zu **361**, durch Zugabe von DCM ohne wässrige Aufarbeitung anzuschließen.

Da sich bei den Untersuchungen zur Konzentrationsabhängigkeit zeigte, dass die Reaktion in einer 0,5 molaren Lösung zügig ablief, wurde diese Konzentration bei den meisten Ansätzen verwendet, um so schnell beurteilen zu können, ob die Reaktion überhaupt stattfand. Lediglich bei den beiden Reaktionen, die mit einem 10-fachen Überschuss von DCM durchgeführt wurden, wurde die Reaktionsmischung stärker verdünnt.

**Tabelle 41** Untersuchung von Lösemittelmischungen bei der Cyclisierung von **169**

Reaktionsbedingungen					Ausbeute	
Lösemittelmischung	c	TFAA	t	P	E	
				178	169	
Verhältnis	[mmol/ml]	eq.	[h]			
THF : DCM	1 : 1	0,5	2,7	72	- %	71 %
THF : DCM	1 : 2	0,5	2,7	72	- %	60 %
THF : DCM	1 : 3	0,5	2,7	72	- %	71 %
THF : DCM	1 : 10	0,1	2,7	48	- %	90 %
THF : DCM	2 : 1	0,5	2,7	72	- %	80 %
MTBE : DCM	1 : 10	0,1	2,7	48	- %	91 %
THF $\rightarrow$ DCM	Wechsel	0,1 $\rightarrow$ 0,5	3,0	3,5	- %	43 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt; E = Edukt

Wie anhand von Tabelle 41 ersichtlich, entstand auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur, bei keiner der getesteten Mischungen Cyclisierungsprodukt **178**.

Zuletzt wurde noch versucht, ob es ein Lösemittelwechsel ermöglichen würde, die Cyclisierung ablaufen zu lassen. Da bei der Reaktion ausgehend von Silylenolether **368**, das Carboxylat umgesetzt werden müsste, wurden dazu vergleichbare Voraussetzungen geschaffen. Um dies zu gewährleisten, wurde Säure **169** zunächst in THF gelöst und mit einem Äquivalent MeLi deprotoniert. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und durch eine DCM/TFAA-Mischung ersetzt. Dieser Vorgang wurde ein weiteres Mal wiederholt, um möglichst alles an THF restlos zu entfernen. Auch bei dieser Vorgehensweise konnte keinerlei Produktbildung beobachtet werden, was darauf schließen ließ, dass selbst Spuren von nicht chlorierten Lösemitteln einen negativen Einfluss auf die Cyclisierung von **169** hatten.

#### d. Cyclisierung von Säure **247** in THF

Zusätzlich zu den Untersuchungen bezüglich der Cyclisierung der unsubstituierten Säure **169** wurden noch zwei Versuche unternommen, die bereits teilweise substituierte  $\beta$ -Methoxysäure **247** in THF mit TFAA umzusetzen. Diese sollte durch das substituierte  $sp^3$ -Zentrum in  $\alpha$ -Position zur Säuregruppe eine andere Konformation aufweisen als Säure **169**, was möglicherweise ein anderes Reaktionsverhalten verursachen könnte. Insbesondere der durch das benachbarte, quartäre Zentrum auftretende Thorpe-Ingold-Effekt könnte die Cyclisierung positiv beeinflussen.<sup>[164], [165]</sup>

In der Tat konnte bei beiden getesteten Reaktionen, die sich jeweils in der Konzentration und der Menge an verwendetem TFAA unterschieden, eine Umsetzung des eingesetzten Eduktes **247** festgestellt werden. Die erhaltenen Rohprodukte wurden basisch hydrolysiert um möglicherweise entstandenen TFA-Ester zu spalten. Bei der anschließenden Flashchromatographie wurde bei beiden Ansätzen Bicyclus **380** als einziges entstandenes Reaktionsprodukt isoliert und per NMR charakterisiert (vgl. Abb. 8.35 und Tabelle 42).

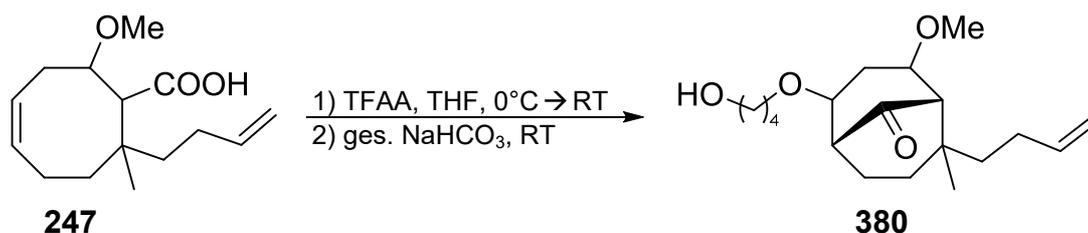


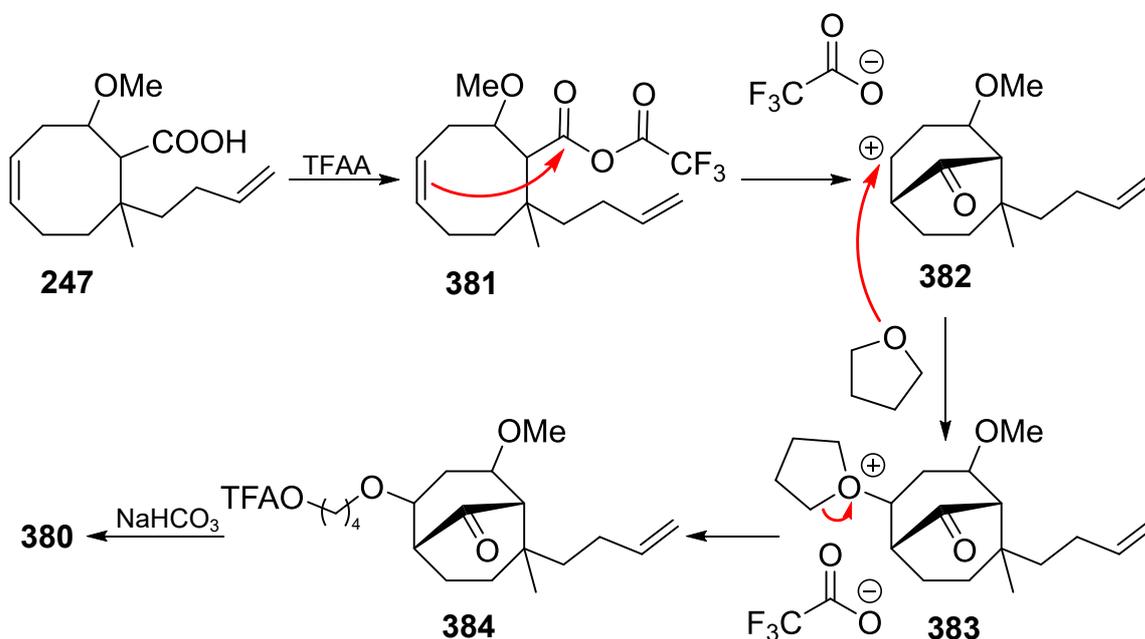
Abb. 8.35 Cyclisierung von **247** in THF

**Tabelle 42** Versuche zur Cyclisierung von  $\beta$ -Methoxysäure **247** in THF

Reaktionsbedingungen					Ausbeute
c	TFAA	T	t	Spaltung	P
[mmol/ml]	eq.	[°C]	[h]		380
1	1,5	0 $\rightarrow$ RT	2,5	ges. NaHCO <sub>3</sub>	38 %
0,1	3,0	0 $\rightarrow$ RT	5,5	ges. NaHCO <sub>3</sub>	14 %

Abkürzungserklärung: P = Produkt

Es konnte gezeigt werden, dass  $\beta$ -Methoxysäure **247** in THF eine transannulare Acylierung durchläuft, allerdings reagierte das während der Reaktion gebildete Carbokation **382** nicht wie sonst mit frei werdendem Trifluoracetat zum erwarteten TFA-Ester **246** ab. Stattdessen wurde das entstehende Intermediat **382** durch das verwendete Lösemittel stabilisiert, wodurch es zur Ausbildung einer Etherseitenkette kam. Der durch Reaktion des dabei intermediär auftretenden, primären Carbokations mit, in der Reaktionsmischung vorhandenem Trifluoracetat entstandene TFA-Ester **384**, wurde bei der anschließenden Hydrolyse zu Trifluoressigsäure und Alkohol **380** verseift (vgl. Abb. 8.36).

**Abb. 8.36** mechanistische Erklärung für die Entstehung von **380**

## 8.11 Zwischenfazit - Cyclisierungen

### a. Übersicht über bisherige Ergebnisse

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es sich bei der verwendeten Cyclisierungsmethode um eine stark lösemittel- und substratabhängige Reaktion handelt.

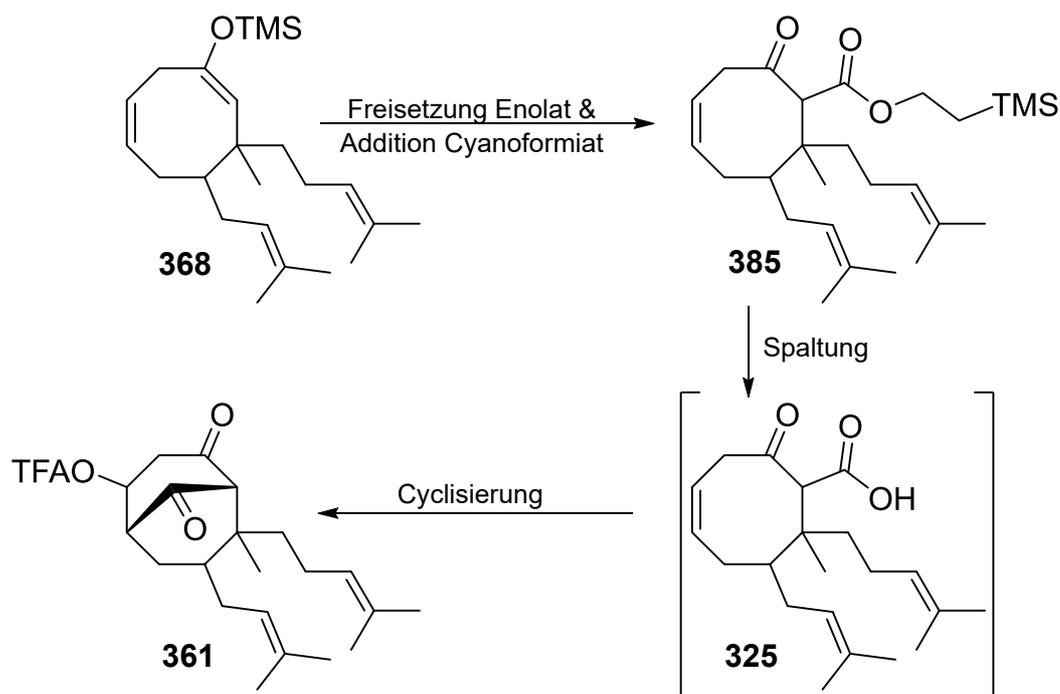
In chlorierten Lösemitteln wie DCM lief die Cyclisierung, unabhängig vom eingesetzten Edukt, problemlos innerhalb kurzer Zeit zum entsprechenden, transannularen Cyclisierungsprodukt ab. In etherischen Lösemitteln, wie THF variierte das Reaktionsergebnis in Abhängigkeit des verwendeten Eduktes. Während bei der Umsetzung der komplett unsubstituierten Säure **169** in THF keine Reaktion beobachtet werden konnte (vgl. Kapitel 8.10 a-c), cyclisierte  $\beta$ -Methoxysäure **247** in diesem Lösemittel innerhalb weniger Stunden transannular zu TFA-Ester **384** (vgl. Kapitel 8.10 d). Hierbei kam es jedoch zu einer Beteiligung des verwendeten Lösemittels an der Reaktion. Befand sich statt dem substituierten  $sp^3$ -Zentrum, mit einer Carbonylgruppe, ein weniger flexibles  $sp^2$ -Zentrum in  $\beta$ -Position zur Säurefunktion, erfolgte die Acylierung, wenn überhaupt, nur durch Reaktion mit der ungesättigten Butenyl- bzw. Homoprenyl-Seitenkette. Dadurch kam es zur Bildung der beiden Diketone **370** (vgl. Kapitel 8.8) bzw. **378** (vgl. Kapitel 8.9 b).

Diese stark voneinander abweichenden Cyclisierungsergebnisse hängen offenbar mit der Konformation der verwendeten Edukte zusammen. Einen bedeutenden Faktor für die Cyclisierung in THF scheinen dabei die Substituenten in  $\beta$ -Position zur Säure darzustellen. Ein  $sp^2$ -konfiguriertes, quartäres C-Atom scheint die Konformation des Cycloocten-Gerüsts negativ zu beeinflussen, sodass eine transannulare Reaktion durch die im Ring befindliche Doppelbindung verhindert wird. Ein substituiertes  $sp^3$ -Zentrum in  $\beta$ -Position scheint den transannularen Ablauf der Cyclisierung hingegen zu begünstigen.

### b. neue Synthesesequenz

Die so erhaltenen Ergebnisse führten dazu, dass der ursprüngliche Synthesepfad leicht geändert werden musste. Da sich chlorierte Lösemittel als beste Option für einen zuverlässigen Verlauf der transannularen Cyclisierung erwiesen hatten, musste eine stabile Vorstufe für  $\beta$ -Ketosäure **325** gefunden werden, die es gleichzeitig ermöglichte, die Säurefunktion in DCM frei zu setzen, um sie so möglichst zersetzungsfrei cyclisieren zu können. Sollte sich die in **325** enthaltene Carbonylgruppe dabei erneut negativ auf den transannularen Verlauf der Acylierung auswirken, musste die Substanz ebenfalls die Möglichkeit bieten, die Carbonylgruppe selektiv reduzieren zu können.

Mit  $\beta$ -Ketoester **385** konnten all diese Voraussetzungen erfüllt werden. Dieser sollte sich ausgehend von Silylenolether **368**, durch Umsetzung mit TMS-Ethylcyanoformiat **389** leicht herstellen lassen. Der Vorteil der dabei entstehenden TMS-Ethylester-Funktion gegenüber einem einfachen Ethylester, liegt in der Möglichkeit sie durch Reaktion mit Fluoridreagenzien, wie z.B. TBAF oder Pyridin-HF, unter Freisetzung von Trimethylfluorsilan und Ethen, bei milden Reaktionsbedingungen zu spalten.<sup>[337–339]</sup> Im Gegensatz dazu, mussten die vergleichbaren Ethylester **189** und **267**, die im Rahmen der Synthese der Modellverbindungen **180** und **273** erhalten wurden, noch in einer insgesamt dreistufigen Reduktions-Oxidations-Prozedur, in die entsprechenden Säuren **171** und **247** überführt werden. Die Freisetzung der Säurefunktion durch Reaktion von **385** mit TBAF könnte darüber hinaus in DCM durchgeführt werden, wodurch eine in situ Cyclisierung von  $\beta$ -Ketosäure **325** zu **361** möglich wäre (vgl. Abb. 8.37). Wie am Beispiel der nicht substituierten Säure **169** getestet wurde, hat das Vorhandensein von TBAF in der Reaktionsmischung keinen negativen Einfluss auf die Bildung von Bicyclus **178**.



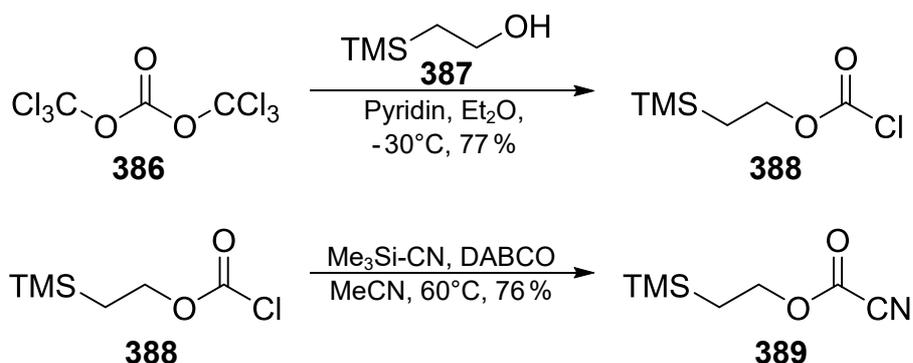
**Abb. 8.37** neue, leicht abgewandelte Synthesesequenz

Sollte die transannulare Acylierung von **325** aufgrund der in  $\beta$ -Position zur Säure befindlichen Ketogruppe nicht möglich sein, könnte die störende Carbonylgruppe in **385** mit  $\text{NaBH}_4$  selektiv zum Alkohol reduziert werden.<sup>[171]</sup> Der so entstehende  $\beta$ -Hydroxyester **394** sollte nach Freisetzung der Säure durch Umsetzung mit TBAF problemlos cyclisiert werden können.

## 8.12 Spaltung von Silylenolether **368** und Addition von TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) als Elektrophil

### a. Herstellung von TMS-Ethylcyanoformiat (**389**)

Das zum Aufbau von  $\beta$ -Ketoester **385** benötigte Cyanoformiat **389** konnte ausgehend von Triphosgen (**386**) in einer zweistufigen Synthese aufgebaut werden (vgl. Abb. 8.38).<sup>[340],[341]</sup>



**Abb. 8.38** Synthese von TMS-Ethylcyanoformiat **389**

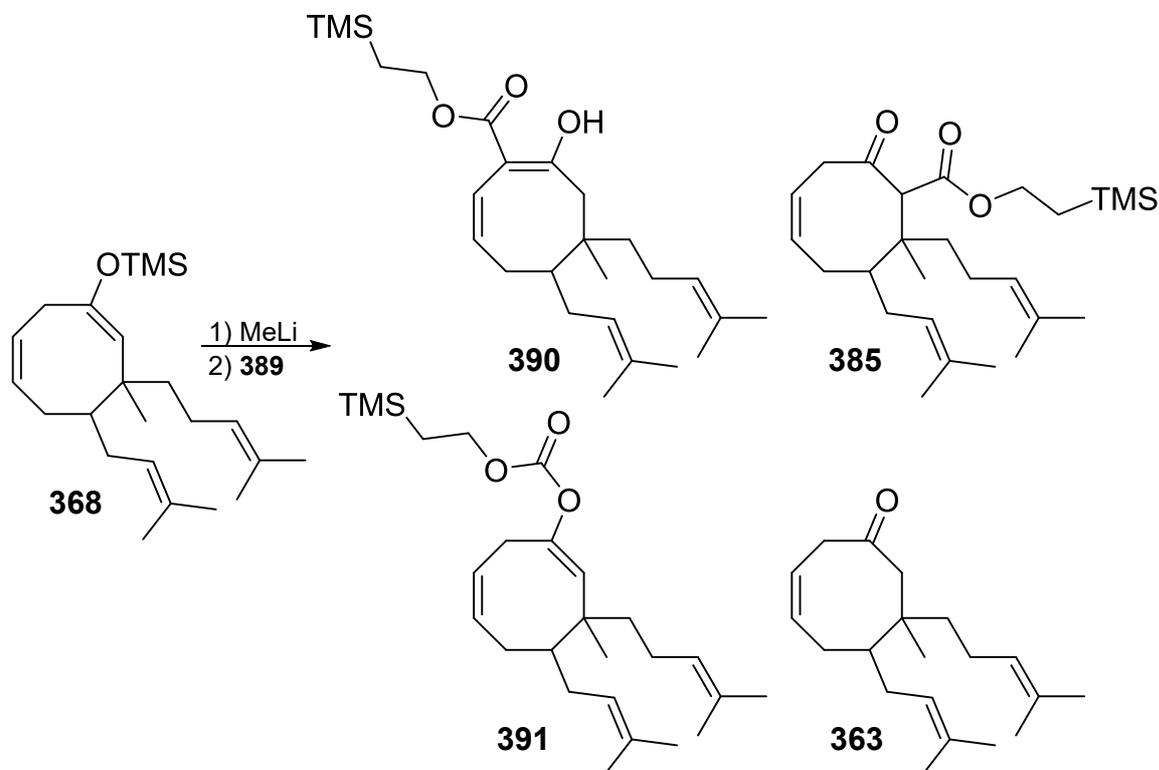
Wurde die zweite Stufe alternativ, analog einer von Danishefsky et al. zur Synthese von TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) publizierten Vorschrift, durch Umsetzung von **388** mit Kaliumcyanid in Gegenwart einer katalytischen Menge tetra-Butylammoniumiodid im 2-Phasengemisch durchgeführt, wurden lediglich 21% Cyanoformiat **389** isoliert.<sup>[342]</sup> Zusätzlich wurden bei dieser Variante noch 31% des, durch doppelte Substitution entstandenen Carbonates erhalten.

### b. Erste Versuche zur Addition von TMS-Ethylcyanoformiat (**389**)

Aufbauend auf den bei der Spaltung von Silylenolether **316** erhaltenen Ergebnissen, wurde nun die Umsetzung von Silylenolether **368** mit TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) untersucht. Die Reaktion wurde dabei unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, wobei immer eine Mischung der in Abb. 8.39 gezeigten Substanzen isoliert wurde (vgl. Tabelle 43).

Da sich die Verwendung von MeLi in THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  zur Spaltung von Silylenolether **316** als beste Variante zur Enolatfreisetzung erwiesen hatte, wurde dies auf die Spaltung von **368** übertragen.<sup>[333]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde **368** innerhalb kurzer Zeit gespalten (DC-Verfolgung). Das so freigesetzte Enolat wurde anschließend, nach der für die Herstellung von  $\beta$ -Ketoester **207** optimierten Methode (vgl. Abschnitt 6.1.4 c), mit Cyanoformiat **389** in Gegenwart von HMPA weiter umgesetzt.<sup>[184]</sup> Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden zwei Substanzen isoliert, die sich, nach Charakterisierung per NMR, als das O-Acylierungsprodukt **391** und den in Enolform vorliegenden  $\beta$ -Ketoester **390**

identifizieren ließen. Letzterer, der durch Isomerisierung des erzeugten Enolates in die vermutlich stabilere Konformation mit konjugiertem  $\pi$ -System entstanden sein musste, konnte erst nach der Aufnahme eines Hochtemperatur-NMR Spektrums in deuteriertem DMSO eindeutig identifiziert werden. Das  $^1\text{H}$ -Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  wies kaum Aufspaltungen und daraus resultierend, breite sich überlagernde Signale auf, die nur schwer zugeordnet werden konnten. Einige der Signale im zugehörigen  $^{13}\text{C}$ -NMR waren nicht als scharfe Peaks aufgelöst, sondern zeigten ein, aufgrund der großen Flexibilität von Cycloocten-Ringen auftretende, breite Signalform, die sich kaum vom Untergrundrauschen abhob. Durch die Messung bei erhöhter Temperatur wurde das im  $^1\text{H}$ -NMR fehlende Aufspaltungsmuster erzeugt und die einzelnen Signale besser voneinander getrennt. Auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum wurde ein besseres Signal zu Rauschen Verhältnis erzielt.



**Abb. 8.39** bei Addition von Cyanoformiat erhaltene Produkte

Ein Lösemittelwechsel von THF zu Diethylether führte zu einer deutlichen Änderung im Reaktionsverhalten.<sup>[343]</sup> Zur vollständigen Spaltung von **368** war die doppelte Menge an Lithiumorganyl, sowie höhere Temperaturen erforderlich. Darüber hinaus war zur Enolaterzeugung die achtfache Zeit (4 Stunden statt 30 Minuten) notwendig. Da das im Überschuss eingesetzte MeLi auch mit Cyanoformiat **389** reagieren kann, musste ebenfalls mehr **389** zugegeben werden. Nach beendeter Reaktion war es nicht möglich die komplexe Reaktionsmischung in ihre einzelnen Bestandteile aufzutrennen, sodass lediglich eine qualitative Aussage über die entstandenen Verbindungen getroffen werden

konnte. Neben mehreren, unbekanntem Substanzen, konnten erneut **390** und **391** nachgewiesen werden.

Um die Addition von **389** in Ether durchführen zu können, ohne mehr MeLi oder höhere Temperaturen zur Spaltung zu benötigen, wurde ein Lösemittelwechsel nach dem ersten Reaktionsteil versucht. Dazu wurde das im ersten Teil der Reaktion verwendete THF, nach vollständigem Umsatz von Silylenolether **368**, bei 0°C im Vakuum entfernt und durch die gleiche Menge an Et<sub>2</sub>O ersetzt. Diese Vorgehensweise führte zu einer verstärkten Enolatlagerung, wodurch hauptsächlich **390** gebildet wurde. Neben **390** konnten noch 12% O-Acylierungsprodukt **391** nachgewiesen werden.

Bei der Durchführung der Reaktion in THF und ohne Zusatz von HMPA, konnte erstmals der gewünschte  $\beta$ -Ketoester **385** isoliert werden.<sup>[344]</sup> Als Hauptprodukt der Reaktion fiel, mit einer Ausbeute von 65%, das O-Acylierungsprodukt **391** an. Darüber hinaus wurden noch 8% Keton **363** erhalten.

**Tabelle 43** erste Umsetzungen

Reaktionsbedingungen						Ausbeute			
Spaltung			Addition			Produkte			
MeLi eq.	Löse-mittel	T [°C]	HMPA eq.	389 eq.	T [°C]	ZP 363	bKE 385	Enol 390	O-Ac 391
1,1	THF	0	2,2	2,4	-78 → -10	-%	-%	26%	39%
2,2	Et <sub>2</sub> O	0 → RT	3,0	3,0	-78 → 0	-	-	✓	✓
1,1	THF → Et <sub>2</sub> O	0	%	2,1	-78 → RT	-%	-%	41%	12%
1,1	THF	0	%	3,2	-78	8%	7%	-%	65%

Abkürzungserklärung: ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt

Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

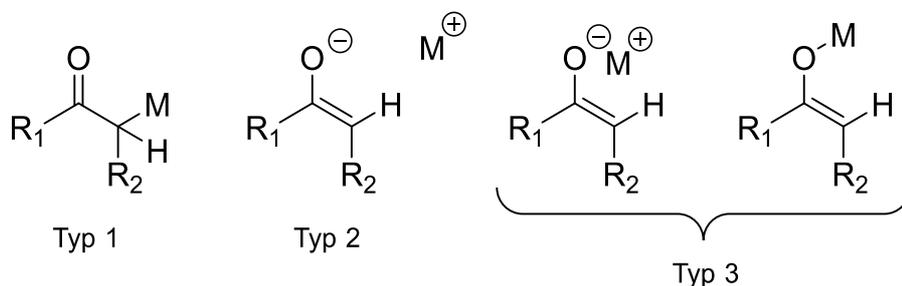
Bei diesen ersten Umsetzungen zeigte sich, dass eine starke Konkurrenz zwischen O- und C-Acylierung vorlag. Diese wurde möglicherweise durch das benachbarte, sterisch anspruchsvolle, quartäre Zentrum hervorgerufen. Darüber hinaus schien das durch die Spaltung von Silylenolether **368** freigesetzte Enolat in einer instabilen Konformation vorzuliegen, wodurch eine Stabilisierung durch Umlagerung des Enolates erfolgte. Die Zugabe von HMPA im Additionsschritt schien diese Stabilisierungsreaktion noch zu begünstigen. Außerdem konnte eine Abhängigkeit des Lösemittels auf das Ergebnis der durchgeführten Reaktion beobachtet werden.

### c. Einflussfaktoren auf die Konkurrenz zwischen O- und C-Acylierung

Aus den durch die ersten Umsetzungen von Silylenolether **368** erhaltenen Ergebnissen zeigten sich zwei Hauptprobleme. Zum einen die Konkurrenzreaktion zwischen O- und C-Acylierung und zum anderen die Umlagerung des freigesetzten Enolates.

Bei der Umsetzung von Enolaten mit Acylierungsreagenzien stellt die Konkurrenz zwischen O- und C-Acylierung ein, in der Literatur oft beschriebenes Problem dar.<sup>[186,281–286]</sup> Die Selektivität der Reaktion hängt dabei von unterschiedlichen Einflussfaktoren ab. Der wohl wichtigste Parameter stellt dabei die sterische Hinderung des umzusetzenden Substrates dar.<sup>[283],[285]</sup> Enolate, die kaum sterische Hinderung durch andere Substituenten aufweisen neigen zur C-Acylierung, solche, die sperrige Substituenten beinhalten, bevorzugen O-Acylierungen. Hierzu zählen insbesondere  $\beta,\beta$ -disubstituierten Enolate.<sup>[286]</sup>

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Produktbildung stark beeinflusst ist die Struktur des vorliegenden Enolats. Hierbei werden drei verschiedene Arten unterschieden (vgl. Abb. 8.40): Enolate mit kovalenter C-M-Bindung (Typ 1), Enolate mit separierten Ionenpaaren (Typ 2) und Enolate mit stark ionischer oder zum Teil auch kovalenter O-M-Bindung (Typ 3). Enolate vom Typ 1 oder 2 neigen zur O-Acylierung, während Typ 3-Enolate die C-Acylierung bevorzugen.<sup>[282]</sup>



**Abb. 8.40** 4 mögliche Enolatstrukturen in Lösung

Die Struktur des in der Reaktionsmischung vorliegenden Enolats, wird dabei vom verwendeten Lösemittel und vom Gegenion beeinflusst, wobei das Lösemittel den größeren Einfluss aufweist. Li-Enolate beispielsweise liegen in polaren Lösemitteln, wie DMF, DME oder auch THF als Typ 2-Enolat vor. Unpolare Lösemittel, wie  $\text{Et}_2\text{O}$  oder Benzol fördern hingegen das Vorliegen als Ionenpaar, wodurch sie Typ 3 zuzuordnen sind.<sup>[282],[283]</sup> Auch der Zusatz polarer Liganden, wie HMPA oder Aminen bewirkt eine Bevorzugung der O-Acylierung.<sup>[281],[345]</sup> Gegenionen, die eine starke Ionenpaarbindung aufweisen und damit in vielen Fällen die C-Acylierung stärker begünstigen als Li-Enolate, sind  $\text{Mg}^{2+}$  oder  $\text{MgBr}^+$ .<sup>[282],[186]</sup> In einigen Fällen wird auch berichtet, dass die Zugabe von  $\text{ZnMe}_2$  oder  $\text{CuI}$  zum vorliegenden Li-Enolat eine Steigerung der C-Acylierungstendenz bewirkt.<sup>[346],[347]</sup>

Auch das verwendete Acylierungsreagenz hat einen starken Einfluss auf die Konkurrenz zwischen O- und C-Acylierung. Allgemein kann gesagt werden, dass je reaktiver das Elektrophil ist, desto eher erfolgt die Reaktion am Sauerstoff. So begünstigen Chloroformiate meist die O-Acylierung, wohingegen Cyanoformiate als C-regioselektiv gelten.<sup>[283]</sup>

Neben den bereits genannten Parametern, beeinflussen auch die Temperatur, die Zugabereihenfolge und die Stöchiometrie von Enolat zu Acylierungsmittel die Produktbildung. Da es sich bei der O-Acylierung um eine kinetisch kontrollierte Reaktion handelt, begünstigen tiefe Temperaturen diese Reaktion. Allerdings spielt dieser Einflussfaktor eher eine untergeordnete Rolle.<sup>[283]</sup> Zugabereihenfolge und die Menge an Elektrophil haben einen deutlich größeren Einfluss. Wird die Enolatlösung zu einem großen Überschuss des Acylierungsreagenzes gegeben, erfolgt die Reaktion ausschließlich am Sauerstoff. Bei umgekehrter Zugabereihenfolge und einem Überschuss an Enolat liegen gute Bedingungen für eine C-Acylierung vor.<sup>[283],[186]</sup>

Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren, die das Verhältnis von O- und C-Acylierung steuern, wurde versucht die Reaktion zum Aufbau von  $\beta$ -Ketoester **385** zu begünstigen.

#### d. Additionsversuche ausgehend von Cu-Enolaten bzw. Zn-Enolat

Zunächst wurde durch Variation des Gegenions versucht einen Einfluss auf die Enolatstruktur auszuüben. Hierfür wurden entsprechend Trost et al. CuI bzw. analog Noyori et al. ZnEt<sub>2</sub> zum freigesetzten Li-Enolat zugegeben (vgl. Tabelle 44).<sup>[346],[347]</sup>

Da Et<sub>2</sub>O laut Literatur die C-Acylierung fördert, sich eine Spaltung von Silylenol-ether **368** mit MeLi in diesem Lösemittel jedoch als schwierig erwiesen hatte, wurde stattdessen nBuLi zur Freisetzung des Enolates verwendet. Mander et al. beschreiben dies als geeignetere Variante, da MeLi in etherischen Lösungen oftmals unzureichende Ergebnisse liefert.<sup>[348]</sup> Im direkten Vergleich erfolgte die Spaltung von **368** mit nBuLi in Et<sub>2</sub>O etwa doppelt so schnell, wie die vergleichbare Spaltung mit MeLi, allerdings waren auch bei diesem Lithiumorganyl höhere Temperaturen erforderlich, als bei der Durchführung der Reaktion in THF. Nach vollständigem Umsatz wurde Kupferiodid zugegeben, was eine intensive Schwarzfärbung der Reaktionsmischung bewirkte. Nach abkühlen auf -78°C wurde das Cyanoformiat **389** zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Dieses Vorgehen verhinderte die Bildung von O-acyliertem Produkt **391** komplett, allerdings wurden lediglich 2%  $\beta$ -Ketoester **385** isoliert. Vermutlich aufgrund der höheren Temperaturen während der Spaltung, kam es zu einer verstärkten Umlagerung

des Enolats, sodass der isomerisierte Enolether **390** als Hauptprodukt anfiel. Die Tatsache, dass auch relativ viel Keton **363** (23 %) isoliert wurde, deutete auf eine nicht vollständig abgelaufene Addition hin. Möglicherweise verhinderte die sterische Hinderung durch die Substituenten am quartären Zentrum, unter diesen Bedingungen, die Reaktion von nicht umgelagerten Enolat mit zugegebenem Elektrophil **389**.

**Tabelle 44** Additionsversuche unter Erzeugung von Cu- bzw. Zn-Enolaten

Reaktionsbedingungen						Ausbeute			
Spaltung			Addition			Produkte			
RLi eq.	Löse- mittel	T [°C]	Zusatz eq.	<b>389</b> eq.	T [°C]	ZP <b>363</b>	bKE <b>385</b>	Enol <b>390</b>	O-Ac <b>391</b>
nBuLi 1,4	Et <sub>2</sub> O	0 → RT	CuI 0,8	2,8	-78 → RT	23 %	2 %	31 %	- %
MeLi 1,1	THF	-20	CuI 0,7	2,1	-78	8 %	- %	7 %	72 %
MeLi 1,1	THF	-20	ZnEt <sub>2</sub> 1,0	1,5	-78	14 %	- %	- %	62 %

Abkürzungserklärung: ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt  
Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

Um die Umlagerung des Enolats zu verhindern, wurde die Spaltung bei tieferer Temperatur ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) in THF durchgeführt. Dies gelang größtenteils, da unter diesen Reaktionsbedingungen lediglich 7 % Isomerisierungsprodukt **390** entstanden. Allerdings überwog der Lösemiteleinfluss gegenüber dem von zugegebenem CuI, sodass erneut das O-acylierte Produkt mit einer Ausbeute von 72 % als Hauptprodukt anfiel.  $\beta$ -Ketoester **385** wurde nicht gebildet. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei der Zugabe von einem Äquivalent Diethylzink zur Enolatlösung erhalten.

#### e. Additionsversuche in verschiedenen Lösemitteln

Da sich bei der Variation der Gegenionen zeigte, dass der Lösemiteleinfluss eine bedeutende Rolle bei der Produktbildung spielt, wurde versucht THF durch ein anderes, unpolares Lösemittel zu ersetzen (vgl. Tabelle 45).

Zunächst wurde Toluol als Alternative zum, von Black et al. empfohlenen Benzol getestet.<sup>[283]</sup> In einem ersten Ansatz wurde die Spaltung nach fünf Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  abgebrochen und das bis dahin entstandene Enolat durch Zugabe von Cyanoformiat **389** weiter umgesetzt. Neben 10 % des gewünschten  $\beta$ -Ketoesters **385** wurden lediglich noch 27 % von Keton **363** isoliert. Ob dieses auf die

Zersetzung von nicht gespaltenem Silylenolether **368** bei der Flashchromatographie oder auf eine unvollständig abgelaufene Addition zurück zu führen ist, konnte nicht genau festgestellt werden. Da weder O-Acylierungsprodukt **391**, noch Umlagerungsprodukt **385** entstand, schien Toluol ein geeignetes Lösemittel für die C-Acylierung darzustellen. Allerdings gelang es nicht Silylenolether **368** in diesem Lösemittel vollständig ins Enolat zu überführen. Auch die Verlängerung der Spaltzeit auf 23,5 Stunden führte nicht zu einer vollständigen Umsetzung von **368**. Neben annähernd vergleichbaren Mengen an Keton **363** und  $\beta$ -Ketoesters **385**, wie bei der Reaktion mit kürzerer Spaltzeit, wurden bei diesem Versuch auch geringe Mengen der beiden Nebenprodukte **390** und **391** isoliert.

**Tabelle 45** Additionsversuche in apolaren Lösemitteln

Reaktionsbedingungen					Ausbeute				
Spaltung				Addition		Produkte			
MeLi eq.	Löse- mittel	T [°C]	t [h]	389 eq.	T [°C]	ZP 363	bKE 385	Enol 390	O-Ac 391
1,1	Toluol	-20 → 0	5	2,3	-78	27 %	10 %	- %	- %
1,3	Toluol	0	23,5	2,3	-78 → -50	26 %	13 %	7 %	6 %
1,2	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> O	-20 → 0	5	1,7	-78 → RT	✓	–	✓	(✓)
1,2	<sup>t</sup> BuOMe	-20 → 0	5	1,5	-78 → RT	✓	–	✓	(✓)

Abkürzungserklärung: ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt  
Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

Neben Toluol wurden auch Diisopropylether und tert-Butylmethylether auf ihre Eignung als Lösemittel für die C-Acylierung hin untersucht.<sup>[281],[349]</sup> Bei diesen Reaktionen handelte es sich um kleinere Testansätze, zu denen lediglich eine qualitative Aussage über die entstandenen Produkte gemacht werden konnte. Auch bei diesen beiden Lösemitteln lief die Spaltung von Silylenolether **368** nicht vollständig ab, sodass diese nach fünf Stunden durch die Zugabe von **389** abgebrochen wurde. Bei der dünnschichtchromatographischen Analyse konnten in beiden Fällen Keton **363** und der umgelagerte  $\beta$ -Ketoesters **390** als Hauptprodukte nachgewiesen werden. Das durch O-Acylierung entstandene Nebenprodukt **391** war nur sehr schwach zu erkennen. Der benötigte  $\beta$ -Ketoesters **385** war, wenn überhaupt, nur in minimaler Menge entstanden, sodass sich die beiden Ether als ungeeignet erwiesen.

#### f. Additionsversuche nach Spaltung mit Alkoholatbasen

Neben der Möglichkeit Silylenolether mit Lithiumorganylen wie MeLi oder nBuLi zu spalten, können diese auch durch Umsetzung mit Alkoholaten in die freien Enolate überführt werden.<sup>[334],[350]</sup> Diese Variante könnte eine Möglichkeit darstellen die Spaltung von Silylenolether **368** doch noch in den, die C-Acylierung begünstigenden Lösemitteln, Toluol oder Diethylether realisieren zu können.

Zunächst wurde Diethylether als Lösemittel verwendet, wobei die zur Spaltung benötigten Alkoholate (LiOEt bzw. KOEt) durch Umsetzung von Ethanol mit äquimolaren Mengen n-Butyllithium bzw. Kaliumhydrid in Ether hergestellt wurden. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von LiOEt in Ether, musste zur Spaltung von **368** HMPA zugegeben werden, da ohne dieses Komplexmierungsmittel keine Reaktion erfolgte. Diese lief auch nach HMPA-Zugabe nicht vollständig ab, sodass die Addition mit Resten an noch vorhandenem Silylenolether **368** durchgeführt wurde. Bei der Verwendung von KOEt war ein solcher Zusatz nicht erforderlich, da Silylenolether **368** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen komplett umgesetzt wurde. Bei beiden Basen erfolgte im anschließenden Additionsschritt keine O-Acylierung, allerdings kam es zur vollständigen Umlagerung des freigesetzten Enolats und damit zur Bildung von **390**. Die bei der Umsetzung mit LiOEt isolierten 13 % Keton **363** sind dabei auf die unvollständig abgelaufene Spaltung von **368** zurückzuführen, da **363** erst durch die Flashchromatographie entstand. Zusätzlich dazu wurden noch 10 % nicht umgesetztes Edukt **368** zurückgewonnen. Das bei der Reaktion mit KOEt isolierte Keton **363** hingegen war auf eine unvollständig abgelaufene Addition zurück zu führen.

**Tabelle 46** Additionsversuche nach Enolatreisetzung mit Alkoholatbasen

Reaktionsbedingungen						Ausbeute			
Spaltung				Addition		Produkte			
Base eq.	Löse-mittel	T [°C]	Zusatz eq.	389 eq.	T [°C]	ZP 363	bKE 385	Enol 390	O-Ac 391
KOEt 1,1	Et <sub>2</sub> O	-20	%	1,7	-78	37 %	- %	39 %	- %
LiOEt 1,3	Et <sub>2</sub> O	-20	HMPA 1,1	1,8	-78	13 %	- %	58 %	- %
KOEt 1,4	Toluol	-20	18-Krone-6 1,5	1,9	-78	20 %	- %	66 %	- %
KOEt 1,2	Toluol	-78	18-Krone-6 1,3	1,8	-78	16 %	- %	20 %	- %

Abkürzungserklärung: ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt  
Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

Anschließend wurde die Reaktion in Toluol als Lösemittel durchgeführt. Hierzu wurde aus Löslichkeitsgründen 18-Krone-6, ein für die Komplexierung von Kaliumionen selektiv wirkender Kroneether zugegeben, um das als Feststoff eingesetzte KOEt in Lösung zu bringen. Auch bei diesen Reaktionsbedingungen erfolgte keine O-Acylierung. Allerdings kam es erneut zur Umlagerung des Enolats, wodurch  $\beta$ -Ketoester **390** bevorzugt gebildet wurde. Auch die Reduktion der Spalttemperatur auf  $-78^{\circ}\text{C}$  konnte diese Isomerisierung nicht verhindern. Die niedrigere Temperatur führte lediglich zu einer langsamer ablaufenden Spaltreaktion, was durch die Erwärmung der Probe bei der Reaktionskontrolle jedoch nicht erkannt wurde. Zusätzlich zu den in Tabelle 46 aufgeführten 20%  $\beta$ -Ketoester **390** wurden, bei einer Reaktionstemperatur von durchweg  $-78^{\circ}\text{C}$ , noch 57% Silylenolether **368** zurückgewonnen. Dies erklärt auch die Isolierung von Keton **363**, welches bei der Flashchromatographie durch Zersetzung von **368** entstand.

Die bei den Reaktionen beobachtete, verstärkte Isomerisierung des Enolates, beruhte vermutlich auf der fehlenden Stabilisierung aufgrund der durch HMPA bzw. 18-Krone-6 komplexierten Gegenionen.

#### g. Additionsversuche nach Lösemittelwechsel oder in -mischungen

Die bisher durchgeführten Versuche zur Herstellung von  $\beta$ -Ketoester **385** zeigten, dass die Verwendung von Toluol als Lösemittel die Bildung von **385** begünstigte. Die Enolaterzeugung mit MeLi lief in Toluol jedoch unvollständig (vgl. Tabelle 45). Mit Alkoholatbasen konnte das Enolat zwar problemlos erzeugt werden, allerdings lagerte es um, was zur Bildung von **390** führte (vgl. Tabelle 46).

Um doch noch den positiven Einfluss von Toluol im Additionsschritt nutzen zu können und gleichzeitig eine vollständige Spaltung von Silylenolethers **368** zu gewährleisten, wurden Untersuchungen zum Wechsel des Lösemittels angestellt. Hierzu wurde das Enolat zunächst in THF mit MeLi freigesetzt und die Reaktionsmischung anschließend mit Toluol verdünnt. Erst nachdem das niedrig siedendere THF, bei durchweg tiefer Temperatur, im Vakuum entfernt worden war, wurde der Additionsschritt durch Zugabe von TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) durchgeführt. Unabhängig davon, ob es beim Verdünnen mit Toluol zu einer Temperaturerhöhung der Reaktionsmischung kam oder nicht, lagerte das freigesetzte Enolat um, wodurch der isomerisierte Enolether **390** entstand (vgl. Tabelle 47).

**Tabelle 47** Lösemittelwechsel durch Entfernung von THF nach der Spaltung

Reaktionsbedingungen						Ausbeute			
Spaltung			Addition			Produkte			
MeLi eq.	Löse- mittel	T [°C]	Lösemittel	389 eq.	T [°C]	ZP 363	bKE 385	Enol 390	O-Ac 391
1,1	THF	-20	Toluol (RT)	1,5	-78	29 %	- %	48 %	- %
1,1	THF	-20	Toluol (gekühlt; -50°C)	1,6	-78	42 %	- %	50 %	- %

Abkürzungserklärung: ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt  
Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

Die auftretende Umlagerung des Enolates bei der Entfernung von THF im Vakuum deutete darauf hin, dass THF möglicherweise eine stabilisierende Wirkung auf das freigesetzte Enolat ausübte. Um diese Stabilisierung und gleichzeitig den positiven Einfluss des Toluols auf die Produktbildung nutzen zu können, wurde die Reaktion in einer Mischung aus beiden Lösemitteln durchgeführt (vgl. Tabelle 48).

**Tabelle 48** Lösemittelwechsel durch Zugabe von Toluol zur THF-Lösung

Reaktionsbedingungen							Ausbeute			
Spaltung			Addition				Produkte			
MeLi eq.	Löse- mittel	T [°C]	Löse- mittel	L <sub>1</sub> :L <sub>2</sub>	389 eq.	T [°C]	ZP 363	bKE 385	Enol 390	O-Ac 391
1,1	THF	-20	THF/ Toluol	1:8	3,7	-78	21 %	26 %	<7 %	36 %
1,1	THF	-20	THF/ Toluol	1:12	4,0	-78	17 %	31 %	<4 %	29 %
1,1	THF	-20	THF/ Toluol	1:20	3,9	-78	23 %	23 %	<6 %	31 %
1,1	THF	-20	THF/ Pentan	1:8	4,1	-78	22 %	9 %	<3 %	46 %

Abkürzungserklärung: L<sub>1</sub> = zur Spaltung verwendetes Lösemittel

L<sub>2</sub> = für Addition zugegebenes Lösemittel

ZP = Zersetzungsprodukt; O-Acyl = O-Acylierungsprodukt

Enol = isomerisierter  $\beta$ -Ketoester; bKE =  $\beta$ -Ketoester

Um eine schnelle und vollständige Spaltung zu gewährleisten, wurde diese in möglichst wenig THF bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Das so erhaltene Enolat wurde vor der Zugabe von Cyanoformiat **389** auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur langsam mit einem Überschuss an Toluol

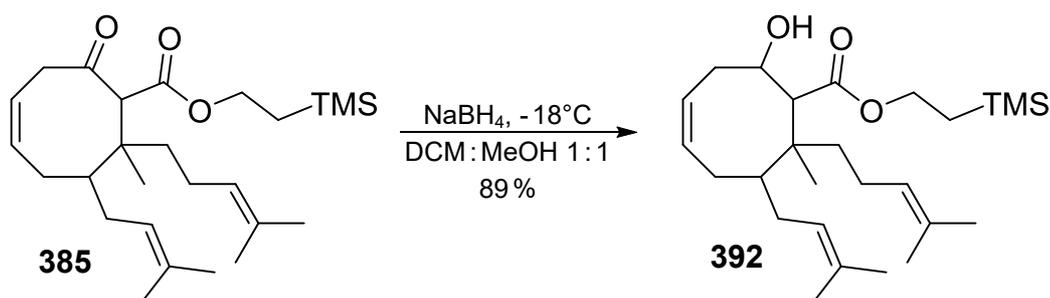
verdünnt. Auch nach der Zugabe von insgesamt ca. vier Äquivalenten **389** erreichte keine der durchgeführten Reaktionen vollständigen Umsatz, sodass immer auch Keton **363** isoliert wurde. Durch dieses Vorgehen konnte zwar die Enolatumlagerung größtenteils unterdrückt werden, die O-Acylierung fand jedoch statt. Allerdings entstand bei allen getesteten THF:Toluol-Mischungen auch  $\beta$ -Ketoester **385** mit Ausbeuten zwischen 23% und 31%. Das bisherige Optimum wurde bei einem Verhältnis THF:Toluol von 1:12 erreicht. Während geringere Überschüsse an Toluol zu mehr O-Acylierungsprodukt führten, wirkten sich größere Überschüsse, auch nach längeren Reaktionszeiten, negativ auf den Umsatz aus.

Die Verwendung von Pentan an Stelle von Toluol brachte, bei identischen Reaktionsbedingungen, deutlich schlechtere Ergebnisse, als die entsprechende THF:Toluol-Mischung. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Mischungsverhältnisse untersucht.

### 8.13 Reduktion von $\beta$ -Ketoester **385**

Aufbauend auf den Erkenntnissen der zuvor durchgeführten Cyclisierungen von **247**, **325** und **374** (vgl. Kapitel 8.8-8.11) schien es sinnvoll, einen Teil des erhaltenen  $\beta$ -Ketoester **385** zu reduzieren, umso mehr Flexibilität im 8-Ring zu erhalten und eine spätere transannulare Cyclisierung zu gewährleisten.

Wie bereits im Rahmen der Synthese der Modellverbindungen, konnte die Carbonylgruppe von **385** mit  $\text{NaBH}_4$  zu  $\beta$ -Hydroxyester **392** reduziert werden.<sup>[171]</sup> Der daraus resultierende, sekundäre Alkohol **392** konnte mit einer Ausbeute von 89% als einzelnes Diastereomer isoliert werden (vgl. Abb. 8.41).



**Abb. 8.41**  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von  $\beta$ -Ketoester **385**

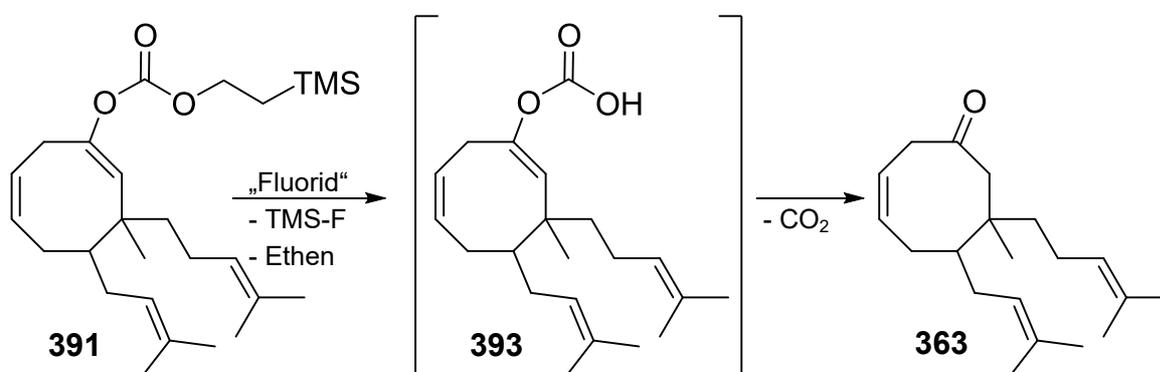
Aufgrund der für Cycloocten-Systeme typischen, teilweise schlechten Auflösung im  $^1\text{H}$ - und insbesondere  $^{13}\text{C}$ -NMR konnten nicht alle Signale gefunden und zugeordnet werden. Die erhaltene, hochaufgelöste Masse stimmt jedoch mit der theoretisch erwarteten überein, sodass davon ausgegangen wurde, dass es sich bei der isolierten Substanz um  $\beta$ -Hydroxyester **392** handelte.

### 8.14 Spaltung der TMS-Ethylgruppe

Da die Menge an  $\beta$ -Ketoester **385** bzw.  $\beta$ -Hydroxyester **392** begrenzt war, wurden zunächst mehrere Spaltversuche ausgehend vom gemischten Carbonat **391** unternommen. Dies diente dazu, bereits vorab möglichst optimale Reaktionsbedingungen für die Erzeugung der Säurefunktion ausgehend von **385** und **392** zu finden.

#### a. Untersuchung der Spaltbedingungen anhand von Carbonat **391**

Die Spaltung der TMS-Ethylgruppe des O-Acylierungsproduktes **391** führt, unter Freisetzung von Ethen und Trimethylsilylfluorid, zur Bildung eines instabilen Kohlensäurehalbesters **393**, der sich durch Abspaltung von  $\text{CO}_2$  zum bereits bekannten Keton **363** zersetzt (vgl. Abb. 8.42).



**Abb. 8.42** Spaltung der TMS-Ethylfunktion in **391** unter Entstehung von **363**

Bei den untersuchten Spaltungen, wurde neben Pyridin•HF-Komplex auch eine kommerziell erhältliche TBAF-Lösung, sowie festes Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat verwendet (vgl. Tabelle 49).

**Tabelle 49** Reaktion von **391** mit unterschiedlichen Fluoridreagenzien

Reaktionsbedingungen					Ausbeute
„Fluorid“	eq.	Löse- mittel	T [°C]	t [h]	P
					363
Pyridin•HF	61	THF	-78 → RT	21,5	- %
TBAF (1 M THF)	2,5	THF	RT	1,5	quant.
TBAF•3H <sub>2</sub> O	4,2	DCM	RT	6,5	87 %
TBAF•3H <sub>2</sub> O	10	DCM	RT	0,5	quant.

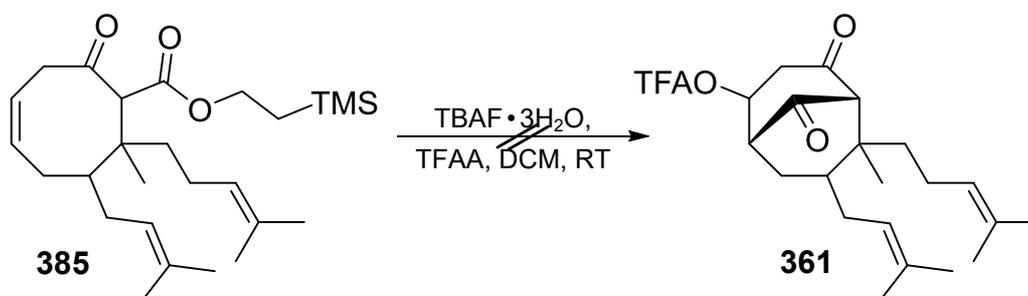
Abkürzungserklärung: P = Produkt

Zunächst wurde **391**, analog Yamamoto et al., mit einem großen Überschuss Pyridin-HF-Komplex umgesetzt.<sup>[339]</sup> Die so durchgeführte Reaktion führte zu Entstehung einer Vielzahl an Produkten, die nicht weiter analysiert wurden. Wurde **391** hingegen mit einer einmolaren TBAF-Lösung in THF versetzt, konnte Keton **363** innerhalb kurzer Zeit quantitativ isoliert werden. Diese Reaktionsbedingungen sollten später auf die Spaltung der TMS-Ethylfunktion von  $\beta$ -Hydroxyester **392** übertragen werden.

Statt mit fertiger TBAF-Lösung konnte **391** auch durch Umsetzung mit festem TBAF  $\cdot$  3H<sub>2</sub>O in Dichlormethan selektiv zu **363** gespalten werden. Um dabei eine schnelle Reaktion zu gewährleisten waren hierfür jedoch größere Mengen an TBAF nötig. Die Durchführung der Reaktion in DCM-Lösung wäre insbesondere für die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **385** von Bedeutung. Da die nachfolgende TFAA-Cyclisierung in chlorierten Lösemitteln durchgeführt wird und diese auch in Gegenwart von TBAF abläuft, könnte eine Freisetzung der Säure **325** mit TBAF in Gegenwart von TFAA, in situ zur transannularen Cyclisierung führen. Dadurch würde eine Zersetzung von  $\beta$ -Ketosäure **325**, durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung minimiert.

#### b. Spaltung von $\beta$ -Ketoester **385** und in situ Cyclisierung

Zur Freisetzung der Säurefunktion und in situ Cyclisierung wurde  $\beta$ -Ketoester **385** in Dichlormethan gelöst und mit TFAA und festem TBAF  $\cdot$  3H<sub>2</sub>O versetzt (vgl. Abb. 8.43).



**Abb. 8.43** Umsetzung von **385** mit TBAF in Gegenwart von TFAA

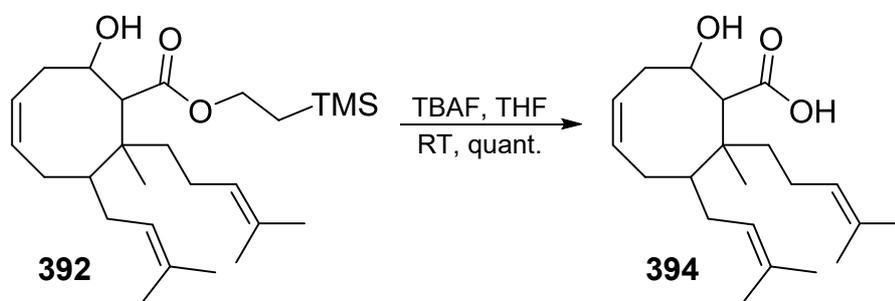
Trotz der Verwendung von knapp zehn Äquivalenten TBAF wurde per DC eine unvollständig ablaufende Spaltung von **385** beobachtet. Nach einer Reaktionszeit von 26 Stunden wurde die Umsetzung durch wässrige, saure Aufarbeitung beendet. Das aufgenommene Roh-NMR zeigte sowohl im <sup>1</sup>H-, als auch im <sup>13</sup>C-Spektrum die charakteristischen Säuresignale. Reste an nicht umgesetztem  $\beta$ -Ketoester **385** wurden im Spektrum nicht gefunden. Aus diesem Grund wurde das erhaltene Rohprodukt erneut mit TFAA versetzt, um zu sehen, ob es doch noch cyclisiert werden konnte. Das anschließend angefertigte DC, sowie das aufgenommene Roh-NMR zeigten eine Vielzahl an Substanzen. Da nur sehr

wenig Rohprodukt vorhanden war und im NMR keinerlei Anzeichen einer Carbonylgruppe erkennbar waren, wurde dieses verworfen.

Da vermutet wurde, dass sich die Carbonylgruppe in  $\beta$ -Position zur Säurefunktion, wie zuvor schon bei der Cyclisierung von **325** (vgl. Kapitel 8.8) und **374** (vgl. Kapitel 8.9) beobachtet, störend auf den transannularen Verlauf der Reaktion auswirkte, wurden keine weiteren Untersuchungen, ausgehend von  $\beta$ -Ketoester **385** durchgeführt.

### c. Spaltung von $\beta$ -Hydroxyester **392**

Die Herstellung von  $\beta$ -Hydroxysäure **394**, ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyester **392**, erfolgte analog der, für die Umsetzung von Carbonat **391** mit einer einmolaren TBAF-Lösung in THF, gefundenen Bedingungen (vgl. Abb. 8.44).

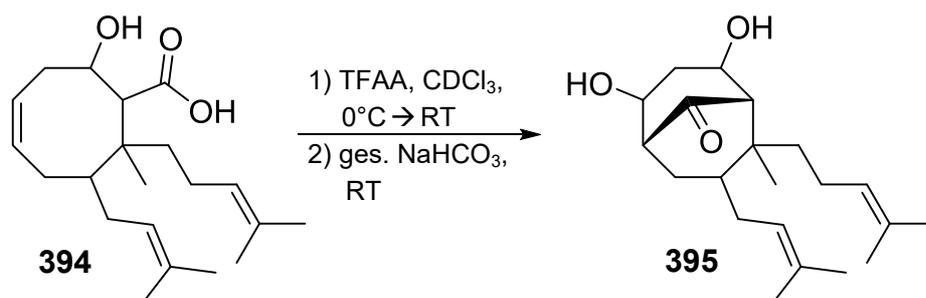


**Abb. 8.44** Herstellung von  $\beta$ -Hydroxysäure **394**

Aufgrund von Löslichkeitsproblemen wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung des isolierten Produktes verzichtet. Das aufgenommene Roh-NMR zeigte, trotz einer schlechten Auflösung, die auch schon im Fall des eingesetzten Eduktes **392** beobachtet wurde, alle für  $\beta$ -Hydroxysäure **394** charakteristischen Signale. Auch das beobachtete Laufverhalten der Substanz bei der Dünnschichtchromatographie passte zu dem einer Säure.

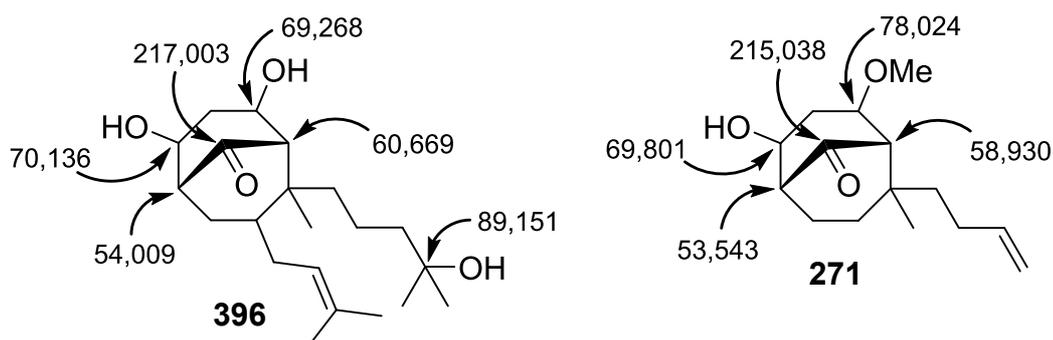
## 8.15 Cyclisierung von $\beta$ -Hydroxysäure **394** und basische Hydrolyse zum bicyclischen 1,3-Diol **395**

Zur Cyclisierung wurde  $\beta$ -Hydroxysäure **394** anschließend unter den, bei der Cyclisierung anderer Säuren als optimal ermittelten Bedingungen mit TFAA in  $\text{CDCl}_3$  umgesetzt. Da bei **394** theoretisch auch die freie Alkoholfunktion mit dem zugegebenen Anhydrid reagieren könnte, wurden vier Äquivalente TFAA verwendet. Das nach vollständigem Umsatz von Säure **394** erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt, um es zum 1,3-Diol **395** zu spalten (vgl. Abb. 8.45).



**Abb. 8.45** Cyclisierung von  $\beta$ -Hydroxysäure **394** und Hydrolyse zum 1,3-Diol **395**

Die so erhaltene Reaktionsmischung zeigte zwei sehr polare Hauptprodukte ( $R_f(\text{SiO}_2, \text{Et}_2\text{O}) = 0,21 \text{ \& } 0,14$ ) bei denen es sich um zwei Cyclisierungsprodukte handeln müsste. Da es beim Versuch einer säulenchromatographischen Reinigung zu Elutionsproblemen kam, konnte lediglich eine grobe Trennung durchgeführt werden, was zur Isolierung verunreinigter Fraktionen führte. Aufgrund dieser Verunreinigungen erwies sich eine konkrete Charakterisierung der so erhaltenen Fraktionen per NMR als schwierig, sodass lediglich eine der beiden Substanzen zugeordnet werden konnte. Dabei handelte es sich vermutlich um die in Abb. 8.46 dargestellte, bicyclische Verbindung **396**. Die charakteristischen  $^{13}\text{C}$ -Signale weisen dabei eine sehr gute Übereinstimmung mit denen des als Modellverbindung synthetisierten Bicyclus **271** auf. Da es im Alkylbereich des  $^1\text{H}$ -NMR zu starken Überlagerungen kam, durch die eine Zuordnung der OH-Signale unmöglich war, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der freien OH-Gruppe am vorherigen Homoprenylrest, nicht auch um einen intramolekularen, cyclischen Ether handeln könnte. Dieser könnte z.B. durch den Angriff einer der beiden Alkohole an der Homoprenyl-Doppelbindung entstanden sein.



**Abb. 8.46** charakteristische  $^{13}\text{C}$ -Signale von **271** und **396** im Vergleich

Die zweite Substanzfraktion wies ebenfalls die, für verbrückte Bicyclen charakteristischen Signale der Brückenkopf-atome, sowie der Carbonylbrücke auf. Bei der vorliegenden Fraktion könnte es sich möglicherweise um eine Mischung aus dem gewünschten 1,3-Diol **395** und einem Diastereoisomer zu **396** handeln.

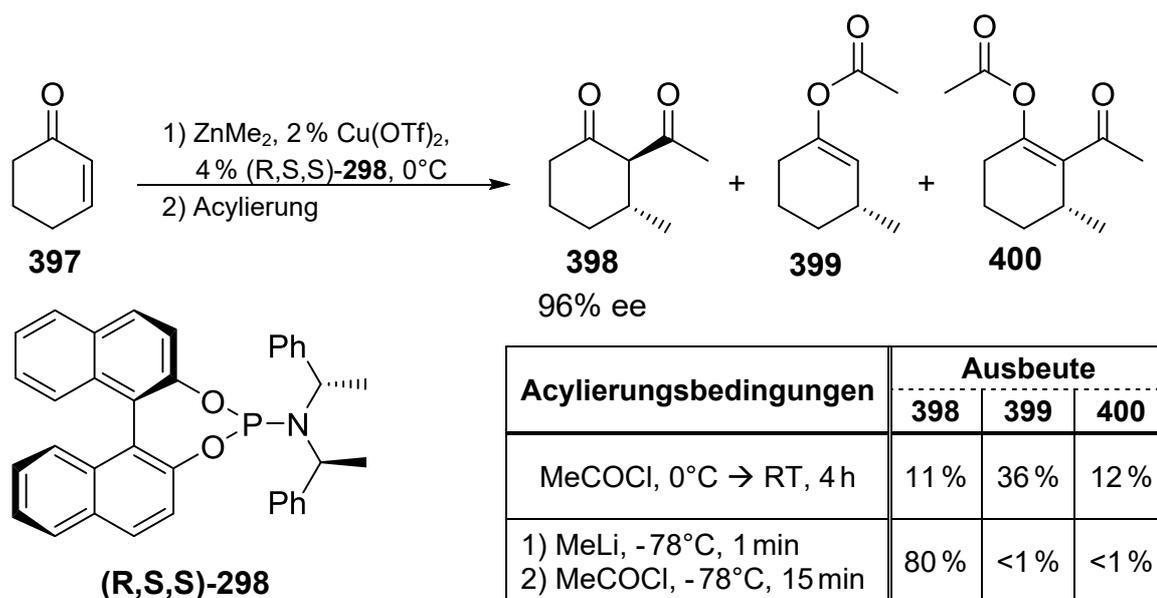
Aufgrund der starken Überlagerungen im  $^1\text{H-NMR}$  konnte diese Vermutung jedoch nicht bestätigt oder widerlegt werden. Da nur sehr wenig Substanz erhalten wurde (7,8 mg), wurde auf eine erneute Reinigung verzichtet.

Da für weitere Untersuchungen nicht genügend Ausgangsmaterial vorhanden war und sich die Herstellung davon, aufgrund der schlechten Ausbeute bei der Synthese von  $\beta$ -Ketoester **385** (vgl. Kapitel 8.12) als zeitaufwändig erwies, wurden die Arbeiten an dieser Stelle eingestellt. Leider gelang es letztendlich nicht mehr den fertigen Naturstoff **6** komplett oder zumindest in einer formalen Synthese herzustellen. Trotzdem konnte mit **396** eine bicyclische Verbindung aufgebaut werden, die den fehlenden Substituenten an  $\text{C}_7$  enthält. Basierend auf den, im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Erkenntnisse über die Chemie von Cyclooctan-Derivaten, sollte die Fertigstellung der Synthese jedoch ohne weiteres möglich sein.

## 9. Zusammenfassung und Ausblick – Strategie III

Es konnte gezeigt werden, dass sich die zuletzt entwickelte Strategie für den Aufbau des Grundgerüsts von Hyperforin (**6**) als zielführend erwies. In einer 9-stufigen Synthese gelang es ein bicyclisches System **396** aufzubauen, welches den bei den Modellverbindungen **180** und **273** fehlenden Prenylsubstituenten an C<sub>7</sub> beinhaltet. Mit Ausnahme der Herstellung von  $\beta$ -Ketoester **385** erzielten alle Einzelschritte gute bis sehr gute Ausbeuten (vgl. Abb. 9.2).

Da es bei der Cyclisierung ausgehend von  $\beta$ -Ketosäuren immer zur Reaktion mit der Seitenkette kam, ist die Herstellung von **385** für eine erfolgreiche Hyperforin-synthese unerlässlich. Eine mögliche Variante zur Verbesserung dieser Acylierungsreaktion stellt die Verwendung von Zink-Organen dar. Ende 2016 veröffentlichten Herzon et al. die erste, allgemeine Methode zur enantio- und diastereoselektiven 1,4-Addition mit anschließender, selektiver C-Acylierung.<sup>[351]</sup> Bei der von ihnen untersuchten 3-Komponenten-Reaktion wurde die Michael-Addition mit Hilfe von Zink-Organen durchgeführt. Die Verwendung des chiralen Phosphoramidit-Liganden (R,S,S)-**298**, ermöglichte dabei die enantioselektive Einführung des Alkylrestes. Die daraus resultierenden Zink-Enolate reagierten bei Umsetzung mit Acylierungsreagenzien zu einer Mischung aus C-, O- und doppelt acyliertem Produkt ab. Durch die Zugabe von MeLi generierten sie in situ Zinkat-Enolate, die eine starke C-Nukleophilie bei gleichzeitig sehr geringer Basizität aufweisen. So gelang Herzon et al. eine selektive C-Acylierung unabhängig vom verwendeten Nukleophil, Enon oder Acylierungsreagenz (vgl. Abb. 9.1). Für die Umsetzung mit Chloro- oder Cyanoformiaten war diese Aktivierung unerlässlich, da ohne sie keinerlei Acylierung beobachtet wurde.



**Abb. 9.1** Selektivitätsänderung in der Produktbildung – Zink-Enolat vs. Zinkat-Enolat<sup>[351]</sup>

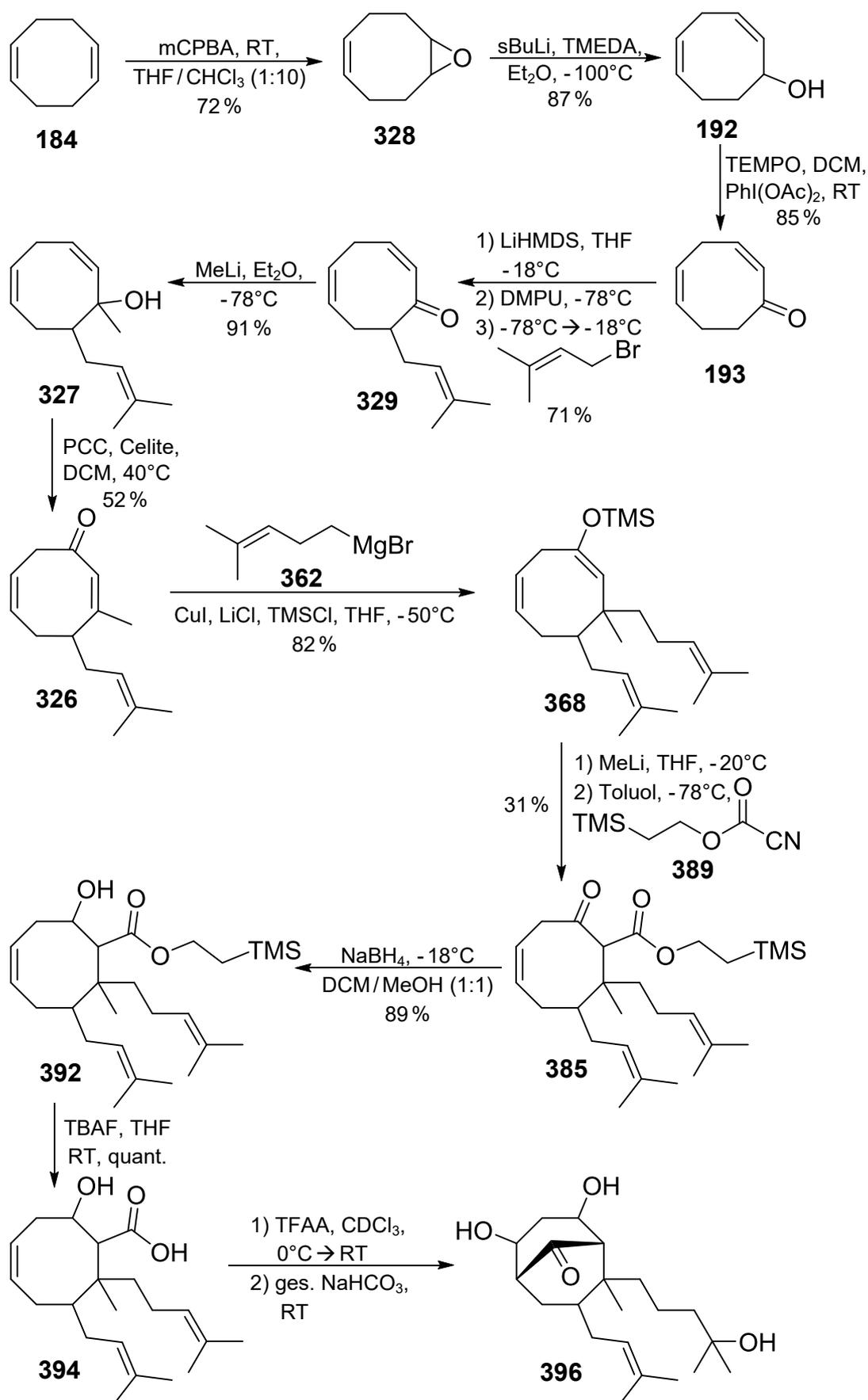
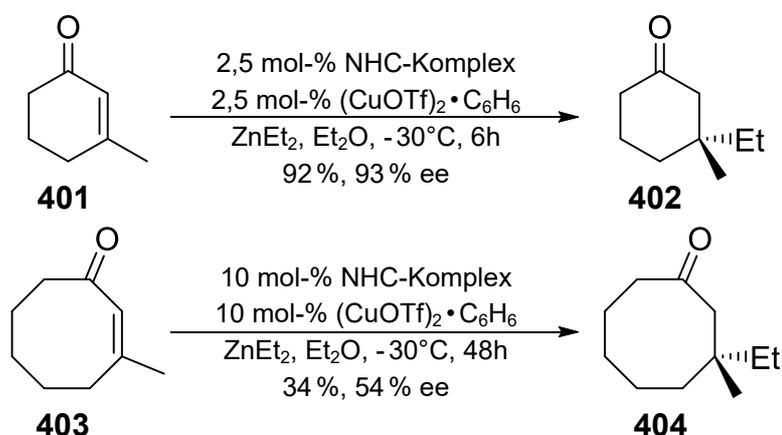


Abb. 9.2 9-stufige Synthese zum bicyclischen Grundgerüst von Hyperforin (6)

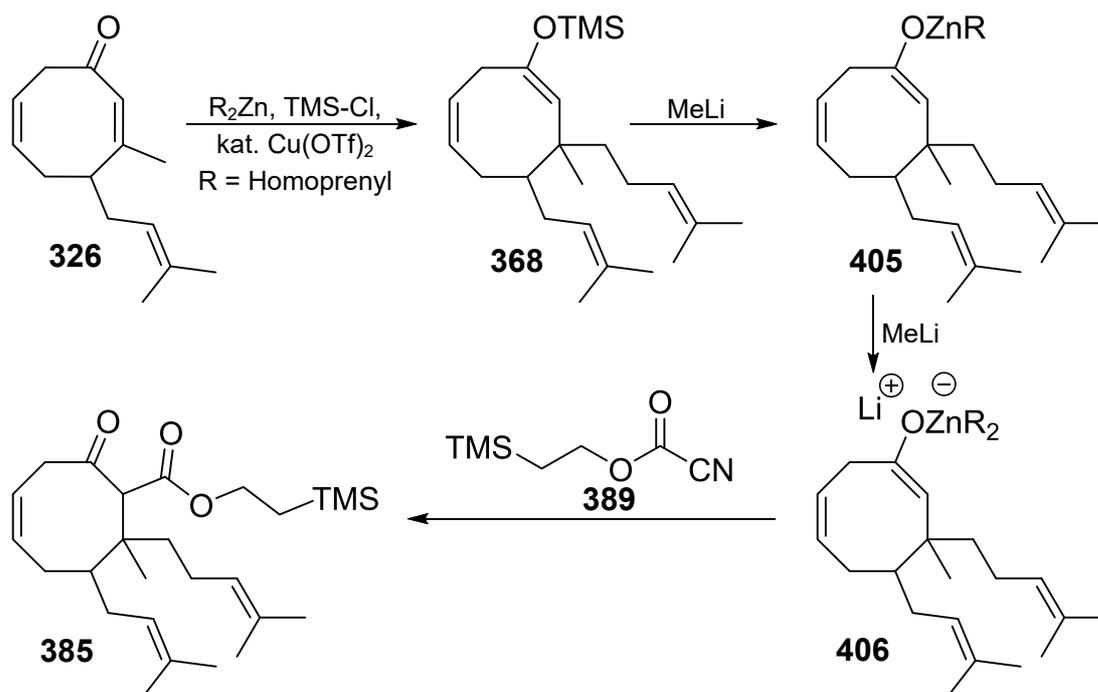
Zur Methode von Herzon et al. vergleichbare Untersuchungen zur Michael-Addition mit Zink-Organyleen wurden von Lipshutz et al. bereits im Jahr 1997 veröffentlicht.<sup>[352],[353]</sup> Im Gegensatz zur Variante von Herzon et al., wurde das Zinkat hier nicht erst nach vollständig abgelaufener Michael-Addition in situ generiert, sondern bereits für die Einführung des Alkylrestes in  $\beta$ -Position verwendet. In Gegenwart einer katalytischen Menge  $\text{MeCu}(\text{CN})\text{Li}$ , einem lower-order Cyanocuprat, erfolgte dieser Additionsschritt problemlos. Die Verwendung von higher-order Cupraten, wie  $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  oder  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , erwiesen sich hingegen als ungeeignet. Bei der anschließenden Umsetzung mit unterschiedlichen Aldehyden entstanden die entsprechenden Aldolprodukte innerhalb kurzer Zeit und mit guten Ausbeuten.<sup>[352]</sup> Der limitierende Faktor dieser Reaktion scheint jedoch die Verwendung sterisch gehinderter Enone darzustellen. Bei Michael-Akzeptoren mit einem Substituenten in  $\beta$ -Position wurde keine Umsetzung des eingesetzten Eduktes beobachtet.<sup>[353]</sup>

Ein bereits vorhandener  $\beta$ -Substituent sollte bei der Verwendung von Zink-Organyleen zur Einführung eines weiteren Alkylrestes ein geringeres Problem darstellen, als die Tatsache, dass es sich bei dem umzusetzenden Michael-Akzeptor um ein Cyclooctadien-Derivat handelt. Hoveyda et al. veröffentlichten diesbezüglich Untersuchungen zu einer katalytischen, asymmetrischen, konjugierten Addition von Dialkylzink-Reagenzien an  $\beta$ -substituierte, cyclische Enone.<sup>[354]</sup> Ihren Beobachtungen zufolge hängt die Reaktivität dabei stark von der Ringgröße der eingesetzten Michael-Akzeptoren ab. Für die Verwendung von 3-Methylcyclohex-2-enon (**401**) beschreiben sie die Einführung einer Ethylgruppe innerhalb von 6 Stunden, mit einer sehr guten Ausbeute und Enantioselektivität. Wurde stattdessen 3-Methylcyclooct-2-enon (**403**) unter identischen Bedingungen umgesetzt, konnten nach 48 Stunden lediglich 34 % Additionsprodukt **404** mit deutlich schlechterem ee-Wert isoliert werden (vgl. Abb. 9.3).



**Abb. 9.3** NHC-Cu-katalysierte asymmetrische, konjugierte Addition von Diethylzink an  $\beta$ -substituierte, cyclische Enone unterschiedlicher Ringgröße<sup>[354]</sup>

Sollte sich die Michael-Addition von Dihomoprenyl-Zink an **326** als schwierig erweisen, könnte versucht werden, durch Zugabe von TMS-Cl eine Aktivierung der Carbonylgruppe zu bewirken, um so vollständigen Umsatz zu erzielen. Durch Zugabe von einem Äquivalent Methyllithium zur Reaktionsmischung sollte sich der dabei entstehende Silylenolether **368** in situ zum Zink-Enolat **405** spalten lassen. Ein weiteres Äquivalent MeLi sollte daraus das für die C-Acylierung benötigte Zinkat-Enolat **406** erzeugen, welches mit TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) selektiv zu  $\beta$ -Ketoester **385** abreagieren sollte (vgl. Abb. 9.4).

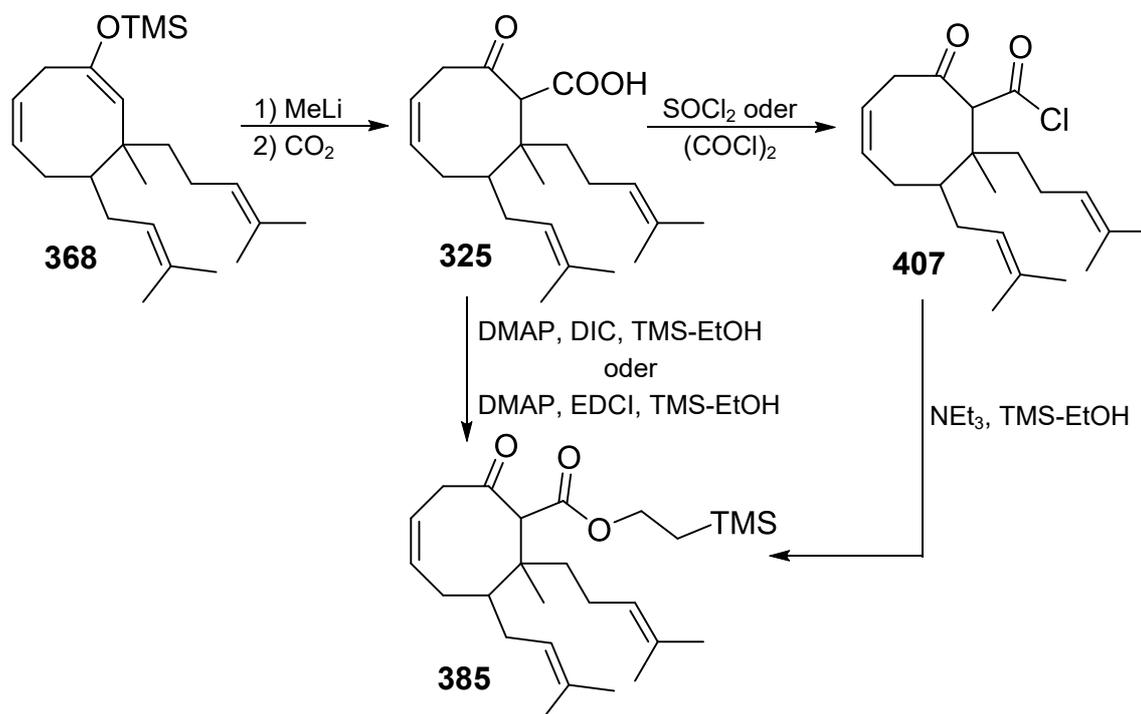


**Abb. 9.4** möglicherweise zielführende Reaktion zur Herstellung **385**

Neben Kupfer- und Zinkverbindungen gibt es noch weitere metallorganische Verbindungen, die dafür bekannt sind Michael-Additionen an zum Teil auch substituierten Enonen zu vollziehen. Hierzu zählen unter anderem auch Aluminiumorganyle, die entweder nur als Lewis-Säure zur Aktivierung der Carbonylgruppe eingesetzt werden können oder in Gegenwart eines Kupfersalzes direkt zur Übertragung eines Alkylrestes dienen können.<sup>[355], [356]</sup>

Falls die zuvor erörterten Möglichkeiten einer direkten Herstellung von  $\beta$ -Ketoester **385**, ausgehend von Enon **326** nicht erfolgreich sein sollten, könnte noch untersucht werden, ob eine Veresterung der relativ stabilen  $\beta$ -Ketosäure **325** unter schonenden Bedingungen möglich wäre. Hierzu könnte beispielsweise eine Steglich-Veresterung, d.h. die Umsetzung mit einem Carbodiimid in Gegenwart von DMAP versucht werden.<sup>[357], [358]</sup> Sollte eine direkte Veresterung nicht möglich sein, könnte eine Überführung ins  $\beta$ -Ketosäurechlorid **407** durch Umsetzung mit Oxalyl- oder Thionylchlorid versucht werden.<sup>[161], [359–361]</sup> Solche

Säurechloride können durch Reaktion mit einem Alkohol in Gegenwart von Triethylamin in den entsprechenden Ester überführt werden (vgl. Abb. 9.5).<sup>[361]</sup>

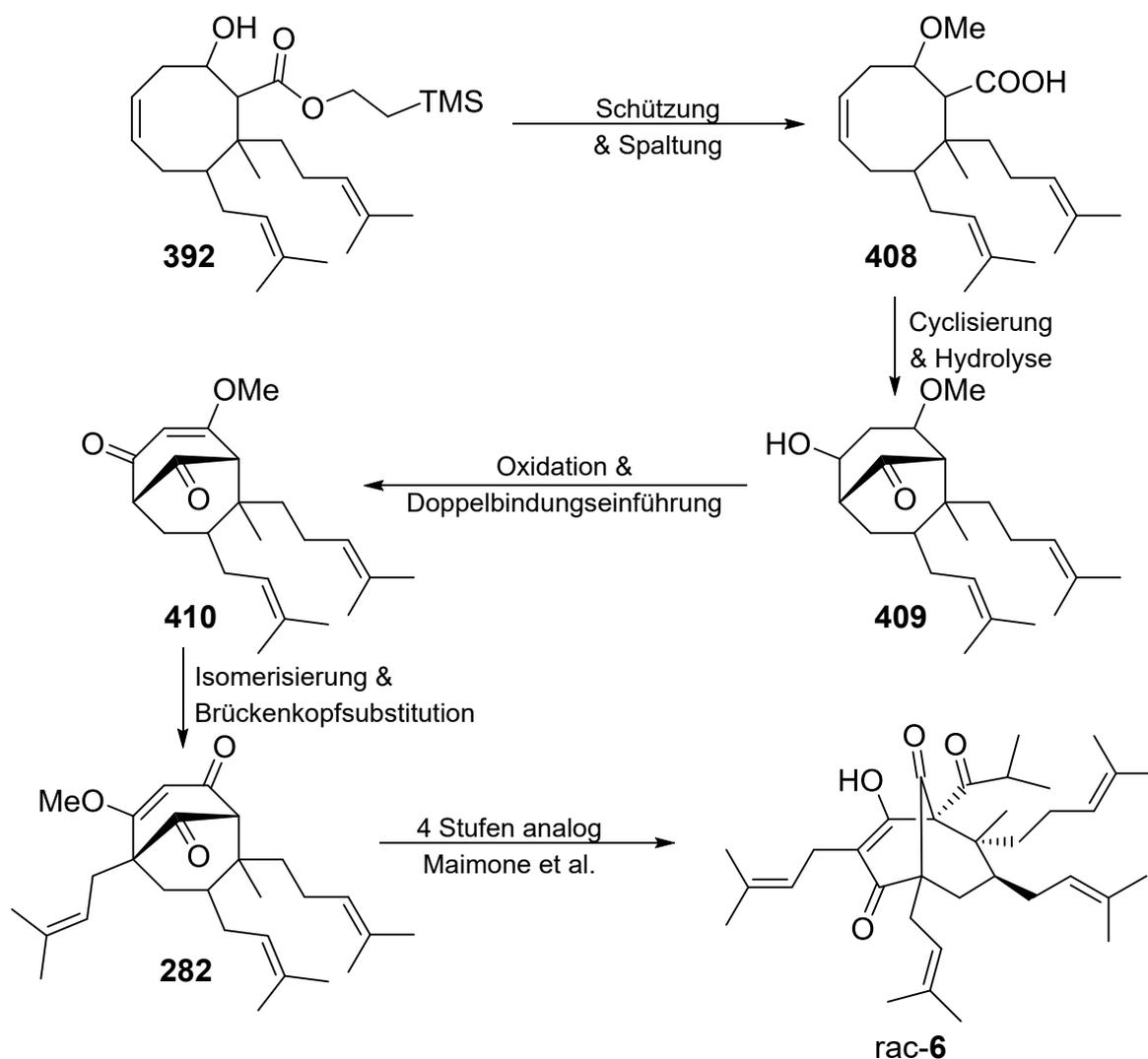


**Abb. 9.5** mögliche Alternativsequenz zur Synthese von β-Ketoester **385**

Neben einer Optimierung der Herstellung von **385**, müssten noch weitere Untersuchungen zur transannularen Cyclisierung von β-Hydroxysäure **394** durchgeführt werden. Eine genauere Analyse der entstandenen Produkte würde dabei Aufschluss über Optimierungsmöglichkeiten liefern. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass der beobachtete Angriff am Homoprenylsubstituenten durch die freie OH-Funktion an C<sub>2</sub> verursacht wurde, könnte die Schützung des freien Alkohols als Methylether dieses Problem bereits beheben.

In Abb. 9.6 ist eine mögliche Synthesesequenz dargestellt, die ausgehend von β-Hydroxyester **392** zum Aufbau von racemischem Hyperforin (**6**) führen könnte. Dabei würde zunächst die freie OH-Gruppe an C<sub>2</sub>, analog Guindon et al., mit MeOTf und Protonenschwamm<sup>®</sup> geschützt werden.<sup>[172]</sup> Aus dem daraus resultierenden β-Methoxyester könnte durch Umsetzung mit TBAF, die für die Cyclisierung benötigte Säurefunktion freigesetzt werden.<sup>[337]</sup> Basierend auf den, bei der Untersuchung der Acylierung erhaltenen Erkenntnisse, sollte sich β-Methoxysäure **408** problemlos in einer transannularen Cyclisierung umsetzen lassen, wodurch nach Hydrolyse des entstehenden TFA-Esters, Bicyclus **409** resultieren sollte.<sup>[161]</sup> Nach der Oxidation des Alkohols sollte, analog einer zweistufigen Methode die sich bereits im Bereich der PPAP-Synthese als wirkungsvoll erwiesen hat, Enolether **410** aufgebaut werden.<sup>[175], [254]</sup> Dieser sollte anschließend, analog Mehta et al., ins thermodynamisch stabilere Regioisomer

**331** überführbar sein.<sup>[51]</sup> Nach Einführung des ersten Brückenkopfsubstituenten an C<sub>5</sub>, analog einer von Simpkins et al. etablierten Synthese, sollte mit **282** eine literaturbekannte Verbindung resultieren.<sup>[48]</sup> Diese bicyclische Substanz wurde bereit von Maimone et al. in einer vierstufigen Synthese erfolgreich zu Hyperforin (**6**) umgesetzt.<sup>[39]</sup>

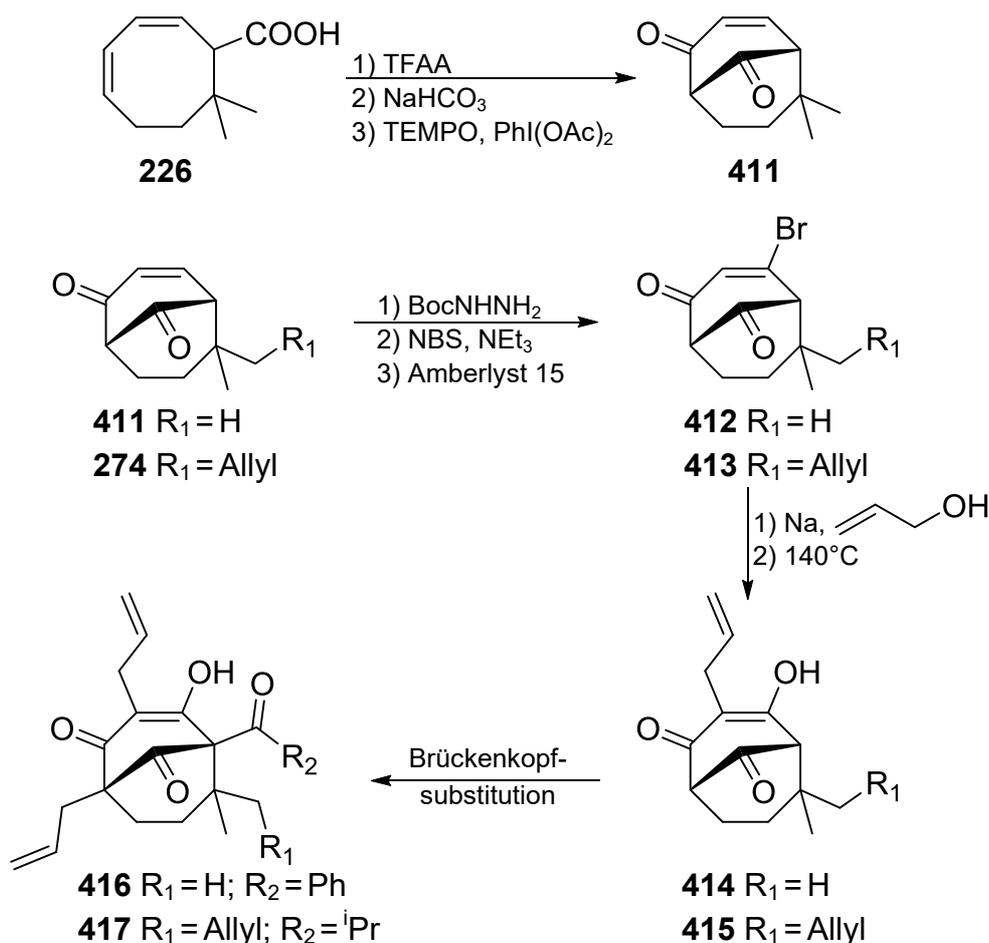


**Abb. 9.6** mögliche Synthesesequenz bis zum fertigen Naturstoff **6**

Unter der Annahme, dass die direkte Herstellung von  $\beta$ -Ketoester **385**, durch die Verwendung von Zinkat-Enolaten realisiert werden kann, würde sich so, ausgehend von der literaturbekannten Verbindung **192**, eine insgesamt 18-stufige Synthese zur Herstellung von racemischem Hyperforin (**6**) ergeben (vgl. Abb. 9.2 und Abb. 9.6). Die entwickelte Methode zeichnet sich dabei durch ihre große Flexibilität in Bezug auf die Einführung der einzelnen Substituenten aus, sodass eine Übertragung auf die Synthese anderer PPAPs, ohne große Optimierungsarbeit möglich sein sollte. Basierend auf diesen Ergebnissen, sollte auch die Übertragung der relevanten Stufe auf eine enantioselektive Totalsynthese von **6** realisierbar sein.

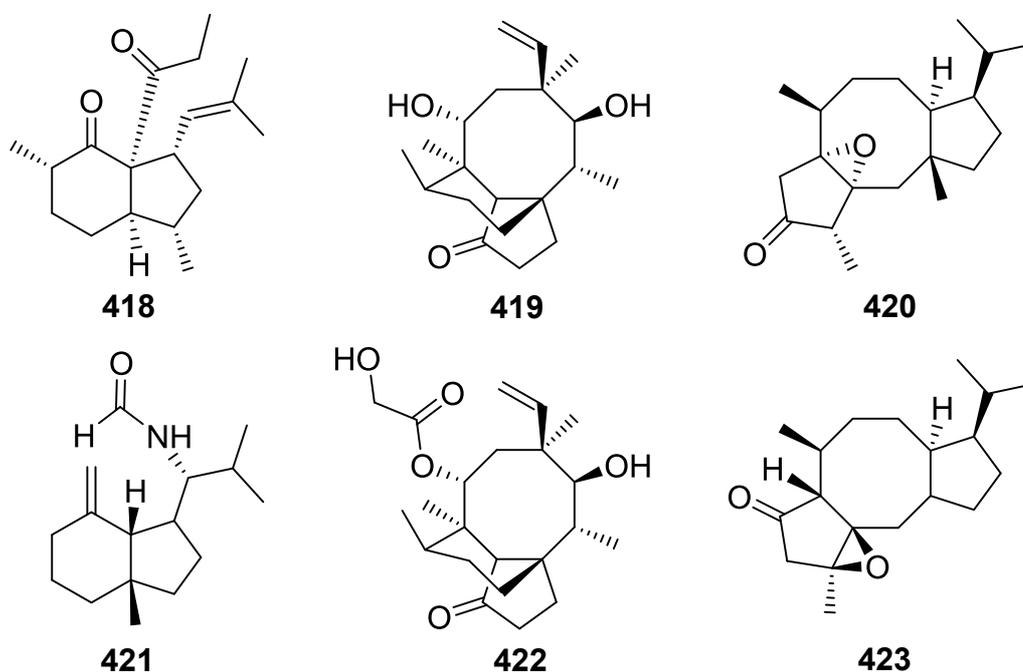
Ein, während der synthetischen Arbeiten, nicht erkanntes Potential weisen die Eliminierungsprodukte **226** und **274** auf. Ausgehend von diesen, könnten in wenigen Schritten weitere Modellverbindungen für verschiedene Typ A-PPAPs aufgebaut werden.

Eine Cyclisierung der eliminierten Säure **226** mit anschließender Oxidation zu Enon **411** wurde bisher nicht getestet. Würde diese funktionieren, könnte die zeitaufwendige Reduktion mit anschließender, zweistufiger Oxidation eingespart werden (vgl. Kapitel 6.1.9 und 6.1.10), was in Summe zwei Synthesestufen weniger bedeuten würde. Ausgehend von den Cyclisierungsprodukten **274** und **411** könnte mittels einer von Magauer et al. publizierten Eintopf- $\beta$ -CH-Halogenierung die Enolbromide **412** und **413** aufgebaut werden.<sup>[362]</sup> Ausgehend von solchen Strukturen beschreiben Kraus et al. die Umwandlung in Allylvinylother mit anschließender Claisen-Umlagerung zu, an C<sub>3</sub> substituierten Bicyclo[3.3.1]nonantrion-Derivaten **414** und **415**.<sup>[27],[29]</sup> Durch Brückenkopfs-Substitution von **414** und **415** könnten die Verbindungen **416** und **417** als Modellverbindungen für Hyperforin (**6**) oder Nemoroson (**4**) aufgebaut werden. Diese sind bis auf den Substituenten an C<sub>7</sub> vollständig substituiert (vgl. Abb. 9.7).



**Abb. 9.7** Modellverbindungssynthese ausgehend von **226** und **274**

Neben der Fertigstellung der Totalsynthese von Hyperforin (**6**) sollte zusätzlich noch die, bei der Michael-Addition zur Einführung einer Butenylseitenkette, aufgetretene Nebenreaktion, welche zur Bildung der anellierten Verbindung **252** führte, genauer untersucht werden (vgl. Kapitel 6.2.1). Diese Art der Reaktion wurde bisher nur sehr selten publiziert. Lediglich bei  $\alpha$ -Cyanoketonen mit TMS-substituierten Alkinseitenketten wurde eine solche  $O_2$ -katalysierte, radikalische Umsetzung, die zum Aufbau bicyclischer Acylverbindungen führte, beobachtet.<sup>[244]</sup> Für Reaktionen mit Doppelbindungen war bislang immer eine zusätzliche Radikalquelle oder die Zugabe eines Pd(II)-Salzes erforderlich.<sup>[231–237], [246]</sup> Da der Ablauf der Reaktion bisher nur anhand einer einzelnen Verbindung nachgewiesen wurde und die Ausbeute dabei lediglich 17 % betrug, wäre eine genauere Untersuchung der erforderlichen Reaktionsbedingungen sinnvoll. Falls es gelingt diese Reaktion zur Hauptreaktion zu machen, könnte sie auch für die Naturstoffsynthese ausgenutzt werden. Eine gezielt durchführbare Umsetzung könnte beispielsweise für den Aufbau von Substanzen mit einem Terpengerüst interessant sein.<sup>[363–368]</sup> Mögliche Kandidaten hierfür wären z.B. das marine Diterpenoid Elisabethin C (**418**) oder das ebenfalls marine Sesquiterpenoid Axamide-1 (**421**).<sup>[364], [366]</sup> Auch ein Synthese der in Lebermoosen vorkommenden Diterpenoide Fusicogiganton A (**420**) und B (**423**) oder der antibiotisch wirkenden tricyclischen Diterpene Mutilin (**419**) und Pleuromutilin (**422**) wäre denkbar (vgl. Abb. 9.8).<sup>[367], [368]</sup>



**Abb. 9.8** mögliche Naturstoffe, die durch die aufgetretene Nebenreaktion bei der Michael-Addition aufgebaut werden könnten

## 10. Experimenteller Teil

### 10.1 Allgemeines

Die verwendeten Chemikalien und Lösemittel wurden über das Zentrale Chemikalienlager (ZChL) der Universität des Saarlandes bestellt. Im Lager nicht vorhandene Chemikalien wurden über Sigma-Aldrich, Merck, Acros, ABCR, Fisher oder VWR bezogen. Sofern nicht anders vermerkt, wurden diese ohne weitere Aufreinigung, direkt verwendet. Reaktionen unter Sauerstoff- bzw. Feuchtigkeitsausschluss wurden mittels Standard-Schlenk-Technik in ausgeheizten Reaktionsgefäßen und unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Alle eingesetzten Lösemittel wurden vor der Verwendung frisch destilliert. Die Herstellung trockener Lösemittel erfolgte nach den dafür üblichen Methoden. Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator destilliert. Methanol wurde über Magnesium, Dichlormethan über Calciumhydrid getrocknet. Aceton, Benzol und Triethylamin wurden über aktiviertem Molsieb (3 Å) getrocknet, Dimethylsulfoxid wurde absolutiert gekauft.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte, sofern nicht anders angegeben, mittels Dünnschichtchromatographie. Hierzu wurden die folgenden Materialien verwendet:

- Kieselgelplatten (Glasplatten) Si60F<sub>254</sub> der Firma Merck zur UV-Detektion bei  $\lambda = 254$  nm
- Aluminiumoxidplatten (Aluminiumplatten) ALUGRAM<sup>®</sup> ALOX N/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel zur UV-Detektion bei  $\lambda = 254$  nm

Zur Detektion wurde eine UV-Lampe bei 254 nm, eine Iodkammer, sowie verdünntes Eckerts-Reagenz (MeOH/HOAc/H<sub>2</sub>SO<sub>4,konz</sub>/Anisaldehyd im Verhältnis 85/10/5/0,5) genutzt.

In manchen Fällen erfolgte die Reaktionsverfolgung mittels Gaschromatographie. Hierzu wurde ein GC9000 der Firma Fisons Instruments mit einer OPTIMA-1 0.25 µm-Silicasäule (25 m x 0.25 mm ID; maximale Temperatur: 340-360°C; Nr.: 726050.25) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Chromatogramme wurden mit der Software ClarityLite (Version 2.6.04.402) der Firma Dataapex aufgenommen und ausgewertet.

Als stationäre Phase für die Flashchromatographie diente, sofern nicht anders angegeben, Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 µm) von Merck. In manchen Fällen erfolgte die Reinigung über neutrales Aluminiumoxid 90 (Porengröße 63-200 µm), das durch Wasserzugabe auf Aktivitätsstufe III eingestellt wurde.<sup>[280]</sup> Angegebene Lösemittelmischungen beziehen sich auf Volumenverhältnisse.

Die Charakterisierung der erhaltenen Substanzen erfolgte mittels NMR-Spektroskopie ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 90, DEPT 135, H,H-Cosy, C,H-Cosy, HMBC). Hierzu wurde ein AV II 400 (Frequenz:  $^1\text{H}$  400 MHz;  $^{13}\text{C}$  100 MHz) der Firma Bruker, bzw. ein AV 500 (Frequenz:  $^1\text{H}$  500 MHz;  $^{13}\text{C}$  125 MHz) der Firma Bruker verwendet. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) werden in ppm angegeben. Zur Kalibrierung der  $\delta$ -Werte dienten die folgenden deuterierten Lösemittel:

- $\text{CDCl}_3$  (*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;  $^{13}\text{C}$  = 30.83 ppm
- $\text{DMSO-d}_6$  (*deutero*-DMSO):  $^1\text{H}$  = 2.50 ppm;  $^{13}\text{C}$  = 39.43 ppm

Die Auswertung der Spektren erfolgte mittels MestReC 4.9.9 der Firma Mestrelab Research S.L.. Zur Angabe der Multiplizität der erhaltenen Aufspaltungsmuster wurden die folgenden Abkürzungen, sowie Kombinationen daraus verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), quart (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett). Alle berechneten Kopplungskonstanten wurden in Hz angegeben.

Die Aufnahme hochaufgelöster Massenspektren erfolgte durch T. Dier an einem SolariX FTMS 7.0 T der Firma Bruker. Zur Auswertung wurde die Software Analysis 4.2 von Bruker verwendet. Weitere Spektren wurden von R. Thomes an einem MAT95S der Firma Bruker aufgenommen.

Kristallographische Daten wurden durch Dr. V. Huch mittels Einkristall-Röntgen-Diffraktometrie an einem X8 Apex II CCD-Diffraktometer von BrukerAXS aufgenommen. Die Datenauswertung erfolgte an einem Micro Vax II-Computer der Firma Digital Equipment Corporation unter Verwendung der folgenden Software:

- XPREP (Ermittlung der Raumgruppe)
- SHELXS-97 (Identifizierung der Struktur)
- SHELXL-97 (Strukturverfeinerung)
- Diamond 2.1 (graphische Darstellung)

Schmelzpunkte wurden an einem BÜCHI150 bestimmt und werden als unkorrigierte Schmelzpunkte angegeben.

Weitere verwendete Software:

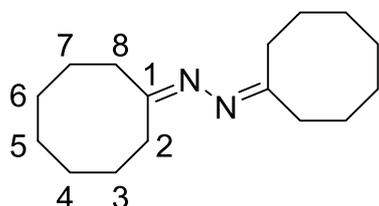
- Microsoft Office 2010
- ChemDraw 15.1 Professional
- Mendeley Desktop 1.16.3

## 10.2 Synthesen – Strategie I

### 10.2.1 Herstellung von Enolethern

#### a. Versuchte Synthese von <sup>t</sup>Bu-Enolether 137 → 1,2-Dicyclooctylidenhydrazin<sup>[137]</sup>

Unter Schutzgas werden 13.5 ml (278 mmol) Hydrazin-Monohydrat vorgelegt und über einen Zeitraum von 3 Stunden 5.00 g (39.6 mmol) Cyclooctanon (**98**), gelöst in 11.5 ml EtOH, langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 3,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach versuchter Vakuumdestillation (p=10 Torr, T>200°C) wird ein Roh-NMR des Rückstandes aufgenommen. Es handelt sich um 1,2-Dicyclooctylidenhydrazin.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.32

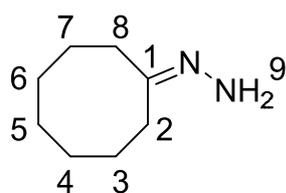
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.43-1.57 (H4+H5+H6, m, 12H); 1.65-1.71 (H3+H7, m, 4H); 1.76-1.82 (H3+H7, m, 4H); 2.37-2.43 (H2+H8, m, 8H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 24.6 & 25.2 & 26.3 & 27.2 & 27.3 C3-C7; 29.9 C2/C8; 35.7 C2/C8; 167.8 C1 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[369]</sup>

#### → Cyclooctylidenhydrazin (**135**)

Unter Schutzgas werden 13.5 ml (278 mmol) Hydrazin-Monohydrat vorgelegt und mittels Spritzenpumpe 5.00 g (39.6 mmol) Cyclooctanon (**98**), gelöst in 11.5 ml EtOH, über einen Zeitraum von 12 Stunden langsam zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Nach zweimaligem waschen mit ges. NaCl-Lösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt bedarf keiner weiteren Aufreinigung. Es werden 5.52 g (39.3 mmol; 99%) Cyclooctylidenhydrazin (**135**) erhalten.

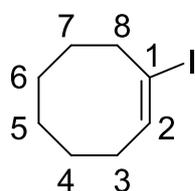
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.24

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.42-1.53 (H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>6</sub>, m, 6H); 1.67-1.75 (H<sub>3</sub>+H<sub>7</sub>, m, 4H); 2.25-2.30 (H<sub>2</sub>+H<sub>8</sub>, m, 4H); 4.91 (H<sub>9</sub>, bs, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.3 C<sub>1</sub>; 25.5 C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>; 25.6 C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>; 26.7 C<sub>4</sub>; 27.0 C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>; 27.2 C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>; 36.1 C<sub>7</sub>; 157.3 C<sub>8</sub> ppm.

### → 1-Iodocycloocten (136)<sup>[137]</sup>

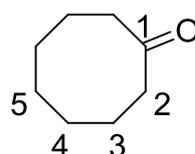
Zu einer Lösung von 2.97 g (19.8 mmol) Cyclooctylidenhydrazin (**135**) in 30 ml trockenem NEt<sub>3</sub> werden unter Schutzgas 11.06 g (43.6 mmol) Iod in trockenem THF zugetropft. Die Reaktionsmischung verfärbt sich dabei erst gelb, dann braun. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung anschließend auf 120 ml Eiswasser geschüttet. Die wässrige Phase wird viermal mit Pentan extrahiert und die organische Phase anschließend viermal mit 1 M HCl, einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über NaSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE) gereinigt. Es werden 3.16 g (13.4 mmol; 64 %) Vinyljodid **136** und 0.55 g (4.4 mmol; 22 %) Cyclooctanon (**98**) isoliert.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 50:1) R<sub>f</sub> = 0.61

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.51-1.58 (H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub>, m, 8H); 2.04-2.09 (H<sub>3</sub>, m, 2H); 2.64-2.66 (H<sub>8</sub>, m, 2H); 6.36 (H<sub>2</sub>, t, J = 8.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.2 C<sub>4</sub>; 26.5 C<sub>6</sub>; 27.3 C<sub>5</sub>; 29.7 C<sub>7</sub>; 30.0 C<sub>3</sub>; 38.4 C<sub>8</sub>; 100.8 C<sub>1</sub>; 141.0 C<sub>2</sub> ppm.

### Referenz-Daten:<sup>[137]</sup>

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.48

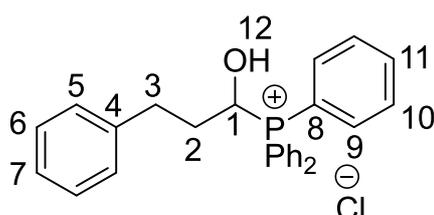
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.39-1.43 (H<sub>5</sub>, m, 2H); 1.50-1.56 (H<sub>4</sub>, m, 4H); 1.83-1.89 (H<sub>3</sub>, m, 4H); 2.38-2.41 (H<sub>2</sub>, m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.7 C<sub>5</sub>; 25.6 C<sub>3</sub>; 27.1 C<sub>4</sub>; 41.9 C<sub>2</sub>; 218.3 C<sub>1</sub> ppm.

### Referenz-Daten:<sup>[370]</sup>

→ **3-Phenyl-1-hydroxypropyl-triphenylphosphonium-chlorid (141)**<sup>[141]</sup>

Zu einer Lösung von 1.31 g (5.0 mmol) Triphenylphosphin und 4.5 ml 1.2 M HCl in 75 ml Ethanol werden bei 60°C 0.66 ml (5.0 mmol) 3-Phenylpropanal (**140**) in 15 ml Ethanol zugegeben. Es wird so lange bei 60°C gerührt, bis alles PPh<sub>3</sub> in Lösung gegangen ist. Nach abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Aceton gewaschen, um nicht umgesetztes Edukt abzutrennen. Es resultieren 1.47 g (3.40 mmol; 68 %) Wittig-Salz **141** als farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.90-1.99 (H2, m, 1H); 2.06-2.17 (H2, m, 1H); 2.89-2.96 (H3, m, 1H); 3.11-3.18 (H3, m, 1H); 5.92 (H1, d, J = 10.2 Hz, 1H); 6.73 (H12, bs, 1H); 7.13-7.24 (Ar, m, 5H); 7.28-7.33 (Ar, m, 2H); 7.57-7.62 (Ar, m, 6H); 7.70-7.75 (Ar, m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 31.7 C2 (d, J = 14.6 Hz); 35.0 C3 (d, J = 6.7 Hz); 66.7 C1 (d, J = 59.7 Hz); 117.7 C8 (d, J = 80.0 Hz); 126.1 C7; 128.5 C5/C6; 128.9 C5/C6; 130.1 C9 (d, J = 11.8 Hz); 134.2 C10 (d, J = 8.8 Hz); 134.7 C11 (d, J = 2.9 Hz); 140.8 C4 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[371]</sup>

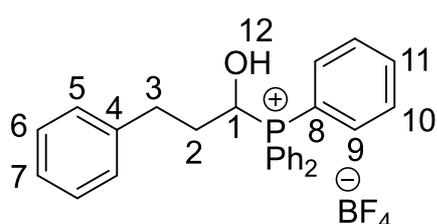
→ **Hydrogentriphenylphosphonium-Tetrafluoroborat ([HPh<sub>3</sub>]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>)**<sup>[372]</sup>

Zu einer Lösung von 28.01 g (107 mmol) Triphenylphosphin in 80 ml Benzol werden 18.77 g (107 mmol) einer 50 w%-igen HBF<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O-Lösung zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das frei gewordene Wasser wird anschließend am Wasserabscheider azeotrop entfernt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der erhaltene Feststoff in 450 ml Chloroform gelöst und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach erneutem entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der zurück bleibende, farblose Feststoff mit 200 ml einer 1:1-Mischung aus Pentan und Diethylether gewaschen. Es werden 34.56 g (99 mmol; 93 %) [HPh<sub>3</sub>]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** T<sub>m</sub> = 168-172 (Lit.<sup>[372]</sup> T<sub>m</sub> = 160-164°C)

→ **3-Phenyl-1-hydroxypropyl-triphenylphosphonium-tetrafluoroborat (142)**<sup>[142]</sup>

Unter Schutzgas werden 17.51 g (50 mmol)  $[\text{HPh}_3]^+[\text{BF}_4]^-$  in 120 ml trockenem THF suspendiert und 6.6 ml (50 mmol) 3-Phenylpropanal (**140**) zugegeben, wobei der Feststoff unter leichter Wärmeentwicklung in Lösung geht. Die Reaktionsmischung wird für fünf Stunden bei 40°C gerührt und der ausfallende Feststoff anschließend abfiltriert und mit THF gewaschen. Es werden 20.62 g (42.6 mmol; 85 %) Wittig-Salz **142** als farbloser Feststoff isoliert.

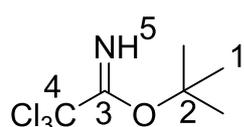


**<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 2.16-2.28 (H<sub>2</sub>, m, 1H); 2.32-2.41 (H<sub>2</sub>, m, 1H); 2.90-2.97 (H<sub>3</sub>, m, 1H); 3.08-3.15 (H<sub>3</sub>, m, 1H); 5.99-6.04 (H<sub>1</sub>, m, 1H); 6.43, (H<sub>12</sub>, dd,  $J$  = 7.7 Hz, 6.1 Hz, 1H); 7.17-7.29 (Ar, m, 5H); 7.76-7.81 (Ar, m, 6H); 7.91-7.95 (Ar, m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 33.4 C<sub>2</sub> (d,  $J$  = 14.4 Hz); 36.0 C<sub>3</sub> (d,  $J$  = 5.0 Hz); 70.0 C<sub>1</sub> (d,  $J$  = 59.1 Hz); 119.2 C<sub>8</sub> (d,  $J$  = 80.8 Hz); 128.1 C<sub>7</sub>; 130.36 C<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>; 130.4 C<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>; 132.2 C<sub>9</sub> (d,  $J$  = 12.2 Hz); 136.3 C<sub>10</sub> (d,  $J$  = 8.9 Hz); 137.0 C<sub>11</sub> (d,  $J$  = 2.9 Hz); 142.2 C<sub>4</sub> ppm.

→ **<sup>t</sup>Butyltrichloroacetimidat (139)**<sup>[140]</sup>

Zu einer Lösung aus 15 ml (150 mmol) Trichloroacetonitril (**138**) in 30 ml Et<sub>2</sub>O<sub>abs</sub> werden unter Schutzgas bei 0°C 2.04 g (18.2 mmol) frisch sublimiertes KO<sup>t</sup>Bu, gelöst in einer Mischung aus 30 ml <sup>t</sup>BuOH und 30 ml Et<sub>2</sub>O<sub>abs</sub>, über 25 Minuten zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung langsam braun verfärbt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde bei ca. 10°C gerührt und anschließend noch eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in Pentan aufgenommen und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Nach erneutem entfernen des Lösemittels im Vakuum, wird das erhaltene Rohprodukt im Vakuum destilliert ( $T_{22 \text{ Torr}} = 78^\circ\text{C}$ ; Lit.<sup>[140]</sup>  $T_{12 \text{ Torr}} = 65\text{-}69^\circ\text{C}$ ). Es werden 11.64 g (53.3 mmol; 36 %) Acetimidat **139** isoliert.

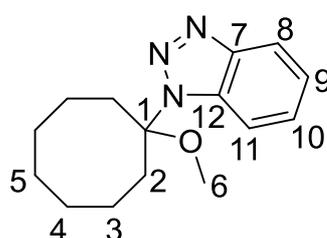


**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.58 (H<sub>1</sub>, s, 9H); 8.23 (H<sub>5</sub>, s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 27.3 C<sub>1</sub>; 84.0 C<sub>2</sub>; 92.93.0 C<sub>4</sub>; 160.6 C<sub>3</sub> ppm.

**b. Versuchte Synthese von Bn-Enolether 152**  
**→ N-(1-Methoxycyclooctan)benzotriazol (150)**

0.52 g (2.99 mmol) 1,1-Dimethoxycyclooctan (**154**) und 0.54 g (4.49 mmol) Benzotriazol (**147**) werden bei Raumtemperatur in 2.3 ml DCM gelöst. Es wird 23 Stunden bei Raumtemperatur und 6 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird zweimal mit 10%-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1) gereinigt, wobei 0.44 g (1.65 mmol; 55%) **150**, sowie 0.04 g (0.32 mmol; 11%) Cyclooctanon (**98**) und 0.06 g (0.23 mmol; 8%) Umlagerungsprodukt **155** isoliert werden.

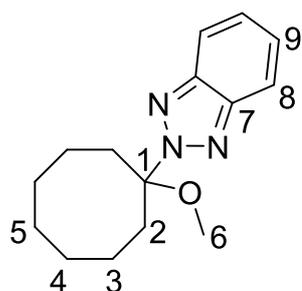


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.11

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.48-1.56 (H5, m, 2H); 1.61-1.71 (H3+H4, m, 8H); 2.45 (H2, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 15.4 Hz, 9.3 Hz, 2H); 2.67 (H2, dd, J = 15.4 Hz, 8.2 Hz, 2H); 3.02 (H6, s, 3H); 7.36 (H9/H10, t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.44 (H9/H10, t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.87 (H11, d, J = 8.3 Hz,

1H); 8.06 (H8, d, J = 8.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 20.8 C3; 24.5 C5; 27.8 C4; 32.0 C2; 49.9 C6; 98.0 C1; 112.9 C11; 119.9 C8; 123.8 C9/C10; 127.1 C9/C10; 131.7 C12; 146.7 C7 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.25

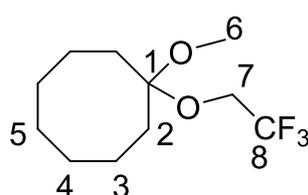
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.46-1.53 & 1.63-1.64 & 1.71-1.76 (H3-H5, m, 12H); 2.58 (H2, ddd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 15.2 Hz, 9.3 Hz, 1.5 Hz, 2H); 2.74 (H2, ddd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 15.2 Hz, 10.4 Hz, 1.5 Hz, 2H); 3.01 (H6, s, 3H); 7.37 (H9, dd, J = 6.6 Hz, 3.1 Hz, 2H); 7.90 (H8, dd, J = 6.6 Hz, 3.1 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 21.2 C3; 24.5 C5; 27.8 C4; 32.2 C2; 50.4 C6; 100.7 C1; 118.5 C8; 126.4 C9; 143.8 C7 ppm.

**Vergleichsdaten:**<sup>[136]</sup>

### c. Versuchte Synthese von Trifluorethylenelether **159**

Zu einer Lösung aus 2.07 g (12.0 mmol) 1,1-Dimethoxycyclooctan (**154**) und 3.8 ml (52.8 mmol) Trifluorethanol in 2 ml Benzol wird eine Spatelspitze para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben und die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Nach vier Stunden wird eine weitere Spatelspitze pTsOH•H<sub>2</sub>O zugegeben und noch 1,5 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wird anschließend zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wird über imprägniertes Kieselgel chromatographiert (SiO<sub>2</sub>-5% NEt<sub>3</sub>; PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 10:1), wobei 0.60 g (2.51 mmol; 21%) 1-Methoxy-1-trifluorethoxycyclooctan (**158**), 0.31 g (1.0 mmol; 8%) 1,1-Ditrifluorethoxycyclooctan (**157**), 0.17 g (0.81 mmol, 7%) 1-Trifluorethoxycycloocten (**159**), 0.38 g (2.72 mmol, 22%) 1-Methoxycycloocten (**153**), 0.15 g (1.16 mmol, 10%) Cyclooctanon (**98**), sowie 0.40 g (2.35 mmol; 20%) nicht umgesetztes Edukt **154** in Form mehrerer Mischfraktionen isoliert werden.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.50

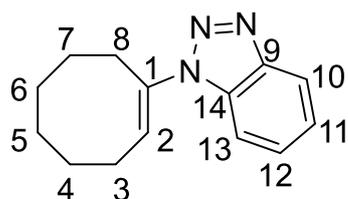
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.56 (H3-H5, m, 10H); 1.79-1.81 (H2, m, 4H); 3.19 (H6, s, 3H); 3.73 (H7, quart, J = 8.9 Hz, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 21.1 C3; 24.4 C5; 28.0 C4; 30.6 C2; 48.3 C6; 58.6 (C7, quart, J = 34.3 Hz); 105.1 C1; 124.5 (C8, quart, J = 275.9 Hz) ppm.

### d. <sup>i</sup>Pr-Enolether **149**

→ 1-Cyclooctenylbenzotriazol<sup>[136]</sup>

In einem 500 ml Dreihalskolben werden 18.88 g (150 mmol) Cyclooctanon (**98**), 17.87 g (150 mmol) Benzotriazol (**147**) und 0.57 g (3 mmol) para-Toluolsulfonsäure Monohydrat in einer Mischung aus 75 ml 2-Propanol und 250 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Ein mit Molsieb (3Å) gefüllter 150 ml Soxhlet-Extraktionsaufsatz wird aufgesetzt und die Reaktionsmischung drei Tage refluxiert. Nach zwei Tagen werden weitere 0.57 g (3 mmol) pTsOH•H<sub>2</sub>O zugegeben und das Molsieb erneuert. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit 10%-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit kaltem Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 30:1) eines Teils des Rohproduktes werden, bezogen auf die Teilmenge, 60% nicht umgesetztes Edukt, sowie 12% 1-Cyclooctenylbenzotriazol isoliert.

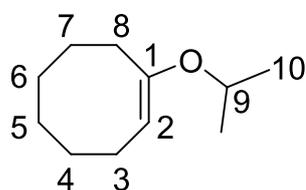
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.52

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.64-1.78 (H4-H7, m, 8H); 2.40-2.45 (H3, m, 2H); 2.93 (H8, t, J = 6.2 Hz, 2H); 6.10 (H2, t, J = 8.5 Hz, 1H); 7.34-7.38 (H11, m, 1H); 7.46-7.50 (H12, m, 1H); 7.64 (H13, dt, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H); 8.07 (H10, dt, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 26.0 & 26.1 & 26.5 & 28.5 & 29.1 C3-C7; 29.1 C8; 111.0 C13; 120.0 C10; 123.9 C11; 124.2 C2; 127.5 C12; 132.4 C14; 137.56 C1; 146.0 C9 ppm.

### → 1-Isopropoxycycloocten (**149**)<sup>[145]</sup>

Es werden 0.63 g (5.0 mmol) Cyclooctanon (**98**), 1.3 ml (5.6 mmol) Triisopropylorthoformiat und 0.03 g (0.22 mmol) NaHSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O in 0.57 ml 2-Propanol gelöst und auf 50°C erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung gelb färbt. Da nach vier Stunden kein Orthoformiat mehr detektiert werden kann (GC-Analyse) werden weitere 1.3 ml (5.6 mmol) Triisopropylorthoformiat zugegeben. Nach 6.5 Stunden bei 50°C werden weitere 2.6 ml (11.2 mmol) Orthoformiat, sowie 0.08 g (0.60 mmol) NaHSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O und 1 ml 2-Propanol zugegeben. Nach insgesamt 26 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 10%-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die Reaktionsmischung wird in Diethylether aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt über imprägniertes Kieselgel chromatographiert (SiO<sub>2</sub>-5% NEt<sub>3</sub>; PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 5:1). Es werden 0.05 g (0.30 mmol; 6%) 1-Isopropoxycycloocten (**149**), verunreinigt mit überschüssigem Triisopropylorthoformiat, und 0.47 g (3.70 mmol; 74%) nicht umgesetztes Edukt **98** isoliert.

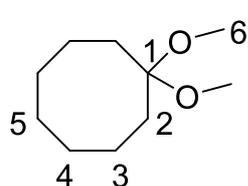
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.67

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ = 1.14 (H10, d, J = 6.0 Hz, 6H); 1.44-1.45 (H4-H7, m, 8H); 2.02-2.03 (H3, m, 2H); 2.08-2.11 (H8, m, 2H); 4.18 (H9, dsept, J = 6.0 Hz, 0.5 Hz, 1H); 4.45 (H2, dt, J = 8.4 Hz, 0.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ = 21.5 C10; 24.6 C3; 2x 25.8 C5 & C7; 27.8 C4; 29.3 C6; 30.7 C8; 66.2 C9; 95.3 C2; 144.9 C1 ppm.

**e. Methylenolether 153****→ 1,1-Dimethoxycyclooctan (154) und 1-Methoxycycloocten (153)<sup>[130]</sup>**

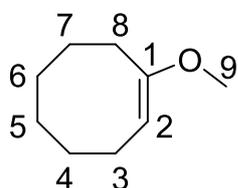
Unter Schutzgas werden 12.66 g (100 mmol) Cyclooctanon (**98**), 38.5 ml (352 mmol) Trimethylorthoformiat, 2.40 g Montmorillonite K10 und etwas Molsieb (3 Å) in 50 ml trockenem Methanol vorgelegt und eine Spatelspitze pTsOH·H<sub>2</sub>O zugegeben. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird der enthaltene Feststoff abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 30:1) werden 12.92 g (75 mmol, 75%) 1,1-Dimethoxycyclooctan (**154**) und 0.98 g (7 mmol, 7%) 1-Methoxycycloocten (**153**) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.55 (H3+H4+H5, s, 10H); 1.75-1.77 (H2, m, 4H); 3.13 (H6, s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 21.2 C3; 24.5 C5; 28.1 C4; 30.3 C2; 47.7 C6; 103.8 C1 ppm.

**Referenz-Daten:<sup>[373]</sup>**

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.64

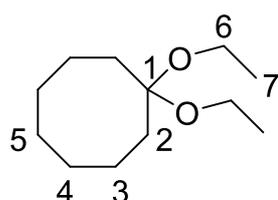
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.48 (H4-H6, s, 6H); 1.55-1.57 (H7, m, 2H); 2.06-2.10 (H3, m, 2H); 2.24 (H8, t, J = 6.1 Hz, 2H); 3.48 (H9, s, 3H); 4.48 (H2, t, J = 8.3 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 25.0 C3; 26.3 C7; 26.4 C5; 28.4 C4; 29.7 C6; 31.2 C8; 54.1 C9; 94.5 C2; 158.3 C1 ppm.

**f. Ethylenolether 145****→ 1,1-Diethoxycyclooctan (146) und 1-Ethoxycycloocten (145)<sup>[129]</sup>**

Zu einer Lösung von 1.28 g (10.1 mmol) Cyclooctanon (**98**) in 1.9 ml (11.6 mmol) Triethylorthoformiat werden 0.02 g (0.10 mmol) pTsOH·H<sub>2</sub>O zugegeben. Es wird 16 Stunden bei Raumtemperatur und 48 Stunden bei 100°C gerührt. Überschüssiges Orthoformiat, sowie entstandenes Ethanol werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über imprägniertes Kieselgel chromatographiert (SiO<sub>2</sub>-5% NEt<sub>3</sub>; PE). Es werden 0.62 g (4.0 mmol; 40%) 1-Ethoxycycloocten (**145**) und 0.50 g (2.5 mmol, 25%) 1,1-Diethoxycyclooctan (**146**) erhalten.

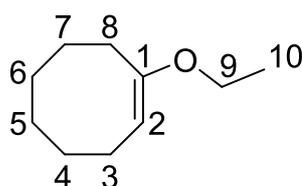
Nicht gespaltenes Ketal **146** (0.50 g, 2.5 mmol) wird in Substanz mit einer Spatelspitze pTsOH•H<sub>2</sub>O versetzt und für eine Stunde auf 100°C erhitzt. Das Rohprodukt wird in Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird über imprägniertes Kieselgel chromatographiert (SiO<sub>2</sub>-5% NEt<sub>3</sub>; PE). Es werden 0.19 g (1.25 mmol; 50%) 1-Ethoxycycloocten (**145**) und 0.09 g (0.43 mmol, 17%) nicht gespaltenes 1,1-Diethoxycyclooctan (**146**) erhalten.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.50

**<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ = 1.09 (H7, t, J = 7.1 Hz, 6H); 1.54 (H3-H5, bs, 10H) 1.73-1.75 (H2, m, 4H); 3.37 (H6, quart, J = 7.1 Hz, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ = 16.9 C7; 23.2 & 26.2 & 29.9 C3-C5; 33.0 C2; 56.5 C6; 105.1 C1 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.68

**<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ = 1.22 (H10, t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.48-1.66 (H4-H7, m, 8H); 2.04-2.08 (H3, m, 2H); 2.18-2.21 (H8, m, 2H); 3.63 (H9, quart, J = 7.0 Hz, 2H); 4.46 (H2, t, J = 8.3 Hz, 1H) ppm.

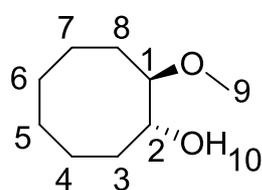
**<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-D<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ = 16.0 C10; 26.7 C3; 28.0 & 28.1 & 30.1 & 32.9 C4-C7; 31.4 C8; 63.3 C9; 96.3 C2; 159.3 C1 ppm.

## 10.2.2 Hydroborierungen

### a. Hydroborierung von Me-Enolether **153** mit BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub><sup>[149]</sup> → trans-2-Methoxycyclooctanol (**160**)

Unter Schutzgas werden 0.28 g (2.0 mmol) 1-Methoxycycloocten (**153**) in 4 ml trockenem THF gelöst und auf -25°C abgekühlt. Es werden 2.0 ml (4.0 mmol) BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (2M in THF) zugetropft und die Reaktionsmischung 72 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es werden 1.05 ml (3.15 mmol) 3M NaOH-Lösung und 1.05 ml (11.30 mmol) 33%-iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft und ca. 30 Minuten bei -25°C weiter gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wird. Nach fünf Stunden wird die wässrige Phase durch Zugabe von 0.97 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub>

getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 1:1) werden 19.0 mg (0.12 mmol; 6 %) trans-2-Methoxycyclooctanol (**160**) und 0.16 g (1.24 mmol; 64 %) Cyclooctanol (**101**) isoliert.

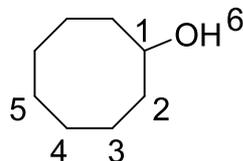


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.24

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.43-1.90 (H3-H8, m, 12H); 2.91 (H10, s, 1H); 3.28 (H1, dt, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz, 1H); 3.37 (H9, s, 3H); 3.60 (H2, dt, J = 8.3 Hz, 2.6 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 23.5 & 24.6 & 25.7 C4/C7/C8; 26.2 & 26.8 C5/C6; 30.2 C3; 56.4 C9; 74.7 C2; 86.4 C1 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[374]</sup>



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.29

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.42-1.59 (H2-H6, m, 9H); 1.64-1.72 (H2-H6, m, 4H); 1.79-1.85 (H2-H6, m, 2H); 3.81-3.86 (H1, m, 1H) ppm.

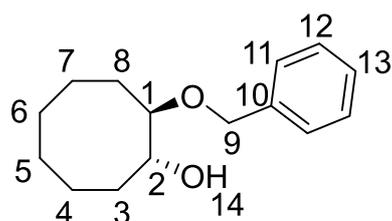
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 22.6 C3; 25.2 C4/C5; 27.4 C4/C5; 34.7 C2; 72.2 C1 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[375]</sup>

### b. Hydroborierung von Bn-Enolether **152** mit BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub>

#### → trans-2-Benzyloxycyclooctanol (**161**)

Unter Schutzgas werden 0.70 g (3.0 mmol **152**, 0.3 mmol **153**) einer 10:1-Mischung aus 1-Benzyloxycycloocten (**152**) und 1-Methoxycycloocten (**153**) in 15 ml trockenem THF gelöst und auf –25°C abgekühlt. Es werden 3.3 ml (6.6 mmol) BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (2 M in THF) zugetropft und für 6.5 Stunden bei –25°C gerührt. Anschließend werden nacheinander 10 ml (30 mmol) 3 M NaOH-Lösung und 10 ml (108 mmol) 33 %-iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Die wässrige Phase wird mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 3:1) werden 70.3 mg (0.30 mmol; 10 %) trans-2-Benzyloxycyclooctanol (**161**), 0.25 g (1.98 mmol; 60 %) Cyclooctanol (**101**) und 0.27 g (2.50 mmol; 83 %) Benzylalkohol isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.42

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.45-1.63 & 1.65-1.79 & 1.85-1.96 (12H, m, H3-H8); 2.86 (H14, bs, 1H); 3.37-3.42 (H1, m, 1H); 3.67-3.72 (H2, m, 1H); 4.42 (H9, d, J = 11.4 Hz, 1H); 4.68 (H9, d, J = 11.4 Hz, 1H); 7.28-7.38 (H11-H13, m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.6 & 24.5 & 25.7 & 26.2 C4-C7; 27.5 & 30.2 C3/C8; 70.9 C9; 74.6 C2; 84.6 C1; 127.8 C11; 127.9 C13; 128.5 C12; 138.3 C10 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[376]</sup> syn-Produkt

### c. Hydroborierung von Et-Enolether **145** mit Thexylboran<sup>[151], [152]</sup>

Zur Herstellung von Thexylboran werden unter Schutzgas 0.12 ml (1.0 mmol) Tetramethylethylen zu 1 ml (1.0 mmol) BH<sub>3</sub>•THF (1 M in THF) bei 0°C zugetropft und die Reaktionsmischung drei Stunden bei 0°C gerührt. Das so hergestellte Hydroborierungsreagenz wird anschließend zu einer Lösung von 0.31 g (2.0 mmol) 1-Ethoxycycloocten (**145**) in 2 ml trockenem THF bei 0°C zugetropft. Nach zwei Stunden werden 2.5 ml (7.5 mmol) 3 M NaOH-Lösung und 2 ml (21.5 mmol) 33%-iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird über imprägniertes Kieselgel chromatographiert (SiO<sub>2</sub>-5% NEt<sub>3</sub>; PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 1:1). Es werden 0.14 g (1.0 mmol; 50%) nicht umgesetztes 1-Ethoxycycloocten (**145**) und 70.5 mg (0.55 mmol; 27%) Cyclooctanol (**101**) isoliert.

### d. Hydroborierung von Et-Enolether **145** mit Catecholboran<sup>[153]</sup>

Zur Herstellung von Catecholboran werden 2.75 ml (5.5 mmol) BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (2 M in THF) unter Schutzgas auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von 0.61 g (5.5 mmol) Catechol in 1.3 ml trockenem THF zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 0°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das so hergestellte Hydroborierungsreagenz wird erneut auf 0°C abgekühlt und zu einer 0°C kalten Lösung von 0.62 g (4.0 mmol) 1-Ethoxycycloocten (**145**) in 3 ml trockenem THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei 0°C gerührt und anschließend 5 ml (25 mmol) 5 M NaOAc-Lösung und 5 ml (53.8 mmol) 33%-iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels

im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 5:1), wobei als einziges identifizierbares Produkt 0.15 g (1.21 mmol; 30 %) Cyclooctanon (**98**) isoliert werden.

#### e. Hydroborierung von Et-Enolether **145** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{NEt}_3$

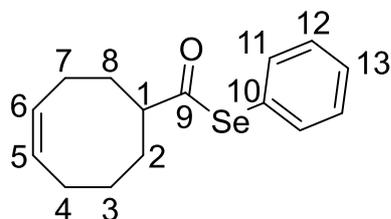
Unter Schutzgas werden 0.62 g (4.0 mmol) 1-Ethoxycycloocten (**145**) in 8 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 0.4 ml (2.6 mmol)  $\text{BH}_3 \cdot \text{NEt}_3$  zugetropft und drei Stunden bei 0°C gerührt. Da bei dieser Temperatur keine Reaktion erfolgt wird zuerst 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 1.4 ml (4.2 mmol) 3M NaOH-Lösung und 0.4 ml (4.3 mmol) 33%-iges  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugetropft. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 1:1). Es resultieren 0.20 g (1.54 mmol; 38 %) Cyclooctanol (**101**) und 55.5 mg (0.36 mmol; 9 %) nicht umgesetzter Ethylenolether **145**.

## 10.3 Voruntersuchungen

### 10.3.1 Radikalische Cyclisierung<sup>[157]</sup>

#### → Se-phenyl-cyclooct-4-en-1-carboselenoat (**170**)

Zu einer Lösung von 3.13 g (10.0 mmol) Diphenyldiselenid und 0.78 g (5.0 mmol) Cyclooct-4-encarbonsäure (**169**) in 25 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 2.5 ml (10.0 mmol) frisch destilliertes Tributylphosphin zugetropft. Es wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 90:1 → 30:1 → 10:1) gereinigt. Es werden 1.40 g (4.77 mmol; 95 %) Se-phenyl-cyclooct-4-en-1-carboselenoat (**170**) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 30:1)  $R_f = 0.32$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.39-1.49$  (H3, m, 1H); 1.61-1.81 (H2+H3+H8, m, 3H); 1.93-2.01 (H8, m, 1H); 2.09-2.21 (H2+H4+H7, m, 4H); 2.38-2.47 (H7, m, 1H); 2.78-2.83 (H1, m, 1H); 5.63-5.76

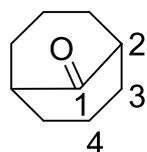
(H5+H6, m, 2H); 7.39-7.39 (H12+H13, m, 3H); 7.50-7.53 (H11, m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 23.9$  C7; 25.7 C4; 27.6 C3; 29.5 C2; 31.4 C8; 56.1 C1; 126.6 C10; 128.6 C13; 129.2 C12; 129.3 C5/C6; 130.6 C5/C6; 135.8 C11; 204.3 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{OSe} [\text{M}+\text{H}]^+$	293.06090	293.06022
	295.06011	295.05947

### → Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**92**)

Unter Schutzgas werden 0.30 g (1.0 mmol) Acylselenid **170** und 23.5 mg (0.14 mmol) AIBN in 100 ml trockenem Benzol gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Zur siedenden Reaktionsmischung wird innerhalb von einer Stunde eine Lösung von 0.35 ml (1.3 mmol) Tributylstannan in 10 ml trockenem Benzol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum ( $p = 160$  mbar) entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 71.9 mg (0.52 mmol; 52 %) Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**92**) als farbloser Feststoff isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.25$

**$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.50$ -1.56 & 1.97-2.17 (H4+H5, m, 12H); 2.41 (H2, bs, 2H) ppm.

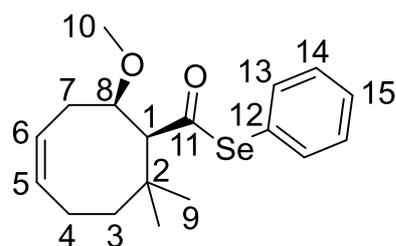
**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 20.6$  C4; 34.3 C3; 46.5 C2; 222.0 C1 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[377]</sup>

**Schmelzpunkt:**  $T_m = 151$ -152°C (Lit.<sup>[377]</sup>  $T_m = 151$ -152°C)

### → Se-phenyl-2-methoxy-8,8-dimehtylcyclooct-4-en-1-carboselenoat (**172**)

Zu einer Lösung von 0.32 g (1.0 mmol) Diphenyldiselenid und 0.11 g (0.51 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**) in 2.6 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 0.26 ml (1.0 mmol) Tributylphosphin (95 %) zugetropft. Es wird sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 90:1 → 30:1 → 2:1 + 1 % HOAc) gereinigt. Es werden 25.1 mg (0.07 mmol; 14 %) Se-phenyl-2-methoxy-8,8-dimehtylcyclooct-4-en-1-carboselenoat (**172**) und 88.5 mg (0.42 mmol; 82 %) nicht umgesetztes Edukt **171** isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 90:1) R<sub>f</sub> = 0.48

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.07 (H9, s, 3H); 1.26-1.34 (H3, m, 1H); 1.31 (H9, s, 3H); 2.11-2.21 (H4, m, 1H); 2.29-2.43 (H3+H4, m, 2H); 2.50 (H7, ddd, J = 14.0 Hz, 8.4 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.75-2.84 (H7, m, 1H); 3.14 (H1, d, J = 2.8 Hz, 1H); 3.37 (H10, s, 3H); 3.83 (H8, ddd, J = 11.4 Hz, 5.7 Hz, 2.9 Hz, 1H); 5.43-5.50 (H6, m, 1H); 5.65-5.71 (H5, m, 1H); 7.36-7.39 (H14+H15, m, 3H); 7.50-7.52 (H13, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 26.6 C4; 28.4 C9; 29.3 C9; 29.56 C7; 37.7 C2; 40.2 C3; 58.2 C10; 64.67 C1; 81.7 C8; 122.9 C6; 127.2 C12; 128.6 C15; 129.2 C13/C14; 134.2 C5; 135.8 C13/C14; 200.2 C11 ppm.

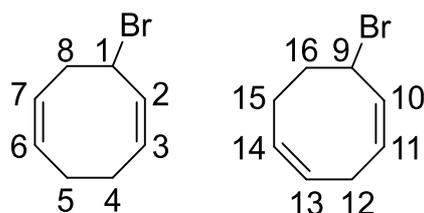
## 10.4 Synthesen – Strategie II

### 10.4.1 Synthesen zur Herstellung der 1. Modellverbindung

#### a. Wohl-Ziegler-Bromierung von 1,5-COD (**184**)<sup>[166]</sup>

#### → 1-Brom-2,6-cyclooctadien (**185**) und 1-Brom-2,5-cyclooctadien (**191**)

Unter Schutzgas werden im nicht ausgeheizten Dreihalskolben 86 ml (701 mmol) 1,5-COD (**184**) und 0,24 g (0,74 mmol) DBPO in 250 ml CCl<sub>4</sub> gelöst. 62,36 g (350 mmol) NBS werden in vier gleichgroße Fraktionen geteilt. Nach Zugabe der ersten Portion NBS wird die Reaktionsmischung auf 90°C erhitzt. Das Starten der Radikalreaktion ist an einem starken Aufsieden der Reaktionsmischung und dem Abscheiden von weißem Succinimid an der Oberfläche zu erkennen. Im Abstand von jeweils 30 Minuten werden die restlichen drei Portionen NBS zugegeben. Nach der letzten Zugabe wird noch 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, bevor das Succinimid abgesaugt und mit CCl<sub>4</sub> nachgewaschen wird. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit CCl<sub>4</sub> rückextrahiert. Nach trocknen über CaCl<sub>2</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt mittels Vakuumdestillation (T<sub>20 Torr</sub> = 108°C; Lit.<sup>[166]</sup> T<sub>5 Torr</sub> = 66–69°C) gereinigt. Es werden 46,85 g (250 mmol; 71 %) einer 3:5-Mischung aus 1-Brom-2,6-cyclooctadien (**185**) und 1-Brom-2,5-cyclooctadien (**191**) als farblose Flüssigkeit isoliert.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.67**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.87-1.95 (H15, m, 1H); 1.95-2.01 (H14, m, 1H); 2.05-2.13 (H15, m, 1H); 2.59-2.69 (H14, m, 1H); 2.89 (H11, t, J = 4.8 Hz, 2H); 5.11 (H16, ddd, J = 12.0 Hz, 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H); 5.39-5.47 (H13, m, 1H); 5.51-5.68 (H9+H10+H12, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.3 C15; 29.0 C12; 34.4 C16; 48.6 C9; 127.3 C14; 128.9 & 129.7 & 131.9 C10/C11/C13; ppm.

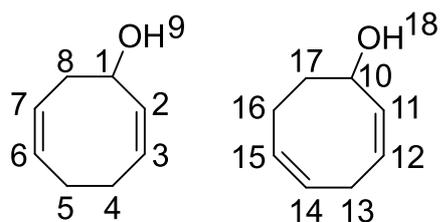
**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 2.17-2.32 (H3+H4, m, 2H); 2.36-2.43 (H4, m, 1H); 2.74-2.82 (H3+H7, m, 2H); 3.26 (H7, ddd, J = 14.0 Hz, 11.6 Hz, 8.0 Hz, 1H); 4.82 (H8, dt, J = 11.6 Hz, 5.5 Hz, 1H); 5.51-5.68 (H2+H5+H6, m, 3H); 5.82 (H1, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 11.6 Hz, 5.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.9 C4; 28.6 C5; 36.9 C8; 50.5 C1; 125.1 & 129.6 & 131.2 C3/C6/C7; 130.6 C2 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[166],[167]</sup>**b. Hydrolyse der Bromcyclooctadiene 185 und 191**<sup>[167]</sup>**→ 1-Hydroxy-2,6-cyclooctadien (186) und 1-Hydroxy-2,5-cyclooctadien (192)**

46,21 g (247 mmol) einer 3:5-Mischung aus 1-Brom-2,6-cyclooctadien (**185**) und 1-Brom-2,5-cyclooctadien (**191**) werden zusammen mit 48,29 g (575 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 480 ml Aceton und 290 ml Wasser gelöst. Die Mischung wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei sich die ursprünglich farblose Reaktionsmischung gelb verfärbt. Das Aceton wird anschließend über eine Vigreux-Kolonnen bei Normaldruck abdestilliert. Die wässrige Phase wird sieben Mal mit insgesamt 800 ml Ether extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt mittels Vakuumdestillation (T<sub>10 Torr</sub> = 95-106°C; Lit.<sup>[168]</sup> T<sub>0,3 Torr</sub> = 45-48°C) gereinigt. Es werden 27,94 g (225 mmol; 91%) einer 5,6:1-Mischung aus 1-Hydroxy-2,6-cyclooctadien (**186**) und 1-Hydroxy-2,5-cyclooctadien (**192**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.30**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.95 (H9, bs, 1H); 2.08-2.16 (H5, m, 1H); 2.18-2.27 (H5, m, 1H); 2.32-2.49 (H4+H8, m, 3H); 2.70 (H8, dt, J = 14.8 Hz, 4.1 Hz, 1H); 4.85-4.89 (H1, m, 1H); 5.41-5.79 (H2+H3+H6+H7, m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 27.5 C4, 28.4 C5; 36.8 C8; 69.8 C1; 125.5 & 127.6 & 129.7 & 133.4 C2+C3+C6+C7 ppm.

**Nebenisomer:**

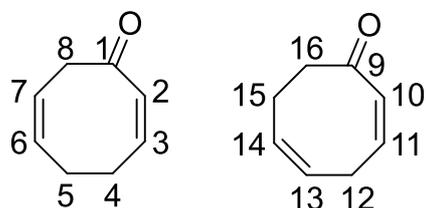
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.39 (H17, ddt, J = 12.4 Hz, 11.0 Hz, 4.5 Hz, 1H); 1.84 (H17, tt, J = 12.4 Hz, 4.8 Hz, 1H); 1.95-2.06 (H16, m, 1H); 2.51-2.56 (H16, m, 1H); 2.79-2.83 (H13, m, 2H); 4.85-4.89 (H10, m, 1H); 5.31-5.37 (H11, m, 1H); 5.41-5.79 (H12+H14+H15, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.5 C16, 29.4 C12; 32.0 C17; 69.5 C10; 127.6 & 129.0 & 129.3 & 133.9 C11+C12+C14+C15 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[177]</sup>**c. TEMPO-Oxidation****→ 2,6-Cyclooctadienon (183) und 2,5-Cyclooctadienon (193)**

Unter Schutzgas werden 27,94 g (225 mmol) einer 5,6:1-Mischung aus 1-Hydroxy-2,6-cyclooctadien (**186**) und 1-Hydroxy-2,5-cyclooctadien (**192**) zusammen mit 3,92 g (25,1 mmol) TEMPO in 225 ml trockenem DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt. Im Stickstoffgegenstrom werden 82,05 g (250 mmol) Diacetoxyiodbenzol spatelweise zugegeben. Nach einer Stunde im Eisbad wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur auftauen und weitere fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die ursprünglich orange-rote Reaktionsmischung färbt sich dabei mit der Zeit gelb. Die organische Phase wird zweimal mit insgesamt 600 ml ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, zweimal mit insgesamt 600 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit 300 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Wegen schlechter Phasentrennung werden die wässrigen Phasen jeweils zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt zunächst schnellfiltriert (SiO<sub>2</sub>, PE → Et<sub>2</sub>O) um das entstandene

Iodbenzol abzutrennen. Die mit Diethylether eluierte Produktfraktion wird nach entfernen des Lösemittels im Vakuum destilliert ( $T_{7 \text{ Torr}} = 85-87^\circ\text{C}$ ; Lit.<sup>[175]</sup>  $T_{0,4 \text{ Torr}} = 42-44^\circ\text{C}$ ). Es handelt sich um 21,45 g (176 mmol; 78%) einer 5:1 - 6:1-Mischung aus 2,6-Cyclooctadienon (**183**) und 2,5-Cyclooctadienon (**193**).



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1)  $R_f = 0.48$

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 2.33-2.38$  (H4/H5, m, 2H); 2.69-2.75 (H4/H5, m, 2H); 3.37 (H8, t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 5.51-5.66 (H6+H7, m, 2H); 5.98 (H2, d,  $J = 12.3$  Hz, 1H); 6.43 (H3, dt,  $J = 12.2$  Hz, 8.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 26.9$  C4/C5; 27.0 C4/C5; 43.8 C8; 121.0 C2; 130.9 C6/C7; 131.2 C6/C7; 142.1 C3; 201.2 C1 ppm.

**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 2.42-2.46$  (H15, m, 2H); 2.88 (H12, t,  $J = 6.7$  Hz, 2H); 3.10 (H16, t,  $J = 6.8$  Hz, 2H); 5.51-5.66 (H13+H14, m, 2H); 5.97 (H10, d,  $J = 12.0$  Hz, 1H); 6.53 (H11, dt,  $J = 11.9$  Hz, 7.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 24.8$  C12; 26.9 C15; 41.4 C16; 125.8 C14; 131.2 C10/C13; 132.2 C10/C13; 142.8 C11; 204.9 C9 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[177]</sup>

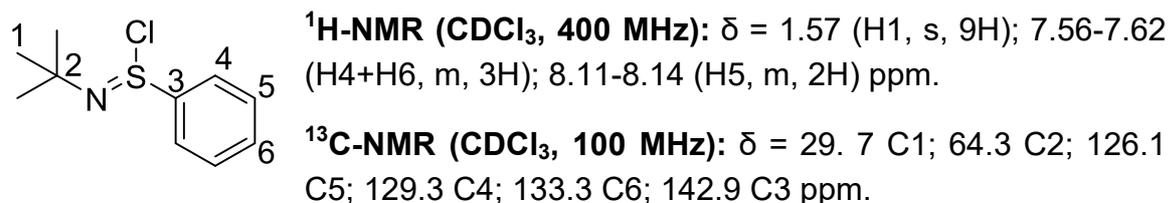
**d. Michael-Additionen zur Einführung der 1. Seitenkette an C<sub>8</sub>**  
**→ tert-Butyl-N,N-dichloroamin (202)**<sup>[182]</sup>

Es werden 60.06 g (420 mmol) Calciumhypochlorit und 21 ml (200 mmol) tert-Butylamin (**201**) in 200 ml DCM vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 1,5 Stunden werden 400 ml (1.2 mol) einer 3M HCl-Lösung zugetropft, wobei sich die Lösung erst grün und dann gelb verfärbt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur auftaut. Anschließend wird die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, wobei 24.71 g (174 mmol; 87%) tert-Butyl-N,N-dichloroamin (**202**) resultieren, die ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden.



→ **N-tert-Butylphenylsulfinimidoyl-Chlorid (197)**<sup>[183]</sup>

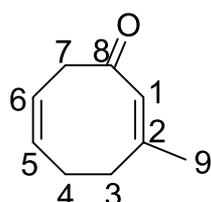
Unter Schutzgas werden 13 ml (96 mmol) S-Phenylthioacetat in 35 ml trockenem Benzol gelöst und 14.17 g (100 mmol) tert-Butyl-N,N-dichloroamin (**202**) zugegeben. Der zum einwiegen von **202** verwendete Kolben wird mit 5 ml trockenem Benzol nachgespült und ebenfalls zugegeben. Die gelbe Reaktionsmischung wird so lange zum Rückfluss erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann (ca. 40 Minuten). Die Lösung verfärbt sich dabei nach kurzer Zeit orange-rot. Bei Kontakt mit Luft wird sie erneut gelb. Nach entfernen des Lösemittels werden 21.46 g (99 mmol; 99%) N-tert-Butylphenylsulfinimidoyl-Chlorid (**197**) als orange-gelbe Flüssigkeit erhalten, die bei Lagerung im Kühlschrank komplett durchkristallisiert. Eine Reinigung ist nicht erforderlich.



→ **3-Methylcycloocta-2,6-dienon (187) und 3-Methylcycloocta-2,5-dienon (203)**<sup>[169]</sup>

Zu einer Suspension von 0.45 g (5.02 mmol) Kupfer(I)cyanid in 30 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 5.8 ml (9.3 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 0.51 g (4.2 mmol) einer 5:1-Mischung aus 2,6-Cyclooctadienon (**183**) und 2,5-Cyclooctadienon (**193**), gelöst in 23 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird auf -30°C aufgetaut und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Nach vollständiger Addition wird erneut auf -78°C herunter gekühlt und eine Lösung aus 2.74 g (12.7 mmol) N-tert-Butylphenylsulfinimidoyl-Chlorid (**197**) in 20 ml trockenem Diethylether zugetropft. Nach einer Stunde wird die Reaktion durch Zugabe von 75 ml 10%-iger NH<sub>3</sub>, ges. mit NH<sub>4</sub>Cl beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird

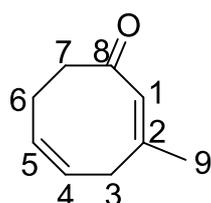
über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in einer ersten Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 7:1 → 5:1 → 1:1) zunächst grob gereinigt. Die erhaltene Produktmischung wird in einem zweiten Reinigungsschritt ( $\text{SiO}_2$ , DCM:Et<sub>2</sub>O 90:1) in einzelne Komponenten aufgetrennt. Es werden 0.14 g (1.06 mmol; 30%) 3-Methylcycloocta-2,6-dienon (**187**), 0.09 g (0.66 mmol; 94%) 3-Methylcycloocta-2,5-dienon (**203**) und 0.13 g (0.74 mmol; 21%) 6-Chloro-3-methylcycloocta-2,7-dienon (**204**) isoliert.



DC (DCM : Et<sub>2</sub>O 30:1)  $R_f$  = 0.36

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.95 (H9, d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H); 2.35-2.39 (H4, m, 2H); 2.76-2.29 (H3, m, 2H); 3.37 (H7, d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H); 5.49-5.60 (H5+H6, m, 2H); 5.90 (H1, s, 1H) ppm.

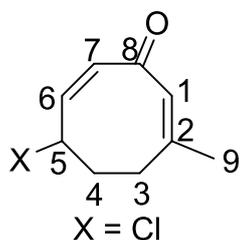
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 27.2 C4; 27.4 C9; 31.9 C3; 43.4 C7; 121.2 C6; 127.8 C1; 130.8 C5; 154.2 C2; 201.1 C8 ppm.



DC (DCM : Et<sub>2</sub>O 30:1)  $R_f$  = 0.29

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.97 (H9, d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H); 2.39-2.44 (H6, m, 2H); 2.94 (H7, t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H); 3.11 (H3, d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H); 5.58 (H5, dt,  $J$  = 11.6 Hz, 4.6 Hz, 1H); 5.69-5.76 (H4, m, 1H); 5.91 (H1, s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 25.7 C6; 27.8 C9; 32.2 C3; 40.4 C7; 125.5 C4; 129.0 C1; 130.9 C5; 157.1 C2; 203.7 C8 ppm.



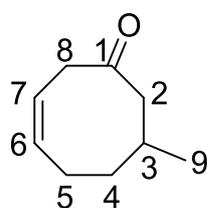
DC (DCM : Et<sub>2</sub>O 30:1)  $R_f$  = 0.40

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.87-2.02 (H4, m, 1H); 1.97 (H9, d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H); 2.06 (H3, dt,  $J$  = 12.8 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.32 (H4, ddt,  $J$  = 13.5 Hz, 6.0 Hz, 4.3 Hz, 1H); 2.89 (H3, dddd,  $J$  = 14.0 Hz, 13.1 Hz, 5.7 Hz, 1.0 Hz, 1H); 4.90 (H5, dt,  $J$  = 12.4 Hz, 6.5 Hz, 1H); 6.14-6.24 (H1+H7, m, 2H); 6.25 (H6, dd,  $J$  = 12.4 Hz, 7.2 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 26.2 C9; 30.7 C3; 36.6 C4; 54.8 C5; 131.9 C1; 132.6 C7; 141.2 C6; 153.3 C2; 191.7 C8 ppm.

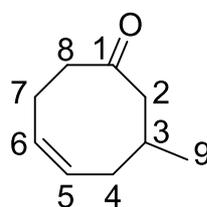
→ 7-Methylcyclooct-3-enon (**205**) und 7-Methylcyclooct-4-enon (**206**)<sup>[184]</sup>

Zu einer Suspension von 0.22 g (2.43 mmol) Kupfer(I)cyanid in 12 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 2.8 ml (4.48 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 0.25 g (2.02 mmol) einer 5,88:1-Mischung aus 2,6-Cyclooctadienon (**183**) und 2,5-Cyclooctadienon (**193**), gelöst in 11 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird auf -30°C aufgetaut und 1.5 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Durch vorsichtige Zugabe von 12 ml 2 M HCl wird die Reaktion beendet. Der entstehende, graue Feststoff wird mittels 3 M HCl gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1). Es resultieren 33.2 mg (0.24 mmol; 83%) 7-Methylcyclooct-4-enon (**206**) und 0,19 g (1.37 mmol; 81%) 7-Methylcyclooct-3-enon (**205**) als farblose Flüssigkeiten.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.20

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.98 (H9, d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.10-1.19 (H4, m, 1H); 1.66-1.74 (H4, m, 1H); 1.87-1.95 (H5, m, 1H); 2.10-2.20 (H3+H5, m, 2H); 2.23 (H2, dd, J = 13.2 Hz, 11.2 Hz, 1H); 2.50 (H2, dd, J = 13.2 Hz, 2.0 Hz, 1H); 2.98 (H8, dd, J = 17.2 Hz, 6.4 Hz, 1H); 3.14-3.19 (H8, dm, J = 17.2 Hz, 1H); 5.52-5.57 (H7, m, 1H); 5.67-5.75 (H6, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.0 C9; 25.2 C5; 31.9 C3; 35.3 C4; 44.8 C8; 49.8 C2; 123.6 C7; 131.7 C6; 213.2 C1 ppm.

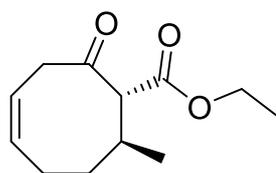
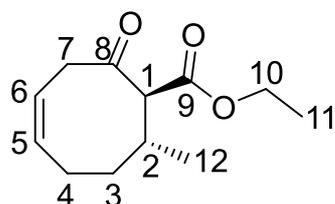
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.14

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.02 (H9, d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.83-1.91 (H3, m, 1H); 2.10 (H4, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 7.6 Hz, 5.6 Hz, 2H); 2.19-2.29 (H7, m, 1H); 2.27 (H2, dd, J = 11.4 Hz, 3.4 Hz, 1H); 2.38 (H8, ddd, J = 12.6 Hz, 11.2 Hz, 4.2 Hz, 1H); 2.48 (H2, t<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 1H); 2.59 (H8, ddd, J = 12.6 Hz, 6.2 Hz, 4.4 Hz, 1H); 2.64-2.73 (H7, m, 1H); 5.66-5.79 (H5+H6, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 21.9 C3; 22.5 C9; 31.0 C7; 34.4 C4; 47.1 C8; 48.3 C2; 129.7 C5/C6; 130.6 C5/C6; 213.7 C1 ppm.

→ **8-Methylcyclooct-4-en-2-oncarbonsäureethylester (207)** und **8-Methylcyclooct-5-en-2-oncarbonsäureethylester (210)**<sup>[169],[184]</sup>

Zu einer Suspension von 1.97 g (22 mmol) Kupfer(I)cyanid in 80 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 27.5 ml (44 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 2.45 g (20 mmol) einer 5,8:1-Mischung aus 2,6-Cyclooctadienon (**183**) und 2,5-Cyclooctadienon (**193**), gelöst in 20 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird auf -40°C aufgetaut und 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Nach vollständiger Addition wird erneut auf -78°C herunter gekühlt und nacheinander 8 ml (46 mmol) HMPA und 2.4 ml (24 mmol) Ethylcyanoformiat (**209**), jeweils gelöst in 20 ml trockenem Diethylether, zugetropft, wobei ein weißer, voluminöser Feststoff entsteht, der das Rühren erschwert. Anschließend wird die Reaktionsmischung innerhalb von 3 Stunden im Kältebad auf 0 °C aufgetaut. Durch vorsichtige Zugabe von 80 ml 2 N HCl wird die Reaktion beendet. Die ausfallenden Kupfersalze werden durch Zugabe von 4 N HCl in Lösung gebracht. Die organische Phase wird dreimal mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1) gereinigt. Es resultieren 3.59 g (13.3 mmol; 78%) 8-Methylcyclooct-4-en-2-oncarbonsäureethylester (**207**), 0.62 g (2.57 mmol; 87%) 8-Methylcyclooct-5-en-2-oncarbonsäureethylester (**210**) und 0.66 g (2.33 mmol; 14%) Diethyl-2-hydroxy-4-methylcycloocta-1,7-dien-1,3-dicarboxylat (**211**).



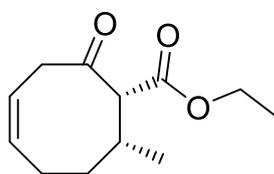
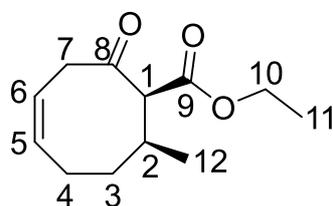
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.40

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.95 (H12, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.25 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.34 (H3, dddd, J = 14.6 Hz, 10.8 Hz, 5.3

Hz, 3.7 Hz, 1H); 1.73 (H3, 2dt, J = 11.2 Hz, 4.0 Hz, 1H); 1.92-2.00 (H4, m, 1H); 2.06-2.16 (H4, m, 1H); 2.56-2.65 (H2, m, 1H); 3.04 (H7, dd, J = 17.4 Hz, 5.4 Hz, 1H); 3.41 (H1, d, J = 11.2 Hz, 1H); 3.55-3.61 (H7, dm, J = 16.8 Hz, 1H); 4.12 & 4.17 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 2H); 5.53-5.58 (H6, m, 1H); 5.63-5.71 (H5, m, 1H) ppm.

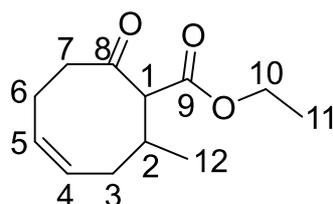
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C11; 19.5 C12; 24.1 C4; 32.8 C2; 35.2 C3; 44.2 C7; 61.2 C10; 66.4 C1; 124.3 C6; 129.9 C5; 169.5 C9; 208.1 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{12}H_{18}O_3 [M+H]^+$	211.13342	211.13274

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.33

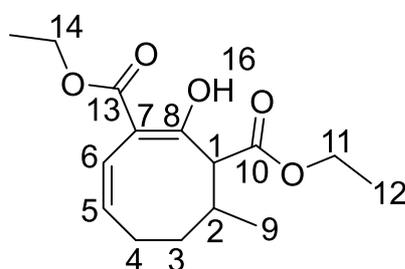
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1,08 (H12, d, J = 7.2 Hz, 3H); 1.26 (H11, t, J = 7.0 Hz, 3H)M 1.47-1.55 (H3, m, 1H); 1.83-1.91 (H3, m, 1H); 1.97-2.05 (H4, m, 1H); 2.12-2.22 (H4, m, 1H); 2.49-2.58 (H2, m, 1H); 3.18 (H7, dd, J = 5.6 Hz, 1.6 Hz, 2H); 3.59 (H1, d, J = 2.8 Hz, 1H); 4.18 (H10, quart, J = 7.1 Hz, 2H); 5.51-5.57 (H6, m, 1H); 5.70-5.78 (H5, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C11; 19.9 C12; 24.4 C4; 32.0 C3; 32.3 C2; 44.1 C7; 60.6 C10; 62.2 C1; 123.7 C6; 131.8 C5; 169.4 C9; 207.4 C8 ppm.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.30

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.00 (H12, d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.22 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.96-2.02 (H3, m, 1H); 2.15-2.22 (H3, m, 1H); 2.27-2.35 (H2+H6, m, 2H); 2.36-2.43 (H6, m, 1H); 2.46-2.53 (H7, m, 1H); 2.72 (H7, dt, J = 11.1 Hz, 4.3 Hz, 1H); 3.49 (H1, d, J = 10.8 Hz, 1H); 4.11 & 4.14 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 5.70-5.78 (H4, m, 1H); 5.89 (H5, dt, J = 10.4 Hz, 7.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C11; 19.1 C12; 22.6 C6; 31.6 C3; 32.0 C2; 46.9 C7; 61.0 C10; 62.9 C1; 128.9 C4; 130.0 C5; 168.6 C9; 207.9 C8 ppm.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.50

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.08 (H9, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.25 (H15, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.32 (H12, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.36-1.42 (H3, m, 1H); 2.06-2.19 (H3, m, 1H); 2.26-2.41 (H2+H4, m, 3H); 3.61-3.64 (H1, m, 1H); 4.14-4.31 (H11+H14, m, 4H); 5.55 (H5, dt, J = 12.0 Hz, 4.4 Hz, 1H); 5.94 (H6, d, J = 12.0 Hz, 1H); 12.95 (H16, d, J = 1.6 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 14.1 C15; 14.2 C12; 18.8 C9; 25.7 C4; 28.4 C3; 29.6 C2; 53.5 C1; 60.9 C14; 61.0 C11; 101.6 C7; 120.1 C6; 130.8 C5; 170.1 C13; 172.3 C10 ppm.

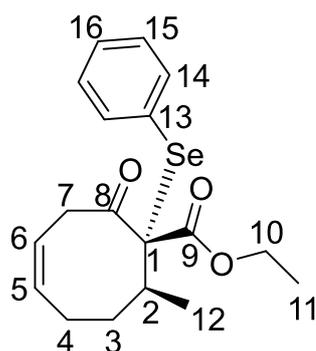
→ C8 verschwindet im Rauschen

<b>LC-LRMS</b> ( $\text{ESI}^+$ ):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	283.34	283.15

### e. Doppelbindungsregeneration

#### → Ethyl-8-methyl-2-oxo-1-phenylselenyl-cyclooct-4-en-1-carboxylat (**216**)

Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Suspension von 52.1 mg (1.3 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in 3 ml trockenem THF wird unter Schutzgas eine Lösung von 0.21 g (1.0 mmol) 8-Methylcyclooct-4-en-2-oncarbonsäureethylester (**207**) in 1 ml trockenem THF langsam zugegeben und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die gelbe Reaktionsmischung auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und 0.21 g (1.1 mmol) Phenylselenenylchlorid, gelöst in 1 ml trockenem THF, zutropft. Die rote Lösung wird innerhalb einer Stunde auf  $-25^\circ\text{C}$  aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von 10 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit einer 1:1-Mischung aus Pentan und Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum kann das erhaltene Rohprodukt direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt werden. Eine säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}:\text{PE}$  1:2 → 1:1) liefert 0,31 g (0.85 mmol; 85 %) Selenid **216** als gelbe Flüssigkeit.



DC ( $\text{DCM}$ )  $R_f$  = 0.39

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.20 (H11, t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); 1.22 (H12, s, 3H); 1.50-1.59 (H3, m, 1H); 1.77-1.90 (H3+H4, m, 2H); 2.24-2.33 (H4, m, 1H); 2.67-2.77 (H2+H7, m, 2H); 3.96 (H7, ddd,  $J$  = 17.0 Hz, 4.3 Hz, 2.7 Hz, 1H); 4.12

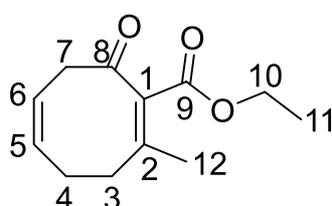
& 4.16 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 5.33-5.38 (H6, m, 1H); 5.51-5.59 (H5, m, 1H); 7.19-7.23 (H15, m, 2H); 7.26-7.30 (H16, m, 1H); 7.51-7.53 (H14, m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 14.0 C11; 19.0 C12; 24.1 C4; 34.9 C3; 36.5 C2; 42.5 C7; 61.8 C10; 74.4 C1; 125.5 C6; 127.4 C13; 128.8 C15; 129.1 C5; 129.5 C16; 137.2 C14; 168.3 C9; 202.8 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{18}H_{23}O_3Se [M+H]^+$	365.08203	365.08103
	367.08124	367.08072

### → 8-Methylcycloocta-4,8-dien-2-oncarbonsäureethylester (208)

Unter Stickstoff werden 4,14 g (10.0 mmol) rohes Alkylselenid **216** in 30 ml DCM gelöst und 1,8 ml (22,3 mmol) Pyridin zugegeben. Innerhalb von 25 Minuten wird eine Mischung aus 2,1 ml (24,6 mmol) 35 %-igem  $H_2O_2$  und 2,4 ml Wasser so zugetropft, dass die Reaktionsmischung gelinde siedet. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 25 ml 10 %-iger  $Na_2CO_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2 M HCl gewaschen. Die Säurephase wird ebenfalls dreimal die Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographische gereinigt ( $SiO_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 10:1 → 5:1 → 3:1). Es werden 1.03 g (4.96 mmol; 50 %) 8-Methylcycloocta-4,8-dien-2-oncarbonsäureethylester (**208**) als farbloser Feststoff, sowie 0,15 g (0.72 mmol; 7 %) 8-Methylcyclooct-4-en-2-oncarbonsäureethylester (**207**) als farblose Flüssigkeit und 40.0 mg (0.19 mmol; 2 %) 8-Methylcycloocta-3,5-dien-2-oncarbonsäureethylester (**219**) als gelbliche Flüssigkeit isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.18$

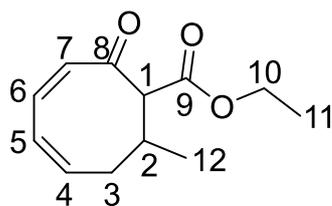
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.27$  (H11, t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); 2.06 (H12, s, 3H); 2.34-2.39 (H4, m, 2H); 2.57-2.61 (H3, m, 2H); 3.37 (H7, d,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 4.20 (H10, quart,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 5.59-5.70 (H5+H6, m, 2H)

ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 14.1$  C11; 22.8 C12; 25.3 C4; 35.6 C3; 44.9 C7; 60.8 C10; 122.8 C5/C6; 131.0 C5/C6; 131.5 C1; 152.2 C2; 166.2 C9; 203.5 C8

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{12}H_{16}O_3 [M+H]^+$	209.11777	209.11724

**Schmelzpunkt:**  $T_m = 47^\circ C$

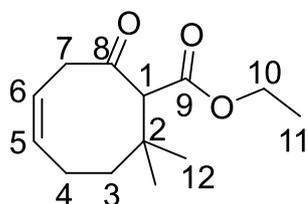
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.24

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.07 (H12, d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.22 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 2.08-2.14 (H3, m, 1H); 2.38-2.45 (H3, m, 1H); 2.87-2.96 (H2, m, 1H); 3.69 (H1, d, J = 11.2 Hz, 1H); 4.15 (H10, quart, J = 7.1 Hz, 2H); 6.04 (H7, d, J = 12.4 Hz, 1H); 6.31 (H5, dd, J = 11.8 Hz, 5.8 Hz, 1H); 6.42 (H4, dt, J = 11.2 Hz, 8.3 Hz, 1H); 6.50 (H6, dd, J = 12.6 Hz, 5.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C11; 18.4 C12; 32.7 C3; 43.3 C2; 60.6 C1; 60.9 C10; 128.7 C5; 130.8 C7; 136.5 C6; 138.7 C4; 169.1 C9; 200.2 C8 ppm.

**f. Michael-Addition zur Einführung der 2. Seitenkette an C<sub>8</sub>**  
**→ 8,8-Dimethyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (182)**<sup>[169]</sup>

Zu einer Suspension von 0.32 g (3.54 mmol) Kupfer(I)cyanid in 12 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 4.0 ml (6.40 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 0.61 g (2.93 mmol) 8-Methylcycloocta-4,8-dien-2-encarbonsäureethylester (**208**) gelöst in 5.2 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird auf -30°C aufgetaut und 2.5 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Durch vorsichtige Zugabe von 26 ml 2 M HCl wird die Reaktion beendet. Der entstehende, graue Feststoff wird mittels 6 M HCl gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 5:1). Es resultieren 0.60 g (2.66 mmol; 91%) 8,8-Dimethyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**182**) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.42

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.02 (H12, s, 3H); 1.19 (H12, s, 3H); 1.21 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.35 (H3, ddd, J = 14.4 Hz, 8.6 Hz, 1.4 Hz, 1H); 1.87 (H3, ddd, J = 14.3 Hz, 11.2 Hz, 1.3 Hz, 1H); 1.95-2.03 (H4, m, 1H); 2.07-2.16 (H4, m, 1H); 3.09 (H7, dd, J = 19.0 Hz, 7.4 Hz, 1H); 3.20 (H7, dd, J = 19.2 Hz, 4.8 Hz, 1H); 3.72 (H1, s, 1H), 4.07 & 4.11 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 5.50-5.56 (H6, m, 1H); 5.78-5.85 (H5, m, 1H) ppm.

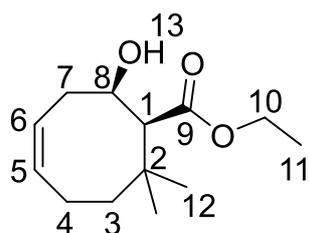
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 14.0$  C11; 23.7 C4; 26.1 C12; 28.1 C12; 36.6 C2; 39.6 C3; 43.9 C7; 60.6 C10; 63.2 C1; 121.6 C6; 134.8 C5; 168.4 C9; 205.7 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	225.14909	225.14890

### g. $\text{NaBH}_4$ -Reduktion<sup>[171]</sup>

#### → 2-Hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**182**)

Unter Schutzgas werden 0.65 g (2.9 mmol) 8,8-Dimethyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**182**) in einer 1:1-Mischung aus trockenem DCM und trockenem MeOH (jeweils 19 ml) gelöst und auf  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von 1.03 g (27.4 mmol) festem Natriumborhydrid im Stickstoffgegenstrom wird bis zum vollständigen Umsatz (2-6 Stunden) bei dieser Temperatur gerührt. Um überschüssiges Natriumborhydrid zu entstören werden 19 ml Aceton zugegeben und eine weitere Stunde bei  $-50^\circ\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von 37 ml Wasser zur trüben Reaktionsmischung wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt (durch Aceton mitgeschlepptes Wasser scheidet sich dabei als 2. Phase ab → mit Diethylether extrahieren und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  trocknen) und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 5:1). Es resultieren 0.59 g (2.6 mmol; 89%) 2-Hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**182**) als farblose Flüssigkeit.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.35$

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 0.93$  (H12, s, 3H); 1.28 (H11, t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); 1.29 (H12, s, 3H); 1.36 (H3, ddd,  $J = 14.6$  Hz, 6.7 Hz, 2.3 Hz, 1H); 2.17-2.27 (H4, m, 1H); 2.31-2.44 (H3+H4+H7, m, 3H); 2.70 (H1, d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 2.82-2.91 (H7, m, 1H); 3.97-4.01 (H8, m, 1H); 3.98 (H13, s, 1H); 4.14 & 4.20 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 10.6$  Hz, 7.1 Hz, 2H); 5.43-5.51 (H6, m, 1H); 5.67-5.73 (H5, m, 1H) ppm.

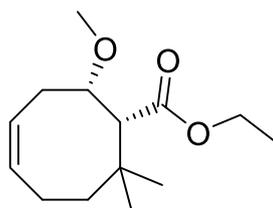
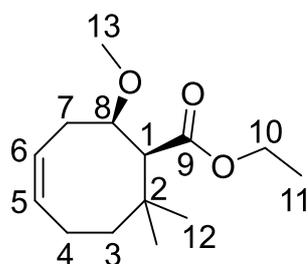
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 14.2$  C11; 26.8 C4; 27.2 C12; 30.4 C12; 32.1 C7; 37.1 C2; 40.2 C3; 50.9 C1; 60.5 C10; 72.1 C8; 122.9 C6; 134.0 C5; 176.9 C9 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	227.16472	227.16407

h. Schützung des sekundären Alkohols<sup>[172]</sup>

## → 2-Methoxy-8,8-dimethyl-cyclooct-4-encarbonsäureethylester (189)

Unter Schutzgas werden 0.59 g (2.6 mmol) 2-Hydroxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**182**) und 2.80 g (13.1 mmol) Protonenschwamm® (**225**) in 3.8 ml trockenem DCM gelöst. Anschließend werden 1.5 ml (13.0 mmol) Methyltriflat zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung gelb verfärbt. Nach 19 Stunden wird die mittlerweile orange Reaktionsmischung so oft mit 3N HCl gewaschen, bis sich der gebildete Feststoff komplett gelöst hat. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1), wobei 0,58 g (2.42 mmol; 93%) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**189**) als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.50

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.02 (H12, s, 3H); 1.24 (H12, s, 3H); 1.25 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.32 (H3, ddd, J = 14.8 Hz, 7.9 Hz, 2.9 Hz, 1H); 2.08-2.16 (H4, m, 1H);

2.26-2.38 (H3<sub>kl</sub>. ppm+H7<sub>gr</sub>. ppm, m, 2H); 2.42-2.50 (H4, m, 1H); 2.74 (H1, d, J = 3.2 Hz, 1H); 2.84-2.92 (H7, m, 1H); 3.30 (H13, s, 3H); 3.59 (H8, ddd, J = 11.6 Hz, 4.9 Hz, 3.5 Hz, 1H); 4.12 & 4.16 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 2H); 5.46-5.54 (H6, m, 1H); 5.66-5.72 (H5, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.3 C11; 26.4 C4; 29.1 C12; 29.3 C7; 35.9 C2; 39.5 C3; 53.9 C1; 57.7 C13; 59.7 C10; 82.8 C8; 123.7 C6; 133.9 C5; 173.5 C9 ppm.

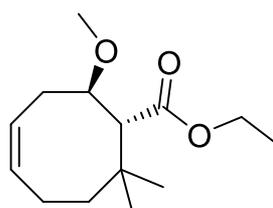
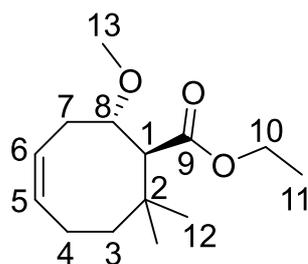
**HRMS:**C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

241.18039

gemessen

241.17978

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.50

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.93 (H12, s, 3H); 1.09 (H12, s, 3H); 1.25 (H11, t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.32-1.38 (H3, m, 1H); 2.06-2.13 (H3, m, 1H); 2.14-2.31 (H4, m, 2H);

2.41 (H7, ddd, J = 15.2 Hz, 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H); 2.63-2.70 (H7, m, 1H); 2.72 (H1,

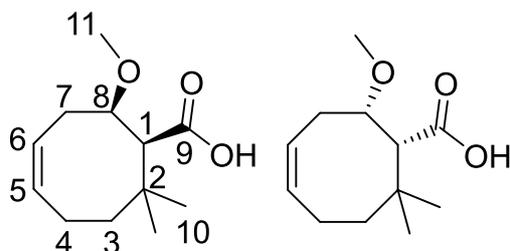
d,  $J = 10.8$  Hz, 1H); 3.26 (H13, s, 3H); 3.73 (H8, dt,  $J = 10.8$  Hz, 3.1 Hz, 1H); 4.11 & 4.14 (H10, 2 dquart<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 10.8$  Hz, 7.1 Hz, 1H); 5.42-5.49 (H6, m, 1H); 5.70-5.75 (H5, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 14.2$  C11; 24.2 C12; 26.1 C7; 26.4 C4; 29.7 C9; 34.4 C2; 40.3 C3; 54.8 C1; 56.7 C13; 59.7 C10; 82.0 C8; 122.7 C6; 133.4 C5; 174.7 C9 ppm.

### i. Verseifungen mit KOH<sup>[200]</sup>

#### → 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (171) und 8,8-Dimethylcycloocta-2,4-dien-carbonsäure (226)

Eine Lösung aus 0.13 g (0.55 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**189**) und 0.64 g (11.5 mmol) Kaliumhydroxid in einer Mischung aus 3.2 ml Ethanol und 0.1 ml Wasser wird 57 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Durch Zugabe von 2M Salzsäure wird ein pH-Wert von ~2-3 eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 6:1 + 1% HOAc). Es werden 34.5 mg (0.16 mmol; 30%) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**) und 63.6 mg (0.35 mmol; 64%) 8,8-Dimethylcycloocta-2,4-dien-carbonsäure (**226**) als farblose Feststoffe isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 6:1 + 1% HOAc) R<sub>f</sub> = 0.12

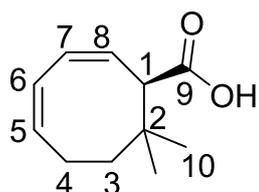
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.04$  (H10, s, 3H); 1.22 (H10, s, 3H); 1.35 (H3, ddd,  $J = 14.8$  Hz, 7.3 Hz, 2.7 Hz, 1H); 2.14-2.22 (H4, m, 1H); 2.31-2.43 (H3+H4, m, 2H); 2.51 (H7, ddd,  $J = 14.2$  Hz, 8.7 Hz, 5.5 Hz, 1H); 2.71-2.76 (H7, m, 1H); 2.78 (H1, d,  $J = 3.6$  Hz, 1H); 3.43 (H11, s, 3H); 3.71 (H8, ddd,  $J = 10.4$  Hz, 5.7 Hz, 3.5 Hz, 1H); 5.43-5.50 (H6, m, 1H); 5.74 (H5, 2ddt,  $J = 11.0$  Hz, 5.5 Hz, 1H); 10.75 (H9, bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 26.2$  C4; 28.4 C7; 29.8 C10; 36.1 C2; 39.4 C3; 53.3 C1; 57.2 C11; 82.0 C8; 122.4 C6; 135.1 C5; 174.7 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	213.14907	213.14854

**Schmelzpunkt:** T<sub>m</sub>=95°C

**Röntgenstrukturanalyse:** siehe Anhang

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 6:1 + 1 % HOAc) R<sub>f</sub> = 0.21

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.97 (H10, s, 3H); 1.11 (H10, s, 3H); 1.17 (H3, ddd, J = 14.4 Hz, 8.4 Hz, 1.3 Hz, 1H); 2.00-2.04 (H3, m, 1H); 2.18-2.24 (H4, m, 1H); 2.32-2.39 (H4, m, 1H); 3.40-3.50 (H1, m, 1H); 5.58-5.70 (H5+H6, m, 2H); 5.71-5.76 (H8, m, 1H); 6.03 (H7, dd, J = 11.0 Hz, 4.2 Hz, 1H); 11.25 (H9, bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.3 C10; 26.1 C4; 27.9 C10; 34.0 C2; 37.7 C3; 52.3 C1; 123.8 C6; 127.5 C8; 128.7 C7; 132.8 C5; 180.4 C9 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	181.12286	181.12222

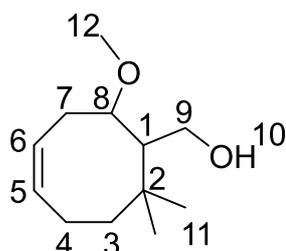
**Schmelzpunkt:** T<sub>m</sub> = 106-110°C

**Röntgenstrukturanalyse:** siehe Anhang

#### j. LAH-Reduktion<sup>[203]</sup>

##### → 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6,6-dimethylcyclooct-1-en (230)

Unter Schutzgas werden 0.97 g (4.0 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäureethylester (**189**) in 40 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.17 g (4.5 mmol) festem Lithiumaluminiumhydrid im Stickstoffgegenstrom wird 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt und anschließend mit 20 ml ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die entstehenden Aluminiumsalze werden mit 2 M HCl in Lösung gebracht und die wässrige Phase mit festem NaCl gesättigt. Nach viermaliger Extraktion mit Diethylether wird die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird bei Normaldruck weitestgehend abdestilliert und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Pentan:Et<sub>2</sub>O 1:1). Es resultieren 0.76 g (3.85 mmol; 95%) 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6,6-dimethylcyclooct-1-en (**230**) als farblose Flüssigkeit, die im Tiefkühlschrank durchkristallisiert.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.32

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.04 (H11, s, 3H); 1.12 (H11, s, 3H); 1.26 (H3, ddd, J = 14.6 Hz, 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H); 1.82-1.84 (H1, m, 1H); 2.00-2.14 (H3+H4, m, 2H); 2.20-2.27 (H4, m, 1H); 2.43 (H7, ddd, J = 13.8 Hz, 8.8 Hz, 5.0 Hz, 1H); 2.65-2.72 (H7, m, 1H); 2.97 (H10, bs, 1H);

3.37 (H12, s, 3H); 3.66 (H8, ddd,  $J = 10.6$  Hz, 4.9 Hz, 3.7 Hz, 1H); 3.74 (H9, d,  $J = 10.8$  Hz, 1H); 4.08 (H9, dd,  $J = 10.2$  Hz, 7.0 Hz, 1H); 5.49-5.56 (H6, m, 1H); 5.66-5.72 (H5, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 26.1$  C4; 28.3 C7; 29.3 C11; 30.8 C11; 36.0 C2; 40.3 C3; 49.3 C1; 57.1 C12; 63.9 C9; 85.7 C8; 124.6 C6; 133.8 C5 ppm.

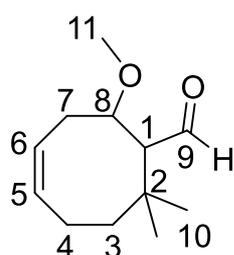
<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	199.16981	199.16926

**Schmelzpunkt:**  $T_m = 34^\circ\text{C}$

### k. TEMPO-Oxidation<sup>[175]</sup>

#### → 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbaldehyd (**229**)

Zu einer Lösung von 0.40 g (2.0 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6,6-dimethylcyclooct-1-en (**230**) und 48.2 mg (0.3 mmol) TEMPO in 2.1 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 0.75 g (2.3 mmol) Diacetoxyiodbenzol zugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und dreimal mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3^-$ , zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3^-$  und einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dabei jeweils zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  1 : 0 → 30 : 1). Es resultieren 0,33 g (1.7 mmol; 84 %) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbaldehyd (**229**) als farblose Flüssigkeit.



DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  3:1)  $R_f = 0.49$

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.01$  (H10, s, 3H); 1.26-1.33 (H4, m, 1H); 1.29 (H10, s, 3H); 2.16-2.26 (H3+H4, m, 3H); 2.38 (H1, dd,  $J = 4.2$  Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.52 (H7, ddd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 14.2$  Hz, 8.7 Hz, 5.5 Hz, 1H); 2.60-2.68 (H7, m, 1H); 3.29 (H11, s, 3H); 3.72 (H8, ddd,  $J = 8.6$  Hz, 5.6 Hz, 4.2 Hz, 1H); 5.52-5.59 (H6, m, 1H); 5.67-5.72 (H5, m, 1H); 9.92 (H9, d,  $J = 2.8$  Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 25.5$  C3; 28.1 C9; 29.2 C7; 30.2 C10; 35.2 C2; 38.9 C4; 57.3 C11; 58.9 C1; 82.9 C8; 124.2 C6; 134.3 C5; 206.2 C9 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	197.15417	197.15361

I. Pinnick-Oxidation<sup>[208]</sup>

## Variante 1: saure Aufarbeitung

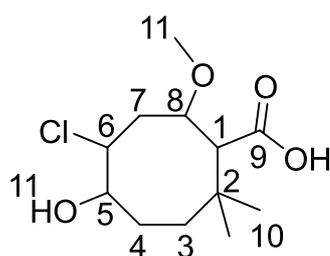
→ 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**)

Unter Schutzgas werden 0.25 g (1.25 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbaldehyd (**229**) in 11.5 ml tert-Butanol gelöst und nacheinander 0.35 g (2.51 mmol) Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, gelöst in 3.3 ml Wasser, 1.2 ml (11.3 mmol) 2-Methyl-2-buten und 0.50 g (4.46 mmol) Natriumchlorit zugegeben. Es wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit weiterer Pufferlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird in Diethylether aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Vor jedem Extraktionsschritt werden erneut einige Tropfen 2-Methyl-2-buten zugegeben. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 4:1 + 1% HOAc → 1:1 + 1% HOAc). Es resultieren 0.26 g (1.22 mmol; 98%) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**) als farbloser Feststoff.

## Variante 2: basische Aufarbeitung

→ 6-Chloro-5-hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylcyclooctancarbonsäure (**231**)

Unter Schutzgas werden 0.11 g (0.56 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbaldehyd (**229**) in 5.1 ml tert-Butanol gelöst und nacheinander 0.15 g (1.1 mmol) Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, gelöst in 1.5 ml Wasser, 0.54 ml (5.1 mmol) 2-Methyl-2-buten und 0.23 g (2.0 mmol) Natriumchlorit zugegeben. Nach 23 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und zweimal mit 3M NaOH-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert, um Verunreinigungen abzutrennen. Anschließend wird mit 3M HCl-Lösung auf pH 2 angesäuert und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 33.5 mg (0.13 mmol; 23%) 6-Chloro-5-hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylcyclooctancarbonsäure (**231**) als farbloser Feststoff isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1 + 1% HOAc) R<sub>f</sub> = 0.31

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.06 (H10, s, 3H); 1.10 (H11, s, 3H); 1.46-1.55 (H3+H4, m, 2H); 1.97-2.06 (H3+H4, m, 2H); 2.27-2.31 (H7, m, 1H); 2.63 (H1, d, J = 2.4 Hz, 1H); 2.84-3.00 (H7, m, 1H); 3.38 (H11, s, 3H); 3.58 (H5, dt, J = 9.9 Hz, 2.5 Hz, 1H); 3.62-3.71 (H8, m,

1H); 3.85-3.90 (H6, m, 1H) ppm.

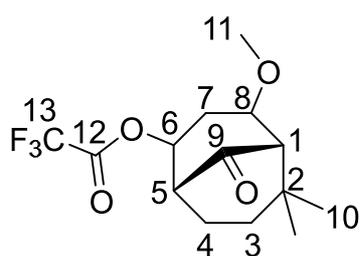
→ H9 & H11 nicht zuordenbar

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 27.8 C3/C4; 28.5 C10; 29.5 C10; 33.4 C3/C4; 34.3 C2; 37.4 C7; 55.3 C1; 57.0 C11; 68.7 C6; 78.5 C5; 79.3 C8; 176.8 C9 ppm.

**Röntgenstrukturanalyse:** siehe Anhang

**m. TFAA-Cyclisierung<sup>[161]</sup> und basische Hydrolyse des TFA-Esters<sup>[174]</sup>  
→ 4-Methoxy-6,6-dimethyl-2-trifluoracetoxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**181**)**

Unter Schutzgas werden 39.4 mg (0.19 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**) in 0.16 ml Deuteriochloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.03 ml (0.21 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach 1,5 Stunde bei Raumtemperatur werden weitere 0.03 ml (0.21 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zur grünen Reaktionsmischung zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten wird die Reaktionsmischung dreimal mit 10%-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, wobei sich die ursprünglich grüne Lösung gelb verfärbt. Es wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Da sich Bicyclus **181** bei Kontakt mit SiO<sub>2</sub> zu zersetzen scheint, wird auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet und die Ausbeute mittels <sup>19</sup>F-NMR bestimmt. Hierzu werden 10 µl (0.14 mmol) Trifluorethanol zugegeben und ein Roh-NMR aufgenommen. Anhand der Integration geht hervor, dass 43.2 mg (0.14 mmol; 74 %) 4-Methoxy-6,6-dimethyl-2-trifluoracetoxybicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**181**) entstanden sind.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.02 (H10, s, 3H); 1.07 (H10, s, 3H); 1.29-1.43 (H3, m, 1H); 1.90-1.98 (H3+H4, m, 2H); 2.18-2.29 (H4+H7, m, 2H); 2.33 (H1, d, J = 2.0 Hz, 1H); 2.52 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 14.6 Hz, 7.0 Hz, 1H); 2.76-2.82 (H5, m, 1H); 3.29 (H11, s, 3H); 3.84-3.86 (H8, m, 1H); 5.42 (H6, dt, J = 12.0 Hz, 6.0

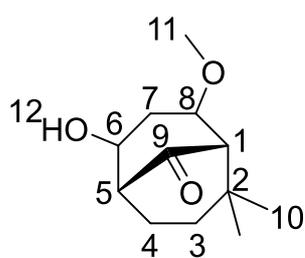
Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 24.4 C4; 28.4 C10; 29.0 C10; 30.8 C7; 33.5 C3; 39.1 C2; 49.4 C5; 56.4 C11; 60.9 C1; 76.1 C6; 77.2 C8; 114.4 (C13, quart, J = 284 Hz); 156.2 (C12, quart, J = 169 Hz); 211.3 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	309.13137	309.13076

→ **6-Hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (190)**

Unter Schutzgas werden 0.20 g (0.94 mmol) 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (**171**) in 0.94 ml Deuteriochloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.14 ml (1.03 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei 0°C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt mit 3.1 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und über Nacht unter heftigem rühren bei Raumtemperatur hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Da sich das erhaltene Produkt scheinbar bei Kontakt mit SiO<sub>2</sub> zersetzt wird auf eine Reinigung verzichtet und **190** roh weiter umgesetzt. Laut NMR sind 0.16 g (0.74 mmol; 79% über 2 Stufen) 6-Hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**190**) entstanden. Das Rohprodukt enthält eine geringfügige Verunreinigung durch eine andere Substanz, bei der es sich um 24.4 mg (0.13 mmol; 13%) 4-Methoxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]non-2-en-9-on (**245**) handelt.

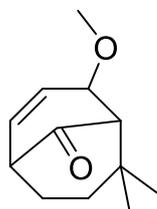


**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.99 (H10, s, 3H); 1.04 (H10, s, 3H); 1.29-1.34 (H3, m, 1H); 1.71-1.94 (H3+H4+H12, m, 3H); 2.04 (H7, ddd, J = 15.0 Hz, 11.1 Hz, 3.9 Hz, 1H); 2.23 (H1, d, J = 1.2 Hz, 1H); 2.31-2.37 (H4+H7, m, 2H); 2.52-2.56 (H5, m, 1H); 3.26 (H11, s, 3H); 3.77-3.80 (H8, m, 1H); 4.27 (H6, dt, J = 11.4 Hz, 5.7 Hz,

1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.4 C4; 28.5 C10; 29.0 C10; 33.7 C3; 34.4 C7; 38.9 C2; 53.3 C5; 56.2 C11; 60.9 C1; 69.7 C6; 78.1 C8; 215.1 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	213.14852	213.14835

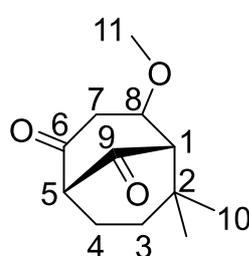


zusätzlich gefundene Masse:

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	195.13851	195.13802

n. TEMPO-Oxidation zum Diketon<sup>[175]</sup>→ 4-Methoxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**180**)

Zu einer Lösung von 0.16 g (0.74 mmol) 6-Hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**190**) und 15.6 mg (0.10 mmol) TEMPO in 0.8 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 0.28 g (0.88 mmol) Diacetoxyiodbenzol zugegeben und 5,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und dreimal mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dabei jeweils zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung per NMR charakterisiert. Es handelt sich um 0.10 g (0.49 mmol; 66 %) 4-Methoxy-6,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**180**).



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.09 (H10, s, 3H); 1.15 (H10, s, 3H); 1.42-1.47 (H3, m, 1H); 1.72 (H3, dt, J = 14.5 Hz, 5.9 Hz, 1H); 2.06-2.24 (H4, m, 2H); 2.57 (H1, d, J = 1.2 Hz, 1H); 2.81-2.84 (H7, m, 2H); 3.19 (H5, bs, 1H); 3.29 (H11, s, 3H); 3.86 (H8, dt, J = 4.8 Hz, 3.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 28.4 C10; 28.4 C10; 30.3 C4; 32.8 C3; 39.4 C2; 44.4 C7; 56.2 C11; 61.1 C1; 64.5 C5; 73.8 C8; 208.3 C6; 208.5 C9 ppm.

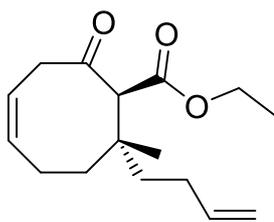
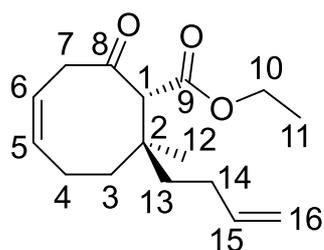
## 10.4.2 Synthesen zur Herstellung der 2. Modellverbindung

a. Michael-Addition zur Einführung der 2. Seitenkette an C<sub>8</sub>→ Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex<sup>[226]</sup>

Um Verunreinigungen durch Cu(II)-Verbindungen abzutrennen wird Cu(I)Br so lange mit MeOH gewaschen, bis das Waschwasser farblos abläuft. Der zurück bleibende grüne Feststoff wird im Vakuum getrocknet und anschließend vorsichtig (exotherm) mit 0°C kaltem Dimethylsulfid versetzt. Die entstehende Suspension wird fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und der unlösliche Feststoff abfiltriert. Das farblose Filtrat wird anschließend mit Pentan versetzt, wobei Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in Form farbloser Kristalle ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene CuBr•SMe<sub>2</sub> hat einen Schmelzpunkt von T<sub>m</sub> = 125-129°C (Lit.<sup>[378]</sup> T<sub>m</sub> = 124-129°C) und kann zersetzungsfrei über einen längeren Zeitraum gelagert werden.

→ **8-(But-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-en-carbonsäureethylester (251)**

Unter Schutzgas werden 0.39 g (16.1 mmol) Magnesiumspäne und zwei Körnchen Iod in 2 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.5 ml einer Lösung aus 0.81 ml (8.0 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 8 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.78 g (3.8 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 12 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-35^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **250** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über beige und braun nach violett zu beobachten ist. Es wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.71 g (3.4 mmol) 8-Methylcycloocta-4,8-dien-2-on-carbonsäureethylester (**208**), gelöst in 7 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben, wobei eine Farbänderung von violett nach braun zu beobachten ist. Nach zwei Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von 50 ml einer 1:1-Mischung aus ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konz.  $\text{NH}_3$  beendet. Die organische Phase wird so oft mit frischer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - $\text{NH}_3$ -Lösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau verfärbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1) gereinigt. Es resultieren 0.84 g (3.2 mmol; 94 %) 8-(But-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-en-carbonsäureethylester (**251**) als Mischung aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:3,7.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.26$

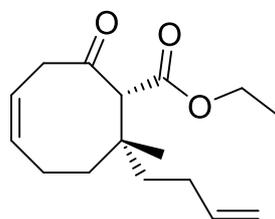
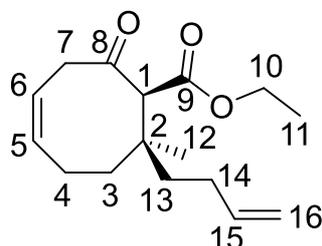
**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta =$  0.99 (H12, s, 3H); 1.22 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.35-1.44 (H4, m,

1H); 1.46-1.54 (H13, m, 1H); 1.96-2.03 (H13+H14, m, 3H); 2.05-2.10 (H3+H4, m, 3H); 3.11 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.0 Hz, 6.2 Hz, 1H); 3.21 (H7, dd, J = 18.8 Hz, 6.0 Hz, 1H); 3.60 (H1, s, 1H); 4.07 & 4.12 (H10, 2 dquart, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 4.89-4.92 (H16, m, 1H); 4.96-5.08 (H16, m, 1H); 5.50-5.58 (H6, m, 1H); 5.69-5.87 (H5+H15, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta =$  14.0 C11; 23.4 C3; 24.2 C12; 28.3 C14; 36.0 C4; 38.0 C13; 38.7 C2; 43.1 C7; 60.6 C10; 63.6 C1; 114.3 C16; 121.8 C6; 135.1 C5; 138.9 C15; 168.4 C9; 205.7 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$C_{16}H_{25}O_3 [M+H]^+$	265.17982	265.18030

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.26**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.21 (H12, s, 3H); 1.22 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.35-1.44 (H4, m, 1H); 1.46-1.54 (H13, m, 1H); 1.96-2.03 (H13+H14, m, 3H); 2.05-2.10 (H3+H4, m, 3H); 3.11 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.0 Hz, 6.2 Hz, 1H); 3.21 (H7, dd, J = 18.8 Hz, 6.0 Hz, 1H); 3.86 (H1, s, 1H); 4.07 & 4.12 (H10, 2 dquart, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 4.89-4.92 (H16, m, 1H); 4.96-5.08 (H16, m, 1H); 5.50-5.6 (H6, m, 1H); 5.69-5.87 (H5+H15, m, 2H) ppm.

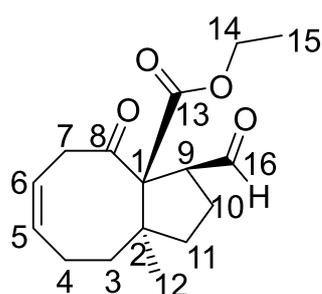
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C11; 23.1 C12; 23.2 C3; 27.8 C14; 36.3 C4; 39.2 C13; 39.5 C2; 44.5 C7; 60.7 C10; 61.8 C1; 114.4 C16; 121.6 C6; 134.7 C5; 138.6 C15; 168.3 C9; 205.6 C8 ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C11; 23.1 C12; 23.2 C3; 27.8 C14; 36.3 C4; 39.2 C13; 39.5 C2; 44.5 C7; 60.7 C10; 61.8 C1; 114.4 C16; 121.6 C6; 134.7 C5; 138.6 C15; 168.3 C9; 205.6 C8 ppm.

→ **Ethyl-3-formyl-9a-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,8,9,9a-octahydro-3aH-cyclopenta[8]annulen-3a-carboxylat (252)**

Unter Schutzgas werden 0.12 g (4.9 mmol) Magnesiumspäne und zwei Körnchen Iod in 0.5 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.4 ml einer Lösung aus 0.25 ml (2.5 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 2.5 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.25 g (1.2 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 3.5 ml trockenem THF suspendiert und auf -30°C abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **250** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über beige und braun nach violett zu beobachten ist. Es wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Es werden 0.21 g (1.0 mmol) 8-Methylcycloocta-4,8-dien-2-oncarbonsäureethylester (**208**), gelöst in 2 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben, wobei eine Farbänderung von violett nach braun zu beobachten ist. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 2,5 Stunden von -78°C auf -25°C aufgetaut und durch Zugabe von 19 ml einer 1N HCl, ges. mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Der entstehende Niederschlag wird durch Zugabe von 2N HCl gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 10:1 → 5:1). Es resultieren 46.0 mg (0.17 mmol; 17 %) 8-(But-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-en-carbonsäureethylester (**251**) als Mischung aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:3,3 und 48.4 mg (0.17 mmol; 17 %) Ethyl-3-formyl-9a-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,8,9,9a-octahydro-3aH-cyclopenta[8]annulen-3a-carboxylat (**252**) als farbloser Feststoff.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.14

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.99 (H12, s, 3H); 1.18 (H15, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.56-1.63 (H3+H11, m, 2H); 1.73 (H10, ddt, J = 13.6 Hz, 9.6 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.03-2.13 (H4+H10, m, 2H); 2.15-2.25 (H4+H11, m, 2H); 2.35 (H3, t, J = 13.4 Hz, 1H); 3.22-3.34 (H7, m, 2H); 3.91-4.08 (H9+H14, m, 3H); 5.51 (H6, ddt, J = 10.2 Hz, 7.2 Hz, 1.0 Hz, 1H); 5.84 (H5, tdd, J = 9.1 Hz, 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H); 9.58 (H16, d, J = 0.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 13.8 C15; 18.3 C10; 22.8 C4; 24.8 C12; 35.9 C3; 41.4 C7/C11; 41.5 C7/C11; 47.9 C2; 56.9 C9; 61.0 C14; 72.6 C1; 122.8 C6; 135.3 C5; 168.2 C13; 201.9 C16; 204.1 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	279.15909	279.15930

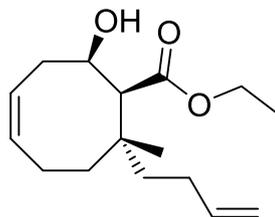
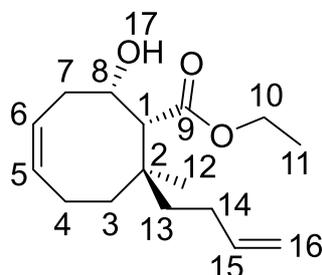
**Röntgenstrukturanalyse:** siehe Anhang

### b. NaBH<sub>4</sub>-Reduktion<sup>[171]</sup>

#### → 2-Hydroxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethylester (**266**)

Unter Schutzgas werden 1.07 g (4.1 mmol) 8-(But-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-en-carbonsäureethylester (**251**) (Diastereomerenverhältnis 1:3,5) in einer 1:1-Mischung aus trockenem DCM und trockenem MeOH (jeweils 25 ml) gelöst und auf -50°C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.44 g (38.0 mmol) festem Natriumborhydrid im Stickstoffgegenstrom wird bis zum vollständigen Umsatz (25 Stunden) bei dieser Temperatur gerührt. Um überschüssiges Natriumborhydrid zu entstören werden 25 ml Aceton zugegeben und 30 Minuten bei -50°C gerührt. Durch Zugabe von 50 ml Wasser zur trüben Reaktionsmischung wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit NaCl gesättigt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und die sich dabei abscheidende Wasserphase erneut mit NaCl gesättigt und dreimal

mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 5:1). Es resultieren 0.93 g (3.5 mmol; 86 %) 2-Hydroxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethyl-ester (**266**) mit einem Isomerenverhältnis von 1:3,4.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.14$

#### Hauptisomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 0.96$  (H12, s, 3H); 1.28 (H11, t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); 1.51-1.59 (H3, m, 1H); 1.87-2.07 (H13+H14, m, 4H);

2.12-2.21 (H4, m 1H); 2.25-2.45 (H3+H4+H7, m, 3H); 2.73 (H1, d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 2.84-2.96 (H7, m, 1H); 3.95-4.03 (H8+H17, m, 2H); 4.10-4.24 (H10, m, 2H); 4.89-5.02 (H16, m, 2H); 5.44-5.53 (H6, m, 1H); 5.68-5.74 (H5, m, 1H); 5.81 (H15, ddt,  $J = 17.0$  Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 14.2$  C11; 25.9 C12; 26.4 C4; 28.3 C14; 32.0 C7; 36.9 C3; 38.2 C13; 39.9 C2; 52.0 C1; 60.5 C10; 72.2 C8; 114.0 C16; 123.0 C6; 134.0 C5; 139.5 C15; 176.6 C9 ppm.

#### HRMS:

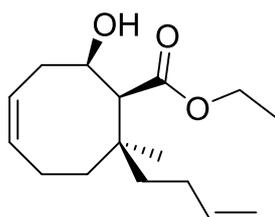
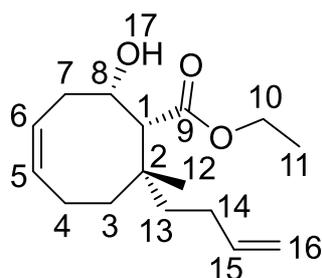
C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

267.19547

gemessen

267.19527



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.14$

#### Nebenisomer:

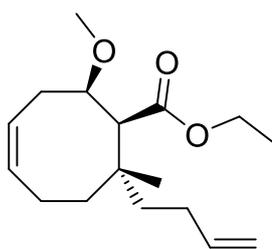
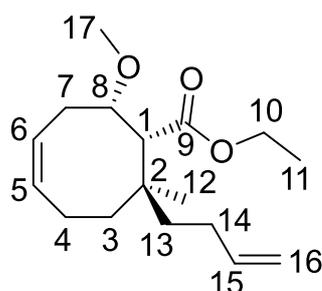
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.17-1.22$  (H13, m, 1H); 1.26 (H12, s, 3H); 1.28 (H11, t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); 1.51-1.59 (H13, m, 1H);

1.87-2.07 H14, m, 2H); 2.12-2.21 (H4, m 1H); 2.26-2.45 (H3+H4+H7, m, 3H); 2.74 (H1, d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 2.84-2.96 (H7, m, 1H); 3.90 (H17, bs, 1H); 3.95-4.03 (H8, m, 1H); 4.10-4.24 (H10, m, 2H); 4.89-5.02 (H16, m, 2H); 5.44-5.53 (H6, m, 1H); 5.68-5.74 (H5, m, 1H); 5.81 (H15, ddt,  $J = 17.0$  Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 14.2$  C11; 24.1 C12; 26.6 C4; 27.4 C14; 32.5 C7; 34.1 C3; 39.3 C13; 39.8 C2; 52.0 C1; 60.5 C10; 72.3 C8; 114.2 C16; 122.9 C6; 133.9 C5; 138.9 C15; 176.7 C9 ppm.

c. Schützung des sekundären Alkohols<sup>[172]</sup>→ 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethylester (**267**)

Unter Schutzgas werden 0.91 g (3.4 mmol) 2-Hydroxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethylester (**266**) (Diastereomerenverhältnis 1 : 3,4) und 3.69 g (17.2 mmol) Protonenschwamm® (**225**) in 5 ml trockenem DCM gelöst. Anschließend werden 1.95 ml (17.2 mmol) Methyltriflat zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung gelb verfärbt. Nach 22 Stunden wird die mittlerweile orange Reaktionsmischung so oft mit 3 N HCl gewaschen, bis sich der gebildete Feststoff komplett gelöst hat. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 10:1), wobei 0,90 g (3.21 mmol; 93 %) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethylester (**267**) mit einem Isomerenverhältnis von 1 : 3,4 isoliert werden.

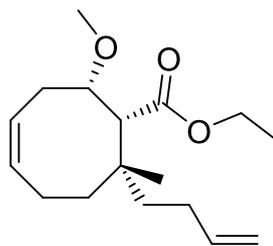
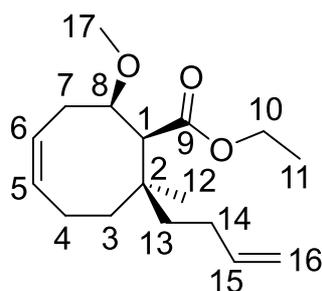
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.48**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.03 (H12, s, 3H); 1.25 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.43-1.57 (H3+H13, m, 2H); 1.89-2.18

(H3+H4+H13+H14, m, 5H); 2.25-2.38 (H7, m, 1H); 2.46-2.66 (H4, m, 1H); 2.85 (H1, d, J = 3.6 Hz, 1H); 2.91-3.01 (H7, m, 1H); 3.31 (H17, s, 3H); 3.54 (H8, dt, J = 11.2 Hz, 3.7 Hz, 1H); 4.11-4.17 (H10, m, 2H); 4.89-5.02 (H16, m, 2H); 5.49-5.57 (H6, m, 1H); 5.68-5.75 (H5, m, 1H); 5.81 (H15, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.3 C11; 24.7 C12; 25.7 C4; 27.4 C14; 29.0 C7; 37.0 C3; 38.3 C13; 41.4 C2; 54.6 C1; 57.5 C17; 59.7 C10; 82.2 C8; 113.9 C16; 124.4 C6; 133.6 C5; 139.7 C15; 173.0 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	281.21112	281.21115

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.48**Nebenisomer:**

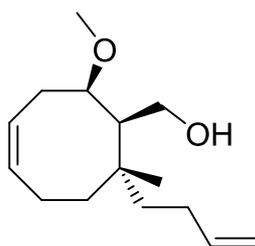
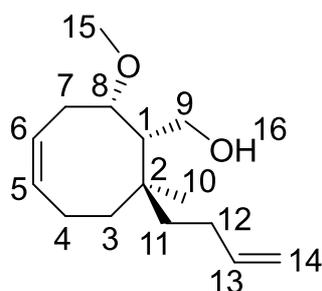
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.07 (H12, s, 3H); 1.26 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.43-1.57 (H3+H13, m, 2H); 1.89-2.18

(H3+H4+H13+H14, m, 5H); 2.25-2.38 (H7, m, 1H); 2.46-2.66 (H4, m, 1H); 2.83 (H1, d, J = 3.6 Hz, 1H); 2.91-3.01 (H7, m, 1H); 3.32 (H17, s, 3H); 3.57-3.61 (H8, m, 1H) 4.11-4.17 (H10, m, 2H); 4.89-5.02 (H16, m, 2H); 5.49-5.57 (H6, m, 1H); 5.68-5.75 (H5, m, 1H); 5.81 (H15, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.3 C11; 25.7 C4; 26.3 C12; 27.9 C14; 29.6 C7; 35.0 C3; 38.4 C13; 41.4 C2; 54.6 C1; 57.7 C17; 59.7 C10; 82.1 C8; 114.1 C16; 124.5 C6; 133.5 C5; 139.1 C15; 173.3 C9 ppm.

**d. LAH-Reduktion<sup>[203]</sup>****→ 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6-(buten-3-enyl)-6-methylcyclooct-1-en (268)**

Unter Schutzgas werden 0.88 g (3.1 mmol) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-ensäureethylester (**267**) (Diastereomerenverhältnis 1 : 3,4) in 30 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.15 g (3.9 mmol) festem Lithiumaluminiumhydrid im Stickstoffgegenstrom wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 16 ml ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die entstehenden Aluminiumsalze werden mit 2 M HCl in Lösung gebracht und die wässrige Phase mit festem NaCl gesättigt. Nach viermaliger Extraktion mit Diethylether wird die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE : Et<sub>2</sub>O 2 : 1 → 1 : 1). Es resultieren 0,72 g (3.03 mmol; 96 %) 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6-(buten-3-enyl)-6-methylcyclooct-1-en (**268**) als Mischung aus zwei Isomeren im Verhältnis 1 : 3,5.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.13**Hauptisomer:**

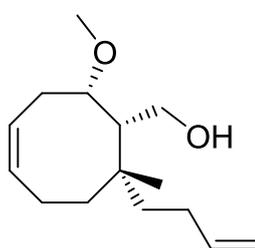
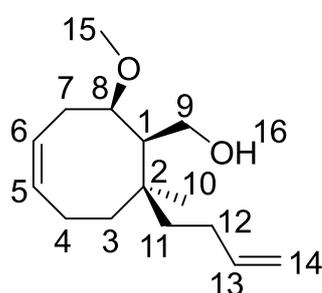
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.03 (H10, s, 3H); 1.35-1.48 (H3, m, 1H); 1.49-1.62 (H11, m, 2H); 1.70-1.86 (H3, m, 1H); 1.95-2.10

(H1+H4+H12, m, 4H); 2.15-2.24 (H4, m, 1H); 2.40 (H7, ddd, J = 13.4 Hz, 8.9 Hz,

4.5 Hz, 1H); 2.64-2.72 (H7, m, 1H); 2.87 (H16, bs, 1H); 3.37 (H15, s, 3H); 3.64 (H8, dt, J = 10.4 Hz, 4.0 Hz, 1H); 3.70-3.72 (H9, m, 1H); 4.11-4.16 (H9, m, 1H); 4.89-5.03 (H14, m, 2H); 5.54-5.61 (H6, m, 1H); 5.67-5.74 (H5, m, 1H); 5.80 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.1 C10; 25.6 C4; 28.0 C7; 28.6 C12; 37.8 C3; 38.2 C2; 38.8 C11; 57.1 C15; 62.5 C9; 85.0 C8; 113.9 C14; 125.6 C6; 133.7 C5; 139.7 C13 ppm. (C1 verschwindet im Rauschen)

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	239.20056	239.20038



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.13

**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.07 (H10, s, 3H); 1.35-1.48 (H3, m, 1H); 1.49-1.62 (H11, m, 2H); 1.70-1.86 (H3, m, 1H); 1.95-2.10

(H1+H4+H12, m, 4H); 2.15-2.24 (H4, m, 1H); 2.46 (H7, ddd, J = 13.8 Hz, 8.6 Hz, 4.9 Hz, 1H); 2.64-2.72 (H7, m, 1H); 2.87 (H16, bs, 1H); 3.38 (H15, s, 3H); 3.70-3.72 (H8+H9, m, 2H); 4.11-4.16 (H9, m, 1H); 4.89-5.03 (H14, m, 2H); 5.54-5.61 (H6, m, 1H); 5.67-5.74 (H5, m, 1H); 5.80 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

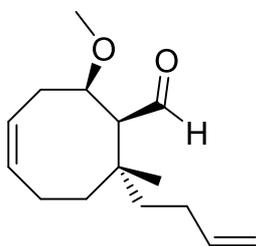
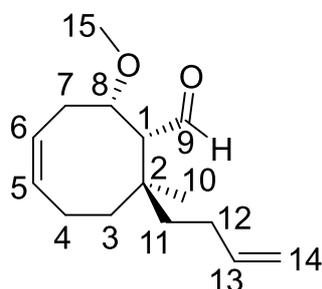
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.6 C4; 28.1 C7; 28.48 C12; 28.53 C10; 36.2 C3; 38.2 C2; 38.8 C11; 57.1 C15; 62.5 C9; 84.8 C8; 114.1 C14; 125.1 C6; 133.6 C5; 139.3 C13 ppm. (C1 verschwindet im Rauschen)

#### e. TEMPO-Oxidation<sup>[175]</sup>

##### → 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbaldehyd (269)

Zu einer Lösung von 0,72 g (3.03 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-6-(buten-3-enyl)-6-methylcyclooct-1-en (**268**) (Diastereomerenverhältnis 1:3,5) und 55.9 mg (0.36 mmol) TEMPO in 3 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 1.11 g (3.45 mmol) Diacetoxyiodbenzol zugegeben und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und dreimal mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dabei jeweils zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromato-

graphisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 15:1 → 10:1). Es resultieren 0,63 g (2.65 mmol; 87 %) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl-8-dimethylcyclooct-4-encarb-aldehyd (**269**) als Mischung aus zwei Isomeren im Verhältnis 1:3,4.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.49

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.02 (H10, s, 3H); 1.39-1.48 (H3, m, 1H); 1.69-1.76 (H11, m, 1H); 1.83-1.92 (H11, m, 1H); 1.96-2.10

(H3+H12, m, 3H); 2.12-2.23 (H4, m, 2H); 2.48 (H1, dd, J = 4.0 Hz, 2.0 Hz, 1H); 2.50-2.65 (H7, m, 2H); 3.31 (H15, s, 3H); 3.71 (H8, ddd, J = 8.0 Hz, 5.3 Hz, 4.3 Hz, 1H); 4.91-5.04 (H14, m, 2H); 5.55-5.64 (H6, m, 1H); 5.67-5.74 (H5, m, 1H); 5.81 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H); 9.92 (H9, d, J = 2.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.8 C10; 24.9 C4; 28.5 C12; 29.1 C7; 36.7 C3; 37.8 C2; 41.7 C11; 57.3 C15; 58.3 C1; 82.4 C8; 114.1 C14; 124.6 C6; 134.3 C5; 139.3 C13; 205.5 C9 ppm.

**HRMS:**

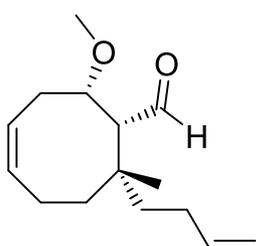
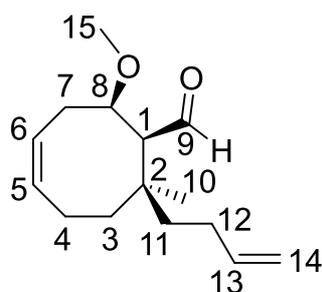
C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

237.18491

gemessen

237.18486



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.49

**Nebenisomer:**

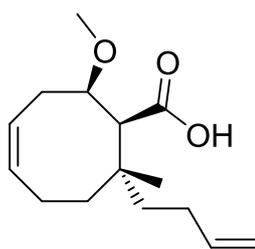
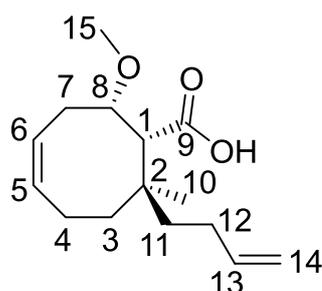
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.26 (H10, s, 3H); 1.39-1.48 (H11, m, 2H); 1.53 (H3, ddd, J = 15.0 Hz, 6.3 Hz, 3.5 Hz, 1H); 1.96-2.10

(H3+H12, m, 3H); 2.12-2.23 (H4, m, 2H); 2.45 (H1, dd, J = 4.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.50-2.6 (H7, m, 2H); 3.30 (H15, s, 3H); 3.76 (H8, dt, J = 6.4 Hz, 4.4 Hz, 1H); 4.91-5.04 (H14, m, 2H); 5.55-5.64 (H6, m, 1H); 5.67-5.74 (H5, m, 1H); 5.81 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H); 9.95 (H9, d, J = 2.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.7 C4; 27.0 C10; 27.5 C12; 29.6 C7; 34.7 C3; 37.9 C2; 38.1 C11; 57.3 C15; 59.3 C1; 82.5 C8; 114.5 C14; 124.8 C6; 134.1 C5; 138.7 C13; 205.9 C9 ppm.

f. Pinnick-Oxidation<sup>[208]</sup>→ 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbonsäure (**247**)

Unter Schutzgas werden 0.63 g (2.65 mmol) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-dimethylcyclooct-4-encarbaldehyd (**269**) (Isomerenverhältnis 1 : 3,4) in 24 ml tert-Butanol gelöst und nacheinander 0.68 g (4.77 mmol) Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, gelöst in 7 ml Wasser, 2.6 ml (24.5 mmol) 2-Methyl-2-buten und 1.07 g (9.47 mmol) Natriumchlorit zugegeben. Es wird 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit weiterer Pufferlösung versetzt und die wässrige Phase mit NaCl gesättigt. Die Reaktionsmischung wird in dreimal mit Diethylether extrahiert, wobei vor jedem Extraktionsschritt einige Tropfen 2-Methyl-2-buten zugegeben werden. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 3:1 + 1% HOAc → 1:1 + 1% HOAc). Es resultieren 0.64 g (2.54 mmol; 96%) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbonsäure (**247**) mit einem Isomerenverhältnis von 1 : 3,6.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1 + 1% HOAc)  
R<sub>f</sub> = 0.30

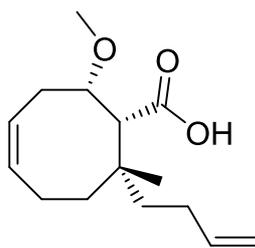
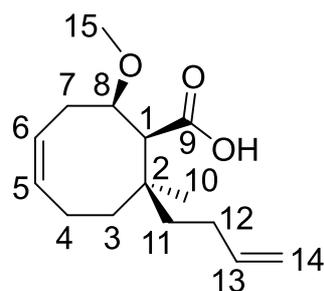
**Hauptisomer:**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.04 (H10, s, 3H); 1.42-1.46 (H3, m, 1H); 1.49-1.56 (H11, m, 1H);

1.74-1.78 (H11, m, 1H); 1.90-2.06 (H12, m, 2H); 2.08-2.17 (H4, m, 1H); 2.24-2.40 (H3+H4, m, 2H); 2.44-2.57 (H7, m, 1H); 2.69-2.77 (H7, m, 1H); 2.83 (H1, d, J = 3.2 Hz, 1H); 3.45 (H15, s, 3H); 3.65-3.70 (H8, m, 1H); 4.90-5.02 (H14, m, 2H); 5.46-5.55 (H6, m, 1H); 5.72-5.84 (H5+H13, m, 2H); 10.35 (H9, bs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 25.5 C10; 28.38 C7/C12; 28.44 C7/C12; 36.7 C3; 38.4 C2; 38.8 C11; 53.5 C1; 57.2 C15; 81.9 C8; 114.2 C14; 123.0 C6; 135.2 C5; 139.2 C13; 174.0 C9 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	253.17982	253.17956

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1 + 1% HOAc)R<sub>f</sub> = 0.30**Nebenisomer:**

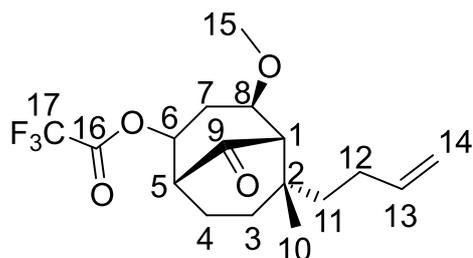
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.19 (H10, s, 3H); 1.42-1.46 (H3, m, 1H); 1.49-1.56 (H11, m, 1H);

1.74-1.78 (H11, m, 1H); 1.90-2.06 (H12, m, 2H); 2.08-2.17 (H4, m, 1H); 2.24-2.40 (H3+H4, m, 2H); 2.44-2.57 (H7, m, 1H); 2.69-2.77 (H7, m, 1H); 2.83 (H1, d, J = 3.2 Hz, 1H); 3.45 (H15, s, 3H); 3.71-3.76 (H8, m, 1H); 4.90-5.02 (H14, m, 2H); 5.46-5.55 (H6, m, 1H); 5.72-5.84 (H5+H13, m, 2H); 10.35 (H9, bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 26.5 C10; 27.7 C12; 29.0 C7; 34.6 C11; 36.7 C3; 38.7 C2; 54.1 C1; 57.3 C15; 81.7 C8; 114.4 C14; 123.0 C6; 134.9 C5; 138.8 C13; 174.5 C9 ppm.

**g. TFAA-Cyclisierung<sup>[161]</sup> und basische Hydrolyse des TFA-Esters<sup>[174]</sup>  
→ 4-(Buten-3-enyl)-6-methoxy-4-methyl-2-trifluoroacetylbicyclo[3.3.1]-nonan-9-on (246)**

Unter Schutzgas werden 0.14 g (0.56 mmol) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbonsäure (**247**) in 0.56 ml Deuteriochloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.1 ml (0.72 mmol) frisch destilliertem Trifluoressigsäureanhydrid wird die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0°C gerührt und anschließend weitere 0.05 ml (0.36 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, wobei sich die ursprünglich grüne Lösung gelb verfärbt. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Ein aufgenommenes Roh-NMR zeigt die Signale von 4-Methoxy-6-(buten-3-enyl)-6-dimethyl-9-oxobicyclo[3.3.1]nonan-2-yl-trifluoroacetat (**246**), sowie 5-(Buten-3-enyl)-7-methoxy-5-methyl-9-oxobicyclo[4.2.1]nonan-2-yl-trifluoroacetat (**270**). Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 8:1 → 1:2) werden 62.9 mg (0.18 mmol; 32%) 4-(Buten-3-enyl)-6-methoxy-4-methyl-2-trifluoroacetylbicyclo[3.3.1]-nonan-9-on (**246**) (2 Diastereomere), 7.0 mg (0.02 mmol; 3%) 5-(Buten-3-enyl)-7-methoxy-5-methyl-2-trifluoroacetylbicyclo[4.2.1]-nonan-9on (**270**) (1 Diastereomer), 16.4 mg (0.07 mmol; 12%) 8-(But-3-enyl)-8-methylcycloocta-1,4-dien-carbonsäuremethylester (**272**) und 55.5 mg (0.22 mmol; 40%) 2-(But-3-enyl)-6-hydroxy-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**271**) (3 Diastereomere).

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1) R<sub>f</sub> = 0.44**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.04 (H10, s, 3H); 1.30 (H11, ddd, J = 14.0 Hz, 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 1.42-1.52 (H3+H11, m, 2H); 1.83-1.99 (H3+H4+H12, m, 3H); 2.03-2.21 (H4+H12, m, 2H); 2.27 (H7, ddd, J = 14.8 Hz, 11.2 Hz, 3.6 Hz, 1H); 2.49 (H1, d, J = 1.6 Hz, 1H); 2.51-2.57 (H7, m, 1H); 2.81 (H5, bs, 1H); 3.30 (H15, s, 3H); 3.82-3.86 (H8, m, 1H); 4.92-5.07 (H14, m, 2H); 5.43 (H6, dt, J = 11.8 Hz, 5.9 Hz, 1H); 5.75 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.1 C4; 24.9 C10; 27.8 C12; 31.1 C7; 32.0 C3; 39.1 C11; 41.6 C2; 49.6 C5; 56.4 C15; 58.8 C1; 76.2 C6; 77.2 C8; 114.4 C17 (quart, J = 284 Hz), 114.8 C14; 138.2 C13; 156.2 C16 (quart, J = 42 Hz); 211.1 C9 ppm.

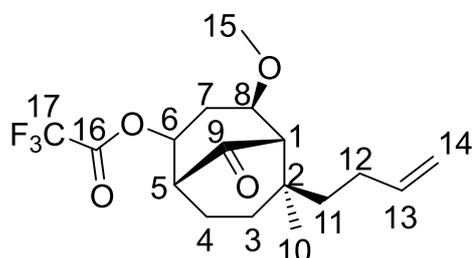
**HRMS:**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

349.16212

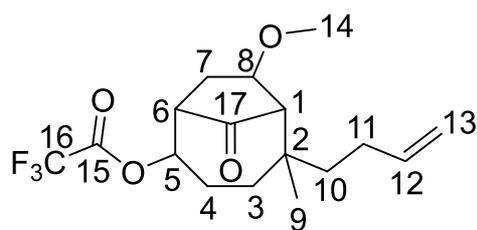
gemessen

349.16226

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1) R<sub>f</sub> = 0.44**Nebenisomer:**

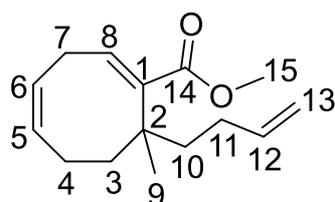
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.02 (H10, s, 3H); 1.30 (H11, ddd, J = 14.0 Hz, 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 1.42-1.52 (H3+H11, m, 2H); 1.83-1.99 (H3+H4+H12, m, 3H); 2.03-2.21 (H4+H12, m, 2H); 2.27 (H7, ddd, J = 14.8 Hz, 11.2 Hz, 3.6 Hz, 1H); 2.44 (H1, d, J = 1.6 Hz, 1H); 2.51-2.57 (H7, m, 1H); 2.81 (H5, bs, 1H); 3.28 (H15, s, 3H); 3.82-3.86 (H8, m, 1H); 4.92-5.07 (H14, m, 2H); 5.43 (H6, dt, J = 11.8 Hz, 5.9 Hz, 1H); 5.75 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.3 C4; 25.0 C10; 27. C12; 31.0 C7; 33.1 C3; 40.3 C11; 41.7 C2; 49.7 C5; 56.4 C15; 58.6 C1; 76.0 C6; 76.7 C8; 115.0 C14; 138.1 C13; 211.2 C9 ppm. (C16 & C17 verschwinden aufgrund der Aufspaltung als quart im Rauschen)

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1) R<sub>f</sub> = 0.56

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.09 (H9, s, 3H); 1.25-1.29 (H3, m, 1H); 1.39-1.47 (H10, m, 1H); 1.51-1.59 (H3+H10, m, 2H); 1.75-1.90 (H4, m, 2H); 1.91-2.16 (H7+H11, m, 3H); 2.20 (H1, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 14.4 Hz, 1H); 2.51 (H7, ddd, J = 15.0 Hz, 7.5 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.99-3.04 (H6, m, 1H); 3.29 (H14, s, 3H); 3.95-4.03 (H8, m, 1H); 4.90-5.06 (H13, m, 2H); 5.08-5.17 (H5, m, 1H); 5.80 (H12, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.1 C9; 25.7 C4; 27.9 C11; 28.3 C7; 33.0 C3; 35.9 C2; 40.0 C10; 50.1 C6; 56.1 C14; 61.1 C1; 75.7 C5; 78.6 C8; 114.7 C13; 138.3 C12; 213.3 C17 ppm. (C15 & C16 verschwinden aufgrund der Aufspaltung als quart im Rauschen)

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1) R<sub>f</sub> = 0.67

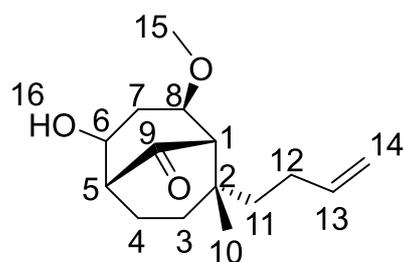
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.17 (H9, s, 3H); 1.55-1.61 (H3, m, 1H); 1.69 (H10, ddd, J = 13.4 Hz, 12.1 Hz, 5.3 Hz, 1H); 1.83 (H10, dt, J = 12.9 Hz, 4.7 Hz, 1H); 1.94-2.24 (H4+H11, m, 3H); 2.27-2.36 (H4, m, 1H); 2.40 (H3, dd, J = 14.8 Hz, 9.2 Hz, 1H); 2.62 (H7, dt, J = 14.8 Hz, 8.8 Hz, 1H); 3.22-3.29 (H7, m, 1H); 3.69 (H15, s, 3H); 4.91-5.04 (H13, m, 2H); 5.49-5.56 (H6, m, 1H); 5.69-5.75 (H5, m, 1H); 5.82 (H12, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H); 6.20 (H8, t, J = 9.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.4 C4; 26.0 C7; 26.7 C9; 29.2 C11; 37.2 C3; 41.6 C10; 41.8 C2; 51.4 C15; 114.1 C13; 123.0 C6; 132.3 C8; 133.2 C5; 139.2 C12; 141.0 C1; 171.3 C14 ppm.

### → 2-(But-3-enyl)-6-hydroxy-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (271)

Unter Schutzgas werden 0.21 g (0.84 mmol) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbonsäure (**247**) in 0.85 ml Deuteriochloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.18 ml (1.29 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid wird die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2.8 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das

erhaltene Rohprodukt mit 2.8 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und 26.5 Stunden unter heftigem rühren bei Raumtemperatur hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 1:2 → 1:3), wobei 0.13 g (0.51 mmol; 61% über 2 Stufen) 2-(But-3-enyl)-6-hydroxy-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**271**) als Mischung aus 3 Diastereomeren isoliert werden.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:2) R<sub>f</sub> = 0.14

#### Hauptisomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.00 (H10, s, 3H); 1.28 (H11, ddd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 14.0 Hz, 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 1.40-1.47 (H3+H11, m, 2H); 1.74-1.85 (H3+H4, m, 2H); 1.87-1.97 (H12, m, 1H); 2.01-2.14 (H12, m, 1H); 2.05 (H7, ddd, J = 15.2 Hz, 11.4 Hz, 3.8 Hz, 1H); 2.21 (H16, bs, 1H); 2.32-2.37 (H1+H4+H7, m, 3H); 2.55 (H5, m, 1H); 3.26 (H15, s, 3H); 3.78 (H8, dt, J = 3.6 Hz, 2.1 Hz, 1H); 4.26 (H6, dt, J = 10.8 Hz, 5.8 Hz, 1H); 4.90-5.05 (H14, m, 2H); 5.74 (H13, ddt, J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 22.9 C4; 24.9 C10; 27.7 C12; 32.1 C3; 34.6 C7; 39.2 C11; 41.3 C2; 53.5 C5; 56.3 C15; 58.9 C1; 69.8 C6; 78.0 C8; 114.5 C14; 138.5 C13; 215.0 C9 ppm.

#### HRMS:

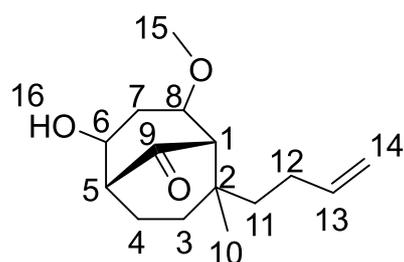
C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

253.17982

gemessen

253.17951



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:2) R<sub>f</sub> = 0.14

#### Nebenisomer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.98 (H10, s, 3H); 1.28 (H11, ddd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 14.0 Hz, 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 1.40-1.47 (H3+H11, m, 2H); 1.74-1.85 (H3+H4, m, 2H); 1.87-1.97 (H12, m, 1H); 2.01-2.14 (H12, m, 1H); 2.05 (H7, ddd, J = 15.2 Hz, 11.4 Hz, 3.8 Hz, 1H); 2.21 (H16, bs, 1H); 2.32-2.37 (H1+H4+H7, m, 3H); 2.55 (H5, m, 1H); 3.27 (H15, s, 3H); 3.78 (H8, dt, J = 3.6 Hz, 2.1 Hz, 1H); 4.26 (H6, dt, J = 10.8 Hz, 5.8 Hz, 1H); 4.90-5.05 (H14, m, 2H); 5.74 (H13, ddt, J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

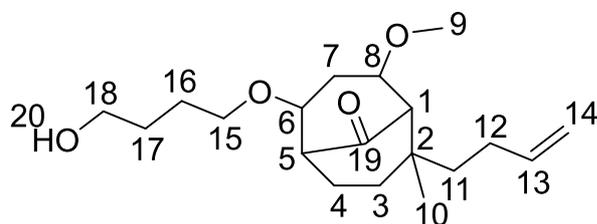
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 23.2 C4; 25.0 C10; 27.2 C12; 33.4 C3; 34.6 C7; 40.3 C11; 41.4 C2; 53.6 C5; 56.3 C15; 58.4 C1; 69.5 C6; 77.5 C8; 114.7 C14; 138.4 C13; 215.1 C9 ppm.

**Nebenisomer 2:**

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 23.9 C4; 27.7 & 28.0 & 28.8 C3/C10/C12; 33.8 & 36.4 & 41.1 C2/C7/C11; 54.6 & 56.0 C5/C15; 60.3 C1; 70.0 C6; 79.2 C8; 114.5 C14; 138.6 C13; 215.0 C9 ppm.

→ **2-(But-3-enyl)-6-(4-hydroxybutoxy)-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (380)**

Unter Schutzgas werden 0.10 g (0.40 mmol) 2-Methoxy-8-(buten-3-enyl)-8-methylcyclooct-4-encarbonsäure (**247**) in 0.40 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 0.08 ml (0.60 mmol) TFAA zugegeben und eine Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand mit 1.3 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und 25 Stunden heftig gerührt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 0:1) gereinigt. Es werden 49.2 mg (0.15 mmol; 38%) 2-(But-3-enyl)-6-(4-hydroxybutoxy)-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**380**) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 0:1) R<sub>f</sub> = 0.18

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 0.99 (H10, s, 3H); 1.24-1.32 (H11, m, 1H); 1.39-1.47 (H3+H11, m, 2H); 1.65-1.67 (H16+H17, m, 4H); 1.75-1.85

(H3+H4, m, 2H); 1.86-1.97 (H12, m, 1H); 2.00-2.14 (H7+H12, m, 2H); 2.16-2.25 (H4, m, 1H); 2.32-2.38 (H1+H7, m, 2H); 2.73 (H5, bs, 1H); 3.27 (H9, s, 3H); 3.35-3.40 (H15, m, 1H); 3.49-3.54 (H15, m, 1H); 3.65 (H18, t, J = 6.0 Hz, 2H); 3.74-3.78 (H8, m, 1H); 3.86 (H6, dt, J = 10.8 Hz, 5.7 Hz, 1H); 4.89-5.04 (H14, m, 2H); 5.75 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

→ H<sub>2</sub>O vermutlich im Alkylbereich überlagert

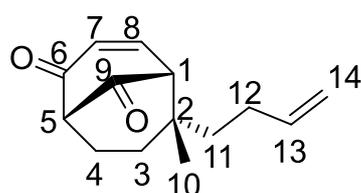
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 23.2 C4; 24.8 C10; 26.8 C16; 3.8 C12; 30.1 C17; 21.1 C3; 33.0 C7; 39.2 C11; 41.3 C2; 49.9 C5; 56.3 C9; 59.0 C1; 62.7 C18; 68.6 C15; 77.4 C6; 77.9 C8; 114.6 C14; 138.5 C13; 214.7 C19 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{O}_4$ [M+H] <sup>+</sup>	325.23734	325.23729
$\text{C}_{219}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ [M+Na] <sup>+</sup>	347.21928	347.21914

## h. Oxidation zum Diketon

→ 6-(But-3-enyl)-4-methoxy-6-methylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**273**) und 6-(But-3-enyl)-6-methylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (**274**)<sup>[175]</sup>

Zu einer Lösung von 0.12 g (0.48 mmol) 2-(But-3-enyl)-6-hydroxy-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**271**) und 12.9 mg (0.08 mmol) TEMPO in 0.5 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 0.19 g (0.58 mmol) Diacetoxyiodbenzol zugegeben und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und dreimal mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dabei jeweils zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Eine NMR-Analyse des erhaltenen Rohproduktes zeigt eine 1:1-Mischung aus Iodbenzol und dem gewünschten Produkt in Form von 2 Diastereomeren. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 3:1 → 2:1) werden 87.3 mg (0.40 mmol; 84 %) 6-(But-3-enyl)-6-methylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (**274**) (2 Diastereomere) und 12.0 mg (0.05 mmol; 10 %) 6-(But-3-enyl)-4-methoxy-6-methylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**273**) (2 Diastereomere) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.33

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.01 (H10, s, 3H); 1.34-1.51 (H3+H11, m, 3H); 1.53-1.67 (H3, m, 1H); 1.92-2.19 (H4+H12, m, 4H); 3.02 (H1, d, J = 6.8 Hz, 1H); 3.25 (H5, bs, 1H); 4.94-5.07 (H14, m, 2H); 5.77 (H13, ddt, J = 16.8 Hz, 10.4 Hz, 6.5 Hz, 1H); 6.46 (H7, dd, J = 9.8 Hz, 0.8 Hz, 1H); 7.16 (H8, dd, J = 9.6 Hz, 6.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.9 C10; 27.9 C4/C12; 27.9 C4/C12; 28.2 C3; 36.0 C11; 42.1 C2; 58.7 C1; 62.2 C5; 115.0 C14; 132.8 C7; 137.9 C13; 148.3 C8; 199.0 C6; 206.9 C9 ppm.

**HRMS:**

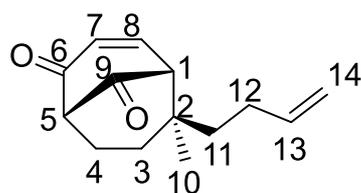
C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet

219.13796

gemessen

219.13774



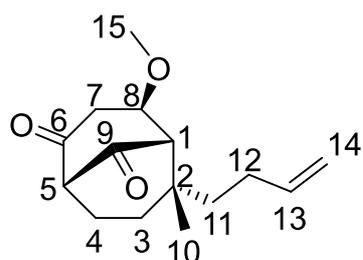
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.39

**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.08 (H10, s, 3H); 1.34-1.43 (H3+H11, m, 3H); 1.63 (H3, dt, J = 13.8 Hz, 6.0 Hz, 1H); 2.03-2.13 (H4+H12, m, 4H); 2.99 (H1, d, J = 6.4 Hz, 1H); 3.25-3.27

(H5, m, 1H); 4.97-5.07 (H14, m, 2H); 5.79 (H13, ddt, J = 16.8 Hz, 10.4 Hz, 6.5 Hz, 1H); 6.46 (H7, dd, J = 9.8 Hz, 1.0 Hz, 1H); 7.14 (H8, dd, J = 9.6 Hz, 6.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 21.4 C10; 27.6 C12; 28.2 C4; 29.4 C3; 40.7 C11; 42.4 C2; 58.4 C1; 62.4 C5; 115.1 C14; 132.7 C7; 137.9 C13; 147.9 C8; 199.0 C6; 207.1 C9 ppm.



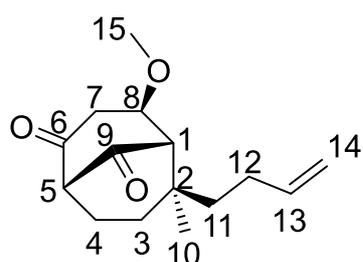
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.23

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.11 (H10, s, 3H); 1.38 (H11, ddd, J = 14.0 Hz, 11.9 Hz, 4.9 Hz, 1H); 1.48-1.79 (H3+H11, m, 2H); 1.92-2.03 (H12, m, 1H); 2.05-2.26 (H4+H12, m, 3H); 2.69 (H1, bs, 1H); 2.83 (H7, d, J = 4.4 Hz, 2H); 3.18-3.22 (H5, m, 1H); 3.29 (H15, s, 3H); 3.83-3.87 (H8, m, 1H); 4.94-5.09 (H14, m, 2H); 5.77 (H13, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.8 C10; 27.8 C12; 29.9 C4; 31.0 C3; 38.4 C11; 42.0 C2; 44.7 C7; 56.2 C15; 59.4 C1; 64.5 C5; 73.7 C8; 114.9 C14; 138.0 C13; 207.2 C16; 208.4 C9 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	251.16417	251.16390



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.23

**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.08 (H10, s, 3H); 1.38 (H11, ddd, J = 14.0 Hz, 11.9 Hz, 4.9 Hz, 1H); 1.48-1.79 (H3+H11, m, 2H); 1.92-2.03 (H12, m, 1H); 2.05-2.26 (H4+H12, m, 3H); 2.69 (H1, bs, 1H); 2.83 (H7, d, J = 4.4 Hz, 2H); 3.18-3.22 (H5, m, 1H); 3.29 (H15, s, 3H); 3.83-3.87 (H8, m, 1H); 4.94-5.09 (H14, m, 2H); 5.72-5.88 (H13, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.5 C10; 27.4 C12; 30.1 C4; 32.3 C3; 38.3 C11; 42.0 C2; 44.4 C7; 56.2 C15; 58.9 C1; 65.1 C5; 73.4 C8; 115.1 C14; 137.9 C13; 207.1 C16; 208.3 C9 ppm.

→ **6-(But-3-enyl)-4-methoxy-6-methylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (273)**<sup>[207]</sup>

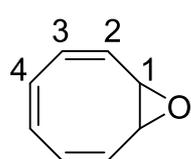
Zu einer Lösung von 0.13 g (0.51 mmol) 2-(But-3-enyl)-6-hydroxy-8-methoxy-2-methylbicyclo[3.3.1]nonan-9-on (**271**) in 2.8 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 0.26 g (0.62 mmol) Dess-Martin-Periodinan zugegeben. Nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und sechsmal mit einer 1 : 1-Mischung aus ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und ges. NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum resultieren 0.13 g (0.51 mmol; 99 %) 6-(But-3-enyl)-4-methoxy-6-methylbicyclo[3.3.1]nonan-2,9-dion (**273**) (2 Diastereomere im Verhältnis 1 : 3,8) als sauberes Produkt, das nicht weiter aufgereinigt werden muss.

### 10.4.3 Synthesen zur Herstellung des Naturstoffes

#### a. Epoxidierung von COT (**275**)<sup>[248]</sup>

→ **9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (276)**

Zu einer Lösung von 4.5 ml (40.0 mmol) Cyclooctatetraen (**275**) in 170 ml Chloroform werden bei 0°C 8.98 g (36.4 mmol) mCPBA (70 %-ig) zugegeben und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 120 ml 10 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beendet und die organische Phase noch zweimal mit 10 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, dreimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE : Et<sub>2</sub>O 30 : 1 → 20 : 1) gereinigt. Es resultieren 2.52 g (21.0 mmol; 58 %) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (**276**) als gelbe Flüssigkeit.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.52

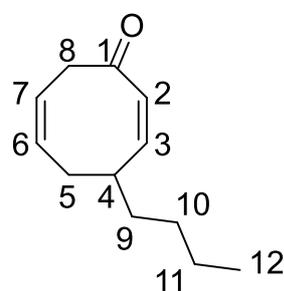
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 3.49 (H1, s, 2H); 5.93-5.94 (H4, m, 2H); 6.00-6.03 (H3, m, 2H); 6.11-6.14 (H2, m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 55.3 C1; 125.7 C4; 126.4 C2; 128.1 C3 ppm.

Referenzdaten:<sup>[379]</sup>

**b. Öffnung von COT-Epoxid (276)**  
**→ 4-Butylcycloocta-2,6-dienon (287)<sup>[249]</sup>**

Zu einer Lösung von 0.12 g (1.01 mmol) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (276) in 9 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 0.51 ml (1.28 mmol) n-BuLi (2.5M in Hexan) bei Raumtemperatur zugetropft, wobei sich die Lösung braun verfärbt. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1) gereinigt, wobei 0.11 g (0.60 mmol; 59%) 4-Butylcycloocta-2,6-dienon (287) als farblose Flüssigkeit isoliert werden.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 20:1) R<sub>f</sub> = 0.23

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.90 (H12, t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.26-1.37 (H10+H11, m, 4H); 1.38-1.51 (H9, m, 2H); 1.97 (H5, ddd, J = 18.8 Hz, 13.2 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.43-2.51 (H5, m, 1H); 2.97 (H8, ddd, J = 14.6 Hz, 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1H); 3.18-3.27 (H4, m, 1H); 3.74-3.80 (H8, m, 1H); 5.49-5.57 (H7, m, 1H); 5.58-5.63 (H6, m, 1H); 5.95 (H2, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.4 Hz, 1.5 Hz, 1H); 6.09 (H3, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.2 Hz, 7.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C12; 22.7 C11; 29.6 C10; 34.6 C5; 37.2 C9; 37.8 C4; 44.5 C8; 121.0 C7; 130.2 C2; 131.3 C6; 148.6 C3; 201.7 C1 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	179.14304	179.14317

**→ 1-Phenylbut-3-en-1-ol (290)<sup>[259-262]</sup>**

**Variante 1:**

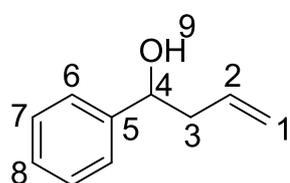
Unter Argon werden 2.75 g (396 mmol) Lithium (geschnitten unter Silikonöl um Passivierung durch Stickstoff zu vermeiden) dreimal mit 7 ml trockenem THF (entgast und gelagert unter Ar) gewaschen. Es werden 25 ml trockenes THF zugegeben und die Reaktionsmischung auf -18°C abgekühlt. Über eine Stunde werden 3.5 ml (25.5 mmol) Allylphenylether gelöst in 12.5 ml trockenem Diethylether (entgast und gelagert unter Ar) zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung erst grün und dann rot-braun färbt. Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung noch 20 Minuten bei

Raumtemperatur gerührt, wobei sie sich erneut grün verfärbt. Unter der Annahme einer Ausbeute an Allyllithium von 60 % (Lit.<sup>[259]</sup> 62-66 %) hat die so hergestellte Stammlösung eine Konzentration von ca. 0.41 mmol/ml.

Es werden 12.5 ml (5.1 mmol) der Allyllithium-Stammlösung auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung von 0.4 ml (3.9 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd (**289**) in 1 ml trockenem THF zügig zugetropft. Es wird 1,5 Stunden bei  $-50^{\circ}\text{C}$  gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 2 ml 1 M HCl ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 1 N NaOH ges. NaCl gewaschen und die wässrige Phase anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach waschen mit ges. NaCl-Lösung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das nach entfernen des Lösemittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt bedarf keiner weiteren Reinigung. Es werden 0.58 g (3.9 mmol; quant.) 1-Phenylbut-3-en-1-ol (**290**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

#### Variante 2:

Zu einer Lösung von 1.81 g (4.4 mmol) Allyltriphenylstannan in 6.5 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 2.4 ml (4.4 mmol) Phenyllithium (1.8 M in Dibutylether) zugetropft, wobei ein unlöslicher Niederschlag entsteht. Die Reaktionsmischung wird auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 0.4 ml (3.9 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd (**289**) in 1 ml trockenem THF zügig zugetropft. Es wird 1,5 Stunden bei  $-50^{\circ}\text{C}$  gerührt und die Reaktionsmischung dann über drei Stunden langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Es werden 5 ml Wasser zugegeben und der enthaltene Feststoff abfiltriert. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1) resultieren 0.33 g (2.2 mmol; 56 %) 1-Phenylbut-3-en-1-ol (**290**) als farblose Flüssigkeit.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.25$

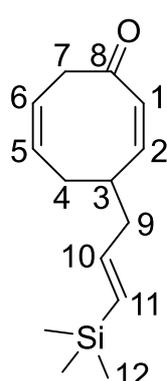
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 2.03$  (H9, bs, 1H); 2.34-2.38 (H3, m, 2H); 4.58 (H4, t,  $J = 6.4$  Hz, 1H); 4.98-5.03 (H1, m, 2H); 5.66 (H2, ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H); 7.12-7.16 (H8, m, 1H); 7.20 (H6+H7, d,  $J = 4.4$  Hz, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 43.7$  C3; 73.3 C4; 118.3 C1; 125.8 C6/C7; 127.5 C8; 128.3 C6/C7; 134.4 C2; 143.8 C5 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[380]</sup>

→ 4-(3-Trimethylsilyl-allyl)cycloocta-2,6-dienon (**292**)<sup>[249], [263]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.53 ml (1.33 mmol) n-BuLi (2.5 M in Hexan) und 0.20 ml (1.33 mmol) TMEDA bei Raumtemperatur vorgelegt und 0.23 ml (1.46 mmol) Allyltrimethylsilan zugegeben, wobei sich die Lösung gelb verfärbt. Es wird 30 Minuten auf 40°C erwärmt und die Reaktionsmischung anschließend wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das so hergestellte Li-Organyl wird zu 0.13 g (1.06 mmol) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (**276**) in 9 ml trockenem Diethylether zugetropft. Nach 1,5 Stunden wird die Reaktionsmischung dreimal mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt in 2 ml Toluol aufgenommen und 5,5 Stunden lang auf 120°C erwärmt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1 → 3:1) gereinigt. Es resultieren 21.1 mg (0.09 mmol; 8 %) 4-(3-Trimethylsilyl-allyl)cycloocta-2,6-dienon (**292**) und 17.2 mg (0.14 mmol; 14 %) Cycloocta-2,4,6-trienon (**293**).

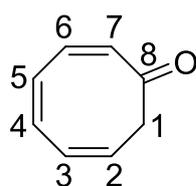


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.49

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.05 (H12, s, 9H); 1.98 (H4, ddd, J = 18.6 Hz, 13.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.25-2.30 (H9, m, 2H); 2.49 (H4, dddd, J = 18.0 Hz, 5.8 Hz, 2.9 Hz, 2.9 Hz, 1H); 3.00 (H7, ddd, J = 14.6 Hz, 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H); 3.30-3.41 (H3, m, 1H); 3.77 (H7, ddd, J = 14.6 Hz, 7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H); 5.52-5.66 (H5+H6, m, 2H); 5.74 (H11, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 18.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.92-6.00 (H1+H10, m, 2H); 6.09 (H2, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.4 Hz, 7.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = -1.3 C12; 34.0 C4; 37.2 C3; 44.2 C9; 44.4 C7; 121.1 C5; 130.2 C1; 131.1 C6; 133.7 C11; 143.0 C10; 147.2 C2; 201.6 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> OSi [M+H] <sup>+</sup>	235.15127	235.15185



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.27

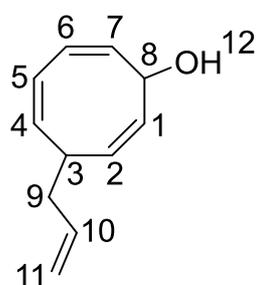
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 3.03 (H1, d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.77 (H2, dt, J = 10.0 Hz, 8.5 Hz, 1H); 6.31-6.38 (H3+H5, m, 2H); 6.56-6.62 (H4+H7, m, 2H); 6.75 (H6, dd, J = 13.2 Hz, 7.2 Hz, 1H)

ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 43.7 C1; 126.4 C5; 129.7 C2; 129.9 C3; 133.5 C4; 137.1 C6; 138.1 C7; 192.3 C8 ppm.

→ **6-Allylcycloocta-2,4,7-trienol (288)** und **1-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-enol (294)**

Unter Schutzgas werden 0.34 g (3.8 mmol) Kupfer(I)cyanid in 6.5 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es werden 3.1 ml (3.1 mmol) Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether) zugegeben wobei CuCN sich unter Bildung einer braun-schwarzen Reaktionsmischung löst. Es wird weiter 15 Minuten bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend eine Lösung von 0.12 g (1.0 mmol) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (**276**) in 1 ml trockenem THF zugetropft. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 6 ml einer 1:1-Mischung aus ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konz.  $\text{NH}_3$  beendet. Der dabei ausfallende Feststoff wird mit weiterer  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ -Mischung gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:  $\text{Et}_2\text{O}$  5:1 → 1:1) gereinigt, wobei 64.9 mg (0.40 mmol; 39%) 6-Allylcycloocta-2,4,7-trienol (**288**), 53.5 mg (0.33 mmol; 32%) 1-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-enol (**294**) und 11.8 mg (0.07 mmol; 6%) 8-Hydroxyundeca-2,4,6,10-tetraenal (**295**) isoliert werden.

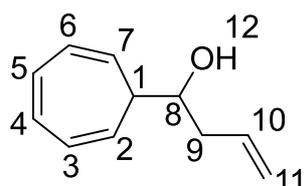


DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  1:1)  $R_f$  = 0.36

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 2.13 (H12, bs, 1H); 2.25-2.39 (H9, m, 2H); 2.88-2.95 (H3, m, 1H); 4.87 (H8, bs, 1H); 5.04-5.11 (H11, m, 2H); 5.21 (H4, dd,  $J$  = 10.2 Hz, 7.0 Hz, 1H); 5.37 (H7, dd,  $J$  = 10.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); 5.41 (H2, dt,  $J$  = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 1H); 5.59 (H1, dt,  $J$  = 11.2 Hz, 2.4 Hz, 1H); 5.76 (H10, ddt,  $J$  = 17.2 Hz, 10.6 Hz, 6.9 Hz, 1H); 6.08-6.11 (H6,

m, 1H); 6.12-6.16 (H5, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 36.7 C3; 40.0 C9; 69.7 C8; 116.7 C11; 126.1 C6; 127.6 C5; 130.86 C2/C7; 130.91 C2/C7; 131.6 C4; 133.1 C1; 136.3 C10 ppm.

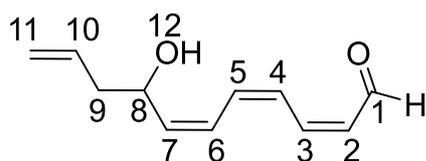
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.44

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.75-1.80 (H1, m, 1H); 1.85 (H12, d, J = 2.8 Hz, 1H); 2.24-2.32 (H9, m, 1H); 2.45-2.51 (H9, m, 1H); 3.90-3.94 (H8, m, 1H); 5.15-5.20 (H11, m, 2H); 5.28 (H2/H7, dd, J = 9.4 Hz, 5.8 Hz, 1H);

5.48 (H2/H7, dd, J = 9.4 Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.85 (H10, dddd, J = 16.8 Hz, 10.3 Hz, 8.0 Hz, 6.5 Hz, 1H); 6.22-6.30 (H3+H6, m, 2H); 6.62-6.69 (H4+H5, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 39.7 C9; 44.9 C1; 70.8 C8; 118.5 C11; 122.4 C2/C7; 122.6 C2/C7; 125.4 C3/C6; 125.6 C3/C6; 130.7 C4/C5; 131.0 C4/C5; 134.4 C10 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ONa [M+Na] <sup>+</sup>	185.09368	185.09325

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1) R<sub>f</sub> = 0.21

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.85 (H12, bs, 1H); 2.27-2.35 (H9, m, 1H); 2.37-2.44 (H9, m, 1H); 4.31-4.32 (H8, m, 1H); 5.15-5.20 (H11, m, 2H);

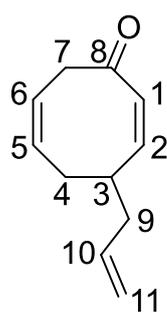
5.80 (H10, ddt, J = 17.2 Hz, 10.0 Hz, 7.3 Hz, 1H); 6.03 (H7, dd, J = 15.4 Hz, 5.8 Hz, 1H); 6.16 (H2, dd, J = 15.2 Hz, 8.0 Hz, 1H); 6.37-6.47 (H4+H6, m, 2H); 6.67 (H5, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 14.8 Hz, 10.8 Hz, 1H); 7.12 (H3, dd, J = 15.2 Hz, 11.2 Hz, 1H); 9.57 (H1, d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 41.7 C9; 70.8 C8; 119.0 C11; 129.1 C6; 130.0 C4; 131.5 C2; 133.5 C10; 141.5 C7; 141.7 C5; 151.6 C3; 193.5 C1 ppm.

### → 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (277)

Unter Schutzgas werden 6.66 g (74.3 mmol) Kupfer(I)cyanid in 130 ml trockenem THF suspendiert und auf -30°C abgekühlt. Es werden 61 ml (61.0 mmol) Allylmagnesiumbromid (1M in Diethylether) zugegeben wobei CuCN sich unter Bildung einer braun-schwarzen Reaktionsmischung löst. Es wird weiter 30 Minuten bei -30°C gerührt und anschließend eine Lösung von 2.46 g (20.5 mmol) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (**276**) in 20 ml trockenem THF innerhalb von fünf Minuten zugetropft. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 125 ml einer 1:1-Mischung aus ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und konz. NH<sub>3</sub> beendet. Der dabei ausfallende Feststoff wird mit weiterer NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub>-Mischung gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung

gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt in 20 ml Toluol gelöst und 20 Minuten auf  $120^\circ\text{C}$  erwärmt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt. Es werden 1.16 g (7.1 mmol; 35 %) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**), 1.50 g (9.3 mmol; 45 %) 1-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-enol (**294**) und 35.9 mg (0.2 mmol; 1 %) 1-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)-3-methylenhex-5-en-1-ol (**297**) isoliert.

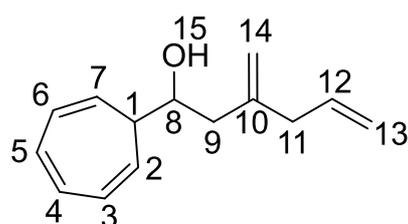


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.39$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.99$  (H4, ddd,  $J = 18.6$  Hz, 13.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.22 (H9, t,  $J = 6.8$  Hz, 2H); 2.47-2.54 (H4, dm,  $J = 18.0$  Hz, 1H); 3.00 (H7, ddd,  $J = 14.4$  Hz, 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H); 3.28-3.38 (H3, m, 1H); 3.71-3.77 (H7, m, 1H); 5.07-5.13 (H11, m, 2H); 5.51-5.58 (H6, m, 1H); 5.60-5.65 (H5, m, 1H); 5.78 (H10, ddt,  $J = 17.0$  Hz, 10.2 Hz, 7.0 Hz, 1H); 5.96 (H1, dt<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 12.0$  Hz, 1.4 Hz, 1H); 6.10 (H2, dd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 12.4$  Hz, 7.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 33.9$  C4; 37.3 C3; 41.2 C9; 44.3 C7; 117.4 C11; 121.1 C6; 130.3 C1; 131.1 C5; 135.4 C10; 147.0 C2; 201.5 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	163.11174	163.11185



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:1)  $R_f = 0.50$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.71$ -1.75 (H1, m, 1H); 1.95 (H15, s, 1H); 2.20 (H9, dd<sub>[Dacheffekt]</sub>,  $J = 14.2$  Hz, 9.8 Hz, 1H); 2.44 (H9, d,  $J = 14.0$  Hz, 1H); 2.77-2.88 (H11, m, 2H); 3.98-4.02 (H8, m, 1H); 4.94-4.99 (H14, m, 2H); 5.06-5.11 (H13, m, 2H); 5.28 (H7, dd,  $J = 9.2$  Hz, 6.0 Hz, 1H); 5.50 (H2, dd,  $J = 9.4$  Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.81 (H12, ddt,  $J = 17.4$  Hz, 9.4 Hz, 7.3 Hz, 1H); 6.26 (H3+H6, ddd,  $J = 15.4$  Hz, 10.0 Hz, 5.4 Hz, 2H); 6.62-6.69 (H4+H5, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 40.6$  C11; 42.0 C9; 45.1 C1; 69.1 C8; 113.9 C14; 116.8 C13; 122.5 C2/C7; 122.6 C2/C7; 125.3 C3/C6; 125.4 C3/C6; 130.6 C5; 131.0 C4; 135.8 C12; 144.6 C10 ppm.

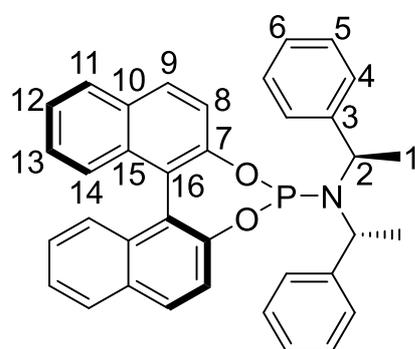
HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ONa [M+Na] <sup>+</sup>	225.12499	225.12444
C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O [M-H] <sup>-</sup>	201.12849	201.12847

→ **(S)-Binolchlorphosphin (300)**<sup>[266]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.64 g (2.2 mmol) S-Binol (**299**) in 1.9 ml (21.8 mmol) frisch destilliertem Phosphortrichlorid suspendiert und mit zwei Tropfen NMP versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 15 Minuten auf 94°C erwärmt, wobei der Feststoff unter Gasentwicklung in Lösung geht. Nach abkühlen auf Raumtemperatur wird überschüssiges Phosphortrichlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Schutzgas dreimal in je 3 ml trockenem Diethylether aufgenommen und das Lösemittel erneut im Vakuum entfernt, wodurch (S)-Binolchlorphosphin (**300**) als blass gelber Schaum erhalten wird, der keiner weiteren Reinigung bedarf. Es wird analog Smith et al. von quantitativem Umsatz ausgegangen.

→ **(S)-2,2'-Binaphthoyl-(R,R)-di(1-phenylethyl)aminophosphin (298)**<sup>[266]</sup>

Zu einer -78°C kalten Lösung von 0.46 ml (2.0 mmol) (+)Bis[(R)-1-Phenylethyl]amin (**301**) in 9.5 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 0.8 ml (2.0 mmol) n-BuLi (2.5M in Hexan) zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung blass pink verfärbt. Es wird innerhalb von 40 Minuten auf -30°C aufgetaut und fünf Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach erneutem abkühlen auf -78°C wird eine Lösung von (S)-Binolchlorphosphin (**300**) (2.2 mmol) in 3.2 ml trockenem THF über 20 Minuten zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung orange verfärbt. Es wird für weitere 2,5 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend im Kältebad (über Nacht) auf Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene, wachsartige Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:DCM 10:1 → 5:1) gereinigt. Es resultieren 0.66 g (1.23 mmol; 62% über zwei Stufen) (S)-2,2'-Binaphthoyl-(R,R)-di(1-phenylethyl)aminophosphin (**298**) als farbloser Feststoff.



DC (PE : DCM 10:1) R<sub>f</sub> = 0.21

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.72 (H1, d, J = 7.2 Hz, 6H); 4.49 & 4.52 (H2, 2 quart, J = 7.2 Hz & J = 7.0 Hz, 2H); 7.06-7.15 (H, m, 10H); 7.20-7.29 (H, m, 4H+CDCl<sub>3</sub>); 7.37-7.44 (H, m, 4H); 7.59 (H, d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.90 (H, dd, J = 7.8 Hz, 4.2 Hz, 2H); 7.94 (H, d, J = 8.8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 21.0 C1; 22.0 C1'; 52.2 C2; 52.3 C2'; 121.72; 121.74; 122.35; 122.37; 122.4; 124.01; 124.07; 124.4; 124.7; 125.9; 126.0; 126.6; 127.09; 127.14; 127.7; 127.90; 127.92; 128.1; 128.3; 129.4; 130.2; 130.5; 131.4; 132.72; 132.74; 132.78; 142.8; 149.6; 150.0; 150.1 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[266]</sup>**Schmelzpunkt:**  $T_m = 100-105^\circ\text{C}$  (Lit [Sigma Aldrich]:  $102-103^\circ\text{C}$ )**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +495$  [ $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ] (Lit:  $[\alpha]_D^{20} = +497$  [ $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ])**→ Triallylboran (303)**<sup>[267]</sup>

Unter Schutzgas werden 4.94 g (203.4 mmol) Magnesium, zwei Körnchen Iod und 7.10 g (50.1 mmol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Etherat (48 %  $\text{BF}_3$ ) in 150 ml trockenem Diethylether vorgelegt und 2.0 ml (24.5 mmol) frisch destilliertes Allylchlorid (**302**) zugegeben, wobei die Reaktionsmischung zu sieden beginnt. Nach dem Anspringen der Reaktion werden weitere 12.2 ml (147.9 mmol) Allylchlorid (**302**) gelöst in 50 ml trockenem Diethylether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung anschließend für eine Stunde ins Ultraschallbad gehängt. Mittels Spritze wird die überstehende, klare Lösung unter Schutzgas in einen anderen Kolben überführt und die zurückbleibenden Mg-Salze viermal mit je 25 ml trockenem Diethylether gewaschen und die Lösung ebenfalls überführt. Das Lösemittel wird bei Normaldruck abdestilliert und das zurück bleibende Triallylboran (**303**) anschließend im Vakuum ( $T_{20 \text{ Torr}} = 55^\circ\text{C}$ ; Lit:  $T_{20 \text{ Torr}} = 65^\circ\text{C}$ ) destilliert.

**→ Diallylzink (304)**<sup>[269]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.24 g (1.8 mmol) Triallylboran (**303**) auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und 1.9 ml (1.9 mmol) Diethylzink (1M in Hexan) zugetropft, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die überstehende Lösung mittels Spritze entfernt und der zurückbleibende Feststoff mit 1 ml trockenem Toluol gewaschen. Die überstehende Lösung wird erneut entfernt. Das zurück bleibende Diallylzink (**304**) wird in 1 ml trockenem THF gelöst und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

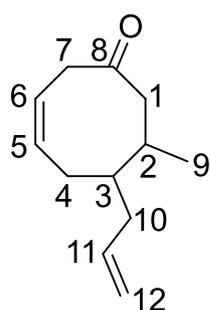
**→ Umsetzung von COT-Epoxid (276) mit Diallylzink (304)**<sup>[248]</sup>

Es werden 12.8 mg (3.5 mol-%) Kupfer(II)triflat und 21.4 mg (4.0 mol-%) Phosphoramidit-Ligand **298** unter Schutzgas in 2 ml trockenem Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nacheinander werden 0.12 g (1.0 mmol) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-2,4,6-trien (**276**) gelöst in 1 ml trockenem Toluol und das

frisch hergestellte Diallylzink (**304**) (1.9 mmol) gelöst in 1 ml trockenem THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 2,5 Stunden auf 0°C aufgetaut. Nach 20 Stunden wird das Kältebad entfernt und weitere drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in 2 ml Toluol aufgenommen und eine Stunde auf 120°C erwärmt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 32.9 mg (0.20 mmol; 20%) 1-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-enol (**294**) und 2.3 mg (0.02 mmol; 2%) nicht umgesetztes Edukt **276** isoliert. Zusätzlich werden 13.0 mg (0.02 mmol; 60%) des eingesetzten Phosphoramidit-Ligands **298** zurück gewonnen.

**c. Michael-Addition zur Einführung der 1. Seitenkette an C<sub>8</sub>**  
**→ 6-Allyl-7-methylcyclooct-3-enon** (**305**)<sup>[169],[184]</sup>

Zu einer Suspension von 0.12 g (1.34 mmol) Kupfer(I)cyanid in 4 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 1.45 ml (2.32 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 0.17 g (1.05 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) gelöst in 1 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird auf -40°C aufgetaut und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Durch vorsichtige Zugabe von 4 ml 2M HCl wird die Reaktion beendet. Der entstehende, graue Feststoff wird mittels 6M HCl gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1). Es resultieren 0,17 g (0.94 mmol; 90%) 6-Allyl-7-methylcyclooct-3-enon (**305**) mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1,4.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.30

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.99 (H9, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.58-1.69 (H3, m, 1H); 1.78-1.86 (H10, m, 1H); 1.88-1.99 (H4, m, 1H); 2.06-2.13 (H4, m, 1H); 2.16-2.31 (H1+H10, m, 2H); 2.44-2.56 (H1+H2, m, 2H); 3.03 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 17.0 Hz, 5.0 Hz,

1H); 3.18 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 17.0 Hz, 5.4 Hz, 1H); 5.00-5.06 (H12, m, 2H); 5.55-5.63 (H6, m, 1H); 5.65-5.70 (H5, m, 1H); 5.71-5.80 (H11, m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 18.9 C9; 30.0 C4; 32.9 C2; 38.0 C10; 41.3 C3; 44.8 C7; 47.1 C1; 116.2 C12; 125.2 C6; 129.7 C5; 137.5 C11; 212.6 C8 ppm.

#### Nebenisomer:

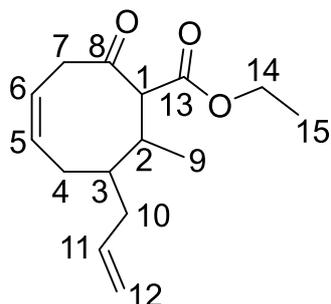
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.04 (H9, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.20-1.28 (H3, m, 1H); 1.78-1.86 (H4+H10, m, 2H); 1.88-1.99 (H2, m, 1H); 2.06-2.13 (H4, m, 1H); 2.16-2.31 (H1+H10, m, 2H); 2.63-2.70 (H1, m, 1H); 2.98 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 17.8 Hz, 7.0 Hz, 1H); 3.12 (H7, bs, 1H); 5.00-5.06 (H12, m, 2H); 5.55-5.63 (H6, m, 1H); 5.65-5.70 (H5, m, 1H); 5.71-5.80 (H11, m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 21.0 C9; 29.5 C4; 33.3 C10; 36.3 C2; 43.9 C3; 45.0 C7; 49.1 C1; 116.4 C12; 123.9 C6; 130.8 C5; 136.8 C11; 312.3 C8 ppm.

#### → 7-Allyl-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (306)<sup>[169],[184]</sup>

Zu einer Suspension von 0.70 g (7.9 mmol) Kupfer(I)cyanid in 27 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 9.3 ml (14.9 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 1.09 g (6.7 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) gelöst in 7 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die orange Reaktionsmischung wird auf -40°C aufgetaut und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam aufhellt. Nach vollständiger Addition wird erneut auf -78°C herunter gekühlt und nacheinander 2.8 ml (16.1 mmol) HMPA und 0.8 ml (8.1 mmol) Ethylcyanoformiat (**209**), jeweils gelöst in 7 ml trockenem Diethylether, zugetropft, wobei ein weißer, voluminöser Feststoff entsteht, der das Rühren erschwert. Anschließend wird die Reaktionsmischung innerhalb von 2,5 Stunden im Kältebad auf 0 °C aufgetaut. Durch vorsichtige Zugabe von 27 ml 2 N HCl wird die Reaktion beendet. Die ausfallenden Kupfersalze werden durch Zugabe von 6 N HCl in Lösung gebracht. Die organische Phase wird dreimal mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 10:1). Es resultieren 1.23 g (5.16 mmol; 77%) 7-Allyl-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**306**) (4 Diastereomere) und

0.15 g (0.46 mmol; 7 %) Diethyl-5-allyl-2-hydroxy-4-methylcycloocta-1,7-dien-1,3-dicarboxylat (**307**).



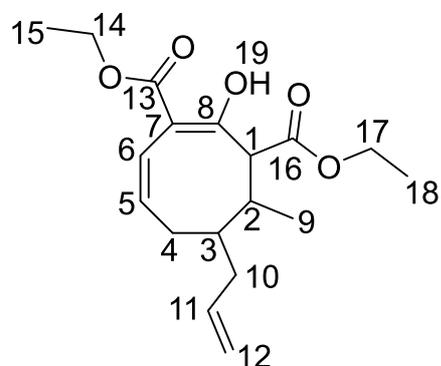
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.44

**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.95 (H9, d, J = 7.2 Hz, 3H); 1.25 (H15, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.73-1.92 (H3+H4+H10, m, 3H); 2.13-2.19 (H4, m, 1H); 2.20-2.26 (H10, m, 1H); 2.77-2.85 (H2, m, 1H); 3.05 (H7, dd, J = 18.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 3.55 (H7, dd, J = 17.8 Hz, 5.0 Hz, 1H); 3.62 (H1, d, J = 10.8 Hz, 1H); 4.08-4.21 (H14, m, 2H); 5.00-5.04 (H12, m, 2H); 5.59-5.75 (H5+H6+H11, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C15; 15.5 C9; 30.1 C4; 35.2 C2; 35.5 C10; 40.5 C3; 43.7 C7; 61.3 C14; 63.6 C1; 116.6 C12; 124.9 C6; 129.9 C5; 137.0 C11; 169.9 C13; 208.0 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	251.16417	251.16516



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.54

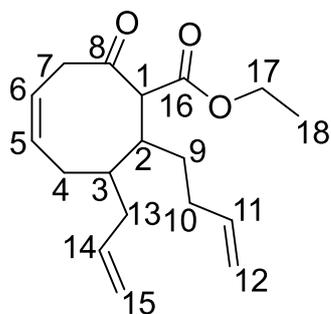
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.91 (H9, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.25 (H18, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.33 (H15, t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.84-1.91 (H10, m, 1H); 1.97-2.04 (H10, m, 1H); 2.15-2.18 (H4, m, 2H); 2.22-2.27 (H3, m, 1H); 2.29-2.36 (H2, m, 1H); 3.70 (H1, d, J = 11.6 Hz, 1H); 4.21 (H14+H17, dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.0 Hz, 7.2 Hz, 3H); 4.31 (H14, dquart<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1H); 5.00 (H12, d, J = 12.0 Hz, 2H); 5.54 (H5, dm, J = 12.4 Hz, 1H); 5.71 (H11, ddt, J = 17.2 Hz, 9.6 Hz, 7.3 Hz, 1H); 5.95 (H6, d, J = 12.4 Hz, 1H); 12.91 (H19, d, J = 1.2 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 12.8 C9; 14.1 C18; 14.2 C15; 31.5 C4; 33.2 C2; 34.9 C3; 39.4 C10; 54.4 C1; 60.95 C17; 61.03 C14; 102.2 C7; 116.4 C12; 120.0 C6; 130.4 C5; 137.0 C11; 169.4 C8; 170.2 C16; 172.1 C13 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> O <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	323.18585	323.18594

→ **7-Allyl-8-(but-3-enyl)-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (308)**

Unter Schutzgas werden 0.12 g (4.9 mmol) Magnesiumspäne und zwei Körnchen Iod in 0,5 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.4 ml einer Lösung aus 0.25 ml (2.5 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 2.5 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.23 g (1.1 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 3.5 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-35^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **250** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über beige und braun nach violett zu beobachten ist. Es wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 0.16 g (1.0 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**), gelöst in 1.9 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben, wobei eine Farbänderung von violett nach braun zu beobachten ist. Nach zwei Stunden bei  $-35^{\circ}\text{C}$  werden 0.20 ml (1.2 mmol) HMPA und anschließend 0.22 ml (2.2 mmol) Ethylcyanoformiat (**209**), gelöst in 1.5 ml trockenem THF, zugetropft. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 19 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die ausfallenden Salze werden mit einer 1:1-Mischung aus ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konz.  $\text{NH}_3$  gelöst und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 15:1 → 10:1). Die dabei erhaltenen Mischfraktionen werden einer erneut chromatographiert (Mischfraktion 1:  $\text{SiO}_2$ , PE:Aceton 70:1; Mischfraktion 2:  $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 15:1) und die einzelnen Substanzen entsprechend vereinigt. Es resultieren 0.12 g (0.40 mmol; 40%) 7-Allyl-8-(but-3-enyl)-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethyl-ester (**308**) als einzelnes Diastereomer, sowie 65.2 mg (0.18 mmol; 18%) Diethyl-5-allyl-4-(but-3-enyl)-2-hydroxycycloocta-1,7-dien-1,3-dicarboxylat (**309**) als Mischung aus drei Isomeren. Beim Hauptisomer handelt es sich um den doppelt enolisierten Diester **310**.



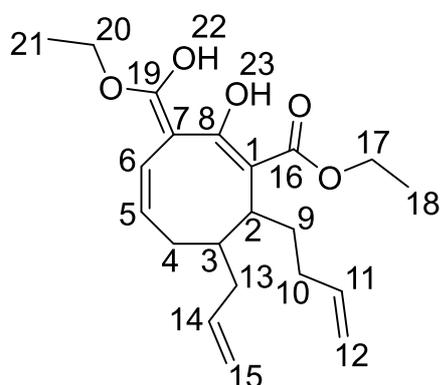
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1)  $R_f = 0.23$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.26$  (H18, t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); 1.34-1.49 (H9, m, 2H); 1.76-1.86 (H3+H4 + H13, m, 3H); 1.91-2.00 (H10, m, 1H); 2.03-2.12 (H10, m, 1H); 2.17 (H4, dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.6 Hz, 1H); 2.24 (H13, dd,  $J = 10.6$  Hz, 5.8 Hz, 1H); 2.73-2.79 (H2, m, 1H); 3.05 (H7, bd,  $J = 16.8$  Hz, 1H); 3.53 (H1, d,  $J = 11.2$  Hz, 1H); 3.62

(H7, dd,  $J = 17.4$  Hz, 4.2 Hz, 1H); 4.08-4.21 (H17, überlagerte quart,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 4.92-5.07 (H12+ H15, m, 4H); 5.57-5.67 (H5 + H6, m, 2H); 5.68-5.82 (H11 + H14, m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 14.0$  C18; 28.8 C9; 29.8 C4; 31.1 C10; 34.1 C13; 37.3 C3; 38.9 C2; 43.6 C7; 61.4 C17; 64.1 C1; 115.0 C12; 116.6 C15; 125.7 C5/C6; 128.7 C5/C6; 136.9 C14; 137.8 C11; 170.1 C16; 208.0 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3$ [M+H] <sup>+</sup>	291.19547	291.19471



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.30

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.28$  &  $1.33$  (H18+H21, 2t,  $J = 7.2$  Hz, 6H); 1.17-1.38 (H4+H9, m, 3H); 1.69-1.73 (H3+H4, m, 2H); 1.79 (H10, dt,  $J = 14.8$  Hz, 7.6 Hz, 1H); 1.90-2.12 (H10+H13, m, 3H); 3.08-3.12 (H2, m, 1H); 4.24 (H17/H20, quart,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 4.25 (H17/H20, quart,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 4.59 (H5, dd,  $J = 10.0$  Hz, 7.2 Hz, 1H); 4.84-4.89 (H12, m, 2H);

4.99-5.03 (H15, m, 2H); 5.62 (H11, dddd,  $J = 17.8$  Hz, 9.9 Hz, 7.2 Hz, 6.0 Hz, 1H); 5.71-5.82 (H14, m, 1H); 7.12 (H6, d,  $J = 7.2$  Hz, 1H); 8.88 (H22/H23, bs, 1H); 12.93 (H22/H23, s, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 14.06$  C18/C21; 14.08 C18/C21; 24.0 C9; 30.6 C4; 31.5 C10; 35.9 C2; 39.2 C3; 40.1 C13; 61.3 C17/C20; 61.6 C17/C20; 82.9 C5; 106.9 C1; 114.6 C12; 116.5 C15; 128.5 C7; 136.8 C14; 138.4 C11; 147.7 C6; 164.3 C19; 165.1 C8; 173.4 C16 ppm.

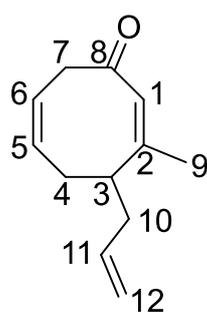
<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ [M+Na] <sup>+</sup>	385.19854	385.19885

#### d. Michael-Addition zur Einführung des 1. Substituenten an C<sub>8</sub> und in situ Regeneration der Doppelbindung

##### → 4-Allyl-3-methylcycloocta-2,6-dienon (313)<sup>[184],[185]</sup>

Zu einer Suspension von 0.11 g (1.3 mmol) Kupfer(I)cyanid in 5 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 1.4 ml (2.3 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  aufgetaut und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf  $-78^\circ\text{C}$  werden 0.16 g

(1.0 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) gelöst in 1 ml trockenem Diethylether, innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die orange Reaktionsmischung wird auf  $-40^{\circ}\text{C}$  aufgetaut und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung langsam aufhellt. Nach vollständiger Addition wird eine Lösung von 0.33 g (1.7 mmol) Phenylselenenylchlorid und 0.13 g (0.4 mmol) Diphenyldiselenid in 2 ml trockenem Diethylether zugetropft, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht. Nach 1,5 Stunden bei  $-40^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird zweimal mit einer 1:1-Mischung aus Pentan und Diethylether, sowie einmal mit Ethylacetat extrahiert. Nach trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt unter Schutzgas in 5 ml DCM aufgenommen und auf  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden erst 0.20 ml (2.5 mmol) Pyridin zugegeben und anschließend 0.80 ml (8.9 mmol) 33%-ige  $\text{H}_2\text{O}_2$  in 1 ml Wasser langsam zugetropft, wobei es zu einer Gasentwicklung kommt. Es wird 40 Minuten bei  $0^{\circ}\text{C}$  und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Phase einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, einmal mit 2N HCl und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Aufgrund schlechter Phasentrennung beim Waschen mit den gesättigten Lösungen, werden die wässrigen Phasen jeweils dreimal mit DCM rückextrahiert. Nach trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1) gereinigt. Es werden 61.6 mg (0.35 mmol; 35%) 4-Allyl-3-methylcycloocta-2,6-dienon (**313**), sowie 17.5 mg (0.05 mmol; 5%) 6-Allyl-7-methyl-8-phenylselenenylcyclooct-3-enon und 3.6 mg (0.02 mmol; 2%) 6-Allyl-7-methylcyclooct-3-enon (**305**) isoliert.

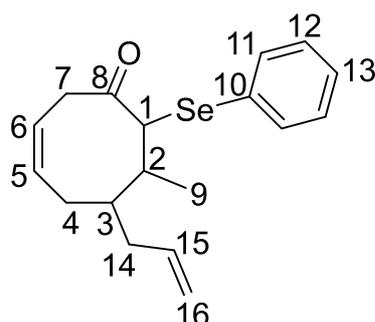


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.27$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.82$  (H9, d,  $J = 1.2$  Hz, 3H); 1.98-2.07 (H4, m, 1H); 2.08-2.15 (H10, m, 1H); 2.30-2.37 (H10, m, 1H); 2.38-2.44 (H4, m, 1H); 3.03 (H7, dd,  $J = 16.6$  Hz, 7.0 Hz, 1H); 3.30 (H3, dtd,  $J = 13.2$  Hz, 6.7 Hz, 4.0 Hz, 1H); 3.59-3.65 (H7, m, 1H); 5.04-5.11 (H12, m, 2H); 5.54-5.64 (H5 + H6, m, 2H); 5.74 (H11, ddt,  $J = 17.0$  Hz, 10.2 Hz, 6.8 Hz, 1H); 5.82 (H1,

d,  $J = 0.8$  Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 21.1$  C9; 32.7 C4; 37.8 C10; 41.1 C3; 45.2 C7; 116.9 C12; 122.5 C6; 127.6 C1; 130.8 C5; 136.0 C11; 152.4 C2; 204.0 C8 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.37

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.32 (H9, d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.40-1.48 (H3, m, 1H); 1.88-2.06 (H2+H4+H14, m, 3H); 2.22-2.27 (H4, m, 1H); 2.34-2.39 (H14, m, 1H); 2.75 ((H7, dd, J = 16.8 Hz, 4.8 Hz, 1H); 3.63 (H7, d, J = 17.6 Hz, 1H); 3.88 (H1, d, J = 12.0 Hz, 1H); 5.01-5.05 (H16, m, 2H); 5.52-5.62 (H5+H6, m, 2H); 5.73 (H15, ddt, J = 18.0 Hz, 9.0 Hz,

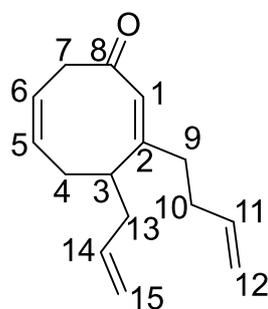
5.6 Hz, 1H); 7.29-7.33 (H12+H13, m, 3H); 7.53 (H11, dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 19.4 C9; 27.6 C4; 37.8 C2; 38.0 C14; 41.9 C7; 45.4 C3; 62.4 C1; 116.6 C16; 125.8 C6; 128.5 C5; 128.8 C10; 129.16 C13; 129.21 C12; 135.4 C11; 136.8 C15; 207.9 C8 ppm.

#### → 4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-2,6-dienon (**314**)<sup>[185],[225]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.13 g (5.4 mmol) Magnesiumspäne und zwei Körnchen Iod in 0.5 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.2 ml einer Lösung aus 0.25 ml (2.5 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 2.5 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.24 g (1.2 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 3.5 ml trockenem THF suspendiert und auf -35°C abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **250** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über beige und braun nach violett zu beobachten ist. Es wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 0.16 g (1.0 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) gelöst in 1.9 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben, wobei eine Farbänderung von violett nach braun zu beobachten ist. Nach vollständiger Addition (ca. zwei Stunden) wird eine Lösung von 0.33 g (1.7 mmol) Phenylselenenylchlorid und 0.13 (0.4 mmol) Diphenyldiselenid in 2 ml trockenem THF zugetropft. Nach einer Stunde bei -35°C werden weitere 0.21 g (1.1 mmol) Phenylselenenylchlorid und 0.07 (0.2 mmol) Diphenyldiselenid in 1 ml trockenem THF zugegeben. Nach einer weiteren Stunde werden erneut 0.18 g (1.0 mmol) Phenylselenenylchlorid und 0.06 (0.2 mmol) Diphenyldiselenid in 1 ml trockenem THF zugegeben. Es wird noch eine Stunde bei -35°C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 10 ml 1 M HCl ges. mit NH<sub>4</sub>Cl beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt

unter Schutzgas in 5 ml DCM aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Es werden erst 0.20 ml (2.5 mmol) Pyridin zugegeben und anschließend 0.80 ml (8.9 mmol) 33%-ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 1 ml Wasser langsam zugetropft, wobei es zu einer Farbänderung von braun über gelb nach grün kommt. Es wird eine Stunde bei 0°C und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Phase einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit 2N HCl und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Aufgrund schlechter Phasentrennung beim Waschen mit den gesättigten Lösungen, werden die wässrigen Phasen jeweils dreimal mit DCM rückextrahiert. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 38.5 mg (0.18 mmol; 18%) 4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-2,6-dienon (**314**) als farblose Flüssigkeit isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.35

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.97-2.05 (H4, m, 1H); 2.05-2.11 (H13, m, 1H); 2.13-2.22 (H9+H10, m, 4H); 2.31-2.38 (H4+H13, m, 2H); 2.87-2.96 (H3, m, 1H); 3.11 (H7, dd, J = 17.2 Hz, 5.2 Hz, 1H); 3.37 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 17.6 Hz, 6.8 Hz, 1H); 4.95-5.00 (H12, m, 2H); 5.03-5.07 (H15, m, 2H); 5.56-5.67 (H5+H6, m, 2H); 5.72 (H1, s, 1H); 5.68-5.83 (H11+H14, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 31.9 C4; 32.1 C10; 33.6 C9; 38.1 C13; 42.1 C3; 45.1 C7; 115.2 C12; 117.0 C15; 123.3 C6; 125.5 C1; 131.0 C5; 135.8 C14; 137.4 C11; 151.6 C2; 206.3 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	217.15869	217.15841

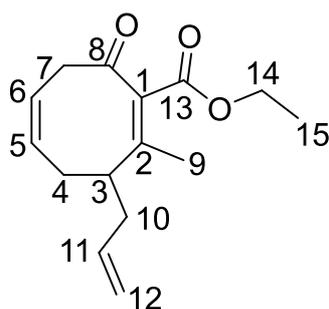
### e. Doppelbindungsregeneration

→ **3-Allyl-2-methyl-8-oxocycloocta-1,5-dien-carbonsäureethylester (311)**<sup>[194]</sup>

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 34.5 mg (0.86 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 1.6 ml trockenem THF wird unter Schutzgas eine Lösung von 0.18 g (0.73 mmol) 7-Allyl-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**306**) in 1 ml trockenem THF langsam zugegeben und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die gelbe Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt und 0.17 g (0.87 mmol) Phenylselenenylchlorid, gelöst in 0.7 ml trockenem THF, zugetropft. Die rote Lösung wird innerhalb von 1,5 Stunden auf -15°C aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von 7 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit einer 1:1-Mischung aus Pentan

und Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Unter Schutzgas wird das rohe Alkylselenid in 2.2 ml DCM gelöst und bei 0°C mit 0.15 ml (1.85 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird eine Mischung aus 0.18 ml (2,0 mmol) 33%-igem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 0.2 ml Wasser zugetropft und 1,5 Stunden im Eisbad gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 4 ml 10%-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 2M HCl gewaschen und die Säurephase ebenfalls dreimal die Diethylether extrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographische gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 10:1 → 5:1). Es werden 52.1 mg (0.21 mmol; 29%) 3-Allyl-2-methyl-8-oxocycloocta-1,5-dien-carbonsäureethylester (**311**), sowie 12.5 mg (0.05 mmol; 7%) Edukt **306** isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.15

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.24 (H15, t, J = 7.0 Hz, 3H); 2.12 (H9, s, 3H); 1.98-2.23 (H4+H10, m, 3H); 2.26-2.46 (H3+H10, m, 2H); 3.20-3.36 (H7, m, 2H); 4.11-4.18 (H14, m, 2H); 5.02-5.06 (H12, m, 2H); 5.60-5.80 (H5+H6+H11, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C15; 20.8 C9; 30.1 C4; 38.6 C10; 44.9 C7; 48.1 C3; 60.6 C14; 117.3 C12; 124.7 C6; 129.2 C1; 130.9 C5; 135.4 C11; 155.0 C2; 164.5 C13; 207.0 C8 ppm.

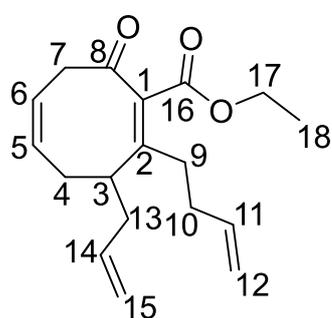
<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	249.14852	249.14823

### → 3-Allyl-2-(but-3-enyl)-8-oxocycloocta-1,5-dien-carbonsäureethylester (**312**)<sup>[274]</sup>

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 20.3 mg (0.51 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 0.8 ml trockenem THF wird unter Schutzgas eine Lösung von 0.12 g (0.40 mmol) 7-Allyl-8-(but-3-enyl)-2-oxocyclooct-4-encarbonsäure-ethylester (**308**) in 0.6 ml trockenem THF zugetropft und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die gelbe Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt und 88.0 mg (0.46 mmol) Phenylselenenylchlorid, gelöst in 0.5 ml trockenem THF, zugetropft. Die rote Lösung wird innerhalb von zwei Stunden auf

–15°C aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von 4 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit einer 1:1-Mischung aus Pentan und Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Unter Schutzgas wird das rohe Alkylselenid in 4 ml DCM gelöst und auf –78°C abgekühlt. Es wird eine Lösung aus 0.13 g (0.52 mmol) mCPBA (70 %-ig) in 1 ml trockenem DCM zugegeben und 1,5 Stunden gerührt. Anschließend werden 1.5 ml (20.4 mmol) Dimethylsulfid und 1.4 ml (10.0 mmol) Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von vier Stunden im Kältebad aufgetaut. Nach 17,5 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 4 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Es wird viermal mit DCM extrahiert und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographische (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 1:0 → 20:1 → 10:1) gereinigt. Es werden 34.6 mg (0.12 mmol; 30 %) 3-Allyl-2-(but-3-enyl)-8-oxocycloocta-1,5-dien-carbonsäure-ethylester (**312**), sowie 23.2 mg (0.08 mmol; <19 %) Edukt **308** (verunreinigt mit unbekannter Substanz) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.21

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.24 (H18, 2t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.95 (H9, ddd, J = 11.8 Hz, 9.8 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.00-2.22 (H4+H10+H13, m, 5H); 2.30-2.42 (H3+H13, m, 2H); 3.25 (H7, d, J = 5.2 Hz, 2H); 3.33 (H9, ddd, J = 11.6 Hz, 9.7 Hz, 6.3 Hz, 1H); 4.11-4.20 (H17, m, 2H); 4.91-5.08 (H12+H15, m, 4H); 5.61-5.75 (H5+H6+H14, m, 3H); 5.82 (H11, ddt, J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H) ppm.

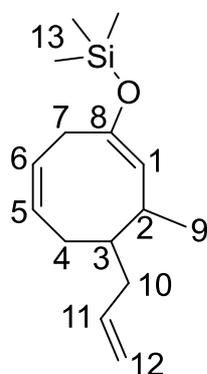
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C18; 29.6 C4; 33.0 C10; 33.8 C9; 39.3 C13; 44.6 C7; 47.4 C3; 60.6 C17; 115.1 C12; 117.3 C15; 125.1 C5/C6; 128.7 C2; 131.0 C5/C6; 135.5 C14; 137.7 C11; 159.1 C1; 163.7 C16; 207.4 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	289.17982	289.17908

## f. Saegusa-Ito-Reaktion

→ ((4-Allyl-3-methylcycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**315**)<sup>[279]</sup>

Zu einer  $-20^{\circ}\text{C}$  kalten Suspension von 48.0 mg (0.25 mmol) Kupfer(I)jodid in 4.5 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 0.95 ml (2.85 mmol) Methylmagnesiumbromid-Lösung (3M in Diethylether) zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden nacheinander 0.7 ml (4.0 mmol) HMPA und eine Mischung aus 0.16 g (1.01 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) und 0.52 ml (4.1 mmol) Trimethylsilylchlorid in 2.5 ml trockenem THF zugetropft. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 0.60 ml (4.3 mmol) Triethylamin beendet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt schnellfiltriert (neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  Aktivität III, PE:Et<sub>2</sub>O 5:1). Es resultieren 0.24 g (0.94 mmol; 93%) Silylenolether **315** als Mischung von zwei Diastereomeren im Verhältnis 10:1.



DC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.73$

## Hauptisomer:

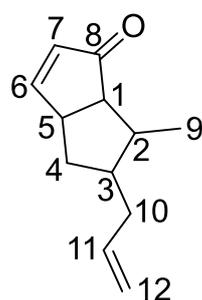
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 0.19$  (H13, s, 9H); 1.01 (H9, d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); 1.21-1.30 (H3, m, 1H); 1.80 (H10, dt,  $J = 14.0$  Hz, 9.7 Hz, 1H); 1.90 (H4, ddd,  $J = 13.0$  Hz, 7.6 Hz, 2.6 Hz, 1H); 2.28-2.37 (H2+H10, m, 2H); 2.69 (H7, dm,  $J = 20.0$  Hz, 1H); 2.75-2.82 (H4, m, 1H); 3.14 (H7, dd,  $J = 20.0$  Hz, 4.2 Hz, 1H); 4.46 (H1, dd,  $J = 9.2$  Hz, 2.0 Hz, 1H); 4.98-5.04 (H12, m, 2H); 5.37-5.50 (H5+H6, m, 2H); 5.81 (H11, dddd,  $J = 16.8$  Hz, 9.9 Hz, 8.8 Hz, 5.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 0.3$  C13; 19.1 C9; 27.0 C4; 33.2 C2; 35.8 C10; 36.2 C7; 43.2 C3; 114.8 C1; 115.2 C12; 126.5 C5; 127.1 C6; 138.5 C11; 149.2 C8 ppm.

→ Saegusa-Ito-Reaktion mit Silylenolether **315**<sup>[275]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.10 g (0.41 mmol) Silylenolether **315** in 1.6 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 64.3 mg (0.29 mmol) Palladium(II)acetat und 34.1 mg (0.32 mmol) p-Benzochinon versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung erst rot und mit der Zeit braun-schwarz verfärbt. Es wird 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 7 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der schwarze Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:0 → 5:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 36.9 mg (0.21 mmol; 51%) 5-Allyl-6-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-on (**319**), 9.4 mg (0.05 mmol;

13%) 6-Allyl-7-methylcycloocta-2,4-dienon (**321**) und 1.8 mg (0.01 mmol; 3%) 6-Allyl-7-methylcyclooct-3-enon (**305**) isoliert.

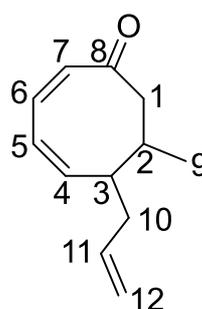


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.23

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.06 (H9, d, J = 7.2 Hz, 3H); 1.27-1.35 (H3, m, 1H); 1.43 (H4, dt, J = 12.4 Hz, 9.6 Hz, 1H); 1.69-1.84 (H2+H4+H10, m, 3H); 2.28-2.34 (H10, m, 1H); 2.67 (H1, dd, J = 10.2 Hz, 5.4 Hz, 1H); 3.27-3.31 (H5, m, 1H); 4.94-5.01 (H12, m, 2H); 5.73 (H11, ddt, J = 17.2 Hz, 10.0 Hz, 7.2 Hz, 1H); 6.11 (H7, dd, J = 5.6 Hz, 1.6 Hz, 1H); 7.49 (H6, dd, J = 5.6

Hz, 2.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 13.9 C9; 34.8 C4; 36.4 C10; 41.9 C2; 42.7 C3; 45.4 C5; 52.9 C1; 115.7 C12; 135.3 C7; 136.8 C11; 167.4 C6; 211.5 C8 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.36

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.11 (H9, d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.99-2.08 (H2+H10, m, 2H); 2.11 (H1, ddd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 1.6 Hz, 1H); 2.13-2.17 (H3, m, 1H); 2.34-2.40 (H10, m, 1H); 3.17 (H1, dd, J = 10.8 Hz, 5.2 Hz, 1H); 5.00-5.05 (H12, m, 2H); 5.69 (H11, ddt, J = 17.2 Hz, 10.0 Hz, 7.0 Hz, 1H); 5.97 (H7, dd, J = 12.0 Hz, 1.2 Hz, 1H); 6.10 (H4, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 11.6 Hz, 8.4 Hz, 1H); 6.24 (H5, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 11.4 Hz, 5.4 Hz, 1H); 6.52 (H6, dd, J = 12.2 Hz, 5.4

Hz, 1H) ppm.

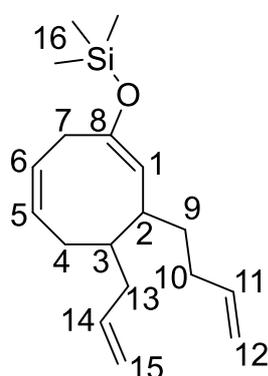
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 18.3 C9; 36.7 C10; 42.5 C2; 43.5 C3; 46.4 C1; 116.6 C12; 127.1 C5; 132.6 C7; 136.0 C11; 137.9 C6; 144.5 C4; 203.6 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	177.12739	177.12748

→ ((4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan  
(**316**)<sup>[225],[279]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.14 g (5.9 mmol) Magnesiumspäne und zwei Körnchen Iod in 0,8 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.4 ml einer Lösung aus 0.30 ml (3.0 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 2.8 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz **250** wird unter

Schutzgas zu einer  $-20^{\circ}\text{C}$  kalten Suspension von 57.7 mg (0.30 mmol) Kupfer(I)-iodid in 1.7 ml trockenem THF zugetropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend werden nacheinander 0.7 ml (4.0 mmol) HMPA und eine Mischung aus 0.17 g (1.02 mmol) 4-Allylcycloocta-2,6-dienon (**277**) und 0.52 ml (4.1 mmol) Trimethylsilylchlorid in 2.5 ml trockenem THF zugetropft. Nach 2,5 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 0.57 ml (4.1 mmol) Triethylamin beendet. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt schnellfiltriert (neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  Aktivität III, PE:Et<sub>2</sub>O 5:1  $\rightarrow$  3:1). Es resultieren 0.29 g (1.01 mmol; 99%) Silylenolether **316** als Mischung von zwei Diastereomeren im Verhältnis 7,5:1.



DC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f = 0.80$

**Hauptisomer:**

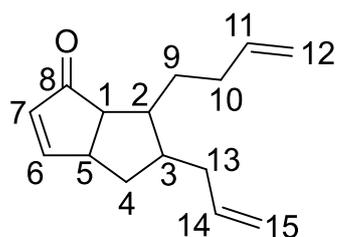
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 0.20$  (H16, s, 9H); 1.11-1.21 (H9, m, 1H); 1.32-1.39 (H3, m, 1H); 1.70-1.79 (H9, m, 1H); 1.81-1.90 (H4+H13, m, 2H); 1.92-2.00 (H10, m, 1H); 2.13-2.21 (H2+H10, m, 2H); 2.28-2.33 (H13, m, 1H); 2.62-2.67 (H7, m, 1H); 2.78-2.84 (H4, m, 1H); 3.13-3.19 (H7, m, 1H); 4.42 (H1, dd,  $J = 9.6$  Hz, 1.2 Hz, 1H); 4.91-5.04 (H12+H15, m, 4H); 5.36-5.47 (H5+H6, m, 2H); 5.74-5.85 (H11+H14, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 0.4$  C16; 26.7 C4; 32.37 C9; 32.41 C10; 36.0 C13; 36.5 C7; 39.0 C2; 42.1 C3; 113.2 C1; 114.2 C12; 115.3 C15; 126.2 C5; 127.5 C6; 138.4 C14; 139.1 C11; 150.3 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ONaSi} [\text{M}+\text{Na}]^+$	313.19581	313.19561

**$\rightarrow$  Saegusa-Ito-Reaktion mit Silylenolether **316**<sup>[275]</sup>**

Unter Schutzgas werden 0.13 g (0.44 mmol) Silylenolether **316** in 1.7 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 59.2 mg (0.26 mmol) Palladium(II)acetat und 36.8 mg (0.34 mmol) p-Benzochinon versetzt. Es wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 7 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der schwarze Feststoff wird abfiltriert (Celite als Filterhilfsmittel) und mit Diethylether gewaschen. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:0  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt, wobei 19.0 mg (0.09 mmol; 20%) 5-Allyl-6-(but-3-enyl)4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-on (**322**) erhalten werden.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.38

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.31-1.46 (H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>, m, 2H); 1.48-1.52 (H<sub>9</sub>, m, 1H); 1.61-1.70 (H<sub>2</sub>, m, 1H); 1.74-1.82 (H<sub>4</sub>+H<sub>13</sub>, m, 2H); 2.13-2.25 (H<sub>10</sub>, m, 1H); 2.29-2.35 (H<sub>13</sub>, m, 1H); 2.50-2.59 (H<sub>10</sub>, m, 1H); 2.80 (H<sub>1</sub>, dd, J = 9.6 Hz, 5.6 Hz, 1H); 3.27-3.30 (H<sub>5</sub>, m, 1H); 4.92-4.98 (H<sub>12</sub>+H<sub>15</sub>, m, 3H); 5.01-5.08 (H<sub>12</sub>, m, 1H); 5.71 (H<sub>14</sub>, ddt, J = 17.2 Hz, 10.0 Hz, 7.1 Hz, 1H); 5.80-5.90 (H<sub>11</sub>, m, 1H); 6.11 (H<sub>7</sub>, dd, J = 5.6 Hz, 1.6 Hz, 1H); 7.48 (H<sub>6</sub>, dd, J = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1H) ppm.

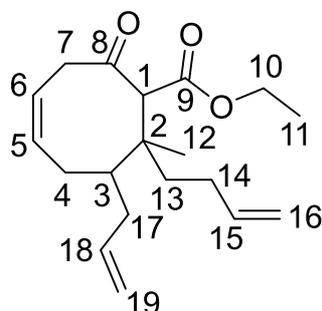
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 27.4 C<sub>9</sub>; 32.5 C<sub>10</sub>; 34.7 C<sub>4</sub>; 36.5 C<sub>13</sub>; 40.6 C<sub>3</sub>; 45.0 C<sub>5</sub>; 47.6 C<sub>2</sub>; 50.8 C<sub>1</sub>; 114.3 C<sub>12</sub>; 115.8 C<sub>15</sub>; 135.3 C<sub>7</sub>; 136.7 C<sub>14</sub>; 139.1 C<sub>11</sub>; 166.9 C<sub>6</sub>; 211.1 C<sub>8</sub> ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	217.15869	217.15844

**g. Michael-Addition zur Einführung des 2. Alkylsubstituenten an C<sub>8</sub>**  
 → **7-Allyl-8-(but-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (323)**<sup>[225]</sup>

Unter Schutzgas werden 74.2 mg (3.1 mmol) Magnesiumspäne und einem Körnchen Iod in 0.4 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.2 ml einer Lösung aus 0.15 ml (1.5 mmol) 4-Brom-1-buten (**249**) in 1.4 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.14 g (0.7 mmol) Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 2 ml trockenem THF suspendiert und auf -35°C abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **250** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über beige und braun nach violett zu beobachten ist. Es wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 0.12 g (0.47 mmol) 3-Allyl-2-methyl-8-oxocycloocta-1,5-dien-carbonsäureethylester (**311**) (enthält 0.24 mmol 7-Allyl-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**306**) als Verunreinigung) gelöst in 1.2 ml trockenem THF zugetropft. Nach drei Stunden bei -35°C wird die Reaktion durch Zugabe von 12 ml einer 1:1-Mischung aus ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und konz. NH<sub>3</sub> beendet. Die organische Phase wird so oft mit frischer NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau verfärbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 15:1 → 10:1) gereinigt. Es resultieren 67.0 mg (0.22 mmol; 47%) 7-Allyl-8-(but-3-enyl)-8-methyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäureethylester (**323**) als Mischung aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:3,3.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.37

#### Hauptisomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.92 (H12, s, 3H); 1.24 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.60 (H13, ddd, J = 13.2 Hz, 11.1 Hz, 4.3 Hz, 1H); 1.70-1.78 (H17, m, 1H); 1.81-2.14 (H3+H4+H13+H14, m, 6H); 2.28-2.32 (H17, m, 1H); 3.11 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 5.2 Hz, 1H); 3.21 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 6.8 Hz, 1H); 3.51 (H1, s, 1H); 4.07 & 4.12 (H10, 2 dquart, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 4.91-5.02 (H16, m, 2H); 5.04-5.08 (H19, m, 2H); 5.47-5.54 (H6, m, 1H); 5.70-5.83 (H5+H15+H18, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.0 C11; 19.9 C12; 27.5 C4; 28.6 C14; 34.6 C17; 37.4 C13; 42.1 C3; 42.5 C2; 42.7 C7; 60.7 C10; 62.5 C1; 114.5 C16; 116.5 C19; 122.0 C6; 134.3 C5; 138.0 C18; 138.7 C15; 168.5 C9; 206.0 C8 ppm.

#### Nebenisomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.20 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.26 (H12, s, 3H); 1.32 (H13, dt, J = 12.8 Hz, 4.6 Hz, 1H); 1.44 (H13, dt, J = 12.8 Hz, 4.4 Hz, 1H); 1.70-1.78 (H17, m, 1H); 1.81-2.14 (H3+H4+H14, m, 4H); 2.20-2.24 (H17, m, 1H); 3.11 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 5.2 Hz, 1H); 3.21 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 6.8 Hz, 1H); 3.68 (H1, s, 1H); 4.07 & 4.12 (H10, 2 dquart, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 2H); 4.91-5.02 (H16, m, 2H); 5.04-5.08 (H19, m, 2H); 5.47-5.54 (H6, m, 1H); 5.70-5.83 (H5+H15+H18, m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 15.2 C11; 24.4 C12; 26.7 C4; 28.0 C14; 33.8 C13; 34.5 C17; 42.5 C2; 43.2 C3; 43.7 C7; 60.8 C10; 62.7 C1; 114.4 C16; 116.4 C19; 121.7 C6; 133.6 C5; 137.9 C18; 138.8 C15; 168.6 C9; 205.4 C8 ppm.

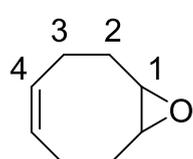
## 10.5 Synthesen – Strategie III

### 10.5.1 Synthesen zur Herstellung des Naturstoffes

#### a. Epoxidierung von 1,5-COD (**184**)<sup>[289]</sup>

#### → Cyclooct-5-enepoxid (**328**) und Cyclooctan-1,5-diepoxid (**332**)

Eine Lösung von 24.88 g (101 mmol) mCPBA (70%-ig) in 200 ml stabilisatorfreiem Chloroform (durch Schnellfiltration über basisches Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Aktivität I wird enthaltenes EtOH (1%) entfernt) wird innerhalb von 2,5 Stunden zu 15.5 ml (126 mmol) frisch destilliertem 1,5-Cyclooctadien (**184**), gelöst in 19 ml destilliertem THF, zugetropft. Sich abscheidendes Wasser aus mCPBA wird dabei nicht zugegeben. Es wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die sich bildende 3-Chlorbenzoesäure bestmöglich abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Der organische Phase wird zweimal mit 20%-iger NaHSO<sub>3</sub>-, dreimal mit 10%-iger NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Aufgrund schlechter Phasentrennung beim Waschen mit gesättigten Lösungen, werden die wässrigen Phasen jeweils dreimal mit Chloroform rückextrahiert. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1 → 1:1) gereinigt. Es resultieren 8.87 g (71.5 mmol; 72%) Cyclooct-5-enepoxid (**328**), 0.94 g (6.7 mmol; 7%) Cyclooctan-1,5-diepoxid (**332**) und 1.64 g (15.2 mmol) nicht umgesetztes Edukt **184**.

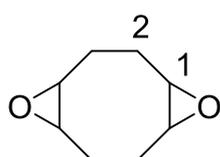


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.26

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.96-2.05 (H<sub>2</sub>, m, 4H); 2.09-2.16 (H<sub>3</sub>, m, 2H); 2.39-2.45 (H<sub>3</sub>, m, 2H); 2.99-3.03 (H<sub>1</sub>, m, 2H); 5.51-5.59 (H<sub>4</sub>, m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 23.6 C<sub>3</sub>; 28.0 C<sub>2</sub>; 56.6 C<sub>1</sub>; 128.8 C<sub>4</sub> ppm.

Referenz-Daten:<sup>[298]</sup>

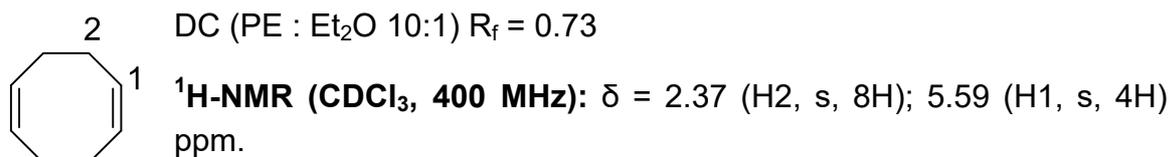


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.04

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.82-1.90 (H<sub>2</sub>, m, 4H); 1.95-2.02 (H<sub>2</sub>, m, 4H); 2.96-2.97 (H<sub>1</sub>, m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 21.9 C<sub>2</sub>; 56.0 C<sub>1</sub> ppm.

Referenz-Daten:<sup>[381]</sup>



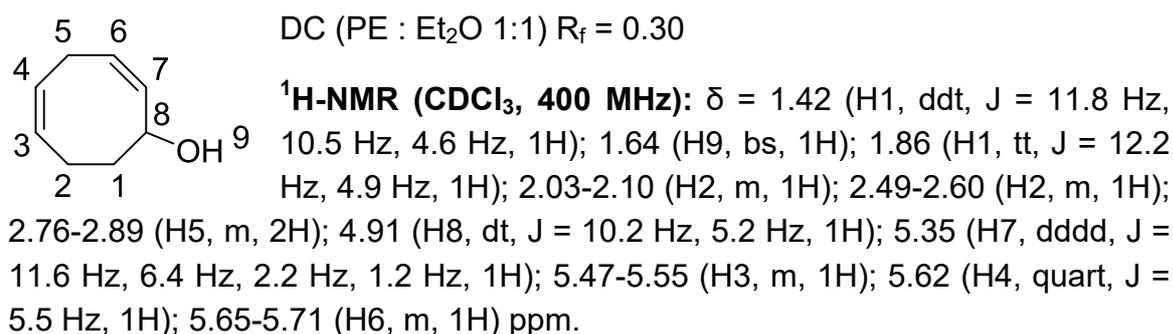
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 28.0 C2; 128.6 C1 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[382]</sup>

### b. Epoxidöffnung

#### → Cycloocta-2,5-dienol (**192**)<sup>[290]</sup>

Unter Schutzgas wird eine Lösung von 0.32 ml (2.1 mmol) TMEDA in 5 ml trockenem Diethylether auf –100°C abgekühlt und 1.48 ml (2.1 mmol) s-BuLi (1.4 M in Cyclohexan) zugetropft. Nach 30 Minuten bei –100°C wird eine Lösung von 0.13 g (1.0 mmol) Cyclooct-5-enepoxid (**328**) in 1 ml trockenem Diethylether zugetropft und weitere drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 1 ml MeOH und 5 ml 5%-iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 3:2) gereinigt. Es werden 0.11 g (0.88 mmol; 86%) Cycloocta-2,5-dienol (**192**) und 3.5 mg (0.03 mmol; 3 %) Edukt **328** erhalten. Die isolierte Produktfraktion ist mit 3.7 mg (0.03 mmol; 3%) Cycloocta-3,5-dienol (**333**) verunreinigt.

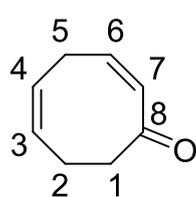


<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 23.5 C2; 29.4 C5; 32.1 C1; 69.6 C8; 127.8 C6; 129.0 C3; 129.4 C4; 133.9 C7 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[290]</sup>

**c. TEMPO-Oxidation<sup>[175]</sup>**  
**→ Cycloocta-2,5-dienon (193)**

Unter Schutzgas werden zu einer Lösung von 3.72 g (30.0 mmol) Cycloocta-2,5-dienol (**192**), verunreinigt mit 0.26 g (2.1 mmol) Cycloocta-3,5-dienol (**333**), und 0.57 g (3.7 mmol) TEMPO in 32 ml trockenem DCM bei 0°C 11.95 g (37.1 mmol) Diacetoxyiodbenzol zugegeben. Es wird eine Stunde bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und dreimal mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dabei jeweils dreimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 5:1 → 4:1 → 1:1) gereinigt. Es resultieren 3.34 g (27.4 mmol; 91%) Cycloocta-2,5-dienon (**193**) und 0.32 g (2.6 mmol; quant + 2% → teilweise Umlagerung von **192**) Cycloocta-3,5-dienon (**334**).

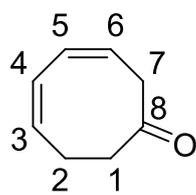


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.18

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 2.43-2.47 (H2, m, 2H); 2.89 (H1, t, J = 6.8 Hz, 2H); 3.10 (H5, t, J = 6.4 Hz, 2H); 5.61-5.72 (H3+H4, m, 2H); 5.98 (H7, d, J = 12.0 Hz, 1H); 6.54 (H6, dt, J = 12.0 Hz, 7.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 24.8 C2; 27.0 C5; 41.4 C1; 125.9 C4; 131.2 C3; 132.2 C7; 142.8 C6; 205.0 C8 ppm.

**Referenz-Daten:<sup>[177]</sup>**



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.26

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 2.45-2.53 (H1+H2, m, 4H); 3.21 (H7, d, J = 7.2 Hz, 2H); 5.69 (H6, dt, J = 11.2 Hz, 7.2 Hz, 1H); 5.85 (H3, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); 5.90 (H4, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 11.8 Hz, 3.8 Hz, 1H); 5.98 (H5, dd, J = 11.0 Hz, 4.2 Hz, 1H) ppm.

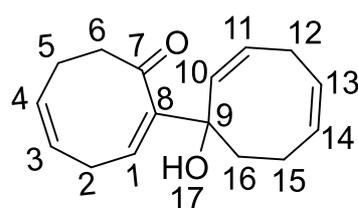
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 25.7 C2; 39.2 C1; 44.0 C7; 125.5 C6; 126.3 C4; 129.1 C5; 131.2 C3, 209.3 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ONa [M+Na] <sup>+</sup>	145.06239	145.06226

**Referenz-Daten:<sup>[383]</sup>**

**d. Alkylierung in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe**  
**→ 1'-Hydroxy-[1,1'-bi(cyclooctan)]-2',5,5',8-tetraenon (335)**<sup>[254]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.30 ml (2.1 mmol) Diisopropylamin in 2 ml trockenem THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.85 ml (2.1 mmol) n-BuLi (2,5 M in Hexan) zugetropft und fünf Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 0.12 g (1.0 mmol) Cycloocta-2,5-dienon (**193**) in 0.7 ml trockenem THF zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung gelb verfärbt. Nach 2,5 Stunden werden 0.26 ml (2.0 mmol) Prenylbromid (90 %-ig) zugetropft und weitere drei Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1.8 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die organische Phase wird je einmal mit Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 4:1 → 3:1 → 2:1) gereinigt, wobei 33.4 mg (0.27 mmol; 26 %) nicht umgesetztes Edukt **193** und 64.8 mg (0.27 mmol; 52 %) 1'-Hydroxy-[1,1'-bi(cyclooctan)]-2',5,5',8-tetraenon (**335**) isoliert werden.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1)  $R_f = 0.17$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 2.06\text{-}2.13$  (H16, m, 1H); 2.22-2.32 (H15+H16, m, 2H); 2.34-2.40 (H15, m, 1H); 2.44 (H5, quart,  $J = 6.4$  Hz, 2H); 2.57 (H12, dt,  $J = 14.8$  Hz, 8.3 Hz, 1H); 2.75-2.84 (H6, m, 2H); 2.84-2.94 (H12, m, 1H); 2.93 (H2, t,  $J = 7.0$  Hz, 2H); 3.48 (H17, s, 1H); 5.52-5.59 (H10+HH13, m, 2H); 5.63-5.68 (H3+H14, m, 2H); 5.69-5.75 (H4+H11, m, 2H); 6.29 (H1, t,  $J = 7.0$  Hz, 1H) ppm.

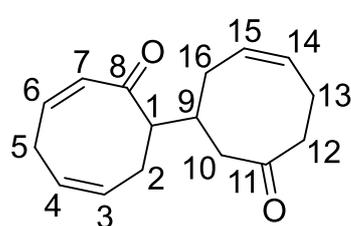
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 23.7$  C5, 24.1 C15; 25.5 C12; 27.2 C2; 37.5 C16; 44.1 C6; 79.0 C9; 125.2 C13; 126.6 C3; 127.1 C11; 131.0 C1; 131.6 C4; 132.5 C14; 134.5 C10; 145.1 C8; 211.6 C7 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{K} [\text{M}+\text{K}]^+$	283.10949	283.10936

**→ [1,1'-Bi[cyclooctan)]-3,6,6'-trien-2,3'-dion (336)**

Unter Schutzgas werden 0.56 g (2.1 mmol) Kaliumhydrid in Paraffinöl (3.787 mmol/g) dreimal mit je 1 ml trockenem THF gewaschen. Der Feststoff wird anschließend in 2 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.56 ml (2.7 mmol) frisch destilliertes Hexamethyldisilazan zugegeben und auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Nachdem keine weiter Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 40

Minuten) wird die Reaktionsmischung erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung aus 0.13 g (1.0 mmol) Cycloocta-2,5-dienon (**193**) in 0.7 ml trockenem THF zugetropft. Nach 21 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die organische Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend je einmal mit Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 8:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt. Es werden 31.9 mg (0.13 mmol; 26%) [1,1'-bi[cyclooctan)]-3,6,6'-trien-2,3'-dion (**336**), 22.1 mg (0.18 mmol; 18%) Cycloocta-3,5-dienon (**334**), sowie 34.8 mg (0.28 mmol; 28%) nicht umgesetztes Edukt **193** isoliert.



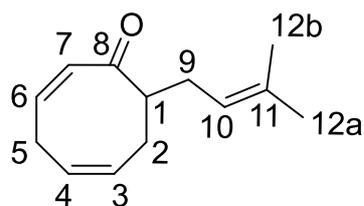
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1)  $R_f = 0.15$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 1.94\text{-}2.01$  (H16, m, 1H);, 2.03-2.08 (H9, m, 1H); 2.10-2.16 (H16, m, 1H); 2.29-2.46 (H2+H13, m, 4H); 2.46-2.56 (H10+H12, m, 4H); 2.89-3.03 (H1+H5, m, 3H); 5.61-5.67 (H15, m, 1H); 5.69-5.74 (H3+H4, m, 2H); 5.80-5.87 (H7+H14, m, 2H); 6.19 (H6, dt,  $J = 12.8$  Hz, 5.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 22.1$  C13; 28.5 C2; 28.7 C5; 30.0 C16; 37.5 C9; 42.7 C10; 47.0 C12; 57.2 C1; 127.3 C4; 128.7 C15; 129.8 C7; 131.0 C14; 131.4 C3; 137.3 C6; 209.2 C8; 213.4 C11 ppm.

### $\rightarrow$ 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**329**)

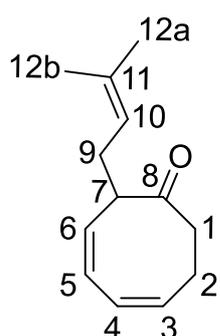
Zu einer  $-18^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung von 0.22 ml (1.1 mmol) frisch destilliertem Hexamethyldisilazan in 2 ml trockenem THF werden bei 0.41 ml (1.0 mmol)  $n\text{-BuLi}$  (2.5M in Hexan) zugetropft und 20 Minuten gerührt. Anschließend werden im Abstand von je ca. 5-10 Minuten 0.12 g (1.0 mmol) Cycloocta-2,5-dienon (**193**) in 0.7 ml trockenem THF, 0.14 ml (1.2 mmol) destilliertes DMPU und 0.47 ml (4.1 mmol) destilliertes Prenylbromid zugetropft. Nach zwei Stunden bei  $-18^{\circ}\text{C}$  werden 5 ml 1N HCl, ges. mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 15:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt. Es werden 0.13 g (0.68 mmol; 68%) 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**329**) und 9.5 mg (0.05 mmol; 5%) 8-Prenylcycloocta-3,5-dienon (**340**) isoliert.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.42

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.61 (H12b, s, 3H); 1.68 (H12a, s, 3H); 2.11-2.19 (H2, m, 1H); 2.21-2.40 (H2+H9, m, 3H); 2.88 (H5, dt, J = 18.4 Hz, 5.9 Hz, 1H); 3.02 (H1, ddt, 11.6 Hz, 7.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 3.16 (H5, dtd, J = 17.4 Hz, 6.0 Hz, 1.7 Hz, 1H); 5.02-5.07 (H10, m, 1H); 5.63-5.75 (H3+H4, m, 2H); 5.85 (H7, dt, J 0 12.4 Hz, 1,7 Hz, 1H); 6.25 (H6, dt, J = 12.4 Hz, 6.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.8 C12b; 25.7 C12a; 28.4 C5; 30.1 C2; 30.8 C9; 53.2 C1; 121.3 C10; 126.6 C4; 130.4 C7; 131.6 C3; 133.6 C11; 138.3 C6; 208.8 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	191.14304	191.14301

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.49

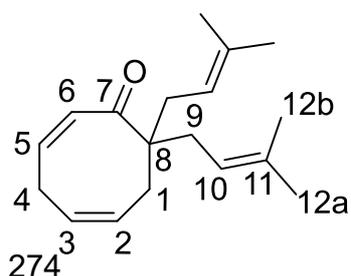
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.62 (H12b, s, 3H); 1.66 (H12a, s, 3H); 2.18-2.24 (H9, m, 1H); 2.24-2.29 (H1, m, 1H); 2.46-2.49 (H2+H9, m, 3H); 2.79-2.86 (H1, m, 1H); 3.63 (H7, quart, J = 7.1 Hz, 1H); 4.99 (H10, tt, J = 7.0 Hz, 1.3 Hz, 1H); 5.34 (H6, dd, J = 10.4 Hz, 7.6 Hz, 1H); 5.87 (H3, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 11.6 Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.93-6.00 (H4+H5, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.9 C12b; 25.8 C12a; 26.2 C2; 28.3 C9; 38.6 C1; 51.6 C7; 121.4 C10; 126.8 C4; 128.2 C5; 131.5 C3; 131.7 C6; 133.3 C11; 210.5 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	191.14304	191.14278

→ NMR-Charakterisierung mehrfach prenylierter Produkte bei Ansätzen mit mehr als 1 Äquivalent Base

→ 8,8-Diprenylcycloocta-2,2-dienon (337)

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.36

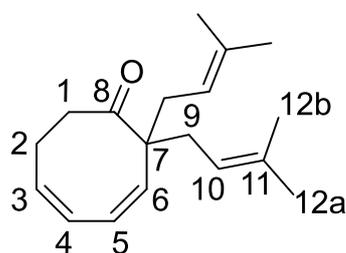
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.61 (H12b, s, 6H); 1.69 (H12a, s, 6H); 2.20-2.34 (H9, m, 4H); 2.31 (H1, d, J = 8.4 Hz, 2H); 2.92 (H4, bs, 2H); 5.00 (H10, ddt, J =

8.0 Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 2H); 5.66 (H3, dt,  $J = 10.8$  Hz, 5.5 Hz, 1H); 5.72 (H6, dt,  $J = 13.2$  Hz, 2.2 Hz, 1H); 5.78-5.83 (H2, m, 1H); 5.85 (H5, dt,  $J = 13.2$  Hz, 4.2 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 17.9$  C12b; 26.1 C12a; 29.5 C4; 31.3 C4; 32.4 C1; 58.7 C8; 119.3 C10; 127.0 C3; 128.2 C6; 131.5 C2; 132.7 C5; 134.0 C11; 211.3 C7 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	259.20564	259.20544

### → 2,2-Diprenylcycloocta-3,5-dienon (338)



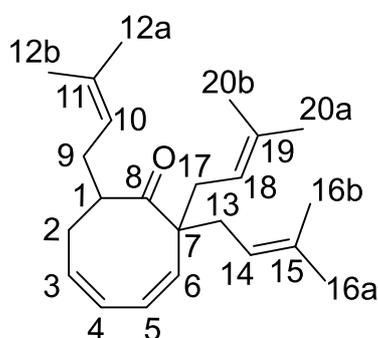
DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  3:1)  $R_f = 0.58$

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.58$  (H12b, s, 6H); 1.68 (H12a, s, 6H); 2.29-2.40 (H9, m, 4H); 2.53 (H2, quart,  $J = 6.5$  Hz, 2H); 2.68 (H1, t,  $J = 7.0$  Hz, 2H); 5.00-5.04 (H10, m, 2H); 5.53 (H6, d,  $J = 12.4$  Hz, 1H); 5.58 (H3, dd,  $J = 11.6$  Hz, 5.6 Hz, 1H); 5.68 (H4, dd,  $J = 11.8$  Hz, 4.6 Hz, 1H); 5.76 (H5, dd,  $J = 12.4$  Hz, 4.8 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 18.0$  C12b; 26.0 C12a; 26.5 C2; 34.9 C9; 38.3 C1; 56.9 C7; 119.3 C10; 125.7 C5; 126.2 C4; 129.8 C3; 134.2 C11; 135.9 C6; 216.4 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	259.20564	259.20626

### → 2,2,8-Triprenylcycloocta-3,5-dienon (339)



DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  5:1)  $R_f = 0.61$

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.55$  (H20b, s, 3H); 1.59 (H16b, s, 3H); 1.60 (H12b, s, 3H); 1.65 (H12a+H20a, s, 6H); 1.68 (H16a, s, 3H); 1.96-2.04 (H9, m, 1H); 2.08-2.12 (H9, m, 1H); 2.13-2.19 (H2, m, 1H); 2.24-2.41 (H13+H17, m, 4H); 2.58 (H2, dsept,  $J = 16.8$  Hz, 2.3 Hz, 1H); 3.52 (H1, ddt,  $J = 9.8$  Hz, 8.6 Hz, 5.2 Hz, 1H); 4.96-5.06

(H10+H14+H18, m, 3H); 5.48 (H3, dt,  $J = 12.4$  Hz, 6.1 Hz, 1H); 5.49 (H6, d,  $J = 12.4$  Hz, 1H); 5.64 (H4, ddt,  $J = 12.4$  Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.80 (H5, dd,  $J = 12.4$  Hz, 4.8 Hz, 1H) ppm.

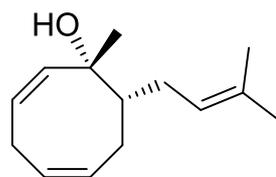
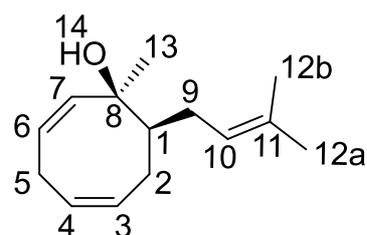
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 17.8$  C12b/C16b; 17.9 C12b/C16b; 18.0 C20b; 25.7 & 25.97 & 26.03 C12a+C16a+C20a; 30.9 C9; 33.2 C13; 33.6 C2; 35.7 C17; 46.0 C1; 56.7 C7; 118.6 C18; 120.6 C14; 122.2 C10; 126.3 C4; 126.9 C5; 128.9 C3; 133.26 C11/C15; 133.28 C11/C15; 134.4 C19; 135.6 C6; 218.3 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	327.26824	327.26855

### e. Addition an die Carbonylgruppe

#### → 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**327**)<sup>[291]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.13 g (0.68 mmol) 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**329**) in 3.1 ml trockenem Diethylether gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.65 ml (1.0 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) tropfenweise zugegeben und 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 3:1) gereinigt. Es werden 0.13 g (0.62 mmol; 91 %) 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**327**) als einzelnes Diastereomer isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.29$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.38$  (H13, s, 3H); 1.58-1.62 (H1, m, 1H); 1.65 (H12b, s, 3H); 1.71 (H12a, s, 3H); 2.01-

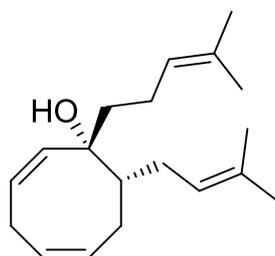
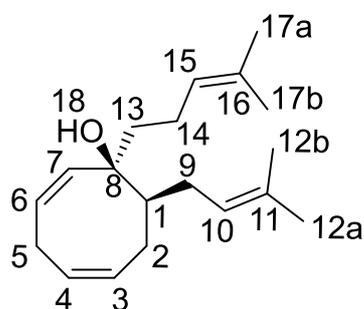
2.11 (H2+H9, m, 2H); 2.25-2.29 (H9, m, 1H); 2.58-2.64 (H2, m, 1H); 2.60 (H14, s, 1H); 2.80 (H5, dt,  $J = 18.8$  Hz, 5.9 Hz, 1H); 2.97 (H5, dm<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 18.8$  Hz, 1H); 5.13-5.18 (H10, m, 1H); 5.56 (H7, d<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 12.4$  Hz, 1H); 5.61-5.67 (H6, m, 1H); 5.70 (H4, ddd,  $J = 11.2$  Hz, 6.8 Hz, 4.2 Hz, 1H); 5.78-5.86 (H3, m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 17.8$  C12b; 25.8 C12a; 26.9 C9; 27.5 C2; 28.5 C5; 28.9 C13; 45.6 C1; 76.3 C8; 124.1 C10; 126.7 C6; 129.1 C4; 131.3 C3; 132.5 C11; 137.9 C7 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$C_{14}H_{22}ONa [M+H]^+$	229.15629	229.15615

→ **1-Homoprenyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (346)**<sup>[309]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.11 g (0.57 mmol) 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**329**) in 2.2 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden nacheinander 22.1 mg (3.18 mmol) Lithium (unter Silikonöl abgewogen) und 0.12 ml (0.90 mmol) Homoprenylbromid (**347**) zur vorgelegten Lösung zugegeben und 2,5 Stunden gerührt. Es werden weitere 24.5 mg (3.53 mmol) Lithium (unter Silikonöl abgewogen) zugegeben und 1,5 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend in 1.4 ml Diethylether aufgenommen und mit 1 ml ges.  $NH_4Cl$ -Lösung versetzt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $SiO_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 15:1) gereinigt. Es werden 52.1 mg (0.19 mmol; 33%) 1-Homoprenyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**346**), 23.6 mg (0.07 mmol; 12%) 8-Prenyl-1,4-dihomoprenylcycloocta-2,5-dienol (**350**), 10.9 mg (0.06 mmol; 11%) 8-Prenylcycloocta-3,5-dienon (**349**) und 20.9 mg (0.11 mmol; 19%) nicht umgesetztes Edukt **329** isoliert.

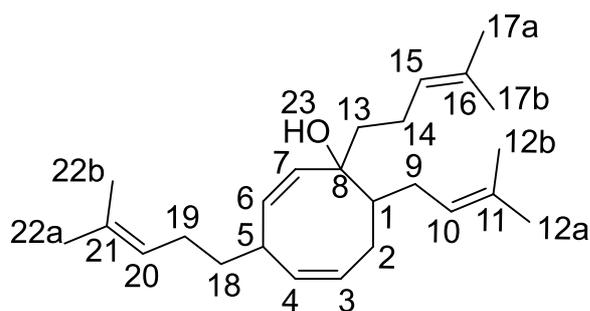


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.46$

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 1.62 (H17b, s, 3H); 1.65 (H12b, s, 3H); 1.56-1.62 (H13, m, 1H); 1.68 (H17a, s, 3H); 1.71 (H12a, s, 3H); 1.63-1.71 (H1, m, 1H); 1.79 (H13, ddd, J

= 13.4 Hz, 11.2 Hz, 5.4 Hz, 1H); 1.99-2.19 (H2+H9+H14, m, 4H); 2.22-2.31 (H9, m, 1H); 2.47 (H18, s, 1H); 2.53-2.59 (H2, m, 1H); 2.77 (H5, dt, J = 18 Hz, 6.3 Hz, 1H); 2.94-3.02 (H5, m, 1H); 5.12-5.16 (H10+H15, m, 2H); 5.53 (H7, d, J = 12.4 Hz, 1H); 5.65-5.72 (H4+H6, m, 2H); 5.76-5.81 (H3, m, 1H) ppm.

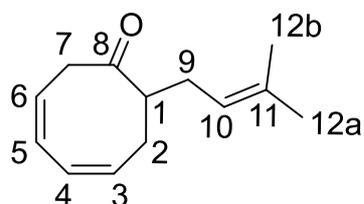
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 17.7 C17b; 17.9 C12b; 22.6 C14; 25.7 C17a; 25.9 C12a; 27.1 C9; 27.5 C2; 28.3 C5; 40.8 C13; 44.5 C1; 78.7 C8; 124.1 C10; 124.6 C15; 126.7 C6; 128.8 C4; 131.3 C3; 131.7 C16; 132.5 C11; 136.7 C7 ppm.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.68

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.33-1.38 (H1+H13, m, 2H); 1.53-1.58 (H18, m, 2H); 1.60 (H22b, s, 3H); 1.62 (H17b, s, 3H); 1.66 (H12b, s, 3H); 1.68 (H17a+H22a, s, 6H); 1.72 (H12a, s, 3H); 1.84 (H13, ddd, J = 13.0 Hz, 11.7 Hz, 5.3 Hz, 1H); 1.95 (H2, ddd, J = 13.2 Hz, 8.2 Hz, 3.4 Hz, 1H); 2.03-2.09 (H14+H19, m, 3H); 2.11-2.16 (H9+H14, m, 2H); 2.21-2.26 (H9, m, 1H); 2.82 (H2, ddd, J = 13.2 Hz, 8.9 Hz, 4.3 Hz, 1H); 3.17 (H23, s, 1H); 3.24-3.28 (H5, m, 1H); 5.09-5.15 (H10+H15+H20, m, 3H); 5.50 (H7, dd, J = 12.4 Hz, 2.8 Hz, 1H); 5.64 (H4, dd, J = 11.4 Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.71 (H6, dd, J = 12.6 Hz, 3.0 Hz, 1H); 5.86 (H3, dt, J = 11.2 Hz, 8.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.66 C17b/C22b ; 17.68 C17b/C22b; 17.8 C12b; 22.6 C14; 25.2 C19; 2x 25.7 C17a+C22a; 25.9 C12a; 26.1 C9; 26.6 C2; 36.8 C18; 39.3 C5; 41.6 C13; 43.1 C1; 78.6 C8; 124.0 C20; 124.3 C10; 124.7 C15; 130.2 C3; 131.5 C16; 132.0 C21; 132.4 C11; 134.70 & 134.73 & 134.8 C4+C6+C7 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> ONa [M+Na] <sup>+</sup>	379.29714	379.29684

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.50

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.62 (H12b, s, 3H); 1.69 (H12a, s, 3H); 2.01 (H9, dt, J = 14.4 Hz, 7.8 Hz, 1H); 2.27-2.35 (H2+H9, m, 2H); 2.48 (H2, ddd, J = 14.4 Hz, 7.2 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.65 (H1, ddd, J = 13.0 Hz, 5.8 Hz, 3.1 Hz, 1H); 3.11 (H7, dd, J = 14.0 Hz, 6.4 Hz, 1H); 3.27 (H7, dd, J = 13.8 Hz, 6.6 Hz, 1H); 5.02-5.07 (H10, m, 1H); 5.72-5.78 (H6, m, 1H); 5.78-5.85 (H3, m, 1H); 5.86-5.94 (H4+H5, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.8 C12b; 25.8 C12a; 29.2 C9; 30.2 C2; 42.9 C7; 50.1 C1; 121.4 C11; 126.9 C4/C6; 127.0 C4/C6; 127.9 C5; 130.2 C3; 133.7 C11; 211.4 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O [M+H] <sup>+</sup>	191.14304	191.14295
C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ONa [M+Na] <sup>+</sup>	213.12499	213.12491

## f. Oxidative 1,3-Umlagerung

→ 2,2,6,6-Tetramethyl-N-oxopiperidinium-tetrafluoroborat<sup>[316]</sup>  
([TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>)

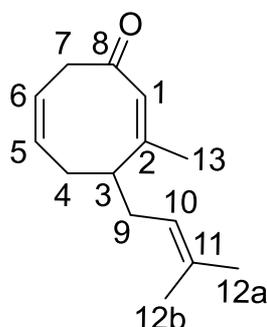
Zu einer Suspension von 1.05 g (6.7 mmol) TEMPO in 3.4 ml Wasser werden innerhalb von 10 Minuten 0.85 ml (6.8 mmol) HBF<sub>4</sub> (50 % w/w) zugegeben, wobei eine Farbänderung von orange nach gelb auftritt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Suspension auf 0°C abgekühlt und innerhalb von 15 Minuten 1.72 ml (3.4 mmol) Natriumhypochlorit (12 % Cl in H<sub>2</sub>O) zugetropft. Nach einer Stunde bei 0°C wird der gelbe Feststoff abgesaugt. Es wird nacheinander mit kalter 5%-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, kaltem Wasser und kaltem Diethylether gewaschen und das Produkt anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es resultieren 0.97 g (4.0 mmol; 60 %) [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> als gelber Feststoff.

**Schmelzpunkt:** T<sub>m</sub> = 163-165°C (Lit:<sup>[316]</sup> T<sub>m</sub> = 162-163°C)

## → 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (326)

Variante 1: Babler-Dauben-Umlagerung<sup>[291]</sup>

Zu einer Lösung von 0.13 g (0.63 mmol) 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (327) in 4.5 ml trockenem DCM werden unter Schutzgas 0.84 g Celite und 0.82 g (3.81 mmol) PCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Celite (Schichtdicke ca. 1 cm) filtriert um die Chromverbindungen abzutrennen. Es wird mit 100 ml Diethylether nachgewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1) gereinigt, wobei 67.4 mg (0.33 mmol; 52 %) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (326), verunreinigt mit 6.6 mg (0.03 mmol; 5 %) 6-Methyl-7-prenyl-9-oxabicyclo[4.2.1]non-4-en-2-on (356) und 6.5 mg (0.03 mmol; 5 %) 1-Methyl-8-prenyl-9-oxabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (357) erhalten werden.

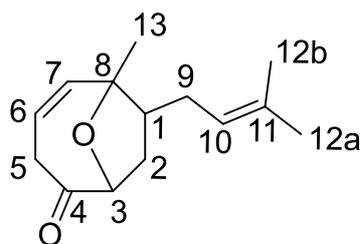


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.38

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.61 (H12b, s, 3H); 1.70 (H12a, s, 3H); 1.82 (H13, s, 3H); 1.96-2.10 (H4+H9, m, 2H); 2.17-2.24 (H9, m, 1H); 2.37-2.43 (H4, m, 1H); 3.02 (H7, dd, J = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H); 3.24 (H3, dtd, J = 13.0 Hz, 6.7 Hz, 4.2 Hz, 1H); 3.60-3.66 (H7, m, 1H); 5.03-5.06 (H10, m, 1H); 5.54-5.64 (H5+H6, m, 2H); 5.82 (H1, s, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 18.0 C12b; 21.1 C13; 25.7 C12a; 32.2 C9; 32.8 C4; 42.0 C3; 45.3 C7; 121.9 C10; 122.4 C6; 127.6 C1; 131.1 C5; 133.6 C11; 153.2 C2; 204.1 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	205.15869	205.15878

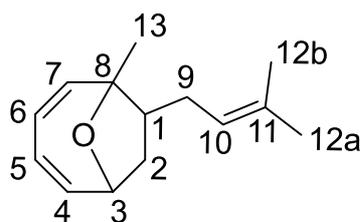


DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  3:1)  $R_f$  = 0.42

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.41 (H13, s, 3H); 1.61 (H12b, s, 3H); 1.70 (H12a, s, 3H); 1.89-2.00 (H1+H2+H9, m, 3H); 2.09-2.16 (H2+H9, m, 2H); 2.69 (H5, dd,  $J$  = 15.4 Hz, 8.6 Hz, 1H); 3.95 (H5, dt,  $J$  = 15.6 Hz, 2.9 Hz, 1H); 4.39 (H3, dd,  $J$  = 10.0 Hz, 5.2 Hz, 1H); 5.03-5.05 (H10, m, 1H); 5.30 (H6, ddd,  $J$  = 11.2 Hz, 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H); 5.49 (H7, dd,  $J$  = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.9 C12b, 20.8 C 13; 25.8 C12a; 28.5 C9; 33.6 C2; 40.3 C5; 45.8 C1; 81.4 C3; 87.9 C8; 116.3 C6; 122.2 C10; 133.4 C11; 137.8 C7; 213.5 C4 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	221.15361	221.15368



DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  3:1)  $R_f$  = 0.50

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.35 (H13, s, 3H); 1.61 (H12b, s, 3H); 1.70 (H12a, s, 3H); 1.90-1.99 (H2+H9, m, 2H); 2.09-2.15 (H9, m, 1H); 2.21 (H2, ddd,  $J$  = 12.2 Hz, 7.9 Hz, 3.5 Hz, 1H); 2.42 (H1, ddt,  $J$  = 10.0 Hz, 8.0 Hz, 5.3 Hz, 1H); 4.55 (H3, ddd,  $J$  = 8.4 Hz, 5.1 Hz, 3.3 Hz, 1H); 5.01-5.05 (H10, m, 1H); 5.73 (H6,  $\text{dd}_{\text{Dacheffekt}}$ ,  $J$  = 11.2 Hz, 7.2 Hz, 1H); 5.81 (H5,  $\text{dd}_{\text{Dacheffekt}}$ ,  $J$  = 10.8 Hz, 6.8 Hz, 1H); 5.97 (H7,  $\text{d}_{\text{Dacheffekt}}$ ,  $J$  = 11.2 Hz, 1H); 6.13 (H4, dd,  $J$  = 11.0 Hz, 5.4 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.9 C12b; 21.1 C13; 25.8 C12a; 29.4 C9; 44.8 C2; 55.0 C1; 76.2 C3; 85.1 C8; 122.6 C6; 122.9 C10; 124.3 C5; 132.7 C11; 139.3 C4; 144.6 C7 ppm.

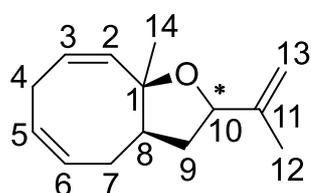
HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	205.15869	205.15854

**Variante 2: TEMPO-basierte Umlagerungen****→ Umsetzung von 327 mit [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> in DCM<sup>[325]</sup>**

Unter Schutzgas werden 0.14 g (0.64 mmol) 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**327**) in 3.4 ml trockenem DCM gelöst und 0.16 g (0.66 mmol) [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung gelb-braun verfärbt. Nach 22 Stunden bei Raumtemperatur werden weitere 0.08 g (0.32 mmol) [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> zugegeben und vier Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch eine ca. 1 cm dicke Schicht Kieselgel filtriert und mit Diethylether nachgewaschen. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1) gereinigt. Es werden 26.0 mg (0.13 mmol; 20 %) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**326**) und 20.1 mg (0.10 mmol; 15 %) 1-Methyl-8-prenyl-9-oxabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**357**) isoliert.

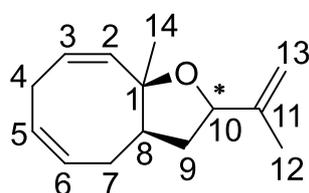
**→ Umsetzung von 327 mit [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> in MeCN<sup>[316]</sup>**

Unter Schutzgas werden 0.13 g (0.63 mmol) 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**327**) in 3.2 ml trockenem Acetonitril gelöst und 0.23 g (0.94 mmol) [TEMPO]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung orange verfärbt. Nach 22 Stunden wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1) gereinigt. Es resultieren 78.7 mg (0.38 mmol; 61 %) 9a-Methyl-2-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,7,9a-hexahydro-2λ<sup>3</sup>-cycloocta[d]furan (**360**) in Form von zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:1,5.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.25**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.35 (H14, s, 3H); 1.39-1.47 (H9, m, 1H); 1.57-1.62 (H8, m, 1H); 1.75 (H12, s, 3H); 1.97-2.03 (H7, m, 1H); 2.33 (H9, dt, J = 14.0 Hz, 3.9 Hz, 1H); 2.61-2.68 (H7, m, 1H); 2.81 (H4, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 5.4 Hz, 1H); 2.95 (H4, dm<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 1H); 4.15 (H10, dd, J = 9.2 Hz, 4.8 Hz, 1H); 4.87-4.87 (H13, m, 2H); 5.55 (H2, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.4 Hz, 1H); 5.63 (H3, dd, J = 7.2 Hz, 4.8 Hz, 1H); 5.65-5.72 (H5, m, 1H); 5.80-5.88 (H6, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.9 C12; 28.7 C4; 29.2 C14; 29.6 C7; 31.0 C9; 41.8 C8; 76.7 C1; 89.5 C10; 114.3 C13; 126.8 C3; 129.2 C5; 131.3 C6; 137.7 C2; 145.5 C11 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.33

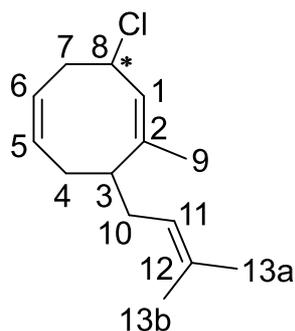
**Nebenisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.32 (H14, s, 3H); 1.33-1.39 (H8, m, 1H); 1.72 (H12, s, 3H); 1.74-1.77 (H9, m, 1H); 1.88-1.94 (H9, m, 1H); 2.00-2.06 (H7, m, 1H); 2.58-2.64 (H7, m, 1H); 2.81 (H4, dt<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 5.7 Hz, 1H); 2.91-2.97 (H4, m, 1H); 4.12 (H10, dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H); 4.82 (H13, s, 1H); 4.86 (H13, s, 1H); 5.55 (H2, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.4 Hz, 1H); 5.70 (H3, dd, J = 7.4 Hz, 5.4 Hz, 1H); 5.64-5.71 (H5, m, 1H); 5.82-5.90 (H6, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 16.6 C12; 26.8 C7; 28.5 C4; 28.7 C14; 29.5 C9; 41.0 C8; 76.2 C1; 89.0 C10; 114.4 C13; 126.4 C3; 129.0 C5; 131.0 C6; 137.6 C2; 144.5 C11 ppm.

### → Umsetzung von **327** mit TEMPO und Cu(II)-Salz<sup>[319]</sup>

Zu einer Lösung von 0.11 g (0.54 mmol) 1-Methyl-8-prenylcycloocta-2,5-dienol (**327**) in 4.2 ml Acetonitril werden nacheinander 9.7 mg (0.06 mmol) TEMPO, 0.13 g Molsieb (4 Å) und 0.19 g (1.11 mmol) Kupfer(II)chlorid-Dihydrat zugegeben und 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend in Diethylether aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 50:1 → 20:1 → 10:1 → 5:1 → 2:1) gereinigt. Es werden 22.7 mg (0.11 mmol; 21%) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**326**), 19.4 mg (0.09 mmol; 16%) 3-Chloro-1-methyl-8-prenylcycloocta-1,5-dien (**358**) und 32.6 mg (0.13 mmol; 25%) 6-Chloro-1-methyl-8-prenyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en (**359**) (2 Diastereomere im Verhältnis 1:1,2) isoliert.

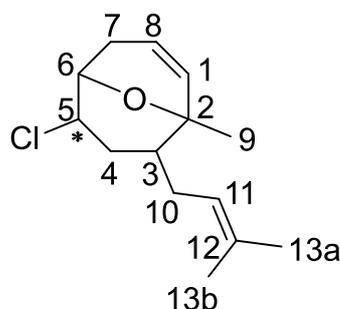


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.12

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.62 (H13b, s, 3H); 1.72 (H9+H13a, s, 6H); 2.02-2.08 (H4+H7, m, 2H); 2.08-2.15 (H3+H10, m, 2H); 2.20-2.29 (H4+H10, m, 2H); 2.65 (H7, dd, J = 16.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); 5.16-5.18 (H1+H11, m, 2H);

5.27 (H8, dt,  $J = 11.6$  Hz, 6.1 Hz, 1H); 5.47-5.56 (H5+H6, m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 17.9$  C13b; 25.3 C9; 25.9 C13a; 32.6 C10; 33.8 C4; 38.7 C7; 45.7 C3; 68.1 C8; 122.3 C11; 127.9 C5; 128.2 C6; 128.7 C1; 133.0 C12; 137.9 C2 ppm.

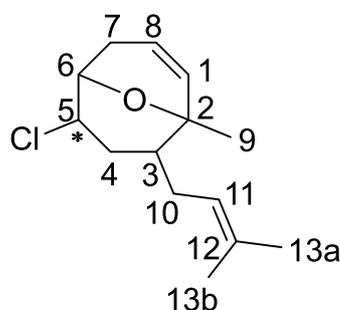


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.61$

**Hauptisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.19$  (H9, s, 3H); 1.48-1.53 (H3, m, 1H); 1.65 (H13b, s, 3H); 1.72 (H13a, s, 3H); 1.93-1.97 (H4, m, 1H); 2.10 (H4, dt,  $J = 13.0$  Hz, 5.1 Hz, 1H); 2.22-2.30 (H10, m, 1H); 2.39 (H7, dt,  $J = 7.2$  Hz, 2.7 Hz, 1H); 2.41-2.48 (H7, m, 1H); 4.19 (H6, t,  $J = 6.2$  Hz, 1H); 4.35 (H5, dt,  $J = 12.8$  Hz, 5.2 Hz, 1H); 5.06-5.10 (H11, m, 1H); 5.59 (H1, dt,  $J = 10.4$  Hz, 2.1 Hz, 1H); 5.88 (H8, dt,  $J = 10.4$  Hz, 3.6 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 17.8$  C13b; 22.3 C7; 24.0 C9; 25.0 C10; 25.8 C13a; 30.7 C4; 42.8 C3; 56.1 C5; 70.9 C2; 71.1 C6; 123.2 C11; 124.5 C8; 133.0 C12; 133.3 C1 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f = 0.50$

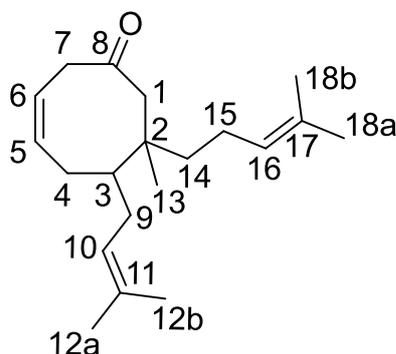
**Nebenisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 1.27$  (H9, s, 3H); 1.35-1.40 (H3, m, 1H); 1.64 (H13b, s, 3H); 1.71 (H13a, s, 3H); 1.83 (H7, ddd,  $J = 18.6$  Hz, 4.8 Hz, 1.4 Hz, 1H); 2.04-2.08 (H4, m, 1H); 2.27-2.38 (H4+H10, m, 2H); 2.59-2.69 (H7+H10, m, 2H); 4.00-4.02 (H5, m, 1H); 4.37 (H6, d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 5.15-5.19 (H11, m, 1H); 5.59 (H1, d,  $J = 10.0$  Hz, 1H); 5.77 (H8, ddd,  $J = 10.0$  Hz, 4.7 Hz, 2.5 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 18.1$  C13b; 24.7 C9; 25.9 C13a; 27.0 C10; 28.4 C4/C7; 28.6 C4/C7; 37.9 C3; 59.1 C5; 71.3 C2; 74.1 C6; 122.0 C8; 124.1 C11; 132.3 C12; 134.7 C1 ppm.

**g. Michael-Additionen zur Einführung der 2. Seitenkette an C<sub>8</sub>**  
**→ 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (363)<sup>[225]</sup>**

Unter Schutzgas werden 72.4 mg (3.0 mmol) Magnesiumspäne und ein Körnchen Iod in 0.4 ml trockenem THF suspendiert. Es werden zunächst ca. 0.2 ml einer Lösung aus 0.20 ml (1.5 mmol) Homoprenylbromid (**347**) in 1.6 ml trockenem THF schnell zugegeben und der Rest nach Anspringen der Reaktion langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird weitere 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Parallel werden 0.15 g (0.71 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 2 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-35^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das frisch bereitete Grignard-Reagenz **362** wird tropfenweise zur vorgekühlten Kupferbromid-Suspension gegeben, wobei eine Farbänderung von farblos, über braun nach blau zu beobachten ist. Es wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 0.14 g (0.61 mmol) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**326**), gelöst in 1 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben, wobei eine Farbänderung von blau nach grün-braun zu beobachten ist. Mit der Zeit färbt sich die Reaktionsmischung erneut blau. Nach 3,5 Stunden bei  $-35^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von 7 ml einer 1:1-Mischung aus ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konz.  $\text{NH}_3$  beendet. Die organische Phase wird so oft mit frischer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - $\text{NH}_3$ -Lösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau verfärbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  20 : 1 → 15 : 1 → 5 : 1) gereinigt. Es werden 16.0 mg (0.06 mmol; 9%) 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**363**) (2 Diastereomere im Verhältnis 1 : 2), 0.10 g (0.49 mmol; 80%) nicht umgesetztes Edukt und 25.4 mg (0.15 mmol; 21%) 2,9-dimethyldeca-2,8-dien (**364**) isoliert.



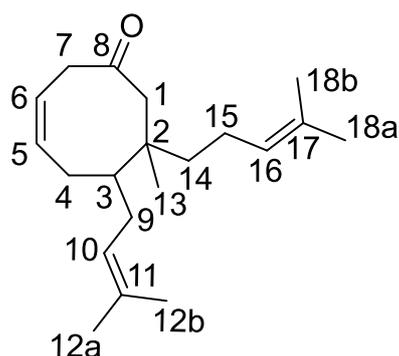
DC (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$  10:1)  $R_f = 0.29$

**Hauptisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 0.93$  (H13, s, 3H); 1.35-1.39 (H3+H14, m, 3H); 1.59 (H18b, s, 3H); 1.59 (H12b, s, 3H); 1.64-1.70 (H9, m, 1H); 1.67 (H18a, s, 3H); 1.72 (H12a, s, 3H); 1.74-1.80 (H4, m, 1H); 1.84-1.97 (H4+H15, m, 3H); 2.02 (H9, d,  $J = 13.6$  Hz; 1H); 2.12 (H1, d,  $J = 11.2$  Hz, 1H); 2.83 (H1, d,  $J = 11.6$  Hz, 1H); 2.95 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 19.2$  Hz, 7.6 Hz, 1H); 3.07 (H7, d<sub>Dacheffekt</sub>,  $J = 20.4$  Hz, 1H); 5.04-5.10 (H10+H16, m, 2H); 5.54 (H6, ddd,  $J = 10.8$  Hz, 7.4 Hz, 3.4 Hz, 1H); 5.76-5.83 (H5, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.6 C18b; 18.0 C12b; 20.03 C13; 22.4 C15; 25.7 C18a; 25.9 C12a; 28.5 C4; 29.4 C9; 40.8 C2; 42.4 C14; 45.0 C7; 45.3 C3; 49.0 C1; 122.0 C6; 123.7 C10; 124.4 C16; 131.5 C17; 133.0 C11; 134.5 C5; 211.9 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	289.25259	289.25288
$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa} [\text{M}+\text{Na}]^+$	311.23453	311.23472



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.37

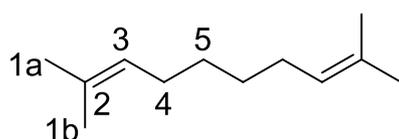
**Nebenisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.03 (H13, s, 3H); 1.16-1.23 (H14, m, 1H); 1.30-1.38 (H3+H14, m, 2H); 1.61 (H12b, s, 3H); 1.67 (H18b, s, 3H); 1.70 (H18a, s, 3H); 1.72 (H12a, s, 3H); 1.77-1.83 (H9, m, 1H); 1.86-1.98 (H4+H15, m, 3H); 2.01-2.05 (H9, m, 1H); 2.26-2.35 (H15, m, 1H); 2.39 (H1, d<sub>Dacheffekt</sub>,

J = 12.0 Hz, 1H); 2.54 (H1, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 12.0 Hz, 1H); 3.02 (H7, d, J = 6.0 Hz, 2H); 5.09 (H10, ddd, J = 6.8 Hz, 5.5 Hz, 1.3 Hz, 1H); 5.15 (H16, tt, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.52 (H6, dt, J = 10.8 Hz, 5.5 Hz, 1H); 5.77 (H5, quart, J = 9.1 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.7 C18b; 18.0 C12b; 22.7 C15; 25.8 C18a; 25.9 C12a; 26.3 C13; 28.1 C4; 28.9 C9; 34.7 C14; 40.7 C2; 45.5 C7; 48.0 C1; 49.0 C3; 121.9 C6; 123.8 C10; 125.0 C16; 131.3 C17; 132.8 C11; 134.0 C5; 211.7 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	289.25259	289.25292
$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa} [\text{M}+\text{Na}]^+$	311.23453	311.23462



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.75

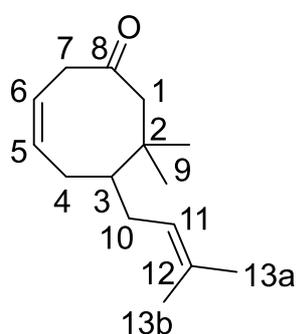
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.31-1.34 (H5, m, 4H); 1.60 (H1b, s, 6H); 1.69 (H1a, s, 6H); 1.96-1.98 (H4, m, 4H); 5.10-5.14 (H3, m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.64 C1b; 25.72 C1a; 28.0 C4; 29.5 C5; 124.9 C3; 131.1 C2 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[384]</sup>

→ **7,7-Dimethyl-6-prenylcycloocta-3-enon (366)**<sup>[169],[184]</sup>

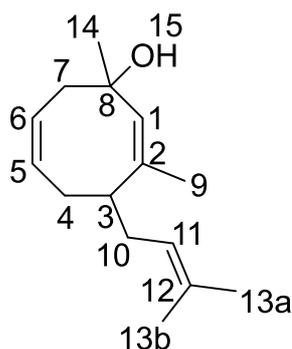
Zu einer Suspension von 0.84 g (0.94 mmol) Kupfer(I)cyanid in 3 ml trockenem Diethylether werden unter Schutzgas 1.1 ml (1.76 mmol) MeLi-Lösung (1.6 M in Et<sub>2</sub>O) bei -78°C zugegeben. Zur Cuprat-Erzeugung wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei CuCN komplett in Lösung geht. Nach erneutem abkühlen auf -78°C werden 0.15 g (0.75 mmol) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**326**), gelöst in 0.75 ml trockenem Diethylether, zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird drei Stunden bei -40°C und 2,5 Stunden -20°C gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml einer 1:1-Mischung aus ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und konz. NH<sub>3</sub> beendet. Die organische Phase wird so oft mit frischer NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau verfärbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 10:1 → 3:1) gereinigt. Es resultieren 8.8 mg (0.04 mmol; 6 %) 7,7-Dimethyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**366**), 61.7 mg (0.28 mmol; 38 %) 1,3-Dimethyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**367**) und 59.2 mg (0.29 mmol; 38 %) nicht umgesetztes Edukt **326**.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.25

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.95 (H9a, s, 3H); 1.04 (H9b, s, 3H); 1.27 (H3, ???, 1H); 1.60 (H13b, s, 3H); 1.67-1.72 (H10, m, 1H); 1.72 (H13a, s, 3H); 1.80 (H4, t, J = 8.8 Hz, 1H); 1.90 (H4, dd, J = 15.0 Hz, 7.0 Hz, 1H); 2.05 (H10, dm, J = 12.4 Hz, 1H); 2.22 (H1, d, J = 11.6 Hz, 1H); 2.66 (H1, d, J = 11.2 Hz, 1H); 2.96 (H7, dd, J = 19.2 Hz, 7.2 Hz, 1H); 3.04 (H7, dm, J = 19.6 Hz, 1H); 5.10 (H11, tt, J = 7.0 Hz, 1.4 Hz, 1H); 5.54 (H6, ddd, J = 11.0 Hz, 6.7 Hz, 4.3 Hz, 1H); 5.78 (H5, quart, J = 9.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.9 C13b; 21.8 C9a; 25.9 C13a; 28.9 C4; 29.6 C10; 30.5 C9b; 38.1 C2; 44.9 C7; 47.9 C3; 52.2 C1; 121.9 C6; 123.8 C11; 132.9 C12; 134.3 C5; 211.5 C8 ppm.



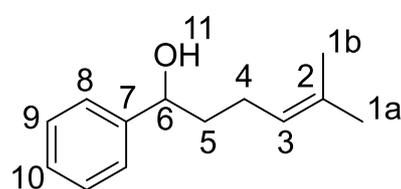
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.06

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.30 (H14, s, 3H); 1.58 (H9, d, J = 1.2 Hz, 3H); 1.39 (H13b, s, 3H); 1.68 (H13a, s, 3H); 1.86-1.92 (H4+H15, m, 2H); 1.94-2.05 (H10, m, 2H); 2.10-2.15 (H7, m, 1H); 2.36 (H4, dd, J = 17.0 Hz, 4.2 Hz, 1H); 2.97-3.02 (H7, m, 1H); 3.07-3.15 (H3, m, 1H); 5.02 (H11, t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.32 (H1, s, 1H); 5.53-5.62 (H5+H6, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.9 C13b; 19.3 C9; 25.7 C13a; 29.8 C14; 32.0 C10; 34.8 C4; 39.1 C3; 41.6 C7; 76.2 C8; 123.0 C11; 125.0 C6; 131.4 C5; 132.4 C12; 133.6 C1; 134.8 C2 ppm.

→ **5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (365)**<sup>[331],[332]</sup>

Unter Schutzgas werden 57.7 mg (2.4 mmol) Magnesiumspäne und ein Körnchen Iod in 0.3 ml trockenem Diethylether suspendiert. Innerhalb von 20 Minuten wird eine Lösung von 0.20 ml (1.5 mmol) Homoprenylbromid (**347**) in 1 ml trockenem Diethylether langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung aus 0.10 ml (1.0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd (**289**) in 0.5 ml trockenem Diethylether zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und anschließend unter Eiskühlung mit kalter 1M HCl, ges. mit NH<sub>4</sub>Cl hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 3:1) gereinigt. Es resultieren 0.18 g (0.94 mmol; 94 %) 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**365**) und 12.5 mg (0.08 mmol; 10 %) 2,9-dimethyldeca-2,8-dien (**364**).



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1) R<sub>f</sub> = 0.29

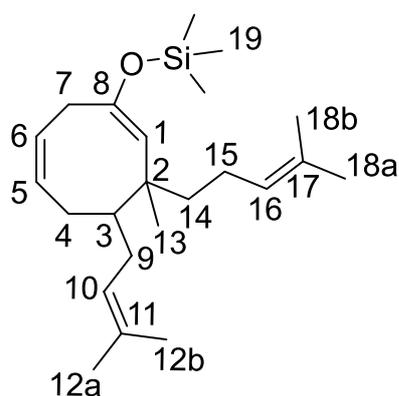
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.59 (H1b, s, 3H); 1.70 (1a, s, 3H); 1.72-1.80 (H5, m, 1H); 1.82-1.89 (H5, m, 1H); 1.97 (H11, bs, 1H); 2.01-2.12 (H4, m, 2H); 4.67 (H6, dd, J = 7.6 Hz, 5.6 Hz, 1H); 5.13-5.17 (H3, m, 1H); 7.25-7.30 (H10, m, 1H); 7.32-7.37 (H8+H9, m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.7 C1b; 24.4 C4; 25.7 C1a; 39.0 C5; 74.2 C6; 123.8 C3; 125.9 C8; 127.4 C10; 128.4 C9; 132.2 C2; 144.7 C7 ppm.

**Referenz-Daten:**<sup>[385]</sup>

→ ((3-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**368**)<sup>[3], [332]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.17 g (7.0 mmol) Magnesiumspäne und ein Körnchen Iod in 0.5 ml trockenem Diethylether suspendiert. Innerhalb von 20 Minuten wird eine Lösung von 0.46 ml (3.4 mmol) Homoprenylbromid (**347**) in 1.7 ml trockenem Diethylether langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der so hergestellte Grignard **362** wird zu einer  $-50^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung aus 0.21 g (5.0 mmol) getrocknetem Lithiumchlorid (5-14 Stunden,  $T=80^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0.2$  Torr) und 0.86 g (4.5 mmol) Kupfer(I)iodid in 10 ml trockenem THF zugegeben, wobei eine Farbänderung von gelb nach braun auftritt. Es werden nacheinander 0.57 ml (4.5 mmol) Trimethylchlorsilan und 0.20 g (1.0 mmol) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dienon (**326**), gelöst in 4 ml trockenem THF, zugetropft. Die schwarz-braune Reaktionsmischung wird 17 Stunden bei  $-50^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und 10 ml einer 1:1-Mischung aus ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und konz.  $\text{NH}_3$  zugegeben. Die organische Phase wird so oft mit frischer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - $\text{NH}_3$ -Lösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau verfärbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  Aktivität III,  $\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$  1:0 → 3:1) gereinigt. Es wird eine untrennbare Mischung aus 0.30 g (0.82 mmol; 82%) ((3-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**368**) (2 Diastereomere im Verhältnis 1:18,5) und 28.9 mg (0.08 mmol; 8%) ((1-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**369**) isoliert.



DC ( $\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$  1:0)  $R_f = 0.21$

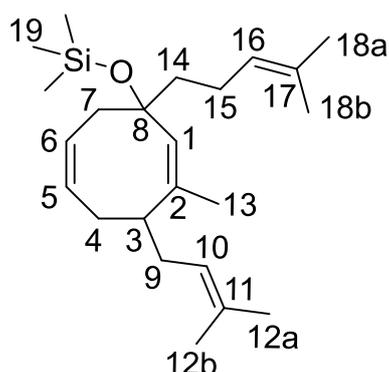
**Hauptisomer:**

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 0.17$  (H19, s, 9H); 0.94 (H13, s, 3H); 1.45-1.59 (H14, m, 2H); 1.61 (H12b+H18b, s, 6H); 1.68 (H18a, s, 3H); 1.70 (H12a, s, 3H); 1.72-1.80 (H9, m, 1H); 1.90-1.96 (H3, m, 1H); 1.98-2.09 (H4+H9+H15, m, 4H); 2.24-2.32 (H4, m, 1H); 2.38 (H7, dd,  $J = 15.4$  Hz, 8.6 Hz, 1H); 3.29-3.34 (H7, m [dm,  $J = 15.2$  Hz], 1H); 4.61 (H1, s, 1H); 5.07 (H10, tt,  $J = 6.8$  Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.12 (H16, tt,  $J = 7.2$  Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.58-5.64 (H6, m, 1H); 5.68-5.74 (H5, m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 2.7$  C19; 17.6 C18b; 18.0 C12b; 23.5 C15; 25.0 C13; 25.7 C18a; 25.9 C12a; 29.7 C4; 30.0 C9; 33.0 C7; 40.1 C2; 41.1 C14; 44.9

C3; 117.4 C1; 124.6 C10; 124.9 C6; 125.2 C16; 131.1 C17; 131.9 C11; 132.8 C5; 148.0 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{23}H_{42}OSi [M+H]^+$	361.29212	361.29265
$C_{22}H_{41}OSiNa [M+Na]^+$	383.27406	383.27427



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 1:0) R<sub>f</sub> = 0.27

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.13 (H19, s, 9H); 1.54-1.59 (H14, m, 2H); 1.61 (H12b+H13+H18b, s, 9H); 1.68 (H12a+H18a, s, 6H); 1.89 (H4, ddd, J = 18.6 Hz, 12.7 Hz, 5.9 Hz, 1H); 1.99 (H9, quart, J = 7.3 Hz, 2H); 2.04-2.12 (H7+H15, m, 3H); 2.35 (H4, d, J = 18.0 Hz, 1H); 2.94 (H7, dd, J = 14.0 Hz, 8.0 Hz, 1H); 3.05-3.13 (H3, m, 1H); 5.05 (H10, tt, J = 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1H); 5.11 (H16, tt, J = 7.2 Hz, 1.3 Hz, 1H); 5.35 (H1, s, 1H); 5.51-5.62 (H5+H6, m, 2H) ppm.

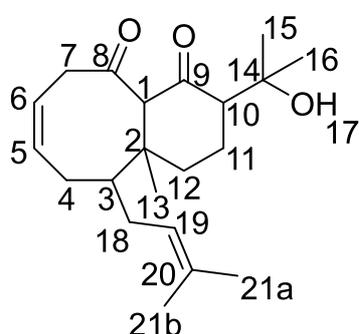
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 2.7 C19; 17.6 C18b; 17.9 C12b; 19.5 C13; 23.2 C15; 25.9 C12a+C18a; 32.2 C9; 34.6 C4; 39.3 C3; 40.8 C7; 44.7 C14; 82.1 C8; 123.2 C10; 124.8 C16; 126.3 C6; 130.0 C5; 131.1 C17; 132.2 C11; 133.7 C1; 134.1 C2 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{23}H_{40}OSiNa [M+Na]^+$	383.27406	383.27420

#### h. Spaltung der Silylenolether und Umsetzung mit Elektrophilen → 2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-4a-methyl-5-prenyl-3,4,4a,6,9,10a-hexahydrobenzo-[8]annulen-1,10(2H,5H)-dion (370)

Unter Schutzgas werden 68.5 mg (0.19 mmol) ((3-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**368**) [verunreinigt mit 18.0 mg (0.05 mmol) ((1-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**369**)] in 2.7 ml trockenem THF gelöst und auf –20°C abgekühlt. Es werden 0.17 ml (0.27 mmol) MeLi (1.6M in Diethylether) zugetropft und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf –60°C abgekühlt und CO<sub>2</sub> (1 ml/s) durchgeleitet. Nach zwei Stunden werden 0.07 ml (0.40 mmol) HMPA zugegeben und weitere vier Stunden CO<sub>2</sub> eingeleitet. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des

Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in 0.38 ml deuteriertem Chloroform aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.05 ml (0.36 mmol) TFAA wird 45 Minuten bei 0°C und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 3:1 → 1:0 → 10:1 → 5:1 → 1:1 → 1:2) gereinigt. Es werden 26.6 mg (0.08 mmol; 44 %) 2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-4a-methyl-5-prenyl-3,4,4a,6,9,10a-hexahydrobenzo-[8]annulen-1,10(2H,5H)-dion (**370**) und 11.5 mg (0.04 mmol; 22 %) 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**363**), sowie 7.1 mg (0.03 mmol; 53 %) 3-Homoprenyl-1-methyl-8-prenylcycloocta-1,3,5-trien isoliert.

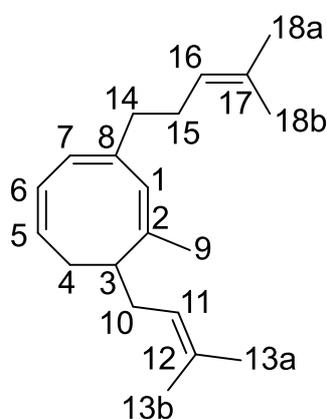


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.19

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.00 (H13, s, 3H); 1.28-1.33 (H3, m, 1H); 1.53-1.55 (H12, m, 1H); 1.59 (H21b, s, 3H); 1.60 (H15, s, 3H); 1.65-1.67 (H18, m, 1H); 1.67 (H16, s, 3H); 1.73 (H21a, s, 3H); 1.75-1.80 (H4+H12, m, 2H); 1.82-1.91 (H4, m, 1H); 1.92-1.98 (H11, m, 2H); 1.99-2.04 (H18, m, 1H); 2.82 (H10, t, J = 8.0 Hz, 1H); 2.91 (H7, dd, J = 19.0 Hz, 8.2 Hz, 1H);

3.13 (H7, dd, J = 19.2 Hz, 2.0 Hz, 1H); 4.25 (H1, s, 1H); 5.05-5.08 (H19, m, 1H); 5.54 (H6, ddd, J = 10.6 Hz, 8.1 Hz, 2.5 Hz, 1H); 5.81 (H5, tdd, J = 10.2 Hz, 7.7 Hz, 2.5 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 17.97 C21b; 18.0 C13; 20.5 C11; 23.4 C15; 24.5 C16; 25.6 C21a; 28.1 C4; 29.4 C18; 34.1 C12; 44.2 C2; 46.1 C7; 48.6 C3; 55.9 C10; 64.8 C1; 89.3 C14; 122.9 C6; 123.0 C19; 133.8 C20; 134.1 C5; 206.3 C8; 206.4 C9 ppm.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1) R<sub>f</sub> = 0.74

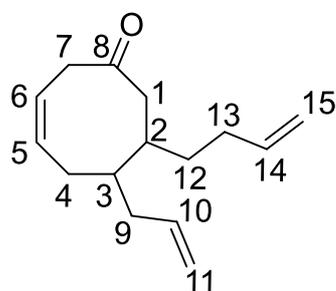
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.59 (H13b, s, 3H); 1.60 (H18b, s, 3H); 1.66 (H13a, s, 3H); 1.68 (H18a, s, 3H); 1.72 (H9, d, J = 1.2 Hz, 3H); 1.91-2.02 (H10, m, 2H); 2.02-2.14 (H14+H15, m, 4H); 2.23-2.26 (H4, m, 2H); 3.03-3.11 (H3, m, 1H); 4.97-5.00 (H11, m, 1H); 5.11-5.13 (H16, m, 1H); 5.54 (H7, d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.63 (H5, dt, J = 12.8 Hz, 4.0 Hz, 1H); 5.68-5.70 (H6, m, 1H); 5.73 (H1, s, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 17.7 C18b; 17.9 C13b; 19.6 C9; 25.68 C18a; 25.73 C13a; 27.6 C15; 31.8 C10; 34.4 C4; 38.6 C14; 39.6 C3; 122.1 C7; 123.1 C11; 124.2 C16; 125.6 C6; 126.1 C1; 130.7 C5; 131.4 C17; 132.0 C12; 138.8 C8; 146.0 C2 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{31} [\text{M}+\text{H}]^+$	271.24203	271.24217
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$	293.22397	293.22413

→ **7-Allyl-8-(but-3-enyl)-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure (372)**<sup>[161],[333],[328]</sup>

Unter Schutzgas werden 0.15 g (0.51 mmol) ((4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**316**) in 7 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 0.37 ml (0.59 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) zugetropft und 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf -70°C abgekühlt und  $\text{CO}_2$  (1 ml/s) durchgeleitet. Nach zwei Stunden werden 0.18 ml (1.03 mmol) HMPA zugegeben und eine Stunde  $\text{CO}_2$  durchgeleitet. Die Reaktionsmischung wird währenddessen auf -45°C erwärmt. Anschließend werden 0.11 ml (0.79 mmol) TFAA zugegeben und die Reaktionsmischung im Kältebad langsam weiter aufgetaut. Nach 45 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bei -20°C beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 2:1+0.5% HOAc) gereinigt. Es werden 20.9 mg (0.10 mmol; 19%) 6-Allyl-7-(but-3-enyl)cyclooct-3-enon (**373**) und 51.8 mg (0.18 mmol; 36%) 7-Allyl-8-(but-3-enyl)-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure (**372**) isoliert. Säure **372** ist instabil und zersetzt sich innerhalb weniger Stunden.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 5:1)  $R_f$  = 0.32

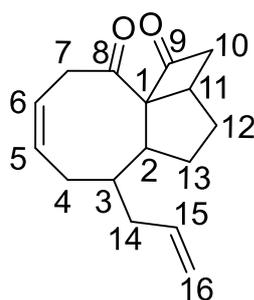
**$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.31 (H12, ddt,  $J$  = 18.0 Hz, 8.8 Hz, 4.7 Hz, 1H); 1.37-1.44 (H3, m, 1H); 1.57-1.65 (H12, m, 1H); 1.74-1.82 (H2, m, 1H); 1.83-1.91 (H4+H9, m, 2H); 1.95-2.04 (H13, m, 1H); 2.06-2.19 (H4+H13, m, 2H); 2.22-2.26 (H9, m, 1H); 2.35 (H1, dd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 13.2 Hz, 2.4 Hz, 1H); 2.57 (H1, dd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 12.8 Hz, 11.6 Hz, 1H); 2.98 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 17.6 Hz, 6.8 Hz, 1H); 3.11 (H7, d<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 17.6 Hz, 1H); 4.93-5.03 (H11+H15, m, 4H); 5.58 (H6, ddd<sub>Dacheffekt</sub>,  $J$  = 10.6 Hz, 6.3 Hz, 4.3 Hz, 1H); 5.65-5.82 (H5+H10+H14, m, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 29.2 C4; 30.9 C13; 32.9 C12; 37.7 C9; 40.6 C2; 41.4 C3; 44.9 C7; 45.1 C1; 114.7 C15; 116.5 C11; 124.1 C6; 130.8 C5; 136.8 C10; 138.3 C14; 213.2 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	219.17434	219.17416

→ **5-Allyl-2,2a,3,4,4a,5,6,9-octahydrocyclobuta[1,5]cyclopenta[1,2][8]-annulen-1,10-dion (378)**

Unter Schutzgas werden 0.10 g (0.36 mmol) ((4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**316**) in 0.72 ml trockenem THF gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.26 ml (0.42 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) zugegeben und 25 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und 0.12 ml (0.72 mmol) HMPA zugegeben. Es wird zwei Stunden lang  $\text{CO}_2$  (1 ml/s) durchgeleitet, wobei die Reaktionsmischung langsam im Kältebad bis auf  $-25^\circ\text{C}$  aufgetaut wird. Nach beendeter  $\text{CO}_2$ -Einleitung werden 0.07 ml (0.54 mmol) TFAA zugegeben und langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach 19,5 Stunden wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE:Et<sub>2</sub>O 5:1 → 4:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 19.1 mg (0.08 mmol; 22 %) 5-Allyl-2,2a,3,4,4a,5,6,9-octahydrocyclobuta[1,5]cyclopenta[1,2][8]annulen-1,10-dion (**378**) und 5.5 mg (0.02 mmol; 5 %) 6-Allyl-7-(but-3-enyl)cyclooct-3-enon (**373**) isoliert.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 3:1)  $R_f$  = 0.32

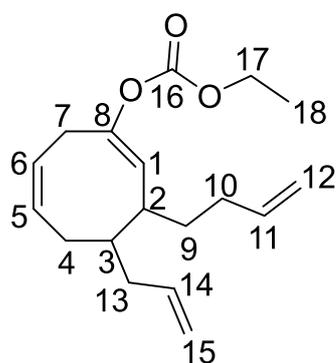
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 1.62-1.74 (H3+H13, m, 2H); 1.83-1.91 (H12+H14, m, 2H); 1.94 (H12, dd,  $J$  = 13.0 Hz, 6.6 Hz, 1H); 1.98-2.06 (H2, m, 1H); 2.19-2.26 (H4+H13+H14, m, 3H); 2.55 (H10, dd,  $J$  = 18.4 Hz, 6.0 Hz, 1H); 2.91-2.98 (H4+H7, m, 2H); 3.04 (H10, dd,  $J$  = 18.4 Hz, 9.6 Hz, 1H); 3.19 (H11, dt,  $J$  = 9.2 Hz, 6.3 Hz, 1H); 3.81 (H7, ddd,  $J$  =

12.0 Hz, 6.8 Hz, 0.8 Hz, 1H); 5.03-5.07 (H16, m, 2H); 5.57 (H6, dt,  $J$  = 10.0 Hz, 7.4 Hz, 1H); 5.69-5.82 (H5+H15, m, 2H); ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 28.3 C4; 31.7 C12; 32.2 C13; 35.9 C11; 38.2 C14; 41.6 C7; 42.3 C3; 48.7 C10; 53.6 C2; 90.4 C1; 116.6 C16; 123.6 C6; 130.2 C5; 136.7 C15; 202.9 C8; 205.7 C9 ppm.

→ **4-Allyl-3-(but-3-enyl)cycloocta-1,6-dien-1-ylethylcarbonat (379)**<sup>[333], [336]</sup>

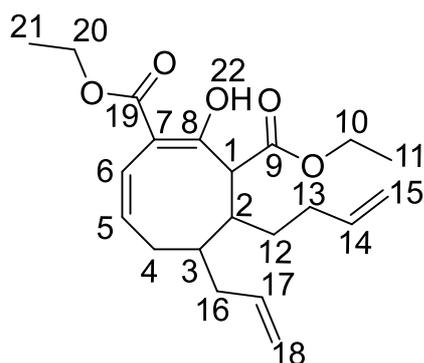
Unter Schutzgas werden 98.8 mg (0.34 mmol) ((4-Allyl-3-(but-3-enyl)-cycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**316**) in 1.4 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 0.25 ml (0.40 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf –78°C abgekühlt und 0.10 ml (1.0 mmol) Ethylcyanoformiat (**209**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung langsam (ca. 3,5 Stunden) im Kältebad auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei eine Farbänderung von blassgelb nach rot erfolgt. Nach vier Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Wasser beendet. Es wird zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Es wird einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 40:1 → 30:1 → 20:1 → 10:1 → 3:1) gereinigt. Es werden 9.4 mg (0.03 mmol; 10%) 4-Allyl-3-(but-3-enyl)cycloocta-1,6-dien-1-ylethylcarbonat (**379**) und 44.0 mg (0.12 mmol; 36%) Diethyl-5-allyl-4-(but-3-enyl)-2-hydroxycycloocta-1,7-dien-1,3-dicarboxylat (**309**) (2 Diastereomere im Verhältnis 1:1,4) erhalten.



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.45

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.18-1.28 (H9, m, 1H); 1.33 (H18, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.38-1.47 (H3, m, 1H); 1.73-1.79 (H9, m, 1H); 1.80-1.87 (H13, m, 1H); 1.91-2.00 (H4+H10, m, 2H); 2.11-2.20 (H10, m, 1H); 2.30-2.38 (H2+H13, m, 2H); 2.80 (H7, *d*<sub>Dacheffekt</sub>, J = 20.0 Hz, 1H); 2.93-2.99 (H4, m, 1H); 3.25 (H7, d, J = 20.4 Hz, 1H); 4.23 (H17, quart, J = 7.1 Hz, 2H); 4.93-5.05 (H1+H12+H15, m, 5H); 5.45-5.52 (H5+H6, m, 2H); 5.72-5.85 (H11+H14, m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.2 C18; 26.6 C4; 31.8 C9; 32.0 C10; 33.0 C7; 35.9 C13; 38.1 C2; 40.0 C3; 64.3 C17; 114.6 C12; 115.6 C15; 122.4 C1; 126.1 C5; 126.9 C6; 138.0 C14; 138.6 C11; 148.2 C8; 153.9 C16 ppm.

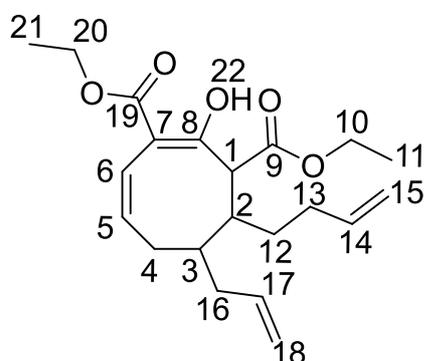
DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.39**Hauptisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.16-1.28 (H12, m, 1H); 1.24 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.32 (H21, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.83-1.89 (H3+H16, m, 2H); 1.96-2.05 (H4+H12, m, 2H); 2.07-2.22 (H2+H4+H13+H16, m, 5H); 3.49 (H1, s, 1H); 4.11-4.33 (H10+H20, m, 4H); 4.952 (H15, d, J = 10.0 Hz,

1H); 5.00-5.05 (H15+H18, m, 3H); 5.65-5.71 (H5, m, 1H); 5.75-5.90 (H17, m, 1H); 5.85 (H14, ddt, J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 6.5 Hz, 1H); 6.26 (H6, d, J = 10.8 Hz, 1H); 12.84 (H22, s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C11; 14.2 C21; 26.3 C4; 28.5 C12; 32.1 C13; 34.0 C3; 36.7 C16; 37.5 C2; 46.7 C1; 60.9 C10/C20; 61.0 C10/C20; 102.0 C7; 114.5 C15; 116.4 C18; 125.2 C6; 128.7 C5; 136.9 C17; 138.8 C14; 170.2 C8; 171.3 C9; 172.4 C19 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	363.21660	363.21723
C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup>	385.19854	385.19904

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.31**Nebenisomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.23 (H11, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.32 (H21, t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.53-1.58 (H12, m, 2H); 1.74-1.78 (H3, m, 1H); 2.02-2.14 (H13+H16, m, 2H); 2.16-2.25 (H2+H4+H13+H16, m, 4H); 2.28-2.34 (H4, m, 1H); 3.61 (H1, d, J = 7.2 Hz, 1H); 4.126 (H10, quart, J = 7.1

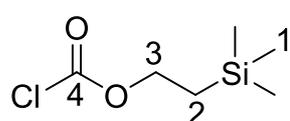
Hz, 2H); 4.25 (H20, quart, J = 7.2 Hz, 2H); 4.95 (H15, d, J = 10.0 Hz, 1H); 4.99-5.03 (H15+H18, m, 3H); 5.49 (H5, dt, J = 11.6 Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.70-5.84 (H14+H17, m, 2H); 6.00 (H6, d, J = 11.6 Hz, 1H); 12.97 (H22, s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 14.1 C11; 14.2 C21; 31.3 C13; 31.7 C4; 32.1 C12; 37.9 C3; 38.5 C2; 39.0 C16; 52.7 C1; 60.96 C10; 61.00 C20; 102.2 C7; 114.8 C15; 116.5 C18; 121.5 C6; 129.1 C5; 136.9 C17; 138.2 C14; 170.07 C8/C9; 170.10 C8/C9; 172.4 C19 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	363.21660	363.21720

→ **TMS-Ethylchloroformiat (388)**<sup>[340]</sup>

Zu einer  $-30^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung von 8.1 g (27.1 mmol) Triphosgen (**386**) in 60 ml trockenem Diethylether wird unter Schutzgas eine Mischung von 11.5 ml (80.3 mmol) TMS-Ethanol (**387**) und 5.2 ml (64.3 mmol) trockenes Pyridin in 100 ml trockenem Diethylether zugetropft. Es entsteht ein farbloser Feststoff, der das Rühren erschwert. Nach beendeter Zugabe wird 4,5 Stunden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, wobei 1.11 g (61.4 mmol; 77 %) TMS-Ethylchloroformiat (**388**) erhalten werden, die ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt werden.



GC (Ofen  $80^{\circ}\text{C}$ ):  $t = 6.56$  min

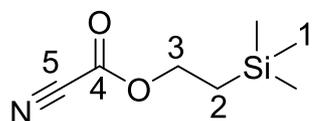
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.06$  (H1, s, 9H); 1.11-1.15 (H2, m, 2H); 4.39-4.43 (H3, m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = -1.6$  C1; 17.5 C2; 71.3 C3; 150.5 C4 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[386]</sup>

→ **TMS-Ethylcyanoformiat (389)**<sup>[341]</sup>

Unter Schutzgas werden 5.57 g (30.8 mmol) TMS-Ethylchloroformiat (**388**) und 33.8 mg (0.30 mmol) DABCO in 12.5 ml trockenem Acetonitril vorgelegt und mit 5.4 ml (43.2 mmol) TMS-Cyanid versetzt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich dabei und verfärbt sich gelb. Anschließend wird die Lösung bis zum vollständigen Umsatz von **388** (1,5 Stunden; GC-Kontrolle) auf  $60^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt im Vakuum destilliert ( $T_7 \text{ Torr} = 68-70^{\circ}\text{C}$ ), wobei 4.00 g (23.3 mmol; 76 %) TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) als farblose Flüssigkeit isoliert werden.



GC (Ofen  $80^{\circ}\text{C}$ ):  $t = 8.63$  min

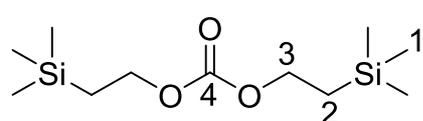
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.07$  (H1, s, 9H); 1.09-1.14 (H2, m, 2H); 4.40-4.45 (H3, m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = -1.7$  C1; 17.2 C2; 68.1 C3; 109.4 C5; 144.4 C4 ppm.

Referenz-Daten:<sup>[342]</sup>

→ Di-TMS-Ethylcarbonat<sup>[342]</sup>

Es werden 5.43 g (10.1 mmol) TMS-Ethylchloroformiat (**388**) in einer Mischung aus 125 ml DCM und 125 ml Wasser vorgelegt und nacheinander 3.24 g (49.8 mmol) Kaliumcyanid und 0.20 g (0.6 mmol) Tertbutylammoniumiodid zugegeben. Die Lösung wird heftig gerührt, wobei sie sich erst gelb und dann rotbraun verfärbt. Nach 14 Stunden wird die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum fraktioniert destilliert, wobei 1.07 g (6.3 mmol; 21 %; T<sub>6-7 Torr</sub> = 70°C) TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) und 2.48 g (9.4 mmol; 31 %; T<sub>6-7 Torr</sub> = 120°C) Di-TMS-Ethylcarbonat isoliert werden.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0.04 (H1, s, 18H); 1.02-1.06 (H2, m, 4H); 4.18-4.22 (H3, m, 4H) ppm.

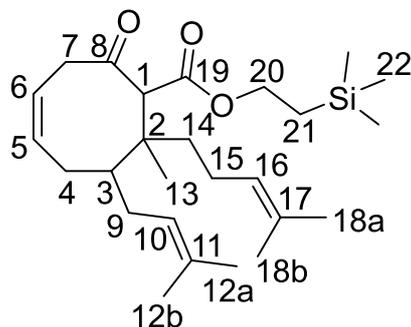
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = -1.6 C1; 17.5 C2; 66.0 C3; 155.3 C4 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>11</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup>	285.13127	285.13171

→8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäure-2-trimethylsilylester (**385**)

Unter Schutzgas werden 90.2 mg (0.25 mmol) ((3-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-1,6-dien-1-yl)oxy)trimethylsilan (**368**) in 0.25 ml trockenem THF gelöst und auf -20°C abgekühlt. Es werden 0.17 ml (0.28 mmol) MeLi (1.6M in Diethylether) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und 2.6 ml trockenes Toluol zugegeben. Es werden 91.9 mg (0.54 mmol) TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) gelöst in 0.4 ml trockenem Toluol zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung gelb verfärbt. Nach 1,5 Stunden bei -78°C werden weitere 80.5 mg (0.47 mmol) TMS-Ethylcyanoformiat (**389**) gelöst in 0.1 ml trockenem Toluol zugetropft. Nach weiteren 3,5 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml 1M HCl, ges. NH<sub>4</sub>Cl, beendet. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 400:1 → 300:1 → 100:1 → 30:1 → 20:1) gereinigt. Es werden 34.6 mg (0.08 mmol; 31 %) 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**385**), die mit 11,5 mg (0.04 mmol; 17%) 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**363**) verunreinigt sind isoliert. Außerdem werden 30.29 mg (0.07 mmol; 29%) 3-Homoprenyl-3-methyl-4-prenylcycloocta-1,6-dien-1-yl-(2-trimethylsilylethyl)-carbonat (**391**) und 4.1 mg (<0.01 mmol; <4 %) 2-Hydroxy-4-homoprenyl-4-

methyl-5-prenylcycloocta-1,7-dien-1-carbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**390**)  
(mit unbekannter Substanz verunreinigt) erhalten.

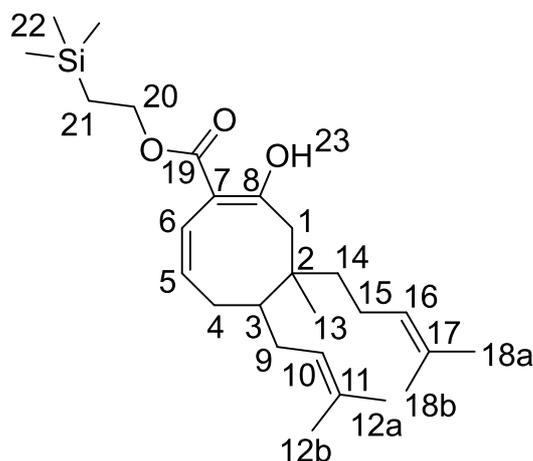


DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.39

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.03 (H22, s, 9H); 0.95 (H13, s, 3H); 0.96-0.99 (H21, m, 2H); 1.51-1.56 (H14, m, 1H); 1.57 (H18b, s, 3H); 1.61 (H12b, s, 3H); 1.66 (H18a, s, 3H); 1.71 (H12a, s, 3H); 1.77-1.99 (H4+H9+H15, m, 5H); 2.01-2.11 (H3+H9+H14, m, 4H); 3.10 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.2 Hz, 5.2 Hz, 1H); 3.21 (H7, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 19.0 Hz, 6.6 Hz, 1H); 3.55 (H1, s, 1H); 4.05-4.20 (H20, m, 2H); 5.07 (H16, t, J = 7.0 Hz, 1H); 5.10-5.13 (H10, m, 1H); 5.47-5.53 (H6, m, 1H); 5.73 (H5, quart, J = 9.2 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = -1.6 C22; 17.3 C21; 17.6 C18b; 18.0 C12b; 20.0 C13; 22.8 C15; 25.7 C18a; 25.9 C12a; 27.9 C4; 28.5 C9; 38.1 C14; 42.3 C2; 42.9 C7; 43.3 C3; 62.7 C1; 62.9 C20; 121.8 C6; 123.9 C10; 124.4 C16; 131.5 C17; 132.9 C11; 134.7 C5; 168.8 C19; 206.2 C8 ppm.

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>26</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub> SiNa [M+Na] <sup>+</sup>	455.29519	455.29548



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 50:1) R<sub>f</sub> = 0.49

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.05 (H22, s, 9H); 0.91 (H13, s, 3H); 1.03-1.14 (H3, m, 1H); 1.05 (H21, t, J = 8.2 Hz, 2H); 1.37 (H14, bs, 1H); 1.43-1.51 (H14, m, 1H); 1.58-1.64 (H9, m, 1H); 1.59 (H12b+H18b, s, 6H); 1.67 (H18a, s, 3H); 1.72 (H12a, s, 3H); 1.83-2.07 (H4+H9+H15, m, 5H); 2.16-2.37 (H1, m, 2H); 4.25-4.30 (H20, m, 2H); 5.08-5.09 (H10+H16, m, 2H); 5.67 (H5, bs, 1H); 6.08 (H6, bs, 1H); 12.73 (H23, bs, 1H) ppm.

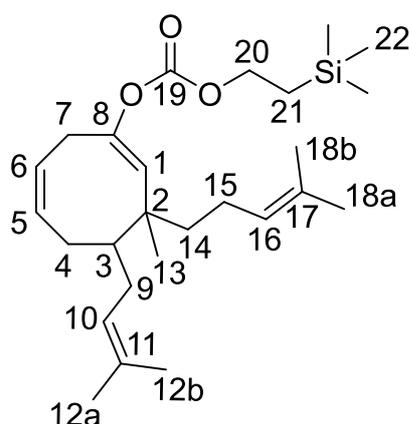
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = -1.5 C22; 17.4 C21; 17.6 C18b; 18.0 C12b; 18.9 C13; 22.1 C15; 25.7 C18a; 25.9 C12a; 28.3 C4; 29.7 C9; 35.1 C2; 41.7 C3; 43.5 C14; 44.4 C1; 62.7 C20; 100.8 C7; 123.4 C6; 124.0 C10; 124.6 C16; 131.2 C17; 131.8 C5; 132.8 C11; 172.6 C19; 174.3 C8 ppm.

**Hochtemperaturmessung: T = 373 K**

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):** δ = 0.05 (H22, s, 9H); 0.90 (H13, s, 3H); 1.03 (H21, t, J = 6.2 Hz, 2H); 1.28-1.35 (H14, m, 1H); 1.37-1.48 (H3+H14, m, 2H); 1.59 (H12b+H18b, s, 6H); 1.66 (H18a, s, 3H); 1.71 (H12a, s, 3H); 1.85-1.93 (H15, m, 1H); 1.97-2.04 (H4+H15, m, 3H); 2.06-2.10 (H9, m, 2H); 2.26 (H1, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.0 Hz, 1H); 2.33 (H1, d<sub>Dacheffekt</sub>, J = 10.0 Hz, 1H); 4.30 (H20, t, J = 6.4 Hz, 2H); 5.08-5.11 (H16, m, 1H); 3.13-5.16 (H10, m, 1H); 5.60 (H5, dt, J = 8.8 Hz, 6.0 Hz, 1H); 6.04 (H6, d, J = 8.4 Hz, 1H); 12.65 (H23, bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):** δ = -2.1 C22; 16.4 C21; 16.7 C18b; 17.0 C12b; 19.6 C13; 21.3 C15; 24.6 C18a; 24.8 C12a; 28.2 C4; 28.3 C9; 34.9 C2; 40.9 C14; 42.6 C1; 44.9 C3; 61.8 C20; 100.2 C7; 122.1 C6; 123.2 C10; 124.2 C16; 129.7 C5; 131.2 C11; 132.8 C17; 171.3 C19; 172.8 C8 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>26</sub> H <sub>45</sub> O <sub>3</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	433.31325	433.31345
C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub> SiNa [M+Na] <sup>+</sup>	455.29519	455.29506



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 50:1) R<sub>f</sub> = 0.31

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.04 (H22, s, 9H); 1.02 (H13, s, 3H); 1.04-1.09 (H21, m, 2H); 1.49-1.55 (H14, m, 1H); 1.57-1.61 (H14, m, 1H); 1.61 (H12b+H18b, s, 6H); 1.67 (H18a, s, 3H); 1.69 (H12a, s, 3H); 1.75-1.84 (H9, m, 1H); 1.93-1.97 (H3, m, 1H); 2.01-2.09 (H9+H15, m, 3H); 2.16 (H4, dd<sub>Dacheffekt</sub>, J = 16.6 Hz, 7.8 Hz, 1H); 2.26-2.32 (H4, m, 1H); 2.62 (H7, dd, J = 16.6 Hz, 8.2 Hz, 1H); 3.40 (H7, dd, J = 16.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.21-4.25

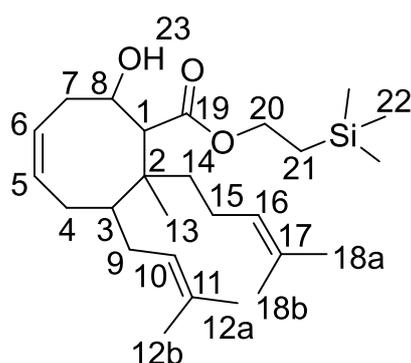
(H20, m, 2H); 5.06 (H10, tt, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.11 (H16, tt, J = 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H); 5.19 (H1, s, 1H); 5.52-5.57 (H6, m, 1H); 5.70-5.77 (H5, m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = -1.6 C22; 17.5 C21; 17.6 C18b; 18.0 C12b; 23.2 C15; 24.2 C13; 25.7 C18a; 25.8 C12a; 29.4 C4; 29.5 C9; 30.6 C7; 40.3 C2; 41.2 C14; 44.1 C3; 66.6 C20; 124.0 C6; 124.2 C10; 124.8 C16; 126.8 C1; 131.4 C17; 132.2 C11; 132.7 C5; 145.9 C8; 154.1 C19 ppm.

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub> SiNa [M+Na] <sup>+</sup>	455.29519	455.29538

i. NaBH<sub>4</sub>-Reduktion<sup>[171]</sup>→ 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**392**)

Unter Schutzgas werden 80.5 mg (0.19 mmol) 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-encarbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**385**) in 2.8 ml einer 1:1-Mischung aus trockenem DCM und trockenem MeOH gelöst und auf -18°C abgekühlt. Es werden 67.6 mg (1.79 mmol) festes Natriumborhydrid zugegeben und eine Stunde bei -18°C gerührt. Es werden 2 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1N HCl, ges. mit NH<sub>4</sub>Cl, angesäuert und erneut zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach entfernen des Lösemittels im Vakuum, säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O 10:1 → 5:1) gereinigt. Es resultieren 71.7 mg (0.17 mmol; 89%) 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**392**) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE : Et<sub>2</sub>O 10:1) R<sub>f</sub> = 0.21

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 0.05 (H22, s, 9H); 0.96 (H13, s, 3H); 1.02 (H21, t, J = 8.6 Hz, 2H); 1.60 (H18b, s, 3H); 1.63 (H12b, s, 3H); 1.67 (H18a, s, 3H); 1.72 (H12a, s, 3H); 1.79-1.89 (H3+H9+H14, m, 3H); 1.97-2.04 (H4+H9+H14+H15, m, 5H); 2.32-2.42 (H4+H7, m, 2H); 2.79-2.91 (H1+H7, m, 2H); 3.94-4.00 (H8, m, 1H); 4.20 (H20,

dt, J = 8.7 Hz, 2.0 Hz, 2H); 5.10-5.14 (H10+H16, m, 2H); 5.62 (H6, dt, J = 10.0 Hz, 8.2 Hz, 1H); 5.74 (H5, dt, J = 10.4 Hz, 7.7 Hz, 1H) ppm.

→ H23 nicht zuordenbar

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = -1.5 C22; 17.4 C22; 17.6 C18b; 17.9 C12b; 22.5 C15; 24.x C13; 25.7 C18a; 25.9 C12a; 27.2 C4/C9; 27.4 C4/C9; 32.8 C7; 42.6 C2; 45.1 C3; 62.8 C20; 72.4 C8; 124.2 C10; 125.0 C16; 125.9 C6; 131.0 C17; 132.2 C11; 132.9 C5 ppm.

→ aufgrund eines schlechten Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses nicht gefunden: C1; C14; C19

HRMS:	berechnet	gemessen
C <sub>26</sub> H <sub>47</sub> O <sub>3</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	435.32890	435.32936
C <sub>26</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub> SiNa [M+Na] <sup>+</sup>	457.31084	457.31109

**j. Spaltung des TMS-Ethylgruppe**  
**→ Spaltung von Carbonat 391**

**Variante 1: Spaltung in THF**

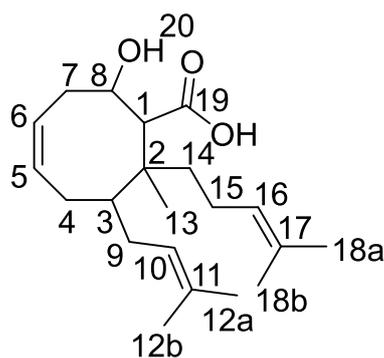
Unter Schutzgas werden 34.6 mg (0.08 mmol) Carbonat **391** [verunreinigt mit 20.6 mg (0.12 mmol) TMS-Ethylcyanoformiat (**389**)] in 0.8 ml trockenem THF gelöst und 0.5 ml (0.50 mmol) TBAF-Lösung (1M in THF) zugegeben. Es wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum werden 23.1 mg (0.08 mmol; quant) 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**363**) erhalten, die nicht weiter gereinigt werden müssen.

**Variante 2: Spaltung in DCM**

Es werden 34.6 mg (0.08 mmol) Carbonat **391** [verunreinigt mit 2.6 mg (0.01 mmol) Di-TMS-Ethylcarbonat] in 0.70 ml DCM gelöst und mit 0.32 g (1.01 mmol) festem TBAF•3H<sub>2</sub>O versetzt. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum werden 23.1 mg (0.08 mmol; quant) 7-Homoprenyl-7-methyl-6-prenylcycloocta-3-enon (**363**) erhalten, die nicht weiter gereinigt werden müssen.

**→ 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure**  
**(325)**

Unter Schutzgas werden 71.7 mg (0.17 mmol) 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure-(2-trimethylsilyl)ethylester (**392**) in 1.5 ml trockenem THF gelöst und 0.41 ml (0.41 mmol) TBAF-Lösung (1M in THF) zugegeben. Es wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M HCl, ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, wobei ein farbloser Feststoff zurück bleibt. Dieser löst sich zunächst im Laufmittel für die Flashchromatographie, fällt dann aber wieder aus. Ein aufgenommenes Roh-NMR zeigt sauberes Produkt, dass lediglich etwas Diethylether und Schliffett enthält. Es resultieren 55.0 mg (0.17 mmol; quant) 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure (**325**).



DC (PE : Et<sub>2</sub>O 2:1 + 1 % HOAc) R<sub>f</sub> = 0.26

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 1.05 (H13, s, 3H); 1.59 (H18b, s, 3H); 1.63 (H12b, s, 3H); 1.67 (H18a, s, 3H); 1.71 (H12a, s, 3H); 1.87-2.05 (H3+H4+H9+H14+H15, m, 8H); 2.26-2.38 (H4+H7, m, 2H); 2.85-2.93 (H7, m, 1H); 3.01 (H1, bs, 1H); 4.08 (H8, d, J = 10.4 Hz, 1H); 5.10 (H10+H16, bs, 2H); 5.60-5.66 (H6, m, 1H); 5.74-5.80 (H5, m, 1H);

7.15 (H19, bs, 1H) ppm.

→ H20 nicht zuordenbar

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 13.5 C13; 17.6 C18b; 17.9 C12b; 22.6 C15; 25.7 C18a; 25.8 C12a; 27.4 C4+C9; 32.7 C7; 42.0 C2; 45.3 C3; 71.8 C8; 124.1 C10; 124.6 C16; 125.7 C6; 131.3 C17; 132.4 C11; 132.9 C5; 180.2 C19 ppm.

→ aufgrund eines schlechten Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses nicht gefunden: C1; C14

<b>HRMS:</b>	berechnet	gemessen
C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	335.25807	335.25839
C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup>	357.24001	357.32404

**k. TFAA-Cyclisierung<sup>[161]</sup> und basische Hydrolyse des TFA-Esters<sup>[174]</sup>**  
**→ 6,8-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-2-methyl-3-prenylbicyclo-[3.3.1]nonan-9-on (396)**

Unter Schutzgas werden 55.0 mg (0.17 mmol) 8-Homoprenyl-2-hydroxy-8-methyl-7-prenylcyclooct-4-encarbonsäure (**325**) in 0.35 ml Deuteriochloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.1 ml (0.72 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid wird die Reaktionsmischung 45 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach 45 Minuten wird die Reaktionsmischung in Diethylether aufgenommen und zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und heftig gerührt. Nach 21 Stunden wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels wird eine säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O → Aceton) des Rohproduktes versucht. Da der Verdacht aufkam die zu trennenden Substanzen würden auf dem Säulenmaterial adsorbiert werden, wurde die Flashchromatographie abgebrochen und alles mit Aceton eluiert, wobei zwei verunreinigte Fraktionen isoliert wurden. In einer davon konnte 6,8-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-4-



## 11. Literaturverzeichnis

- [1] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986.
- [2] X.-W. Yang, J. Yang, G. Xu, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 108–113.
- [3] F. Horeischi, N. Biber, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4026–4030.
- [4] 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.
- [5] O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Urbe, J. Cárdenas, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- [6] L. Verotta, *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 389–407.
- [7] J.-A. Richard, R. H. Pouwer, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561.
- [8] M. a. Medina, B. Martínez-Poveda, M. I. Amores-Sánchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, *79*, 105–111.
- [9] J.-A. Richard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 273–299.
- [10] J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7631–7666.
- [11] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, H. X. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4724–4725.
- [12] F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238.
- [13] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704.
- [14] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 689–692.
- [15] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1417–1420.
- [16] G. Mehta, M. K. Bera, S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1121–1124.
- [17] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3519–3522.
- [18] T. Pouplin, B. Tolon, P. Nuhant, B. Delpech, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5117–5125.
- [19] D. G. J. Young, D. Zeng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3134–3137.
- [20] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1113–1116.
- [21] R. M. A. Lavigne, M. Riou, L. Morency, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5921–5923.

- [22] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [23] N. Biber, K. Möws, B. Plietker, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 938–942.
- [24] Y. Shimizu, A. Kuramochi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4173–4177.
- [25] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106.
- [26] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6569–6584.
- [27] G. A. Kraus, E. Dneprovskaja, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8975–8978.
- [28] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4619–4621.
- [29] G. A. Kraus, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 659–661.
- [30] G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 286–288.
- [31] M. Abe, A. Saito, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1298–1302.
- [32] E. A. Couladouros, M. Dakanali, K. D. Demadis, V. P. Vidali, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4430–4433.
- [33] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, C. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1924–1934.
- [34] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [35] C. Tsukano, D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8840–8844.
- [36] J. H. George, M. D. Hesse, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3532–3535.
- [37] C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9753–9756.
- [38] S. B. Raikar, P. Nuhant, B. Delpech, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1358–1369.
- [39] C. Ting, T. Maimone, *Synlett* **2016**, *27*, 1443–1449.
- [40] C. P. Ting, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10516–10519.
- [41] Y. Kuninobu, J. Morita, M. Nishi, A. Kawata, K. Takai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2535–2537.
- [42] I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 664–667.
- [43] G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2111–2116.

- [44] K. C. Nicolaou, G. E. A. Carenzi, V. Jeso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3895–3899.
- [45] M. R. Garnsey, D. Lim, J. M. Yost, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5234–5237.
- [46] P. Nuhant, M. David, T. Pouplin, B. Delpech, C. Marazano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287–289.
- [47] V. Rodeschini, N. M. Ahmad, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5283–5285.
- [48] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4803–4815.
- [49] N. S. Simpkins, J. Taylor, M. Weller, C. Hayes, *Synlett* **2010**, *2010*, 639–643.
- [50] S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943–1946.
- [51] G. Mehta, T. Dhanbal, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5302–5305.
- [52] N. A. McGrath, J. R. Binner, G. Markopoulos, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 209–211.
- [53] D. Wang, W. E. Crowe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1232–1235.
- [54] J. Qi, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682–12683.
- [55] J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13642–13644.
- [56] R. Takagi, Y. Inoue, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9320–9325.
- [57] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 644–647.
- [58] M. Uwamori, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2022–2025.
- [59] Y. Uetake, M. Uwamori, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1735–1745.
- [60] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704.
- [61] B. A. Sparling, J. K. Tucker, D. C. Moebius, M. D. Shair, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3398–3401.
- [62] M. Uwamori, A. Saito, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5098–5107.
- [63] Q. Zhang, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1796–1799.
- [64] M. Uwamori, M. Nakada, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 141–145.
- [65] Q. Zhang, B. Mitasev, J. Qi, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212–14215.

- [66] V. Rodeschini, N. M. Ahmad, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5283–5285.
- [67] V. Rodeschini, N. S. Simpkins, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4265–4267.
- [68] J. H. Boyce, J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7832–7837.
- [69] M. R. Garnsey, J. A. Matous, J. J. Kwiek, D. M. Coltart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2406–2409.
- [70] M. Uwamori, M. Nakada, *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 955–959.
- [71] F. Horeischi, C. Guttroff, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2259–2261.
- [72] C. Socolsky, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3053–3061.
- [73] K. Lindermayr, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12183–12186.
- [74] H. P. Pepper, H. C. Lam, W. M. Bloch, J. H. George, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5162–5164.
- [75] N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4823–4826.
- [76] F. Lang, A. Biber, C. A. J. Erdelmeier, *Pharm. Unserer Zeit* **2002**, *31*, 512–514.
- [77] A. Nahrstedt, V. Butterweck, *Pharmacopsychiatry* **1997**, *30*, 129–134.
- [78] A. I. Gurevich, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, S. A. Popravko, I. D. Riabova, *Antibiotiki* **1971**, *16*, 510–513.
- [79] N. S. Bystrov, B. K. Chernov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2791–2794.
- [80] I. Brondz, T. Greibrokk, P. A. Groth, A. J. Aasen, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1299–1300.
- [81] I. Brondz, T. Greibrokk, P. Groth, A. J. Aasen, R. Seip, J. Brunvoll, *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37a*, 263–265.
- [82] A. R. Bilia, M. C. Bergonzi, F. Morgenni, G. Mazzi, F. F. Vincieri, *Int. J. Pharm.* **2001**, *213*, 199–208.
- [83] M. D'Auria, L. Emanuele, R. Racioppi, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 583–586.
- [84] F. Liu, C. Pan, P. Drumm, C. Y. W. Ang, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, *37*, 303–312.
- [85] C. A. J. Erdelmeier, *Pharmacopsychiatry* **1998**, *31*, 2–6.
- [86] H. C. J. Orth, C. Rentel, P. C. Schmidt, *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 193–200.

- [87] S. S. Chatterjee, C. A. J. Erdelmeier, K. Klessing, D. Marme, C. Schächtele, *Stabile Hyperforin-Salze, Verfahren Zu Ihrer Herstellung Und Verwendung Zur Therapie Der Alzheimerschen Krankheit.*, **1999**, WO9941220.
- [88] C. A. J. Erdelmeier, K. Klessing, S. Renzi, H. Hauer, in *Abstr. 2000 Years Nat. Prod. Res. — Past, Present Futur.*, Amsterdam, **1999**.
- [89] C. A. J. Erdelmeier, E. Koch, R. Hoerr, in *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2000**, pp. 643–716.
- [90] L. Beerhues, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2201–2207.
- [91] E. Ernst, J. I. Rand, J. Barnes, C. Stevinson, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1998**, *54*, 589–594.
- [92] K. Linde, M. M. Berner, L. Kriston, in *Cochrane Database Syst. Rev.* (Ed.: K. Linde), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2008**, pp. 1–55.
- [93] V. Butterweck, *CNS Drugs* **2003**, *17*, 539–562.
- [94] J. Reichling, A. Weseler, R. Saller, *Pharmacopsychiatry* **2001**, *34*, 116–118.
- [95] C. Feißt, C. Pergola, M. Rakonjac, A. Rossi, A. Koeberle, G. Dodt, M. Hoffmann, C. Hoernig, L. Fischer, D. Steinhilber, et al., *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 2759–2771.
- [96] C. M. Schempp, T. Windeck, S. Hezel, J. C. Simon, *Phytomedicine* **2003**, *10*, 31–37.
- [97] J. Heilmann, K. Winkelmann, O. Sticher, *Planta Med.* **2003**, *69*, 202–206.
- [98] L. Verotta, G. Appendino, E. Bombardelli, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1544–1548.
- [99] T. Griffith, L. Varela-Nallar, M. Dinamarca, N. Inestrosa, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 391–406.
- [100] C. M. Schempp, V. Kirkin, B. Simon-Haarhaus, A. Kersten, J. Kiss, C. C. Termeer, B. Gilb, T. Kaufmann, C. Borner, J. P. Sleeman, et al., *Oncogene* **2002**, *21*, 1242–1250.
- [101] M. Dona, I. Dell’Aica, E. Pezzato, L. Sartor, F. Calabrese, M. Della Barbera, A. Donella-Deana, G. Appendino, A. Borsarini, R. Caniato, et al., *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6225–6232.
- [102] B. A. Carlson, H. C. Brown, *Synthesis* **1973**, *1973*, 776–777.
- [103] B. A. Carlson, H. C. Brown, *Org. Synth.* **1978**, *58*, 24–29.
- [104] B. A. Carlson, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6876–6877.
- [105] E. Feidt, *Arbeiten Zur Totalsynthese von Hyperforin, Diplomarbeit, Universität des Saarlandes*, **2012**.

- [106] E. Bakina, Z. Wu, M. Rosenblum, D. Farquhar, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4013–4018.
- [107] G. Zweifel, J. Plamondon, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 898–902.
- [108] D. J. Pasto, S. R. Snyder, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2777–2784.
- [109] G. L. Larson, J. A. Prieto, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 855–860.
- [110] G. L. Larson, A. Hernández, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 123–127.
- [111] H. C. Brown, J. Chen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3978–3988.
- [112] G. L. Larson, D. Hernandez, A. Hernandez, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *76*, 9–16.
- [113] D. J. Pasto, C. C. Cumbo, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4343–4350.
- [114] H. C. Brown, R. L. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2915–2927.
- [115] H. C. Brown, R. M. Gallivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2906–2915.
- [116] H. C. Brown, J. V. N. V. Prasad, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3002–3005.
- [117] G. J. McGarvey, J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6297–6300.
- [118] P. E. Peterson, M. Stepanian, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1903–1907.
- [119] D. J. Pasto, P. E. Timony, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *60*, 19–29.
- [120] H. C. Brown, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 49–60.
- [121] C. F. Lane, H. C. Brown, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, C29–C33.
- [122] S. Schmitt, Untersuchungen Zur Totalsynthese von PPAPs: Arbeiten Zur Totalsynthese von Nemoroson, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [123] C. Wern, Hydroborations for the Synthesis of Model Compounds of Hyperforin, Bachelorarbeit, Universität des Saarlandes, **2013**.
- [124] K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4264–4268.
- [125] W. He, I. R. Herrick, T. A. Atesin, P. A. Caruana, C. A. Kellenberger, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1003–1011.
- [126] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [127] D. Winterheimer, R. Shade, C. Merlic, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2497–2511.
- [128] M. F. Shostakovskii, B. A. Trofimov, A. S. Atavin, V. I. Lavrov, *Russ. Chem. Rev.* **1968**, *37*, 907–919.
- [129] H. Naora, T. Onuki, A. Nakamura, *Production of Cyclopentenylheptanoic Acid Derivatives*, **1989**, US4849535(A).

- [130] H. Mansilla, D. Regás, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2195–2201.
- [131] D. Todd, S. Teich, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1895–1900.
- [132] P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5574–5576.
- [133] P. G. Gassman, S. J. Burns, K. B. Pfister, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449–1457.
- [134] A. T. Bottini, F. P. Corson, R. Fitzgerald, K. A. Frost, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4883–4904.
- [135] a. T. Bottini, K. a. Frost, B. R. Anderson, V. Dev, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1975–1981.
- [136] A. R. Katritzky, S. I. Bayyuk, S. Rachwal, *Synthesis* **1991**, *4*, 279–283.
- [137] P. J. Kropp, S. a. McNeely, R. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6907–6915.
- [138] D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605–1608.
- [139] H. Gugel, H. Meier, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1431–1443.
- [140] A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483–2486.
- [141] D. J. Darensbourg, F. Joo, A. Katho, J. N. W. Stafford, A. Benyei, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 175–177.
- [142] S. V Ley, B. Lygo, H. M. Organ, A. Wonnacott, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3825–3836.
- [143] P. A. Wender, C. B. Cooper, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2985–2991.
- [144] D. Barillier, M. P. Strobel, L. Morin, D. Paquer, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 767–775.
- [145] C. S. Subramaniam, T. V. John, Z. Wang, R. J. J. Kucera, *Process for the Production of Secondary Alkoxy-1-Alkenes*, **2000**, EP1022266(A1).
- [146] Q. Xu, H. Xie, P. Chen, L. Yu, J. Chen, X. Hu, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2774–2779.
- [147] N. B. Lorette, W. L. Howard, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 521–525.
- [148] M. E. Jung, L. A. Light, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7614–7618.
- [149] H. C. Brown, D. Murali, B. Singaram, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 116–121.
- [150] V. Dekaris, R. Pulz, A. Al-Harrasi, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3210–3219.
- [151] E. Negishi, H. C. Brown, *Synthesis* **1974**, *1974*, 77–89.

- [152] A. Pelter, K. Smith, M. G. Hutchings, K. Rowe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 129–138.
- [153] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- [154] H. C. Brown, L. T. Murray, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2746–2753.
- [155] G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978–4979.
- [156] B. F. Kukharev, V. K. Stankevich, V. A. Kukhareva, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 622–624.
- [157] D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429–1443.
- [158] W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1545–1550.
- [159] A. Heumann, W. Kraus, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 405–411.
- [160] L. Yet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349–9403.
- [161] S. Schmitt, E. Feidt, D. Hartmann, V. Huch, J. Jauch, *Synlett* **2014**, *25*, 2025–2029.
- [162] S. F. Nelsen, D. L. Kapp, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1265–1270.
- [163] W. D. Emmons, K. S. McCallum, A. F. Ferris, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6047–6048.
- [164] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- [165] R. Keese, M. Meyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2055–2064.
- [166] M. Oda, T. Kawase, H. Kurata, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 240–243.
- [167] T. Echter, H. Meier, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 182–197.
- [168] T. S. Cantrell, J. S. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4656–4663.
- [169] J.-I. Matsuo, Y. Aizawa, *Chem. Commun.* **2005**, 2399–2401.
- [170] Sterling Winthrop Inc, R. C. Desai, J. J. Court, *2-Saccharinylmethyl and 4,5,6,7-Tetrahydro-2-Saccharinylmethyl Phosphates, Phosphonates and Phosphinates Useful as Proteolytic Enzyme Inhibitors and Compositions and Method of Use Thereof*, **1993**, US5187173 (A).
- [171] G. Pan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801–4811.
- [172] Y. Guindon, J. Rancourt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554–6565.
- [173] B. B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1965–1968.
- [174] M. Boeykens, N. De Kimpe, K. Abbaspour Tehrani, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6973–6985.
- [175] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.

- [176] S. Moon, C. R. Ganz, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1241–1250.
- [177] D. A. Siesel, S. W. Staley, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7870–7875.
- [178] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [179] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133–2135.
- [180] B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363–382.
- [181] W. J. Kerr, C. M. Pearson, G. J. Thurston, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 47–50.
- [182] H. Lange, M. Capener, A. Jones, C. Smith, N. Nikbin, I. Baxendale, S. Ley, *Synlett* **2011**, 869–873.
- [183] A. G. M. Barrett, A. A. Gray, M. S. Hill, P. B. Hitchcock, P. A. Procopiou, A. J. P. White, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3352–3358.
- [184] Sterling Winthrop Inc, R. C. Desai, J. J. Court, D. J. Hlasta, *2-Saccharinylmethyl Phosphates, Phosphonates and Phosphinates Useful as Proteolytic Enzyme Inhibitors and Compositions and Methode of Use Thereof*, **1994**, US5296496.
- [185] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434–5447.
- [186] R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, 364–392.
- [187] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 186–204.
- [188] J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63–80.
- [189] T. Hori, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1689–1697.
- [190] H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697–1705.
- [191] H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22–30.
- [192] D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045.
- [193] L. A. Paquette, J. Ezquerra, W. He, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1435–1447.
- [194] J. N. Marx, J. H. Cox, L. R. Norman, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4489–4491.
- [195] J. M. Renga, H. J. Reich, in *Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **1979**, pp. 58–63.
- [196] R. M. Pollack, in *Transit. States Biochem. Process.*, Springer US, Boston, MA, **1978**, pp. 467–492.
- [197] D. B. Bigley, J. C. Thurman, *J. Chem. Soc. B* **1968**, 436–440.

- [198] M. W. Logue, R. M. Pollack, V. P. Vitullo, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6868–6869.
- [199] N. S. Simpkins, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1042–1051.
- [200] H. Matsunaga, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1275–1294.
- [201] N. Pérez-Hernández, M. Febles, C. Pérez, R. Pérez, M. L. Rodríguez, C. Foces-Foces, J. D. Martín, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1139–1151.
- [202] H. Li, J. C. Yoo, J. H. Hong, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28*, 809–820.
- [203] H. Miyaoka, Y. Isaji, H. Mitome, Y. Yamada, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 61–75.
- [204] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, Springer New York, New York, NY, **2007**.
- [205] G. V. Reddy, R. S. C. Kumar, E. Sreedhar, K. S. Babu, J. M. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1723–1726.
- [206] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.
- [207] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chemie* **1996**, *338*, 588–590.
- [208] A. Fürstner, T. Nagano, C. Müller, G. Seidel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1452–1462.
- [209] U. Berg, E. Butkus, A. Stoncius, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 97–102.
- [210] W. Kraus, W. Rothenwöhler, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1013–1017.
- [211] J. Martin, W. Parker, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1964**, 289–295.
- [212] D. R. Bhowmik, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7431–7433.
- [213] R. K. Boeckman, J. P. Bershas, J. Clardy, B. Solheim, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3630–3633.
- [214] P. A. Wender, *Bryostatins Analogues, Synthetic Methods and Uses*, **2009**, WO2009/052507 A1.
- [215] B. Bang-Andersen, H. Lundbeck, *Novel Piperidiny-1,3-Dihydro-Benzoimidazol-2-Ones as M1 Agonists*, **2009**, WO2009/124882 A1.
- [216] G. N. Fickes, K. C. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 84–85.
- [217] J. Sedgeworth, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, *12*, 2677–2687.
- [218] R. K. Boeckman, A. Arvanitis, M. E. Voss, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2737–2739.

- [219] A. Covarrubias-Zúñiga, F. Cantú, L. a. Maldonado, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2918–2921.
- [220] 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.
- [221] M. Yoshida, K. Mitsuhashi, T. Kimura, K. Takeuchi, E. Fukuyo, K. Yanagi, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1771–1774.
- [222] Y. Xuan, Z. Chen, M. Yan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10471–10473.
- [223] Y. Ye, X.-W. Yang, G. Xu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3057–3062.
- [224] N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821.
- [225] J. D. Winkler, C. S. Lee, L. Rubo, C. L. Muller, P. J. Squattrito, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4491–4493.
- [226] P. G. M. Wuts, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 139–140.
- [227] J. M. Conia, P. Le Perchec, *Synthesis* **1975**, 1–19.
- [228] T. Yang, A. Ferrali, F. Sladojevich, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140–9141.
- [229] Y. Minko, M. Pasco, L. Lercher, I. Marek, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 749–754.
- [230] D. Zhang, J. M. Ready, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5681–5683.
- [231] U. Jahn, P. Hartmann, *Chem. Commun.* **1998**, 209–210.
- [232] U. Jahn, *Chem. Commun.* **2001**, 1600–1601.
- [233] U. Jahn, P. Hartmann, E. Kaasalainen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 257–260.
- [234] U. Jahn, F. Kafka, R. Pohl, P. G. Jones, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10917–10929.
- [235] M. Holan, R. Pohl, I. Císařová, B. Klepetářová, P. G. Jones, U. Jahn, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9877–9888.
- [236] D. A. Khobragade, S. G. Mahamulkar, L. Pospíšil, I. Císařová, L. Rulíšek, U. Jahn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12267–12277.
- [237] F. Kafka, R. Pohl, I. Císařová, R. Mackman, G. Bahador, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3862–3871.
- [238] I. Marek, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, *61*, 535–544.
- [239] B.-C. Hong, J.-H. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 255–258.
- [240] T. Cohen, K. McNamara, M. A. Kuzemko, K. Ramig, J. J. Landi, Y. Dong, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7931–7942.
- [241] J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519–564.

- [242] P. Capdevielle, P. Audebert, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4397–4400.
- [243] P. Capdevielle, J. Baranne-Lafont, D. Sparfel, N. K. Cuong, M. Maumy, *J. Mol. Catal.* **1988**, *47*, 59–66.
- [244] Y. Wong, M. Hsieh, P. K. Amancha, C. Chin, C. Liao, C. Kuo, K. Shia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 896–899.
- [245] C.-L. Chin, C.-F. Liao, H.-J. Liu, Y.-C. Wong, M.-T. Hsieh, P. K. Amancha, C.-P. Chang, K.-S. Shia, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4778–4781.
- [246] M.-T. Hsieh, K.-S. Shia, H.-J. Liu, S.-C. Kuo, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4609–4617.
- [247] J.-K. Huang, Y.-C. Wong, T.-T. Kao, C.-T. Tseng, K.-S. Shia, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10759–10768.
- [248] F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1971–1974.
- [249] M. J. Miller, M. H. Lyttle, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1977–1984.
- [250] J. D. Winkler, V. Sridar, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6219–6222.
- [251] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, F. Macchia, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4614–4620.
- [252] M. Pineschi, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 657–665.
- [253] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *Synthesis* **2005**, *2*, 334–337.
- [254] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1815–1821.
- [255] A. C. Cope, B. D. Tiffany, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4158–4161.
- [256] T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303–3326.
- [257] T. Matsuda, M. Sugishita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 174–177.
- [258] R. B. Bates, S. Caldera, *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2001**, *1*, 1–2.
- [259] J. J. Eisch, A. M. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2145–2146.
- [260] M. A. Weiner, D. Seyferth, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 30–33.
- [261] D. Seyferth, M. Weiner, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1395–1396.
- [262] J. Barluenga, F. J. Fañanás, J. Villamaña, M. Yus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, *47*, 2685–2692.
- [263] L. Brandsma, J. W. Zwikker, *Science of Synthesis - Organometallics: Compounds of Group 1 (Li ... Cs)*, Thieme, **2006**, *2*, 313–327.

- [264] F. Giacomina, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6710–6721.
- [265] C. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Synthesis* **1978**, 7, 528–530.
- [266] C. R. Smith, D. J. Mans, T. V. RajanBabu, *Org. Synth.* **2008**, 85, 238–247.
- [267] H. C. Brown, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 427–432.
- [268] H. C. Brown, U. S. Racherla, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4311–4314.
- [269] K.-H. Thiele, P. Zdunneck, *J. Organomet. Chem.* **1965**, 4, 10–17.
- [270] K.-H. Thiele, J. Köhler, *J. Prakt. Chem.* **1966**, 32, 54–58.
- [271] H. Lehmkuhl, I. Döring, R. McLane, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 221, 1–6.
- [272] H. Lehmkuhl, I. Döring, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 221, 7–11.
- [273] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5393–5407.
- [274] T. B. Dunn, J. M. Ellis, C. C. Kofink, J. R. Manning, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5658–5661.
- [275] S. Yang, B. Hungerhoff, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2097–2098.
- [276] Y. Lu, P. L. Nguyen, N. Lévaray, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 776–779.
- [277] S. Fujieda, M. Tomita, K. I. Fuhshuku, S. Ohba, S. Nishiyama, T. Sugai, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1099–1109.
- [278] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011–1013.
- [279] X.-L. Wang, Y.-Y. Lu, J. Wang, X. Wang, H.-Q. Yao, G.-Q. Lin, B.-F. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3562–3566.
- [280] G. Hesse, I. Daniel, G. Wohlleben, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 103–107.
- [281] S. R. Crabtree, W. L. A. Chu, L. N. Mander, *Synlett* **1990**, 1990, 169–170.
- [282] H. O. House, R. A. Auerbach, M. Gall, N. P. Peet, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 514–522.
- [283] T. H. Black, *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, 21, 179–217.
- [284] T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 1–20.
- [285] R. G. Salomon, M. F. Salomon, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1488–1492.
- [286] S. Bernasconi, G. Jommi, S. Montanari, M. Sisti, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, 117, 125–128.
- [287] J. H. Babler, M. J. Coghlan, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 469–474.
- [288] W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682–685.

- [289] H. R. Allcock, D. T. Welna, D. A. Stone, *Macromolecules* **2005**, *38*, 10406–10412.
- [290] E. Vrancken, A. Alexakis, P. Mangeney, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1354–1366.
- [291] R. C. Gadwood, R. M. Lett, J. E. Wissinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6343–6350.
- [292] K. K. Heng, R. A. J. Smith, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 425–435.
- [293] J. Gorzynski Smith, *Synthesis* **1984**, 629–656.
- [294] A. Alexakis, E. Vrancken, P. Mangeney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3354–3355.
- [295] R. L. Letsinger, J. G. Traynham, E. Bobko, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 399–401.
- [296] A. Ramírez, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11114–11121.
- [297] K. M. Morgan, S. Gronert, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1461–1466.
- [298] P. G. Clark, E. N. Guidry, W. Y. Chan, W. E. Steinmetz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3405–3412.
- [299] D. Basavaiah, P. Dharma Rao, R. Suguna Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062.
- [300] J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609–611.
- [301] D. E. Bergbreiter, B. Walchuk, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6380–6382.
- [302] M. Harmata, in *Encycl. Reagents Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**, pp. 1–2.
- [303] I. Iwai, J. Ide, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 62–64.
- [304] A. J. Chalk, T. J. Hoogeboom, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 615–618.
- [305] H. J. Reich, D. P. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8729–8731.
- [306] T. Stey, D. Stalke, in *PATAI'S Chem. Funct. Groups*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**, pp. 1–74.
- [307] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, M. Heidari, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1470–1482.
- [308] A. C. Guevel, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 465–472.
- [309] S. Pan, J. Xuan, B. Gao, A. Zhu, H. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6905–6908.
- [310] F. Huet, G. Emptoz, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *101*, 139–144.

- [311] S. Landa, J. Vais, J. Burkhard, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 570–575.
- [312] M. F. Schlecht, H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4889–4892.
- [313] K. Wietzerbin, J. Bernadou, B. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391–1406.
- [314] J. R. Hudlicky, L. Werner, V. Semak, R. Simionescu, T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 535–543.
- [315] D. Liotta, D. Brown, W. Hoekstra, R. Monahan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1069–1072.
- [316] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4750–4752.
- [317] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4715–4718.
- [318] J.-M. Vatele, *Synlett* **2008**, 1785–1788.
- [319] J.-M. Vatele, *Synlett* **2009**, 2143–2145.
- [320] J.-M. Vatele, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 904–912.
- [321] M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303–4306.
- [322] M. Uyanik, R. Fukatsu, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3470–3473.
- [323] H. Kim, M. F. Schlecht, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5229–5232.
- [324] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [325] K. Fukaya, Y. Tanaka, A. C. Sato, K. Kodama, H. Yamazaki, T. Ishimoto, Y. Nozaki, Y. M. Iwaki, Y. Yuki, K. Umei, et al., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2570–2573.
- [326] K. Narasaka, T. Sakakura, T. Uchimarui, D. Guedin-Vuong, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954–2961.
- [327] M. D. Mihovilovic, T. C. M. Fischer, P. Stanetty, *Molecules* **2006**, *11*, 357–364.
- [328] H. Hogeveen, W. M. P. Menge, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2767–2770.
- [329] E. Mincione, P. Bovicelli, S. Cerrini, D. Lamba, *Heterocycles* **1988**, *27*, 605–612.
- [330] T. Tada, M. Nomura, K. Shimomura, Y. Fujihara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1421–1424.
- [331] B. Janza, A. Studer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1875–1878.
- [332] H. M. Wisniewska, E. C. Swift, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9083–9090.

- [333] Y. Ishihara, A. Mendoza, P. S. Baran, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5685–5701.
- [334] D. Cahard, P. Duhamel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1023–1031.
- [335] R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents - A Practical Approach*, Oxford University Press, **1995**.
- [336] A. K. Ghosh, G.-B. Ren, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2559–2565.
- [337] M. Chandler, P. J. Parsons, E. Mincione, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5781–5784.
- [338] B. M. O'Keefe, D. M. Mans, D. E. Kaelin, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6524–6538.
- [339] H. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5124–5137.
- [340] M. Sekine, M. Tobe, T. Nagayama, T. Wada, *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 179–182.
- [341] F. Lv, Z. F. Li, W. Hu, X. Wu, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7661–7670.
- [342] K. Yamamoto, M. F. Hentemann, J. G. Allen, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3242–3252.
- [343] S. Miquet, N. Vanthuyne, P. Brémond, G. Audran, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10632–10642.
- [344] L. N. Mander, R. J. Thomson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654–1670.
- [345] L. M. Harwood, Y. Houminer, A. Manage, J. I. Seeman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8027–8030.
- [346] Y. Morita, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1785–1787.
- [347] B. M. Trost, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3323–3332.
- [348] S. R. Crabtree, L. N. Mander, S. P. Sethi, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 256–261.
- [349] S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, M. Sisti, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2337–2340.
- [350] W. Yu, Z. Jin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 369–372.
- [351] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4880–4883.
- [352] B. H. Lipshutz, T. Gross, D. J. Buzard, R. Tirado, *J. Chin. Chem. Soc.* **1997**, *44*, 1–4.
- [353] B. H. Lipshutz, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 277–282.
- [354] K. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182–7184.
- [355] T. Mukaiyama, K. Pudhom, J. Matsuo, *Heterocycles* **2003**, *59*, 445–451.

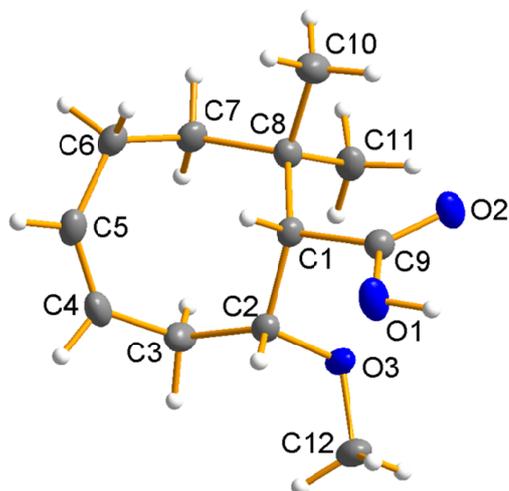
- [356] O. Pàmies, M. Diéguez, in *Top Organomet. Chem.*, **2013**, pp. 277–306.
- [357] A. Manos-Turvey, H. A. Al-Ashtal, P. G. Needham, C. B. Hartline, M. N. Prichard, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5087–5091.
- [358] V. John, M. Maillard, B. Jagodzinska, J. Aquino, G. Probst, J. S. Tung, *Oxime Derivative Substituted Hydroxyethylamine Aspartyl Protease Inhibitors*, **2006**, WO 2006/010095 A2.
- [359] K. Kiec-Kononowicz, Z. S. Farghaly, G. Blaschke, *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 235–237.
- [360] S. Muthusamy, S. Arulananda Babu, C. Gunanathan, E. Suresh, P. Dastidar, R. Vir Jasra, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6307–6318.
- [361] P. Wessig, K. Möllnitz, C. Eiserbeck, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4859–4872.
- [362] T. Huber, D. Kaiser, J. Rickmeier, T. Magauer, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2281–2294.
- [363] M. S. Dowling, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6908–6922.
- [364] Y. Kuo, M. Dhanasekaran, C. Sha, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2033–2038.
- [365] W. Li, X. Liu, X. Zhou, C. Lee, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 548–551.
- [366] H. Miyaoka, D. Honda, H. Mitome, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7773–7775.
- [367] G. Brooks, W. Burgess, D. Colthurst, J. D. Hinks, E. Hunt, M. J. Pearson, B. Shea, A. K. Takle, J. M. Wilson, G. Woodnutt, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1221–1231.
- [368] Y. Asakawa, X. Lin, M. Tori, K. Kondo, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2597–2603.
- [369] D. Daniil, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 649–651.
- [370] J.-A. Jiang, J.-L. Du, Z.-G. Wang, Z.-N. Zhang, X. Xu, G.-L. Zheng, Y.-F. Ji, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1677–1681.
- [371] R. A. Dal Canto, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 406–407.
- [372] D. A. Clark, P. L. Fuchs, *Synthesis* **1977**, 628–629.
- [373] W. Giersch, I. Farris, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1601–1606.
- [374] a. O. Terent'ev, K. a. Boyarinova, G. I. Nikishin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 592–596.
- [375] L. Pehlivan, E. Métay, O. Boyron, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4687–4692.
- [376] D. Lee, C. L. Williamson, L. Chan, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8260–8267.

- [377] D. M. Bailey, J. E. Bowers, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 610–614.
- [378] H. O. House, C. Chu, J. M. Wilkins, M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460–1469.
- [379] R. W. Murray, M. Singh, N. P. Rath, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4539–4558.
- [380] F. Hessler, A. Korotvička, D. Nečas, I. Valterová, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2543–2548.
- [381] D. Limnios, C. G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4270–4276.
- [382] H. Lee, M. G. Campbell, R. Hernández Sánchez, J. Börgel, J. Raynaud, S. E. Parker, T. Ritter, *Organometallics* **2016**, *35*, 2923–2929.
- [383] N. Hanold, H. Meier, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 198–209.
- [384] J. Langhanki, K. Rudolph, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9707–9715.
- [385] C.-K. Chan, Y.-H. Huang, M.-Y. Chang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5521–5529.
- [386] F. Gille, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 564–570.

## 12. Anhang

### 12.1 Röntgenstrukturanalysen

#### 12.1.1 2-Methoxy-8,8-dimethylcyclooct-4-encarbonsäure (171)



#### Röntgenstrukturdaten für Säure 171

Identification code	sh3473	
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	
Formula weight	212.28	
Temperature	152(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.456(3) Å	α = 88.329(5)°
	b = 11.134(3) Å	β = 84.979(9)°
	c = 13.360(3) Å	γ = 68.710(7)°
Volume	1167.5(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.208 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.085 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	464	
Crystal size	0.40 x 0.26 x 0.25 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.53 to 27.16°.	
Index ranges	-8<=h<=6, -14<=k<=14, -17<=l<=17	
Reflections collected	13145	

Independent reflections	3973 [R(int) = 0.0338]
Completeness to theta = 27.16°	76.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9794 and 0.9666
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3973 / 0 / 431
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.022
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0419, wR2 = 0.0977
R indices (all data)	R1 = 0.0612, wR2 = 0.1094
Largest diff. peak and hole	0.228 and -0.196 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **171**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub> Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	5444(2)	4176(1)	3748(1)	32(1)
O(2)	7053(2)	4342(1)	4934(1)	29(1)
O(3)	7520(2)	1397(1)	4497(1)	26(1)
C(1)	8394(3)	2922(1)	3489(1)	20(1)
C(2)	7898(3)	1705(2)	3478(1)	22(1)
C(3)	9182(3)	512(2)	2933(1)	28(1)
C(4)	9519(3)	751(2)	1832(1)	31(1)
C(5)	10396(3)	1433(2)	1419(1)	28(1)
C(6)	11399(3)	2094(2)	1888(1)	28(1)
C(7)	11628(3)	1931(2)	3017(1)	25(1)
C(8)	10178(3)	2812(1)	3762(1)	22(1)
C(9)	6928(3)	3885(1)	4136(1)	22(1)
C(10)	10293(4)	4165(2)	3683(2)	31(1)
C(11)	10582(3)	2266(2)	4821(1)	27(1)
C(12)	6153(4)	953(2)	4601(2)	35(1)
O(4)	8917(2)	6422(1)	472(1)	27(1)
O(5)	8088(2)	4739(1)	584(1)	30(1)
O(6)	5409(2)	7362(1)	-455(1)	29(1)
C(13)	6090(3)	6700(1)	1243(1)	18(1)
C(14)	4843(3)	6824(2)	426(1)	22(1)
C(15)	2972(3)	7548(2)	722(1)	29(1)

C(16)	2301(3)	6949(2)	1600(1)	34(1)
C(17)	2587(3)	6944(2)	2562(1)	31(1)
C(18)	3566(3)	7582(2)	3083(1)	27(1)
C(19)	4255(3)	8500(2)	2479(1)	23(1)
C(20)	5978(3)	7917(1)	1840(1)	20(1)
C(21)	7836(3)	5975(1)	738(1)	20(1)
C(22)	7380(3)	7490(2)	2575(1)	27(1)
C(23)	6184(3)	8995(2)	1162(1)	30(1)
C(24)	5058(4)	6887(2)	-1357(1)	37(1)

Bindungslängen [Å] für Säure **171**

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
O(1)-C(9)	1.326(3)	C(12)-H(12C)	0.97(2)
O(1)-H(1)	0.92(3)	O(4)-C(21)	1.214(2)
O(2)-C(9)	1.224(2)	O(5)-C(21)	1.3331(19)
O(3)-C(12)	1.408(3)	O(5)-H(5A)	0.88(3)
O(3)-C(2)	1.4324(19)	O(6)-C(24)	1.426(2)
C(1)-C(9)	1.528(2)	O(6)-C(14)	1.428(2)
C(1)-C(8)	1.544(3)	C(13)-C(21)	1.509(3)
C(1)-C(2)	1.558(2)	C(13)-C(14)	1.552(3)
C(1)-H(1A)	0.967(17)	C(13)-C(20)	1.562(2)
C(2)-C(3)	1.530(2)	C(13)-H(13)	0.997(16)
C(2)-H(2)	0.96(2)	C(14)-C(15)	1.514(3)
C(3)-C(4)	1.508(3)	C(14)-H(14)	0.972(16)
C(3)-H(3A)	0.98(3)	C(15)-C(16)	1.502(3)
C(3)-H(3B)	0.99(2)	C(15)-H(15A)	0.96(2)
C(4)-C(5)	1.321(3)	C(15)-H(15B)	0.95(2)
C(4)-H(4)	0.95(2)	C(16)-C(17)	1.328(3)
C(5)-C(6)	1.492(3)	C(16)-H(16)	0.94(3)
C(5)-H(5)	0.978(18)	C(17)-C(18)	1.494(3)
C(6)-C(7)	1.534(2)	C(17)-H(17)	0.99(2)
C(6)-H(6A)	0.966(18)	C(18)-C(19)	1.529(3)
C(6)-H(6B)	0.97(3)	C(18)-H(18A)	1.01(2)
C(7)-C(8)	1.558(3)	C(18)-H(18B)	0.99(2)
C(7)-H(7A)	0.99(3)	C(19)-C(20)	1.549(3)
C(7)-H(7B)	0.993(17)	C(19)-H(19A)	0.982(19)

C(8)-C(11)	1.540(2)	C(19)-H(19B)	1.00(2)
C(8)-C(10)	1.544(2)	C(20)-C(23)	1.534(2)
C(10)-H(10A)	0.95(3)	C(20)-C(22)	1.537(3)
C(10)-H(10B)	0.97(2)	C(22)-H(22A)	0.99(2)
C(10)-H(10C)	1.02(2)	C(22)-H(22B)	0.95(3)
C(11)-H(11A)	0.974(19)	C(22)-H(22C)	1.01(2)
C(11)-H(11B)	0.97(2)	C(23)-H(23A)	1.01(2)
C(11)-H(11C)	1.00(3)	C(23)-H(23B)	1.00(2)
C(12)-H(12A)	0.97(3)	C(23)-H(23C)	0.999(19)
C(12)-H(12B)	1.00(2)	C(24)-H(24A)	0.97(2)
C(24)-H(24B)	0.98(2)	C(24)-H(24C)	0.98(4)

Bindungswinkel [°] für Säure **171**

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(9)-O(1)-H(1)	107.4(18)	C(7)-C(6)-H(6A)	110.1(10)
C(12)-O(3)-C(2)	112.38(14)	C(5)-C(6)-H(6B)	106.9(12)
C(9)-C(1)-C(8)	114.02(14)	C(7)-C(6)-H(6B)	107.0(13)
C(9)-C(1)-C(2)	103.72(15)	H(6A)-C(6)-H(6B)	104.4(16)
C(8)-C(1)-C(2)	120.69(14)	C(6)-C(7)-C(8)	118.17(17)
C(9)-C(1)-H(1A)	105.7(11)	C(6)-C(7)-H(7A)	106.1(11)
C(8)-C(1)-H(1A)	105.9(13)	C(8)-C(7)-H(7A)	104.6(11)
C(2)-C(1)-H(1A)	105.7(11)	C(6)-C(7)-H(7B)	110.7(10)
O(3)-C(2)-C(3)	110.26(13)	C(8)-C(7)-H(7B)	109.3(11)
O(3)-C(2)-C(1)	107.85(12)	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.2(17)
C(3)-C(2)-C(1)	116.86(17)	C(11)-C(8)-C(1)	113.37(17)
O(3)-C(2)-H(2)	108.1(11)	C(11)-C(8)-C(10)	109.51(15)
C(3)-C(2)-H(2)	108.5(9)	C(1)-C(8)-C(10)	108.38(16)
C(1)-C(2)-H(2)	104.9(10)	C(11)-C(8)-C(7)	106.59(15)
C(4)-C(3)-C(2)	112.61(15)	C(1)-C(8)-C(7)	112.37(14)
C(4)-C(3)-H(3A)	113.8(13)	C(10)-C(8)-C(7)	106.38(16)
C(2)-C(3)-H(3A)	109.4(11)	O(2)-C(9)-O(1)	121.97(17)
C(4)-C(3)-H(3B)	107.6(11)	O(2)-C(9)-C(1)	125.55(19)
C(2)-C(3)-H(3B)	105.4(13)	O(1)-C(9)-C(1)	112.47(14)
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.5(17)	C(8)-C(10)-H(10A)	109.3(14)
C(5)-C(4)-C(3)	128.12(19)	C(8)-C(10)-H(10B)	110.3(11)
C(5)-C(4)-H(4)	117.5(12)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.4(19)

C(3)-C(4)-H(4)	114.4(12)	C(8)-C(10)-H(10C)	110.0(11)
C(4)-C(5)-C(6)	130.30(17)	H(10A)-C(10)-H(10C)	108(2)
C(4)-C(5)-H(5)	116.9(13)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.9(17)
C(6)-C(5)-H(5)	112.8(13)	C(8)-C(11)-H(11A)	112.5(11)
C(5)-C(6)-C(7)	119.40(17)	C(8)-C(11)-H(11B)	111.8(12)
C(5)-C(6)-H(6A)	108.1(12)	H(11A)-C(11)-H(11B)	110.4(17)
C(8)-C(11)-H(11C)	107.1(12)	C(17)-C(18)-H(18A)	107.3(11)
H(11A)-C(11)-H(11C)	107.1(17)	C(19)-C(18)-H(18A)	110.4(13)
H(11B)-C(11)-H(11C)	107.6(18)	C(17)-C(18)-H(18B)	104.8(14)
O(3)-C(12)-H(12A)	109.5(17)	C(19)-C(18)-H(18B)	109.0(11)
O(3)-C(12)-H(12B)	106.1(16)	H(18A)-C(18)-H(18B)	106.3(16)
H(12A)-C(12)-H(12B)	109(2)	C(18)-C(19)-C(20)	118.23(14)
O(3)-C(12)-H(12C)	111.4(15)	C(18)-C(19)-H(19A)	107.7(11)
H(12A)-C(12)-H(12C)	111(2)	C(20)-C(19)-H(19A)	105.2(13)
H(12B)-C(12)-H(12C)	110.2(16)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.0(12)
C(21)-O(5)-H(5A)	109.2(15)	C(20)-C(19)-H(19B)	110.6(11)
C(24)-O(6)-C(14)	112.51(15)	H(19A)-C(19)-H(19B)	105.3(15)
C(21)-C(13)-C(14)	104.92(13)	C(23)-C(20)-C(22)	109.80(17)
C(21)-C(13)-C(20)	113.90(17)	C(23)-C(20)-C(19)	107.13(14)
C(14)-C(13)-C(20)	120.00(14)	C(22)-C(20)-C(19)	107.05(14)
C(21)-C(13)-H(13)	105.6(10)	C(23)-C(20)-C(13)	113.19(13)
C(14)-C(13)-H(13)	103.8(11)	C(22)-C(20)-C(13)	107.65(14)
C(20)-C(13)-H(13)	107.4(9)	C(19)-C(20)-C(13)	111.85(16)
O(6)-C(14)-C(15)	111.28(14)	O(4)-C(21)-O(5)	121.56(18)
O(6)-C(14)-C(13)	108.34(15)	O(4)-C(21)-C(13)	126.31(14)
C(15)-C(14)-C(13)	116.52(14)	O(5)-C(21)-C(13)	112.12(17)
O(6)-C(14)-H(14)	108.1(9)	C(20)-C(22)-H(22A)	109.6(13)
C(15)-C(14)-H(14)	107.5(12)	C(20)-C(22)-H(22B)	113.0(13)
C(13)-C(14)-H(14)	104.6(11)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109(2)
C(16)-C(15)-C(14)	112.74(15)	C(20)-C(22)-H(22C)	111.7(14)
C(16)-C(15)-H(15A)	112.6(12)	H(22A)-C(22)-H(22C)	105.9(15)
C(14)-C(15)-H(15A)	110.2(15)	H(22B)-C(22)-H(22C)	107.5(17)
C(16)-C(15)-H(15B)	109.9(13)	C(20)-C(23)-H(23A)	110.4(12)
C(14)-C(15)-H(15B)	106.4(14)	C(20)-C(23)-H(23B)	112.7(10)
H(15A)-C(15)-H(15B)	104.5(17)	H(23A)-C(23)-H(23B)	108.1(16)
C(17)-C(16)-C(15)	128.9(2)	C(20)-C(23)-H(23C)	108.7(10)
C(17)-C(16)-H(16)	116.7(13)	H(23A)-C(23)-H(23C)	107.9(16)
C(15)-C(16)-H(16)	114.3(13)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.0(18)

C(16)-C(17)-C(18)	130.5(2)	O(6)-C(24)-H(24A)	111.5(15)
C(16)-C(17)-H(17)	114.6(13)	O(6)-C(24)-H(24B)	107.1(13)
C(18)-C(17)-H(17)	114.9(13)	H(24A)-C(24)-H(24B)	110.9(19)
C(17)-C(18)-C(19)	118.33(15)	O(6)-C(24)-H(24C)	111.8(16)
H(24A)-C(24)-H(24C)	105(2)	H(24B)-C(24)-H(24C)	110(2)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **171**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet:  $-2\pi^2[h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

Atom	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(1)	17(1)	39(1)	32(1)	-13(1)	-4(1)	2(1)
O(2)	18(1)	33(1)	31(1)	-13(1)	-1(1)	-4(1)
O(3)	27(1)	36(1)	21(1)	-1(1)	0(1)	-20(1)
C(1)	16(1)	21(1)	20(1)	-2(1)	0(1)	-4(1)
C(2)	19(1)	25(1)	21(1)	-2(1)	-1(1)	-9(1)
C(3)	26(2)	22(1)	35(1)	-6(1)	5(1)	-10(1)
C(4)	27(2)	34(1)	31(1)	-16(1)	4(1)	-10(1)
C(5)	21(2)	35(1)	23(1)	-6(1)	2(1)	-7(1)
C(6)	25(2)	36(1)	26(1)	-4(1)	6(1)	-14(1)
C(7)	15(2)	30(1)	28(1)	-4(1)	1(1)	-7(1)
C(8)	19(1)	23(1)	24(1)	-3(1)	-1(1)	-6(1)
C(9)	19(1)	21(1)	25(1)	-1(1)	-2(1)	-5(1)
C(10)	29(2)	29(1)	38(1)	-6(1)	2(1)	-13(1)
C(11)	20(2)	36(1)	24(1)	-3(1)	-4(1)	-8(1)
C(12)	34(2)	48(1)	32(1)	-2(1)	2(1)	-28(1)
O(4)	18(1)	26(1)	37(1)	-9(1)	5(1)	-9(1)
O(5)	21(1)	22(1)	45(1)	-11(1)	9(1)	-7(1)
O(6)	32(1)	42(1)	20(1)	0(1)	-4(1)	-22(1)
C(13)	15(1)	20(1)	19(1)	-2(1)	-2(1)	-7(1)
C(14)	21(1)	25(1)	20(1)	-3(1)	-1(1)	-10(1)
C(15)	19(2)	40(1)	26(1)	-6(1)	-6(1)	-7(1)
C(16)	19(2)	50(1)	36(1)	-14(1)	4(1)	-18(1)
C(17)	23(2)	42(1)	31(1)	-8(1)	8(1)	-16(1)
C(18)	22(2)	35(1)	23(1)	-5(1)	2(1)	-10(1)
C(19)	20(1)	24(1)	24(1)	-7(1)	-1(1)	-4(1)
C(20)	20(1)	20(1)	21(1)	-4(1)	-2(1)	-7(1)
C(21)	19(1)	21(1)	19(1)	-2(1)	-4(1)	-6(1)

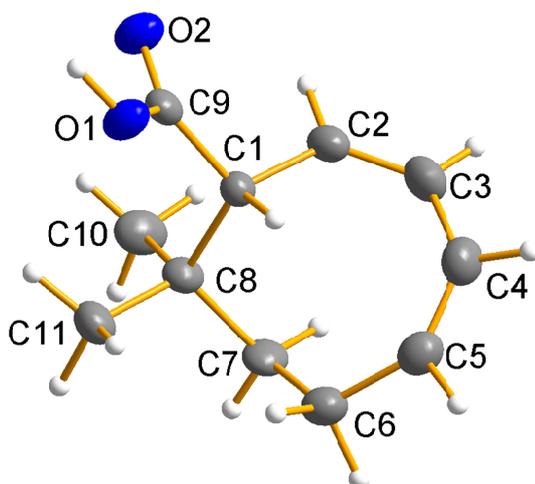
C(22)	20(2)	34(1)	28(1)	-9(1)	-4(1)	-9(1)
C(23)	35(2)	23(1)	32(1)	-4(1)	2(1)	-13(1)
C(24)	37(2)	62(1)	19(1)	-2(1)	-6(1)	-26(1)

Wasserstoffkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **171**

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	4610(40)	4670(20)	4215(17)	59(7)
H(1A)	8290(30)	3261(16)	2814(13)	24(5)
H(2)	6860(30)	1977(15)	3146(12)	15(4)
H(3A)	10220(30)	180(18)	3297(14)	33(5)
H(3B)	8640(30)	-140(20)	2985(14)	38(6)
H(4)	9010(30)	363(18)	1393(14)	36(5)
H(5)	10430(30)	1521(17)	687(14)	30(5)
H(6A)	10930(30)	2999(17)	1721(12)	22(4)
H(6B)	12530(30)	1787(18)	1540(14)	32(5)
H(7A)	12630(30)	2158(18)	3124(14)	32(5)
H(7B)	11910(30)	1017(17)	3219(12)	24(5)
H(10A)	11400(40)	4110(20)	3830(17)	55(8)
H(10B)	9450(30)	4754(17)	4155(13)	26(5)
H(10C)	10110(30)	4506(18)	2971(15)	39(6)
H(11A)	10570(30)	1396(18)	4899(13)	29(5)
H(11B)	9820(30)	2829(19)	5340(15)	38(6)
H(11C)	11770(40)	2210(20)	4917(15)	41(6)
H(12A)	5100(40)	1660(20)	4472(18)	62(8)
H(12B)	6070(40)	680(20)	5317(17)	48(6)
H(12C)	6350(30)	230(20)	4156(15)	45(6)
H(5A)	9080(40)	4370(20)	234(16)	47(7)
H(13)	5850(30)	6087(15)	1738(11)	14(4)
H(14)	4980(30)	5941(16)	274(11)	16(4)
H(15A)	2770(30)	8440(20)	830(14)	36(5)
H(15B)	2380(30)	7540(18)	149(15)	36(5)
H(16)	1640(40)	6480(20)	1428(16)	46(6)
H(17)	2050(30)	6450(20)	3005(15)	44(6)
H(18A)	4520(30)	6876(18)	3398(13)	31(5)
H(18B)	2770(30)	8064(18)	3649(14)	35(5)

H(19A)	4430(30)	9085(17)	2957(13)	29(5)
H(19B)	3350(30)	9067(17)	2056(13)	28(5)
H(22A)	7250(30)	8216(18)	3022(14)	35(5)
H(22B)	8500(40)	7194(19)	2244(15)	36(6)
H(22C)	7280(30)	6776(19)	3029(14)	35(5)
H(23A)	5270(30)	9276(18)	672(15)	35(5)
H(23B)	7320(30)	8728(17)	769(14)	30(5)
H(23C)	6040(30)	9754(18)	1591(14)	34(5)
H(24A)	5640(40)	5960(20)	-1421(16)	56(7)
H(24B)	5430(30)	7337(19)	-1918(16)	40(6)
H(24C)	3840(50)	7030(30)	-1368(19)	71(9)

### 12.1.2 8,8-Dimethylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure (226)



#### Röntgenstrukturdaten für Säure **226**

Identification code	sh3519	
Empirical formula	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	180.24	
Temperature	142(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 6.5571(15) Å	α = 74.846(17)°
	b = 7.667(2) Å	β = 77.602(12)°
	c = 11.144(3) Å	γ = 71.173(11)°

Volume	506.6(2) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.182 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.080 mm <sup>-1</sup>
F(000)	196
Crystal size	0.480 x 0.350 x 0.240 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	1.913 to 26.850°
Index ranges	-7<=h<=8, -9<=k<=9, -13<=l<=14
Reflections collected	5725
Independent reflections	1998 [R(int) = 0.0507]
Completeness to theta = 25.242°	94.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1998 / 0 / 178
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.682
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0863, wR2 = 0.2060
R indices (all data)	R1 = 0.1284, wR2 = 0.2184
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.419 and -0.375 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **226**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	422(4)	4373(4)	6617(2)	34(1)
O(2)	247(5)	7000(4)	5155(2)	37(1)
C(1)	681(6)	7008(5)	7238(3)	24(1)
C(2)	-811(6)	8965(6)	7161(3)	31(1)
C(3)	-1812(6)	9680(6)	8162(3)	37(1)
C(4)	-1780(7)	8758(6)	9469(4)	39(1)
C(5)	-121(7)	7596(6)	10059(4)	37(1)
C(6)	2266(7)	6915(6)	9616(3)	37(1)
C(7)	3191(7)	7796(7)	8296(3)	34(1)
C(8)	3099(6)	6940(5)	7202(3)	27(1)
C(9)	427(6)	6146(5)	6239(3)	26(1)
C(10)	3942(8)	8123(8)	5982(4)	40(1)

C(11)                      4531(7)                      4904(6)                      7348(4)                      37(1)

Bindungslängen [Å] für Säure **226**.

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
O(1)-C(9)	1.314(4)	C(4)-C(5)	1.336(6)
O(2)-C(9)	1.225(4)	C(5)-C(6)	1.497(6)
C(1)-C(2)	1.495(5)	C(6)-C(7)	1.533(5)
C(1)-C(9)	1.496(5)	C(7)-C(8)	1.548(5)
C(1)-C(8)	1.562(5)	C(8)-C(11)	1.527(6)
C(2)-C(3)	1.323(5)	C(8)-C(10)	1.528(5)
C(3)-C(4)	1.445(5)		

Bindungswinkel [°] für Säure **226**.

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(2)-C(1)-C(9)	110.7(3)	C(11)-C(8)-C(10)	109.6(4)
C(2)-C(1)-C(8)	112.1(3)	C(11)-C(8)-C(7)	110.4(3)
C(9)-C(1)-C(8)	112.0(3)	C(10)-C(8)-C(7)	107.5(3)
C(3)-C(2)-C(1)	123.1(3)	C(11)-C(8)-C(1)	109.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)	128.2(4)	C(10)-C(8)-C(1)	111.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	129.9(4)	C(7)-C(8)-C(1)	107.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	132.1(4)	O(2)-C(9)-O(1)	122.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	119.1(4)	O(2)-C(9)-C(1)	123.5(3)
C(6)-C(7)-C(8)	116.8(3)	O(1)-C(9)-C(1)	114.4(3)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **226** Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet:  $-2\pi^2[h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

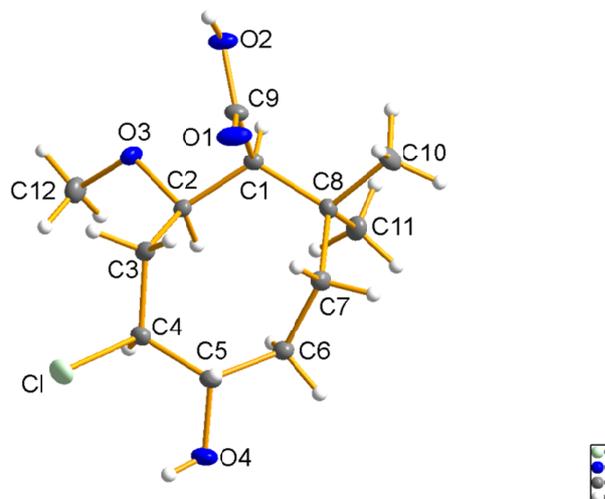
Atom	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(1)	48(2)	28(2)	29(1)	-5(1)	-12(1)	-11(2)
O(2)	50(2)	33(2)	30(1)	-4(1)	-13(1)	-13(2)
C(1)	21(2)	26(2)	26(2)	-7(2)	-3(2)	-6(2)
C(2)	28(2)	30(2)	35(2)	-7(2)	-10(2)	-5(2)
C(3)	31(2)	29(3)	46(2)	-9(2)	-7(2)	-2(2)

C(4)	35(3)	45(3)	38(2)	-14(2)	1(2)	-12(2)
C(5)	42(3)	40(3)	31(2)	-8(2)	-4(2)	-14(2)
C(6)	35(3)	43(3)	33(2)	-8(2)	-10(2)	-9(2)
C(7)	22(2)	47(3)	38(2)	-12(2)	-7(2)	-14(2)
C(8)	21(2)	34(3)	29(2)	-4(2)	-4(2)	-11(2)
C(9)	18(2)	28(2)	29(2)	-5(2)	-4(1)	-4(2)
C(10)	32(3)	51(3)	36(2)	0(2)	-2(2)	-21(3)
C(11)	25(2)	38(3)	45(2)	-13(2)	-5(2)	-3(2)

Wasserstoffkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **226**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	330(80)	3860(70)	5960(40)	71(15)
H(4)	-2657	10960	8001	44
H(2)	40(50)	6350(40)	8100(30)	13(7)
H(3)	-860(60)	9750(50)	6230(30)	26(9)
H(5)	-3170(70)	9060(50)	10040(30)	41(11)
H(6)	-430(60)	6990(50)	11060(30)	40(10)
H(7)	2870(70)	7230(60)	10330(40)	61(13)
H(8)	2520(60)	5380(50)	9740(30)	35(10)
H(9)	2450(70)	9320(70)	8070(30)	50(12)
H(10)	4570(70)	7630(50)	8320(30)	35(11)
H(11)	6220(70)	4900(50)	7360(30)	43(11)
H(12)	3940(70)	3940(60)	8110(40)	49(11)
H(13)	4690(70)	4350(60)	6570(40)	56(13)
H(14)	5310(80)	8060(60)	6120(40)	59(13)
H(15)	4040(70)	7710(60)	5230(40)	60(14)
H(16)	2960(90)	9450(80)	5810(40)	73(17)

### 12.1.3 6-Chloro-5-hydroxy-8-methoxy-2,2-dimethylcyclooctancarbonsäure (231)



#### Röntgenstrukturdaten für Säure **231**

Identification code	sh3515	
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>4</sub>	
Formula weight	264.74	
Temperature	132(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.9973(2) Å	α = 79.5040(12)°
	b = 9.1821(2) Å	β = 81.3440(11)°
	c = 9.6884(2) Å	γ = 70.7330(11)°
Volume	657.22(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.338 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.292 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	284	
Crystal size	0.513 x 0.357 x 0.192 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.148 to 37.932°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	27219	
Independent reflections	7088 [R(int) = 0.0221]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

Max. and min. transmission	0.7474 and 0.7188
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	7088 / 0 / 238
Goodness-of-fit on $F^2$	1.039
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0317, wR2 = 0.0844
R indices (all data)	R1 = 0.0392, wR2 = 0.0890
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.524 and -0.511 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **231**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl	10027(1)	2318(1)	5748(1)	24(1)
O(1)	8690(1)	312(1)	1421(1)	23(1)
O(2)	8456(1)	1910(1)	-621(1)	19(1)
O(3)	8255(1)	4554(1)	1159(1)	17(1)
O(4)	6142(1)	2678(1)	6950(1)	21(1)
C(1)	6520(1)	2871(1)	1359(1)	12(1)
C(2)	7337(1)	3701(1)	2201(1)	12(1)
C(3)	8624(1)	2628(1)	3280(1)	14(1)
C(4)	8057(1)	2960(1)	4793(1)	14(1)
C(5)	6752(1)	2148(1)	5612(1)	14(1)
C(6)	5078(1)	2484(1)	4872(1)	15(1)
C(7)	5229(1)	1506(1)	3690(1)	14(1)
C(8)	4923(1)	2360(1)	2176(1)	14(1)
C(9)	7979(1)	1569(1)	735(1)	14(1)
C(10)	4523(1)	1254(1)	1347(1)	22(1)
C(11)	3286(1)	3823(1)	2199(1)	18(1)
C(12)	8526(1)	5815(1)	1664(1)	21(1)

Bindungslängen [Å] für Säure **231**.

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
Cl-C(4)	1.8200(6)	C(5)-C(6)	1.5284(8)
O(1)-C(9)	1.2238(7)	C(5)-H(6)	1.003(10)
O(2)-C(9)	1.3220(7)	C(6)-C(7)	1.5470(8)
O(2)-H(11)	0.898(16)	C(6)-H(7)	0.995(11)
O(3)-C(12)	1.4252(8)	C(6)-H(8)	0.997(11)
O(3)-C(2)	1.4277(7)	C(7)-C(8)	1.5454(8)
O(4)-C(5)	1.4275(7)	C(7)-H(9)	0.981(11)
O(4)-H(12)	0.806(15)	C(7)-H(10)	0.986(10)
C(1)-C(9)	1.5122(8)	C(8)-C(11)	1.5364(9)
C(1)-C(2)	1.5450(8)	C(8)-C(10)	1.5386(9)
C(1)-C(8)	1.5600(8)	C(10)-H(13)	1.005(13)
C(1)-H(1)	0.970(10)	C(10)-H(14)	0.988(13)
C(2)-C(3)	1.5505(8)	C(10)-H(15)	0.974(12)
C(2)-H(2)	0.981(10)	C(11)-H(16)	0.957(12)
C(3)-C(4)	1.5228(8)	C(11)-H(17)	0.970(12)
C(3)-H(3)	0.987(11)	C(11)-H(18)	0.974(12)
C(3)-H(4)	0.983(11)	C(12)-H(19)	0.974(12)
C(4)-C(5)	1.5245(8)	C(12)-H(20)	0.992(13)
C(4)-H(5)	0.977(10)	C(12)-H(21)	0.965(13)

Bindungswinkel [°] für Säure **231**.

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(9)-O(2)-H(11)	108.2(10)	C(5)-C(6)-H(8)	107.9(6)
C(12)-O(3)-C(2)	112.77(5)	C(7)-C(6)-H(8)	111.8(6)
C(5)-O(4)-H(12)	108.4(10)	H(7)-C(6)-H(8)	106.8(9)
C(9)-C(1)-C(2)	109.58(5)	C(8)-C(7)-C(6)	118.56(5)
C(9)-C(1)-C(8)	113.76(5)	C(8)-C(7)-H(9)	104.4(7)
C(2)-C(1)-C(8)	114.74(4)	C(6)-C(7)-H(9)	107.3(7)
C(9)-C(1)-H(1)	105.2(6)	C(8)-C(7)-H(10)	108.5(6)
C(2)-C(1)-H(1)	105.9(6)	C(6)-C(7)-H(10)	111.3(6)
C(8)-C(1)-H(1)	106.8(6)	H(9)-C(7)-H(10)	105.8(9)
O(3)-C(2)-C(1)	105.11(4)	C(11)-C(8)-C(10)	107.50(5)

O(3)-C(2)-C(3)	109.95(5)	C(11)-C(8)-C(7)	110.37(5)
C(1)-C(2)-C(3)	115.96(5)	C(10)-C(8)-C(7)	107.52(5)
O(3)-C(2)-H(2)	108.9(6)	C(11)-C(8)-C(1)	107.66(5)
C(1)-C(2)-H(2)	107.7(6)	C(10)-C(8)-C(1)	108.61(5)
C(3)-C(2)-H(2)	109.0(6)	C(7)-C(8)-C(1)	114.94(5)
C(4)-C(3)-C(2)	114.18(5)	O(1)-C(9)-O(2)	122.31(5)
C(4)-C(3)-H(3)	108.7(6)	O(1)-C(9)-C(1)	123.42(5)
C(2)-C(3)-H(3)	112.3(6)	O(2)-C(9)-C(1)	114.26(5)
C(4)-C(3)-H(4)	108.7(7)	C(8)-C(10)-H(13)	109.0(7)
C(2)-C(3)-H(4)	106.2(6)	C(8)-C(10)-H(14)	109.8(7)
H(3)-C(3)-H(4)	106.4(9)	H(13)-C(10)-H(14)	106.3(10)
C(3)-C(4)-C(5)	114.84(5)	C(8)-C(10)-H(15)	111.3(7)
C(3)-C(4)-Cl	108.66(4)	H(13)-C(10)-H(15)	110.6(10)
C(5)-C(4)-Cl	107.27(4)	H(14)-C(10)-H(15)	109.7(10)
C(3)-C(4)-H(5)	111.2(6)	C(8)-C(11)-H(16)	110.9(7)
C(5)-C(4)-H(5)	109.2(6)	C(8)-C(11)-H(17)	108.5(7)
Cl-C(4)-H(5)	105.2(6)	H(16)-C(11)-H(17)	109.5(10)
O(4)-C(5)-C(4)	110.41(5)	C(8)-C(11)-H(18)	112.3(7)
O(4)-C(5)-C(6)	105.66(5)	H(16)-C(11)-H(18)	108.0(10)
C(4)-C(5)-C(6)	113.19(5)	H(17)-C(11)-H(18)	107.6(10)
O(4)-C(5)-H(6)	109.2(6)	O(3)-C(12)-H(19)	110.0(7)
C(4)-C(5)-H(6)	108.1(6)	O(3)-C(12)-H(20)	110.9(7)
C(6)-C(5)-H(6)	110.2(6)	H(19)-C(12)-H(20)	109.9(10)
C(5)-C(6)-C(7)	116.66(5)	O(3)-C(12)-H(21)	106.3(8)
C(5)-C(6)-H(7)	104.5(6)	H(19)-C(12)-H(21)	110.9(10)
C(7)-C(6)-H(7)	108.5(6)	H(20)-C(12)-H(21)	108.8(11)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **231** Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

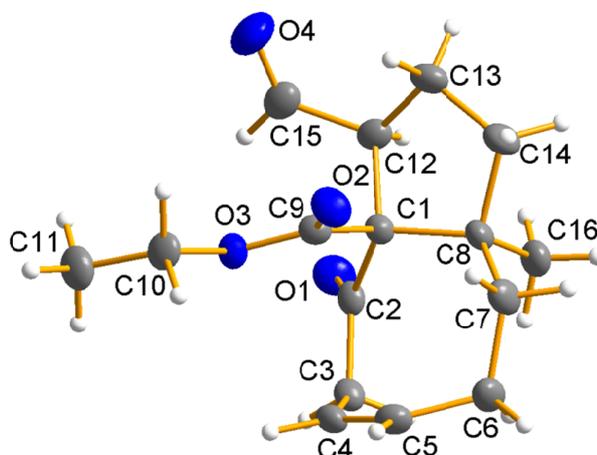
Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	18(1)	36(1)	19(1)	-3(1)	-8(1)	-8(1)
O(1)	29(1)	16(1)	13(1)	-1(1)	1(1)	4(1)
O(2)	22(1)	19(1)	10(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
O(3)	20(1)	19(1)	14(1)	-2(1)	3(1)	-11(1)
O(4)	21(1)	31(1)	12(1)	-6(1)	0(1)	-7(1)
C(1)	13(1)	12(1)	11(1)	-1(1)	-1(1)	-3(1)

C(2)	12(1)	13(1)	11(1)	-2(1)	0(1)	-4(1)
C(3)	11(1)	17(1)	13(1)	-2(1)	-1(1)	-3(1)
C(4)	13(1)	16(1)	13(1)	-3(1)	-3(1)	-4(1)
C(5)	15(1)	16(1)	12(1)	-3(1)	-1(1)	-4(1)
C(6)	13(1)	18(1)	13(1)	-4(1)	0(1)	-5(1)
C(7)	17(1)	14(1)	13(1)	-1(1)	-2(1)	-7(1)
C(8)	15(1)	14(1)	13(1)	-2(1)	-3(1)	-6(1)
C(9)	17(1)	15(1)	10(1)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(10)	30(1)	24(1)	20(1)	-5(1)	-6(1)	-15(1)
C(11)	12(1)	20(1)	20(1)	0(1)	-3(1)	-4(1)
C(12)	22(1)	20(1)	24(1)	-4(1)	1(1)	-12(1)

Wasserstoffkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Säure **231**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	6064(13)	3628(12)	557(11)	16(2)
H(2)	6353(13)	4439(11)	2697(10)	13(2)
H(3)	8820(14)	1512(12)	3260(11)	20(2)
H(4)	9781(15)	2802(13)	2978(12)	22(2)
H(5)	7560(14)	4080(12)	4829(11)	17(2)
H(6)	7388(14)	998(12)	5760(11)	17(2)
H(7)	4179(15)	2260(13)	5638(12)	21(2)
H(8)	4650(14)	3624(12)	4532(12)	21(2)
H(9)	4304(15)	993(13)	3936(12)	22(2)
H(10)	6372(14)	659(12)	3656(11)	18(2)
H(11)	9390(20)	1115(18)	-880(17)	49(4)
H(12)	6986(19)	2458(16)	7395(15)	41(3)
H(13)	3315(17)	1153(15)	1708(13)	33(3)
H(14)	4457(16)	1710(14)	345(14)	31(3)
H(15)	5428(16)	235(14)	1427(13)	28(3)
H(16)	2873(15)	4183(13)	1283(13)	27(3)
H(17)	2352(16)	3566(14)	2860(13)	29(3)
H(18)	3534(16)	4676(13)	2510(12)	25(3)
H(19)	7383(16)	6556(14)	1936(13)	27(3)
H(20)	9249(17)	5433(14)	2480(14)	33(3)
H(21)	9177(17)	6295(15)	898(14)	33(3)

### 12.1.4 Ethyl-3-formyl-9a-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,8,9,9a-octahydro-3aH-cyclopenta[8]annulen-3a-carboxylat (252)



#### Röntgenstrukturdaten für Bicyclus **252**

Identification code	sh3518	
Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	
Formula weight	278.33	
Temperature	142(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 14.5952(4) Å	α = 111.0930(13)°
	b = 15.3688(4) Å	β = 107.7800(15)°
	c = 16.1877(5) Å	γ = 106.0670(14)°
Volume	2904.43(15) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.273 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.090 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1200	
Crystal size	0.443 x 0.273 x 0.158 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.511 to 28.014°	
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -20 ≤ k ≤ 19, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	52582	
Independent reflections	13960 [R(int) = 0.0247]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	13960 / 38 / 1072
Goodness-of-fit on $F^2$	1.021
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0422, wR2 = 0.1053
R indices (all data)	R1 = 0.0557, wR2 = 0.1139
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.393 and -0.309 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ ) für Bicyclus **252**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	1410(1)	3291(1)	1777(1)	34(1)
O(2)	-995(1)	1634(1)	2618(1)	33(1)
O(3)	-53(1)	1222(1)	1798(1)	24(1)
O(4)	-1928(1)	1348(1)	-60(1)	54(1)
C(1)	151(1)	2939(1)	2408(1)	21(1)
C(2)	1250(1)	3141(1)	2413(1)	22(1)
C(3)	2157(1)	3208(1)	3243(1)	26(1)
C(4)	1863(1)	2607(1)	3746(1)	26(1)
C(5)	1580(1)	2935(1)	4462(1)	28(1)
C(6)	1503(1)	3943(1)	4865(1)	32(1)
C(7)	404(1)	3848(1)	4272(1)	31(1)
C(8)	158(1)	3851(1)	3278(1)	24(1)
C(9)	-352(1)	1883(1)	2330(1)	23(1)
C(10)	-510(1)	165(1)	1635(1)	28(1)
C(11)	-165(1)	-466(1)	958(1)	36(1)
C(12)	-649(1)	2885(1)	1468(1)	26(1)
C(13)	-1544(1)	3021(1)	1716(1)	32(1)
C(14)	-1002(1)	3740(1)	2835(1)	36(1)
C(15)	-1010(1)	1946(1)	497(1)	33(1)
C(16)	930(1)	4889(1)	3459(1)	32(1)
O(5)	3504(1)	1332(1)	3034(1)	34(1)
O(6)	5796(1)	3597(1)	2534(1)	31(1)
O(7)	4496(1)	3547(1)	3009(1)	24(1)
O(8)	6334(1)	4022(1)	5200(1)	47(1)

---

C(17)	4894(1)	2119(1)	2691(1)	20(1)
C(18)	3717(1)	1571(1)	2460(1)	23(1)
C(19)	2807(1)	1283(1)	1493(1)	29(1)
C(20)	3023(1)	1893(1)	979(1)	30(1)
C(21)	3537(1)	1748(1)	428(1)	35(1)
C(22)	3971(1)	957(1)	238(1)	37(1)
C(23)	5122(1)	1387(1)	1029(1)	32(1)
C(24)	5291(1)	1426(1)	2032(1)	24(1)
C(25)	5120(1)	3152(1)	2701(1)	22(1)
C(26)	4598(1)	4535(1)	3047(1)	31(1)
C(27)	5509(1)	5428(1)	4001(1)	40(1)
C(28)	5653(1)	2379(1)	3759(1)	25(1)
C(29)	6746(1)	2611(1)	3780(1)	31(1)
C(30)	6514(1)	1938(1)	2710(1)	35(1)
C(31)	5605(1)	3194(1)	4587(1)	32(1)
C(32)	4794(1)	320(1)	1868(1)	32(1)
O(9)	9063(1)	-464(1)	5945(1)	32(1)
O(10)	6996(1)	743(1)	4312(1)	40(1)
O(11)	7972(1)	-128(1)	4015(1)	38(1)
O(12)	5865(1)	-2170(1)	3622(1)	60(1)
C(33)	7895(1)	294(1)	5519(1)	19(1)
C(34)	8981(1)	246(1)	5823(1)	21(1)
C(35)	9978(1)	1108(1)	6018(1)	32(1)
C(36)	9835(1)	1784(1)	5569(1)	37(1)
C(37)	9594(1)	2559(1)	5938(1)	39(1)
C(38)	9398(1)	2842(1)	6830(1)	37(1)
C(39)	8224(1)	2256(1)	6554(1)	35(1)
C(40)	7818(1)	1133(1)	6382(1)	27(1)
C(41)	7578(1)	373(1)	4572(1)	26(1)
C(42A)	7958(3)	-85(2)	3147(2)	29(1)
C(43A)	7006(3)	-1041(3)	2298(2)	50(1)
C(42B)	7369(4)	-283(3)	2943(3)	32(1)
C(43B)	7474(4)	-1175(3)	2270(3)	39(1)
C(44)	6997(1)	-735(1)	5264(1)	28(1)
C(45)	6081(1)	-453(2)	5303(1)	43(1)
C(46)	6602(1)	695(2)	6067(1)	45(1)
C(47)	6732(1)	-1664(1)	4325(1)	37(1)
C(48)	8394(1)	1134(1)	7352(1)	32(1)

O(13)	5752(1)	5339(1)	9129(1)	30(1)
O(14)	8366(1)	4796(1)	11037(1)	29(1)
O(15)	7120(1)	5343(1)	11194(1)	24(1)
O(16)	8771(1)	7594(1)	11450(1)	54(1)
C(49)	7211(1)	4937(1)	9690(1)	19(1)
C(50)	6024(1)	4726(1)	9308(1)	21(1)
C(51)	5184(1)	3735(1)	9112(1)	28(1)
C(52)	5533(1)	3197(1)	9668(1)	30(1)
C(53)	5995(1)	2583(1)	9414(1)	34(1)
C(54)	6272(1)	2365(1)	8565(1)	37(1)
C(55)	7375(1)	3174(1)	8869(1)	32(1)
C(56)	7483(1)	4219(1)	8919(1)	25(1)
C(57)	7630(1)	4974(1)	10695(1)	21(1)
C(58)	7471(1)	5491(1)	12201(1)	31(1)
C(59)	7090(2)	6213(2)	12720(1)	43(1)
C(60)	7903(1)	6036(1)	9889(1)	27(1)
C(61)	8964(1)	6021(1)	9966(1)	36(1)
C(62)	8679(1)	4899(1)	9270(1)	39(1)
C(63)	7955(1)	6916(1)	10737(1)	34(1)
C(64)	6816(1)	4041(1)	7881(1)	30(1)

Bindungslängen [Å] für Bicyclus **252**.

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
O(1)-C(2)	1.2064(15)	O(11)-C(42B)	1.581(3)
O(2)-C(9)	1.2008(15)	O(12)-C(47)	1.1998(18)
O(3)-C(9)	1.3443(15)	C(33)-C(41)	1.5205(16)
O(3)-C(10)	1.4622(14)	C(33)-C(34)	1.5418(16)
O(4)-C(15)	1.1993(18)	C(33)-C(44)	1.5619(17)
C(1)-C(9)	1.5240(16)	C(33)-C(40)	1.5831(17)
C(1)-C(2)	1.5440(16)	C(34)-C(35)	1.5234(17)
C(1)-C(12)	1.5681(17)	C(35)-C(36)	1.492(2)
C(1)-C(8)	1.5849(17)	C(35)-H(45)	0.976(17)
C(2)-C(3)	1.5196(18)	C(35)-H(46)	0.980(19)
C(3)-C(4)	1.4950(18)	C(36)-C(37)	1.321(2)
C(3)-H(1)	0.951(15)	C(36)-H(47)	0.932(19)
C(3)-H(2)	0.977(16)	C(37)-C(38)	1.491(2)

C(4)-C(5)	1.3247(19)	C(37)-H(48)	1.01(2)
C(4)-H(3)	0.973(15)	C(38)-C(39)	1.528(2)
C(5)-C(6)	1.5010(19)	C(38)-H(49)	0.986(16)
C(5)-H(4)	0.979(16)	C(38)-H(50)	0.993(17)
C(6)-C(7)	1.5307(19)	C(39)-C(40)	1.548(2)
C(6)-H(5)	1.003(16)	C(39)-H(51)	1.029(17)
C(6)-H(6)	0.957(17)	C(39)-H(52)	0.992(18)
C(7)-C(8)	1.5417(18)	C(40)-C(48)	1.5365(18)
C(7)-H(7)	1.013(16)	C(40)-C(46)	1.5493(19)
C(7)-H(8)	0.975(17)	C(42A)-C(43A)	1.493(4)
C(8)-C(16)	1.5376(19)	C(42A)-H(42A)	0.9900
C(8)-C(14)	1.5552(18)	C(42A)-H(42B)	0.9900
C(10)-C(11)	1.495(2)	C(43A)-H(43A)	0.9800
C(10)-H(9)	0.997(16)	C(43A)-H(43B)	0.9800
C(10)-H(10)	0.964(16)	C(43A)-H(43C)	0.9800
C(11)-H(11)	0.965(17)	C(42B)-C(43B)	1.494(5)
C(11)-H(12)	0.948(18)	C(42B)-H(42C)	0.9900
C(11)-H(13)	1.02(2)	C(42B)-H(42D)	0.9900
C(12)-C(15)	1.5065(19)	C(43B)-H(43D)	0.9800
C(12)-C(13)	1.5235(19)	C(43B)-H(43E)	0.9800
C(12)-H(14)	0.997(15)	C(43B)-H(43F)	0.9800
C(13)-C(14)	1.526(2)	C(43B)-H(43F)	0.9800
C(13)-H(15)	0.968(17)	C(44)-C(47)	1.507(2)
C(13)-H(16)	0.949(17)	C(44)-C(45)	1.528(2)
C(14)-H(17)	0.955(18)	C(44)-H(53)	0.964(16)
C(14)-H(18)	0.991(19)	C(45)-C(46)	1.527(3)
C(15)-H(19)	0.991(17)	C(45)-H(54)	0.953(19)
C(16)-H(20)	0.986(17)	C(45)-H(55)	0.960(19)
C(16)-H(21)	0.965(18)	C(46)-H(56)	1.01(2)
C(16)-H(22)	1.001(17)	C(46)-H(57)	1.00(2)
O(5)-C(18)	1.2060(15)	C(47)-H(58)	0.985(18)
O(6)-C(25)	1.1996(14)	C(48)-H(59)	0.984(19)
O(7)-C(25)	1.3456(14)	C(48)-H(60)	0.983(18)
O(7)-C(26)	1.4613(15)	C(48)-H(61)	0.995(18)
O(8)-C(31)	1.1970(17)	O(13)-C(50)	1.2110(15)
C(17)-C(25)	1.5233(16)	O(14)-C(57)	1.2008(15)
C(17)-C(18)	1.5433(16)	O(15)-C(57)	1.3415(15)
C(17)-C(28)	1.5687(17)	O(15)-C(58)	1.4610(14)

---

C(17)-C(24)	1.5837(16)	O(16)-C(63)	1.2021(17)
C(18)-C(19)	1.5207(18)	C(49)-C(57)	1.5266(16)
C(19)-C(20)	1.493(2)	C(49)-C(50)	1.5421(15)
C(19)-H(23)	0.979(17)	C(49)-C(60)	1.5623(16)
C(19)-H(24)	0.982(16)	C(49)-C(56)	1.5771(16)
C(20)-C(21)	1.329(2)	C(50)-C(51)	1.5175(17)
C(20)-H(25)	0.935(17)	C(51)-C(52)	1.4976(19)
C(21)-C(22)	1.499(2)	C(51)-H(61)	0.990(16)
C(21)-H(26)	0.977(17)	C(51)-H(62)	0.967(16)
C(22)-C(23)	1.535(2)	C(52)-C(53)	1.326(2)
C(22)-H(27)	0.948(17)	C(52)-H(63)	0.952(16)
C(22)-H(28)	1.014(17)	C(53)-C(54)	1.499(2)
C(23)-C(24)	1.5421(18)	C(53)-H(64)	0.978(18)
C(23)-H(29)	0.973(17)	C(54)-C(55)	1.532(2)
C(23)-H(30)	1.016(16)	C(54)-H(65)	0.939(17)
C(24)-C(32)	1.5370(18)	C(54)-H(66)	0.972(18)
C(24)-C(30)	1.5543(18)	C(55)-C(56)	1.5388(19)
C(26)-C(27)	1.499(2)	C(55)-H(67)	0.987(17)
C(26)-H(31)	0.975(17)	C(55)-H(68)	0.989(16)
C(26)-H(32)	0.976(17)	C(56)-C(64)	1.5386(18)
C(27)-H(33)	0.967(19)	C(56)-C(62)	1.5557(18)
C(27)-H(34)	1.00(2)	C(58)-C(59)	1.483(2)
C(27)-H(35)	1.049(18)	C(58)-H(70)	0.994(19)
C(28)-C(31)	1.5061(19)	C(58)-H(71)	1.001(18)
C(28)-C(29)	1.5221(18)	C(59)-H(72)	1.03(2)
C(28)-H(36)	1.000(16)	C(59)-H(73)	0.96(2)
C(29)-C(30)	1.530(2)	C(59)-H(74)	0.967(19)
C(29)-H(37)	0.982(16)	C(60)-C(63)	1.505(2)
C(29)-H(38)	0.970(17)	C(60)-C(61)	1.522(2)
C(30)-H(39)	0.959(19)	C(60)-H(75)	0.960(16)
C(30)-H(40)	1.00(2)	C(61)-C(62)	1.529(2)
C(31)-H(41)	1.036(17)	C(61)-H(76)	0.939(18)
C(32)-H(42)	0.986(18)	C(61)-H(77)	0.954(17)
C(32)-H(43)	0.977(17)	C(62)-H(78)	0.953(19)
C(32)-H(44)	0.992(17)	C(62)-H(79)	1.003(19)
O(9)-C(34)	1.2076(15)	C(63)-H(80)	1.042(17)
O(10)-C(41)	1.1999(16)	C(64)-H(81)	0.989(17)
O(11)-C(41)	1.3421(16)	C(64)-H(82)	0.945(17)

O(11)-C(42A) 1.426(2) C(64)-H(83) 0.985(18)

Bindungswinkel [°] für Bicyclus **252**.

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(9)-O(3)-C(10)	115.81(9)	C(44)-C(33)-C(40)	102.09(9)
C(9)-C(1)-C(2)	110.33(9)	O(9)-C(34)-C(35)	118.68(11)
C(9)-C(1)-C(12)	105.42(9)	O(9)-C(34)-C(33)	120.08(11)
C(2)-C(1)-C(12)	110.67(10)	C(35)-C(34)-C(33)	121.19(10)
C(9)-C(1)-C(8)	113.68(10)	C(36)-C(35)-C(34)	118.16(12)
C(2)-C(1)-C(8)	114.41(10)	C(36)-C(35)-H(45)	112.9(10)
C(12)-C(1)-C(8)	101.59(9)	C(34)-C(35)-H(45)	103.9(10)
O(1)-C(2)-C(3)	119.21(11)	C(36)-C(35)-H(46)	108.4(10)
O(1)-C(2)-C(1)	120.15(11)	C(34)-C(35)-H(46)	104.4(10)
C(3)-C(2)-C(1)	120.57(10)	H(45)-C(35)-H(46)	108.4(14)
C(4)-C(3)-C(2)	117.40(10)	C(37)-C(36)-C(35)	123.73(14)
C(4)-C(3)-H(1)	111.0(9)	C(37)-C(36)-H(47)	120.2(12)
C(2)-C(3)-H(1)	105.8(9)	C(35)-C(36)-H(47)	116.0(12)
C(4)-C(3)-H(2)	109.2(9)	C(36)-C(37)-C(38)	124.40(15)
C(2)-C(3)-H(2)	105.0(9)	C(36)-C(37)-H(48)	120.0(11)
H(1)-C(3)-H(2)	108.0(13)	C(38)-C(37)-H(48)	115.2(11)
C(5)-C(4)-C(3)	123.74(12)	C(37)-C(38)-C(39)	111.70(13)
C(5)-C(4)-H(3)	120.4(9)	C(37)-C(38)-H(49)	112.0(9)
C(3)-C(4)-H(3)	115.8(9)	C(39)-C(38)-H(49)	107.5(9)
C(4)-C(5)-C(6)	124.81(13)	C(37)-C(38)-H(50)	109.4(9)
C(4)-C(5)-H(4)	119.2(9)	C(39)-C(38)-H(50)	108.1(9)
C(6)-C(5)-H(4)	115.8(9)	H(49)-C(38)-H(50)	108.0(13)
C(5)-C(6)-C(7)	112.18(12)	C(38)-C(39)-C(40)	118.63(11)
C(5)-C(6)-H(5)	110.6(9)	C(38)-C(39)-H(51)	110.2(9)
C(7)-C(6)-H(5)	110.1(9)	C(40)-C(39)-H(51)	108.2(9)
C(5)-C(6)-H(6)	109.0(10)	C(38)-C(39)-H(52)	108.7(10)
C(7)-C(6)-H(6)	107.8(10)	C(40)-C(39)-H(52)	105.4(10)
H(5)-C(6)-H(6)	106.9(13)	H(51)-C(39)-H(52)	104.8(13)
C(6)-C(7)-C(8)	118.63(11)	C(48)-C(40)-C(39)	109.49(12)
C(6)-C(7)-H(7)	108.6(9)	C(48)-C(40)-C(46)	108.99(12)
C(8)-C(7)-H(7)	109.3(9)	C(39)-C(40)-C(46)	108.72(12)
C(6)-C(7)-H(8)	107.1(10)	C(48)-C(40)-C(33)	108.42(10)

---

C(8)-C(7)-H(8)	104.2(10)	C(39)-C(40)-C(33)	117.93(10)
H(7)-C(7)-H(8)	108.5(13)	C(46)-C(40)-C(33)	102.88(11)
C(16)-C(8)-C(7)	109.68(11)	O(10)-C(41)-O(11)	124.48(12)
C(16)-C(8)-C(14)	108.63(11)	O(10)-C(41)-C(33)	126.40(12)
C(7)-C(8)-C(14)	107.90(11)	O(11)-C(41)-C(33)	108.85(10)
C(16)-C(8)-C(1)	108.59(10)	O(11)-C(42A)-C(43A)	105.3(2)
C(7)-C(8)-C(1)	118.18(10)	O(11)-C(42A)-H(42A)	110.7
C(14)-C(8)-C(1)	103.38(10)	C(43A)-C(42A)-H(42A)	110.7
O(2)-C(9)-O(3)	123.73(11)	O(11)-C(42A)-H(42B)	110.7
O(2)-C(9)-C(1)	125.96(11)	C(43A)-C(42A)-H(42B)	110.7
O(3)-C(9)-C(1)	110.02(10)	H(42A)-C(42A)-H(42B)	108.8
O(3)-C(10)-C(11)	107.62(10)	C(42A)-C(43A)-H(43A)	109.5
O(3)-C(10)-H(9)	107.8(9)	C(42A)-C(43A)-H(43B)	109.5
C(11)-C(10)-H(9)	109.7(9)	H(43A)-C(43A)-H(43B)	109.5
O(3)-C(10)-H(10)	107.9(9)	C(42A)-C(43A)-H(43C)	109.5
C(11)-C(10)-H(10)	113.0(9)	H(43A)-C(43A)-H(43C)	109.5
H(9)-C(10)-H(10)	110.6(12)	H(43B)-C(43A)-H(43C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11)	110.8(10)	C(43B)-C(42B)-O(11)	104.6(3)
C(10)-C(11)-H(12)	110.0(10)	C(43B)-C(42B)-H(42C)	110.8
H(11)-C(11)-H(12)	107.2(14)	O(11)-C(42B)-H(42C)	110.8
C(10)-C(11)-H(13)	110.3(11)	C(43B)-C(42B)-H(42D)	110.8
H(11)-C(11)-H(13)	108.3(15)	O(11)-C(42B)-H(42D)	110.8
H(12)-C(11)-H(13)	110.2(15)	H(42C)-C(42B)-H(42D)	108.9
C(15)-C(12)-C(13)	115.05(11)	C(42B)-C(43B)-H(43D)	109.5
C(15)-C(12)-C(1)	115.15(11)	C(42B)-C(43B)-H(43E)	109.5
C(13)-C(12)-C(1)	104.46(10)	H(43D)-C(43B)-H(43E)	109.5
C(15)-C(12)-H(14)	103.8(8)	C(42B)-C(43B)-H(43F)	109.5
C(13)-C(12)-H(14)	111.8(8)	H(43D)-C(43B)-H(43F)	109.5
C(1)-C(12)-H(14)	106.5(8)	H(43E)-C(43B)-H(43F)	109.5
C(12)-C(13)-C(14)	105.19(11)	C(47)-C(44)-C(45)	116.37(12)
C(12)-C(13)-H(15)	107.7(10)	C(47)-C(44)-C(33)	114.42(11)
C(14)-C(13)-H(15)	111.5(10)	C(45)-C(44)-C(33)	103.82(11)
C(12)-C(13)-H(16)	110.5(10)	C(47)-C(44)-H(53)	105.9(9)
C(14)-C(13)-H(16)	112.4(10)	C(45)-C(44)-H(53)	110.2(9)
H(15)-C(13)-H(16)	109.4(14)	C(33)-C(44)-H(53)	105.7(9)
C(13)-C(14)-C(8)	108.80(11)	C(46)-C(45)-C(44)	106.04(12)
C(13)-C(14)-H(17)	111.1(11)	C(46)-C(45)-H(54)	112.3(11)
C(8)-C(14)-H(17)	109.1(10)	C(44)-C(45)-H(54)	108.1(11)

C(13)-C(14)-H(18)	112.1(11)	C(46)-C(45)-H(55)	117.3(11)
C(8)-C(14)-H(18)	109.3(11)	C(44)-C(45)-H(55)	108.6(11)
H(17)-C(14)-H(18)	106.4(15)	H(54)-C(45)-H(55)	104.2(15)
O(4)-C(15)-C(12)	123.70(15)	C(45)-C(46)-C(40)	108.40(12)
O(4)-C(15)-H(19)	120.3(10)	C(45)-C(46)-H(56)	111.8(11)
C(12)-C(15)-H(19)	116.0(10)	C(40)-C(46)-H(56)	108.7(11)
C(8)-C(16)-H(20)	111.9(9)	C(45)-C(46)-H(57)	110.7(12)
C(8)-C(16)-H(21)	106.5(10)	C(40)-C(46)-H(57)	109.3(12)
H(20)-C(16)-H(21)	109.7(14)	H(56)-C(46)-H(57)	107.9(16)
C(8)-C(16)-H(22)	112.1(9)	O(12)-C(47)-C(44)	124.18(16)
H(20)-C(16)-H(22)	110.0(13)	O(12)-C(47)-H(58)	118.6(10)
H(21)-C(16)-H(22)	106.4(14)	C(44)-C(47)-H(58)	117.2(10)
C(25)-O(7)-C(26)	116.66(9)	C(40)-C(48)-H(59)	109.2(11)
C(25)-C(17)-C(18)	110.17(9)	C(40)-C(48)-H(60)	108.9(10)
C(25)-C(17)-C(28)	106.15(9)	H(59)-C(48)-H(60)	104.9(14)
C(18)-C(17)-C(28)	110.03(9)	C(40)-C(48)-H(61)	113.3(10)
C(25)-C(17)-C(24)	113.27(9)	H(59)-C(48)-H(61)	109.7(15)
C(18)-C(17)-C(24)	114.97(9)	H(60)-C(48)-H(61)	110.6(14)
C(28)-C(17)-C(24)	101.53(9)	C(57)-O(15)-C(58)	116.53(10)
O(5)-C(18)-C(19)	118.73(11)	C(57)-C(49)-C(50)	110.48(9)
O(5)-C(18)-C(17)	120.03(11)	C(57)-C(49)-C(60)	105.11(9)
C(19)-C(18)-C(17)	121.19(10)	C(50)-C(49)-C(60)	109.96(10)
C(20)-C(19)-C(18)	117.81(11)	C(57)-C(49)-C(56)	113.58(9)
C(20)-C(19)-H(23)	110.2(9)	C(50)-C(49)-C(56)	114.95(9)
C(18)-C(19)-H(23)	102.8(10)	C(60)-C(49)-C(56)	101.91(9)
C(20)-C(19)-H(24)	110.9(9)	O(13)-C(50)-C(51)	119.37(11)
C(18)-C(19)-H(24)	104.8(9)	O(13)-C(50)-C(49)	119.75(11)
H(23)-C(19)-H(24)	109.9(13)	C(51)-C(50)-C(49)	120.84(10)
C(21)-C(20)-C(19)	123.86(14)	C(52)-C(51)-C(50)	118.02(10)
C(21)-C(20)-H(25)	121.6(10)	C(52)-C(51)-H(61)	110.0(9)
C(19)-C(20)-H(25)	114.5(10)	C(50)-C(51)-H(61)	103.9(9)
C(20)-C(21)-C(22)	124.87(14)	C(52)-C(51)-H(62)	111.9(10)
C(20)-C(21)-H(26)	119.0(10)	C(50)-C(51)-H(62)	105.1(10)
C(22)-C(21)-H(26)	116.1(10)	H(61)-C(51)-H(62)	107.0(13)
C(21)-C(22)-C(23)	111.92(12)	C(53)-C(52)-C(51)	123.73(13)
C(21)-C(22)-H(27)	109.3(10)	C(53)-C(52)-H(63)	120.2(10)
C(23)-C(22)-H(27)	108.6(10)	C(51)-C(52)-H(63)	116.1(10)
C(21)-C(22)-H(28)	110.7(10)	C(52)-C(53)-C(54)	125.04(14)

---

C(23)-C(22)-H(28)	110.7(10)	C(52)-C(53)-H(64)	119.7(10)
H(27)-C(22)-H(28)	105.3(14)	C(54)-C(53)-H(64)	115.0(10)
C(22)-C(23)-C(24)	118.13(12)	C(53)-C(54)-C(55)	111.88(12)
C(22)-C(23)-H(29)	109.3(10)	C(53)-C(54)-H(65)	111.3(10)
C(24)-C(23)-H(29)	103.2(10)	C(55)-C(54)-H(65)	109.9(10)
C(22)-C(23)-H(30)	108.3(9)	C(53)-C(54)-H(66)	109.7(10)
C(24)-C(23)-H(30)	108.9(9)	C(55)-C(54)-H(66)	107.8(10)
H(29)-C(23)-H(30)	108.7(13)	H(65)-C(54)-H(66)	106.1(14)
C(32)-C(24)-C(23)	109.56(11)	C(54)-C(55)-C(56)	118.87(12)
C(32)-C(24)-C(30)	109.33(11)	C(54)-C(55)-H(67)	109.4(9)
C(23)-C(24)-C(30)	107.91(11)	C(56)-C(55)-H(67)	103.4(9)
C(32)-C(24)-C(17)	108.85(10)	C(54)-C(55)-H(68)	108.3(9)
C(23)-C(24)-C(17)	118.18(10)	C(56)-C(55)-H(68)	110.4(9)
C(30)-C(24)-C(17)	102.58(10)	H(67)-C(55)-H(68)	105.7(13)
O(6)-C(25)-O(7)	123.95(11)	C(64)-C(56)-C(55)	109.75(11)
O(6)-C(25)-C(17)	126.39(11)	C(64)-C(56)-C(62)	108.83(11)
O(7)-C(25)-C(17)	109.46(9)	C(55)-C(56)-C(62)	108.23(11)
O(7)-C(26)-C(27)	111.17(12)	C(64)-C(56)-C(49)	108.99(10)
O(7)-C(26)-H(31)	107.7(10)	C(55)-C(56)-C(49)	117.83(10)
C(27)-C(26)-H(31)	112.1(10)	C(62)-C(56)-C(49)	102.74(10)
O(7)-C(26)-H(32)	102.7(10)	O(14)-C(57)-O(15)	124.26(11)
C(27)-C(26)-H(32)	110.9(10)	O(14)-C(57)-C(49)	126.16(11)
H(31)-C(26)-H(32)	111.8(13)	O(15)-C(57)-C(49)	109.24(10)
C(26)-C(27)-H(33)	107.5(11)	O(15)-C(58)-C(59)	107.19(11)
C(26)-C(27)-H(34)	109.6(12)	O(15)-C(58)-H(70)	108.2(10)
H(33)-C(27)-H(34)	110.8(15)	C(59)-C(58)-H(70)	110.8(11)
C(26)-C(27)-H(35)	107.5(10)	O(15)-C(58)-H(71)	106.9(10)
H(33)-C(27)-H(35)	110.7(14)	C(59)-C(58)-H(71)	114.1(10)
H(34)-C(27)-H(35)	110.7(15)	H(70)-C(58)-H(71)	109.4(14)
C(31)-C(28)-C(29)	116.01(11)	C(58)-C(59)-H(72)	108.9(13)
C(31)-C(28)-C(17)	114.41(11)	C(58)-C(59)-H(73)	109.5(12)
C(29)-C(28)-C(17)	104.61(10)	H(72)-C(59)-H(73)	110.6(17)
C(31)-C(28)-H(36)	103.4(9)	C(58)-C(59)-H(74)	108.7(11)
C(29)-C(28)-H(36)	110.4(9)	H(72)-C(59)-H(74)	109.7(16)
C(17)-C(28)-H(36)	107.9(9)	H(73)-C(59)-H(74)	109.4(16)
C(28)-C(29)-C(30)	105.05(11)	C(63)-C(60)-C(61)	116.52(12)
C(28)-C(29)-H(37)	107.7(9)	C(63)-C(60)-C(49)	114.33(10)
C(30)-C(29)-H(37)	111.7(9)	C(61)-C(60)-C(49)	104.27(11)

C(28)-C(29)-H(38)	110.3(9)	C(63)-C(60)-H(75)	105.0(9)
C(30)-C(29)-H(38)	113.4(9)	C(61)-C(60)-H(75)	110.2(9)
H(37)-C(29)-H(38)	108.5(13)	C(49)-C(60)-H(75)	106.2(9)
C(29)-C(30)-C(24)	109.07(11)	C(60)-C(61)-C(62)	105.11(11)
C(29)-C(30)-H(39)	111.5(11)	C(60)-C(61)-H(76)	111.0(11)
C(24)-C(30)-H(39)	108.0(11)	C(62)-C(61)-H(76)	112.2(11)
C(29)-C(30)-H(40)	109.1(11)	C(60)-C(61)-H(77)	108.3(10)
C(24)-C(30)-H(40)	108.5(11)	C(62)-C(61)-H(77)	112.8(10)
H(39)-C(30)-H(40)	110.6(15)	H(76)-C(61)-H(77)	107.4(14)
O(8)-C(31)-C(28)	124.84(14)	C(61)-C(62)-C(56)	108.78(11)
O(8)-C(31)-H(41)	120.7(9)	C(61)-C(62)-H(78)	110.7(11)
C(28)-C(31)-H(41)	114.4(9)	C(56)-C(62)-H(78)	109.1(11)
C(24)-C(32)-H(42)	112.8(10)	C(61)-C(62)-H(79)	111.7(11)
C(24)-C(32)-H(43)	107.7(10)	C(56)-C(62)-H(79)	108.9(11)
H(42)-C(32)-H(43)	106.2(14)	H(78)-C(62)-H(79)	107.6(15)
C(24)-C(32)-H(44)	111.1(10)	O(16)-C(63)-C(60)	124.08(16)
H(42)-C(32)-H(44)	108.5(14)	O(16)-C(63)-H(80)	119.3(9)
H(43)-C(32)-H(44)	110.4(14)	C(60)-C(63)-H(80)	116.5(9)
C(41)-O(11)-C(42A)	123.69(15)	C(56)-C(64)-H(81)	112.4(9)
C(41)-O(11)-C(42B)	106.26(17)	C(56)-C(64)-H(82)	110.5(10)
C(41)-C(33)-C(34)	110.21(9)	H(81)-C(64)-H(82)	110.7(14)
C(41)-C(33)-C(44)	105.56(9)	C(56)-C(64)-H(83)	108.5(10)
C(34)-C(33)-C(44)	110.19(10)	H(81)-C(64)-H(83)	108.0(14)
C(41)-C(33)-C(40)	113.77(10)	H(82)-C(64)-H(83)	106.6(14)
C(34)-C(33)-C(40)	114.32(9)		

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Bicyclus **252**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}$

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	37(1)	43(1)	39(1)	28(1)	26(1)	18(1)
O(2)	32(1)	35(1)	46(1)	27(1)	26(1)	15(1)
O(3)	28(1)	18(1)	30(1)	14(1)	16(1)	8(1)
O(4)	45(1)	38(1)	42(1)	5(1)	3(1)	6(1)
C(1)	22(1)	20(1)	24(1)	13(1)	12(1)	10(1)
C(2)	26(1)	16(1)	28(1)	11(1)	16(1)	9(1)
C(3)	22(1)	24(1)	32(1)	13(1)	14(1)	10(1)

---

C(4)	23(1)	23(1)	30(1)	14(1)	9(1)	12(1)
C(5)	29(1)	32(1)	27(1)	19(1)	10(1)	14(1)
C(6)	40(1)	35(1)	22(1)	13(1)	12(1)	22(1)
C(7)	39(1)	39(1)	27(1)	16(1)	20(1)	25(1)
C(8)	26(1)	25(1)	26(1)	13(1)	13(1)	16(1)
C(9)	22(1)	24(1)	26(1)	15(1)	11(1)	9(1)
C(10)	34(1)	18(1)	33(1)	16(1)	16(1)	7(1)
C(11)	43(1)	22(1)	47(1)	19(1)	25(1)	13(1)
C(12)	26(1)	25(1)	26(1)	16(1)	9(1)	9(1)
C(13)	27(1)	34(1)	36(1)	22(1)	10(1)	16(1)
C(14)	29(1)	43(1)	40(1)	18(1)	15(1)	23(1)
C(15)	40(1)	27(1)	29(1)	16(1)	11(1)	11(1)
C(16)	39(1)	22(1)	33(1)	12(1)	13(1)	16(1)
O(5)	33(1)	36(1)	40(1)	23(1)	23(1)	9(1)
O(6)	30(1)	29(1)	44(1)	24(1)	23(1)	11(1)
O(7)	25(1)	19(1)	32(1)	14(1)	15(1)	11(1)
O(8)	41(1)	32(1)	36(1)	3(1)	6(1)	7(1)
C(17)	20(1)	18(1)	22(1)	11(1)	11(1)	7(1)
C(18)	25(1)	16(1)	28(1)	9(1)	15(1)	7(1)
C(19)	22(1)	26(1)	29(1)	7(1)	10(1)	6(1)
C(20)	24(1)	32(1)	25(1)	11(1)	4(1)	12(1)
C(21)	34(1)	45(1)	24(1)	18(1)	9(1)	18(1)
C(22)	44(1)	46(1)	22(1)	13(1)	17(1)	23(1)
C(23)	37(1)	40(1)	31(1)	18(1)	23(1)	23(1)
C(24)	26(1)	25(1)	28(1)	14(1)	16(1)	14(1)
C(25)	20(1)	21(1)	23(1)	12(1)	10(1)	7(1)
C(26)	32(1)	25(1)	44(1)	22(1)	19(1)	16(1)
C(27)	53(1)	22(1)	46(1)	15(1)	26(1)	13(1)
C(28)	26(1)	22(1)	24(1)	13(1)	9(1)	7(1)
C(29)	24(1)	33(1)	33(1)	19(1)	7(1)	11(1)
C(30)	26(1)	41(1)	42(1)	21(1)	17(1)	19(1)
C(31)	37(1)	27(1)	25(1)	12(1)	11(1)	9(1)
C(32)	40(1)	24(1)	35(1)	13(1)	19(1)	17(1)
O(9)	32(1)	31(1)	43(1)	22(1)	16(1)	21(1)
O(10)	44(1)	47(1)	36(1)	30(1)	13(1)	24(1)
O(11)	72(1)	28(1)	28(1)	17(1)	34(1)	24(1)
O(12)	42(1)	50(1)	40(1)	13(1)	-4(1)	-8(1)
C(33)	19(1)	23(1)	20(1)	13(1)	10(1)	10(1)

---

C(34)	22(1)	21(1)	21(1)	8(1)	10(1)	11(1)
C(35)	23(1)	26(1)	40(1)	9(1)	15(1)	9(1)
C(36)	38(1)	26(1)	43(1)	13(1)	26(1)	4(1)
C(37)	51(1)	24(1)	41(1)	17(1)	23(1)	10(1)
C(38)	56(1)	20(1)	34(1)	11(1)	19(1)	19(1)
C(39)	57(1)	38(1)	32(1)	20(1)	27(1)	36(1)
C(40)	33(1)	38(1)	28(1)	20(1)	21(1)	25(1)
C(41)	31(1)	24(1)	23(1)	14(1)	11(1)	9(1)
C(42A)	32(2)	42(1)	23(1)	21(1)	17(1)	17(1)
C(43A)	61(2)	52(2)	18(1)	14(1)	9(2)	15(2)
C(42B)	43(2)	40(2)	23(2)	23(1)	15(2)	21(2)
C(43B)	52(2)	44(2)	21(2)	15(1)	16(2)	23(2)
C(44)	20(1)	35(1)	27(1)	23(1)	7(1)	6(1)
C(45)	20(1)	71(1)	48(1)	42(1)	16(1)	16(1)
C(46)	34(1)	70(1)	54(1)	37(1)	31(1)	34(1)
C(47)	36(1)	28(1)	30(1)	18(1)	4(1)	0(1)
C(48)	46(1)	37(1)	24(1)	17(1)	21(1)	23(1)
O(13)	30(1)	37(1)	30(1)	19(1)	13(1)	21(1)
O(14)	26(1)	36(1)	28(1)	20(1)	8(1)	14(1)
O(15)	28(1)	27(1)	17(1)	13(1)	10(1)	12(1)
O(16)	54(1)	35(1)	33(1)	10(1)	1(1)	-6(1)
C(49)	17(1)	21(1)	18(1)	11(1)	7(1)	7(1)
C(50)	21(1)	26(1)	14(1)	8(1)	8(1)	11(1)
C(51)	18(1)	31(1)	27(1)	12(1)	9(1)	6(1)
C(52)	25(1)	28(1)	27(1)	12(1)	10(1)	1(1)
C(53)	37(1)	24(1)	30(1)	14(1)	10(1)	5(1)
C(54)	52(1)	24(1)	30(1)	10(1)	17(1)	17(1)
C(55)	42(1)	39(1)	31(1)	19(1)	22(1)	30(1)
C(56)	24(1)	34(1)	26(1)	17(1)	15(1)	17(1)
C(57)	20(1)	18(1)	21(1)	11(1)	7(1)	4(1)
C(58)	39(1)	35(1)	19(1)	17(1)	11(1)	16(1)
C(59)	56(1)	62(1)	22(1)	23(1)	20(1)	36(1)
C(60)	25(1)	26(1)	24(1)	17(1)	6(1)	4(1)
C(61)	21(1)	49(1)	37(1)	29(1)	10(1)	4(1)
C(62)	25(1)	60(1)	46(1)	32(1)	22(1)	21(1)
C(63)	43(1)	22(1)	26(1)	15(1)	7(1)	5(1)
C(64)	36(1)	39(1)	23(1)	17(1)	18(1)	22(1)

Wasserstoffkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für Bicyclus **252**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	2599(12)	3007(12)	2964(11)	30(4)
H(2)	2556(13)	3944(13)	3731(12)	35(4)
H(3)	1852(12)	1924(12)	3491(11)	30(4)
H(4)	1347(13)	2477(13)	4723(12)	37(4)
H(5)	2077(13)	4499(12)	4882(11)	33(4)
H(6)	1616(13)	4160(13)	5535(13)	41(4)
H(7)	-165(13)	3205(13)	4162(12)	35(4)
H(8)	340(13)	4452(13)	4681(12)	40(4)
H(9)	-1303(13)	-109(12)	1307(11)	32(4)
H(10)	-264(12)	193(12)	2272(12)	32(4)
H(11)	604(14)	-188(13)	1250(12)	39(4)
H(12)	-429(14)	-1154(14)	852(13)	45(5)
H(13)	-431(16)	-465(15)	301(15)	57(5)
H(14)	-250(12)	3474(12)	1399(11)	28(4)
H(15)	-2054(13)	2344(14)	1533(12)	40(4)
H(16)	-1890(13)	3299(13)	1354(12)	40(4)
H(17)	-1379(14)	3470(13)	3143(13)	44(5)
H(18)	-980(15)	4435(15)	3004(14)	52(5)
H(19)	-436(13)	1845(12)	327(12)	38(4)
H(20)	751(13)	4947(12)	2848(12)	37(4)
H(21)	869(13)	5425(14)	3949(13)	44(5)
H(22)	1693(14)	5005(12)	3752(12)	38(4)
H(23)	2624(13)	556(13)	1073(12)	39(4)
H(24)	2225(13)	1332(12)	1662(12)	38(4)
H(25)	2794(13)	2417(13)	1098(12)	36(4)
H(26)	3689(13)	2209(13)	152(12)	40(4)
H(27)	3965(13)	746(13)	-391(13)	41(4)
H(28)	3489(14)	306(14)	193(12)	41(4)
H(29)	5449(13)	948(13)	779(12)	39(4)
H(30)	5540(13)	2110(13)	1156(12)	35(4)
H(31)	4685(13)	4524(12)	2470(12)	38(4)
H(32)	3915(14)	4530(13)	3005(12)	41(4)
H(33)	5519(14)	6058(15)	3996(14)	51(5)

H(34)	5404(16)	5397(16)	4571(16)	63(6)
H(35)	6213(15)	5368(14)	4022(13)	49(5)
H(36)	5396(12)	1749(12)	3831(11)	31(4)
H(37)	7101(12)	3352(12)	3997(11)	32(4)
H(38)	7177(13)	2464(12)	4252(12)	37(4)
H(39)	6737(14)	1396(14)	2651(13)	48(5)
H(40)	6883(16)	2385(15)	2483(14)	55(5)
H(41)	4874(14)	2983(13)	4601(12)	41(4)
H(42)	4011(15)	-31(13)	1464(13)	44(5)
H(43)	5078(13)	-85(13)	1491(12)	40(4)
H(44)	4964(13)	318(13)	2509(13)	41(4)
H(42A)	8621	-74	3098	34
H(42B)	7893	542	3156	34
H(43A)	6950	-1059	1673	75
H(43B)	7084	-1653	2303	75
H(43C)	6360	-1040	2361	75
H(42C)	6609	-442	2766	38
H(42D)	7706	347	2905	38
H(43D)	7116	-1319	1584	58
H(43E)	8232	-1003	2462	58
H(43F)	7142	-1788	2324	58
H(45)	10392(13)	749(13)	5812(12)	42(4)
H(46)	10353(14)	1540(14)	6742(14)	48(5)
H(47)	9910(15)	1623(14)	4988(14)	52(5)
H(48)	9443(15)	2948(15)	5568(14)	60(6)
H(49)	9826(13)	2690(12)	7315(12)	35(4)
H(50)	9594(13)	3595(13)	7163(12)	39(4)
H(51)	7739(13)	2254(12)	5939(12)	38(4)
H(52)	8071(14)	2644(14)	7093(13)	47(5)
H(53)	7280(12)	-878(12)	5796(12)	32(4)
H(54)	5642(14)	-590(14)	4656(14)	48(5)
H(55)	5627(15)	-930(14)	5420(13)	51(5)
H(56)	6304(16)	1101(15)	5789(14)	58(5)
H(57)	6484(16)	792(16)	6666(16)	64(6)
H(58)	7309(14)	-1869(13)	4299(13)	44(5)
H(59)	8268(14)	1582(14)	7875(14)	49(5)
H(60)	8058(14)	437(14)	7264(13)	43(5)
H(61)	9175(15)	1366(14)	7576(13)	47(5)

H(61)	4883(12)	3274(12)	8390(12)	31(4)
H(62)	4633(13)	3917(12)	9225(12)	37(4)
H(63)	5414(12)	3326(12)	10238(12)	34(4)
H(64)	6238(14)	2283(13)	9828(13)	44(5)
H(65)	5752(13)	2326(12)	8022(12)	35(4)
H(66)	6284(13)	1692(14)	8330(12)	44(5)
H(67)	7633(13)	2893(12)	8384(12)	39(4)
H(68)	7884(13)	3286(12)	9506(12)	34(4)
H(70)	8264(15)	5793(14)	12531(13)	50(5)
H(71)	7170(14)	4788(14)	12140(13)	47(5)
H(72)	6267(19)	5877(18)	12362(17)	79(7)
H(73)	7381(16)	6858(16)	12721(15)	61(6)
H(74)	7332(15)	6339(14)	13397(14)	53(5)
H(75)	7548(12)	6083(12)	9311(12)	32(4)
H(76)	9311(14)	6485(14)	9789(13)	45(5)
H(77)	9415(13)	6246(13)	10642(13)	39(4)
H(78)	9110(15)	4649(14)	9601(14)	51(5)
H(79)	8793(14)	4827(14)	8672(14)	52(5)
H(80)	7234(14)	6953(13)	10662(12)	39(4)
H(81)	6041(14)	3653(13)	7639(12)	38(4)
H(82)	6970(13)	4678(13)	7878(12)	37(4)
H83)	7028(14)	3634(13)	7412(13)	45(5)