

Arbeiten zur enantioselektiven Totalsynthese von Hyperforin

Dissertation

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

vorgelegt von

M. Sc. Sebastian Frey

Saarbrücken, 2020

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2016 bis Dezember 2020, unter Anleitung von Prof. Dr. J. Jauch am Institut für Organische Chemie II - Universität des Saarlandes - angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	12. August 2021
Dekan:	Prof. Dr. Jörn Eric Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. Johann Jauch Prof. Dr. Andreas Speicher Prof. Dr. Bernd Plietker
Akade. Mitglied:	Dr. Bernd Morgenstern
Vorsitz:	Prof. Dr. Gregor Jung

*„Success is not final, failure is not fatal:
It is the courage to continue that counts.“*

- Winston Churchill -

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Johann Jauch für die interessante und vor allem äußerst anspruchsvolle Themenstellung, sowie für die stete Bereitschaft mich bei Problemen und Unklarheiten zu unterstützen, bedanken. Ich bin immer noch begeistert, wie viel man von Ihnen fachlich und persönlich lernen kann. Vielen Dank dafür!

Ein weiterer, nicht weniger herzlicher Dank gilt Prof. Dr. A. Speicher für die Bereitschaft mein Zweitgutachten zu übernehmen.

Für die vielen schönen Stunden im „vierten Stock“ und das Arbeitsklima, das man sich so nur wünschen kann, möchte ich mich außerordentlich beim kompletten Arbeitskreis mit aktuellen und ehemaligen Kollegen rund um Julian Lenhof, Tobias Jung, David Hartmann, Danjano Trenz, Marcus Hans und Mael Charpentier bedanken. Stefanie Luxemburger und Eva Feidt, euch beiden gilt ein besonderer Dank. Ihr habt mir das Thema rund um die PPAPs schmackhaft gemacht und mich sowohl schon während des Studiums, als auch in der Masterarbeit perfekt dafür vorbereitet. Vielen Dank an Julien König, der mich gerade in der letzten und „heißen“ Phase der Promotion tatkräftig unterstützt hat. Ich wünsche dir viel Erfolg bei der Übernahme dieses Themas.

Auch unseren „Nachbarn“, namentlich Sarah Bauspieß, Lisa Marx, Tobias Sauter und Laura Stief, möchte ich mich herzlich bedanken. Die Stimmung auf unserem Stockwerk hat mir die tägliche Arbeit um ein Vielfaches erleichtert und angenehmer gemacht. Die Mittagspausen konnten mit euch das ein oder andere Mal auch etwas länger ausfallen.

Anna-Lena Thömmes, Verena Dittlinger und Eric Metzmacher, auch bei euch möchte ich mich für die nette Zusammenarbeit während euren Vertiefungs- und Bachelorarbeiten bedanken.

Vielen Dank an Dr. Josef Zapp für die Aufnahmen von NMR-Spektren, Dr. Volker Huch für die Analyse der Kristallstrukturen und Dr. Tobias Dier, wie auch Dr. Klaus Hollemeyer für die Aufnahmen der Massenspektren.

Zu guter Letzt, dafür aber umso herzlicher, gilt mein größter Dank meiner kompletten Familie und besonders meiner Frau. Ohne euch wären diese Jahre, seit Beginn des Studiums, so nicht zu erfüllen gewesen. Danke für den steten Rückhalt und eure Unterstützung in allen Situationen. Ihr habt mir dies alles ermöglicht. Danke!

Zusammenfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der enantioselektiven Synthese von Hyperforin, einem Naturstoff aus der Familie der polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinen (PPAPs). Aufgrund der anspruchsvollen Strukturen und der vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften, wurde diese Substanzfamilie in den letzten Jahrzehnten zum herausfordernden Synthesziel vieler Arbeitsgruppen. Wie bereits in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe befasst sich diese Dissertation mit einer transannularen Acylierung als Schlüsselschritt zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts der PPAPs. Die Chemie der Achtring-Verbindungen wird genauer untersucht und wichtige Erkenntnisse hierzu getroffen, die in weiterführenden Arbeiten noch nützlich werden können. Im Zusammenhang mit der entwickelten enantioselektiven Formalsynthese von Hyperforin werden tiefblickende Eindrücke in den Reaktionsmechanismus der asymmetrischen allylischen Alkylierung erhalten, die auf die elektronischen Eigenschaften der verwendeten Liganden zurückzuführen sind.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit eine von der Baylis-Hillman-Reaktion abgeleitete Lithiumphenylselenid-induzierte Alkoxy-carbonylierung entwickelt. α,β -ungesättigte β -Ketoester können somit in einer einstufigen Synthese aus α,β -ungesättigten Ketonen aufgebaut werden.

Abstract

This PhD-thesis deals with the enantioselective synthesis of hyperforin, a natural product of the family of polycyclic polyprenylated acylphloroglucines (PPAPs). Due to its challenging structures and its manifold pharmacological properties, this substance family has become a challenging synthesis target for many research groups in the last decades. As in the previous work of our group, this dissertation deals with transannular acylation as a key step in building the bicyclic backbone of PPAPs. The chemistry of the eight-ring compounds will be investigated in more detail and important findings will be made in this respect, which may be useful in further work. In connection with the developed enantioselective formal synthesis of hyperforin, deep insights into the reaction mechanism of asymmetric allylic alkylation will be obtained, which are due to the electronic properties of the ligands used.

In addition, a lithium phenyl selenide-induced alkoxy-carbonylation derived from the Baylis-Hillman reaction was developed in this work. α,β -unsaturated β ketoesters can thus be built up in a one-step synthesis from α,β -unsaturated ketones.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Klassifizierung von PPAPs	1
1.1.1	Bicyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (BPAPs).....	1
1.1.2	Käfigförmige polyprenylierte Acylphloroglucine	6
1.1.3	Weitere PPAPs	6
1.2	Biosynthese der PPAPs.....	8
1.3	Pharmakologische Eigenschaften.....	9
1.4	Bisherige Synthesestrategien anderer Arbeitsgruppen.....	11
1.4.1	Aufbau der C1-C2-Bindung	12
1.4.2	Aufbau der C3-C4-Bindung	15
1.4.3	Aufbau der C4-C5-Bindung	17
1.4.4	Aufbau der C5-C6-Bindung	20
1.4.5	Aufbau der C1-C8-Bindung	20
1.4.6	Aufbau der C1-C2 + C3-C4-Bindung.....	26
1.4.7	Aufbau der C1-C2 + C4-C5-Bindung.....	26
1.4.8	Aufbau der C1-C8 und C5-C6-Bindung.....	29
1.4.9	Aufbau der C1-C9 und C3-C4-Bindung.....	29
1.5	Totalsynthetisierte PPAPs	30
1.6	Stand der Forschung im Arbeitskreis Jauch	36
1.6.1	Transannulare Acylierung	36
1.6.2	Stand der Forschung - Stefanie Schmitt ^[125]	39
1.6.3	Stand der Forschung - Eva Feidt ^[128]	41
2.	Zielsetzung.....	43
2.1	Retrosynthese	43
2.2	Syntheseplan.....	44
3.	Ergebnisse und Diskussion - COD-Strategie	47
3.1	Darstellung von 2,5-Cyclooctadienon (199) nach Feidt ^[128]	47
3.2	Entwicklung einer enantioselektiven α -Alkylierung von 199.....	48
3.2.1	Vorarbeiten von Eva Feidt ^[128]	48
3.2.2	Asymmetrische Alkylierung chiraler Hydrazone	48

3.2.3	Asymmetrische Alkylierung von Lithium-Enolaten in Verbindung mit chiralen Aminen	52
3.2.4	Palladium-vermittelte asymmetrische allylische Alkylierung	61
3.3	Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung	71
3.3.1	Klassische Baylis-Hillman-Reaktion und Überlegungen zur Abwandlung des eingesetzten Elektrophils	71
3.3.2	Umsetzung der geplanten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung	76
3.3.3	Anwendung der Lithiumphenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung an anderen α,β -ungesättigten Ketonen.....	83
3.4	Änderung der Synthesestrategie aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie zwischen 306 und 336	84
3.5	Synthese des Enoltriflats 349.....	85
4.	Zusammenfassung und Ausblick - COD-Strategie	89
5.	Neue Strategie: Cyclooctatetraen-Strategie	90
5.1	Retrosynthese	90
5.2	Synthesepplan	91
6.	Ergebnisse und Diskussion - COT-Strategie	94
6.1	Epoxidierung von Cyclooctatetraen (360)	94
6.2	Epoxidöffnung von Cyclooctatetraenmonoepoxid (359).....	94
6.2.1	Asymmetrische allylische Alkylierung von 359 mit Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen	99
6.2.2	Asymmetrische allylische Alkylierung von 359 mit Alk-2-enylmagnesiumhalogeniden	108
6.2.3	Mechanismus der Cu-katalysierten allylischen Alkylierung mit unsymmetrisch substituierten Alk-2-enyl-Grignard-Verbindungen.....	114
6.2.4	Synthese chiraler Isocyanid-Liganden zur AAA.....	120
6.2.5	Asymmetrische allylische Alkylierung von 359 mit Prenylmagnesiumbromid (376) und chiralen Isonitril-Liganden	125
6.2.6	Asymmetrische allylische Alkylierung von 359 mit Isoprenylmagnesiumbromid (414)	127
6.3	[1,5]-H-Shift zum 4-Alkylcycloocta-2,6-dien-1-on	130
6.3.1	Ausgehend von 4-Prenylcycloocta-2,5,7-trien-1-ol (361).....	130
6.3.2	Ausgehend von 4-Isoprenylcycloocta-2,5,7-trien-1-ol (416)	135

6.3.3	Anionische Variante des [1,5]-H-Shifts.....	137
6.4	Michael-Addition zur Einführung des 1. Substituenten an C8.....	139
6.4.1	Domino Michael-Addition/ α -Selenierung.....	139
6.4.2	Domino Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung.....	142
6.5	Regeneration der Doppelbindung.....	147
6.5.1	Oxidation des Selenids (429).....	147
6.5.2	Selen-basierte Oxidation der prenylierten β -Ketoester 433 und 362..	149
6.5.3	Schwefel-basierte Oxidation des prenylierten β -Ketoesters 362.....	153
6.5.4	Selen-basierte Oxidation der isoprenylierten β -Ketoester 434 und 439	154
6.6	Michael Addition zur Einführung des 2. Substituenten an C8 - Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums von β -Ketoester 205.....	156
6.6.1	1,4-Addition am einfach aktivierten cyclischen Enon 202 und Abfangen des intermediär gebildeten Enolates.....	157
6.6.2	Diastereomeren-Analytik der β -Ketoester.....	157
6.6.3	1,4-Addition an die β -methylierten, doppelt aktivierten Michael- Akzeptoren 212 und 448.....	162
6.6.4	1,4-Addition am β -homoprenylierten, doppelt aktivierten Michael- Akzeptor 449.....	167
6.7	α -Bromierung des β -Ketoesters 205.....	170
6.8	Epimerisierung des C1-Stereozentrums von β -Ketoester 205.....	172
6.9	Synthese der Methylenolether ausgehend von diastereomerenreinen β -Ketoester 205 und 457.....	174
6.10	Spaltung des TMS-Ethylester zur Carbonsäure.....	181
6.11	Transannulare Acylierung - Ausbildung des bicyclischen Systems.....	183
6.11.1	Brückenschlag ausgehend von Dia2-469.....	183
6.11.2	Brückenschlag ausgehend von Dia4-469.....	187
6.11.3	Brückenschlag ausgehend von Dia1-469.....	188
6.12	Oxidation zum 1,3-Ketoenolether 210.....	192
6.12.1	Dess-Martin Oxidation von β -Hydroxyenolether 216.....	192
6.12.2	MnO ₂ -Oxidation von β -Hydroxyenolether 216.....	193
6.12.3	Ley-Griffith Oxidation von β -Hydroxyenolether 216.....	194
6.12.4	TEMPO-Oxidation von β -Hydroxyenolether 216.....	194

6.13	Isomerisierung der Doppelbindung des Isoprenyl-Substituenten - Verknüpfung der Isoprenyl- mit der Prenyl-COT-Strategie.....	196
6.13.1	Säure- und Übergangsmetall-katalysierte positionelle DB- Isomerisierung ausgehend von Enon 425	197
6.13.2	Säure- und Übergangsmetall-katalysierte positionelle DB- Isomerisierung ausgehend von β -Ketoester 434	199
7.	Zusammenfassung und Ausblick - COT-Strategie.....	201
8.	Experimenteller Teil.....	209
8.1	Allgemeines.....	209
8.2	Synthesen - COD-Strategie.....	212
8.2.1	Cyclooct-5-enepoxid (197).....	212
8.2.2	Cycloocta-2,5-dienol (198).....	212
8.2.3	Cycloocta-2,5-dienon (199)	213
8.2.4	Racemische α -Alkylierung von 199 ^[128]	214
8.2.5	Hydrazon-Synthese ausgehend von 199.....	216
8.2.6	Prenylierung des SAMP-Hydrazons 226	218
8.2.7	Synthese des Koga-Liganden 236 ^[137]	219
8.2.8	Asymmetrische α -Prenylierung nach Koga ^[136] ausgehend von 199 ..	225
8.2.9	Asymmetrische α -Prenylierung nach Koga ^[136] ausgehend von TMS- Enolether 267	226
8.2.10	Ethylprenylcarbonat (294) ^[175]	227
8.2.11	Allylmethylcarbonat (276) ^[175]	228
8.2.12	Allgemeine Vorschrift für die asymmetrische Übergangsmetall- katalysierte α -Allylierung von Cycloocta-2,5-dienon (199) ^[162]	229
8.2.13	Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung	231
8.2.14	Enoltriflat-Synthese von Trienol 336.....	237
8.3	Synthesen - COT-Strategie	240
8.3.1	Cyclooctatetraen-Monoepoxid (359).....	240
8.3.2	Synthese metallorganischer Reagenzien zur AAA von 359.....	240
8.3.3	Synthese chiraler Liganden zur AAA von 359	243
8.3.4	6-Prenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (361).....	255
8.3.5	(1S,6S)-6-Isoprenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (416).....	258
8.3.6	4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (358) und (S)-4-Isoprenylcycloocta-2,6- dien-1-on (425)	259

8.3.7	6 π -elektrocyclische Ringöffnung von 419.....	266
8.3.8	Michael-Additionen zur Einführung des 1. Substituenten an C8	266
8.3.9	Selen-basierte Regeneration der Doppelbindung	278
8.3.10	Schwefel-basierte Regeneration der Doppelbindung	284
8.3.11	Synthese des chiralen Peptid-Liganden 454 nach Hoveyda ^[293]	285
8.3.12	Michael-Additionen zur Einführung des 2. Substituenten an C8	287
8.3.13	Bromodimethylsulfoniumbromid (461) ^[342]	294
8.3.14	Epimerisierung des C1-Stereozentrums der β -Ketoester.....	295
8.3.15	Synthesen der Methylenolether.....	297
8.3.16	8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbon-säure (469).....	301
8.3.17	Transannulare Acylierung	303
8.3.18	6-Homoprenyl-4-methoxy-6-methyl-7-prenylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (210)	308
8.3.19	DB-Isomerisierung des Isoprenyl-Substituenten	309
9.	Literaturverzeichnis	311
10.	Anhang.....	327
10.1	Röntgenstrukturanalysen.....	327
10.1.1	7-Allyl-2-cyano-8-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäurethylester (340)	327
10.1.2	(1S,2E,4Z,7R,8R)-2-Methoxy-8-methyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-8-(4-methylpent-3-en-1-yl)cycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure (Dia1-469) ..	332
10.1.3	(1R,2E,4Z,7R,8S)-2-Methoxy-8-methyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-8-(4-methylpent-3-en-1-yl)cycloocta-2,4-diene-1-carbonsäure (Dia4-469)	340

Abkürzungsverzeichnis

1D.....	eindimensional
2D.....	zweidimensional
4-DMAP.....	4-Dimethylaminopyridin
AAA.....	asymmetrische allylische Alkylierung
abs.....	absoluiert
Ac.....	Acetyl
ACA.....	asymmetrische konjugierte Addition
acac.....	Acetylacetonat
ACN.....	Acetonitril
BAIB.....	Bisacetoxiodbenzol
BINAP.....	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL.....	1,1'-Bi-2-naphthol
BIPHEP.....	2,2'-Bis(diphenylphosphino)biphenyl
Boc.....	tert-Butyloxycarbonyl
BOP.....	Benzotriazolylxytris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat
BPAP.....	bicyclische polyprenylierte Acylphloroglucine
BRSM.....	based on recovered starting material
Bu.....	Butyl
Cbz.....	Benzyloxycarbonyl
CD.....	Circulardichroismus
COD.....	Cyclooctadien
COMU.....	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethyl- amino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat
COT.....	Cyclooctatetraen
CSA.....	Camphersulfonsäure
d.....	Duplett
DABCO.....	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan
DB.....	Doppelbindung
dba.....	Dibenzylidenaceton
DBU.....	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC.....	Dünnschichtchromatographie
DCM.....	Dichlormethan
de.....	Diastereomerenüberschuss
DECP.....	Diethylcyanophosphonat
Dia.....	Diastereomer
DIPA.....	Diisopropylamin
DIPEA.....	Diisopropylethylamin
DME.....	Dimethoxyethan
DMF.....	Dimethylformamid
DMP.....	Dess-Martin-Periodinan
DMPU.....	Dimethylpropylidenharnstoff
DMSO.....	Dimethylsulfoxid
dr.....	Diastereomerenverhältnis
EDC.....	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee.....	Enantiomerenüberschuss
EE.....	Essigsäureethylester
eq.....	Äquivalent
er.....	Enantiomerenverhältnis
ESIPT.....	excited-state intramolecular proton transfer
Et.....	Ethyl
GC.....	Gaschromatographie
ges.....	gesättigt
HAT.....	hydrogen atom transfer
HMDS.....	Hexamethyldisilazan
HMPA.....	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBT.....	1-Hydroxybenzotriazol
HOMO.....	highest occupied molecular orbital
HPLC.....	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS.....	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HV.....	Hochvakuum
IPA.....	Isopropanol

ISC.....	intersystem crossing
KHMDS.....	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
LAH.....	Lithiumaluminiumhydrid
LDA.....	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS.....	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LM.....	Lösungsmittel
LTMP.....	Lithiumtetramethylpiperidid
LUMO.....	lowest unoccupied molecular orbital
m.....	Multipllett
mCPBA.....	meta-Chlorperbenzoesäure
Me.....	Methyl
MO.....	Molekülorbital
MPAP.....	monocyclische polyprenylierte Acylphloroglucine
MS.....	Molekularsieb
NaHMDS.....	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
NBS.....	N-Bromsuccinimid
NME.....	N-Methylephedrin
NMO.....	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR.....	Kernresonanzspektroskopie
NOE.....	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY.....	nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
NP.....	Normalphase
NS.....	Niederschlag
PCC.....	Pyridiniumchlorochromat
PE.....	Petrolether
Ph.....	Phenyl
PHOX.....	Phosphinooxazolin
PPAP.....	polycyclisches polyprenyliertes Acylphloroglucin
Py.....	Pyridin
q.....	Quartett
quant.....	quantitativ

quint.....	Quintett
r.t.....	Raumtemperatur
RAMP.....	(R)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
RCM.....	Ringschlussmetathese
RP.....	Umkehrphase
s.....	Singulett
SAMP.....	(S)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
sept.....	Septett
SET.....	single electron transfer
sext.....	Sextett
t.....	Triplett
TADDOL.....	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBAF.....	tert-Butylammoniumfluorid
TBDMS.....	tert-butyldimethylsilyl
TBHP.....	tert-Butylhydroperoxid
t-BME.....	tert-Butylmethylether
TC.....	Thiophen-2-carboxylat
TEMPO.....	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf.....	Trifluormethansulfonyl
TFA.....	Trifluoressigsäure
TFAA.....	Trifluoressigsäureanhydrid
THF.....	Tetrahydrofuran
TMEDA.....	Tetramethylethyldiamin
TMP.....	Tetramethylpiperidin
TMS.....	Trimethylsilyl
TPAP.....	Tetrapropylammoniumperruthenat
ü.N.....	über Nacht
UL.....	Umlagerung
ÜM.....	Übergangsmetall
ÜZ.....	Übergangszustand
ZChL.....	Zentrales Chemikalienlager der Universität des Saarlandes

1. Einleitung

1.1 Klassifizierung von PPAPs

Polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (PPAPs) bilden eine Klasse von Naturstoffen mit gemeinsamen Strukturmerkmalen und vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften. Sie werden ausschließlich aus den Pflanzen der Familie *Guttiferae* (auch *Clusiacea*) gewonnen. Dabei weisen die Gattungen *Hypericum* und *Garcinia* den größten Anteil auf.^[1]

Grossman und Ciochina berichteten 2006 von 119 Vertretern dieser Naturstoffklasse.^[2] Von 2006 bis Juni 2017 wurden 421 neue Vertreter isoliert und charakterisiert.^[1] Aufgrund der jährlich steigenden Anzahl der PPAPs haben Grossman et al. eine frei zugängliche Homepage¹ erstellt, die übersichtlich die aktuell bekannten PPAPs darstellt. Aus dieser gehen zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Dissertation 769 Vertreter hervor.

Die PPAPs können in drei Gruppen unterteilt werden: Bicyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (BPAPs, Gruppe I), käfigförmige PPAPs (Gruppe II) und weitere PPAPs (Gruppe III). Xu und Mitarbeiter^[1] haben diese Klassifizierung 2018 neu vorgeschlagen, weil die ursprüngliche Zuordnung von Cardenas et al.^[3] und Grossman et al.^[2] in Typ A, B und C aufgrund neu charakterisierter PPAPs fehlerhaft und nicht mehr zeitgemäß war. Typ A und B sind nun in Gruppe I enthalten. Bei Typ C PPAPs handelte es sich lediglich um eine fehlerhafte Zuordnung der Seitenketten an C1 und C5.^[3,4]

Alle PPAPs weisen einen Acylphloroglucin-Grundkörper mit vielen sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen auf. Dieser ist mit mehreren isoprenoiden Seitenketten substituiert, welche noch weiter funktionalisiert sein können. Allgemein können die PPAPs als auf engstem Raum hochfunktionalisiert und hochsubstituierte Verbindungen angesehen werden. Ihre faszinierenden chemischen Strukturen sowie die verblüffend vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften machen sie seit Jahren zu einem interessanten Forschungsgebiet synthetischer arbeitender Chemiker.^[1,2,5]

1.1.1 Bicyclische polyprenylierte Acylphloroglucine (BPAPs)

Wie in Abschnitt 1.1 beschrieben, werden Typ A und Typ B PPAPs (Abb. 1) der Gruppe I, den bicyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinen (BPAP) zugeordnet. Überwiegend besitzen die Typ A und B BPAPs ein Bicyclo[3.3.1]nonan-2,4,9-trion-Gerüst und nur wenige Beispiele ein Bicyclo[3.2.1]octan-2,4,8-trion-Gerüst.^[1]

¹ <http://www.chem.uky.edu/research/grossman/PPAPs>, Stand Januar 2020

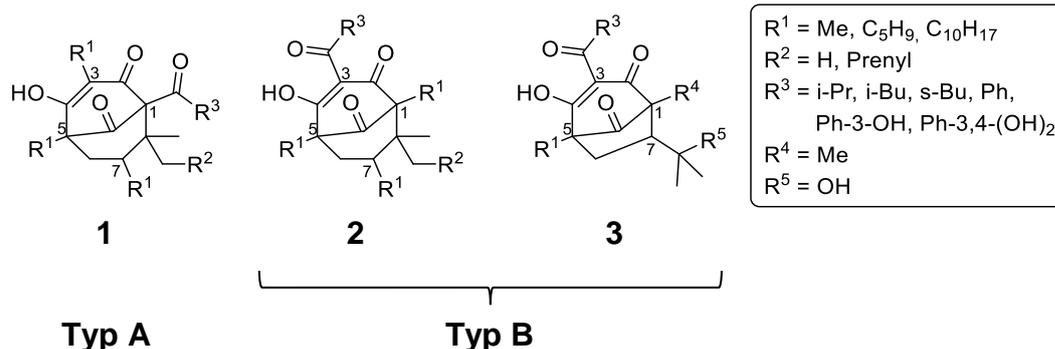


Abb. 1. Typ A und B BPAPs.^[2]

Die beiden Brückenkopf-atome C1 und C5 sind substituiert und damit quartäre Zentren. Bei allen BPAPs tritt im bicyclischen Grundkörper jeweils nur eine CH₂-Gruppe auf. Alle anderen Nicht-Carbonyl-C-Atome sind ebenfalls substituiert. Das vorhandene 1,3-Diketon-System kann durch Keto-Enol-Tautomerie in ein Keto-Enol-System übergehen.^[6] Zum anderen sind die isoprenoiden Seitenketten an C3, C5 und C8 oxidationsempfindlich und können nach erfolgter Oxidation mit dem Sauerstoff an C2 oder C4 cyclisieren, wodurch Furan-, Pyran- oder höhergliedrige Ringsysteme gebildet werden.

Typ A und Typ B BPAPs unterscheiden sich lediglich in der Position der Acylgruppe am Bicyclus. Bei Typ A befindet sich diese an C1, bei Typ B an C3. Vorwiegend werden Typ A BPAPs aus der Gattung *Hypericum* und Typ B BPAPs aus *Garcinia* gewonnen.

Hyperforin (**4**), Zielmolekül dieser Arbeit, bildet abhängig vom Oxidationsmittel und dem verwendeten Lösungsmittel unterschiedliche Oxidationsprodukte (Abb. 2).^[2,7,8]

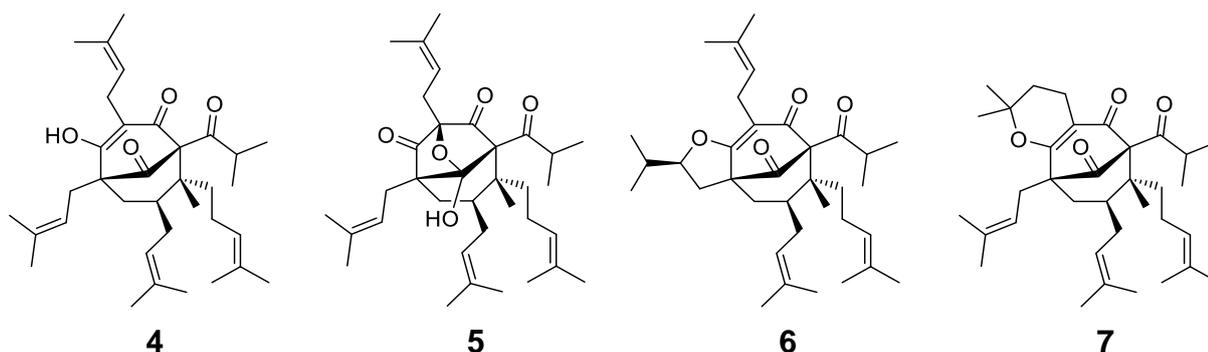


Abb. 2. Hyperforin (**4**) und seine Oxidationsprodukte.

In Kontakt mit peroxidischen Reagenzien, wie Sauerstoff, bildet sich hauptsächlich das Hemiketal **5**. Eine C3-hydroxylierte Zwischenstufe von **4** wird hierbei durchlaufen. In Gegenwart von nichtperoxidischem Oxidationsmittel entstehen die oben erwähnten Furan- oder Pyran-derivate **6** und **7**. Zuerst erfolgt eine Oxidation einer der Prenylgruppen, die im Anschluss unter Wasserabspaltung einen cyclischen

Enolether bilden.^[2] Im Gegensatz zu Hyperforin (**4**) ist das entsprechende Dicyclohexylammoniumsalz **8** weniger oxidationsempfindlich und findet deswegen auch Anwendung in medizinischen Produkten.^[9]

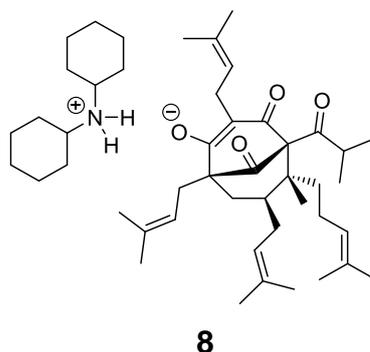


Abb. 3. Stabileres Dicyclohexylammoniumsalz von **4**.

Die Mehrzahl aller PPAPs besitzen drei Stereozentren im bicyclischen Grundgerüst, jeweils an C1, C5 und C7. Dabei sind C1 und C5 abhängige asymmetrische Zentren. Entsprechend der Konfiguration des Substituenten an C7 kann eine zusätzliche Untergliederung in exo- oder endo-BPAPs erfolgen. Die Zuordnung basiert auf der relativen Konfiguration von C7 zur Konfiguration der beiden Brückenkopfatom C1 und C5.^[10] Dies ist am Beispiel der Typ A BPAPs Nemoroson (**9**) und 7-epi-Nemoroson (**10**) gezeigt (Abb. 4).

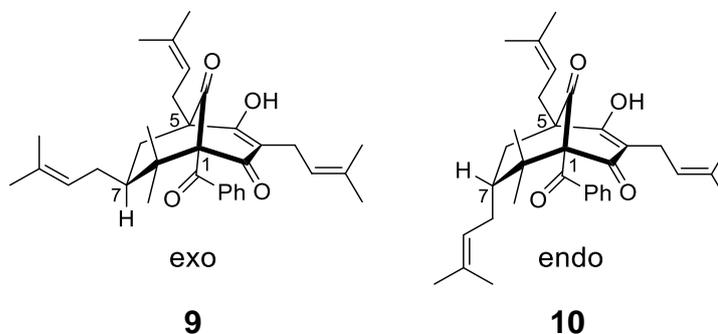


Abb. 4. Exo-Typ A BPAP Nemoroson (**9**) und endo-Typ A BPAP 7-epi-Nemoroson (**10**).

Die Bestimmung der relativen Konfiguration des Substituenten an C7 mit Hilfe von NOE Experimenten in der NMR-Spektroskopie ist bei diesen Verbindungen problematisch und kann zu irreführenden und falschen Zuordnungen führen. Die ¹H-Signale von H6 und H7 überlagern in der Regel im Hochfeld des ¹H-Spektrums. Darüber hinaus sind NOE Signale bei konformell flexiblen Molekülen nicht verlässlich genug, um die Konfiguration eines Stereozentrums zu bestimmen.

Um dennoch mittels NMR-Spektroskopie die relative Konfiguration an C7 bestimmen zu können, haben Grossman und Jacobs im Jahre 2000 folgende Faustregel aufgestellt, welche bis heute Anwendung findet. Befindet sich der C7-Substituent in exo-Position, so ist die Differenz der chemischen Verschiebung der beiden H6-Atome im Bereich von 0,3-1,2 ppm und die chemische Verschiebung von C7 im ^{13}C -Spektrum zwischen 41-44 ppm. Befindet er sich jedoch in der endo-Position, so ist die Differenz der beiden Protonen H6 lediglich bei 0-0,2 ppm und das ^{13}C -Signal von C7 bei 45-49 ppm. Diese Regel ist unabhängig vom NMR-Lösungsmittel und BPAP-Typ.^[11]

Für Verbindungen mit einer geminalen Dimethylgruppe an C8 ist die Regel unproblematisch. Ist an C8 jedoch eine Homoprenylgruppe vorhanden, wie im Falle von exo-Hyperforin (**4**) und endo-Guttiferon A (**16**), so gerät diese Faustregel an ihre Grenzen. Wegen der größeren sterischen Hinderung bewirkt die Homoprenylgruppe wohl eine Konformationsänderung im Molekül. Die Differenz der chemischen Verschiebungen der H6-Atome bei **16** entsprechen der Faustregel, jedoch liegt das ^{13}C -Signal von C7 bei 39-42 ppm und stimmt somit nicht mit den Werten für Endo-BPAPs überein.^[1]

Neben den beiden erwähnten Typen beinhaltet die Gruppe I ebenfalls die weniger bekannten seco-BPAPs. Mit zwanzig Vertretern bilden die seco-BPAPs jedoch nur einen Bruchteil der PPAP-Familie.

Diese kommen durch C-C-Bindungsspaltung der Typ A bzw. Typ B BPAPs zustande. Wird die C1-C9-Bindung gespalten spricht man von den 1,9-seco-BPAPs, spaltet man die C1-C2-Bindung von den 1,2-seco-BPAPs.

Mit 1,9-seco-BPAP Hyphenron A (**11**) und dem 1,2-seco-BPAP Thoreliolid B (**12**) sind zwei Vertreter dieser Untergruppe in Abb. 5 dargestellt.^[1]

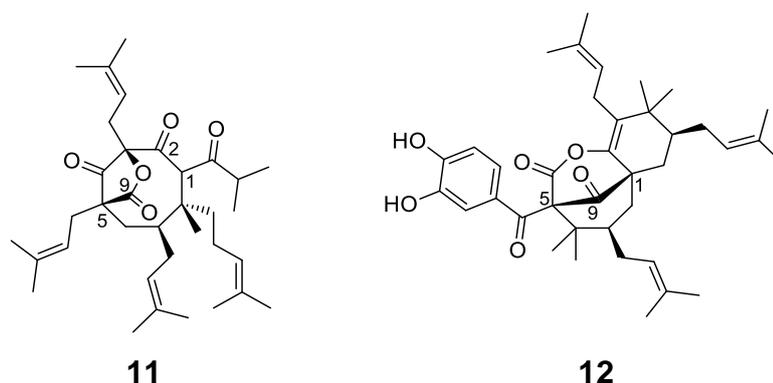


Abb. 5. Seco-BPAPs: Hyphenron A (**11**) und Thoreliolid B (**12**).

Typ A Derivat **11** ist mit Hyperforin (**4**) verwandt und entsteht vermutlich aus dem Hemiketal **5** durch Spaltung der C1-C9-Bindung.^[12] Thoreliolid B (**12**) resultiert aus einem Typ B BPAP durch C1-C2-Bindungsspaltung.^[13]

Aufgrund der doch deutlich unterschiedlichen Strukturen sind die seco-BPAPs strukturell nicht mehr oder nur schwer mit den ursprünglichen Typ A oder B BPAPs in Verbindung zu bringen.

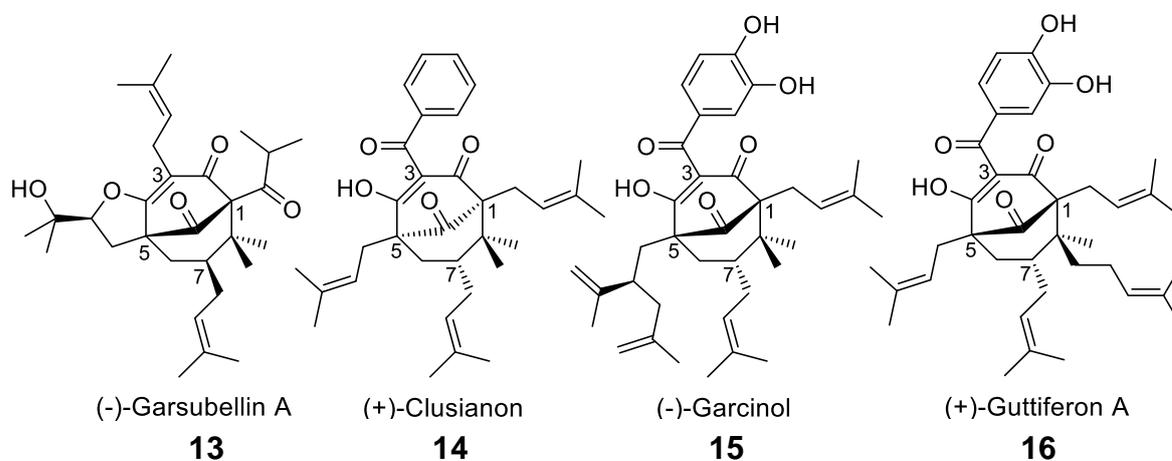


Abb. 6. Weitere wichtige PPAPs der Gruppe I.

Neben den schon erwähnten bekanntesten BPAPs (+)-Hyperforin (**4**) und (-)-Nemoroson (**9**) zeigt Abb. 6 weitere wichtige PPAPs der Gruppe I.

Etwa 60% der PPAPs sind der Gruppe I, den BPAPs, zuzuordnen.

1.1.2 Käfigförmige polyprenylierte Acylphloroglucine

Gruppe II der PPAPs bilden die käfigförmigen PPAP. Aktuell sind um die 90 Naturstoffe dieser Gruppe bekannt.^[1] Sie werden anhand ihres charakteristischen Grundgerüsts in zwei Untergruppen unterteilt. Zum einen in die Adamantan-Typ PPAPs mit einem Tricyclo[3.3.1.1]decan-Körper und zum anderen in die Homoadamantan-Typ PPAPs mit einem tricyclo[4.3.1.1]undecan-Körper.

Gebildet werden die käfigförmigen PPAPs durch Cyclisierung des enolischen C3-Atoms mit entweder C27 oder C28 des Substituenten an C7. Ausgangsverbindungen für die Cyclisierung sind endo-BPAPs **17** der Typen A und B.^[12]

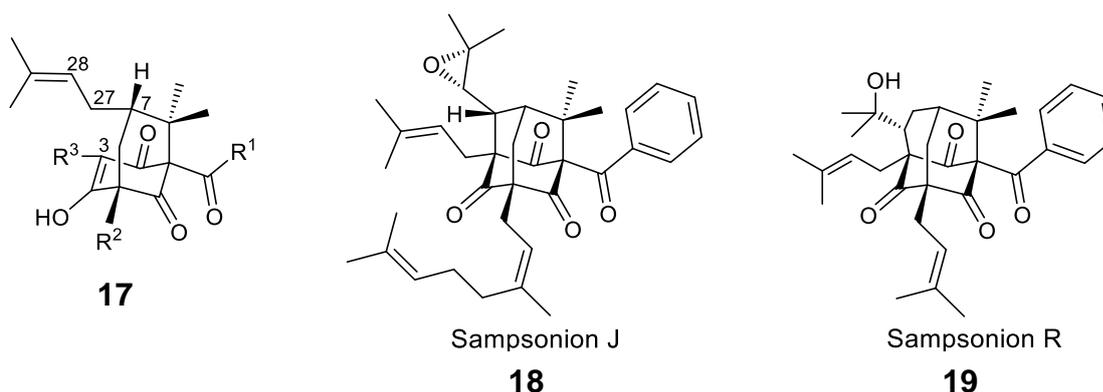


Abb. 7. Käfigförmige PPAPs und deren Vorstufe **17**.

Beispielhaft für beide Untergruppen sind hier Sampsonion J (**18**),^[14] ein Adamantan-Typ PPAP, und Sampsonion R (**19**)^[15,16] des Homoadamantan-Typs. Beides sind strukturell verwandte Verbindungen zu Nemoroson (**9**).

Hypericum sampsonii ist eine der reichsten Gattungen an käfigförmigen PPAPs. Es wurden bereits mehr als 50 Adamantan- und Homoadamantan-Typ PPAPs aus ihr isoliert. Die Pflanze dient in der traditionellen chinesischen Medizin als Heilmittel bei Blutstau, sowie zur Anwendung bei Schwellungen.^[1]

1.1.3 Weitere PPAPs

Xu et al. schlugen eine dritte Gruppe der PPAP vor, welche wiederum zwei Arten von Verbindungen beinhaltet. Im Gegensatz zu den seco-BPAPs und den käfigförmigen PPAPs sind die Verbindungen der Gruppe III nicht von den BPAPs abgeleitet, sondern resultieren aus der Cyclisierung der Biosynthesevorstufen der PPAPs, den monocyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinen (MPAP) (siehe Kapitel 1.2). Hierbei unterscheidet man weiter in spirocyclische PPAPs mit Octahydrospiro[cyclohexan-1,5'-inden]-Gerüst und komplizierte PPAPs gebildet durch intramolekulare [4+2]-Cycloaddition.

Als Vertreter der beiden Untergruppen sind hier Tomoeon A (**20**)^[17] und (+) Nemorosonol (**21**)^[18] zu nennen.

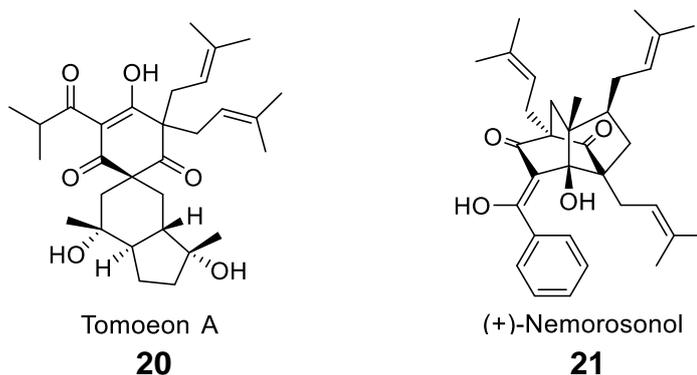


Abb. 8. Vertreter der Gruppe III.

Die Spirocyclischen PPAPs, in Form von Tomoeon A (**20**) bis Tomoeon H, wurden 2008 erstmals durch Hashida und Mitarbeiter aus den Blättern von *Hypericum ascyron* isoliert und deren Struktur aufgeklärt.^[17]

Die durch [4+2]-Cycloaddition entstandenen komplizierteren PPAPs sind schon wesentlich länger bekannt, wurden jedoch in den meisten PPAP Reviews vernachlässigt.^[2,5,19] (+)-Nemorosonol (**21**) konnte bereits 1988 als erster Vertreter dieser Untergruppe isoliert werden.^[20]

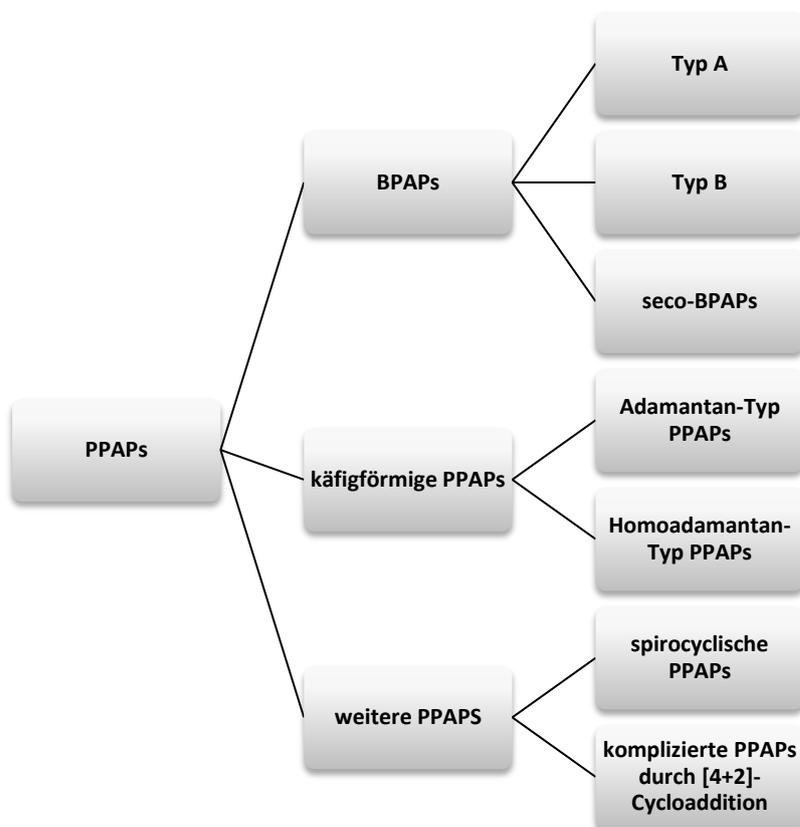


Abb. 9. Organigramm der PPAP-Klassifizierung.

1.2 Biosynthese der PPAPs

PPAPs werden biosynthetisch aus den weniger komplexen monocyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinen (MPAP) **25** gebildet. In einem Polyketid-Biosyntheseweg kondensieren eine Acyl-Coenzym A und drei Malonyl-Coenzym A Einheiten zum acyclischen Tetraketid **23**. **23** cyclisiert anschließend in einer intramolekularen Dieckmann Kondensation zum unsubstituierten Acylphloroglucin **24**.^[2,12,21]

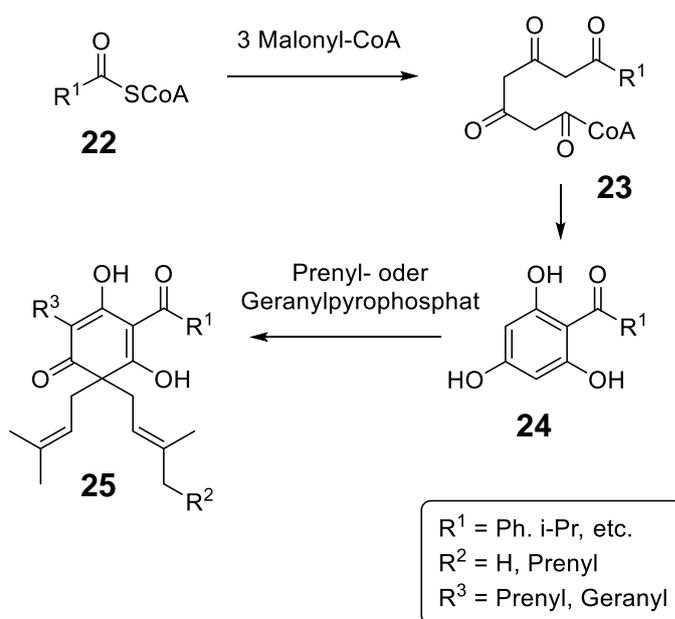


Abb. 10. Biosynthese der MPAPs.

Die in den MPAPs enthaltenen isoprenoiden Seitenketten, werden enzymatisch über Prenyl- und Geranylpyrophosphate an **24** addiert. Die dafür benötigten Pyrophosphate stammen aus einem gemischten Mevalonat-/Methylerythritolweg.^[1,22]

Alle in Kapitel 1.1 aufgeführten PPAP-Gruppen stammen von einer MPAP-Vorstufe ähnlich zu **25** ab. (Abb. 11).^[1] Ein nukleophiler Angriff der Doppelbindung einer Prenyl- bzw. Geranylseitenkette an **26** liefert ein stabilisiertes, tertiäres Carbeniumion **27**. Auf dieser Stufe ist ein C1 oder C5 Angriff und somit der Ringschluss zum Bicyclus möglich. Der C1 Angriff liefert die Typ A BPAPs, der C5-Angriff wiederum die Typ B BPAPs.

Die Synthese der seco-BPAPs sowie der Verbindungen der Gruppe II und III wurden bereits in Kapitel 1.1.1-1.1.3 näher erläutert und sind in Abb.11 nur noch zur Vollständigkeit und Übersichtlichkeit schematisch dargestellt.

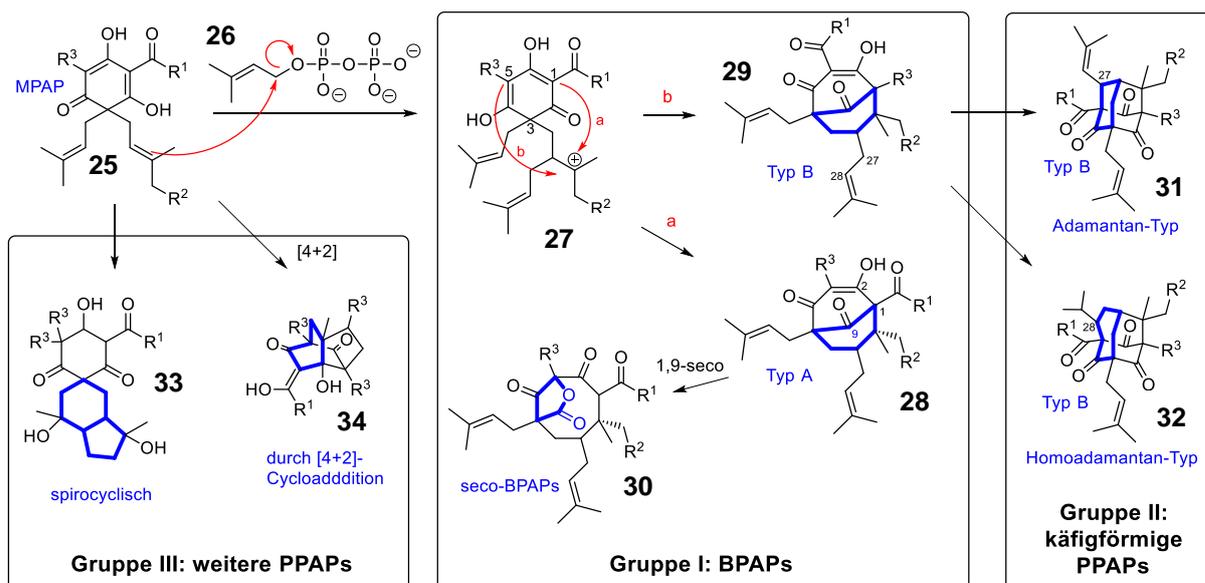
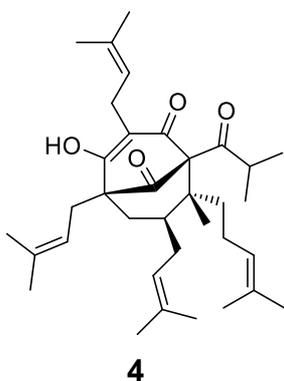


Abb. 11. PPAP-Biosynthesen der Gruppen I-III ausgehend von MPAPs.^[1]

1.3 Pharmakologische Eigenschaften

PPAPs bilden mittlerweile eine sehr umfangreiche und große Naturstoffklasse. Ebenso umfangreich wie ihre strukturelle Vielfalt sind die mit der Naturstofffamilie verbundenen pharmakologischen Eigenschaften. Die einzelnen PPAPs besitzen für sich gesehen ein sehr breit gefächertes Wirkspektrum. Betrachtet man jedoch die komplette Naturstoffklasse, so finden sich pharmakologische Eigenschaften wie antidepressive, antibiotische, entzündungshemmende, antiparasitäre und antivirale Wirkungen sowie cytostatische und cytotoxische Aktivität immer wieder.^[1,2] Dies macht die PPAPs besonders attraktiv und somit zu einem herausfordernden Synthesziel.

Hyperforin (**4**) ist der am besten untersuchte Vertreter der PPAP-Familie. **4** wurde 1971 von russischen Arbeitsgruppen erstmalig aus Johanniskraut, *Hypericum perforatum*, isoliert und 1975 von Bystrov und Mitarbeitern strukturell aufgeklärt.^[23] Die Wirkungen von Hyperforin in Johanniskrautzubereitungen sind schon länger bekannt und wurden in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Wunden und Verbrennungen, sowie gegen Depressionen verwendet.^[2] Dass die Struktur von **4** erst spät bestimmt wurde, liegt zum Großteil an der extremen Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit und der damit erschwerten Isolierung.



Seit der strukturellen Aufklärung durch Bystrov et al.^[23] wurde das Interesse vieler Forschungsgruppen an den PPAPs und insbesondere an deren biologischer Aktivität

geweckt. Jährlich werden neue wissenschaftliche Arbeiten über Wirkmechanismen, medizinische Anwendungen und Totalsynthesen der kompletten PPAP-Klasse veröffentlicht.

4 ist hauptsächlich für die antidepressiven Eigenschaften von Johanniskraut verantwortlich. Als Inhibitor verhindert **4** die synaptische Wiederaufnahme vieler Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Norepinephrin, L-Glutamat und γ -Aminobuttersäure (GABA). Somit erhöht sich die Konzentration an Neurotransmittern im synaptischen Spalt, was im Falle von Serotonin, Dopamin und Norepinephrin zu einer Verbesserung der Gefühlslage bei den betroffenen Patienten führt. Die Steigerung an GABA lindert Angstgefühle und vermittelt dadurch vermehrt Entspannung.^[24,25] **4** beeinflusst dabei nicht direkt die Neurotransmitter-Transportproteine, sondern verändert den $[\text{Na}^+]$ -Gradienten. Die Neurotransmitterwiederaufnahme wird somit indirekt inhibiert.^[26–28]

Die Alzheimer-Erkrankung steht mit einem Mangel an Acetylcholin in direkter Verbindung. Darüber hinaus ist bekannt, dass Ablagerungen im Gehirn die Entstehung von Alzheimer fördern können. Hyperforin (**4**) ist in der Lage die metabolische Aktivität der Cholinacetyltransferase zu stimulieren, um so vermehrt Acetylcholin auszuschütten. Zusätzlich kann es Ablagerungen von β -Amyloiden im Gehirn verhindern. Folglich ist nachvollziehbar, dass **4** in den letzten 20 Jahren vermehrt für die Therapie und Prävention der Alzheimer-Erkrankung in Betracht gezogen wird.^[26,29,30] Es gibt auch Studien, die sich mit PPAPs als Leitstrukturen für den Kampf gegen neurodegenerativen Erkrankungen beschäftigen.^[31]

4 zeigt zusätzlich entzündungshemmende,^[32,33] antibakterielle,^[34,35] antioxidative Wirkung^[36] und ist potent gegen Malaria.^[37]

Verwendung finden **4** und dessen Derivate auch als Cytostatika.^[38,39] Insbesondere gegen chronische lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie stellt **4** ein äußerst geeignetes Mittel dar.^[40]

Nemoroson (**9**) hemmt die Vermehrung von HIV^[41] und ist gegen Leukämie und Brustkrebslinien cytostatisch aktiv. Ebenfalls wirkt es antibiotisch und antiparasitär gegen Malaria.^[2]

Garsubellin A (**13**) ist das erste totalsynthetisierte PPAP.^[42] **13** induziert analog zu **4** die Cholinacetyltransferase und kommt somit als Hilfsmittel gegen Alzheimer in betracht. Zusätzlich wirkt es antidepressiv und entzündungshemmend.^[2,43]

Ähnlich wie die bereits aufgeführten Verbindungen hat auch Clusianon (**14**), ein wichtiger Vertreter der Typ B BPAPs und das PPAP mit den meisten bekannten Totalsynthesen, ein sehr breites Wirkspektrum. Angefangen bei der ausgeprägten antiviralen Aktivität gegen HIV^[41] und Epstein-Barr-Virus,^[44,45] über Cytotoxizität^[46] und antimikrobielle Eigenschaften.^[47,48]

1.4 Bisherige Synthesestrategien anderer Arbeitsgruppen

Obwohl die Struktur und die überraschend vielfältigen biologischen Aktivitäten von Hyperforin (**4**) und anderer PPAPs schon länger bekannt sind, wurden erst 1999 von Nicolaou und Mitarbeitern die ersten Syntheseschritte hin zum Bicyclo[3.3.1]-nonantrion und der damit verbundenen Naturstoffklasse unternommen.^[49] Dabei stand nicht der bekannteste PPAP-Vertreter **4** im Vordergrund, sondern die Synthese zielte auf das ein Jahr zuvor aufgeklärte Garsubellin A (**13**) ab.^[50] Erst 2005 wurde ebenfalls von Nicolaou et al. die ersten Syntheseversuche in Hinblick auf **4** durchgeführt.^[51]

Mit dem Beginn der 2000er Jahre begannen weltweit verschiedene Arbeitsgruppen sich mit der Synthese von PPAPs zu beschäftigen, was in einer Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten resultierte. Das veranschaulichen insbesondere die ausführlichen Reviews von Ciochina und Grossman, Chen, Xu und Njardarson.^[1,2,5,19] In den letzten 20 Jahren wurden über 30 verschiedene PPAPs totalsynthetisiert, einige davon auch in enantiomerenreiner Form. Außerdem wurden viele Untersuchungen zum Aufbau des Grundgerüsts unternommen. Interessant hierbei sind die vielfältigen unterschiedlichen Synthesestrategien der einzelnen Arbeitsgruppen. Fast jede Gruppe verfolgt ihren eigenen Ansatz, den Bicyclo[3.3.1]nonan-2,4,9-trion-Grundkörper aufzubauen. Retrosynthetisch betrachtet, entschieden sich die Forschergruppen zur Spaltung von insgesamt neun unterschiedlichen Bindungen bzw. Kombinationen von Bindungspaaren (Abb. 12).

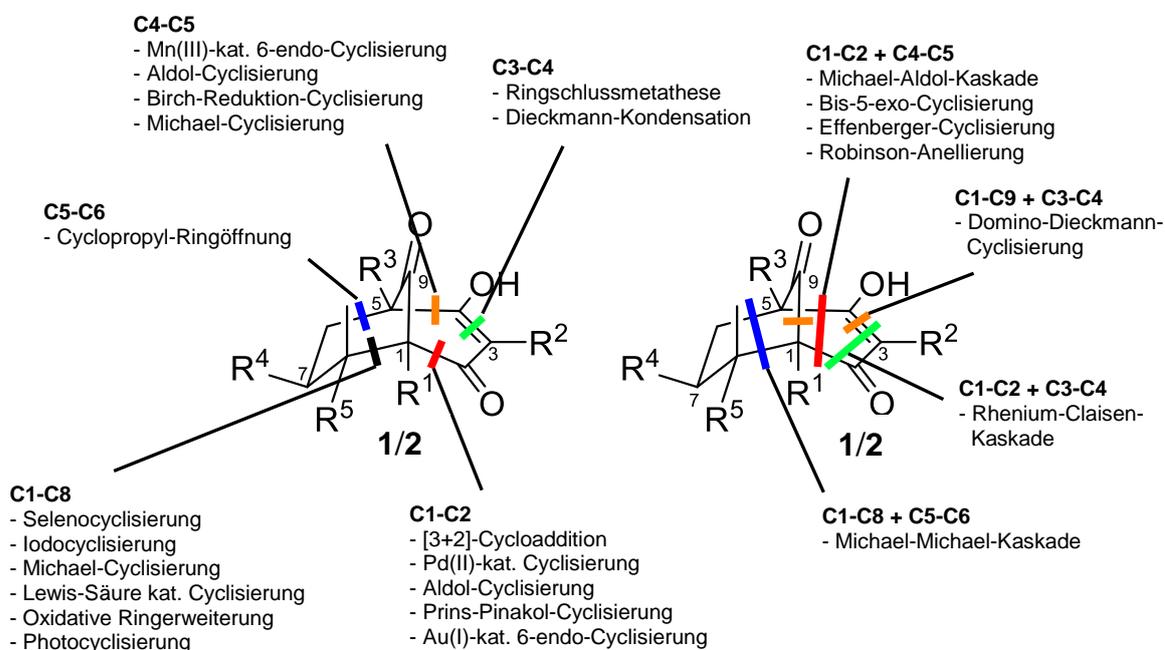


Abb. 12. Synthesestrategien mit einem Bindungsbruch (links) und einer Kombination aus Bindungsbrüchen (rechts).^[5]

Diese Bindungsspaltungen repräsentieren hierbei die letzten Bindungen, die bei der Bicyclusbildung geschlossen werden. Aus Abbildung 12 lässt sich leicht erkennen, dass manche Bindungen bevorzugt verwendet werden. Die C1-C2- sowie die C1-C8-Bindung sind sehr häufig Bestandteil der Grundkörpersynthese. Abgesehen von der erst kürzlich publizierten Domino-Dieckmann-Cyclisierung von Zheng et al.^[52] gehen alle anderen Synthesestrategien von derivatisierten Cyclohexanoderivaten aus.

Im Folgenden werden die aufgeführten Synthesestrategien zum Aufbau des PPAP-Gerüsts an je einem Beispiel erläutert.

1.4.1 Aufbau der C1-C2-Bindung

Allen-Nitriloxid-[3+2]-Cycloaddition

Neben Nicolaou beschäftigte sich die Arbeitsgruppe Young ebenfalls mit Modellverbindungen des PPAP-Typs. Ziel war es eine Cyclisierungsmethode zu finden, die die Synthese von Hyperevolutin A und Garsubellin A (**13**) ermöglicht. Um den Bicyclus zu schließen und gleichzeitig die Isobutyrylgruppe am Brückenkopfatom zu erzeugen, nutzten sie die [3+2]-Cycloaddition eines Allens mit einem in situ generierten Nitriloxid aus.^[53]

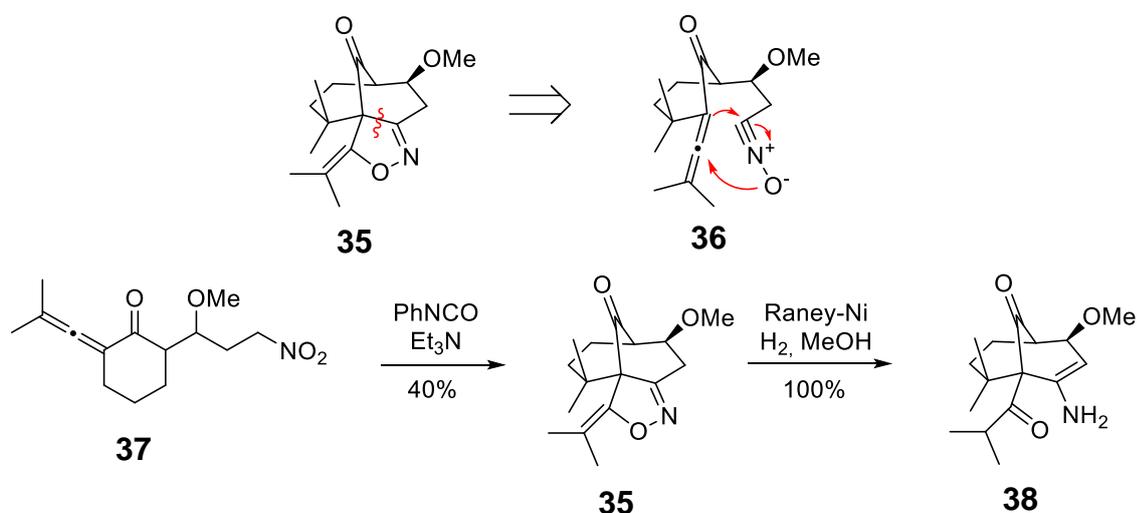


Abb. 13. [3+2]-Cycloaddition nach Young und Mitarbeitern.

Nitroverbindung **37** wurde mit Phenylisocyanat und einer Base in das Nitriloxid überführt, welches an die näher zum 6-Ring liegende Doppelbindung addiert (Abb. 13). Der erhaltene Isoxazolintricyclus konnte reaktiv mit Raney-Nickel und Wasserstoff in Methanol zum bicyclischen Diketon **38** quantitativ geöffnet werden.

Palladium-katalysierte Cyclisierung

Ein weiterer Ansatz zur Knüpfung der C1-C2-Bindung wurde von Mehta und Bera 2004 beschrieben. Dieser Ansatz zur Synthese von Garsubellin A (**13**) geht von einem α' -allylierten Silylenolether **40** aus, der Pd(II)acetat-katalysiert intramolekular cyclisiert (Abb. 14).^[54] Mehta verwendet hier eine Cyclisierungsvariante, die bereits 1982 von Kende et al. beschrieben wurde.^[55]

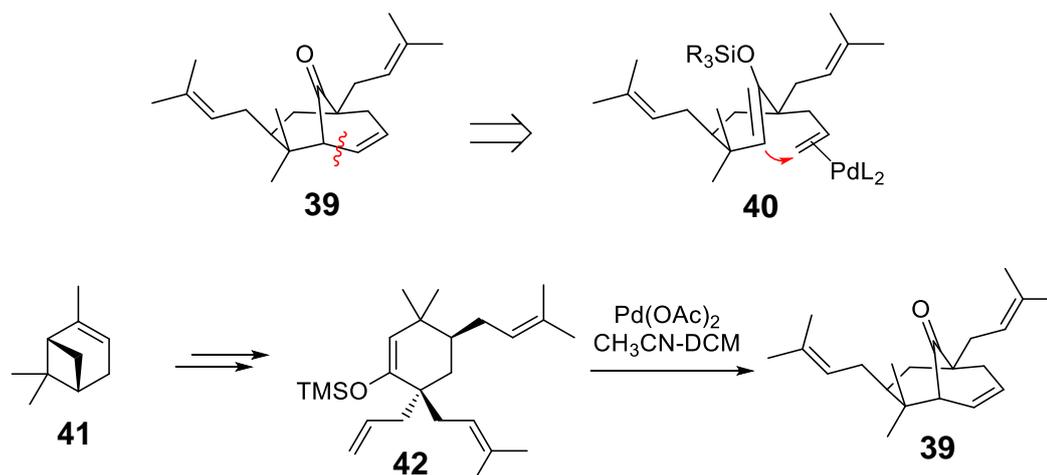


Abb. 14. Mehta's Pd(II)-kat. Cyclisierung eines α' -Allylsilylenolethers.

Der α' -Allylsilylenolether wird enantiomerenrein in 16 Stufen aus α -Pinen **41** erhalten. Eine Totalsynthese für Garsubellin, die diese Cyclisierung als Schlüsselschritt beinhaltet, wurde von Mehta bis dato nicht veröffentlicht.

Aldol-Cyclisierung

2002 publizierten Shibasaki und Mitarbeiter die ersten Ansätze zur 2005 veröffentlichten ersten PPAP-Totalsynthese im Rahmen von Garsubellin A.^[56,57]

Die erste Modellverbindung **45** konnte mit einer Aldol-Reaktion als Schlüsselschritt aufgebaut werden. Shibasaki versuchte die C2-C3-C4-Brücke ursprünglich über eine Dieckmann-Michael-Kaskade einzuführen. Jedoch lief die geplante Dieckmann-Reaktion nicht ab. Aus dem erhaltenen Zwischenprodukt konnte über mehrere Stufen Aldehyd **44** synthetisiert werden (Abb. 15). Somit war die letzte C-C-Knüpfung, die zum gewünschten Bicyclus führt, die intramolekulare Aldol-Reaktion des 1,3-Diketons mit dem Aldehyd.

Diese C1-C2-Knüpfung fand allerdings 2005 in der Totalsynthese von **13** keine Anwendung. Shibasaki änderte die Synthesestrategie hingehend zur Ringschlussmetathese der C3-C4-Bindung.

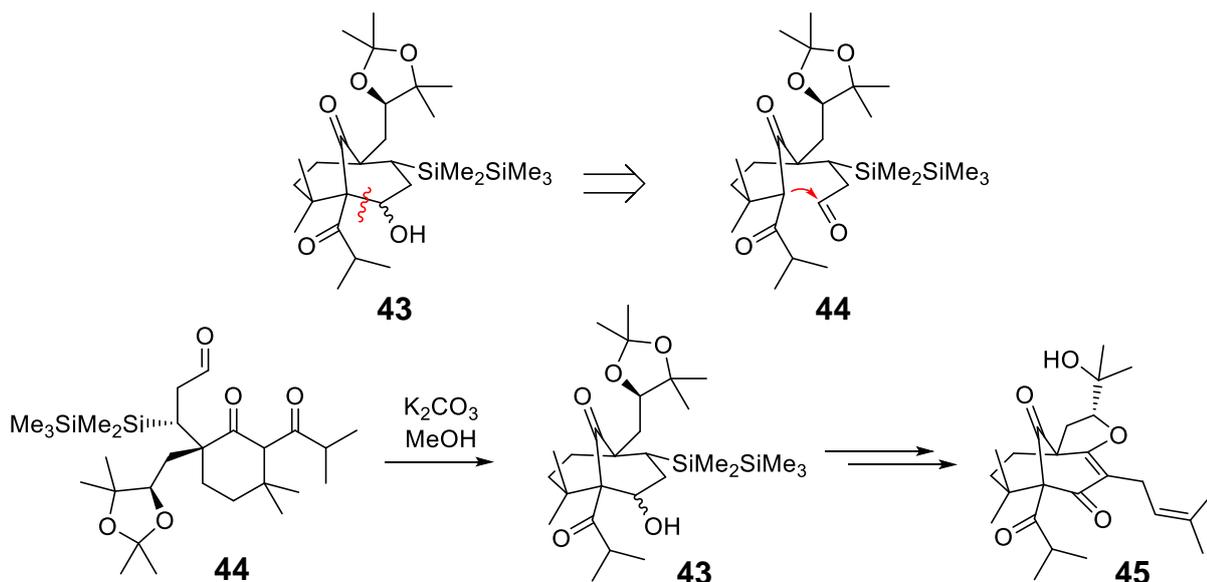


Abb. 15. Intramolekulare Aldol-Reaktion zum Aufbau von Modellverbindung 45.

Eine ähnliche Knüpfung der C1-C2-Bindung, basierend auf einer Aldol-Reaktion publizierten Mehta und Bera 2006^[58] und 2009^[59].

Prins-Pinacol-Cyclisierung

Mit der Lewis-Säure-katalysierten Prins-Pinacol-Cyclisierungskaskade lieferte Barriault und Mitarbeiter 2005 eine allgemeine Methode zur Bildung von Bicyclo[m.n.1]alkanonen. Mit Hilfe dieser Kaskade war es möglich neben dem Bicyclo[3.3.1]nonanon auch Bicyclo[4.2.1]nonanon, Bicyclo[4.3.1]decanon und Bicyclo[4.4.1]undecanon Grundkörper zu synthetisieren.^[60]

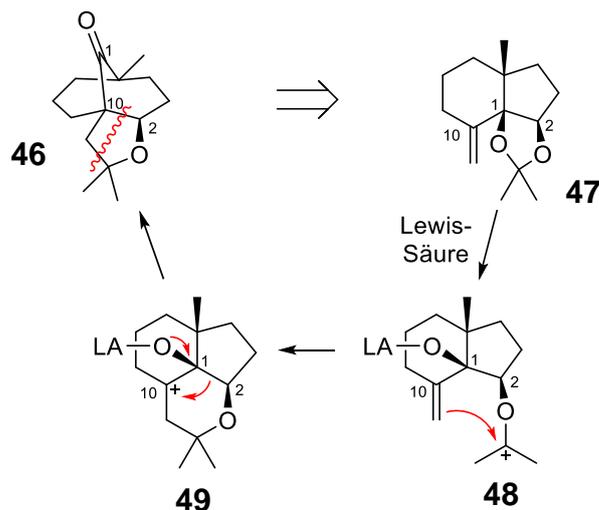


Abb. 16. Lewis-Säure katalysierte Prins-Pinacol-Kaskade.

In Gegenwart von einer Lewis-Säure, laut Barriault ist $SnCl_4$ am besten geeignet, wird das Acetal 47 geöffnet. Das gebildete tertiäre Carbeniumionen greift elektrophil

in einer Prins-Reaktion intramolekular die exoständige Doppelbindung unter Ausbildung eines weiteren tertiären Carbiumion an. Nach Umlagerung von C2 an C10 und Abspaltung der Lewis-Säure bildet sich der gewünschte [3.3.1]-Bicyclus **46**.

Au(I)-katalysierte 6-endo-Cyclisierung

2009 veröffentlichten Barriault und Mitarbeiter eine weitere Lewis-Säure-katalysierte Methode zur Synthese von Bicyclo[m.3.1]alkanonen durch Knüpfung der C1-C2-Bindung.^[61] Dabei handelt es sich um eine Gold(I)-katalysierte intramolekulare Addition eines Silylenolethers an ein unterschiedlich substituiertes Alkin.

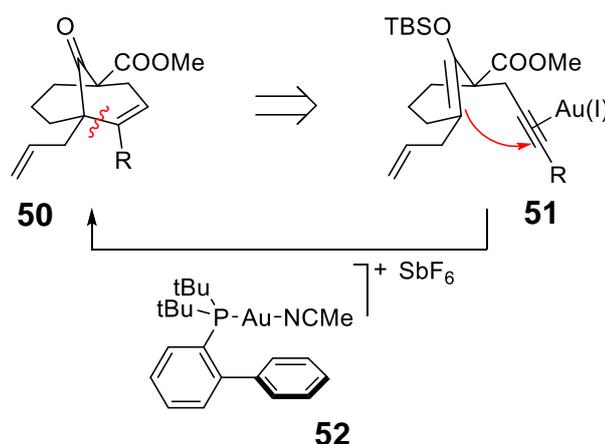


Abb. 17. 6-endo-dig Au(I)-katalysierte Cyclisierung nach Barriault.

Dabei erfolgt eine 6-endo-dig-Carbocyclisierung. Eine denkbare 5-exo-dig-Cyclisierung wurde von Barriault und Mitarbeitern nicht beobachtet. Erwähnenswert ist, dass bei dieser Cyclisierung die beiden generierten Brückenkopf-atome schon mit den entsprechenden Substituenten versehen sind, sie sind also bereits quartäre Zentren, was eine spätere Brückenkopfsubstitution ausschließt.

Diese Cyclisierungsvariante von Barriault fand 2014 Anwendung bei den 17-stufigen Totalsynthesen von Hyperforin (**4**) und Papuaforin A-C, sowie bei der 11-stufigen Formalsynthese von Nemoroson (**9**).^[62,63]

1.4.2 Aufbau der C3-C4-Bindung

Ringschlussmetathese (RCM)

Wie in Kapitel 1.4.1 erwähnt, änderten Shibasaki und Mitarbeiter bei der ersten PPAP-Totalsynthese an Garsubellin A (**13**) die Strategie der Grundkörpersynthese hin zur Ringschlussmetathese.

Mit ihr war es ihnen gelungen, das bereits entsprechend zu **13** substituierte α -Vinyl- α' -Allylcyclohexanon-Derivat zum typischen PPAP-Grundkörper mit Hilfe des

Grubbs-Hoveyda II Katalysators (**55**) zu cyclisieren. Anschließend erfolgten die mehrstufige Oxidation zum cyclischen β -Ketoenolether sowie die Prenylierung an C3. **13** wurde so in einer 23-stufigen Synthese racemisch erhalten.^[42]

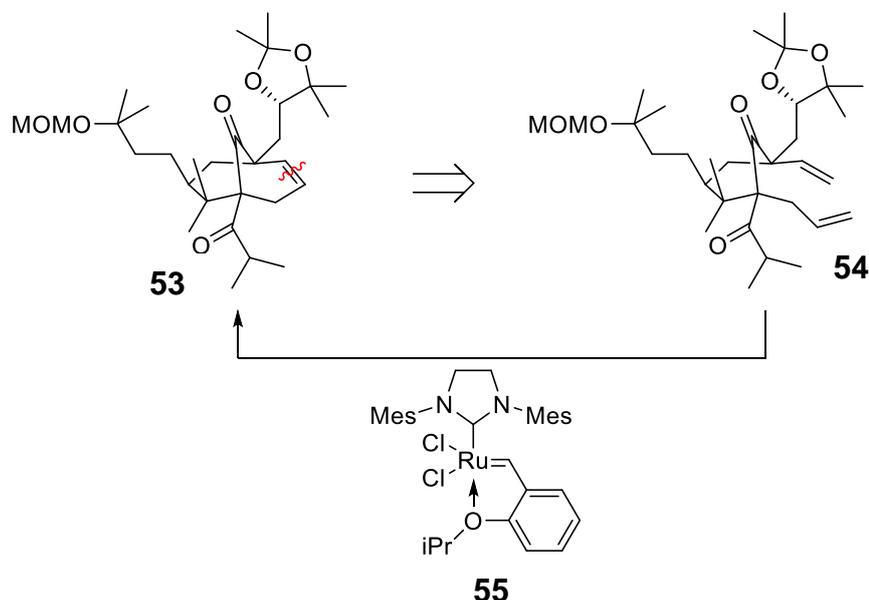


Abb 18. Schlüsselschritt der ersten Garsubellin A (**13**) Synthese.

Dieckmann-Kondensation

Plietker et al. haben bis dato mit 11 Verbindungen die meisten PPAPs totalsynthetisiert. Ihre Synthesen befassen sich allerdings ausschließlich mit den Typ B PPAPs. Alle Totalsynthesen beruhen auf dem identischen Schüsselschritt zum Aufbau des Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüsts.^[10,64–68]

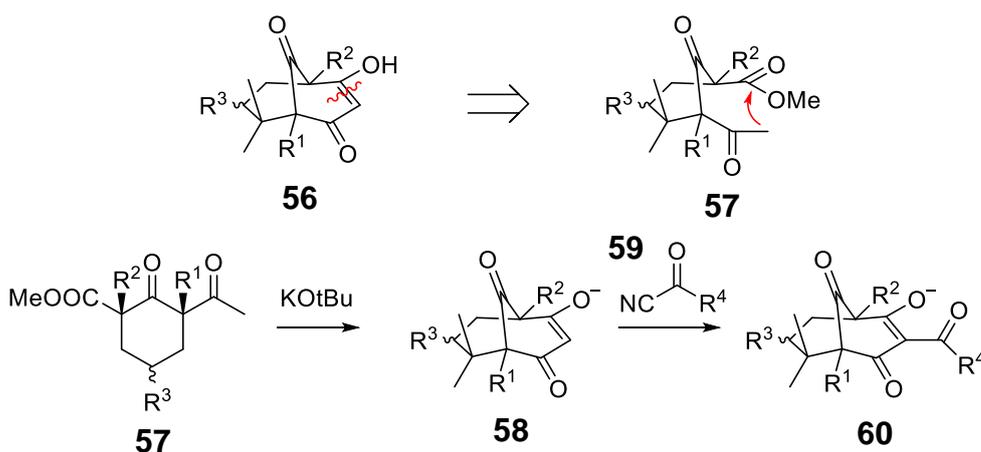


Abb. 19. Dieckmann-Kondensation mit anschließender C3-Acylierung.

Aus Acetylaceton stellen Plietker und Mitarbeiter β,δ -Diketoester **57** her. Diese werden intramolekular in einer Dieckmann-Kondensation mit Kalium-tert-butanolat

zum 1,3-Dieckton-System umgesetzt. Unter Verwendung eines Überschusses an Base ist es ihnen gelungen die für die Typ B PPAPs erforderliche Acylierung an C3 direkt im Anschluss an die Dieckmann-Kondensation mit den entsprechenden Acylcyaniden durchzuführen. Plietker konnte auf diese Weise 11 Typ B PPAPs in extrem kurzen Synthesen enantioselektiv mit guten Ausbeuten synthetisieren.

1.4.3 Aufbau der C4-C5-Bindung

Mn(III)-katalysierte 6-endo-Cyclisierung

Kraus und Mitarbeiter griffen 2003 eine von Snider et al. beschriebene radikalische oxidative Cyclisierung für die Synthese des bicyclischen Systems auf.^[69] Durch Umsetzung eines Ketons mit Mn(III)-Acetat bildet sich intermediär das Mn(III)-Enolat **63**. In einem SET bildet sich das α -Radikal, welches mit dem α' -Allylrest den Bicyclus schließt.

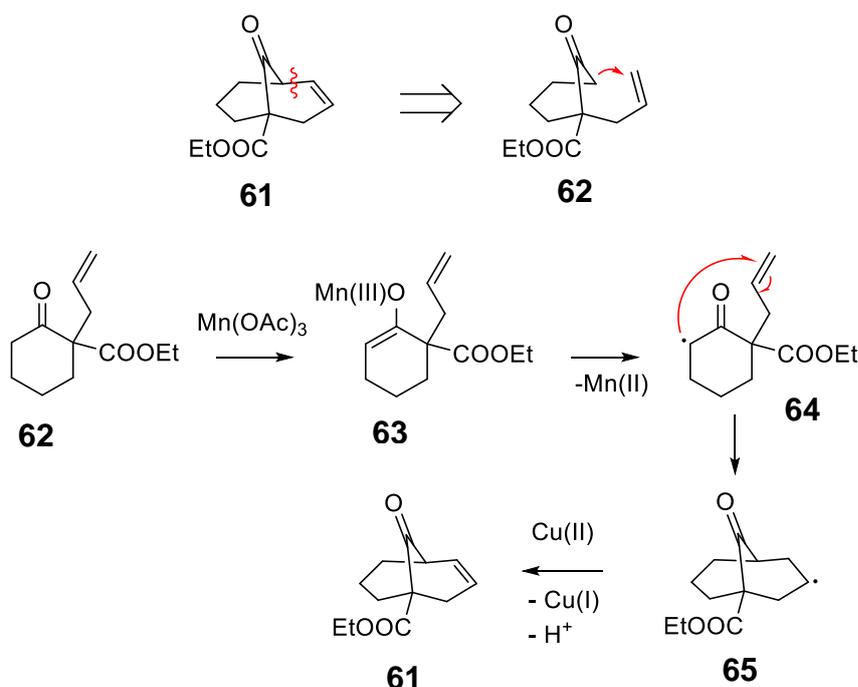


Abb. 20. Mn(III)-katalysierte oxidative radikalische Cyclisierung.

Das gebildete nicht stabilisierte Radikal **65** wird in Gegenwart von Cu(II)acetat zu Olefin **61** oxidiert. Kraus und Mitarbeiter synthetisierten auf diese Weise Modellverbindungen für Hyperforin (**4**) und Nemoroson (**9**).^[70]

Aldol-Cyclisierung

Neben der radikalischen oxidativen Cyclisierung schlugen Kraus et al. im selben Jahr einen weiteren Ansatz zur Knüpfung der C4-C5-Bindung vor. Analog zur C1-C2-Aldol-Cyclisierung erfolgt der Ringschluss über eine 1,2-Addition eines Enolats an einen Aldehyd.^[71]

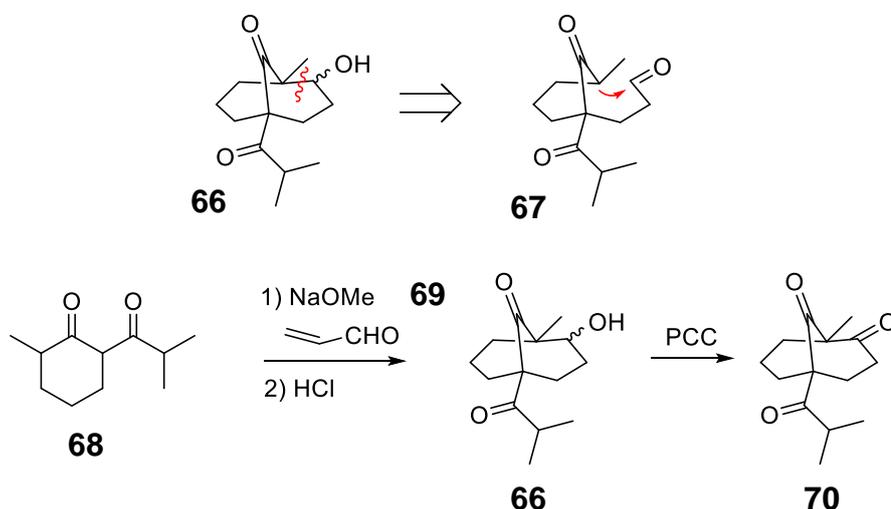


Abb 21. Aldol-Cyclisierung der C4-C5-Bindung nach Kraus.

Der benötigte Aldehyd **67** wird zuvor über eine Michael-Addition eingefügt. Die Aldol-Reaktion läuft säurekatalysiert über das gebildete Enol ab. Die erhaltenen diastereomeren Alkohole oxidiert Kraus mit PCC zum bicyclischen Triketon **70**.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte Grossman und Ciochina 2003.^[72] Sie versuchten über die Aldol-Cyclisierung der C4-C5-Bindung Nemoroson (**9**) herzustellen. Allerdings wurde eine Total- oder Formalsynthese von **9** mit diesem Synthesansatz nie publiziert.

1,4-Michael-Cyclisierung

Man erkennt, dass die Arbeitsgruppe um Kraus sich intensiv mit der Knüpfung der C4-C5-Bindung beschäftigt hat. So wurde auch eine Michael-Addition zur Bildung dieser Bindung verwendet.^[73] Michael-Akzeptor **72** wird in zwei Stufen aus dem β -Ketoester **73** erhalten (Abb. 22). Nach der α -Deprotonierung durch Kalium-tert-butanolat addiert das Enolat in einer Michael-Addition an die zuvor eingeführte α,β -ungesättigte Sulfonylgruppierung.

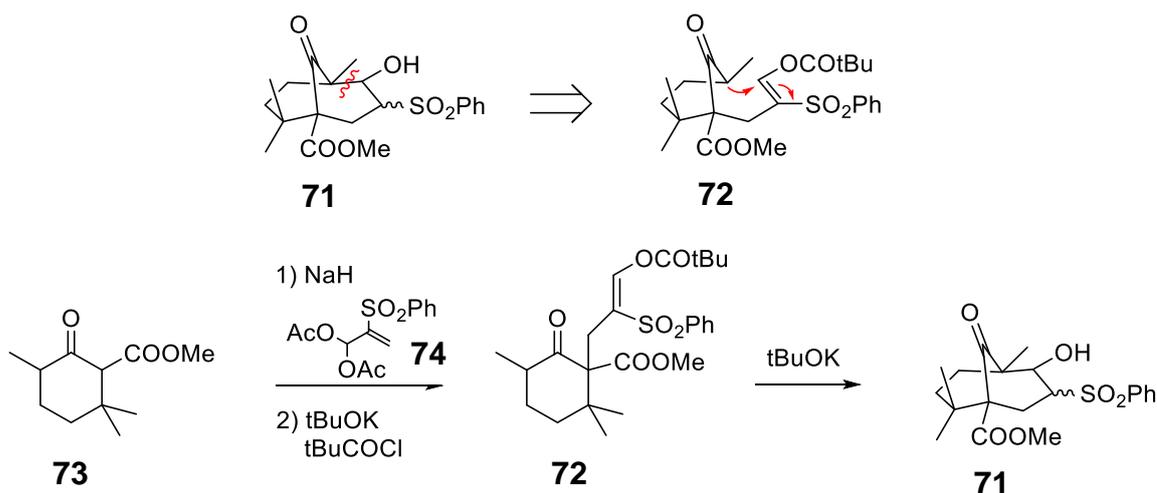


Abb. 22. Michael-Additions-Ansatz von Kraus.

Birch-Reduktion-Cyclisierung

Die vierte und bislang letzte C4-C5-Bindungsknüpfung stammt erneut von Kraus et al. und wurde 2008 veröffentlicht.^[74] Schlüsselschritt hierbei ist eine Birch-Reduktion-Cyclisierung von Boeckman Jr. und Mitarbeitern.^[75] Als Produkt erhält Kraus ein Diol, welches im Anschluss zum Diketon oxidiert wird.

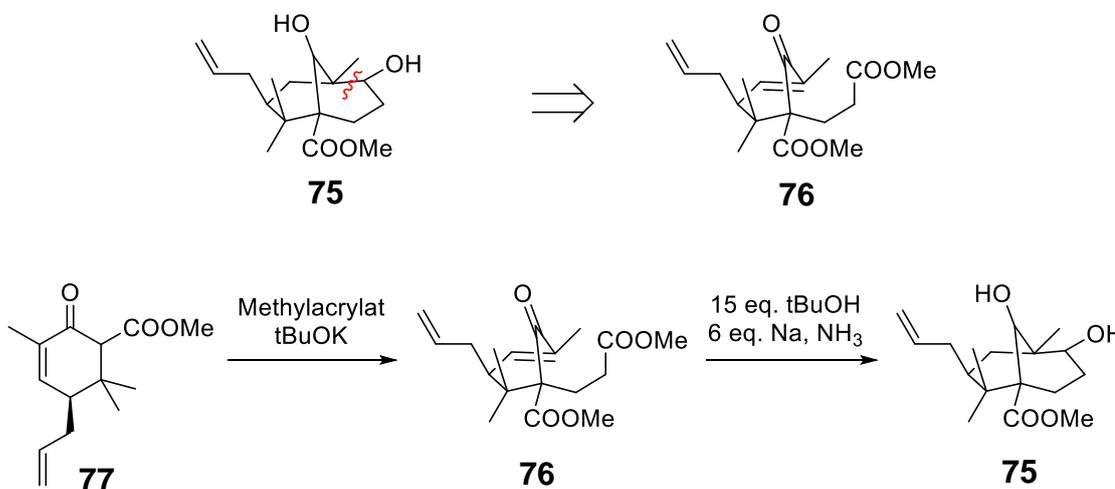


Abb. 23. Aufbau des bicyclischen Systems durch Birch-Reduktion-Cyclisierung.

Ähnlich zu den zuvor beschriebenen Synthesestrategien von Kraus et al. findet auch diese Methode keine Anwendung in einer PPAP-Synthese. Sie dient ausschließlich der Darstellung einer Modellverbindung des PPAP-Gerüsts.

1.4.4 Aufbau der C5-C6-Bindung

Cyclopropyl-Ringöffnung

Für den Aufbau der C5-C6-Bindung ist lediglich eine Synthesemethode bekannt, die jedoch über Jahre Anwendung in der PPAP Synthese findet.

Seit 2010 beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um Nakada mit der Methodenentwicklung zur Synthese des bicyclischen Gerüsts. Anders als alle bisher beschriebenen Methoden, verwirklichte Nakada 2010 eine komplett neue Strategie.

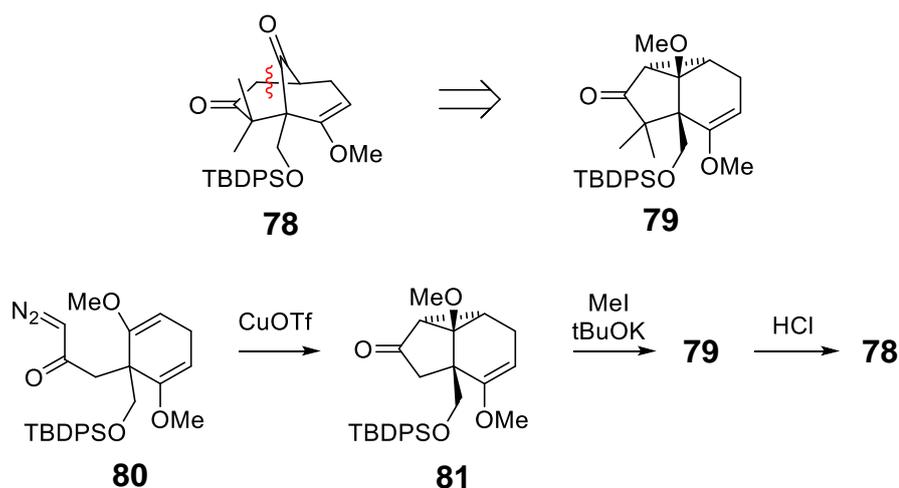


Abb. 24. Cyclopropanierung mit anschließender säurekatalysierter Ringöffnung.

Durch kupferkatalysierte intramolekulare Cyclopropanierung entsteht aus der prochiralen Verbindung **80** das tricyclische Keton **81**. Nach geminaler Dimethylierung wird der Cyclopropanring säurekatalysiert zum gewünschten bicyclischen System **78** geöffnet.^[76,77]

Dieser von Nakada et al. entwickelte Ansatz führte zur erfolgreichen Durchführung der PPAP-Totalsynthesen von Hyperforin (**4**),^[78] Nemoroson (**9**),^[79] Garsubellin A (**13**)^[80] und Clusianon (**14**).^[81]

1.4.5 Aufbau der C1-C8-Bindung

Selenocyclisierung

Die ersten Modellversuche von Nicolaou et al. 1999 umfassten eine Selenocyclisierung als Schlüsselschritt zum Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts.^[82] Die Doppelbindung des prenylierten β -Acetylenolesters **83** wird in Gegenwart von Lewis-Säure und N-(Phenylselenyl)phthalimid ähnlich der Iodlaktonisierung aktiviert. Dadurch erfolgt der nukleophile Angriff des acetylierten

Enolethers intramolekular am aktivierten Olefin und Bildung der C1-C8-Bindung des Bicyclus.

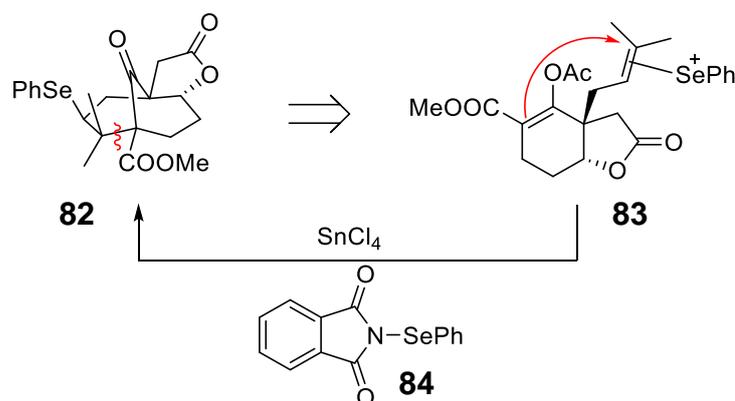


Abb. 25. Selenocyclisierung nach Nicolaou et al.

Nicolaou konnte auf diese Weise ein vollständig funktionalisiertes Garsubellin A (**13**)-Grundgerüst aufbauen. Eine Totalsynthese beruhend auf diesem Ansatz wurde jedoch bis heute nicht publiziert.^[49]

Iodocyclisierung

Verwandt zur Selenocyclisierung ist die Iodocyclisierung, erstmals von Danishefsky et al. 2006 beschrieben. Mechanistisch verläuft diese analog zur Iodolaktonisierung. Die Doppelbindung wird als Iodoniumion aktiviert und das 1,3-Diketon, welches zuvor in situ an α -Position einfach iodiert wurde, greift nukleophil an der aktivierten Doppelbindung an.

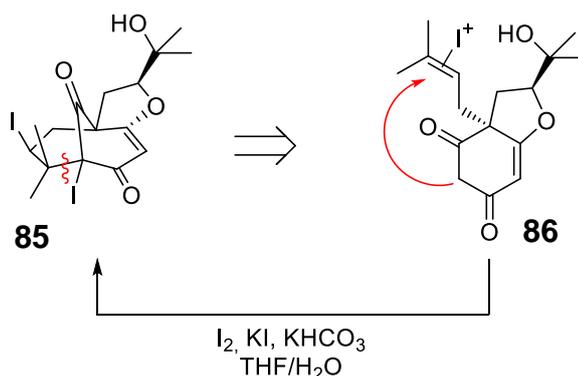


Abb. 26. Iodocyclisierung nach Danishefsky et al.

Danishefsky konnte mithilfe der Iodocyclisierung Nemoroson (**9**),^[83] Garsubellin A (**13**)^[84] und Clusianon (**14**)^[83] synthetisieren.

Auch George und Mitarbeiter berichteten kurz über die Iodocyclisierung eines MPAP-Derivats, welches jedoch zur weiteren Umsetzung nicht näher untersucht wurde.^[85]

Michael-Cyclisierung

Erste Veruche von Takagi und Mitarbeiter richteten sich nach der Michael-Michael-Kaskade zur Knüpfung der C1-C8- sowie der C5-C6-Bindungen. Die Kombination dieser Bindungsknüpfungen als Kaskadenreaktion lieferte jedoch nur schlechte Ausbeuten in Verbindung mit langen Reaktionszeiten.^[86] Um dieses Problem zu umgehen, entschied sich die Arbeitsgruppe um Takagi, die Kombination aufzulösen und beide Reaktionen für sich zu betrachten. Folgerichtig handelt es sich nur noch um die C1-C8-Bindungsknüpfung.^[87]

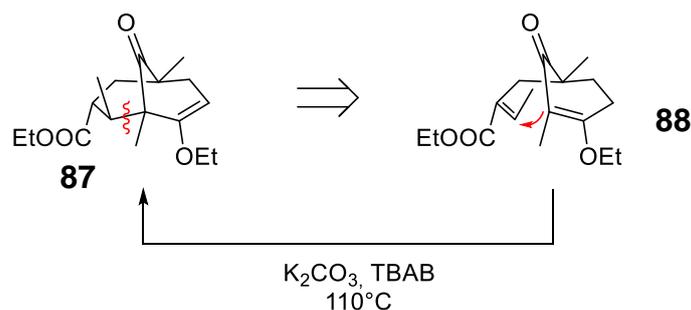


Abb. 27. 1,4-Michael-Addition nach Takagi et al.

Hinsichtlich der Darstellung einer Modellverbindung für das Adamantan-Typ-PPAP Plukenetion A entwickelten Takagi et al. eine intramolekulare 1,4-Michael-Addition (Abb. 27). Durch Deprotonierung des enolischen 1,3-Diketonsystems **88** in γ -Position wird ein über mehrere Zentren mesomeriestabilisiertes Enolation generiert. Diese reagiert in α -Position diastereoselektiv in einer 1,4-Addition zum [3.3.1]Bicyclus **87** ab.^[88]

Auch Couladouros und Mitarbeiter sowie Simpkins et al. verwenden diesen Ansatz.^[89,90] Bei Simpkins handelt es sich allerdings um eine 1,6-Addition (Abb. 28).

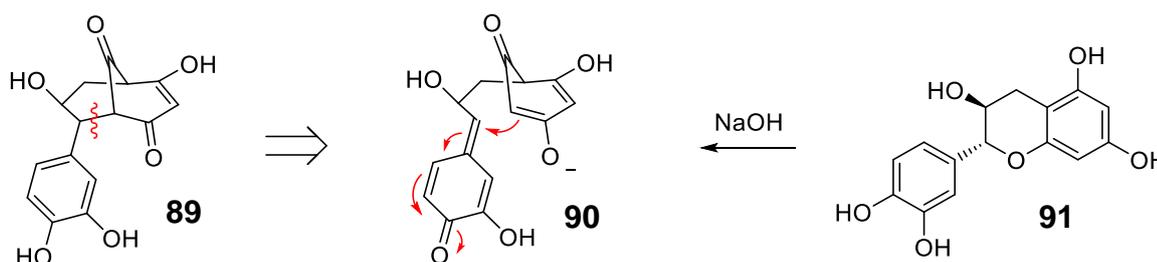


Abb. 28. 1,6-Michael-Addition nach Simpkins et al.

Der Pyranring von (+)-Catechin (**91**) wird mit NaOH unter Rückfluss geöffnet. Durch Ringschlussreaktion des nukleophileren C-Atoms gegenüber dem Sauerstoff kommt es zur Bildung des Bicyclus **89**.

Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung

Ein biomimetischer Ansatz zur säurekatalysierten Cyclisierung lieferte Porco et al. 2014 im Rahmen der enantioselektiven Synthese von (-)-Clusianon (**14**).^[91]

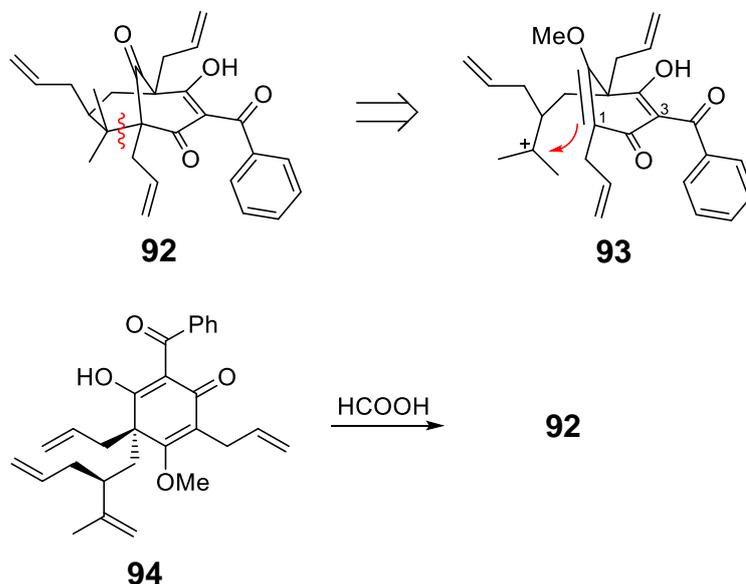


Abb. 29. Säurekatalysierte biomimetische Ringschlussreaktion nach Porco et al.^[91]

Ameisensäure protoniert die höchstsubstituierte isoprenoide Doppelbindung unter Ausbildung des stabilsten tertiären Carbeniumions. Danach erfolgt der Ringschluss durch Angriff des Methylenolethers. Auf diese Weise können, wie in Abb. 29 gezeigt, Typ B BPAPs entstehen. Erfolgt jedoch der nukleophile Angriff des C3-Atoms, entstehen Typ A BPAPs.

Eine weitere Lewis-Säure-katalysierte Reaktion stellt die Grundlage der bis dato zweiteffizientesten Hyperforin-Totalsynthese dar (Abb. 30).^[92]

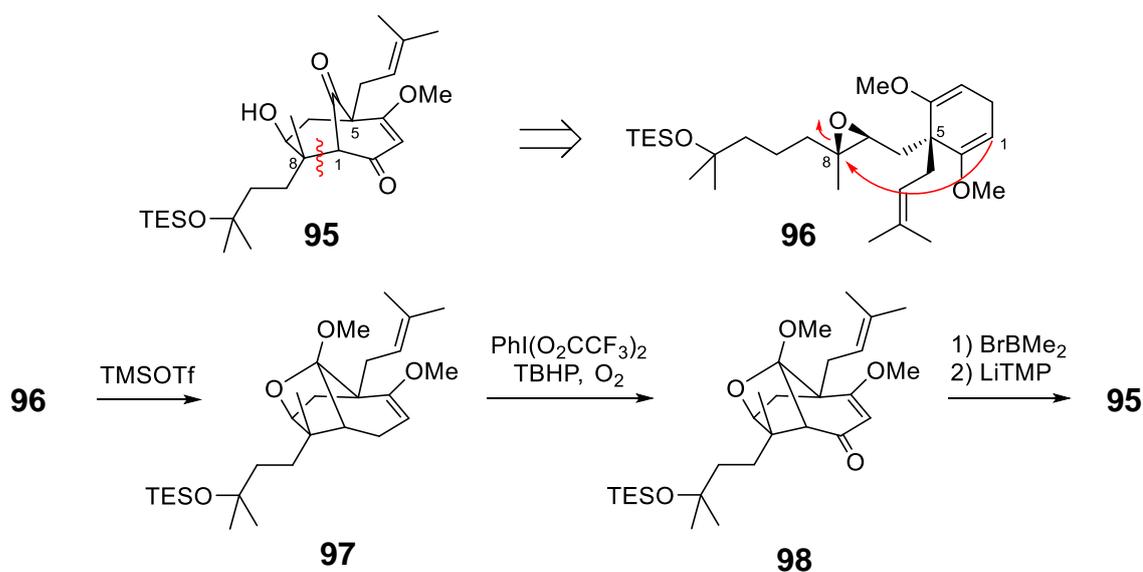


Abb. 30. Auszug aus Shair's Totalsynthese von **4**.

Epoxid **96** wird durch die Lewis-Säure Trimethylsilyltriflat aktiviert und an C8 vom Methylenolether nukleophil angegriffen. Dadurch bildet sich an dem Prochiralitätszentrum C5 die korrekte Konfiguration für **4** aus. Das dabei entstandene Alkoholat bildet mit dem überbrückenden stabilisierten Carbeniumion das Ketal **97** aus. Allylische Oxidation und Hydrolyse des Ketals liefert nach drei Stufen das gewünschte bicyclische System von **4**.

Shair's enantioselektive Totalsynthese umfasst 18 Stufen und ist hinter der Totalsynthese von Maimone die zweitkürzeste Darstellung für **4**.

Oxidative Ringerweiterung

Inspiziert von der Biosynthese der PPAPs haben 2015 Maimone und Ting eine 10-stufige Totalsynthese für **4** entwickelt.^[93,94] Ihnen ist es gelungen den tertiären Alkohol **101** mit Bisacetoxiodbenzol unter basischen Bedingungen in Methanol unter Ringerweiterung zum bicyclischen **99** umzulagern.

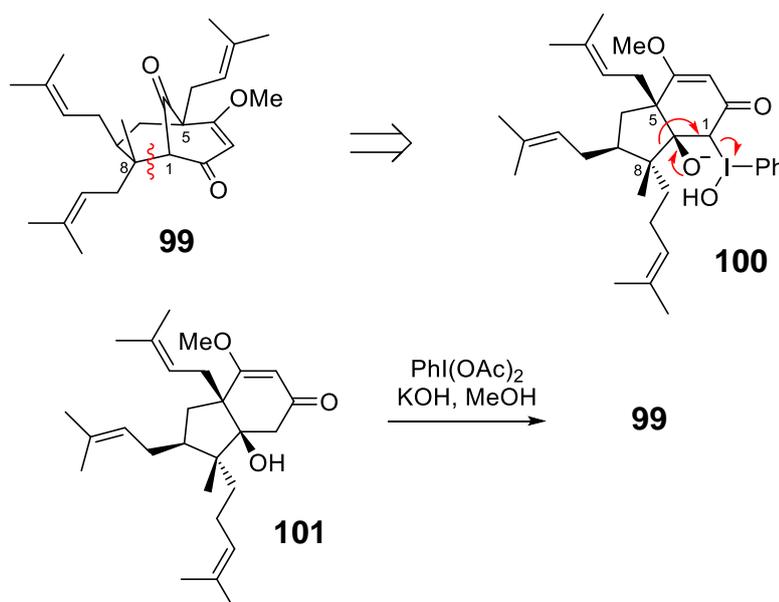


Abb. 31. Oxidative Ringerweiterung nach Maimone und Mitarbeiter.

Das Hexahydroinden-Derivat **101** wird basenkatalysiert in die hypervalente Iod(III)-Verbindung **100** überführt, welche in situ durch Umlagerung von C8 an C1 und reduktive Eliminierung der Iod-Spezies **99** in guten Ausbeuten von 92% bildet.

Photocyclisierung

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2019 von Porco und Mitarbeitern beschrieb erstmals in der Geschichte der PPAP-Synthesen eine Photocyclisierung zum Aufbau von Typ A BPAPs (Abb. 32).^[95]

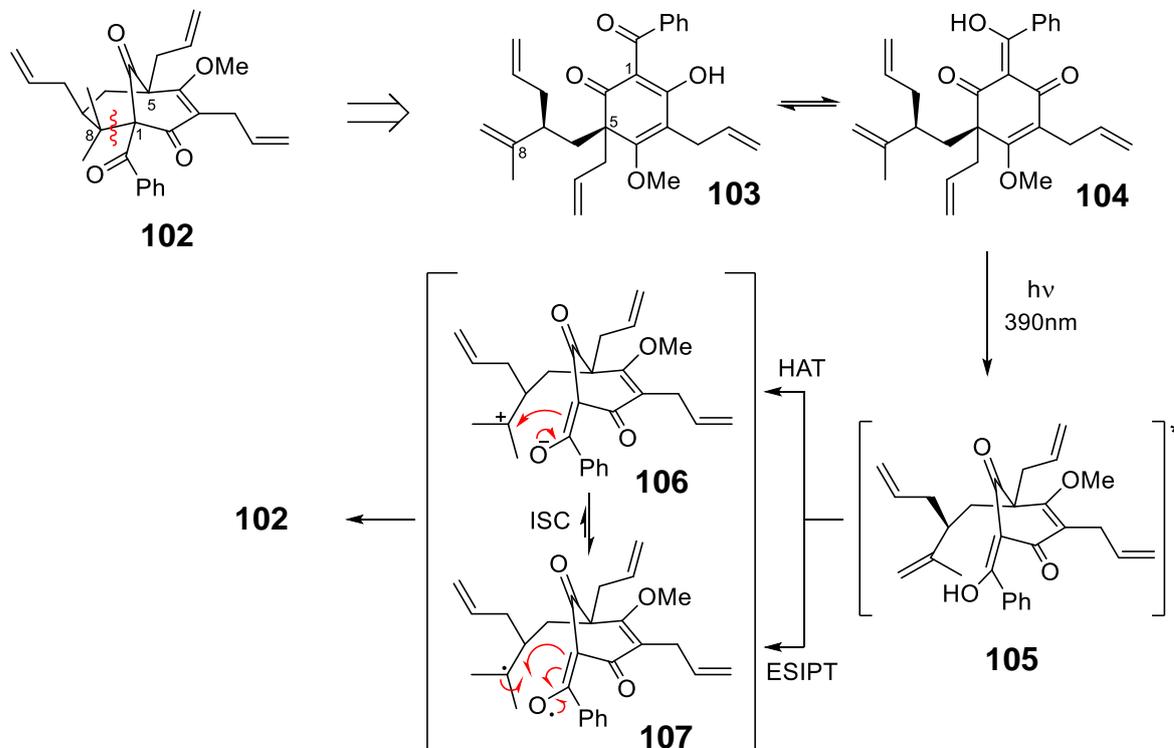


Abb. 32. Photocyclisierung zur Typ A BPAP Synthese nach Porco.

Desaromatisierte MPAPs wie **103** und dessen tautomere Form **104** können mit Licht der Wellenlänge 390 nm angeregt werden. Im angeregten Zustand **105** findet entweder ein excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT) zum entsprechenden Zwitterion **107** oder ein hydrogen atom transfer (HAT) zum triplett Biradikal **106** statt. Über ein Intersystem Crossing (ISC) können sich **106** und **107** ineinander umwandeln. Beide Systeme resultieren jedoch im gleichen Zielmolekül **102**, zum einen durch Rekombination der Radikale und zum anderen durch nukleophilen Angriff am Carbeniumion.

1.4.6 Aufbau der C1-C2 + C3-C4-Bindung

Rhenium-Claisen-Kaskade

Kuninobu und Mitarbeiter publizierten bereits 2006 eine Rhenium-katalysierte Acetylen-Insertion in C-C-Einfachbindungen nicht gespannter cyclischer Verbindungen.^[96] 2009 verwendeten sie diese Reaktion für den Aufbau des bicyclischen Systems der PPAPs (Abb. 33).^[97]

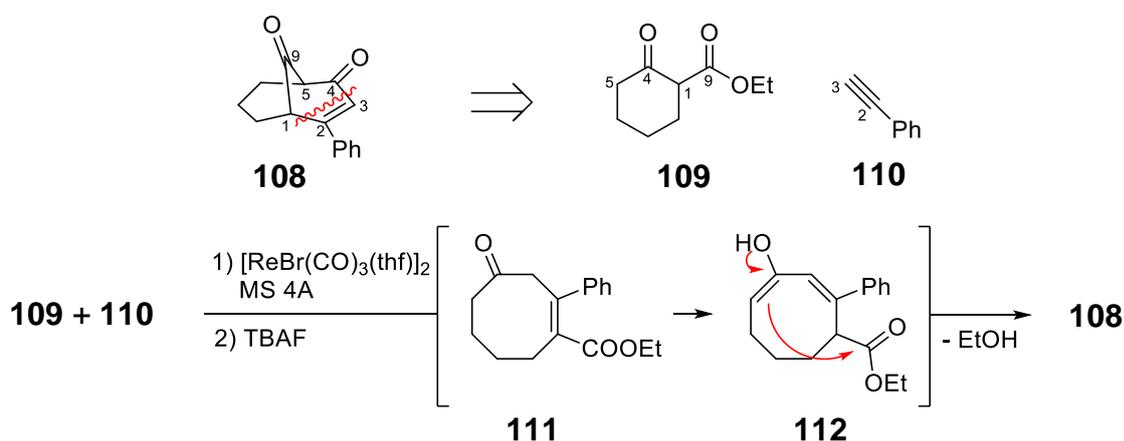


Abb. 33. Re-katalysierte Acetylen-Insertion und intramolekulare Claisen-Kondensation.

In Gegenwart des Rhenium-Katalysators inseriert Phenylacetylen (**110**) in die C1-C4-Bindung des 2-Oxycyclohexancarbonsäureethylesters (**109**). Nach Doppelbindungs-Isomerisierung des gebildeten Cyclooctenons **111** kommt es unter Ethanolabspaltung zur intramolekularen Claisen-Kondensation. Durch Verwendung von Molekularsieb und TBAF konnte die Ausbeute deutlich gesteigert werden. Möglicherweise entzieht das Molekularsieb das entstehende Ethanol aus dem Gleichgewicht und das basisch wirkende Fluorid begünstigt die Enol-beziehungsweise Enolatbildung.

1.4.7 Aufbau der C1-C2 + C4-C5-Bindung

Michael-Aldol-Kaskade

Für den Aufbau von Modellverbindungen für Hyperforin (**4**) und Perfuratumon entwickelten Nicolaou und Mitarbeiter 2005 eine neue Synthesemethode. Sie verknüpften eine Michael-Addition von Diketon **114** mit Methacrolein (**115**) mit einer säurekatalysierten Aldolreaktion des enthaltenen Aldehyds. Sie waren in der Lage, durch Einführung einer C_3 -Kette an das bestehende Cyclohexanon-Derivat in einem Schritt einen weiteren annullierten 6-Ring zu bilden.^[51]

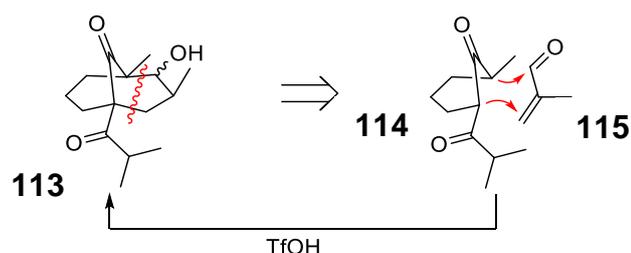


Abb. 34. Michael-Aldol-Kaskade nach Nicolaou.

Bis-5-exo-Cyclisierung

Im Jahr 2011 publizierten Njardarson et al. eine weitere Methode zur Knüpfung der C1-C2- und C4-C5-Bindung in einer Eintopfreaktion. Die Versuche zielten auf eine Modellverbindung für Guttiferon G ab. In einer achtstufigen Synthese wurde das prochirale Dibromid **118** erhalten. Radikalisch konnte **118** in 73% Ausbeute in einer doppelten 5-exo-Cyclisierung in den Tetracyclus **116** überführt werden.^[98]

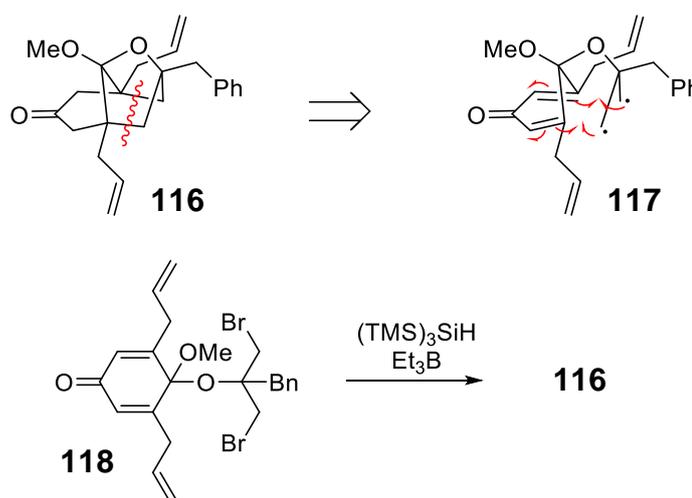


Abb. 35. Radikalische Bis-5-exo-Cyclisierung nach Njardarson.

Effenberger-Cyclisierung

Eine der populärsten und am meisten verwendete Methode zum Aufbau des [3.3.1]Bicyclus ist die von Effenberger 1984 publizierte Cyclisierungsreaktion.^[99]

Stoltz und Mitarbeiter brachten diese Cyclisierungsvariante 2002 erstmals in Bezug zur Darstellung von Modellverbindung von PPAPs, insbesondere von Garsubellin A (**13**) (Abb. 36).^[100] In einer doppelten α - und α' -Acylierung des Silylenolethers **122** mit Malonyldichlorid (**121**) wird in einer Stufe das 1,3-Diketon-System angefügt.

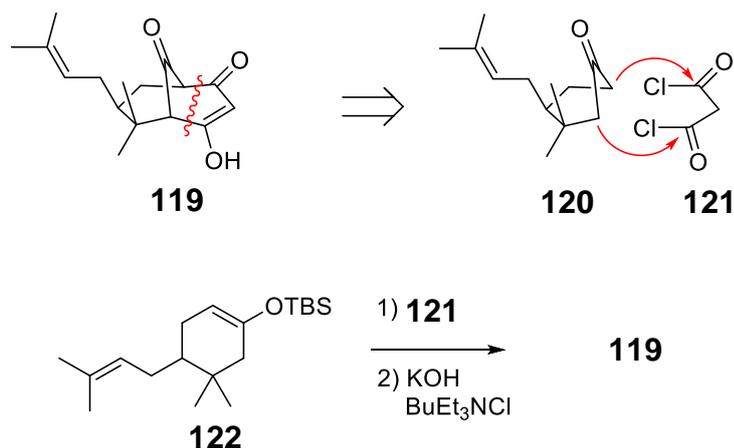


Abb. 36. Effenberger Cyclisierung nach Stoltz.

Die Ausbeuten der Effenberger-Cyclisierungen betragen etwa nur 30-40%, jedoch bezogen auf wieder rückgewonnenes Startmaterial steigen die Ausbeuten auf etwa 90% an.

Neben den hier erwähnten Arbeiten findet die Effenberger-Cyclisierung auch Anwendung in der Totalsynthese von Clusianon durch Simpkins,^[101] Marazano^[102] und Coltart,^[103,104] sowie in den Arbeiten zu Hyperforin (**4**) und Prolifenon A und B von Mehta.^[105]

Robinson-Anellierung

Ein weiterer Ansatz zur Knüpfung der C1-C2- und C4-C5-Bindung wurde von Crowe und Wang 2010 veröffentlicht. Sie machten sich eine Robinson-Anellierung zunutze.^[106] Das Ketonitril **125** wird zuerst in α -Position durch Natriummethanolat deprotoniert und greift danach in einer Michael-Addition das α,β -ungesättigte Keton **124** an. Nach einer Protonierungs/Deprotonierungs-Sequenz kommt es zur Aldol-Reaktion und somit zum bicyclischen System **123**.

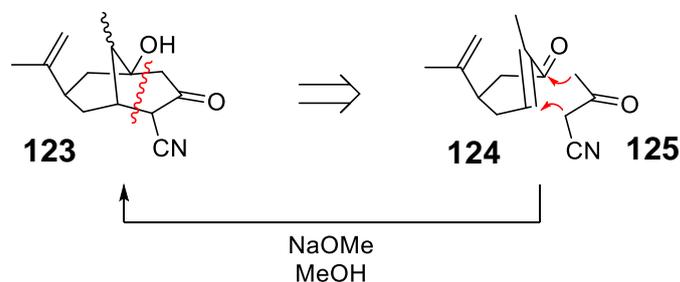


Abb. 37. Robinson Anellierung nach Crowe.

1.4.8 Aufbau der C1-C8 und C5-C6-Bindung

Michael-Michael-Kaskade

Porco et al. publizierten 2007 eine Michael-Michael-Kaskade im Rahmen der Totalsynthese von Clusianon.^[107] Sie nutzten die Reaktion, um das bicyclische System von **14** aufzubauen. Unter Desaromatisierung wird Michael-Akzeptor **127** nukleophil angegriffen und die Acetatgruppe wird eliminiert. Somit generiert sich ein neuer Michael-Akzeptor **131**, welcher erneut in einer Michael-Addition angegriffen wird.

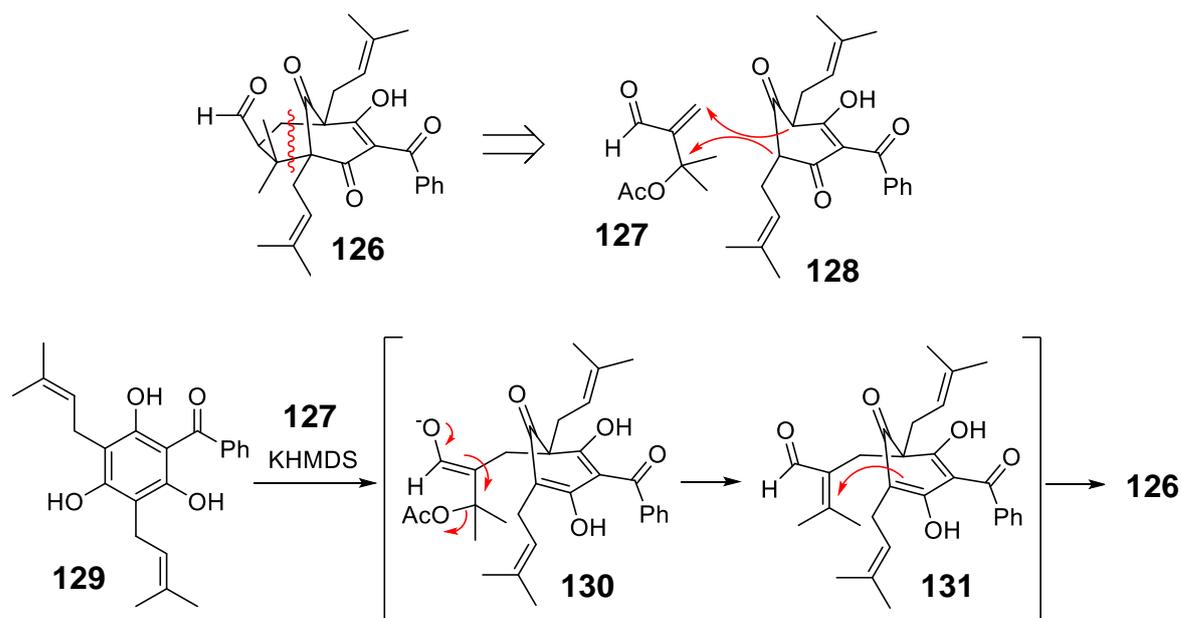


Abb. 38. Michael-Michael-Kaskade zum Aufbau von Clusianon (**14**) nach Porco.

1.4.9 Aufbau der C1-C9 und C3-C4-Bindung

Domino-Dieckmann-Cyclisierung

Zheng und Mitarbeiter haben 2019 eine Methode zur Synthese von 7-endo-Typ B BPAPs publiziert.^[52] Sie bauen die Bindungen C1-C9 und C3-C4 in einer Me_2AlSEt -katalysierten Domino-Dieckmann-Cyclisierung auf. Der Aufbau dieser beiden Bindungen ist im Vergleich zu den bestehenden Synthesestrategien der anderen Arbeitsgruppen ein völlig neuer Ansatz. Darüber hinaus ist dies der erste Syntheseweg, der ein lineares, acyclisches Startmaterial **133** verwendet und nicht von einem derivatisierten 6-Ring ausgeht. Ein sechsgliedriger Cyclus wird in der Synthese auch nicht durchlaufen. Es bildet sich intermediär ein 8-Ring **135** aus, der eine transannulare Dieckmann-Kondensation zum gewünschten Bicyclus **132** eingeht.

Mit dieser Methode konnten Zheng et al. neun 7-endo-Typ B BPAPs in jeweils 9-10 Stufen synthetisieren.

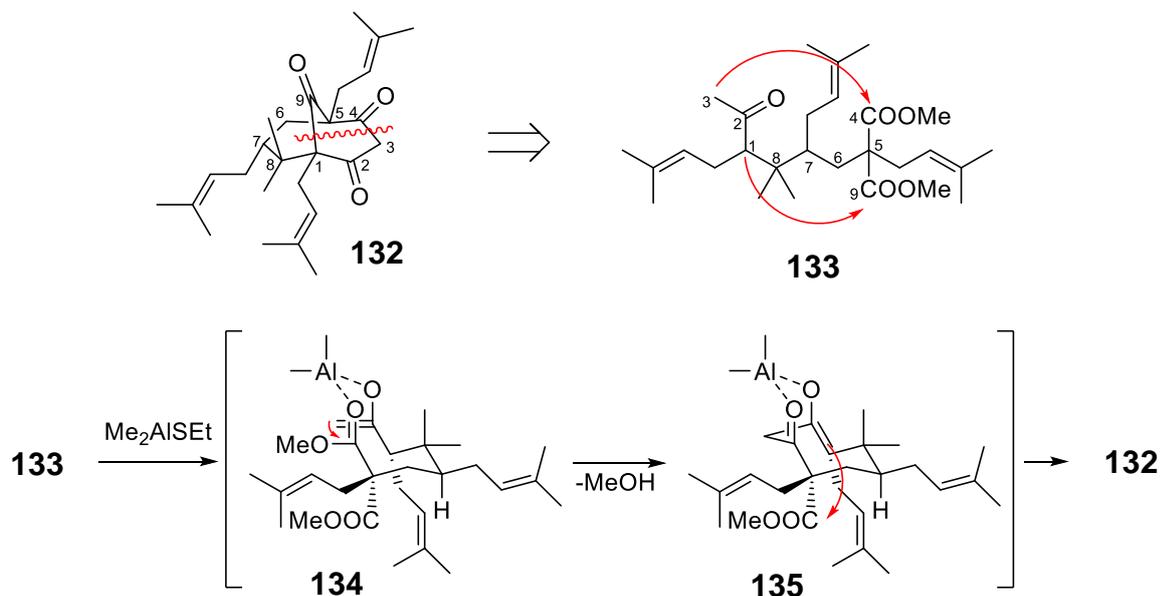


Abb. 39. Domino-Dieckmann-Cyclisierung nach Zheng.

1.5 Totalsynthetisierte PPAPs

Wie schon in Kap. 1.4 beschrieben, sind in den letzten 20 Jahren über 30 PPAPs von unterschiedlichsten Arbeitsgruppen über unterschiedliche Ansätze synthetisiert worden. Die Arbeitsgruppen begrenzten sich bei ihren Synthesen oft nicht auf einzelne PPAPs, was darin resultiert, dass viele PPAPs auf unterschiedliche Weise und von mehreren Gruppen aufgebaut wurden.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse werden in folgenden Tabellen, bezogen auf die jeweiligen PPAPs, die Arbeitsgruppen aufgeführt, welche diesen Naturstoff wann totalsynthetisiert haben. Ebenso werden der Syntheseansatz zur Knüpfung des Bicyclus, die Stufenanzahl und eine mögliche enantioselektive Synthese der Arbeitsgruppen aufgelistet. Bei Formalsynthesen werden die weiteren Stufen in Klammern angegeben.

Tab. 1. Totalsynthetisierte PPAPs - Teil 1.

Naturstoff	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	enantio-selektiv	Schlüsselschritt
Hyperforin (4)	Shibasaki ^[108,109]	2010	50	ja	Aldol-Reaktion
	Shair ^[92]	2013	18	ja	Lewis-Säure-kat. Epoxidöffnung
	Nakada ^[77,78]	2013	35	nein	Cyclopropyl-Ringöffnung
		2015	18(+?)	ja	
	Barriault ^[62,63]	2014	17	nein	Au(I)-kat. 6-endo-dig-Cyclisierung
		2018	18	nein	
Maimone ^[93,94]	2015	10	ja	Oxidative Ringerweiterung	
Seco-Hyperforin (136)	Shair ^[110]	2015	15	ja	Lewis-Säure-kat. Epoxidöffnung
Garsubellin A (13)	Shibasaki ^[42]	2005	23	nein	Ringschluss-metathese
	Danishefsky ^[84]	2006	17	nein	Iodocyclisierung
	Simpkins ^[90,111]	2007	11(+5)	nein	Effenberger-Cyclisierung
	Nakada ^[77,80]	2013	29	nein	Cyclopropyl-Ringöffnung
		2015	16(+?)	ja	
Nemoroson (9)	Danishefsky ^[83]	2007	14	nein	Iodocyclisierung
	Simpkins ^[111,112]	2010	12	nein	Effenberger-Cyclisierung
	Nakada ^[77,79]	2012	26	nein	Cyclopropyl-Ringöffnung
		2015	16(+?)	ja	
	Barriault ^[62]	2014	11(+5)	nein	Au(I)-kat. 6-endo-dig-Cyclisierung
	Shair ^[110]	2015	15	ja	Lewis-Säure-kat. Epoxidöffnung
Porco ^[95]	2019	7	ja	Photocyclisierung	
7-epi-Nemoroson (10)	Porco ^[113]	2012	8	nein	Michael-Aldol-Kaskade
Papuaforin A-C (137,139,138)	Barriault ^[62,63]	2014	17	nein	Au(I)-kat 6-endo-dig-Cyclisierung
		2018	18	nein	
Ialibinon A & B (140,141)	Simpkins ^[114]	2010	4	nein	Mn(III)-kat. Cyclisierung
	George ^[85]	2010	4	nein	Radikalische Cyclisierung
Oblongifolin A (142)	Plietker ^[64]	2011	7	nein	Dieckmann-Kondensation
	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung

Tab. 2. Totalsynthetisierte PPAPs -Teil 2.

Naturstoff	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	enantio-selektiv	Schlüsselschritt
Clusianon (14)	Simpkins ^[101,111,115]	2006	9	nein	Effenberger-Cyclisierung
		2007	9	ja	
		2007	9	nein	
	Danishefsky ^[83]	2007	13	nein	Iodocyclisierung
	Marazano ^[102]	2007	9	nein	Effenberger-Cyclisierung
	Porco ^[91,107]	2007	9	nein	Michael-Michael-Kaskade
		2014	6	ja	Säurekatalysiert
	Coltart ^[104,116]	2010	16	ja	Effenberger-Cyclisierung
		2011	15	ja	
	Nakada ^[77,81]	2013	27	nein	Cyclopropyl-Ringöffnung
2015		18(+?)	ja		
Plietker ^[66]	2015	12	ja	Dieckmann-Kondensation	
epi-Clusianon (143)	Plietker ^[64]	2011	7	nein	Dieckmann-Kondensation
	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
Hyperibon L (144)	Plietker ^[64]	2011	7	nein	Dieckmann-Kondensation
Hyperpapaanon (145)	Plietker ^[64]	2011	7	nein	Dieckmann-Kondensation
Hyperibon I (146)	Plietker ^[65]	2013	9	nein	Dieckmann-Kondensation
Sampsonion P (147)	Plietker ^[65]	2013	10	nein	Dieckmann-Kondensation
Guttiferon A (16)	Plietker ^[10]	2014	12	nein	Dieckmann-Kondensation
8-epi-Guttiferon A (148)	Plietker ^[10]	2014	11	nein	Dieckmann-Kondensation
Garcinol (15)	Plietker ^[67]	2015	13	nein	Dieckmann-Kondensation
Isogarcinol (149)	Plietker ^[67]	2015	14	nein	Dieckmann-Kondensation
Hyperibon K (150)	Porco ^[117]	2010	6	ja	Michael-Aldol-Kaskade
Plukenetinon A (151)	Porco ^[118]	2010	8	nein	Michael-Aldol-Kaskade
6-epi-Garcimultifloron A (152)	Porco ^[95,119]	2019	6	ja	Photocyclisierung

Tab. 3. Totalsynthetisierte PPAPs - Teil 3.

Naturstoff	Arbeitsgruppe	Jahr	Stufen	enantio-selektiv	Schlüsselschritt
Garcibracteaton (153)	George ^[120]	2012	4	nein	Mn(III)-kat. Cyclisierung
regio-Garcimultifloron I (154)	Zheng ^[52]	2019	10	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
Garcimultifloron I (155)	Zheng ^[52]	2019	10	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
Garcimultifloron H (156)	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
Guttiferon I (157)	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
regio-Guttiferon I (158)	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
Oblongifolin D (159)	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung
epi-Guttiferon O (160)	Zheng ^[52]	2019	9	nein	Domino-Dieckmann-Cyclisierung

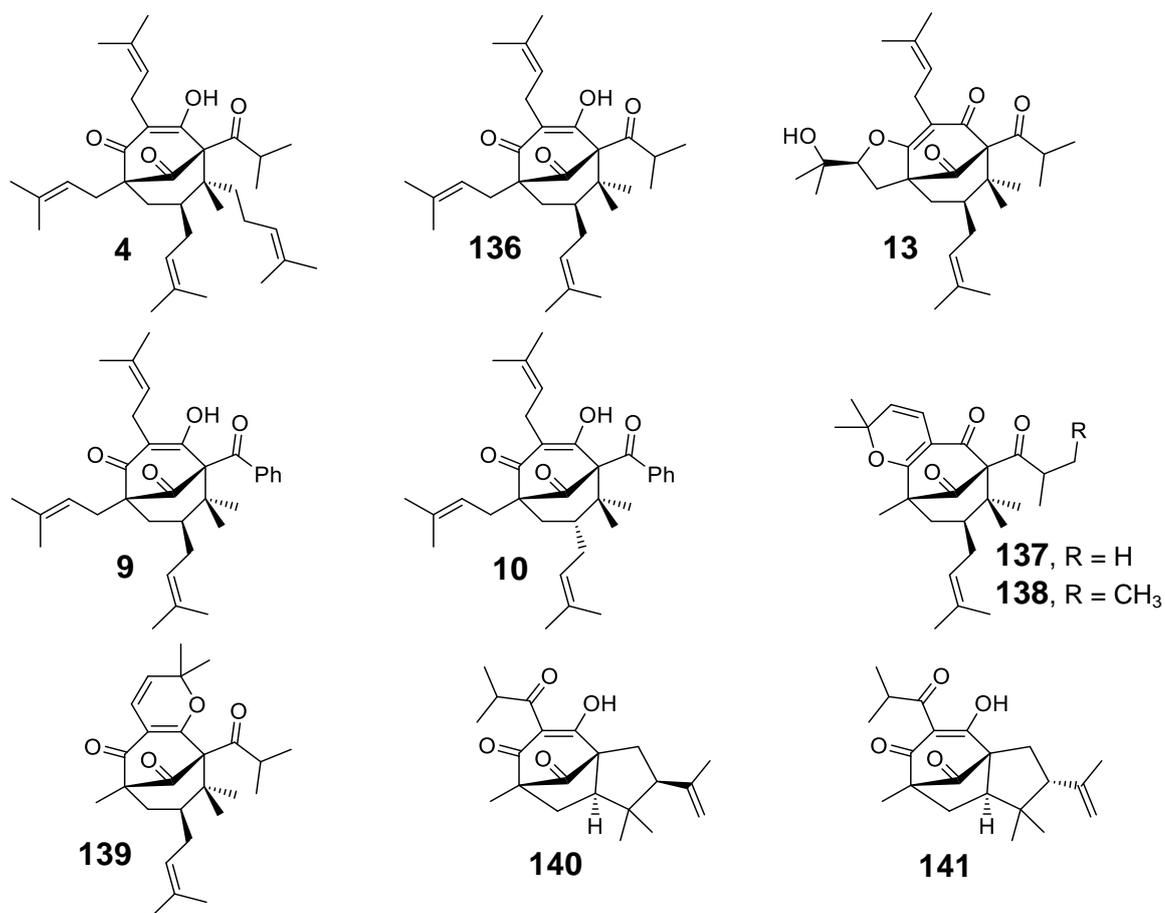


Abb. 40. Totalsynthetisierte PPAPs - Teil 1.

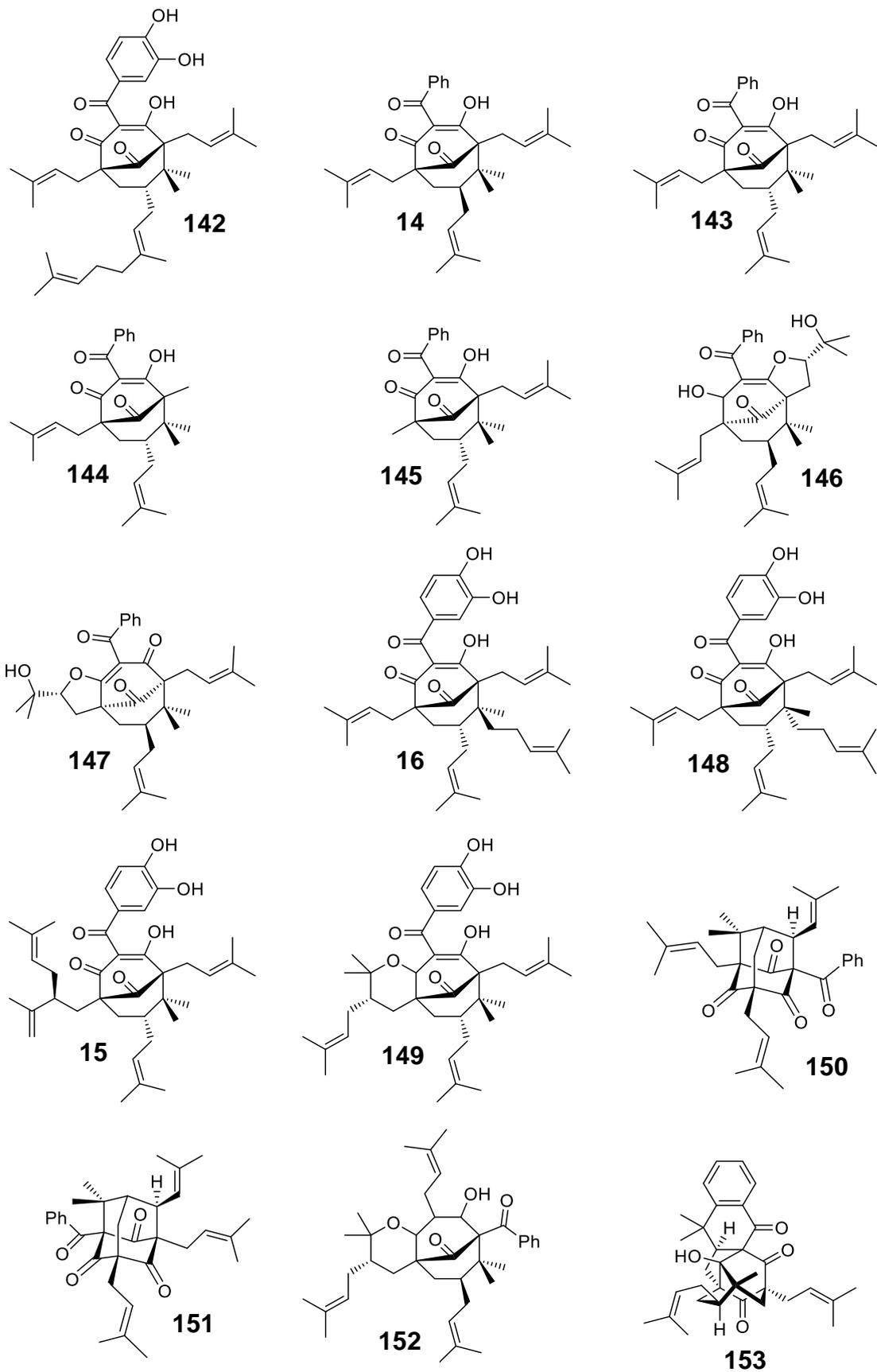


Abb. 41. Totalsynthetisierte PPAPs -Teil 2.

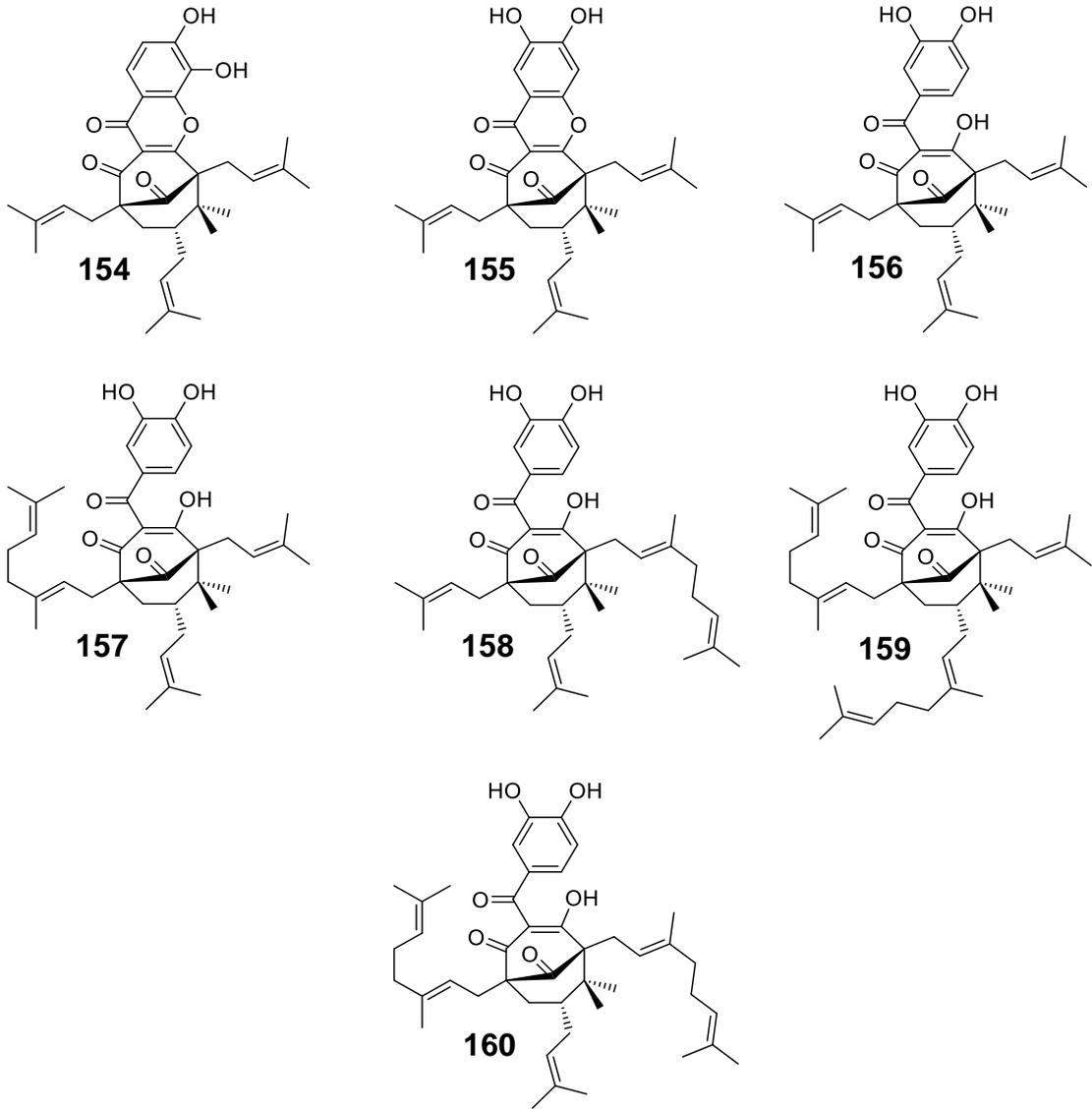


Abb. 42. Totalsynthetisierte PPAPs - Teil 3.

1.6 Stand der Forschung im Arbeitskreis Jauch

1.6.1 Transannulare Acylierung

Kapitel 1.4 zeigt deutlich, dass bis auf wenige Ausnahmen die verschiedenen Arbeitsgruppen das Bicyclo[3.3.1]nonanon-Gerüst als ein Cyclohexanon-Derivat auffassen, welches mit einer Kohlenstoffbrücke über die α,α' -Positionen in unterschiedlichsten Varianten verknüpft werden.

Kretschmar und Erman untersuchten 1968 die Addition von Säurechloriden an Doppelbindungen hinsichtlich der entstehenden Stereochemie.^[121,122] Durch die transannulare Addition des Säurechlorids **161** an die gegebenüberliegende Doppelbindung entsteht das β -chlorierte Keton **162**. Der Vorteil besteht darin, dass **162** keine Enolform hin zu den Brückenkopfatomem, im Sinne der Bredtschen Regel, ausbilden kann. Dies nutzte Kretschmar aus, da folglich **162** nicht epimerisieren kann und sich so die erhaltenen stereochemischen Ergebnisse nicht verfälschen.

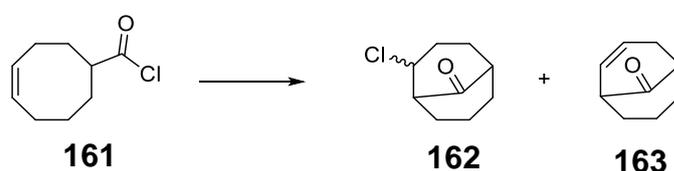


Abb. 43. Kretschmar's Untersuchungen zur intramolekularen Addition an Doppelbindungen.

Abhängig davon, ob sie zusätzlich Lewis-Säuren verwendeten und in welchem Lösungsmittel sie die Reaktion durchführten, erhielten sie unterschiedliche Verhältnisse des cis- bzw. trans-Produktes von **162**. Ohne Lewis-Säure in chlorierten Lösungsmitteln erhielten sie die besten Ausbeuten an **162**. Je stärker die verwendete Lewis-Säure ist, desto höher war der Anteil an Eliminierungsprodukt **163**. Mechanistische Aussagen über die Addition und über die Verwendung von Lewis-Säuren wie AlCl_3 haben neben Kretschmar und Erman zehn Jahre später auch die Arbeitsgruppe um Kraus^[123] publiziert. Wie die epimeren Formen von **162** genau zustande kommen, ist noch nicht ganz aufgeklärt.

Besonders zu erwähnen ist, dass Kretschmar keine Bildung der Bicyclo[4.2.1]nonanone **164** und **165** beobachtet hat.



Abb. 44. Keine regioisomere Nebenproduktbildung.

Diese kämen durch umgekehrte, also regioisomere Addition des Säurechlorids an die Doppelbindung zustande. Es erfolgt ausschließlich die Bildung zweier annullierter 6-Ringe.

Auf diesen Studien aufbauend haben die ehemaligen Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe Jauch, Stefanie Schmitt und Eva Feidt, einen neuen Ansatz zur PPAP-Synthese gestartet. Das Grundgerüst dieser Naturstofffamilie sollte nicht mehr als in α,α' -Position zu überbrückendes Cyclohexanoderivat aufgefasst werden, sondern vielmehr als ein zu überbrückendes Cyclooctanderivat. Analog zu den Arbeiten von Kretschmar, Erman und Kraus et al. wurden Modellverbindungen angefertigt, die erste Untersuchungen zur Synthese von PPAPs mit Hilfe der transannularen Acylierung liefern sollten.

Modellverbindung **169** wurde in fünf Stufen ausgehend von 4-Methyl-2-oxo-pent-3-ensäurenitril (**166**) synthetisiert (Abb. 45).^[124]

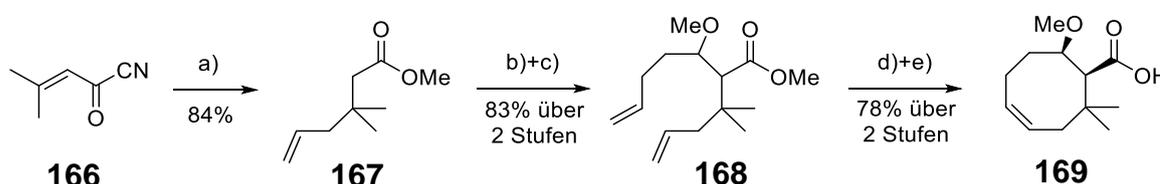


Abb. 45. Synthese der Modell-Cyclooctensäure **169**. *Reaktionen und Bedingungen:* a) (i) TiCl_4 , DCM, Allyltrimethylsilan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) MeOH, $-30\text{ }^\circ\text{C}$ auf r.t.; (b) LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4-Pentenal; (c) Proton-sponge[®], MeOTf, DCM, r.t.; (d) Grubbs II (1.4 mol%), $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (5 mol%), Et_2O , reflux; (e) H_2O , DME, LiOH (17 equiv), reflux.

In einer Sakurai-Reaktion wurde Ester **167** erhalten. Eine Aldol-Reaktion mit anschließender Methylschützung des entstandenen Alkohols lieferte **168**. Auf dieser Stufe konnten die Diastereomere von **168** getrennt werden, wobei ausschließlich mit der syn-Verbindung weitergearbeitet wurde. Nach Ringschlussmetathese wurde der Ester zur Cyclooctencarbonsäure **169** verseift.

Mit der Modellverbindung **169** wurde in Analogie zu Kretschmar und Kraus die Säure mit Oxalylchlorid ins Säurechlorid **170** überführt. Die transannulare intramolekulare Acylierung von **170** lieferte das Cyclisierungsprodukt **171** in nur 40 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis 18:1 (exo/endo).

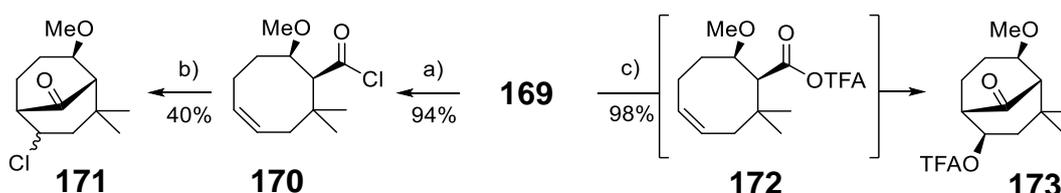


Abb. 46. Transannuläre Acylierung der Modellverbindung **169**. *Reaktionen und Bedingungen:* (a) $(\text{COCl})_2$, DCM, r.t.; (b) DCE, reflux; (c) TFAA, CHCl_3 (stabilisatorfrei), $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Da eine Ausbeutensteigerung durch in situ Generierung von anderen Säurehalogeniden nicht möglich war, fiel die Aufmerksamkeit der Arbeitsgruppe auf die Verwendung von gemischten Anhydriden, insbesondere der gemischten Trifluoressigsäureanhydride, als reaktive Carbonsäurederivate. Aus **169** konnte mit Trifluoressigsäureanhydrid das gemischte Anhydrid **172** gebildet werden. Im Gegensatz zu den Säurechloriden erfolgte die Cyclisierung von **172** in situ bei 0 °C diastereoselektiv zum syn-Diastereomer **173** in exzellenten Ausbeuten von 98%.

Die transannulare Acylierung mit gemischten Anhydriden bringt den Vorteil mit sich, dass bereits ein Sauerstoffatom in Form der Trifluoracetoxy-Gruppe am Achtring eingeführt wird. Die Trifluoracetyl-Gruppe kann wie Jauch et al. beschrieben haben, mit Natriumhydrogencarbonatlösung abgespalten werden und der erhaltene Alkohol in einer Dess-Martin-Oxidation zum Keton **174** oxidiert werden.

Betrachtet man **174**, so fällt auf, dass sich dessen Struktur sehr denen der PPAPs ähnelt. Jedoch wäre die durch die Oxidation eingeführte Carbonylgruppe an C6 und nicht an C3,² wie bei den PPAPs (Abb. 47). Folglich sollte es möglich sein, Diketon **176** aus der Cyclooctencarbonsäure **175** zu erhalten, bei der die interne Doppelbindung um eine Position Richtung Methylether verschoben ist.

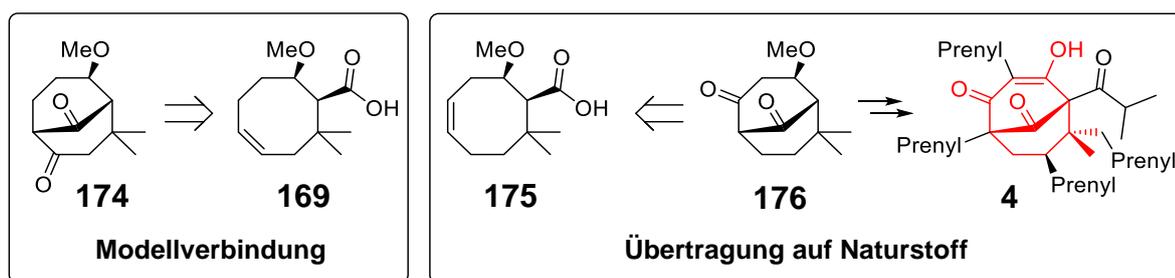


Abb. 47. Vergleich Modellverbindung mit Naturstoff.

176 trägt an C2 einen geschützten Ether, der nach Spaltung zum Keton oxidiert werden kann. Die Carbonylgruppen an C4 und C9 sowie das quartäre Zentrum an C8 sind schon im Molekül enthalten. Durch die Synthese einer entsprechend den gewünschten PPAPs substituierten Cyclooctencarbonsäure bietet diese Cyclisierungsmethode die Möglichkeit der Darstellung von PPAPs.

Auf diesen Arbeiten aufbauend, begannen Schmitt und Feidt Cyclooctencarbonsäuren basierend auf unterschiedlichen retrosynthetischen Überlegung zu synthetisieren, um damit Nemoroson (**9**) und Hyperforin (**4**) mit Hilfe der transannularen Cyclisierung zu erhalten.

Die Dissertationen von Schmitt und Feidt befassten sich mit der racemischen Synthese von **9** und **4**.

² Es wird die übliche Kohlenstoff-Nummerierung der PPAPs verwendet (Vgl. Kap 1).

1.6.2 Stand der Forschung - Stefanie Schmitt^[125]

Die Syntheseroute von Schmitt verfolgte den Aufbau eines acyclischen Esters, dessen Umsetzung zum Cyclooctencarbonsäureesters durch eine Ringschlussmetathese (RCM) erfolgte (Abb. 48). Der acyclische ungesättigte Ester **183** wurde ausgehend von β -Ketoester **177** in sechs Stufen synthetisiert. In einer γ -Alkylierung, durch doppelte Deprotonierung von **177** konnte eine Phenylselenenylpropyl-Seitenkette eingebaut werden. Diese stellte eine an der Doppelbindung geschützte Allylgruppe dar und diente bei der späteren Metathese dazu, gezielt den 8-Ring aufzubauen. Nachdem der Ketoester in das Enoltriflat überführt wurde, konnte in einer Kochi-Fürstner-Kreuzkupplung in β -Position Fe-katalysiert eine Methylgruppe eingeführt werden.

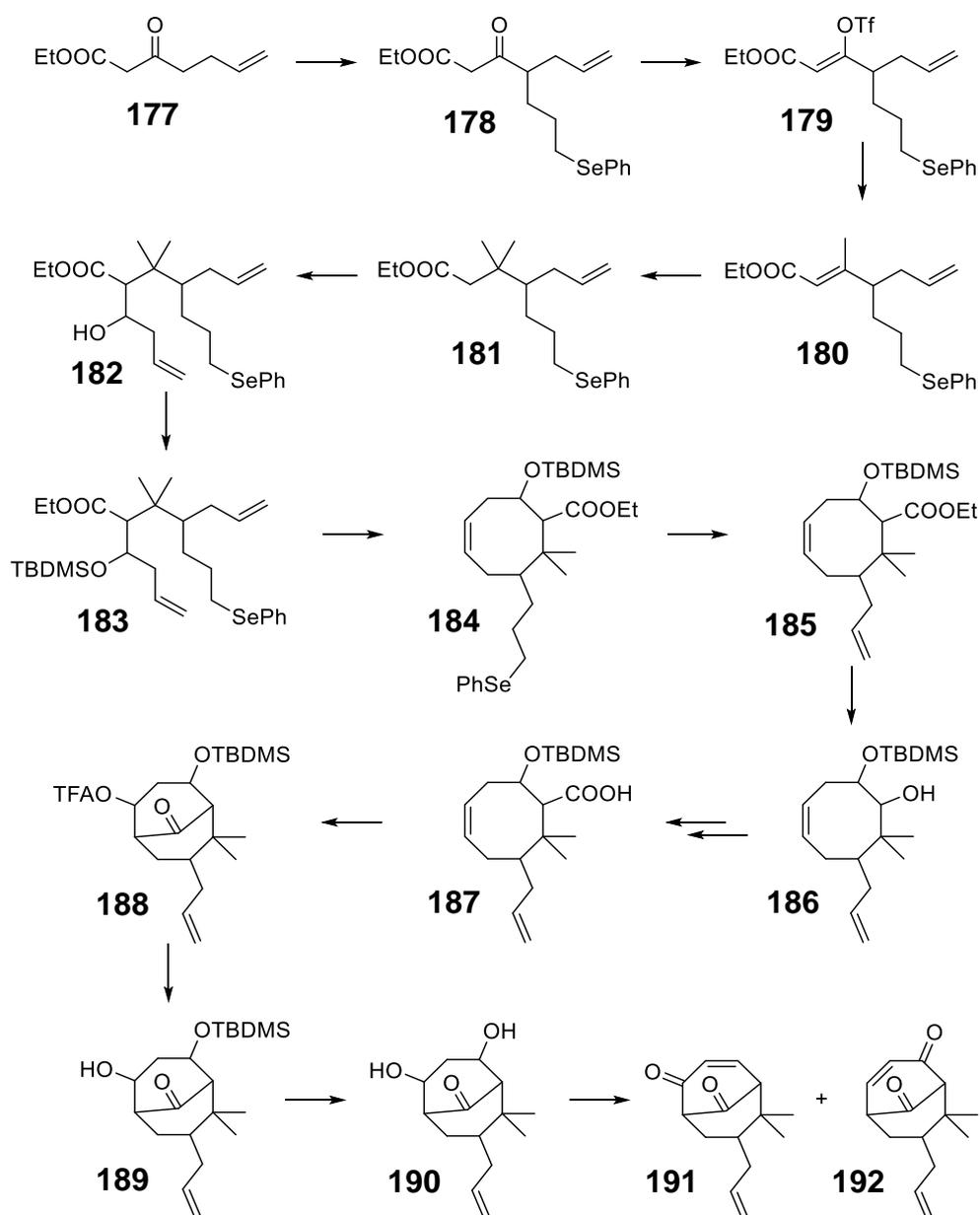


Abb. 48. Entwickelte Formalsynthese zu Nemoroson (**9**) nach Schmitt.

Das quartäre Zentrum an C8 wurde in einer Michael-Addition mit einem Methylcuprat erhalten. Im Anschluss an die Aldol-Reaktion mit 3-Butenal wurde der entstandene Alkohol TBDMS-geschützt. **183** konnte, wie zu Beginn erwähnt, mit dem Grubbs II Katalysator in einer RCM zum Cyclooctencarbonsäureester **184** umgesetzt und die Phenylselenyl-Gruppe oxidativ eliminiert werden. Da es nicht möglich war **185** zu verseifen, wurde eine dreistufige Reduktions-Oxidations-Kaskade zur Carbonsäure **187** durchgeführt. Nach der zuvor erläuterten transannularen Cyclisierung, wurden beide Alkoholfunktionalitäten entschützt und versucht zum 1,3-Diketon-System zu oxidieren. Dies erwies sich jedoch schwieriger als gedacht, da nur die α,β -ungesättigten Ketone **191** und **192** erhalten wurden.

Ausgehend von **191** und **192** ist der Aufbau des 1,3-Diketon-Systems, die vollständige Brückenkopfsubstitution an C1, C3 und C5, sowie die Kreuzmetathese der Allylsubstituenten zu den Prenyl-Analoga literaturbekannt. Schmitt beendete an dieser Stelle ihre racemische Formalsynthese von Nemoroson (**9**).

Im Zuge der von mir angefertigten Masterarbeit^[126] im Jahr 2016 gelang es, den α,β -ungesättigten Ester **180** in 90% ee in drei Stufen zu synthetisieren (Abb. 49).³ Es wäre folglich möglich gewesen, diese Strategie enantioselektiv durchzuführen.

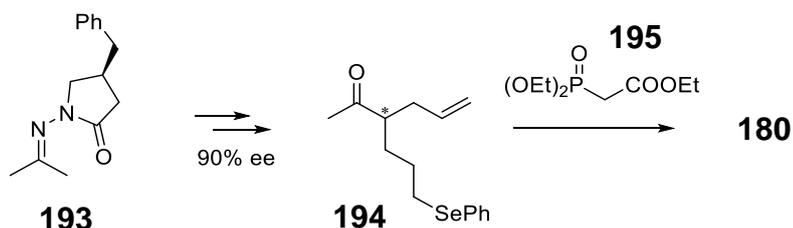


Abb. 49. Enantioselektive α -Alkylierung nach Coltart.^[127]

Nach der von Coltart et al. publizierten enantioselektiven α,α -Bisalkylierung mit chiralen Hydrazonderivaten und anschließender Horner-Emmons-Olefinierung konnte **180** aufgebaut werden.

³ Die Absolutkonfiguration wurde noch nicht bestimmt. Bei für **9** nicht mit dem Naturstoff übereinstimmender Konfiguration hätte jedoch lediglich eine umgekehrte Zugabe der Alkylierungsmittel erfolgen müssen.

1.6.3 Stand der Forschung - Eva Feidt^[128]

Im Gegensatz zur Strategie von Schmitt (Kap. 1.6.2) setzte Feidt auf einen unsubstituierten Achtring, der im Laufe der Synthese zur Cyclisierungsvorstufe für die Synthese von Hyperforin (**4**) umgesetzt werden sollte. Hierbei handelte es sich um Arbeiten zur racemischen Totalsynthese von **4**. Es konnte bis dato noch keine Formal- beziehungsweise Totalsynthese über diese Syntheseroute vollzogen werden.

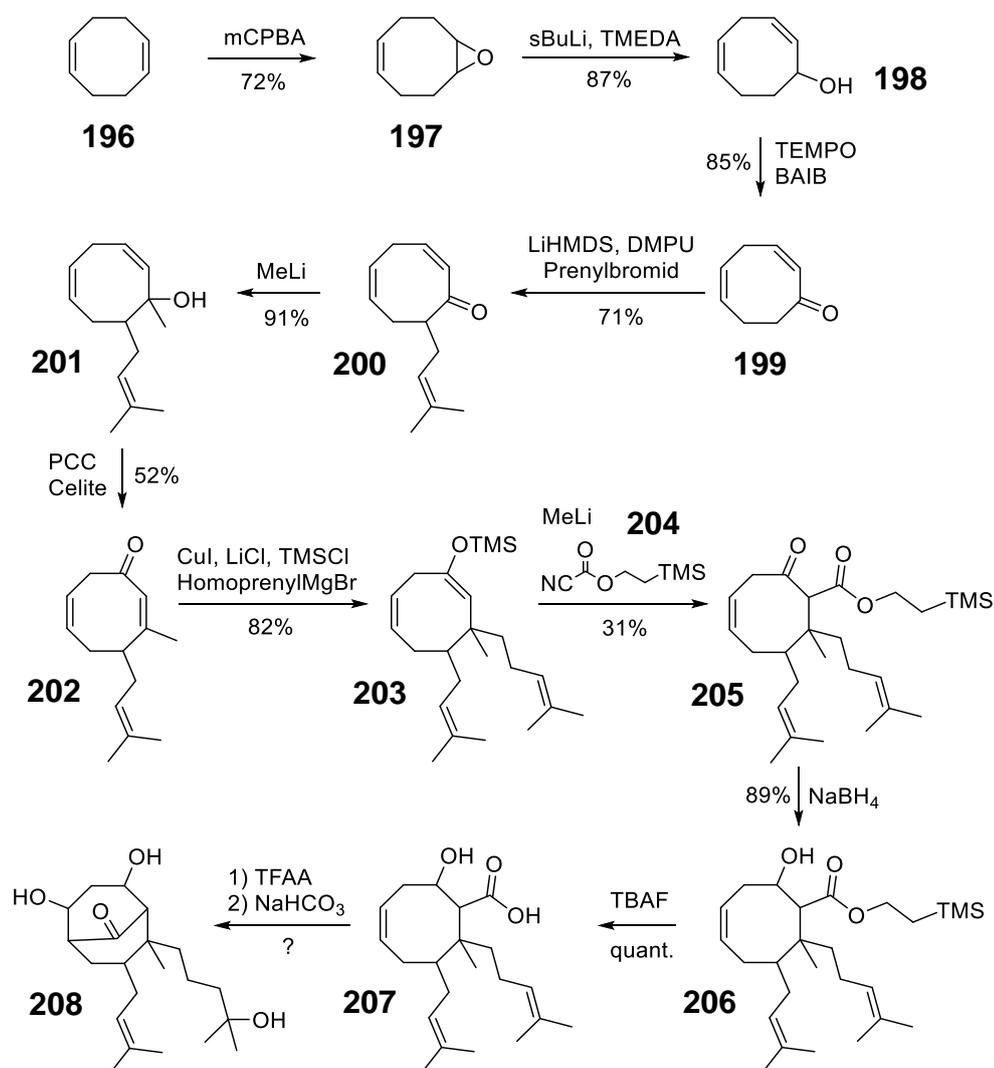


Abb. 50. Arbeiten zur Totalsynthese von **4** nach Feidt.

1,5-Cyclooctadien (**196**) wurde einfach epoxidiert und das Epoxid anschließend regioselektiv zum Allylalkohol **198** durch β -Eliminierung geöffnet. Nach erfolgter TEMPO-Oxidation war es möglich, mit einer sterisch anspruchsvollen Base das Keton in α -Position zu deprotonieren und folglich mit Prenylbromid in Gegenwart von DMPU zu alkylieren. Methyllithium wurde an das α -prenylierte Keton **200** addiert. In einer Babler-Dauben-Oxidation konnte der tertiäre Alkohol **201** in das α,β -ungesättigte Keton **202** überführt werden. Bei der folgenden Michael-Addition war es nicht möglich, das intermediär gebildete Enolat direkt mit Cyanoformiat **204**

abzufangen. Folglich musste der isolierte TMS-Enolether **203** mit Methyllithium gespalten und erst dann mit **204** acyliert werden. Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte β -Hydroxyester **206**. Spaltung des TMS-Ethylesters mit TBAF ergab die Cyclooctencarbonsäure **207** in quantitativer Ausbeute. Bei der transannularen Acylierung von **207** konnten keine Reinsubstanzen isoliert werden. In geringem Maße konnte Triol **208** über charakteristische NMR-Signale vermutet werden. Weitere Arbeiten wurden von Eva Feidt nicht durchgeführt und sollten Teil dieser Promotionsarbeit werden.

2. Zielsetzung

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation sollte eine konkurrenzfähige, flexible, enantioselektive Synthesestrategie für BPAPs der Typen A und B mit Bicyclo[3.3.1]nonan-Grundkörper etabliert werden. Die transannulare Acylierung (Kap. 1.6.1) dient hierbei als Schlüsselschritt zum Aufbau des Bicyclus. Die Vorarbeiten zur transannularen Acylierung wurden bereits von Schmitt und Feidt an Modellverbindungen erledigt (Kap. 1.6).^[125,128]

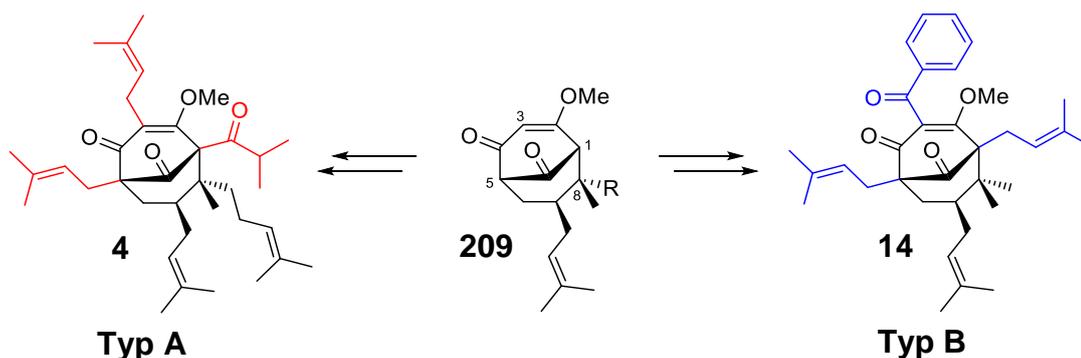


Abb. 51. Brückenkopfsubstitution des Grundkörpers **209** zu Hyperforin (**4**) oder Clusianon (**14**).

Ziel ist es den Grundkörper **209** enantioselektiv aufzubauen. Kann dies erreicht werden, ist es möglich durch die detaillierten Vorarbeiten von Simpkins und Mitarbeiter die Brückenkopf-atome C1 und C5, sowie C3 nacheinander und den gewünschten PPAPs entsprechend zu substituieren.^[129] Die Stärke und Konkurrenzfähigkeit dieser Synthesestrategie besteht in ihrer Flexibilität einer late-stage Modifizierung. So wäre es möglich enantioselektiv den bicyclischen Grundkörper **209** herzustellen und durch geeignete Wahl der Alkylierungs- oder Acylierungsmittel in den letzten Stufen zu entscheiden, welches Typ A oder Typ B BPAP synthetisiert wird. Die meisten literaturbekannten Synthesestrategien legen in den ersten Stufen schon fest, welches PPAP erhalten wird.

2.1 Retrosynthese

Mit der racemischen Formalsynthese von **9** legte Schmitt 2017 den Grundstein einer solch flexiblen Syntheseroute. Es ist zwar möglich die Formalsynthese von **9** enantioselektiv durchzuführen (Abb. 49), aufgrund der doch erhöhten Anzahl an Stufen ist es fraglich, von einer konkurrenzfähigen Synthese zu sprechen. Enantioselektive Totalsynthesen von **9** sind bereits mit 7 Synthesestufen bekannt (Tab. 1).

Folglich soll auf Grundlage der deutlich kürzeren Syntheseroute von Feidt, ausgehend von 1,5-Cyclooctadien (**196**), eine Synthesestrategie entwickelt werden,

die es ermöglicht, **209** enantioselektiv zu synthetisieren. Von Vorteil wäre es, wenn durch einfache Modifikation im Laufe der Synthese entschieden werden kann, ob das quartäre Zentrum C8 als geminale Dimethylgruppe (entspricht **14**) oder als Methyl-Homoprenylgruppe (entspricht **4**) aufgebaut wird.

Zur Entwicklung der enantioselektiven Syntheseroute stellte Hyperforin (**4**) in der hier angefertigten Dissertation stets das Zielmolekül dar. Daraus ergab sich folgende retrosynthetische Zerlegung (Abb. 52).

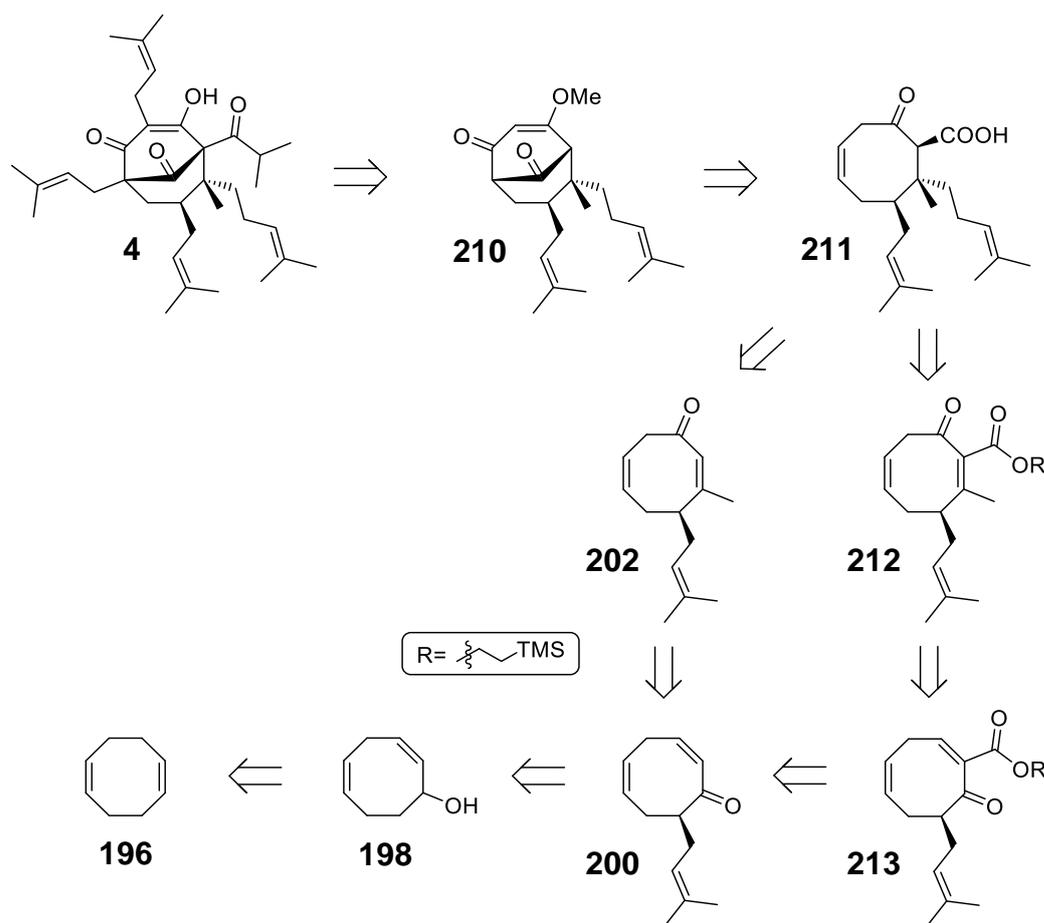


Abb. 52. Retrosyntheseplan der COD-Strategie.

2.2 Syntheseplan

Die Vorarbeiten von Feidt lieferten bereits β -Ketoester **205** (vgl. Abb. 50) als racemische Diastereomerenmischung. Sie verfolgte die Synthese über den tertiären Alkohol **201** und der darauffolgenden Babler-Dauben-Oxidation zum α,β -ungesättigten Keton **202**. Eine Michael-Addition mit anschließender Alkoxy-carbonylierung des intermediär gebildeten Enolates blieb erfolglos. Eine einstufige Synthese von **202** zum Ketoester **205** konnte nicht erreicht werden.

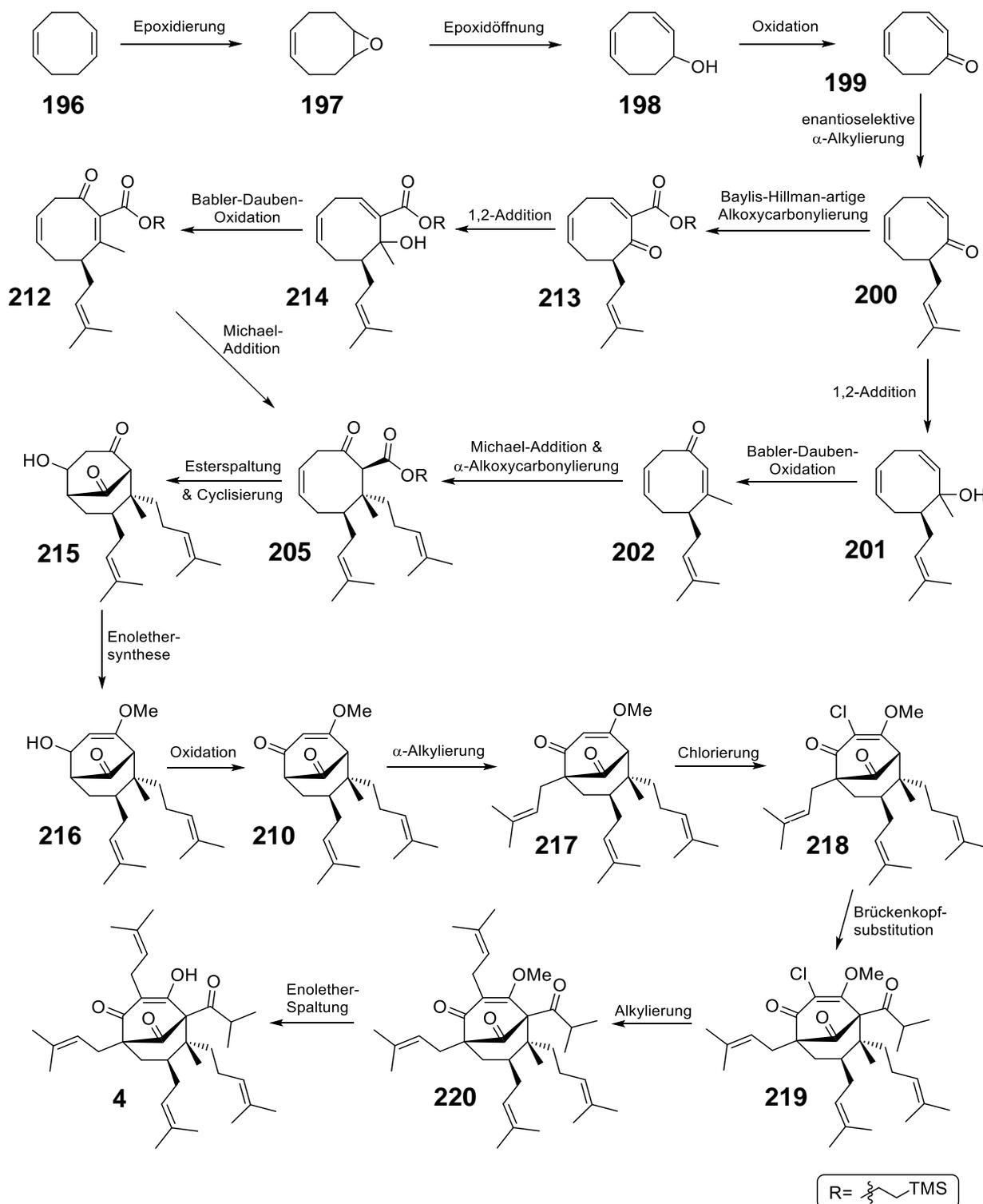


Abb. 53. Syntheseplan COD-Strategie.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine enantioselektive Methode zur α -Alkylierung, genauer genommen einer α -Prenylierung, von Cyclooctadienon **199** zu etablieren. Die Untersuchungen von Feidt bezüglich der oben erwähnten Michael-Alkoxy-carbonylierung-Kaskade von **202** sollen weiterhin intensiviert werden. Ein weiterer Reaktionszweig zu **205** beinhaltet eine Baylis-Hillman-artige

Alkoxy-carbonylierung⁴ des α' -prenylierten α,β -ungesättigten Ketons **200**. Somit könnte der benötigte Ester bereits vor der 1,2-Addition und der Babler-Dauben-Oxidation eingeführt werden. Dies wäre ein alternativer Ansatz zu **205**, sollte die Kaskade weiterhin erfolglos verlaufen. Durch Spaltung des TMS-ethylesters von **205** gelangt man nach Fragmentierung zur freien Carbonsäure, welche durch transannulare Acylierung (Kap.1.6.1) und Hydrolyse des Trifluoracetats in bicyclisches β -Hydroxyketon **215** überführt wird. Schmitt berichtete bei der Oxidation des Diols **190**, dass sie ausschließlich α,β -ungesättigte Ketone **191** und **192** erhielt. Die erste Oxidation einer Alkoholgruppierung war folglich möglich, jedoch eliminiert unter den von ihr gewählten Bedingungen der zweite Alkohol. **215** stellt genau solches Zwischenprodukt nach erster Oxidation dar. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Oxidationsversuche von **215** ähnlich problematisch verlaufen werden. Um dies zu vermeiden, wird **215** in den Methylenolether **216** überführt und erst dann zu **210** oxidiert. Laut Simpkins kann C5-Atom wegen geringerer sterischer Hinderung selektiv neben C1 alkyliert werden.^[129] Ausgehend von **217** beschreibt Maimone in vier Stufen die Synthese von **4**.^[93] Es erfolgt eine Chlorierung an C3, gefolgt von der Brückenkopfsubstitution am C1-Atom. Durch Halogen-Metall-Austausch kann zuletzt C3 prenyliert werden. Der Methylenolether von **220** wird zum Schluss mit LiCl in DMSO gespalten.

Aus dem vorgeschlagenen Synthesepfad resultiert folglich eine 15 beziehungsweise 16 stufige enantioselektive Totalsynthese für Hyperforin (**4**).

⁴ Hierbei handelt es sich um eine Abwandlung der von Jauch et al. entwickelten Lithiumphenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-Reaktion.^[180]

3. Ergebnisse und Diskussion - COD-Strategie

3.1 Darstellung von 2,5-Cyclooctadienon (**199**) nach Feidt^[128]

Feidt hat Monoepoxid **197** analog zu Allcock et al.^[130] durch Epoxidierung von **196** mit mCPBA in einer Mischung aus CHCl₃ und THF in 72% Ausbeute erhalten. Um eine Mehrfachepoxidierung so gering wie möglich zu halten, wurde **196** im Überschuss verwendet. Trotz gleicher Durchführung konnte die Ausbeute in dieser Arbeit auf 75% erhöht werden.

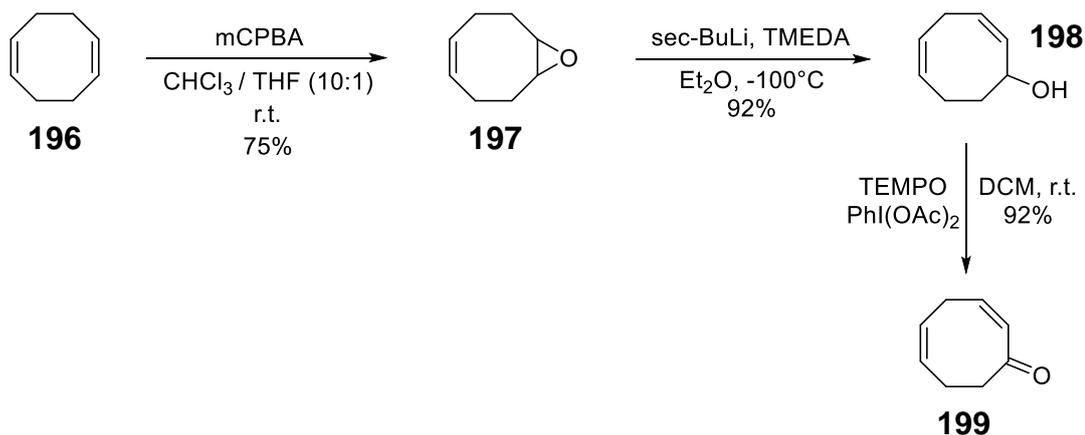


Abb. 54. Dreistufige Synthese zum Ausgangsmaterial der enantioselektiven α -Alkylierung **199**.

2005 haben sich Vrancken und Mitarbeiter mit der Desymmetrisierung von meso-Epoxiden beschäftigt.^[131] Dabei haben sie **198** in 75% Ausbeute und 62% ee durch β -Eliminierung von **197** mit sec-Butyllithium in Gegenwart von (-)-Sparteïn bei -90°C erhalten. Enantiomerenangereicherter Allylalkohol **198** ist für die von uns geplante Synthese nicht notwendig, da das Stereozentrum durch weitere Oxidation wieder entfernt wird. Feidt hat die Ausbeute durch Herabsenken der Reaktionstemperatur auf -100°C und Verwendung von TMEDA statt (-)-Sparteïn auf 87% gesteigert. Erneut konnte hier trotz identischer Durchführung die Ausbeute auf 92% gesteigert werden.

TEMPO-Oxidation des Alkohols **198** mit Bisacetoxylodbenzol (BAIB) als Co-Oxidans lieferte 2,5-Cyclooctadienon (**199**) in guten Ausbeuten von 91%. Feidt untersuchte aus ökonomischem Hintergrund **198** in einer Swern-Oxidation zu oxidieren. Dies ergab **199** jedoch nur in 55% Ausbeute.

3.2 Entwicklung einer enantioselektiven α -Alkylierung von **199**

3.2.1 Vorarbeiten von Eva Feidt^[128]

Feidt hat die racemische α -Prenylierung von Keton **199** hinsichtlich mehrerer Bedingungen genau untersucht und optimiert (Abb. 55). Sie hat verschiedene Amid-Basen zur α -Deprotonierung auf ihr Produktspektrum hin überprüft. Dabei ergaben die Basen LDA und LTMP Baylis-Hillman-artige Nebenprodukte. Kalium-Dimsyl, KHMDS und NaHMDS haben **199** an falscher Stelle, an γ' -Position, deprotoniert. Darüber hinaus ergab die Depotonierung mit KHMDS eine Michael-Addition von **199** mit sich selbst. Einzig LiHMDS konnte **199** in α -Position ohne merkliche Nebenproduktbildung deprotonieren.

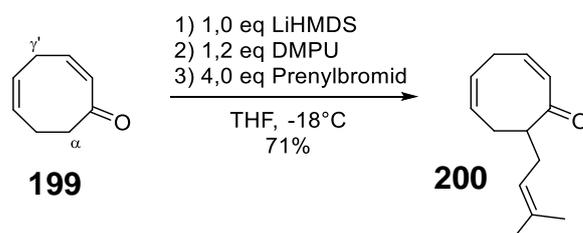


Abb. 55. Optimierte racemische α -Prenylierung nach Feidt.

Um Mehrfachalkylierung zu unterdrücken hat sich herausgestellt, dass nur exakt ein Äquivalent Base eingesetzt werden darf. Mit Hilfe des Komplexbildners DMPU hat Feidt die Ausbeute an alkyliertem Produkt steigern können. Essentiell hierfür war jedoch die korrekte Zugabereihenfolge von Base und Komplexbildner. Wurde DMPU vor der Base zugegeben, so begünstigte die Komplexbildung der Lithiumionen einen offenkettigen Übergangszustand der Deprotonierung. Es wurde überwiegend in γ' -Position deprotoniert. Wird hingegen DMPU erst nach der Deprotonierung zugegeben, deprotoniert LiHMDS **199** durch den dirigierenden Effekt der Carbonylgruppe in einem cyclischen ÜZ in α -Position. Ab einem Überschuss von vier Äquivalenten Prenylbromid beobachtete Feidt keine Ausbeutesteigerung an **200** mehr.

3.2.2 Asymmetrische Alkylierung chiraler Hydrazone

Chirale Hydrazinderivate sind wichtige Werkzeuge zur enantioselektiven und diastereoselektiven α -Alkylierung von Ketonen. Die Hydrazine SAMP (**221**) und RAMP (**222**) wurden 1976 von Enders entwickelt und sind heute aus der asymmetrischen Synthesechemie nicht mehr wegzudenken.^[132] Zwar entwickelte sich die Synthesechemie in den letzten Jahren hin zu katalytisch anwendbaren enantioselektiven Reaktionen, jedoch haben die stöchiometrisch anwendbaren Auxiliare **221** und **222** die asymmetrische Synthese bedeutend geprägt. Neben der α -Alkylierung finden diese Hydrazinderivate Anwendung bei asymmetrischen Aldol- und Michael-Reaktionen.^[133]

Neben den Auxiliaren **221** und **222** entwickelte Friestad und Qin im Jahr 2000 N-Aminocarbamat **223**.^[134,135] Coltart und Mitarbeiter haben mit Hilfe des Carbamats **223** eine asymmetrischen α,α -Bisalkylierung entwickelt.^[127] Der chelatisierende Effekt von **223** steuert die Regioselektivität der Deprotonierung sowie die Enantioselektivität durch das vorgegebene Stereozentrum.

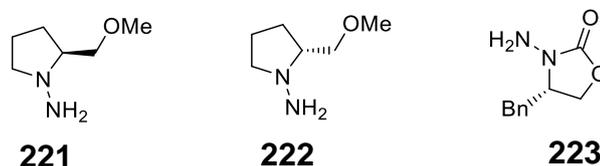


Abb. 56. Chirale Hydrazine als Auxiliare für die α -Alkylierung von Ketonen.

Coltart's asymmetrische Bisalkylierung erlaubte die bereits in Kapitel 1.6.2 gezeigte enantioselektive Synthese des bisalkylierten Ketons **194** in der von mir angefertigten Masterarbeit.

Inspiriert durch diese Arbeiten wurde versucht, den Prenylrest von **200** durch enantioselektive Alkylierung mit Hilfe chiraler Hydrazinderivate einzuführen. Bereits die Darstellung der Hydrazone aus den entsprechenden Hydrazinderivaten erwies sich als schwierig. Hierzu sollte Keton **199** säurekatalysiert mit **223**, analog zu Coltart et al.,^[127] unter Wasserabspaltung zu den Hydrazonen **224** und **225** umgesetzt werden.

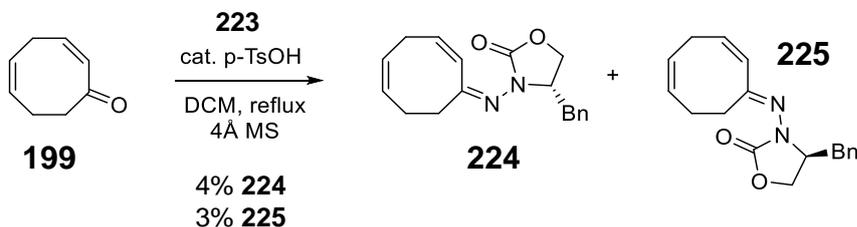


Abb. 57. Hydrazonsynthese mit N-Aminocarbamat **223**.

224 und **225** konnten in lediglich 4% respektive 3% und rückgewonnenes Edukt in 23% Ausbeute isoliert werden. Neben den gewünschten Produkten wurde ein breites Gemisch an verschiedenen Nebenprodukten erhalten, die weder säulenchromatographisch getrennt, noch NMR-spektroskopisch charakterisiert werden konnten. Einige charakteristische NMR-Signale haben darauf schließen lassen, dass es sich um 1,4-Addukte und Baylis-Hillman-artige Nebenprodukte handelte. Wurde die Kondensationsreaktion ohne Zusatz von para-Toluolsulfonsäure durchgeführt, wurde identisches Produktspektrum erhalten.

Wurde N-Aminocarbamat **223** durch SAMP (**221**) ersetzt, konnte unter denselben Bedingungen das cyclische Hydraxon **226** in 39% unter leichten Ausbeuteverlusten durch Hydrolyse auf Kieselgel erhalten werden. **199** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung mit 21% Ausbeute zurückgewonnen. Eine

Trennung der (E)- und (Z)-Isomere von **226** ist nicht möglich gewesen. Folglich musste die weitere Umsetzung mit der Isomerenmischung durchgeführt werden. Auch bei der hier aufgeführten Hydrazonbildung wurde eine Mischung von vermeintlichen 1,4-Addukten und Baylis-Hillman-artigen Nebenprodukten erhalten.

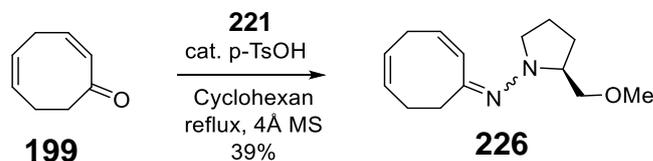


Abb. 58. Hydrazonsynthese mit SAMP (**221**).

Trotz der schlechten Ausbeute der Hydrazon-Herstellung wurde versucht **226** enantioselektiv zu prenylieren. Abhängig davon, ob die Prenylierung akzeptable Enantioselektivitäten liefern würde, könnte eine Optimierung der Synthese von **226** erfolgen. Begründet in den umfangreichen Vorarbeiten von Feidt (Kap. 3.2.1) wurden dazu die Deprotonierungsbedingungen von **199** auf das Hydrazon **226** übertragen. Lediglich die Verwendung eines Komplexbildners wie DMPU oder HMPA waren in der asymmetrischen α -Alkylierung nicht anwendbar. Die chirale Induktion des Auxiliars beruht auf der Ausbildung eines starren 6-gliedrigen Übergangszustands (Abb. 59).

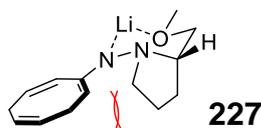
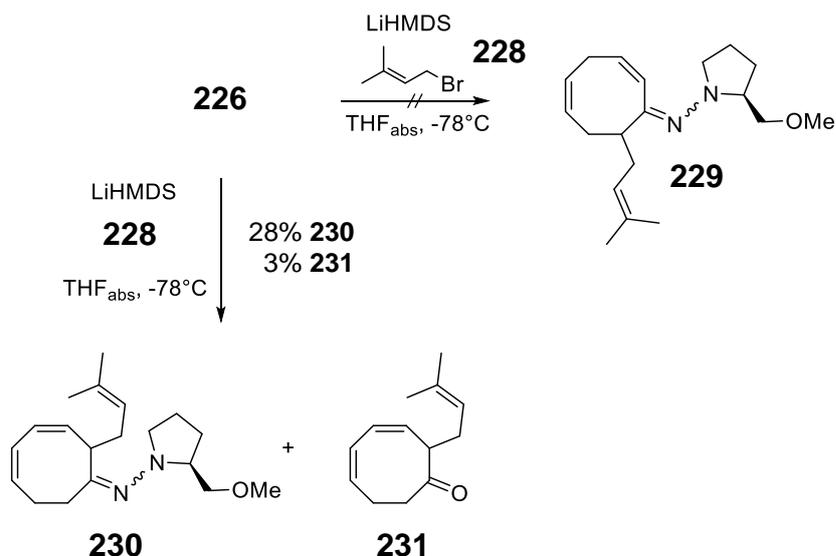


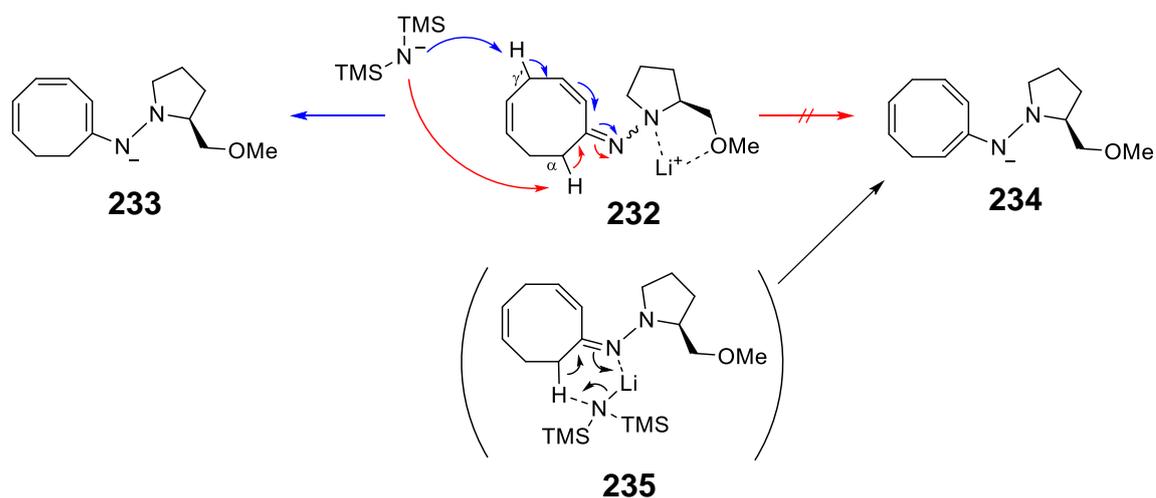
Abb. 59. Übergangszustand der α -Alkylierung unter Verwendung des SAMP-Hydrazons **226**.

Der Pyrrolidin-Ring von **227** schirmt dabei die Unterseite des deprotonierten 8-Rings ab, sodass die Prenylierung von oben erfolgen sollte. Komplexbildner würden dafür sorgen, dass das die Lithiumionen stärker an die Komplexbildner gebunden werden und somit nicht mehr für **227** zur Verfügung stehen. Es könnte sich kein 6-gliedriger Übergangszustand ausbilden, wodurch die Enantioselektivität der Prenylierung einbrechen würde.

Die Prenylierung ist folglich analog zu Feidt, jedoch ohne DMPU, durchgeführt worden (Abb 60). Gewünschtes Hydrazon **229** ist dabei nicht erhalten worden. Dafür wurde das prenylierte Hydrazon **230** in 28% und dessen zugehöriges Keton **231** in 3% Ausbeute, neben 49% nicht umgesetztem Edukt, isoliert. Die Bildung von **231** ist auf die hydrolytische Spaltung von **230** während der säulenchromatographischen Reinigung zurückzuführen. Das an der falschen Stelle alkylierte Hydrazon **230** konnte nur durch Prenylierung des Azaenolats **233** gebildet werden. Feidt hatte solch alkylierte Ketone ebenfalls erhalten, wenn sie einen Komplexbildner vor der Base zur Deprotonierung zugegeben hatte (Kap. 3.2.1). Über einen offenkettigen Übergangszustand ist das Keton in γ' -Position deprotoniert worden.

Abb. 60. α -Prenylierung von **226**.

In Analogie zu dem von Feidt beschriebenen Fall, war hier davon auszugehen, dass das SAMP-Hydrazone **226** selbst als Komplexbildner für Lithiumionen zur Verfügung steht. Ob diese Komplexbildung intra- oder intermolekular abläuft spielte dabei keine Rolle. Komplex **232** (Abb. 61) veranschaulicht hierbei den Sachverhalt. Die Base, Hexamethyldisilazid, war in der Lage entweder in α -Position (roter Reaktionspfad) oder in γ' -Position (blauer Reaktionspfad) zu deprotonieren, was im Erhalt der Azaenolate **233** beziehungsweise **234** resultiert hätte. Ein cyclischer ÜZ wie **235** hätte ausschließlich **234** liefern können und es wäre **229** isoliert worden.

Abb. 61. Mögliche Deprotonierungs-Übergangszustände von **226**.

Das erhaltene Produktspektrum hat darauf schließen lassen, dass nur die γ' -Position deprotoniert wurde. Diese These kann aufgrund sterischer Effekte, sowie der Bildung eines thermodynamisch stabileren dreifach konjugierten Azaenolates **233** begründet und untermauert werden.

Dies bedeutete, dass der Wirkmechanismus der asymmetrischen Induktion dieser chiralen Hydrazone im Gegensatz zu der gewünschten Regioselektivität der Alkylierung, genau genommen der Deprotonierung, steht. Es sollte folglich nicht möglich sein mit Hilfe chiraler Hydrazin-Derivate **199** enantioselektiv in α -Position zu prenylieren. Eine Optimierung der Hydrazonbildung und die Suche nach einem geeigneten chiralen Hydarzin-Derivat mit guter asymmetrischer Induktion waren demzufolge nicht mehr nötig.

3.2.3 Asymmetrische Alkylierung von Lithium-Enolaten in Verbindung mit chiralen Amin

Eine weitere Methode um Carbonylverbindungen α -ständig zu alkylieren ist 1994 erstmalig von Koga und Mitarbeitern publiziert worden.^[136] Sie hatten noch im selben Jahr unterschiedliche mehrzählige chirale Amin-Liganden synthetisiert.^[137] Der vierzählige Tetraamin-Ligand **236** hat unter den synthetisierten Liganden die besten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität geliefert.

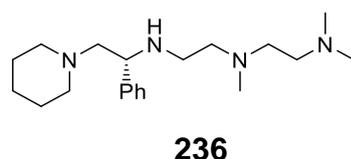


Abb. 62. Tetraamin-Ligand **236** für die asymmetrische Alkylierung.

Unter Verwendung von **236** konnten Koga et al. cyclische Ketone^[136,138,139], Laktame und Laktone^[140] enantioselektiv alkylieren (Abb. 63).

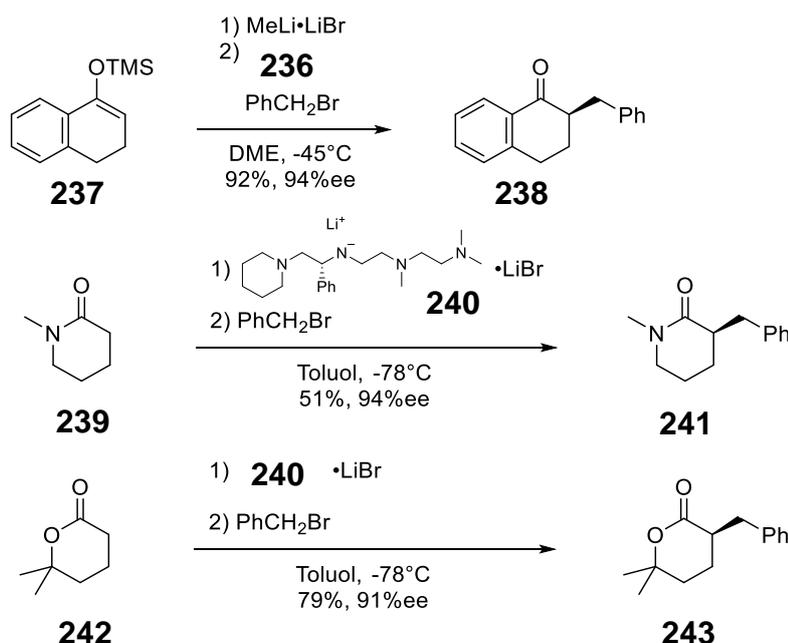


Abb. 63. Enantioselektive Alkylierungen mit **236**.

Zusätzlich konnten mit **236** enantioselektive Michael-Additionen achiraler Ketone durchgeführt werden.^[141] Eine weitere Publikation von Koga und Mitarbeitern 1997 beschreibt eine enantioselektive Protonierung racemischer α -alkylierter Ketone.^[142] Diese waren zuerst in die entsprechenden achiralen Trimethylsilylenolether überführt worden. Mit Methyllithium wurden diese in die Lithiumenolate gespalten und in Gegenwart des chiralenamins **248** bei tiefen Temperaturen enantioselektiv protoniert.

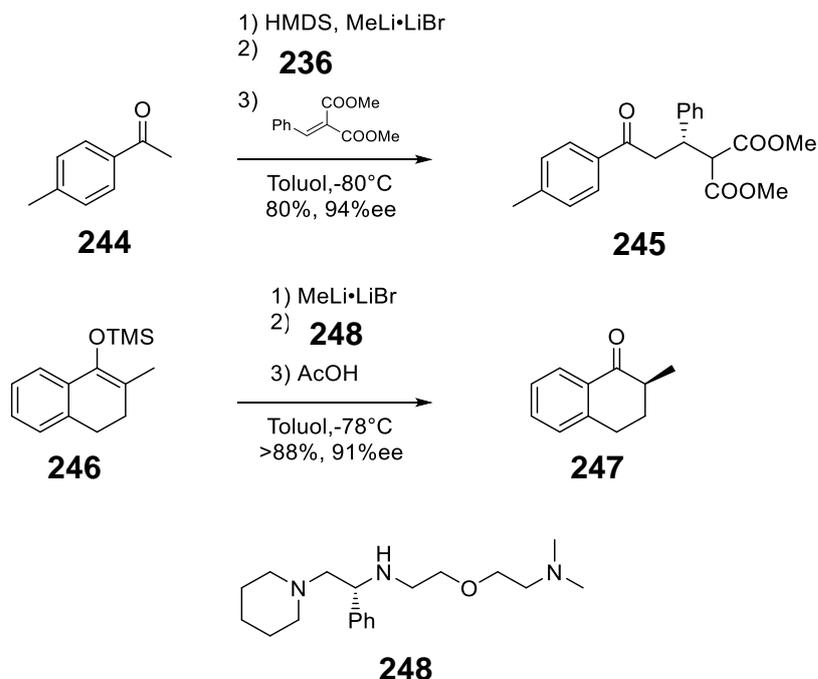


Abb. 64. Asymmetrische Michael-Reaktion und Protonierung mit **236**.

Als Startmaterial haben Koga und Mitarbeiter entweder die Carbonylverbindungen oder deren Trimethylsilylenolether verwendet. Chirales Lithiumamid **240** wurde hauptsächlich zur Deprotonierung der Carbonylverbindungen genutzt. In einzelnen Fällen konnte jedoch auch mit LiHMDS deprotoniert und im Anschluss erst das chirale Amin **236** zugeführt werden. Die Trimethylsilylenolether sind mit Methyllithium zu den Lithium-Enolaten gespalten worden. Für die von Koga entwickelte asymmetrische Alkylierungen wurden letztendlich nur die Lithium-Enolate benötigt.

Die achiralen Lithium-Enolate bilden mit den chiralen Aminen in Lösung einen Komplex. Das symmetrische π -System des Enolats befindet sich somit in einer durch das Amin verursachten chiralen Umgebung und kann infolge dessen enantioselektiv Reaktionen eingehen.

Um die Ausbeuten und besonders die Enantioselektivitäten der Reaktion beachtlich zu steigern, war ein weiteres Äquivalent Lithiumbromid vonnöten. Koga hat einen ternären Komplex vom Lithium-Enolat, dem chiralen Amin und Lithiumbromid verantwortlich für die gute asymmetrische Induktion gemacht. Selbst in chelatisierenden Lösungsmitteln wie DME konnten gute Enantioselektivitäten erzielt

werden. Dies bestärkt die Vermutung, dass der vierzählige Tetraamin-Ligand **236** sehr stark an das Lithium-Enolat bindet und nicht durch das Lösungsmittel, in diesem Fall DME, verdrängt wird. Als am besten geeignete Lösungsmittel haben sich DME und Toluol herausgestellt.

In Abwesenheit von **236** findet keine Reaktion statt. Auf dieser Grundlage entwickelten Koga und Mitarbeiter eine katalytische Variante der asymmetrischen Alkylierung, die bis dahin ausschließlich mit stöchiometrischen Mengen an chiraalem Amin verlief. Essentiell hierfür war die Zugabe von zwei Äquivalenten Diamin **250**, da sonst das in nur 5 mol% eingesetzte Tetraamin **236** durch einen Überschuss an Lithium nicht an das Lithium-Enolat koordiniert hat, wodurch die Reaktion nicht mehr ablief. **250** hat dafür gesorgt, dass freies Lithium chelatisiert wurde und somit die Koordination von **236** an das Enolat wieder gewährleistet war.

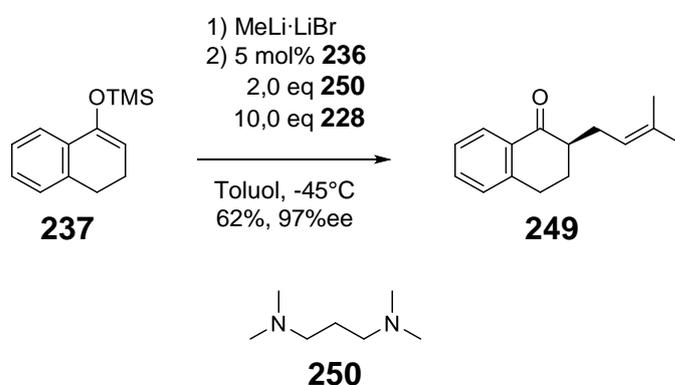


Abb. 65. Katalytische asymmetrische Alkylierung nach Koga.

Die katalytische Variante (Abb. 65) hat auch gezeigt, dass es möglich ist, solche Systeme asymmetrisch zu prenylieren. Dies macht diese asymmetrische Alkylierungsvariante für die Prenylierung von **199** interessant.

Zu erwähnen ist hier jedoch, dass Koga in seinen Arbeiten stets cyclische, starre Ringsysteme, wie 5- und 6-Ringe, verwendet hat. Es hat keine enantioselektiven Alkylierungen von höhergliedrigen Ringsystemen, wie 7- oder 8-Ringe, gegeben. Diese Ringsysteme sind konformativ bedeutend flexibler als die von Koga verwendeten Systeme. Es ist zu untersuchen, inwiefern dies Auswirkungen auf die Enantioselektivität der Prenylierung hat.

Synthese des chiralen Tetraamin-Liganden **236**

Tetraamin-Ligand **236** lässt sich retrosynthetisch in die Bausteine **251** und **252** zerlegen. Somit wurden zwei etwa gleich große zu synthetisierende Moleküle erhalten. Die Synthese von **236** hat sich im Allgemeinen an der von Koga und Mitarbeitern veröffentlichten Synthese orientiert.^[137] Das Kupplungsreagenz der Amidsynthesen wurde jedoch aufgrund geringerer Toxizität verändert.

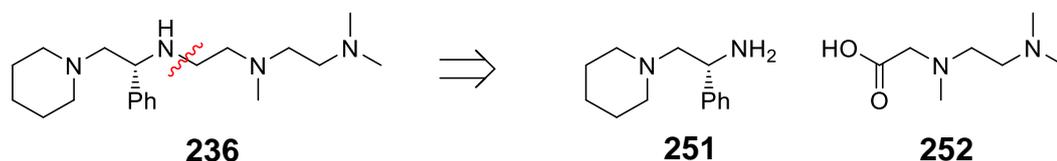


Abb. 66. Retrosynthese des Koga-Liganden **236**.

An (R)-Phenylglycin (**253**) wurde nach der Vorschrift von Zemlicka et al. in annähernd quantitativer Ausbeute eine Cbz-Schutzgruppe eingeführt (Abb. 67).^[143] Cbz-geschütztes Phenylglycin **255** konnte im Anschluss in einer von Koga abweichenden Methode mit dem Kupplungsreagenz BOP in Gegenwart von DIPEA mit Piperidin gekuppelt werden.^[144] Koga hat hierfür eine Yamada-Kupplung mit Diethylcyanophosphonat (DECP) angewandt. Die Yamada-Kupplung ist in der Peptid-Synthese als sehr milde und racemisierungsfreie Kupplungsvariante bekannt.^[145,146] DECP war aufgrund seiner hohen Toxizität nur schlecht kommerziell verfügbar. Deswegen wurde eine Kupplung mit dem weniger toxischen BOP bevorzugt, welches ebenfalls eine milde racemisierungsfreie Amid-Synthese darstellte.

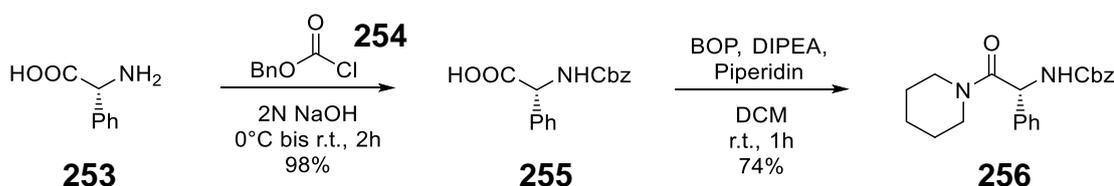


Abb. 67. Synthese Diamin-Baustein **251** - Teil 1.

Bei ersten Kupplungsversuchen wurde beobachtet, dass die spezifische optische Rotation des Amids **256** nicht der von Koga beschriebenen entspricht, obwohl das NMR-Spektrum auf eine saubere Substanz schließen ließ. Es wurde davon ausgegangen, dass das Stereozentrum unter Verwendung von BOP doch zur teilweisen Racemisierung neigte. COMU, ein weiteres Kupplungsreagenz wurde ebenfalls getestet, ergab ebenfalls die gleichen Drehwert-Ergebnisse mit jedoch schlechteren Ausbeuten. Trotz der sauberen NMR-Spektren wurde die Substanz auf Verdacht, anstatt erneut säulenchromatographisch zu reinigen, aus einem Diethylether/n-Hexan-Gemisch kristallisiert. Die erhaltenen weißen Nadeln haben exakt mit dem von Koga beschriebenen Drehwert übereingestimmt. Daraus war zu folgern, dass **256** nach der säulenchromatographischen Reinigung nicht vollständig

rein war und die Spuren an Verunreinigung den Drehwert deutlich gesenkt haben. Durch Kristallisation konnte **256** von der Verunreinigung befreit werden. Mit 74% Ausbeute ist die BOP-Kupplung mit der Yamada Kupplung von Koga (76% Ausbeute) vergleichbar.

Mit HBr in Eisessig ist die Cbz-Schutzgruppe abgespalten worden (Abb. 68). Die LAH-Reduktion von Amid **257** ergab in 71% den Diamin-Baustein **251**. Auch hier konnte eine richtig saubere Substanz, deren spezifische optische Rotation der von Koga gemessenen entsprach, erst nach doppelter Reinigung erhalten werden. **251** ist zuerst als Hydrochlorid-Salz aus Ethanol kristallisiert und im Anschluss nach Deprotonierung zum freien Diamin in der Kugelrohr-Apparatur im Vakuum destilliert worden.

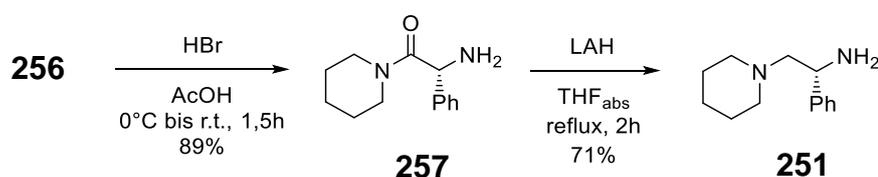


Abb. 68. Synthese Diamin Baustein **251** - Teil 2.

Zur Darstellung des Carbonsäure-Bausteins **252** ist Ethylendiamin (**258**) mit 2-Chloressigsäure (**259**) N-alkyliert worden (Abb. 69). Um eine Mehrfachalkylierung zu vermeiden wurde **258** als Lösungsmittel und somit im großen Überschuss eingesetzt. Die Reaktionszeit wurde von 12h, wie von Heimer et al. beschrieben,^[147] auf 18h erhöht, wodurch die Ausbeute von 45% auf 79% gesteigert werden konnte. Eine Eschweiler-Clarke-Methylierung mit Formaldehyd (**261**) und Ameisensäure (**262**) hat den Baustein **252** als Bis-Hydrochlorid nach Kristallisation aus Methanol in 46% ergeben.^[148]

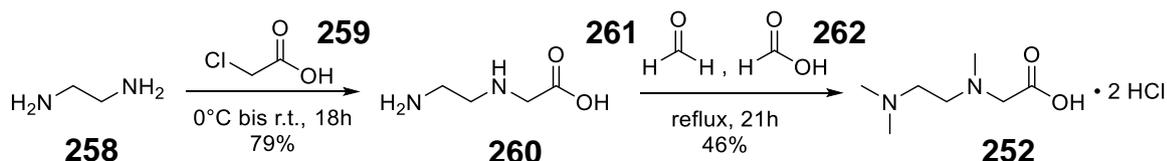


Abb. 69. Synthese Carbonsäure-Baustein **252**.

Die beiden Bausteine **251** und **252** sind identisch zur ersten Amidknüpfung (Abb. 67) mit BOP und DIPEA zum Amid **263** gekuppelt worden (Abb. 70). Die Ausbeuten sind ebenfalls vergleichbar gewesen, die Reaktionszeit hierfür hat sich für **263** jedoch enorm gesteigert. Erst nach 45 Stunden war eine Ausbeute von 72% erreicht.

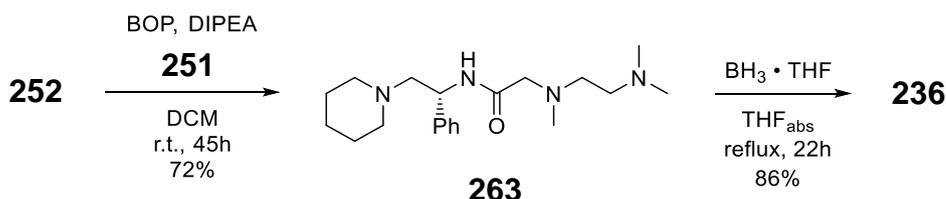


Abb. 70. Synthese des Koga-Liganden **236** aus den beiden Bausteinen **251** und **252**.

Die säulenchromatographische Reinigung des polaren Triamins ist mit einem für die Flash-Chromatographie eher untypischen Gemisch von Petrolether und Isopropylamin erfolgt. Ohne Verwendung eines Amin-Anteils im Laufmittel konnte **263** nicht vom Kieselgel eluiert werden. Eine Boran-Reduktion des Amids **263**, analog zu Koga et al., ergab das Tetraamin **236** nach Destillation im Hochvakuum in 86% Ausbeute. Die spezifische optische Rotation war identisch zu der von Koga beschriebenen.

Asymmetrische α -Alkylierung von 2,5-Cyclooctadienon (**199**)

Wie auch bei der asymmetrischen Alkylierung der chiralen Hydrazone in Kapitel 3.2.2 ist auf die optimierten Deprotonierungsbedingungen für **199** von Eva Feidt zurückgegriffen worden. Aus dem gleichen Sachverhalt wie bei den Hydrazonen konnten Komplexbildner wie DMPU und HMPA nicht verwendet werden.

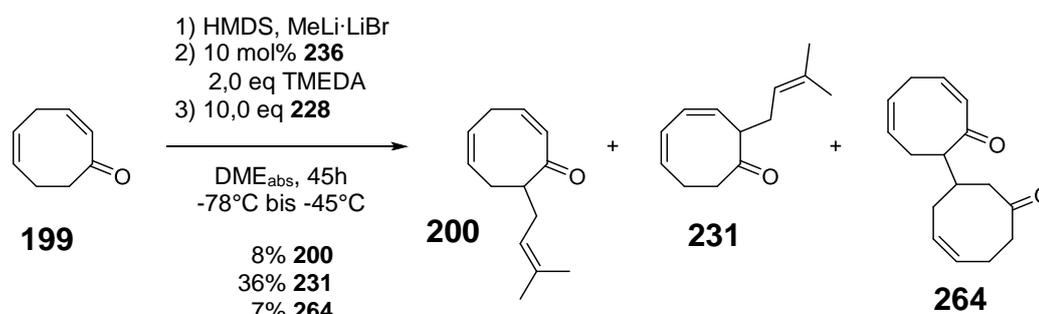


Abb. 71. Erster Alkylierungsversuch von **199** nach Koga.

Eine LiHMDS·LiBr-Lösung wurde in situ aus HMDS und MeLi·LiBr-Lösung bei -78°C in DME_{abs.} hergestellt. **199** ist damit bei -78°C deprotoniert worden. Die asymmetrische Alkylierung sollte wie die katalytische Variante von Koga (Abb. 65) mit Prenylbromid (**228**) als Alkylierungsmittel durchgeführt werden. Es ergab sich ein Produktgemisch von den prenylierten Verbindungen **200**, **231** und dem Michael-Addukt **264**. **264** wurde von Feidt ebenfalls bei der Deprotonierung mit KHMDS beobachtet. Ursächlich für die Bildung von **264** konnte in diesem Fall das zusätzliche Äquivalent Lithiumbromid sein, welches für die gute asymmetrische Induktion der Koga-Alkylierung benötigt wurde. Die Bildung der unterschiedlichen Nebenprodukte bei Feidt hat am Beispiel der Alkali-Amidsalze von HMDS nur an den verwendeten Kationen gelegen.

Die Bildung von **231** war auf die Deprotonierung von **199** an der γ' -Position zurückzuführen, wie es in Abbildung 61 anhand der analogen Hydrazone dargestellt ist. Die Deprotonierung an dieser Stelle ist bisher nur mit einem offenen ÜZ der Deprotonierung zu erklären. Bisher konnte dies nur in Verbindung mit Komplexbildnern, wie DMPU, HMPA oder auch die chiralen Hydrazone selbst,

gebracht werden. In der oben aufgeführten Reaktion haben zwar Chelatliganden **236** und TMEDA Anwendung gefunden, jedoch wurden diese erst nach erfolgter Deprotonierung zugegeben. Folglich konnten diese keine Auswirkungen auf die Regioselektivität der Deprotonierung gehabt haben. Einzig DME ist in der Lage gewesen die Lithiumionen zu komplexieren und so für einen offenen ÜZ zu sorgen. DME, was sich bei Koga zusammen mit Toluol für die am meisten geeigneten Lösungsmittel herausgestellt hatte, ist für diese Anwendung ungeeignet gewesen.

Eine weitere Möglichkeit wie Produkt **231** hätte entstehen können, war eine Isomerisierung des gebildeten Enolats **265**. **265** hätte ein noch nicht deprotoniertes Keton **199** in γ' -Position deprotonieren können. Es würde sich ein neues Molekül **199** und das zum falschen alkylierten Produkt führende Enolat **266** ausbilden.

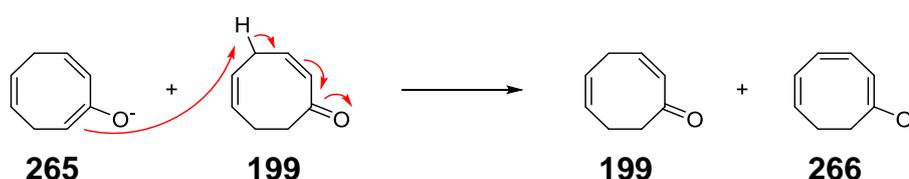


Abb. 72. Isomerisierungs-Möglichkeit des gebildeten Enolats.

Um den Einfluss von TMEDA bei einer möglichen Isomerisierung der Enolate auszuschließen sind folgende Versuche nicht mehr auf katalytischer Ebene durchgeführt worden. Es wurden stöchiometrische Mengen des chiralen Tetraamins **236** und kein TMEDA verwendet.

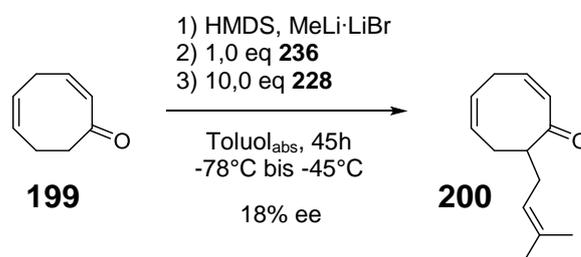


Abb. 73. Stöchiometrische Koga-Alkylierung in Toluol.

Die Reaktion wurde diesmal in wasserfreiem Toluol durchgeführt. Nach 45 Stunden wurde ein Enantiomerenüberschuss von 18% an der Rohsubstanz mittels HPLC gemessen.⁵ Wegen des geringen ee's erfolgte keine Reinigung und Ausbeutenbestimmung. Per Dünnschichtchromatographie konnte man erkennen, dass ungefähr gleich viel Michael-Addukt **264**, aber fast kein **231** entstanden war.

Für eine enantioselektive Synthese war 18% ee nicht akzeptabel. Koga und Mitarbeiter haben die asymmetrischen Alkylierungen meist ausgehend von den Trimethylsilylenolethern durchgeführt. Um zu überprüfen, ob dies der Knackpunkt der

⁵ Die Trennung erfolgte auf der chiralen Säule Chiracel OB-H. Als Referenzsubstanz diente racemisch hergestelltes Keton **199** nach der Methode von Feidt.

asymmetrischen Prenylierung war, ist **199** zu dem TMS-Enolether **267** umgesetzt worden. Hierfür wurde in üblicher Weise mit LiHMDS deprotoniert und entstandenes Lithium-Enolat mit Trimethylsilylchlorid bei -78°C abgefangen (Abb. 74).

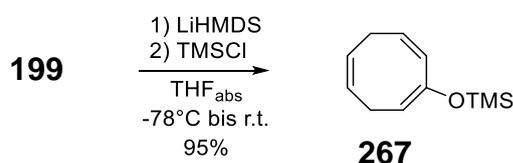


Abb. 74. Synthese von TMS-Enolether **267**.

Zur Reinigung solcher Verbindungen eignete sich eine säulenchromatographische Reinigung über basischem Aluminiumoxid, da TMS-Enolether auf Kieselgel leicht hydrolysieren und so die Ausbeute drastisch sinken würde. **267** ist mit MeLi·LiBr in verschiedenen Lösungsmitteln bei 0°C zum Lithium-Enolat **265** gespalten worden. Anschließend wurde das Enolat mit **236** komplexiert, bevor das Alkylierungsmittel zugegeben wurde.

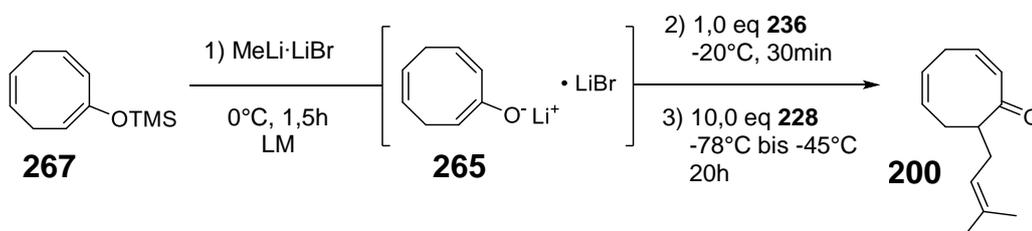


Abb. 75. Asymmetrische Alkylierung von **267**.

In den von Koga favorisierten Lösungsmitteln DME und Toluol wurde die asymmetrische Alkylierung des Silylenolethers **267** getestet. Ausgehend vom Keton hat DME schlechte Ergebnisse geliefert, da es die Nebenproduktbildung begünstigte. Ausgehend vom Silylenolether sollte DME jedoch keinen Einfluss auf die Bildung von **231** haben, da nichts deprotoniert werden musste. Die TMS-Gruppe ist von Methyllithium nukleophil angegriffen worden und generierte so das Enolat **265**.

Tab. 4. Ausbeute und Enantiomerenüberschüsse in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel.

LM	Ausbeute		ee
	200	231	200
DME _{abs}	37%	5%	4%
Toluol _{abs}	<37%*	<5%*	30%

* keine Reinigung und Produktisolierung erfolgt

Nach 20 Stunden in DME erbrachte die Alkylierung 37% des gewünschten Ketons **200** mit 4% ee (Tab. 4). Mittels Dünnschichtchromatographie ist kein Edukt mehr zu sehen gewesen. In Toluol war die Reaktion um ein Vielfaches langsamer. Nach 20 Stunden war immer noch ein großer Edukt-Spot mittels DC zu erkennen. Die

Reaktion ist daraufhin abgebrochen worden, um den Enantiomerenüberschuss des Produkts zu bestimmen. In Toluol konnten 30% ee von **200** unter identischen Reaktionsbedingungen wie mit DME erhalten werden. Veranschaulicht bedeutete dies, dass der Komplex zwischen chiralem Ligand, Enolat und Lithiumbromid in Toluol stabiler als in DME und folglich die asymmetrische Induktion größer gewesen ist.

Trotz der Steigerung des Enantiomerenüberschusses durch Lösungsmittelleffekte war die erhaltene Größenordnung für eine asymmetrische Naturstoffsynthese nicht gut genug. Da die Alkylierung in Toluol bei -45°C bereits extrem langsam abgelaufen ist, war eine Absenkung der Reaktionstemperatur nicht mehr sinnvoll. **236** ist in stöchiometrischen Mengen eingesetzt worden. Eine Erhöhung der Äquivalente an Ligand wäre in dem Fall auch nicht von Erfolg gekrönt.

Um zu untersuchen, in welchem Maße eine Hintergrundreaktion, also eine Reaktion des Enolates ohne komplexierten chiralen Liganden, abgelaufen ist, wurde **199** ohne chiralen Ligand mit Prenylbromid (**228**) umgesetzt. Es ergab sich, dass ohne **236** trotzdem das alkylierte Produkt **200** unter diesen Reaktionsbedingungen entstanden ist.⁶

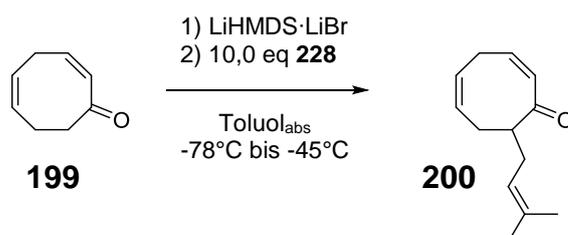


Abb. 76. Untersuchung der Hintergrundreaktion.

Zusammenfassend ist die asymmetrische α -Alkylierung nach Koga und Mitarbeitern zur Prenylierung des 2,5-Cyclooctadienons (**199**) nicht geeignet gewesen. Entweder der 8-Ring war konformativ zu flexibel um einen starren Komplex des Enolats mit dem chiralen Tetraamin **236** und Lithiumbromid zu bilden, dessen diastereotop Seiten bei der Alkylierung dann differenziert werden könnten, oder die unkatalysierte Hintergrundreaktion war im Verhältnis zur asymmetrischen zu schnell und lieferte somit schlechte Enantiomerenüberschüsse. Ohne den genauen Grund zu kennen, ist diese asymmetrische Alkylierungsvariante an **199** nicht anwendbar gewesen. Es musste eine neue Methode gefunden werden.

⁶ Die Reaktion wurde nur per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Eine Ausbeutenbestimmung der Produkte war nicht vonnöten, da die qualitativen Ergebnisse des Ansatzes zur Urteilsfindung ausreichend waren.

3.2.4 Palladium-vermittelte asymmetrische allylische Alkylierung

Kenntnisstand der Tsuji-Trost-Reaktion

1965 haben Tsuji und Mitarbeiter eine Methode zur Allylierung von Acetoacetat (**269**) Diethylmalonat (**270**) und Enamin **273** publiziert.^[149] Dazu haben sie stöchiometrische Mengen des Allylpalladium(II)chlorid-Dimers (**268**) mit den genannten Verbindungen umgesetzt. Tsuji ist durch die Arbeiten von Smidt et al. zur Palladium-vermittelten Olefinoxidation in Wasser zu den analogen Carbonylverbindungen inspiriert gewesen.^[150] Im Gegensatz zur Olefinoxidation hat hier kein Hydroxid-Ion nukleophil am Palladiumkomplex angegriffen sondern ein Kohlenstoffnukleophil.

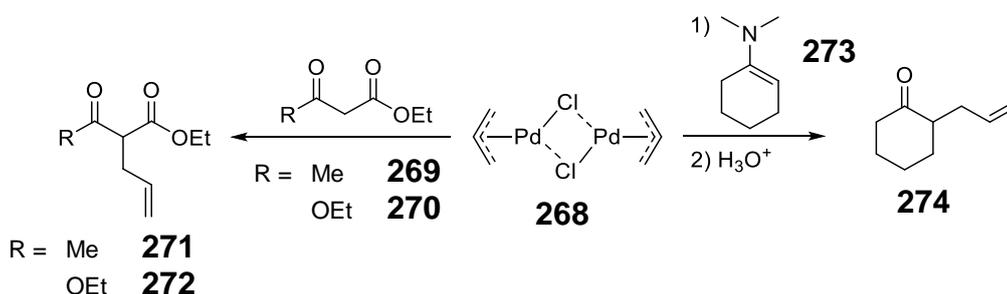


Abb. 77. Stöchiometrische Pd-vermittelte Allylierungen nach Tsuji.

1970 etablierten Atkins et al. eine katalytische Variante der von Tsuji entwickelten Allylierung.^[151] Hierzu hat Atkins durch Verwendung von Allylalkohol bzw. Allylacetat den Allylpalladium-Komplex in situ hergestellt.

Drei Jahre später konnten von Trost und Mitarbeitern alkylierte Allylpalladiumkomplexe mit weichen Kohlenstoffnukleophilen zu den entsprechenden allylierten Spezies umgesetzt werden. Es war jedoch nicht möglich, die Allylierung mit harten Nukleophilen wie Alkyllithium- und Grignardverbindungen oder Gilman-Cupraten durchzuführen.^[152] Mit Hilfe von optisch aktiven Diphosphin-Liganden auf Weinsäurebasis gelang es Trost die allylische Alkylierung asymmetrisch durchzuführen.^[153] Die Palladium-vermittelte Allylierung von Kohlenstoffnukleophilen über π -Allylpalladium-Komplexe wird Tsuji-Trost-Reaktion bzw. -Allylierung genannt.^[154] In den darauffolgenden Jahren wurde das Spektrum der Allylsubstrate sowie der einsetzbaren Nukleophile um ein vielfaches vergrößert. Darüber hinaus haben sich diverse chirale Liganden zur erfolgreichen diastereoselektiven und enantioselektiven allylischen Alkylierung etabliert.^[155,156]

Manfred Braun und Mitarbeiter haben die Tsuji-Trost-Allylierung in der Form weiterentwickelt, dass auch harte nicht-stabilisierte Nukleophile, insbesondere vorgebildete Lithiumenolate cyclischer aber auch acyclischer Ketone^[157-162], Carbonsäuren^[163] und Lactone^[164] Anwendung finden konnten. Die Allylierung von Cyclohexanon (**275**) hat das α -allylierte Keton (S)-**279** letztendlich in 76% Ausbeute

und 94% ee ergeben (Abb. 78).^[158,162] Aus dieser Reaktion haben Braun et al. einige Erkenntnisse zur asymmetrischen Pd-vermittelten Allylierung abgeleitet (Tab. 5).

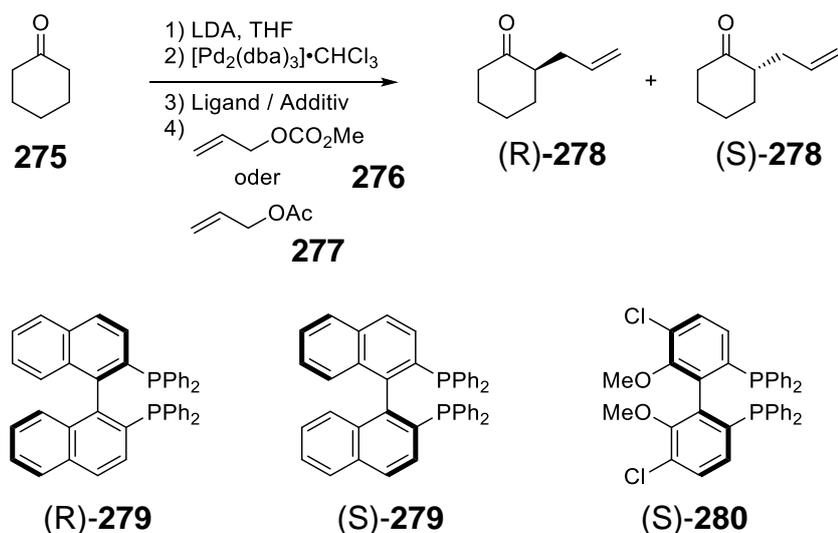


Abb. 78. Enantioselektive Allylierung von Cyclohexanon (**275**) nach Braun.^[158,162]

Sie haben beobachtet, dass die Verwendung von Metallsalzen unerlässlich für die Reaktion ist. Die besten Ergebnisse sind mit Lithiumchlorid als Additiv erzielt worden. Unter Ausschluss von Metallsalzen lief die Reaktion nicht ab. Lithiumchlorid war für eine Desaggregation der Lithiumenolate und somit für die höhere Reaktivität verantwortlich.^[165] Lloyd-Jones und Mitarbeiter haben 2004 herausgefunden, dass Metallsalze bei der Tsuji-Trost-Reaktion nicht nur die Desaggregation der Lithiumenolate beeinflusst, sondern auch die Aggregation der Übergangszustände, wodurch neben der Effizienz der Reaktion auch die Stereoselektivität gesteigert werden konnte.^[166]

Tab. 5. Enantioselektive Allylierung von Cyclohexanon (**275**).^{a [158,162]}

Nr.	Substrat	Ligand/Additiv	Temp [°C]	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
1	277	(S)- 279 /ZnBr ₂	-20	(S)- 278	15	70
2	277	(S)- 279 /LiCl	-78	(S)- 278	53	75
3	276	(R)- 279 /LiCl	-78	(R)- 278	63	90
4	276	(S)- 279 ^d /LiCl	-78	(S)- 278	87	80
5	276	(R)- 279 /-	-78		b	c
6	276	(S)- 280 /LiCl	-78	(S)- 278	76	94

^a Standardbedingungen: 0,5 mol% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$, 2 mol% Ligand.

^b Spuren

^c Nicht bestimmt

^d 0,025 mol% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$, 0,1 mol% Ligand.

Darüber hinaus hatte der Einsatz unterschiedlicher Abgangsgruppen des Allylierungsmittels einen Einfluss auf die Ausbeute sowie die Stereoselektivität. Mit Allylmethylcarbonat (**276**) wurden besser Ergebnisse erzielt, als mit der schlechteren Acetat-Abgangsgruppe. Nebenreaktionen wie Mehrfach-Allylierung und Aldol-Reaktion hat Braun nicht beobachtet. Ebenfalls wurde keine Razemisierung des neu generierten Stereozentrums beobachtet.

Mit einer weiteren Möglichkeit, das Allylierungsmittel sowie das Enolat in situ zu erzeugen, hat sich die Arbeitsgruppe um Stoltz intensiv beschäftigt.^[167–173] Zusammen mit dem chiralen Phosphinligand **285** wurde unter CO₂-Abspaltung mit [Pd₂(dba)₃] in einem Schritt der chirale π-Allylkomplex und achirales Enolat gebildet, welche enantioselectiv zu **284** abreagieren.

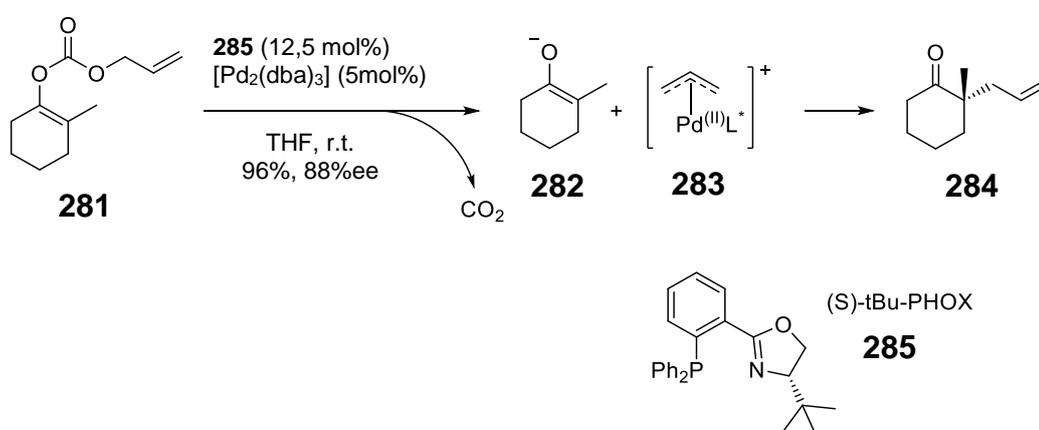


Abb. 79. Asymmetrische decarboxylative Allylierung nach Stoltz.

Durch diese Methode war es Stoltz gelungen, diverse Ketone mit α-ständigem quartärem Zentrum entantioselectiv aufzubauen. Seine Arbeiten haben sich jedoch auf den Aufbau von diesen quartären Zentren beschränkt. Eine asymmetrische Variante zum Aufbau von tertiäre Stereozentren α-ständig zu Ketonen von Stoltz ist bis dato nicht bekannt. Plietker nutzte diese Allylierungsmethode, um die Seitenketten an C1 und C5 enantioselectiv einzuführen.^[66]

Mechanistisch verläuft die Pd-vermittelte allylische Alkylierung wie folgt (Abb 80). Als Palladium-Spezies wird entweder Pd⁽⁰⁾ direkt eingesetzt oder es wird Pd^(II) in situ zu Pd⁽⁰⁾ reduziert. Werden optisch aktive Liganden eingesetzt erfolgt zusätzlich noch der Ligandenaustausch hin zum stabileren Komplex. Da die optisch aktiven Liganden in der Regel mehrzählige Liganden darstellen, werden deren Komplexe bevorzugt gebildet. Pd⁽⁰⁾ koordiniert im nächsten Schritt an die Doppelbindung des Allylsubstrates **286** unter Ausbildung eines η²-Alkenkomplexes **287**. Als Allylverbindungen werden Substrate mit guten Abgangsgruppen wie Chloride, Carbonate, Acetate und Phosphate verwendet. Nach oxidativer Addition und anschließendem Ligandenaustausch greift das Nukleophil am η³-Allylkomplex an.

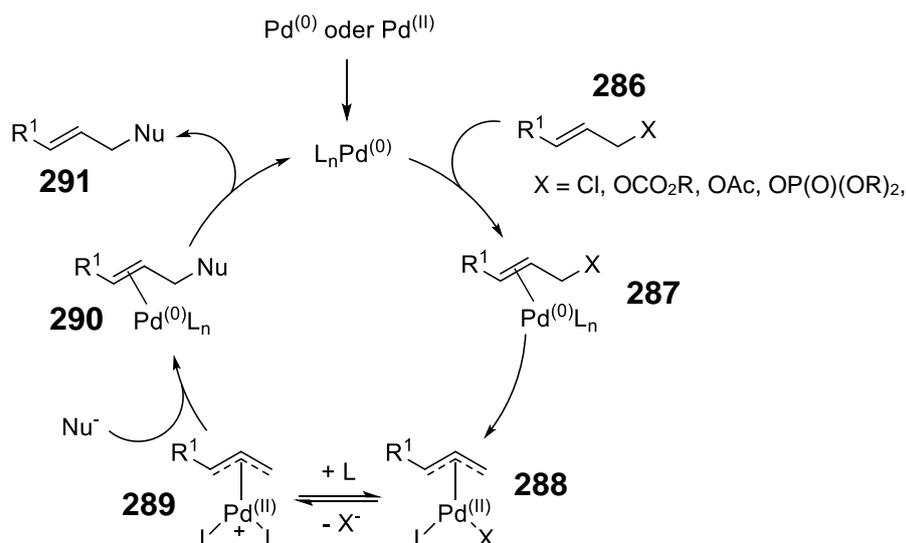


Abb 80. Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion.^[154]

In Abhängigkeit vom eingesetzten Nucleophil geschieht dies über zwei verschiedene Wege (Abb. 81). η^3 -Allylkomplex **288** bildet sich unter Inversion des Stereozentrums an der Abgangsgruppe, da $\text{Pd}^{(0)}$ aus sterischen Gründen von der weniger gehinderten Rückseite angreift. Weiche Nucleophile greifen nun direkt am Allylrest des Allylkomplexes von der ebenfalls weniger gehinderten Seite an. In diesem Fall ist dies die gegenüberliegende Seite des Palladiums. Es erfolgt eine erneute Inversion des Stereozentrums. Betrachtet man die komplette Reaktion, handelt es sich um eine doppelte Inversion respektive um eine Retention des Stereozentrums.

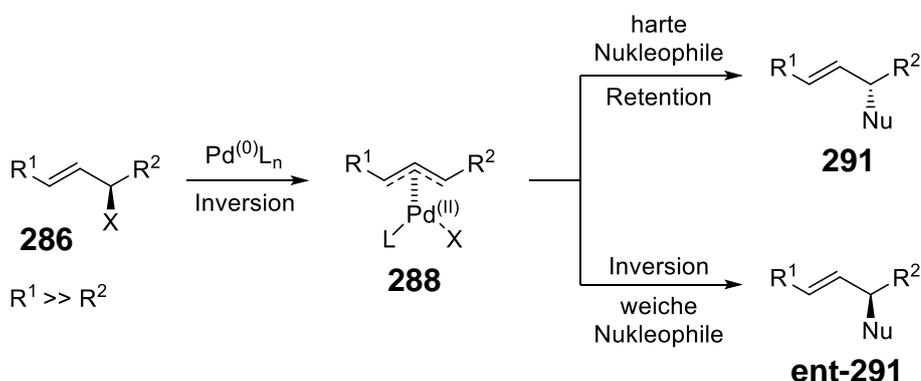


Abb. 81. Stereochemisches Verhalten von harten und weichen Nucleophilen.^[154]

Harte Nucleophile hingegen transmetallieren auf das Palladiumatom. Das Nucleophil befindet sich somit vom Allylrest gesehen auf der gleichen Seite wie das Palladium. Eine reduktive Eliminierung von $\text{Pd}^{(0)}$ liefert somit eine Retention des Stereozentrums. Komplette betrachtet ergibt dies eine Inversion. Das frei werdende $\text{Pd}^{(0)}$ steht somit für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung. Der Angriff des Nucleophils erfolgt dabei ausschließlich regioselektiv auf der Seite des kleineren Restes R^2 .^[154]

Die Grenze zwischen beiden Nukleophil-Typen wird so gesetzt, dass Basen, deren korrespondierende Säure einen pK_S -Wert >20 - 25 aufweisen, als harte Nukleophile und <20 - 25 als weiche Nukleophile bezeichnet werden.^[155,160,174]

Asymmetrische Tsuji-Trost-Reaktion von 199

Die Prenylierung von 2,5-Cyclooctadienon (**199**) sollte analog zu den Arbeiten von Braun et al. über vorgebildetes Lithiumenolat **265** verlaufen. Die Bildung von **265** konnte somit erneut durch die Methode von Feidt erfolgen. Prenylethylcarbonat (**294**) ist als Alkylierungsmittel verwendet worden. Hierfür wurde Prenol (**292**) nach einer Vorschrift von Faller und Wilt mit Chloroethylformiat (**293**) in Gegenwart von 4-DMAP und Pyridin und Pyridin zu **294** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung ergab das Carbonat in 98% Ausbeute.^[175]

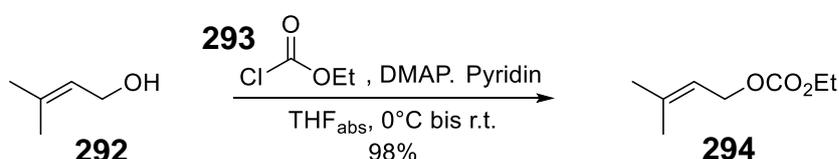


Abb. 82. Herstellung von Prenylethylcarbonat.

Die Alkylierung sollte laut Literatur regioselektiv auf der zugänglicheren Seite des π -Allylkomplexes stattfinden,^[154] wodurch es hätte möglich sein sollen, den Prenylrest einzuführen ohne dass es zur Bildung eines Dimethylallylrestes als Nebenreaktion kommt (Abb. 83).

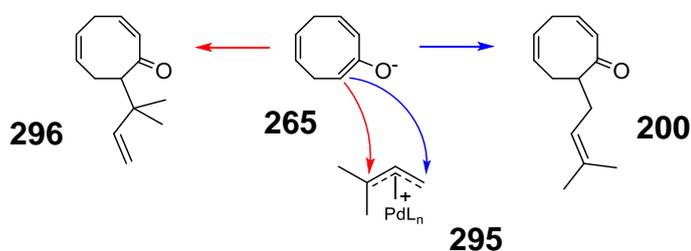


Abb. 83. Denkbare Nebenreaktion der Pd-vermittelten allylsichen Alkylierung.

Eine Prenylierung von Zink-Enolaten ist bereits von der Arbeitsgruppe Kazmaier beschrieben worden.^[176] Ihnen ist es gelungen, ein Tripeptid-Amid mit LDA zu deprotonieren und zum Zink-Enolat zu transmetallieren. Anschließend haben sie Pd-katalysiert das Zink-Enolat mit **294** in α -Position zur Amid-Funktionalität prenyliert. Kazmaier und Mitarbeiter haben allerdings entgegen der Literatur ein 1:1-Produktgemisch von linearem, prenyliertem und gewinkeltem, dimethylallyliertem Tripeptid erhalten.

Ob und in welchem Ausmaß die Pd-vermittelte Prenylierung von **199** ein Produktgemisch, wie in Abbildung 83 dargestellt liefert, muss experimentell untersucht werden. Die Reaktion wurde zu Beginn racemisch mit PPh_3 als Ligand und unterschiedlichen Palladiumquellen durchgeführt.

Hierfür wurde **199**, wie schon erwähnt, analog zu der Methode von Feidt mit LiHMDS deprotoniert. In Gegenwart von Lithiumchlorid, Katalysator, PPh₃ und Prenylethylcarbonat (**294**) ist kein prenyliertes Produkt **200** erhalten worden. Die Reaktionsverfolgung per Dünnschichtchromatographie hat gezeigt, dass die Konzentration an **199** mit der Zeit abnahm, jedoch kein **200** oder **296** entstand. Aus der Reaktionsmischung konnten keine charakterisierbaren Verbindungen isoliert werden.

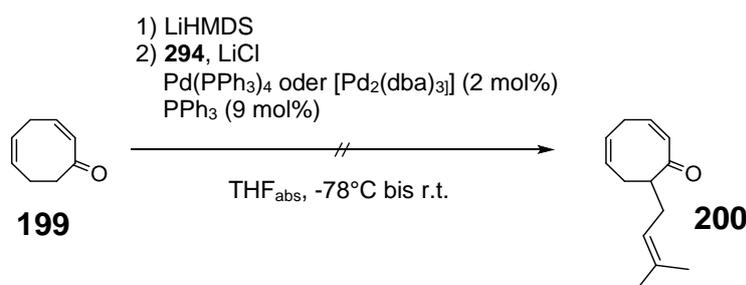


Abb. 84. Pd-vermittelte Prenylierung von **199**.

Um zu überprüfen, ob das Alkylierungsmittel **294** für das Fehlschlagen der Reaktion verantwortlich war, wurde die Prenylierung an Cyclohexanon (**275**) getestet. Dazu wurde die Vorschrift von Braun und Mitarbeitern verwendet, die die Allylierung von **275** (Abb. 78) bereits erfolgreich durchgeführt haben.^[162]

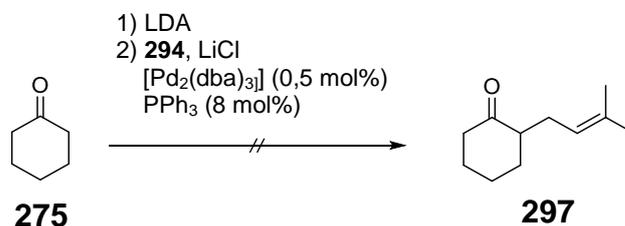


Abb. 85. Pd-vermittelte Prenylierung von Cyclohexanon.

Bei der Prenylierung unter den identischen Bedingungen, die Braun etabliert hat,^[162] kam es zu keinem Umsatz des Ketons. Da nur das eingesetzte Carbonat unterschiedlich war, ist daraus geschlossen worden, dass die Einführung eines Prenylrestes über die Pd-katalysierte allylische Alkylierung mit nicht-stabilisierten Nukleophilen nicht möglich war. Zur Verifizierung der Ergebnisse musste die Reproduzierbarkeit der beschriebenen Reaktion von Braun untersucht werden. Dazu sollte die Pd-vermittelte allylische Alkylierung von **275** mit **276** nach der Vorschrift von Braun wiederholt werden.

Hierfür wurde Allylmethylcarbonat (**276**) wie das Prenylanalogon (Vgl. Abb. 82) nach der Methode von Fallar und Wilt aus Allylalkohol (**298**) hergestellt.^[175] Dabei ist **276** durch Destillation in 72% Ausbeute erhalten worden.

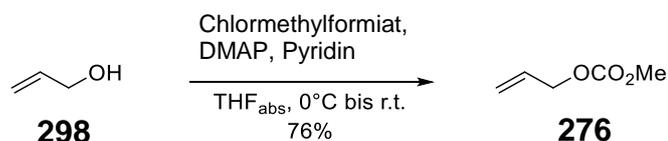


Abb. 86. Herstellung von Allylmethylcarbonat (**276**).

Braun's publizierte Ergebnisse^[162] konnten mit **276** vollständig reproduziert werden. Cyclohexanon (**275**) wurde mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und das erhaltene Lithiumenolat Pd-katalysiert mit **276** und Lithiumchlorid ins allylierte Keton **278** in 84% Ausbeute umgesetzt. Obwohl die Reaktion mit Triphenylphosphin statt BINAP (**279**) durchgeführt wurde, war die Ausbeute mit der von Braun vergleichbar (Vgl. Tab. 5).

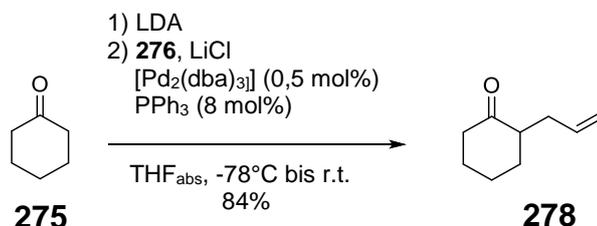


Abb. 87. Untersuchung zur Reproduzierbarkeit der Allylierung von **275**.

Durch diese Untersuchungen ist bestätigt worden, dass Prenylethylcarbonat (**294**) für die Pd-vermittelte allylische Alkylierung von **275** nicht geeignet gewesen ist. Folglich ist es nicht möglich gewesen, über die Tsuji-Trost-Reaktion den Prenylrest direkt einzuführen. Eine Allylierung hingegen hat gute Ergebnisse geliefert. Wie schon von mehreren Arbeitsgruppen in den PPAP-Totalsynthesen (Vgl Kap. 1.4 und 1.5) gezeigt, ist es eine gängige Methode gewesen, die Seitenketten an C1, C3, C5 und C7 im Laufe der Synthese enantioselektiv als Allylgruppe einzuführen und diese gegen Ende der Totalsynthese in einer Kreuzmetathese mit dem Grubbs II-Katalysator und Isobuten oder Isopenten in die Prenyl-Seitenketten umzuwandeln. Barriault^[63], Danishefsky^[84], Nakada^[78] und Plietker^[66] sind als einige Vertreter dieser Gruppe genannt.

Die vorgeschlagene Synthesestrategie (Abb. 53) ist dementsprechend abgeändert worden. Die Seitenkette an C7, welche der bei der Tsuji-Trost-Reaktion eingeführten entspricht, sollte zunächst enantioselektiv als Allylgruppe eingeführt werden und erst auf einer späteren Stufe, in einer Kreuzmetathese, in die benötigte Prenylgruppe überführt werden (Abb. 88). Die Umsetzung von **299** bis **300** sollte jedoch weiterhin nach dem präsentierten Synthesepfad erfolgen.

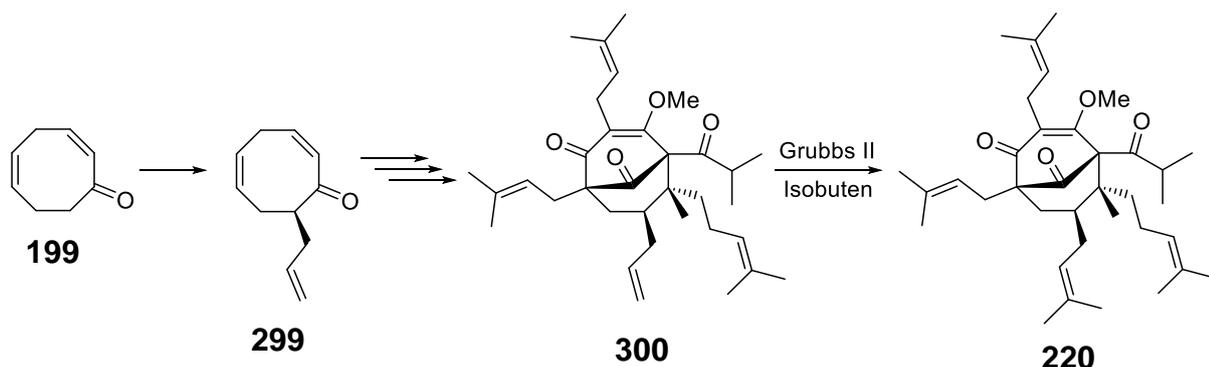


Abb. 88. Änderung des Synthesepfades der COD-Strategie.

Es wurde nun versucht, **199** mit **276** zu allylieren. Dazu sind verschiedene Katalysatoren auf Palladium-, Iridium und Rhodium-Basis sowie unterschiedliche chirale Liganden (Abb. 89) getestet worden. Neben den stofflichen Komponenten wurde die Reaktion auch abhängig von der Reaktionsdauer und der Temperatur untersucht. In Tabelle 6 sind die erhaltenen Ergebnisse zusammen gefasst.

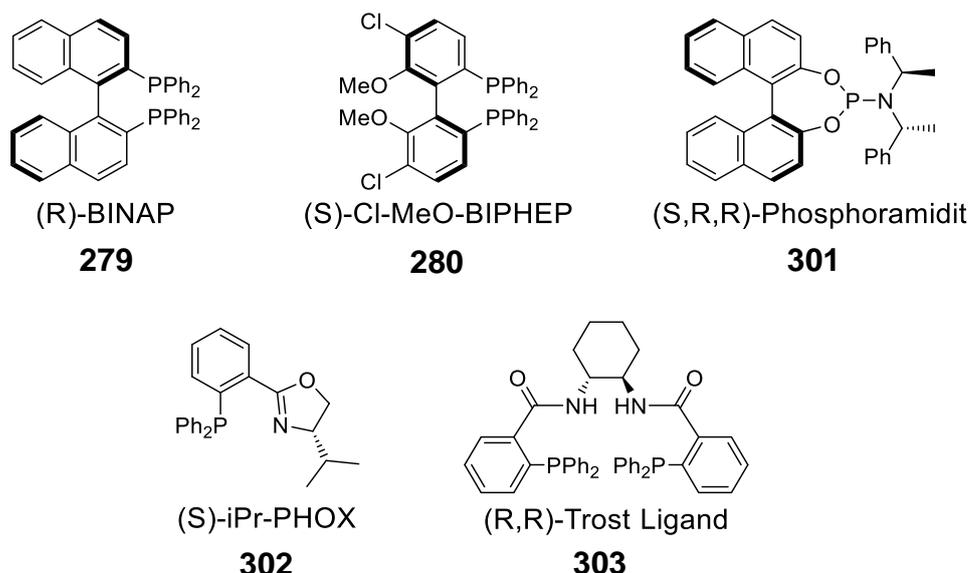
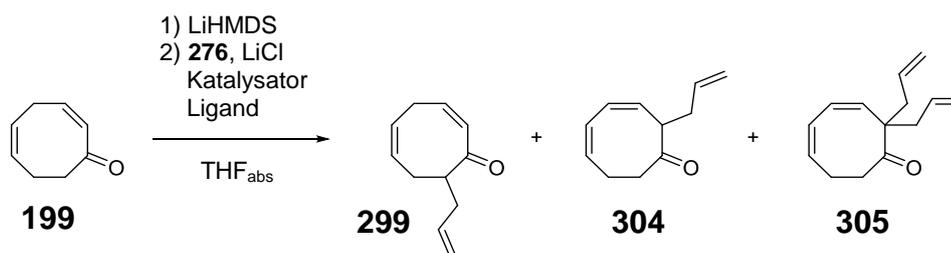


Abb. 89. Verwendete chirale Liganden zur asymmetrischen Allylierung von **199**.

Zu Beginn konnte mit Triphenylphosin als achiralem Liganden racemisch gezeigt werden, dass die Allylierung im Gegensatz zur Prenylierung unter den gegebenen Bedingungen ablief. Allerdings hat sich ähnlich der Koga-Alkylierung ebenfalls mit 12% das Nebenprodukt **304** gebildet. Vermutlich ist dies auf die Deprotonierung mit LiHMDS zurückzuführen, bei der erneut an falscher Stelle deprotoniert wurde. Braun et al. führten die meisten ihrer Reaktionen mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ als Katalysator durch. Darauf aufbauend war dies für unsere Zwecke ebenfalls die erste Option. Bei den ersten Studien mit (R)-BINAP (**279**) als chiralem Liganden (Nr. 2,3) konnte ebenfalls das erwünschte Keton **299** erhalten werden. Die Ausbeuten waren mit 33-38% niedriger als bei der racemischen Variante (Nr. 1). Es konnten auch erste

Enantiomerenüberschüsse des (+)-Enantiomers von **299** beobachtet werden. Wurde die Reaktion bei -78°C gestartet und auf Raumtemperatur erwärmt (Nr. 2), lieferte **279** einen ee von 28%. Bei diesen langen Reaktionszeiten im Vergleich zur geringen Katalysatorkonzentration ist einmalig auch das doppelt allylierte Nebenprodukt **305** isoliert worden. Ist die Reaktion konstant bei -78°C mit doppelter Katalysatormenge durchgeführt worden (Nr. 3), so konnte **299** in 33% mit einem ee von 50% erhalten werden.

Tab. 6. Asymmetrische Pd-vermittelte Allylierung von 2,5-Cyclooctadienon (**199**).



Nr.	Ligand	Katalysator	c(Kat.) [mol%]	c(Lig.) [mol%]	Temp [$^{\circ}\text{C}$]	t [h]	Ausbeute [%]			ee [%] ^a
							299	304	305	299
1	PPh_3	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	0,5	4	-78 bis -40	25	47	12	-	-
2	279	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	0,5	2	-78 bis r.t.	71	38	5	10	28
3	279	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	5	-78	74	33	^b	-	50(58 ^c)
4	279	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	2	8	-78	145	36	23	-	66
5 ^d	279	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	8	-78	24	^b	^b	-	4
6	279	$[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$	2	8	-78 bis r.t.	120	^b	^b	-	48(58 ^e)
7	279	$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$	2	8	-78 bis r.t.	120	-	-	-	-
8	279	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	2	8	-78 bis r.t.	96	^b	^b	-	0
9	280	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	2	8	-78	48	39	15	-	58 ^f
10	301	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	8	-78	120	65	4	-	44 ^f
11	302	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	8	-78 bis 0	72	-	-	-	-
12	302	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	8	-78 bis -10	24	-	-	-	-
13	303	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	1	6	-78 bis 0	72	-	-	-	-

^a Enantiomerenüberschuss per chiraler HPLC. In Klammern Messungen von Reaktionskontrollen. (+)-Enantiomer war Hauptprodukt.

^b Nicht bestimmt.

^c Messung der Reaktionskontrolle bei -78°C nach 21h.

^d Reaktion in Et_2O durchgeführt.

^e Messung der Reaktionskontrolle bei -60°C nach 96h.

^f (-)-Enantiomer war Hauptprodukt.

Auffällig dabei war, dass eine Reaktionskontrolle nach 21h bei -78°C einen größeren Enantiomerenüberschuss vermuten ließ, als das isolierte Produkt letztendlich aufwies. Das Rohprodukt wurde dabei über das Wochenende bei -30°C gelagert und erst danach säulenchromatographisch gereinigt. Möglicherweise ist das enantiomerenangereicherte Keton **299** in der Zeit teilweise racemisiert. Mit 2 mol% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und 8 mol% **279** bei konstant -78% (Nr. 3) ist die Enantioselektivität auf 66% bei etwa gleichbleibender Ausbeute gesteigert worden. Wurde das Lösungsmittel von THF zu Et_2O gewechselt, so brach interessanterweise die Enantioselektivität der Reaktion vollkommen ein (Nr. 4). Biphenylbisphosphin-Ligand **280** hat unter denselben Bedingungen in kürzerer Zeit eine Ausbeutensteigerung auf 39% ergeben, jedoch verbunden mit einem niedrigeren ee von 58% (Nr. 9). (S)-**280** hatte das (-)-Enantiomer von **299** als Hauptprodukt. Ähnlich verlief die Reaktion mit dem Phosphoramidit **301**. Im Vergleich zu **279** lieferte **301** bei etwas kürzeren Reaktionszeiten eine Verdopplung der Ausbeute an erwünschtem Keton **299** (Nr. 10). Die Enantioselektivität war jedoch wiederum niedriger mit 44%. Der chirale PHOX-Ligand **302** sowie der Trost Ligand **303** waren für die Allylierung von **199** nicht geeignet. Trotz Erwärmen von -78°C auf -10°C bzw. 0°C konnten keine isolierbaren und charakterisierbaren Verbindungen erhalten werden (Nr. 11-13). Vermutlich sind die Liganden gegenüber den reaktiven Lithium-Enolaten nicht stabil. Mit (R)-BINAP (**279**) sind die besten Enantioselektivitäten erhalten worden. Jedoch sollte eine Ausbeute von 36% noch gesteigert werden. Hierfür wurden verschiedene Katalysatoren in Zusammenhang mit **279** getestet. Dabei haben nur $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ (Nr. 6) und Wilkinson-Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (Nr. 8) das gewünschte Produkt geliefert. Mit $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ war die Enantioselektivität mit 58% schlechter als bisher erzielt, weshalb keine Reinigung des Rohproduktes erfolgte. Auch hier ist wieder auffällig gewesen, dass die Reaktionskontrolle bei -60°C einen ee von 58% aufwies, das Rohprodukt nach der Aufarbeitung bei r.t. jedoch nur noch 48%. Die Kombination des Wilkinson-Katalysators und **279** resultierte in einem völlig racemischen Produkt **299**, welches daraufhin nicht weiter gereinigt wurde. Möglicherweise bilden sich zwischen **279** und Rhodium keine stabilen Komplexe aus, oder zumindest wird durch diesen Komplex keine Chiralität auf das Produkt übertragen.

Der Enantiomerenüberschuss des aus Ansatz Nr. 4 isolierten Produkts **299** wurde nach 24 Stunden erneut untersucht. Bereits nach dieser Zeit racemisierte das enantiomerenangereicherte Produkt teilweise, trotz Lagerung bei -30°C , von 66% ee auf 50%. Dieser Tatsache geschuldet, ist eine Optimierung des chiralen Liganden zur Verbesserung der Enantioselektivität sowie der Ausbeutesteigerung nicht realisiert worden. Die Suche nach einer neuen asymmetrischen Variante zur α -Alkylierung war demnach nicht erfolgversprechend, da selbst bei idealer asymmetrischer Induktion, das alkylierte Produkt in kurzer Zeit bereits zu hohem Anteil racemisieren würde.

3.3 Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung

3.3.1 Klassische Baylis-Hillman-Reaktion und Überlegungen zur Abwandlung des eingesetzten Elektrophils

Die Erkenntnis der schnellen Racemisierung von **299** wurde erst während den Arbeiten zur Darstellung von **306** beobachtet. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen der Reaktion weiterhin durchgeführt. Es genügte dabei jedoch, mit racemischem Material zu arbeiten.

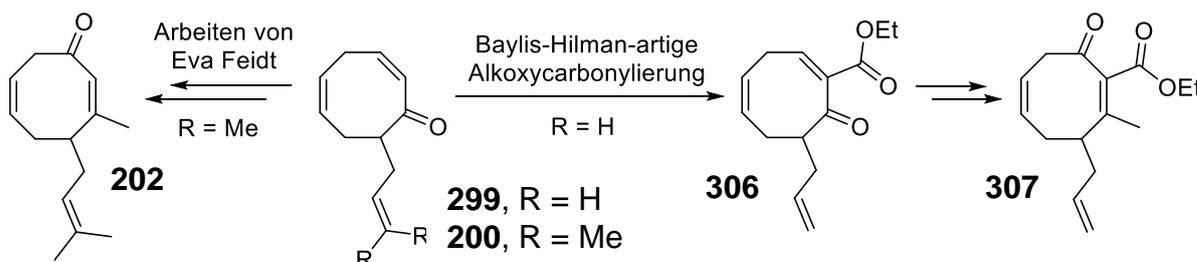


Abb. 90. Abgewandelte Synthesestrategie.

Feidt hatte in ihren Arbeiten bereits veranschaulicht, dass die Einführung der Esterfunktion unmittelbar nach der Michael-Addition an **202** als Tandem-Reaktion nicht realisierbar war. Die Unterteilung in zwei separate Reaktionen hatte zur Folge, dass die Michael Addition nur durch Abfangen als Silylenolether durchführbar war und die darauffolgende Silylenolether-Spaltung und das Abfangen des gebildeten Enolats mit dem Cyanoforniat schlechte Ausbeuten lieferte.^[128] Um die Reaktivität des β -disubstituierten Michael-Akzeptors **202** zu steigern, sollte die Esterfunktion vor der Michael-Addition eingeführt werden. Dies sollte vor der 1,2-Addition und der Babler-Dauben-Oxidation erfolgen. Cappelli et al. haben für die 1,2-Addition eines doppelt aktivierten Michael-Akzeptors eine Methode vorgestellt, bei der keine konkurrierende 1,4-Addition beobachtet wurde.^[177,178] Es wurde von der Michael-Addition eines Homoprenylorganyls an den doppelt aktivierten Michael-Akzeptor **307** aufgrund der höheren Reaktivität eine Verbesserung der Ausbeute erwartet. Verglichen mit dem in Kapitel 2.2 vorgestellten Synthesepfad wurde, wie in Kapitel 3.2.4 genauer erläutert, an C7 eine Allyl- statt Prenyl-Seitenkette und wegen kommerzieller Verfügbarkeit der Ethylester anstatt des Trimethylsilylethers verwendet. Am Ethylester sollten zunächst die Reaktionsbedingungen der Darstellung von **307** entwickelt werden, welche im Anschluss auf den Trimethylsilylether übertragen werden können.

Die Einführung des Esters, also einer Alkoxy-carbonylgruppe, an **299** ähnelte im Wesentlichen einer Baylis-Hillman-Reaktion (Abb. 91). Statt des Aldehyds sollte ein Cyanoforniat eingesetzt werden.

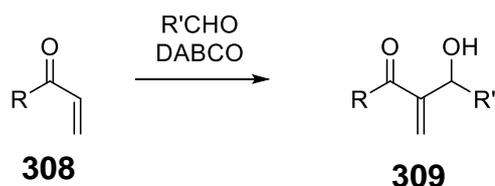


Abb. 91. Klassische Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO als Katalysator.

Ursprünglich haben als Katalysatoren hauptsächlich tertiäre Amine gedient. Aber auch tertiäre Phosphine wurden verwendet. Besonders hervorzuheben war in diesem Zusammenhang das cyclische Diamin DABCO (**310**).^[154] Der Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion ist in Abbildung 92 illustriert. Für die Entwicklung der Alkoxy-carbonylierung ist das Verständnis des Mechanismus unerlässlich. **310** greift in einer Michael-ähnlichen Reaktion das Enon unter Ausbildung des Zwitterions **311** an. In einer Aldol-Reaktion bildet sich dabei mit dem eingesetzten Aldehyd das Aldolprodukt. Vermittelt durch ein weiteres DABCO-Molekül wird der Katalysator in einer E1cb-Eliminierung freigesetzt. Nach Umprotonierung wird das β -Hydroxyketon **309** erhalten.

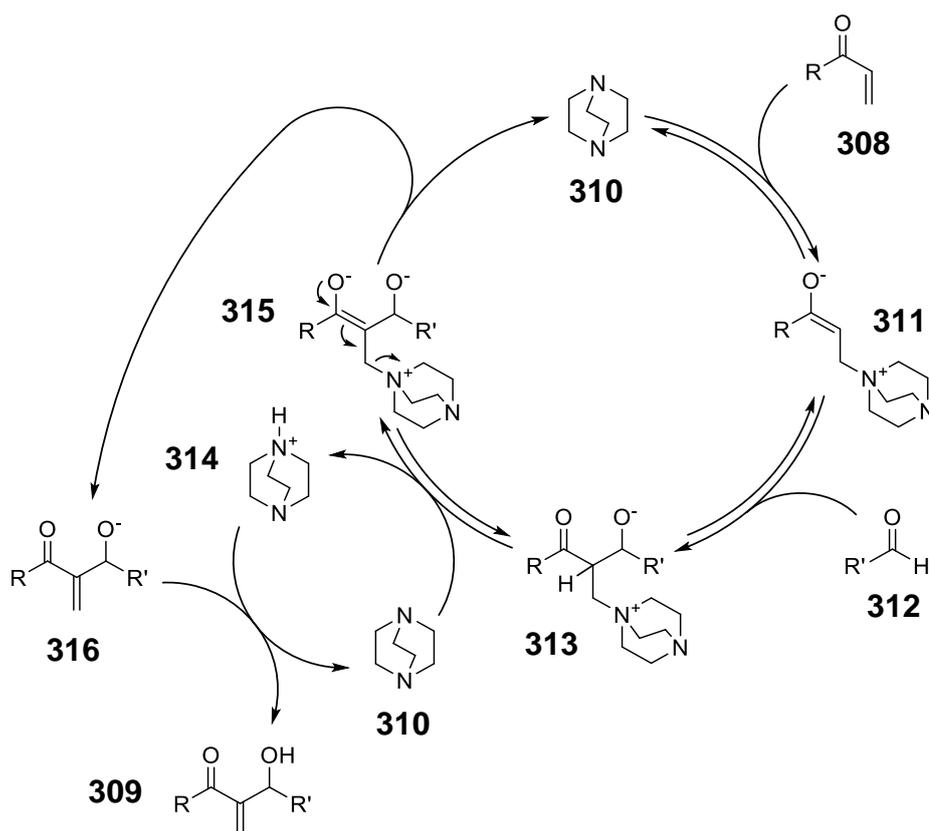


Abb. 92. Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion.^[154]

Die Nachteile der Baylis-Hillman-Reaktion haben besonders in den langen Reaktionszeiten von Tagen und Wochen sowie in dem begrenzten Substratspektrum gelegen.^[179] Um die Reaktion zu beschleunigen, kristallisierten sich besondere Lösungsmittel als hilfreich heraus. Zur Umsetzung von β -substituierten Enonen ist es

unerlässlich gewesen, die Reaktionen unter höherem Druck durchzuführen, ähnlich wie bei der Verwendung von Ketonen anstatt Aldehyden.

Mechanistisch hätte sich nichts verändern sollen, würde als Elektrophil statt des Aldehyds ein Cyanoformiat eingesetzt werden (Abb. 93). In dem Fall würde ein α,β -ungesättigter β' -Ketoester **319** erhalten werden. Ketoester von dieser Struktur entsprechen sehr guten Michael-Akzeptoren. Verglichen mit dem eingesetzten Enon **308** wäre die Michael-Addition des Katalysators an **319** um einen wesentlichen Faktor begünstigt. Folgerichtig wäre das entstehende Produkt reaktiver als das eingesetzte Edukt gewesen. Entweder hätte diese Tatsache zu unerwünschten Nebenprodukten geführt oder das in katalytischen Mengen vorhandene tertiäre Amin wäre nach dem Anlaufen der Reaktion aus dem Katalysezyklus entfernt worden und somit die Reaktion zum Erliegen gekommen.

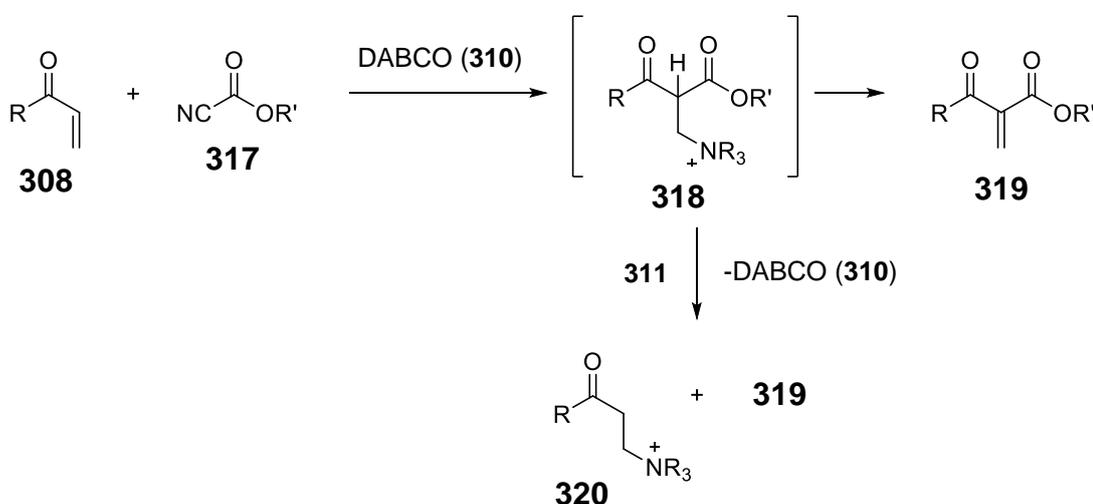


Abb. 93. Geplante Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung.

Darüber hinaus wäre Zwischenstufe **318** deutlich α -H-acider als die korrespondierende Säure des intermediär gebildeten Enolats **311** gewesen, wodurch bei katalytischer Durchführung⁷ der Reaktion **311**, als stärkste Base in der Reaktionsmischung, den entstehenden Ketoester **318** deprotoniert hätte. Es wäre zwar zur Bildung von **319** aus **318** gekommen, jedoch hätte die Protonierung von **311** die Unterbrechung des Katalysezyklus zur Folge. Die Reaktion würde erneut zum Erliegen kommen.

Eine quantitative Bildung des intermediär vorliegenden Michael-Addukts **311** musste erzielt werden, was selbst durch einen Überschuss an tertiärem Amin nicht realisierbar gewesen wäre. Erst nach erfolgter Michael-Addition würde das Elektrophil zum Abfangen des Enolats zugegeben werden.

⁷ Bezogen auf katalytisch eingesetztes Lithiumphenylselenid (**321**).

Eine von Jauch abgewandelte Methode der Baylis-Hillman-Reaktion war in der Lage diese Problemstellung zu lösen.^[180] Mit Hilfe von Lithiumphenylselenid (**321**) konnte das Butenolid **323** in 88% diastereoselektiv in das β -Hydroxylacton **324** überführt werden. Auf Grundlage der Lithiumphenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-Reaktion hat Jauch die Totalsynthesen von Kuehneromycin A^[181] und den Mniopetalen E und F^[182–184] entwickelt.

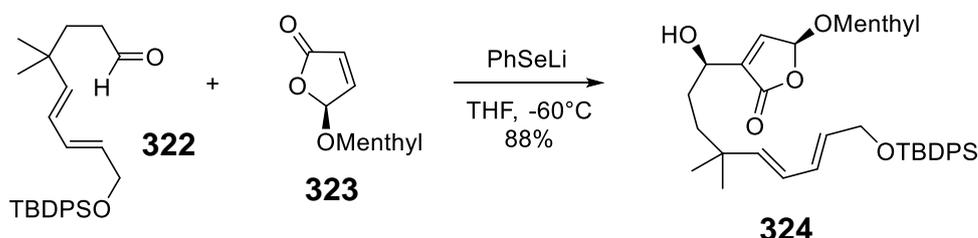


Abb. 94. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion nach Jauch.

Die besonders stark ausgeprägte Nukleophilie des Lithiumphenylselenids (**321**), bei gleichzeitig schwach basischem Charakter,^[180,185] hätte es ermöglichen sollen, das Michael-Addukt quantitativ zu erzeugen. Aus unpublizierten Ergebnissen von Jauch ist zu entnehmen gewesen, dass die Herstellung von **321** Auswirkungen auf die Reaktionsbedingungen der Baylis-Hillman-Reaktion hatte. Diphenyldiselenid (**326**) ist bei Raumtemperatur mit Lithiumpulver und katalytischen Mengen Benzophenon (**325**) im Ultraschallbad zu **321** reduziert worden (Abb. 95).^[186] Eine weitere Synthesemöglichkeit hat darin bestanden, **326** bei -20°C mit n-Butyllithium in **321** und n-Butylphenylselenid (**327**) zu spalten.^[187]

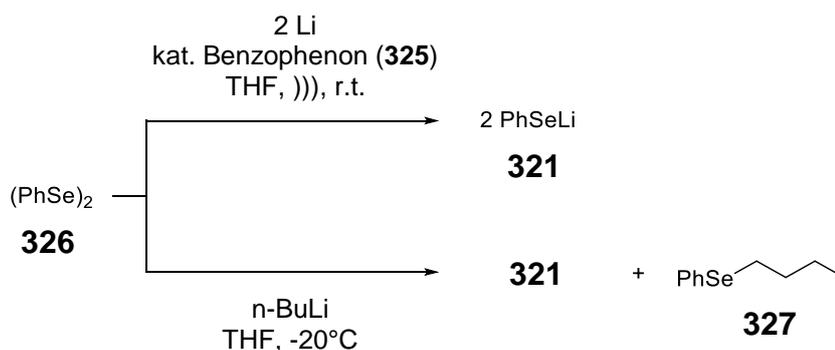


Abb. 95. Darstellungsformen von Lithiumphenylselenid (**321**).

327 hat bei der Eliminierung von Phenylselenol (**330**) eine entscheidende Rolle gespielt (Abb. 96). Es stellte sich heraus, dass die Eliminierung temperaturabhängig war. Wurde die Reaktion mit Lithiumphenylselenid (**321**), welches aus elementarem Lithium hergestellt wurde, durchgeführt, so musste die Reaktionsmischung auf -20°C erwärmt werden, um die Eliminierung von **330** in Gang zu setzen. Wurde jedoch die Mischung von **321** und **327** verwendet, eliminierte **330** bereits bei -60°C. Es wurde vermutet, dass n-Butylphenylselenid (**327**) den Butylrest auf das Michael-Addukt **328**

übertrag und somit die Eliminierung von einem neu gebildeten Molekül **327** erleichtert hat. **327** katalysierte die Eliminierung schon bei -60°C . Demnach war keine Erwärmung nötig.

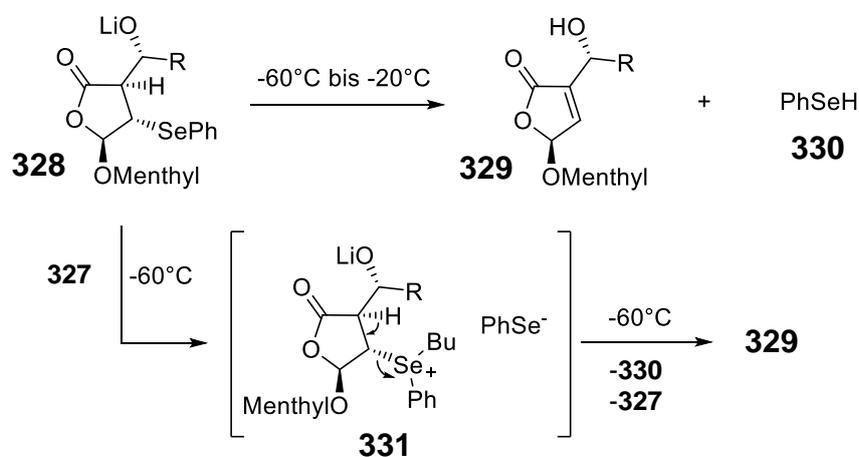


Abb. 96. Temperaturabhängigkeit der PhSeH-Eliminierung.

Die vermutete Wirkweise von **327** konnte von Jauch experimentell untermauert werden, indem Michael-Addukt **328** bei -60°C mit einer Mischung von Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid versetzt worden ist.^[180] Auch hier hat die Eliminierung bereits bei -60°C stattgefunden, was auf die Bildung von Benzylphenylselenid zurückzuführen war.

Für die quantitative Bildung des Michael-Addukts mit Lithiumphenylselenid (**321**) musste folgerichtig auf die Anwesenheit von n-Butylphenylselenid (**327**) verzichtet werden, da sich sonst bereits bei tiefen Temperaturen vermutlich ein Gleichgewicht zwischen Michael-Addition und Eliminierung eingestellt hätte (Abb. 97).

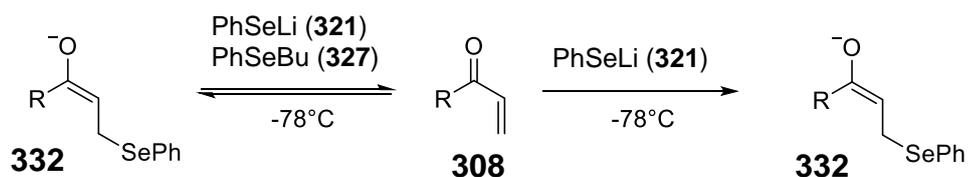


Abb. 97. Michael-Addition von **308** in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen.

3.3.2 Umsetzung der geplanten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung

Herstellung von Lithiumphenylselenid (**321**)

In der von Ley et al.^[186] beschriebenen Methode zur Reduktion von Diphenyldiselenid (**326**) mit elementarem Lithium in Pulverform ist Benzophenon als Elektronenüberträger katalytisch eingesetzt worden.^[180] Dazu ist das Lithiumpulver unter Argon-Atmosphäre in THF mit ein paar Kristallen⁸ von **325** im Ultraschallbad versetzt worden. Die einsetzende charakteristische Blaufärbung der Lösung ist auf die Bildung des Benzophenonketyl-Radikals zurückzuführen. **326** wurde zur Suspension zugetropft, wobei **325** die Übertragung der Elektronen von der Lithium-Oberfläche zum Diselenid **326** und somit die Reduktion zu **321** katalysiert hat. Die besten Ergebnisse konnten bei der Verwendung von Spitzkolben erzielt werden. Hierbei ist das auf der Lösung aufschwimmende Lithiumpulver bei der Beschallung nicht so stark, wie bei der Verwendung von Rundkolben, an der Kolbenwand nach oben Richtung Schliff gewandert. Das frisch hergestellte Lithiumphenylselenid wurde nicht isoliert, sondern ist direkt als Lösung in THF in der Alkoxy-carbonylierung eingesetzt worden. Eine Lagerung der Stammlösung bei Raumtemperatur unter Argon war ebenfalls möglich, ohne dass Ausbeuteverluste beobachtet wurden.

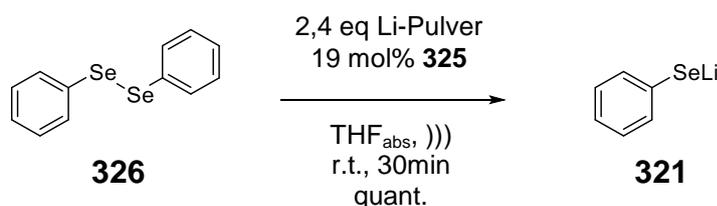


Abb. 98. Reduktion von Diphenyldiselenid (**326**).

1,4-Addition von **321** an Michael-Akzeptor **299**

Zunächst ist die 1,4-Addition an 2-Allylcycloocta-4,7-dien-1-on (**299**) genauer untersucht worden. Dazu wurde zur frisch hergestellten Lithiumphenylselenid-Lösung bei -78°C der Michael-Akzeptor **299** zugetropft.

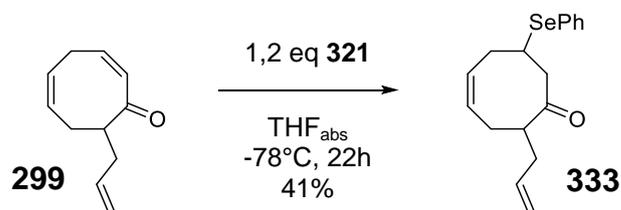


Abb. 99. 1,4-Addition von Lithiumphenylselenid (**321**).

⁸ 10-15 mol% **325** lieferten die besten Ergebnisse.

Die Reaktion sollte per Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Es konnte jedoch auch nach mehreren Stunden bei -78°C keine Veränderung der Reaktionsmischung erkannt werden. Die Reaktion wurde infolgedessen über Nacht bei -78°C gehalten und erst am Folgetag nach etwa 22h mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung bei -78°C abgebrochen. Nach der Zugabe der NH_4Cl -Lösung ist ein Produkt-Spot auf der DC-Platte zu beobachten gewesen, was sich nach säulenchromatographischer Reinigung in 41% Ausbeute als 1,4-Addukt **333** herausgestellt hat. Die Addition ist trotz negativer Reaktionskontrolle abgelaufen. Es war davon auszugehen, dass sich bei der Probenentnahme die kalte Reaktionsmischung in der Kanüle und Spritze soweit erwärmt hat, dass **321** erneut eliminiert hat und auf der DC-Platte nur das Edukt zu erkennen war. Die Eliminierung ist dabei so schnell gewesen, dass selbst bei zügigem Abbrechen der entnommenen Reaktionsmischung mit in der Spritze befindlicher NH_4Cl -Lösung kein Produkt isoliert wurde.

Da jedoch bereits 41% **333** isoliert wurden, war davon auszugehen, dass die 1,4-Addition in quantitativem Maße, entgegen der Verwendung von tertiären Amin, zu verwirklichen war. Die 1,4-Addition ist jedoch nicht verfolgbar gewesen und musste empirisch bestimmt werden. Spätere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Reaktionszeit für die 1,4-Addition von zwei Stunden bei -78°C eine Ausbeute von insgesamt 84% geliefert hat. Die 84% beinhalteten mehrere Produkte, welche nur durch erfolgte 1,4-Addition zu erklären gewesen sind. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Stunden hat keine weitere Ausbeutesteigerung erzielt. Möglicherweise hat sich aufgrund der langen Reaktionszeit von 22 Stunden bei dem ersten Additions-Ansatz (Abb. 99) die Ausbeute verschlechtert, da das intermediär gebildete Enolat mit der Zeit Nebenreaktionen hätte eingehen können.

Folgerichtig wurde für die 1,4-Addition immer eine Reaktionszeit von zwei Stunden angenommen.

Untersuchungen zur vollständigen Alkoxy-carbonylierung

Mit den Bedingungen der 1,4-Addition in der Hand sind die ersten Versuche der Alkoxy-carbonylierung mit Ethylcyanoformiat (**334**) unternommen worden (Abb. 100). Die Herstellung der Lithiumphenylselenid-Lösung sowie die 1,4-Addition wurden wie zuvor beschrieben durchgeführt. Anschließend ist **334** zur Enolat-Lösung bei -78°C zugegeben worden. Die Reaktion wurde zunächst für 17 Stunden bei -78°C und danach weitere 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktionskontrolle keinen weiteren Umsatz mehr erkennen ließ, ist die Reaktion daraufhin abgebrochen worden. Entgegen den Erwartungen ist der gewünschte doppelt aktivierte Michael-Akzeptor **306** nicht erhalten worden. Jedoch wurde Trienol **336** in 37% und das Michael-Addukt **333** in 46% isoliert. **336** ist ein Tautomer vom gewünschten Produkt **306** gewesen. Die Bildung dessen ist durch Keto-Enol-Tautomerie zu erklären

gewesen (Abb. 101). Folglich musste **306** entstanden sein, hat sich aber während der eher langen Reaktionszeit vollständig in **336** umgewandelt.

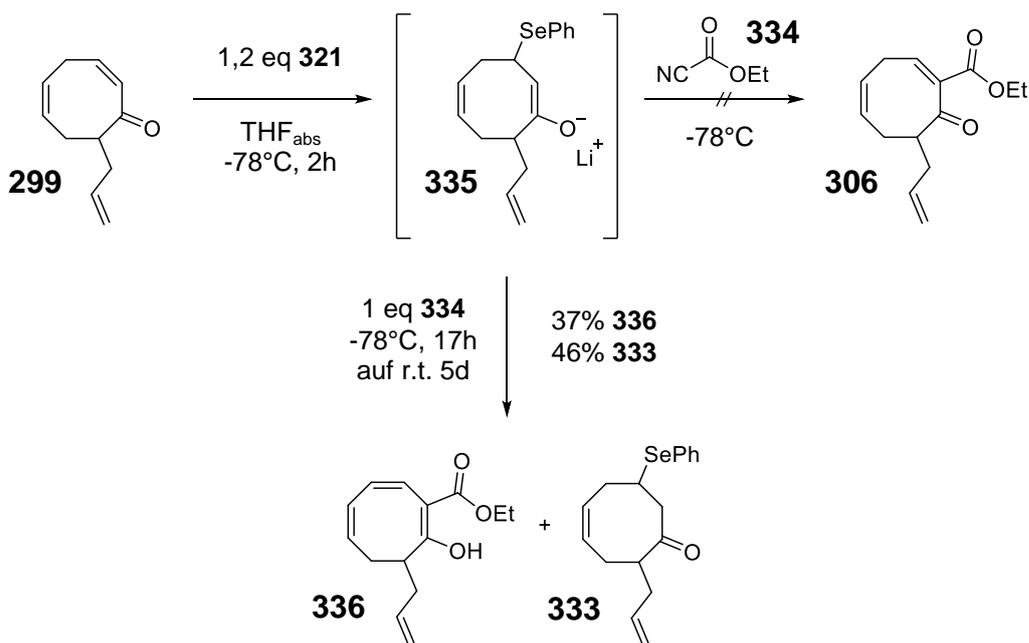


Abb 100. Erster Alkoxy-carbonylierungs-Versuch.

Das konjugierte Doppelbindungssystem des Trienols ist vermutlich ursächlich dafür gewesen, dass das Gleichgewicht unter diesen Bedingungen auf der Seite der Enol-Form lag.

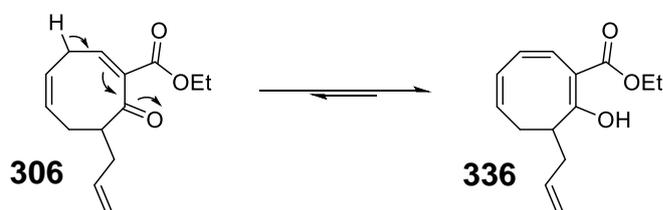


Abb. 101. Keto-Enol-Tautomerie zwischen **306** und **336**.

Durch diesen ersten Versuch konnte bereits gezeigt werden, dass die Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung funktionierte. Die Ausbeute der Reaktion war jedoch mit 37% noch optimierungsbedürftig. Im Vergleich zu **336** wurde relativ viel Michael-Addukt **333** erhalten. Gründe hierfür konnten in der bereits erwähnten gesteigerten α -H-Acidität des Zwischenproduktes **337** liegen (Abb. 102). Dadurch, dass das Ethylcyanoformiat (**334**) zur Enolat-Lösung gegeben worden ist, ist die Enolatkonzentration zu Beginn sehr hoch. Mit fortschreitender Reaktion stieg die Konzentration an **337**, wodurch ebenfalls die Deprotonierungsrate von **337** durch **335** zugenommen hat. Somit hat das intermediär gebildete Enolat **335** die Funktion einer Base zur Eliminierung von Lithiumphenylselenid hin zum gewünschten Enon übernommen. Bei idealem Reaktionsverlauf hätte so ein 1:1-Gemisch von **333** und **306** respektive **336** erzielt werden können. Um dem entgegenzuwirken musste die

Konzentration an Enolat **335** in der Reaktionsmischung stetig niedrig gehalten werden.

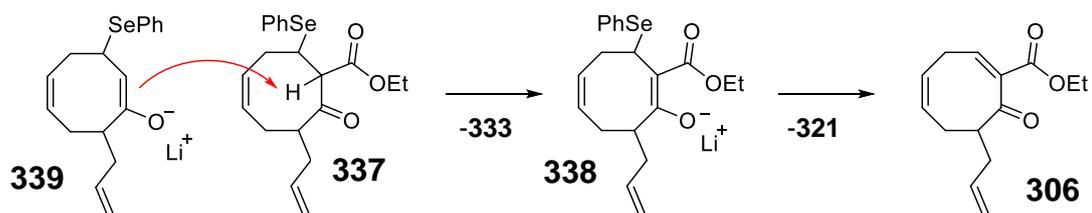


Abb. 102. Erklärung der Produktgemisch-Bildung.

Dies konnte durch inverse Zugabe erfolgen. **335** musste also zum Cyanoformiat zugegeben werden. Problematisch hierbei war jedoch, dass die Enolat-Lösung auf -78°C gekühlt bleiben musste, da sonst die Eliminierung zum Edukt stattfinden würde. Dazu wurde eigens ein Tropftrichter angefertigt, der mit einem Kühlmantel umhüllt war. Es ist möglich gewesen, in dessen Kühlmantel eine Kältemischung einzufüllen und so die zuzugebende Lösung während der Zugabe bei -78°C zu halten. Neben der Art der Zugabe konnte durch einen Überschuss an Cyanoformiat erzielt werden, dass die Reaktion von **335** mit **334** wahrscheinlicher und schneller als die Deprotonierung von **337** wurde. Die Konzentration an Elektrophil war somit permanent größer als die des entstehenden β -Ketoesters **337**. Mit einem Überschuss von 5 Äquivalenten Ethylcyanoformiat (**334**) und inverser Zugabe wurde nach 17 Stunden bei -78°C ein Produktgemisch der drei Verbindungen **337**, **306** und **336** in insgesamt 84% Ausbeute erhalten (Abb. 103). Die Reaktion wurde bei -78°C mit gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet und nicht wie zuvor auf Raumtemperatur erwärmt. Mit 67% ist dabei der β -Ketoester **337** isoliert worden. Die tautomeren Verbindungen **306** und **336** lagen in etwa einem 1:1-Gemisch und insgesamt 17% Ausbeute vor.

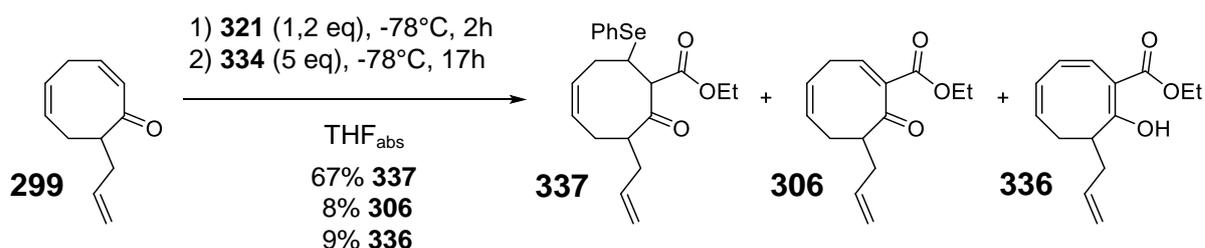


Abb. 103. Alkoxy-carbonylierung mit inverser Zugabe und Überschuss an Cyanoformiat.

Die Abwesenheit des Michael-Addukts **333** in dem Produktgemisch hat bestätigt, dass die Änderungen der Reaktionsbedingungen für die Alkoxy-carbonylierung zielführend waren. Das Abbrechen der Reaktion bei tiefen Temperaturen hat dazu geführt, dass Phenylselenol (**330**) nicht eliminiert ist. Ein weiterer Grund hierfür könnte auch die Abwesenheit einer geeigneten Base zur Deprotonierung gewesen

sein. Das Enon **306** konnte jedoch erstmals isoliert werden. Womöglich ist die Keto-Enol-Tautomerie ebenfalls abhängig von einer externen Base. Eine Temperaturabhängigkeit ist ausgeschlossen worden, da sich das isolierte Produkt bei Raumtemperatur nicht in das Trienol **336** umwandelte.

Um zu überprüfen, inwiefern die Eliminierung von der Temperatur abhängig gewesen ist, wurde ein weiterer Ansatz durchgeführt, der nach erfolgter Addition an das Cyanoformiat auf Raumtemperatur erwärmt werden sollte (Abb. 104).

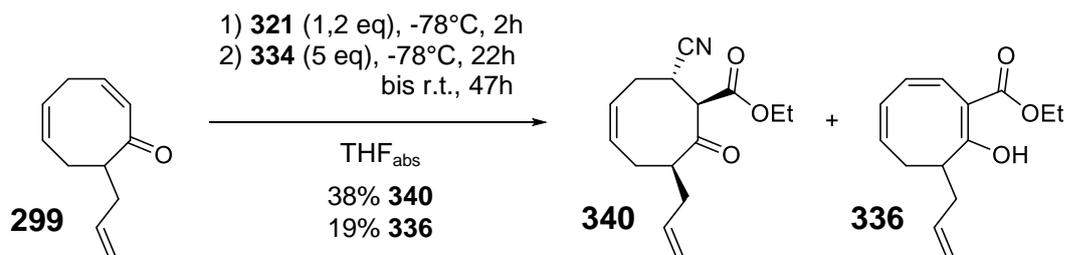


Abb. 104. Alkoxy-carbonylierung mit Erwärmen auf Raumtemperatur.

Nach der 1,4-Addition bei -78°C und anschließender inverser Zugabe des Enolats **335** zum Cyanoformiat **334** wurde die Reaktion nach 22h unter ständiger Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der angegebenen Zeit war kein Edukt-Spot mehr auf der DC zu sehen. Ausschließlich der Spot des Zwischenprodukts **337** ist zu erkennen gewesen. Beim Erreichen der -60°C-Marke war vom Enon **306** sowie vom Trienol **336** noch nichts zu beobachten. Ab -40°C begann die Konzentration an Diphenyldiselenid (**326**) zuzunehmen. Das bedeutete, dass ab etwa -40°C die Eliminierung von Phenylselenol (**330**) abgelaufen ist. Bei der Probenaufbereitung der Reaktionskontrollen ist **330** an Luftsauerstoff zu **326** oxidiert worden, wodurch der extrem apolare, UV-aktive Spot auf der DC zu erklären war. **306** und **336** wurden allerdings noch nicht detektiert. Die Reaktionsmischung wurde weiter langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 47h bei Raumtemperatur war **337** komplett verschwunden, jedoch von **306** nichts und von **336** nur wenig zu sehen. Dafür entstand ein neuer unbekannter nicht UV-aktiver Produkt-Spot, der mit einem Anisaldehyd/Schwefelsäure/Methanol-Färbereagenz zuerst gelb und beim Stehenlassen an Luft letztendlich rot anfärbte. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde das Trienol **336** in 19% Ausbeute isoliert. Die neu entstandene Verbindung konnte als diastereomerenreines Nitril **340** identifiziert werden. **340** ist in 38% Ausbeute durch Kristallisation aus Diethylether mit PE in weißen Kristallen erhalten worden. Die relative Konfiguration der Verbindung wurde durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt (Abb. 105).

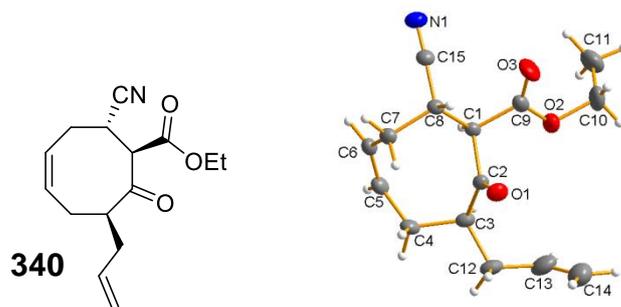


Abb. 105. Röntgenstrukturanalyse von Nitril **340**.

Die Entstehung des Nitrils **340** war auf eine Michael-Addition eines Cyanid-Anions an **306** zurückzuführen. Die dafür notwendigen Cyanid-Anionen wurden wiederum durch die Addition des Enolates an **334** freigesetzt. Die Phenylselenol-Eliminierung konnte zwar durch Erwärmen auf Raumtemperatur erfolgreich in Gang gesetzt werden, jedoch setzte sich **306** bei dieser Temperatur weiter zu **340** um. Es war folglich nicht möglich die Reaktion unter diesen Bedingungen auf der Stufe des doppelt aktivierten Michael-Akzeptors abubrechen. Da während der Reaktion fast kein **306** auf der DC detektiert werden konnte, war davon auszugehen, dass die Cyanid-Addition schneller als die Phenylselenol-Eliminierung stattfand.

Ein Wechsel des Elektrophils zum Chloroformiat und somit hin zur wenig nukleophilen Abgangsgruppe, dem Chlorid-Anion, war nicht möglich, da Chloroformiate im Gegensatz zu den weicheren Cyanoformiaten eine höhere Tendenz zur O-Acylierung aufweisen.^[188,189] Dadurch wären überwiegend Carbonate anstatt der gewünschten β -Ketoester erzeugt worden. Um das Elektrophil nicht wechseln zu müssen, mussten die Cyanid-Ionen nach erfolgter Alkoxy-carbonylierung noch bei tiefen Temperaturen irreversibel abgefangen werden. Dies ist durch Zusatz von Eisen(III)acetylacetonat realisiert worden. Die Cyanid-Anionen sind dadurch als stabiler Hexacyanoferrat(III)-Komplex chelatisiert worden (Abb. 106). Beim Auftauen auf Raumtemperatur blieb anschließend jedoch die Eliminierung von Phenylselenol aus. Es wurde vermutet, dass die Cyanid-Anionen als schwache Basen fungiert und die Eliminierung katalysiert haben. Um die fehlende Base zu kompensieren, wurde ähnlich wie bei der klassischen Baylis-Hillman-Reaktion ein tertiäres wenig nukleophiles Amin, genauer Triethylamin, zugegeben. Bei Raumtemperatur lief die Basen-katalysierte Eliminierung nur langsam ab, konnte durch Erwärmen auf 45°C allerdings beschleunigt werden. Bereits nach drei Stunden hat sich das Zwischenprodukt **337** vollständig in **336** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 63% des Trienols isoliert.

Es war leider nicht möglich, den im Synthesepplan formulierten α,β -ungesättigten Ketoester **306** mit Hilfe dieser Synthesemethode darzustellen. Die Basen-katalysierte Eliminierung hatte zur Folge, dass ausschließlich das tautomere Trienol **336** entstand.

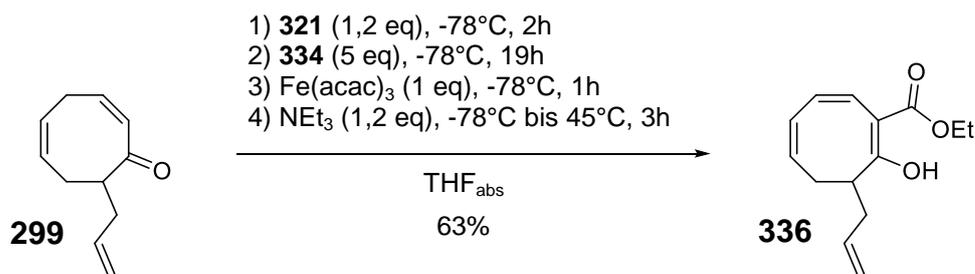


Abb. 106. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung von **299**.

Ursächlich für die höhere thermodynamische Stabilität von **336** im Vergleich zu **306** war die im Molekül enthaltene Doppelbindung in δ -Position zum Ketoester. Durch Keto-Enol-Tautomerie von **306** zum Trienol **336** bildete sich ein größeres konjugiertes π -System aus.

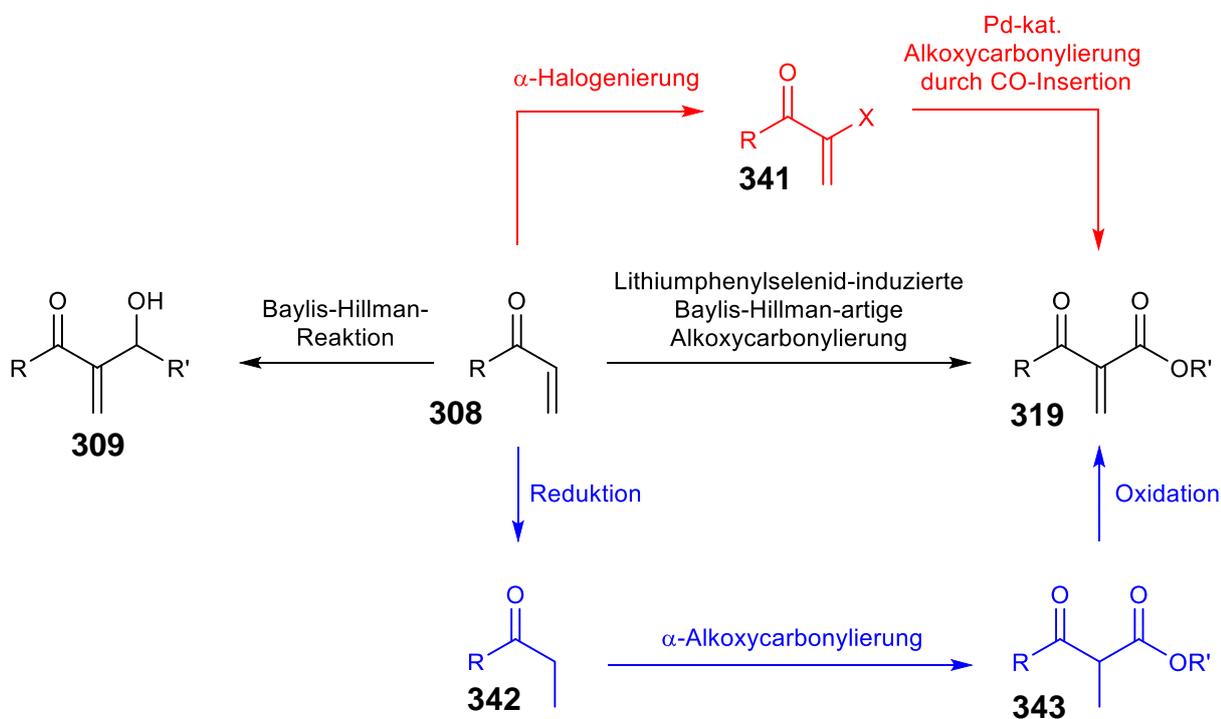


Abb. 107. Vergleich der klassischen Baylis-Hillman-Reaktion mit der neu entwickelten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung und der literaturbekannten Synthesen solcher Strukturelemente.

Das durch die klassischen Baylis-Hillman-Reaktion erzeugte Strukturelement ist ein α,β -ungesättigtes β -Hydroxyketon **309** (Abb. 107). Mit der neu entwickelten Lithium-phenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung ist es gelungen, einen α,β -ungesättigten β -Ketoester **319** in einer einstufigen Synthese ausgehend von einem α,β -ungesättigten Keton herzustellen. In der Literatur sind für solche Strukturelemente entweder zwei- oder dreistufige Synthesemethoden bekannt. Das Enon kann zum einen in α -Position in die Vinylhalogenide und

anschließend Pd-katalysiert im entsprechenden Alkohol mit CO-Insertion zum gewünschten Ester umgesetzt werden (Abb. 107, roter Reaktionspfad).^[190–193] Zum anderen ist es möglich, das Enon zuerst zu dem gesättigten Analogon zu reduzieren. Anschließend wird in α -Stellung neben dem Keton deprotoniert und acyliert. Zuletzt wird die Doppelbindung erneut oxidativ eingefügt (Abb. 107, blauer Reaktionspfad).^[194–201]

Das Strukturelement des α,β -ungesättigten β -Ketoester ist bei **336** wegen der Keto-Enol-Tautomerie nicht direkt zu erkennen, allerdings ist dies wie oben erwähnt der Struktur des Moleküls geschuldet. Die neue Alkoxy-carbonylierungsvariante an einfacheren Enonen sollte das beschriebene Strukturelement darstellen.

3.3.3 Anwendung der Lithiumphenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierung an anderen α,β -ungesättigten Ketonen

Um die Übertragbarkeit der entwickelten Alkoxylierungsvariante zu überprüfen, wurde die Reaktion im Rahmen der Bachelorarbeit von Anna-Lena Thömmes im Jahr 2018 an Cyclohexenon (**344**) (Abb. 108) und Cyclooctenon (**347**) (Abb. 109) durchgeführt.^[202]

344 ist erfolgreich alkoxy-carbonyliert worden, wobei auch bei diesem Produkt nach basenkatalysierter Eliminierung überwiegend die Enolform des doppelt aktivierten Michael-Akzeptors vorlag. Im Gegensatz zur am Naturstoff entwickelten Variante wurde nach erfolgter Acylierung der Reaktionsmischung mit 3N HCl aufgearbeitet und das Rohprodukt im Anschluss in THF mit Triethylamin weiter umgesetzt. Der Einsatz von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ brachte weitere Nebenprodukte und schlechtere Ausbeuten mit sich.

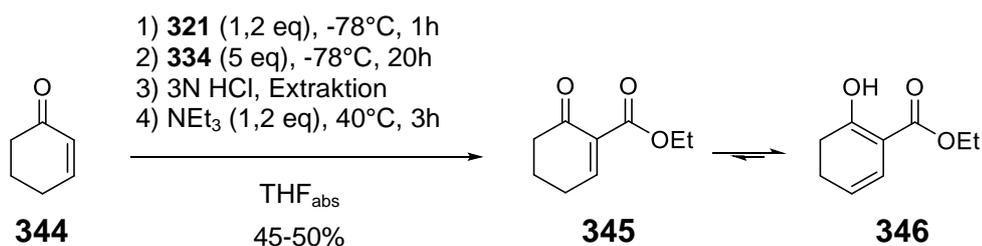


Abb. 108. Alkoxy-carbonylierung von Cyclohexenon (**344**).

Die Bestimmung der Ausbeute war schwieriger als vermutet, da der doppelt aktivierte Michael Akzeptor **345** respektive dessen Enolform **346** bei der säulen-chromatographischen Reinigung über Kieselgel zerfallen sind. Die Produktmischung musste aus dem sehr komplexen Rohprodukt destillativ entfernt werden. Dabei konnten nicht alle Verunreinigungen rückstandslos entfernt werden, wodurch die Ausbeute zwischen 45-50% lag und nicht exakt bestimmt werden konnte.

Unter identischen Bedingungen ist es ebenfalls gelungen, Cyclooctenon (**347**) in den α,β -ungesättigten β -Ketoester **348** zu überführen.

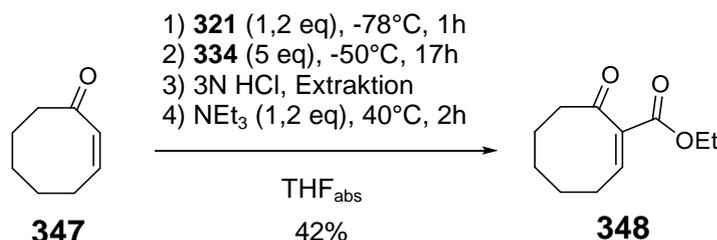


Abb. 109. Alkoxy-carbonylierung von Cyclooctenon (**347**).

Die Reaktion konnte wegen des begrenzten zeitlichen Umfangs der Bachelorarbeit nicht weiter optimiert werden. Die Steigerung der Ausbeute von 42% an **348** sollte jedoch noch möglich sein. Folgerichtig konnte, wie auch beim Naturstoff, an höher gliedrigen Ringsystemen gezeigt werden, dass die einstufige Alkoxy-carbonylierung Erfolg verspricht. Durch die Abwesenheit der internen in δ -Position befindlichen Doppelbindung, wie im Naturstoff (Abb. 106), war es möglich, erstmals das Strukturelement des α,β -ungesättigten β -Ketoester als Hauptprodukt zu erzeugen.

Alles in Allem wurde eine neue einstufige Methode etabliert, die basierend auf der klassischen Baylis-Hillman-Reaktion und der von Jauch abgewandelten Lithiumphenylselenid-induzierten Baylis-Hillman-Reaktion eine Alkoxy-carbonylgruppe in α -Position an einem α,β -ungesättigten Keton einführt.

3.4 Änderung der Synthesestrategie aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie zwischen **306** und **336**

Die Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung hat entgegen den Erwartungen nicht den doppelt aktivierten Michael-Akzeptor **306** sondern das tautomere Trienol **336** geliefert. Da die Carbonylgruppierung somit in der Enolform vorlag, konnte keine 1,2-Addition an jene Carbonylgruppe realisiert werden.

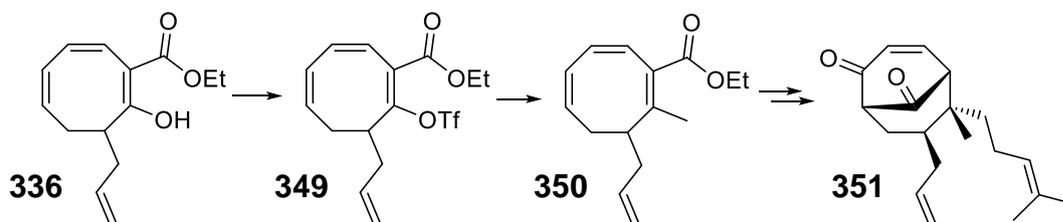


Abb.110. Neue Synthesestrategie über Trienol **336**.

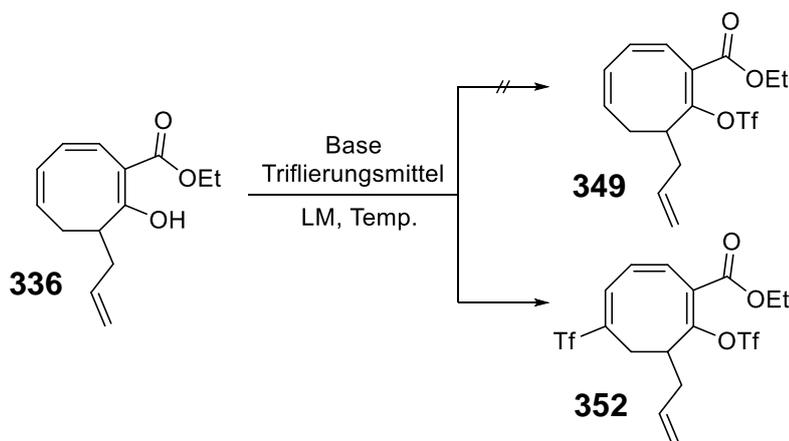
Inspiziert von den Ergebnissen von Schmitt (Kap. 1.6.2) wurde versucht, **336** in das Enoltriflat **349** zu überführen, welches im Anschluss den β -disubstituierten Michael-

Akzeptor **350** in einer Kochi-Fürstner-Reaktion liefern sollte. Weiterführend hätte eine Michael Addition mit nachfolgender Verseifung oder Spaltung des Esters wie bereits beschrieben stattfinden sollen. Die transannulare Acylierung und Oxidation würde das α,β -ungesättigte Keton **351** ergeben. Tsuji et al.^[203] und Kaneda et al.^[204] haben eine Methode entwickelt, um Enone Pd-katalysiert zu den 1,3-Diketonen zu oxidieren. Ab diesem Schritt würde analog zum Synthesepfad aus Kapitel 2.2 verfahren werden.

3.5 Synthese des Enoltriflats **349**

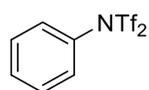
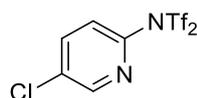
Eine gängige Methode um Enoltriflate herzustellen war das Abfangen eines Enolates mit einem geeigneten Trifluormethansulfonylierungsmittels. Die Enolate konnten dabei auf unterschiedlichste Weise erzeugt werden. Beispielsweise durch Deprotonierung eines Ketons oder durch Spaltung eines Silylenolethers. Die bekannteste Methode hierfür war die Reaktion eines Ketons mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart einer nicht nukleophilen Base.^[205]

Es wurde versucht 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-carbonsäureethylester (**336**) mit unterschiedlichen Sulfonylierungsmitteln und verschiedenen Basen in das Enoltriflat **349** zu überführen (Tab. 7). Erste Versuche mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und den stickstoffhaltigen Basen DIPEA, Pyridin und 2,6-Lutidin waren dabei nicht erfolgsversprechend (Nr. 1-3). Während die Reaktionen mit Pyridin und Lutidin in Dichlormethan gar keinen Umsatz zeigten, erzielte Tf₂O in Kombination mit der Hünig-Base DIPEA das doppelt sulfonylierte Produkt **352** in 52%. **336** ist in 41 % wieder zurückgewonnen worden. Dies entsprach einer C- sowie einer O-Sulfonylierung von **336**. Abbildung 112 erläutert die Bildung des Nebenproduktes **352** sowie die Reihenfolge der Trifluormethansulfonylierungen. Zuerst hat die C-Sulfonylierung erfolgen müssen, da nur so das Keton eine zweite Reaktion eingehen konnte, was im roten Reaktionspfad veranschaulicht ist. Wenn die O-Sulfonylierung zuerst stattgefunden hätte, wäre es unmöglich gewesen das C-Atom zu sulfonylieren um zu **352** zu gelangen (blauer Reaktionspfad). Die erste Trifluorsulfonylgruppe hat die Reaktivität durch deren elektronenziehenden Effekt in dem Maße gesteigert, dass das Intermediat **355** reaktiver als das Edukt **336** war. Die Reaktionsrate der zweiten Sulfonylierung war vermutlich um ein Vielfaches größer, als die der ersten. Dies erklärt den Sachverhalt dass kein monosulfonyliertes Produkt **355** isoliert werden konnte. Da nur 1,1 eq des Sulfonylierungsmittels verwendet worden sind, hätte maximal eine Ausbeute von 55% an **352** erzielt werden können, wobei 45% des Eduktes unverändert vorliegen sollten. Die erhaltenen Ausbeuten an Nebenprodukt und Edukt spiegelten dieses Verhältnis sehr gut wieder.

Tab. 7. Enoltriflatsynthese von 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-carbonsäure-ethylester (**336**).


Nr.	Substrat (x eq)	Base (x eq)	LM	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	
					352	E _{rück} 336
1	Tf ₂ O (1,1)	DIPEA (1,0)	DCM	-78	52	41
2	Tf ₂ O (1,0)	Pyridin (1,0)	DCM	-78 bis r.t.	-	^a
3	Tf ₂ O (1,0)	2,6-Lutidin (1,2)	DCM	-78	-	^a
4	353 (1,0)	n-BuLi (1,0)	THF	-78 bis r.t.	-	^a
5	353 (1,8)	NaH (2,5)	THF	r.t. bis reflux	-	^a
6	353 (1,8)	NaH (2,5)	Toluol	0 bis reflux	Zersetzung	
7	353 (1,2)	NaH (1,5)	Toluol	-78	Zersetzung	
8	354 (1,8)	NaH (1,5)	Toluol	0 bis reflux	37	55
9	354 (1,0)	TMPMgBr (1,0)	Toluol	0 bis r.t.	Zersetzung	
10	354 (1,0)	TMPMgBr (1,0)	Toluol	0 bis reflux	Zersetzung	
11	354 (1,0)	TMPMgBr (1,0)	Et ₂ O	0 bis reflux	-	^a

^a Kein Umsatz beobachtet. Wegen der geringen Ansatzgröße wurde das Edukt nicht zurückgewonnen.


353

354
Abb. 111. Trifluormethansulfonylierungsmittel zur selektiven O-Sulfonylierung.

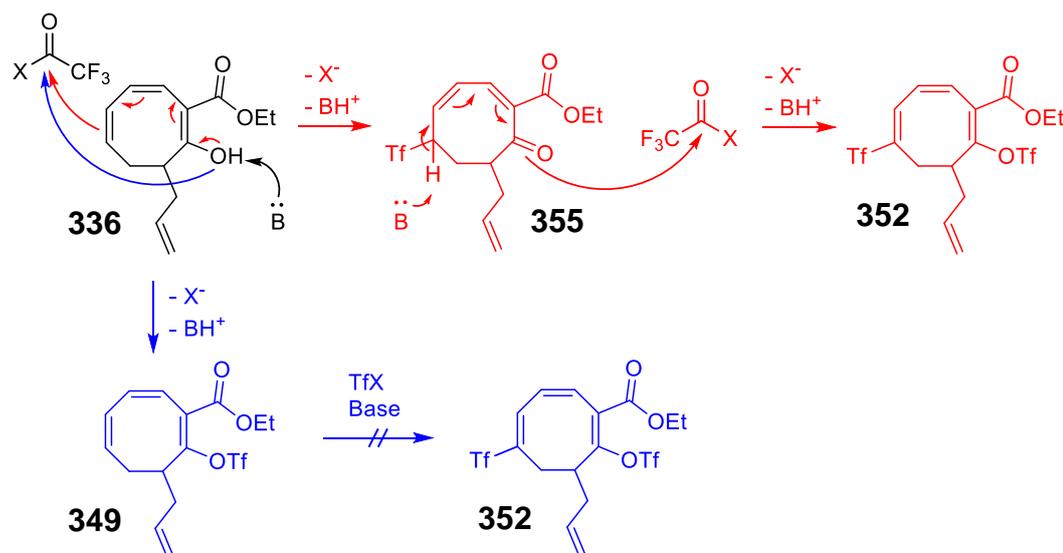


Abb. 112. Mechanistische Erklärung zur Nebenproduktbildung.

Eine Optimierung der Stöchiometrie der eingesetzten Verbindungen wäre zwecklos gewesen, da die erste Sulfonylierung dem unerwünschten Angriff am C-Atom entsprach. Scott und McMurry haben solche C-Sulfonylierungen ebenfalls beschrieben.^[206] Das von Hendrickson und Bergeron 1973 entwickelte N-Phenyl-trifluormethansulfonimid (**353**)^[207–209] hingegen lieferte bei Scott und McMurry gute Ergebnisse hinsichtlich der O-Sulfonylierung. Enoltriflat **349** ist jedoch auch mit **353** nicht erzielt worden (Nr. 4-7). Mit Natriumhydrid beziehungsweise n-BuLi wurde **336** in THF und Toluol deprotoniert und anschließend mit **353** versetzt. In THF konnte selbst unter Erhitzen zum Rückfluss kein Umsatz des Eduktes beobachtet werden. In Toluol kam es dementsprechend auch schon bei -78°C zur vollständigen Zersetzung des Trienols. Es konnten keine charakterisierbaren Verbindungen aus der Reaktionsmischung isoliert werden.

Eine von Comins et al. veröffentlichte Methode zur Enoltriflatsynthese bediente sich dem gleichnamigen Comins-Reagenz **354**.^[210] Darin wurden die langen Reaktionszeiten bei 0°C als Nachteil von **353** erwähnt. Dem entgegenzuwirken besitzt das Comins-Reagenz einen Chlorpyridin-Rest, der im Vergleich zum Phenyl-Rest von **353** mehr Elektronendichte aus der Bis-trifluormethansulfonimid-Einheit zieht und diesen für den nukleophilen Angriff zugänglicher macht.

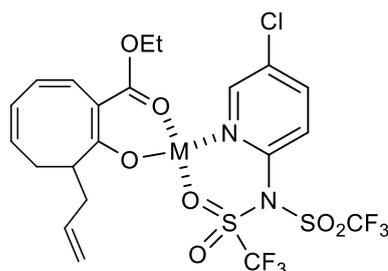


Abb. 113. Chelatisierender Effekt des Comins-Reagenzes **354**.

Als weiterer Vorteil von **354** ist der chelatisierende Effekt der Pyridin-Einheit aufgeführt worden. Damit ist es möglich gewesen, die Trifluorsulfonylgruppe durch Vorkoordination in die Nähe des Enolat-Sauerstoffs zu bekommen. Der direkte Vergleich zu **353** hat gezeigt (Nr. 8, Tab. 7), dass **354** reaktiver ist und abreagiert. Allerdings war es nicht möglich weder durch die Vorkoordination noch durch die Aktivierung der Imidgruppierung eine selektive O-Sulfonylierung zu erzwingen. In 37% wurde erneut nur zweifach sulfonyliertes Produkt erhalten. Das Trienol wurde in 55% Ausbeute zurückgewonnen. Auch mit der Hauser-Base TMPMgBr wurden keine besseren Ergebnisse erhalten (Nr. 9-11). Das Mg^{2+} -Kation sollte stärkere Chelatkomplexe mit dem deprotonierten β -Ketoester und dem Comins-Reagenz bilden. In Toluol konnte dabei nur Zersetzung des Edukts beobachtet werden. In Diethylether hingegen geschah selbst beim Erhitzen zum Rückfluss nichts und das Edukt lag unverändert vor.

Zusammenfassend war es nicht möglich **336** in das Enoltriflat **349** zu überführen. Mit **352** konnte nicht weiter verfahren werden, da die Entfernung des Sulfonylrestes am Kohlenstoffatom nur weitere Probleme mit sich gebracht hätte.

Da zusätzlich die asymmetrische Allylierung beziehungsweise Prenylierung des 2,5-Cyclooctadienons (**199**) keine befriedigenden Ergebnisse geliefert hat, das allylierte Produkt **299** im Gegensatz sogar recht schnell bei tiefen Temperaturen racemisierte, wurde die bis dato verfolgte Cyclooctadien-Strategie aufgegeben.

4. Zusammenfassung und Ausblick - COD-Strategie

Obwohl Eva Feidt im Rahmen ihrer Dissertation bereits gute Ergebnisse mit der Cyclooctadien-Strategie erreicht hat, war es nicht möglich, die C7-Seitenkette in akzeptabler Enantioselektivität einzuführen. Dies hat jedoch den Schlüsselschritt zur asymmetrischen Synthese von Hyperforin (**4**) dargestellt. Die Tatsache, dass **299** bereits nach wenigen Stunden im Gefrierfach in Substanz zu einem Großteil racemisiert ist, erschwerte die enantioselektive Durchführung dieser Route erheblich und machte sie im Hinblick auf die Konkurrenzfähigkeit zu anderen bereits bestehenden enantioselektiven Totalsynthesen uninteressant. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Arbeiten zur Synthese eines geeigneten chiralen Liganden zur Pd-vermittelten asymmetrischen allylischen Allylierung fortgeführt.

Ein positiver Aspekt der bisherigen Arbeiten lag in der Entwicklung einer einstufigen Synthese von α,β -ungesättigten β -Ketoestern aus α,β -ungesättigten Ketonen. Bisher waren hierfür mehrstufige Synthesen benötigt. Eine am Naturstoff entwickelte Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung kam zur Anwendung. Eine Übertragung der Reaktion auf weitere cyclische Ketone verlief erfolgreich. Eine Optimierung der Reaktion sowohl im Hinblick auf die eingesetzten Ketone als auch auf die Erweiterung auf ein größeres Substratespektrum sollte weiterhin erfolgen und publiziert werden. Eine Alkoxy-carbonylierung von offenkettigen sowie von sterisch anspruchsvollen Enonen wäre für die Anwendung in komplexen Naturstoffsynthesen von Interesse.

Es muss nun eine neue Synthesestrategie erarbeitet werden, mit der es möglich ist, enantioselektiv Carbonsäure **211** zu synthetisieren. Diese soll dann analog des bereits erarbeiteten Synthesepfades via transannulare Acylierung zum Hyperforin (**4**) umgesetzt werden.

5. Neue Strategie: Cyclooctatetraen-Strategie

5.1 Retrosynthese

Die ursprünglich geplante Synthese musste nun geändert werden, sodass das Stereozentrum an C7 enantioselektiv aufgebaut werden konnte. Die Cyclisierungsmethode zum Bicyclus sollte weiterhin unverändert über eine transannulare Acylierung durchgeführt werden. Es ergab sich folgende neue Retrosynthese für Hyperforin (**4**) (Abb. 114). Bei der Einführung der Seitenketten an C1, C3 und C5 kann auf literaturbekannte Erkenntnisse aus PPAP-Totalsynthesen anderer Arbeitsgruppen zurückgegriffen werden. Die Selektivität der Deprotonierung von C5 und C3 kann über die Dauer gesteuert werden. Für die Deprotonierung von C5 findet man in der Literatur einheitlich 20 Minuten bei -78°C mit Amidbasen wie LDA und LTMP, für C3 werden 45 bis 60 Minuten unter diesen Bedingungen benötigt.^[5,129] Die Substitution an C1 erfolgt in der Literatur auf zwei Wegen. Arbeiten von Danishefsky und Simpkins verwenden für den Aufbau der Seitenketten eine Sequenz von Deprotonierung, Iodierung, Halogen-Metall-Austausch und darauffolgender direkter Acylierung oder Hydroxyalkylierung mit anschließender Oxidation.^[83,84,112,129] Maimone und Shair hingegen deprotonieren C1 und acylieren es sofort in guten Ausbeuten.^[92–94,110] Um die Seitenketten reihum einführen zu können, soll frühzeitig ein Brom-Atom an C1 eingeführt werden. Somit können wir selektiv nacheinander C5, C3 und C1 in dieser Reihenfolge substituieren. Zusätzlich würde das Br-Atom bewirken, dass β -Ketocarbonsäure **357** nicht durch Keto-Enol-Tautomerie als β -Enolcarbonsäure vorliegen kann.

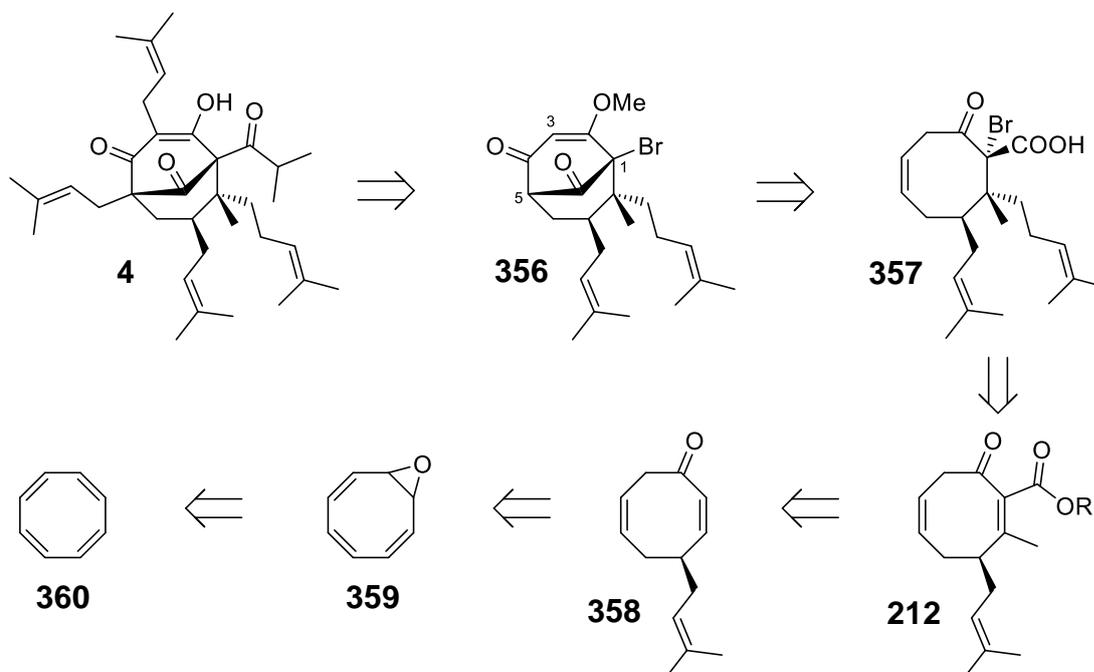


Abb. 114. Neu entwickelte Retrosynthese von Hyperforin (**4**).

Die Planarität dieses Strukturelements würde verhindern, dass die Acylierung quer über den 8-Ring nicht stattfindet, da das intermediär gebildete gemischte Anhydrid nicht in die Nähe der im 8-Ring liegenden internen Doppelbindung gelangen würde.

357 kann durch eine Michael-Addition und anschließender Bromierung in α -Position und Ester-Spaltung aus **212** erhalten werden. **212** war bereits Bestandteil der ersten Synthesevariante, konnte allerdings ausgehend von Cyclooctadienon (**196**) nicht erfolgreich aufgebaut werden. Über eine Sequenz aus 1,4-Addition, Abfangen des Enolats und Doppelbindungs-Regeneration sollte Enon **212** aus **358** zugänglich sein. Pineschi et al. beschrieben wiederum die asymmetrische Synthese von 4-Alkyl-2,6-cyclooctadien-1-onen,^[211–216] wie **358**, ausgehend von literaturbekanntem Cyclooctatetraenmonoepoxid (**359**),^[217] welches durch Mono-Epoxidierung aus Cyclooctatetraen (COT) (**360**) erhalten wird.

5.2 Syntheseplan

Die neue Synthese startet mit Cyclooctatetraen (**360**). Durch Epoxidierung mit mCPBA wird das Epoxid **359** erhalten. Nach der Methode von Pineschi und Mitarbeitern wird das Epoxid desymmetrisierend mit Diprenylzink in Gegenwart des chiralen Phosphoramidit-Liganden **301** zum Allylkohol **361** enantio- und diastereoselektiv geöffnet. Die Epoxidöffnung stützt sich auf Arbeiten von Feringa und Mitarbeitern, die die asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) sowie die asymmetrische konjugierte Addition (ACA, engl.: „asymmetric conjugate additon“) genauer untersuchten und die Kombination von Dialkylzink- und Grignard-Reagenzien in Kombination mit dem Phosphoramidit-Liganden für die AAA und ACA etablierten.^[218–227] Der Allylkohol geht unter Einwirkung von Hitze einen [1,5]-H-Shift zum Cyclooctadienon-Derivat **358** ein. In einer Sequenz aus 1,4-Addition, Abfangen des intermediär gebildeten Enolats mit Trimethylsilylethylcyanoforniat (**204**) und Regeneration der Doppelbindung ergibt sich ein neuer doppelt aktivierter Michael-Akzeptor **212**. Eine weitere 1,4-Addition eines Homoprenylcuprats an **212** mit anschließender α -Bromierung liefert **363**. Dabei sollte die Prenylseitenkette an C7 den Angriff des Cuprates an C8 so steuern, dass sich das anti-Produkt ausbildet. Die formulierte zweistufige Sequenz kann durch Abfangen des intermediär gebildeten Enolats mit einem geeigneten Bromierungsmittel auf eine Stufe verkürzt werden. Dadurch dass an C1 bereits das Brom-Atom eingeführt ist, kann die Enoletersynthese nur noch in Richtung C3 erfolgen. Der Trimethylsilylethylester bietet den Vorteil, ihn mit Fluorid^[228–230] oder TFA^[231,232] unter Fragmentierung zur Carbonsäure spalten zu können. Vorarbeiten von Schmitt und Feidt haben gezeigt, dass die Verseifung des Esters mit benachbartem quartären Zentrum nicht realisierbar war.^[125,128] C2 verbleibt somit in sp^3 -Hybridisierung. Somit kann sich das gemischte Anhydrid bei der transannularen Acylierung zur internen Doppelbindung orientieren.

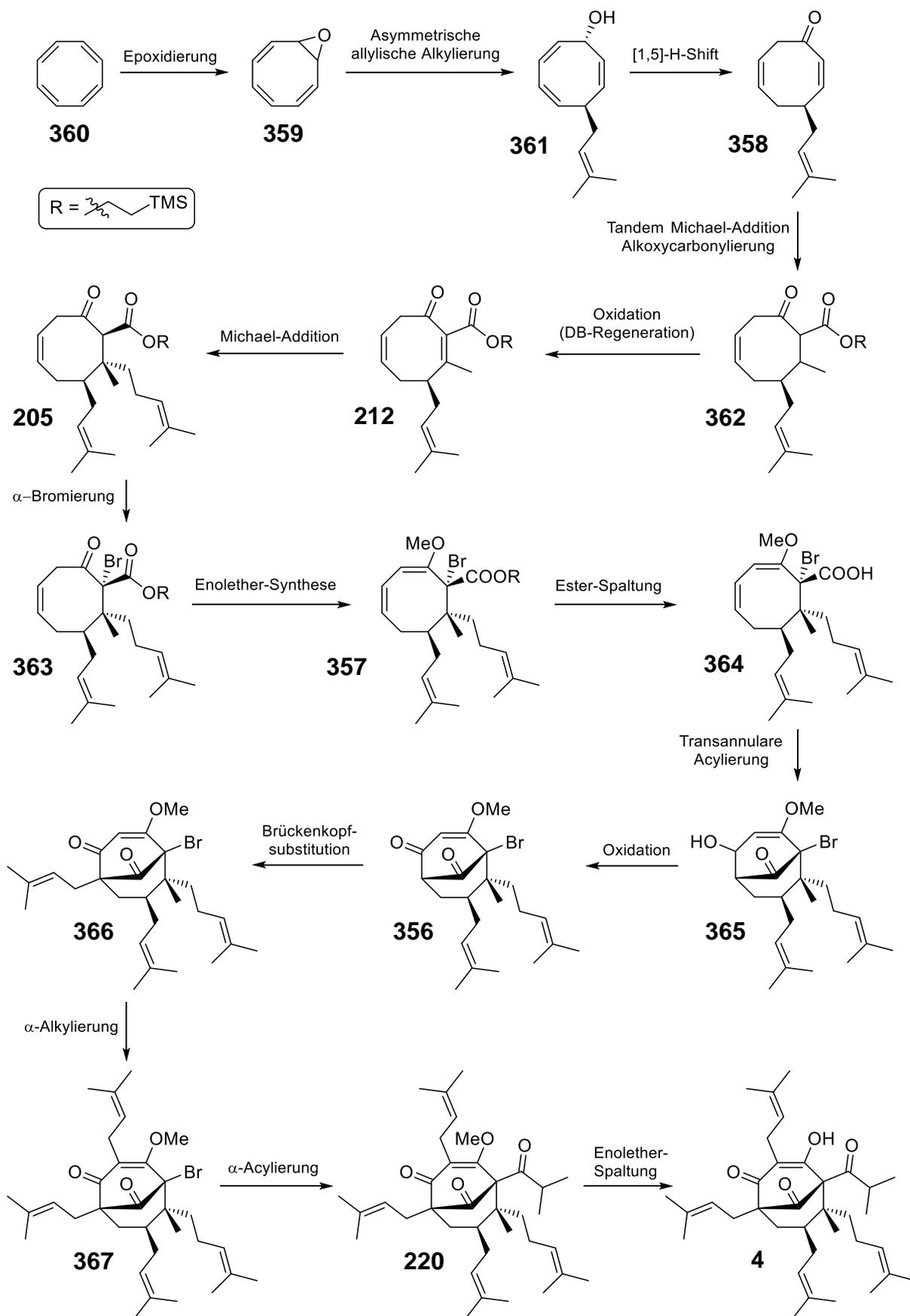


Abb. 115. Neue asymmetrische Syntheseroute zu **4** ausgehend von Cyclooctatetraen (**360**).

Nach erfolgter Oxidation zum β -Ketoenolether **356** ist die zentrale Zwischenstufe der Strategie erreicht. Ausgehend von **356** kann ein breites Produktspektrum durch passende Einführung der benötigten Seitenketten an C1, C3 und C5 erzielt werden. Da bisher noch keine dieser Seitenketten vorhanden ist, ergibt sich eine hohe Flexibilität der Strategie. Dies ermöglicht neben der Synthese von Hyperforin (**4**) die Herstellung vieler bekannter natürlicher PPAPs sowie unnatürliche Analoga. Zuerst wird C5 deprotoniert und mit Prenylbromid alkyliert. Die Prenylierung an C3 erfolgt durch Deprotonierung mit LDA oder LTMP, Transmetallierung zum Cuprat und erneute Umsetzung mit Prenylbromid. Zum Schluss nach Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi wird die Isobutyrylgruppe an C1 mit *i*PrCOCN eingeführt und der Methylenolether mit LiCl in DMSO gespalten.

6. Ergebnisse und Diskussion - COT-Strategie

6.1 Epoxidierung von Cyclooctatetraen (360)

Die Epoxidierung von Cyclooctatetraen (**360**) ist schon seit 1948 bekannt. Reppe und Mitarbeiter haben **360** genauer untersucht. Neben der Nickel-katalysierten Bildung aus Acetylen und den Untersuchungen zu den physikalischen Eigenschaften haben sie auch die Oxidation mit Persäuren beschrieben. Mit Peroxybenzoesäure in Chloroform konnten sie die mono-epoxidiertes COT **359** isolieren. Die Strukturaufklärung erfolgte damals nach vollständiger Hydrierung des ungesättigten Epoxids.^[233] Eisch und Galle haben die Epoxidierung 1990 mit meta-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) durchgeführt und erhielten **359** in 45% Ausbeute durch destillative Reinigung.^[217] Pineschi et al. haben 2003 die Methode von Eisch und Galle verwendet. Es ist ihnen gelungen **359** in 87% zu erzielen, jedoch in einer Mischung mit etwa 10% überschüssigem COT (**360**) ohne Aufreinigung.^[211] Um die Ausbeuten und die genaue Stöchiometrie der eingesetzten Verbindungen bei der Epoxidöffnung genau bestimmen zu können, sollte für unsere Zwecke **359** als saubere Substanz eingesetzt werden. Dazu wurde in Anlehnung an Pineschi's Arbeiten **360** mit mCPBA einfach epoxidiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Es ist von Bedeutung gewesen, den Großteil der Lösungsmittel zuerst bei Atmosphärendruck und anschließend langsam bei nur schwach vermindertem Druck zu entfernen, da **359** leicht flüchtig war und sonst abhängig vom Druck azeotrop mit den Lösungsmittel abdestilliert wurde. Um eine Mehrfachepoxidierung zu verhindern ist mCPBA im Unterschuss eingesetzt worden. **359** wurde in 73% als farbloses Öl erhalten.

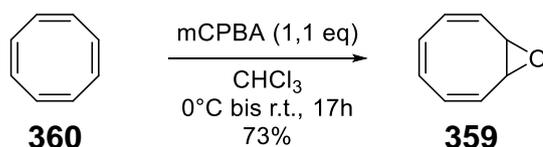


Abb. 116. Epoxidierung von COT (**360**).

6.2 Epoxidöffnung von Cyclooctatetraenmonoepoxid (359)

Ebenso wie Cyclooctatetraen (**360**) ist auch dessen Monoepoxid **359** bereits seit den 1950er Jahren gut untersucht und bietet eine Vielzahl verschiedenster möglicher Reaktionen. Einige Arbeitsgruppen haben sich mit der Oxidation des Epoxids sowie mit Umlagerungen, Isomerisierungen und Reaktionen mit organometallischen Reagenzien befasst. Unter thermischer Belastung (260°C) sowie in Gegenwart von Säure bildet sich unter Ringverengung der Cyclohepta-2,4,6-trienaldehyd (**368**). Wird auf 400°C erhitzt, so bildet sich aus dem intermediär entstandenen **368** unter Aromatisierung Phenylacetaldehyd (**369**).^[234–237] Inspiriert durch die Arbeiten der

Arbeitsgruppen um Gaylord und Rickborn haben Matsuda und Mitarbeiter die Isomerisierung zu **368** respektive **369** mit unterschiedlichen Metallsalzen untersucht. Das Verhältnis der entstehenden Aldehyde war abhängig vom eingesetzten Metallsalz (MgBr_2 , LiBr , LiClO_4) und vom verwendeten Lösungsmittel.^[238–240] Mit starken Basen, wie etwa Lithiumdialkylamiden, ist das Epoxid in α -Position deprotoniert und zum entsprechenden Enolat geöffnet worden. Die Keto-Enol-Tautomerie des protonierten Enolats hat Cycloocta-2,4,6-trien-1-on (**372**) ergeben.^[241,242] Wird **359** mit LAH umgesetzt, so bildet sich als Hauptprodukt unter Ringöffnung der acyclische Aldehyd **371**.^[238] Mit Grignard-Reagenzien haben Sugishita und Matsuda beim Umsatz mit **359** Alkohol **370** in guten Ausbeuten erhalten. Die Ringkontraktion hierbei ist ebenfalls auf die Anwesenheit der Magnesiumhalogeniden bei den Grignard-Reagenzien, analog zu der Isomerisierung mit MgBr_2 , zurückzuführen gewesen.^[238,240,243] Durch das Metallsalz war Epoxid **359** intermediär zum Cyclohepta-2,4,6-trien-carbaldehyd (**368**) isomerisiert, an welchen das Grignard-Reagenz addiert hat.

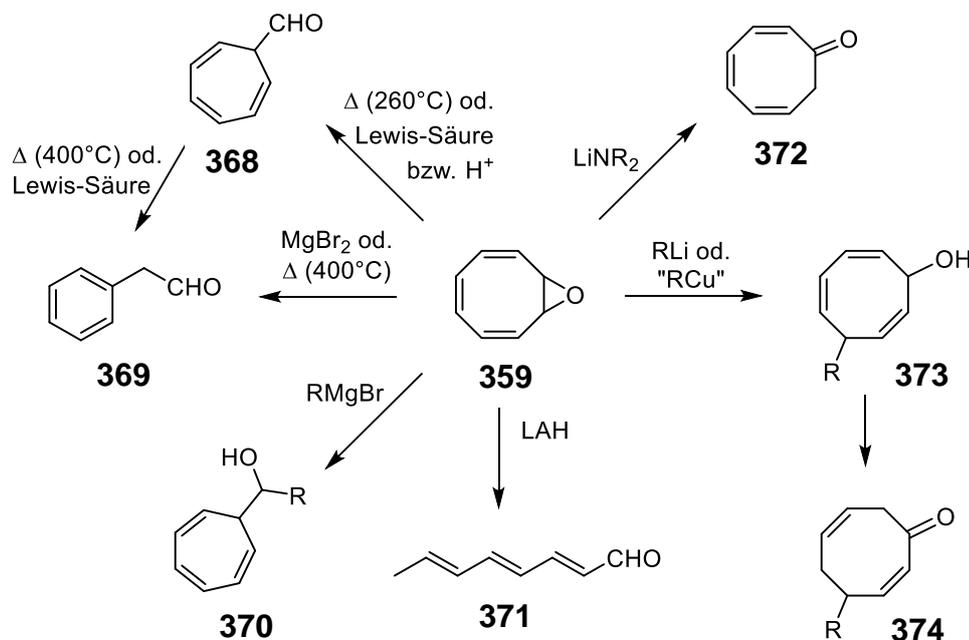


Abb. 117. Literaturbekannte Reaktionen von **359**.

Streitwieser et al. und Matsuda et al. haben darüber hinaus ein weiteres Produkt isoliert. Im Gegensatz zu den Grignard-Verbindungen lieferten Organolithium-Verbindungen 4-Alkyl-cycloocta-2,6-dien-1-on (**374**) als Hauptprodukt.^[238,244] Intermediär hat sich das Alkoholat von **373** gebildet, dessen sigmatrope Umlagerung aufgrund des Oxy-anionischen Effekts erleichtert wurde.^[245]

Der Aspekt, dass die Verwendung von Metallorganylanen mit unterschiedlichen Metallkationen so drastische Auswirkungen auf das erhaltene Produktspektrum lieferte, nahm Matsuda als Anlass, den Mechanismus der Epoxidöffnung genauer zu untersuchen.^[238] Er nahm an, dass die Bildung der sieben- und achtlgliedrigen

cyclischen Verbindungen auf ein und dasselbe Intermediat zurückzuführen sei. Winstein und Mitarbeiter hatten 1967 bereits das Vorliegen einer Homoaromatizität bei Cycloocta-2,4,6-trien-1-on (**372**) in supersaurem Medium bewiesen. Es bildete sich durch Protonierung der Carbonylfunktion ein Homotropylium-Kation aus, welches in dem sauren Medium langsam zu protoniertem Acetophenon umgelagert hatte.^[246] Matsuda verknüpfte die Ergebnisse von Winstein mit der hier ablaufenden Epoxidöffnung, da es sich um sehr ähnliche Moleküle gehandelt hat (Abb. 118).

Die Koordination des elektrophilen Metalls des Metallorganyls oder des Metallsalzes an den Sauerstoff hat die Spaltung des Epoxid-Rings induziert. Das sich bildende Carbeniumion hat sich durch Ausbildung eines Homotropylium-Kations **A** und somit durch Homoaromatizität stabilisiert. In einem [1,2]-H-Shift konnte sich ein weiteres Homotropylium-Kation **B** ausbilden, welches durch den elektronenschiebenden Effekt des Sauerstoffs zusätzlich stabilisiert wird.^[246] An dieser Stelle kam der Einfluss des Metalls zum Tragen. Je acider das Metallatom, desto weniger effektiv ist die elektronenschiebende Wirkung des Sauerstoffs und somit die Stabilisierung des Intermediates. Die Lewis-Acidität von Metallorganylen nimmt in folgender Reihenfolge ab, $R_3Al > RMgX > RLi$. Durch die Art des Metalls und den nukleophilen Part des verwendeten Reagenzes konnte entschieden werden, ob die weitere Reaktion ausgehend von **A** oder **B** abläuft. Mit Organolithium-Verbindungen überwiegte der stabilisierende Effekt des Sauerstoffs, sodass es zur Ausbildung von **B** kam und somit die Bildung des Achtrings bevorzugt wurde. In Abhängigkeit der Nukleophilie des Reagenzes bildete sich der Allylalkohol **373** oder Keton **372**.

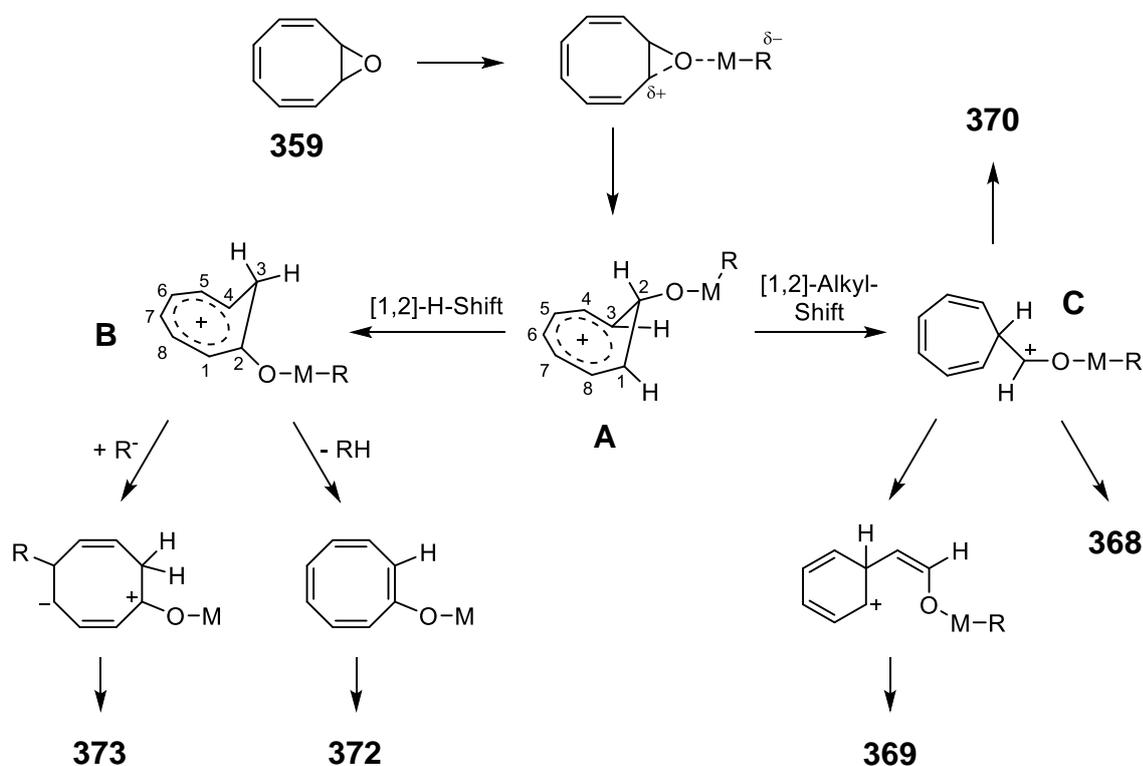
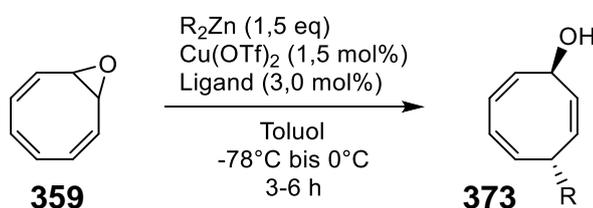


Abb 118. Erklärung der Bildung des breiten Produktspektrums.^[238]

Mit den Lewis-acideren Trialkylaluminium- und Grignard-Verbindungen war die Stabilisierung durch den Sauerstoff in Kation **B** nicht mehr in dem Ausmaß wie mit RLi-Reagenzien vorhanden, weshalb bevorzugt durch [1,2]-Alkyl-Shift das stabilere Carbeniumion **C** gebildet wurde. Ausgehend von **C** konnte durch nukleophilen Angriff Alkohol **370** entstehen. Bei nicht nukleophilen oder sterisch zu gehinderten Reagenzien sind **369** und **368** entstanden. Mit Hilfe der Theorie von Matsuda ist die Bildung des breiten Produktspektrums in Abhängigkeit der eingesetzten Metallorganyle zu erklären gewesen.

Die Arbeitsgruppe um Pineschi hat sich im Detail mit der Desymmetrisierung von **359** befasst. Abweichend von den Arbeiten von Matsuda und Streitwieser wurden Organocuprate zur asymmetrischen allylischen Alkylierung verwendet. Mit Dialkylzink-Verbindungen (ZnR_2 , R = Me, Et, Bu) ist es gelungen, zusammen mit chiralen Kupferkomplexen des Feringa-Phosphoramidit-Liganden **301** Allylalkohol **373** enantioselektiv zu synthetisieren (Tab. 8).^[211–213,215,216] Neben der enantioselektiven Variante wurde auch eine racemisch verlaufende Alkylierung mit Organocupraten entwickelt, die durch Transmetallierung sowohl quantitativ wie auch katalytisch aus Grignard-Verbindungen mit Kupfersalzen erhalten wurden (Tab. 9).

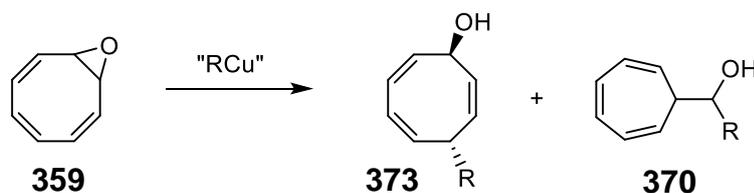
Tab. 8. Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte enantioselektive Desymmetrisierung von COT-Monoepoxid mit Dialkylzink-Verbindungen von Pineschi.^[211,212]



Nr.	Ligand	R_2Zn	Ausbeute [%]	ee [%]
1	(R,S,S)- 301	Me_2Zn	65	91
2	(R,S,S)- 301	Et_2Zn	90	86
3	(R,S,S)- 301	Bu_2Zn	78	82
4	(R,S,S)- 301	Cy_2Zn	72	- ^a
5	(R,R,R)- 301	Me_2Zn	81 ^b	94
6	(R,R,R)- 301	Et_2Zn	91 ^b	93
7	(R,R,R)- 301	Bu_2Zn	95 ^b	96

^a Nicht bestimmt.

^b Rohprodukt.

Tab. 9. Addition von Organokupfer-Verbindungen an COT-Monoepoxid (**359**) von Pineschi.^[211]

Nr.	„RCu“	LM	Bedingungen	373/370- Verhältnis
1	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	3 h, 0°C	<2/98
2	MeMgBr/CuCN(kat)	Et ₂ O	2,5 h, 0°C	62/38
3	MeCuCN(MgBr)	THF	1,5 h, 0°C	>98/2
4	Me ₂ CuCN(MgBr) ₂	THF	1,5 h, 0°C	82/18
5	EtMgBr/CuCN(kat)	Et ₂ O	2 h, 0°C	94/6
6	PhCuCN(MgBr)	THF	24 h, 0°C	>96/4
7	(Vinyl)CuCN(MgBr)	THF	24 h, 0°C	>95/5

Bei der enantioselektiven Desymmetrisierung mit Dialkylzink-Organyle haben Pineschi et al. keine Ringkontraktion beobachtet und der Allylalkohol wurde sowohl in guten Ausbeuten wie auch in exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 96% ee erhalten. Durch den Wechsel der diastereomeren Liganden (R,S,S)-**301** zu (R,R,R)-**301** konnte der Enantiomerenüberschuss durchweg gesteigert werden. Die nukleophile Addition verläuft diastereoselektiv, sodass der Alkylrest stets anti zur Hydroxy-Gruppe eingeführt wurde. Dialkylzink-Verbindungen sind weniger Lewis-acide als Grignard-Organyle. Womöglich ist die Abwesenheit des Nebenproduktes **370** auf eben diese geringere Acidität, wie zuvor beschrieben, zurückzuführen.

Die Addition von Cyanocupraten^[247,248] lieferte mit Ausnahme der katalytischen Variante mit MeMgBr (Tab. 9, Nr. 2) gute Verhältnisse an Allylalkohol **373** gegenüber dem Ringkontraktionsprodukt **370**. Das Gilman-Cuprat Me₂CuLi hingegen führte fast ausschließlich zur Ringverengung (Nr. 1).

6.2.1 Asymmetrische allylische Alkylierung von **359** mit Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen

Um 4-Prenyl-2,5,7-trien-1-ol (**358**) enantioselektiv aufzubauen, hat die Methode von Pineschi zur asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) Anwendung finden sollen. Pineschi konnte die alkylierten Trienole mit R = Me, Et und Bu enantioselektiv aufbauen. Um einen Prenylrest einzuführen sollte folglich Diprenylzink (**375**) als Metallorganyl dienen.

Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen stellen eine der reaktivsten Klasse zinkorganischer Verbindungen dar.^[249] Im Gegensatz zu Dialkyl- und Diarylzink-Verbindungen reagieren die Di(alk-2-enyl)zink-Organyle sogar mit Kohlenstoffdioxid glatt zu den entsprechenden Zink-Carboxylaten ab.^[249,250] Die physikalischen Eigenschaften, die Struktur, sowie die thermische Stabilität der Di(alk-2-enyl)zink-Organyle unterscheiden sich dabei deutlich von denen der Dialkyl-Analoga.^[249-254] Wegen ihrer ausgeprägten thermischen Instabilität fanden sie lange Zeit keine Anwendung in der organischen Synthese. Die Synthese von Diorganozink-Verbindungen erfolgte durch Transmetallierung der Grignardverbindungen mit wasserfreiem Zink(II)chlorid.^[255] Ein negativer Effekt dieser Herstellungsmöglichkeit bestand darin, dass die Diorganozink-Lösung stets mit Magnesiumsalzen versehen war. Um das Zink-Organyl in salzfreiem Zustand zu erhalten, mussten die Magnesiumsalze mit 1,4-Dioxan ausgefällt und abfiltriert sowie der Rückstand durch Destillation respektive Sublimation gereinigt werden. Besonders beim thermisch instabilen Diallylzink hat dies enorme Einbußen in den Ausbeuten der sauberen Diorganozink-Verbindung verursacht. Eine weitere Methode zur Darstellung dieser reaktiven Spezies war die Transmetallierung der Bor-Organyle mit Dimethylzink oder Diethylzink. Somit wurden Di(alk-2-enyl)zink und Trimethyl bzw. Triethylboran erhalten. Die Bor-Verbindungen konnten dabei destillativ entfernt werden, wodurch die Zink-Verbindungen in sauberer und salzfreier Form zurückblieben.^[249,250] Der Bor-Zink-Austausch ist für das thermisch instabilere Diallylzink besonders geeignet.

Die Stabilität der Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen nimmt in folgender Reihenfolge ab, Diprenylzink > Dicrotylzink > Di(2-methylallyl)zink > Diallylzink.^[251,252] Bei Temperaturen von 20-50°C oligomerisieren im Allgemeinen die Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen durch Zn-C-Addition an eine Doppelbindung eines weiteren Organyls.^[256] Ab 50°C kommt es vermehrt zu homolytischer Spaltung der Zn-C-Bindung. Es bilden sich elementares Zink und durch Rekombination höherkettige ungesättigte Kohlenwasserstoffe. Bei Diallylzink hingegen kommt es bereits ab 20°C zur homolytischen Spaltung.

In Lösung liegen die Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen als η^1 -strukturdynamische Systeme vor. Dies bedeutet, dass der Allylrest kovalent mit C1 an das Metallatom gebunden ist.^[253] Es erfolgt jedoch eine rasche 1,3-Metallumlagerung, was bei symmetrischen Diallylzink-Verbindungen zur Äquivalenz der 1- und 3-Position führt.

Unsymmetrisch substituierte Diallylzink-Verbindungen liegen aus thermodynamischen Gründen hauptsächlich mit Bindung des Zinks am weniger substituierten C-Atom vor. Am Beispiel des Dicrotylzinks ist die Population der Spezies mit am sekundären C-Atom gebundenen Zinks spektroskopisch nicht nachweisbar^[253]. Dies sollte auf Diprenylzink übertragbar sein. Während in Lösung bis jetzt nur η^1 -Komplexe nachgewiesen wurden, konnten Benn et al. 1987 in Festkörpern von Di(alk-2-enyl)- und Alk-2-enylzink-Verbindungen auch η^3 - also π -Allylkomplexe nachweisen.^[254] Neben reinen η^3 -Komplexen wurden im Feststoff je nach Substituierung des Allylrestes und vorhandenem Gegenion auch gemischte Komplexe mit η^1 und η^2 -Koordination gefunden.

Neben der Herstellung der Diorganozink-Verbindungen hat sich die Darstellung von Alk-2-enylmagnesiumhalogeniden als nicht trivial erwiesen. Im Gegensatz zu den Alkyl- und Arylmagnesiumhalogeniden besitzen sie eine enorme Reaktivität, sodass sogar die Chemoselektivität zwischen Aldehyden und Ketonen verschwindend gering ist und Allyl- sowie Prenylmagnesiumhalogenide in gleichem Maße an beides addieren. Diese Ergebnisse und weitere Untersuchungen bezüglich ihrem Reaktionsmechanismus und den damit verbundenen Übergangszuständen haben Bartolo und Woerpel erst 2018 publiziert.^[257] Sie konnten zeigen, dass die Reaktivität von Allyl- und Prenylmagnesiumhalogeniden miteinander vergleichbar ist und in Gegenwart von gleichen Teilen Benzaldehyd und Acetophenon fast im gleichen Verhältnis an den Aldehyd sowie das Keton addieren. Wurden Alkylmagnesiumhalogenide als Mischung mit den Alk-2-enyl-Analoga eingesetzt, so sind keine Alkyl-Addukte des Ketons, sondern ausschließlich die Alk-2-enyl-Addukte isoliert worden. Eine solche Reaktivitätsdifferenz zwischen Grignard-Verbindungen weist auf die außerordentliche Stellung der Alk-2-enylmagnesiumhalogenide hin.

Die Darstellung erfolgte aus den Alk-2-enyl-Halogeniden mit elementarem Magnesium. Um gute Ausbeuten zu erzielen, musste ein Magnesiumüberschuss von 2-6 Äquivalenten verwendet werden. Sowohl die Chloride wie auch die Bromide konnten Anwendung finden. Als Lösungsmittel zur Direktsynthese der Grignard-Verbindungen wurden der Literatur bevorzugt Tetrahydrofuran und Diethylether entnommen.^[257-259] Für Ausbeuteeinbrüche ist die Wurtz-Fittig-Reaktion zu dimeren Kohlenwasserstoffen wie 1,5-Hexadien oder 2,7-Dimethylocta-2,6-dien verantwortlich gewesen. Laut Nützel sollte die Dimerisierung in THF gegenüber Et_2O zurückgedrängt oder komplett verhindert werden können, jedoch wäre THF durch seine stärkere Koordinationsfähigkeit für die geplante stereoselektive Synthese von Nachteil gewesen.^[258] Die Synthese hat folglich in Diethylether stattfinden sollen. In apolaren nicht-kordinierenden Kohlenwasserstoffen sind Grignard-Verbindungen unlöslich.

Magnesiumchloride sind im Vergleich zu den Magnesiumbromiden schlechter löslich und bilden in Et_2O Suspensionen, wohingegen die Bromide klare Lösungen bilden. Der Magnesiumüberschuss, der zur Minimierung der Dimerisierung diente, hat eine

Abtrennung des restlichen Metalls mittels Filtration oder Dekantierung erfordert.^[258] Dies hat den Einsatz der Magnesiumchloride für nicht sinnvoll erwiesen, da eine Abtrennung der überschüssigen Magnesiumspäne aus der Suspension ohne Ausbeuteverluste unmöglich gewesen wäre. Folgerichtig sollten Alk-2-enylbromide mit einem Magnesiumüberschuss in Diethylether zu den Grignard-Verbindungen umgesetzt werden.

Die Reaktion musste so durchgeführt werden, dass die Magnesiumspäne in wenig Diethylether vorgelegt wurden und bei Raumtemperatur das Bromid im restlichen Et₂O langsam unter heftigem Rühren zugetropft wurde. Die Ausbeute an Grignard-Reagenz variierte trotz gleicher Durchführung aufgrund der extremen Abhängigkeit von mehreren Faktoren wie zum Beispiel der Durchmischung der Suspension während des Zutropfens. Zu mildes Rühren oder kurzes Stehenbleiben des Magnetrührstäbchens verursachte drastische Ausbeuteeinbußen zugunsten des Dimerisierungsproduktes. Zu schnelles Zutropfen des Bromids steigerte ebenso die Dimerisierung drastisch. Um mit den Alk-2-enylmagnesiumbromiden verlässlich weiter zu arbeiten, musste die Konzentration der Grignard-Lösungen durch Säure-Base-Titration bestimmt werden.^[260,261] Eine weitere Gehaltsbestimmung durch spektroskopische NMR-Untersuchung^[257] war möglich, jedoch lieferte die Titration schnelle und ebenfalls verlässliche Ergebnisse und wurde als Standardmethode verwendet.

Erste Versuche, Prenylmagnesiumbromid (**376**) zu erhalten, haben Lösungen des Grignard-Reagenzes der Konzentration 0,29 M ergeben. Durch striktes Einhalten der oben aufgeführten Bedingungen und gesteigerte Erfahrung in der Herstellung der Grignard-Verbindung ist die Ausbeute auf 62% verknüpft mit einer Grignard-Konzentration von 0,63 M gesteigert worden.



Abb. 119. Direktsynthese von Prenylmagnesiumbromid (**376**).

Die Lösung von **376** in Et₂O ist als Stammlösung verwendet worden und konnte über mehrere Wochen ohne Veränderung der Konzentration unter Argon bei Raumtemperatur gelagert werden. Mit fortlaufender Lagerungszeit hat sich jedoch vermehrt Magnesiumbromid kristallin am Boden der Lösung abgeschieden, welches sich somit dem Schlenk-Gleichgewicht entzogen hat. Folgerichtig stieg die Konzentration an Diallylmagnesium in der Lösung an.

Ähnlich wie auch bei den Zinkorganyle, ist die Struktur solcher Alk-2-enylmagnesiumhalogenide genauer untersucht worden.^[257,262–265] Auch diese Grignard-Verbindungen liegen ausschließlich als η^1 -Komplexe vor. Das Metallatom befindet sich dabei bevorzugt am weniger substituierten C-Atom. Obwohl das

Gleichgewicht auf der Seite von **376** liegt und die Konzentration an α -Dimethylallylmagnesiumbromid **377** fast nicht detektierbar ist, findet eine rasche Umwandlung der beiden Verbindungen ineinander statt. Bei Crotylmagnesiumbromid bewirkt dies eine schnelle E/Z-Isomerisierung.^[264]

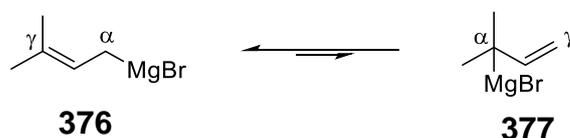
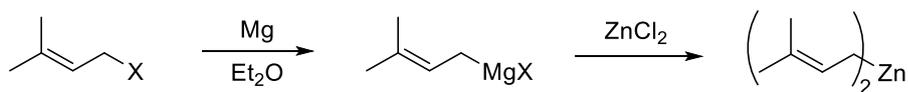


Abb. 120. Gleichgewicht zwischen α -Prenylmagnesiumbromid (**376**) und α -Dimethylallylmagnesiumbromid (**377**).

Nun wurde versucht mit den aus der Literatur erhaltenen Informationen Diprenylzink (**375**) durch Transmetallierung aus der Grignard-Verbindung **376** herzustellen. Die soeben beschriebene Herstellung von Prenylmagnesiumbromid (**376**) stellt bereits die optimierte Variante dar, die aus den Ergebnissen der nächsten Seiten entwickelt und etabliert wurde. Deswegen finden sich bei den folgenden Ergebnissen auch Synthesebedingungen wieder, die der optimierten Methode nicht entsprechen.

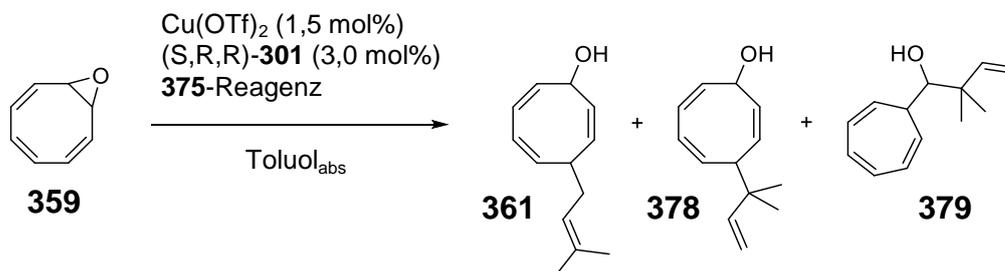
Die Herstellung des Zink-Organyls hat sich in zwei Teile untergliedert. Zum einen in die Herstellung des Grignard-Reagenz und zum anderen in die Transmetallierung desselben mit Zink(II)chlorid. So konnten unter verschiedenen Bedingungen mehrere Lösungen von **375** erzeugt werden (Tab. 10), die in der Epoxidöffnung von **359** (Tab. 11) getestet wurden. Zuerst wurde versucht, das Grignard-Reagenz in der für Alkylmagnesiumhalogenide gängigen Methode herzustellen (Nr. 1, Tab. 10). Dazu wurde zu einem Äquivalent Magnesiumspäne bei Raumtemperatur in Diethylether das Bromid langsam zugetropft und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Dadurch hat sich ein Zweiphasengemisch gebildet und die Magnesiumspäne haben sich nicht komplett aufgelöst. Es wurde vermutet, dass es zur Dimerisierung gemäß der Wurtz-Fittigschen-Nebenreaktion kam und sich die höherkettigen Kohlenwasserstoffe als zweite Phase abscheideten. Darin könnte auch die unvollständige Reaktion der Magnesiumspäne begründet werden, da somit maximal 50% des Metalls abreagieren würden. Da die Überlegungen jedoch nicht vollständig bestätigt waren, sollte eine Transmetallierung trotzdem erfolgen. Frisch getrocknetes Zinkchlorid wurde als Lösung in Diethylether zum vermeintlichen Grignard-Reagenz getropft, danach der Ether im Vakuum entfernt und der Rückstand in wasserfreiem Toluol aufgenommen. Di(Alk-2-enyl)zink-Organyle sollten sich im Gegensatz zu den Grignard-Verbindungen in aromatischen Lösungsmitteln einigermaßen gut lösen, wie Thiele und Zdunneck für Diallylzink beschrieben haben.^[250] Dabei blieb ein weißer Feststoff zurück, der sich am Boden der Lösung absetzte. Es wurde vermutet, dass es sich dabei um in Toluol nicht lösliche Magnesiumsalze handelte. Für die Epoxidöffnung wurde nur die klare überstehende Lösung (Reagenz I) verwendet. Damit ist jedoch kein Umsatz des Epoxids **359** erzielt worden (Nr. 1, Tab. 11).

Tab. 10. Herstellung von Diprenylzink (**375**) durch Transmetallierung unter verschiedenen Bedingungen.

Nr.	X	eq Mg	Rkt.-Bedingungen Grignard-Herstellung	Rkt.-Bedingungen Transmetallierung mit ZnCl ₂	Reagenz
1	Br	1,0	r.t., danach 2h reflux	ZnCl ₂ -Zugabe bei r.t.; LM entfernt; Rückstand in Toluol aufgenommen; nur klare überstehende Lsg verwendet	I
2	Br	2,0	cat I ₂ ; Zugabe bei 5-10°C; danach 2h r.t.; Grignard in neuen Kolben überführt (Mg-Überschuss abgetrennt)	ZnCl ₂ -Zugabe bei r.t.; LM entfernt; Rückstand in Toluol aufgenommen; weiße Suspension verwendet	II
3	Br	2,0	cat I ₂ ; Zugabe bei 5-10°C; danach 2h r.t.; Grignard in neuen Kolben überführt (Mg-Überschuss abgetrennt)	ZnCl ₂ -Zugabe bei 35°C; auf 0°C abgekühlt; mit Umkehrfritte filtriert; LM entfernt; Rückstand mit Toluol versetzt; weißer NS absetzen lassen; nur klare Lsg verwenden	III
4	Cl	2,0	cat I ₂ ; Zugabe bei 5-10°C; danach 2h r.t.	ZnCl ₂ -Zugabe bei 35°C; auf r.t. abgekühlt; mit Umkehrfritte filtriert; LM entfernt; Rückstand im HV destilliert; farbloses Öl in Toluol aufgenommen	IV
5	Cl	2,0	Zugabe bei 5-6°C; danach 1h r.t.	ZnCl ₂ -Zugabe bei 35°C; auf r.t. abgekühlt; mit Umkehrfritte filtriert; LM entfernt; Rückstand im HV destilliert; farbloses Öl in Toluol aufgenommen	V
6	Cl	2,0	Zugabe bei -15 - -8°C; danach 1h -20°C; auf r.t. erwärmen	ZnCl ₂ -Zugabe bei r.t.; mit 1,4-Dioxan 45min gerührt; mit Umkehrfritte filtriert; LM entfernt; leicht gelbliches Öl in Toluol aufgenommen (kein NS entsteht; komplett klare Lsg)	VI

LM = Lösungsmittel, NS = Niederschlag, HV = Hochvakuum

Vermutlich ist die Bildung der Grignard-Verbindung schon fehlgeschlagen. Cossy et al. haben die Temperatur beim Zutropfen des Halogenids zwischen 5 und 10°C gehalten.^[266] Analog dieser Vorschrift, einer Aktivierung der Mg-Späne mit einem Kristall Iod und der Verwendung von zwei Äquivalenten Magnesium erfolgte die Synthese von **376** erneut (Nr. 2; Tab. 10). Unter identischen Transmetallierungsbedingungen wie zuvor wurde Reagenz **II** erhalten. Diesmal wurde jedoch die komplette Suspension verwendet, um auszuschließen, dass es sich bei dem weißen Feststoff womöglich doch um das Zink-Organyl handelte. Allylalkohol **361** wurde erneut nicht isoliert, jedoch in 83% das Ringkontraktionsprodukt **379**, das Pineschi ebenfalls beobachtet hatte (Vgl Tab. 9).

Tab. 11. Desymmetrisierende Epoxidöffnung von COT-Monoepoxid (**359**) mit Diprenylzink (**375**) nach Pineschi et al.^[211,212]

Nr.	375-Reagenz (s. Tab. 10)	eq 375	Temp [°C] und Zeit	Ausbeute [%]			Verhältnis 361/378
				361 ^a	378 ^a	379	
1	I	1,5	-78 bis 0, 3h	-	-	-	-
2	II	2,5	-78 bis 0, 2h	-	-	83	-
3	III	2,5	-78 (19h) bis r.t., 3d	-	-	b	-
4	IV	1,5	-78 (1h) bis r.t. (3d) bis reflux (3h)	- ^c	- ^c	- ^c	-
5	V	4,0	-78 bis r.t., 2h	7	7	<80 ^d	1:1
6	VI	1,5	-78 bis 0, 13h	5	7	<80 ^d	1:1,5
7	VI	2,5	-78 bis -20, 24h ^e	7	12	<5 ^d	1:1,8

^a **361** und **378** konnten nicht getrennt werden. Die Verhältnisse wurden per NMR bestimmt.

^b Nur Ringkontraktionsprodukt **379** auf der DC zu sehen. Reaktion abgebrochen.

^c Nicht identifizierbares Substanzgemisch.

^d Aus Roh-NMR bestimmt.

^e Die Reaktion kam mit der Zeit zum Erliegen, obwohl noch viel Edukt unverändert vorlag.

Die vorhandenen Magnesiumsalze haben wahrscheinlich die Bildung des Ringverengungsproduktes katalysiert und sollten folglich abgetrennt werden. Dazu wurde unter gleichen Bedingungen Prenylmagnesiumbromid (**376**) hergestellt, mit wasserfreiem Zinkchlorid, diesmal bei 35°C, transmetalliert und anschließend bei 0°C mit einer Umkehrfritte unter Schutzgas von den entstandenen Magnesiumsalzen abgetrennt. Die klare Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Dabei ist erneut ein weißer Feststoff ausgefallen. Es handelte sich dabei vermutlich um Magnesiumsalze, die in Diethylether gelöst waren und erst beim Entfernen des Lösungsmittels ausfielen. Mit der klaren überstehenden Lösung (Reagenz **III**) ist in der Epoxidöffnung ausschließlich **379** erzielt worden (Nr. 3, Tab. 11). Da Magnesiumchlorid eine geringere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweist als Magnesiumbromid, wurde anstatt des Bromids nun Prenylchlorid verwendet. Die Herstellung der Grignard-Verbindung hat eine weiße Suspension geliefert, da Prenylmagnesiumchlorid ebenfalls schlechter löslich als das Bromid-

Analogon war. Deswegen musste auf das Abtrennen der überschüssigen Magnesiumspäne verzichtet werden, um keine Ausbeute an Grignard-Reagenz zu verlieren. Um sicher zu gehen, dass sich keine Magnesiumsalze im Zink-Organyl befinden, wurde dies nach der Filtration im Hochvakuum destillativ gereinigt. Lehmkuhl et al. haben die Destillation bzw. die Sublimation solcher Zink-Organyle bereits beschrieben, wiesen jedoch auf drastische Ausbeutesenkung hin, da sich die Zinkverbindung beim Erwärmen teilweise zersetzen.^[252,255] **375** konnte so als leicht gelbliches Öl erhalten werden und wurde zur Verwendung als Lösung in Toluol aufgenommen (Reagenz **IV**). Mit **IV** hat sich nach drei Tagen bei Raumtemperatur kein Umsatz ergeben. Beim Erhitzen zum Rückfluss hat sich dabei nur ein nicht identifizierbares Substanzgemisch gebildet. Wie von Cossy beschrieben war eine Aktivierung des Magnesiums nicht von Nöten, sodass bei der Herstellung von Reagenz **V** darauf verzichtet wurde. Auch wurde die Temperatur bei der Bromid-Zugabe konstant auf 5-6°C gehalten, um eine Dimerisierung zu verhindern. Mit Reagenz **V** ist erstmalig der gewünschte Allylalkohol **361** in 7% begleitend mit 7% **378** und etwa 80% **379** synthetisiert worden. **378** ist durch Allylinversion des Prenylrestes zustande gekommen. Mit 80% hatte das Ringkontraktionsprodukt immer noch den größten Anteil. Entweder Diprenylzink ist verantwortlich für die Ringverengung oder bei der destillativen Reinigung wurden weiterhin Magnesiumsalze als Komplexe mit den Zink-Organyle destilliert. Die Grignard-Verbindung wurde bei noch tieferen Temperaturen hergestellt und nach der Zinkchloridzugabe mit 1,4-Dioxan versetzt (Nr.6, Tab. 10). 1,4-Dioxan bildet mit Magnesiumsalzen einen schwerlöslichen Komplex, der somit abfiltriert werden konnte. Das Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum lieferte ein leicht gelbliches Öl. Beim Versetzen mit Toluol ist kein Niederschlag entstanden, was auf die Abwesenheit der Magnesiumsalze schließen ließ. Das so gebildete Reagenz **VI** wurde unter den Bedingungen von Pineschi mit COT-Monoepoxid (**359**) bei -78°C versetzt und beim Auftauen auf 0°C wurde die Reaktion per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Ab -20°C entstand **361**, jedoch noch kein **379**. Später stellte sich heraus, dass sich sowohl **361** wie auch **378** unter dem auf der DC entstehenden Spot befanden. Folglich entstand sowohl das prenylierte als auch das dimethylallylierte Produkt ab einer Temperatur von -20°C. Die Reaktion wurde trotzdem recht zügig auf 0°C erwärmt. Bei dieser Temperatur begann dann auch die Ringkontraktion abzulaufen. Somit wurden erneut etwa 80% **379** und nur 5% **361** und 7% **378** erhalten (Nr.6, Tab 11). In einem weiteren Versuch (Nr. 7, Tab. 11) wurde die Reaktion 24 Stunden bei -20°C gehalten. Dadurch ist das Verhältnis zwischen der kupferkatalysierten Desymmetrisierung und der Ringkontraktion deutlich verbessert worden, allerdings kam die Reaktion trotz erneuter Diprenylzink-Zugabe zum Erliegen. Es wurde unverändert vorliegendes Edukt auf der DC detektiert, jedoch stand die Reaktion nach etwa 24 Stunden still. 7% **361**, 12% **378** und weniger als 5% **379** wurden isoliert. Somit war klar, dass das Zink-Organyl nicht für die Ringkontraktion verantwortlich war, sondern wohl die Magnesiumsalze, die mit

Dioxan nicht vollständig abgetrennt wurden. Die Ausbeuten der Desymmetrisierung von 12-19% an prenyliertem und dimethylallylierten Produkt zusammen konnten nicht gesteigert werden. Wurde die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt, um die Ringkontraktion zu verhindern, so verschlechterte sich sogar das Verhältnis von gewünschtem Allylalkohol **361** und seinem durch Allylinversion erhaltenen Analogon **378**. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur wurde ein 1:1 Gemisch erhalten, bei 0°C nur noch ein Verhältnis von 1:1,5 und bei -20°C sogar nur noch 1:1,8. Es war also nicht möglich die Ringkontraktion und zugleich den falschen Angriff des Nukleophils zu umgehen.

Die Reproduzierbarkeit der Methode von Pineschi konnte am Beispiel der kupferkatalysierten Epoxidöffnung mit Diethylzink (Vgl. Tab. 8, Nr. 2) bestätigt werden. Dabei wurde der entsprechende Allylalkohol in den angegebenen Ausbeuten erhalten.

Es war davon auszugehen, dass die Reinheit des hergestellten Diprenylzinks nicht ausreichend war und sich gemäß den zu Beginn von Kapitel 6.2.1 diskutierten Abbaureaktionen der Zinkorganyle Oligomere gebildet haben, die die Epoxidöffnung stören respektive verhindern. Die Darstellung der Zink-Verbindungen durch Transmetallierung mit wasserfreiem Zink(II)chlorid war womöglich nicht geeignet für die benötigte Reinheit der Reagenzien. Um extrem saubere Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen zu erhalten, konnte Tri(alk-2-enyl)bor mit Dimethylzink transmetalliert werden.^[250] Da Diprenylzink (**375**) stets eine Mischung der Regioisomeren **361** und **378** erzeugt hatte, hat nun Diallylzink in reiner Form erzeugt werden sollen. Wie in der COD-Strategie (Kap. 3) sollte der Rest an C7⁹ als Allylsubstituent eingefügt werden, der in einer späteren Stufe via Kreuzmetathese in einen Prenylrest überführt werden kann. Dazu musste zuerst aus Allylbromid (**380**) das Triallylboran (**381**) hergestellt werden. Durch die Darstellung des Allyl-Grignards in Gegenwart von frisch getrocknetem Bortrifluorid-Etherat konnte nach destillativer Reinigung **381** in 47% erhalten werden. Die farblose Flüssigkeit wurde unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt.

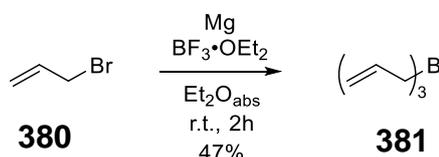


Abb. 121. Herstellung von Triallylboran (**381**).

Wie schon von Thiele und Zdunneck beschrieben, konnte aus **381** mit Dimethylzink das thermisch labile Diallylzink (**382**) erzeugt werden. Dazu wurde eine kommerziell erhältliche Dimethylzink-Lösung in Toluol zu **381** bei 0°C gegeben. Die Transmetallierungsgeschwindigkeit war dabei sehr hoch, sodass schon bei der

⁹ Bezogen auf die typische PPAP-Nummerierung.

Zugabe ein leicht gelblicher Feststoff ausgefallen ist. 5 Minuten nach der Zugabe sind die flüchtigen Bestandteile der Lösung, also Toluol, Trimethylboran und überschüssiges **381** im Hochvakuum entfernt worden. Zurückgeblieben ist gelbes pulverförmiges **382** (Abb. 123, links). Durch Sublimation der Substanz ist diese zwar in sehr reiner und kristalliner Form (Abb. 123, Mitte und rechts) erhalten worden, jedoch fiel die Ausbeute auf lediglich 48% ab.

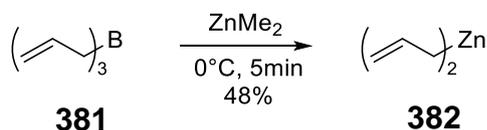


Abb. 122. Herstellung von Diallylzink (**382**) durch Transmetallierung von Triallylboran (**381**).



Abb. 123. Diallylzink (**382**) vor dem Sublimieren in Pulverform (links) und nach dem Sublimieren in kristalliner Form (Mitte, rechts).

Eine extrem reine Form an **382** ist benötigt worden, sodass die schlechte Ausbeute in Kauf genommen wurde. Mit sauberem Diallylzink (**382**) in der Hand wurde die Epoxidöffnung von COT-Monoepoxid (**359**) erneut untersucht. Wegen der doch eher schlechten Löslichkeit von **382** in Toluol, wurde es als 1,27 M Lösung in THF in der Reaktion eingesetzt. Unter den Bedingungen, die Pineschi für die Desymmetrisierung beschrieben hatte, ist kein Umsatz des Epoxids zu beobachten gewesen. In Spuren könnte sich der Allylalkohol gebildet haben, was Spots auf der DC zeigten, die einen ähnlichen R_f -Wert aufwiesen. Bei 0°C zersetzte sich das Epoxid in der Reaktionsmischung langsam in ein nicht charakterisierbares Substanzgemisch von mehr als sieben Substanzen. Ein Ringkontraktionsprodukt wurde hingegen auch nicht isoliert.

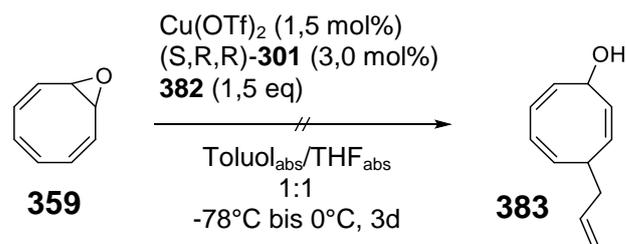


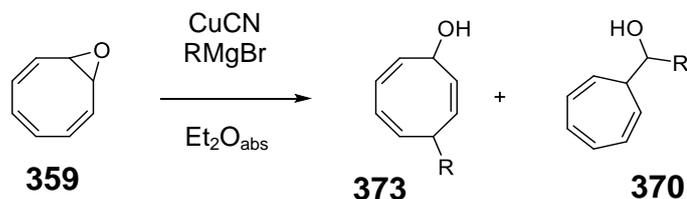
Abb. 124. Desymmetrisierung von **359** mit Diallylzink (**382**).

Aus den erhaltenen Ergebnissen wurde gefolgert, dass es nicht möglich war, mit Hilfe von Di(alk-2-enyl)zink-Verbindungen das COT-Monoepoxid **359** analog der von Pineschi beschriebenen Variante in zufriedenstellenden Ausbeuten desymmetrisierend zu öffnen. Messungen der entstandenen Enantiomerenverhältnisse des prenylierten Allylalkohols **361** sind nicht durchgeführt worden, da dieser chromatographisch in präparativem Maße nicht vom dimethylallylierten Allylalkohol **378** abgetrennt werden konnte und die schlechten Ausbeuten ohnehin keine Perspektive der Desymmetrisierungsvariante ermöglichte.

6.2.2 Asymmetrische allylische Alkylierung von **359** mit Alk-2-enylmagnesiumhalogeniden

Da Pineschi in seinen ersten Arbeiten zur enantioselektiven Desymmetrisierung von **359** dieses Epoxid auch mit Grignard-Verbindungen und CuCN in unterschiedlichen Stöchiometrien öffnen konnte (vgl. Tab. 9), wurde versucht den Prenylrest nun mit Hilfe von Prenylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer einzuführen. Dabei sollte untersucht werden, ob mit Grignard-Verbindungen ebenfalls der regioisomere, unter Allylinversion entstehende Allylalkohol **378** entsteht. Die Reproduzierbarkeit von Pineschi's Methode wurde in zwei Versuchen bestätigt (Nr. 1-2, Tab. 12). Bei der Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Cyanocuprat wurde zusätzlich das Ringkontraktionsprodukt erhalten. Wurde die Reaktion mit katalytischen Mengen Kupfer durchgeführt, so konnte der gewünschte Allylalkohol in quantitativen Ausbeuten isoliert werden.

Um die Einführung eines Alk-2-enyl-Restes mit dieser Reaktionsführung zu testen, wurde zuerst mit Allylmagnesiumbromid gearbeitet, da somit die Bildung eines komplexeren Produktgemisches durch Allylinversion vermieden werden konnte. Mit Allylmagnesiumbromid als Nukleophil wurde sowohl mit katalytischer als auch mit stöchiometrischer Menge an CuCN in etwa 30% das Ringkontraktionsprodukt **370** und der allylierte Allylalkohol **373** in etwa 60% erhalten (Nr. 3-4, Tab. 12).

Tab. 12. Kupferkatalysierte Epoxidöffnung von **359** mit unterschiedlichen Grignard-Verbindungen.

Nr.	R	eq Grignard	eq CuCN	Temp. [°C], Zeit	Ausbeute [%]		Verhältnis 373/370
					373	370	
1	Me	3,0	3,6	-18 bis 0, 3,5h	82 ^a	11 ^a	88:12
2	Et	1,5	0,2	-18 bis 0, 3,5h	98	-	-
3		1,5	0,2	-40, 1,5h	59	32	65:35
4		3,0	3,6	-18 bis 0, 1,5h	63	28	69:31

^a Aus Roh-NMR bestimmt.

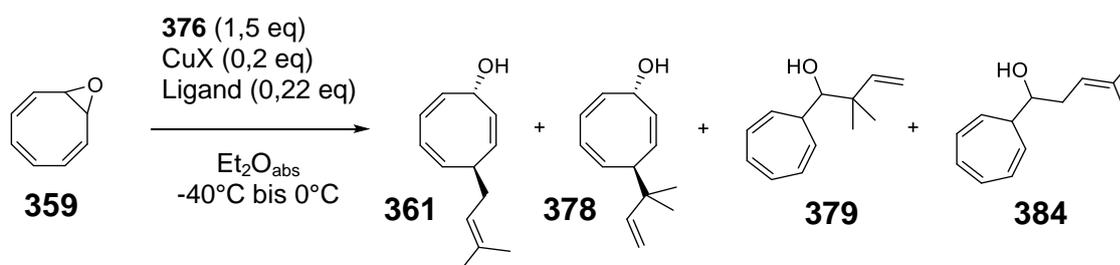
Mit Hilfe der Organomagnesium-Verbindungen führte Pineschi die Epoxidöffnung bislang nur racemisch durch, auf einen chiralen Liganden hat er dabei verzichtet. Es sind keine Hinweise gegeben, dass Versuche des chiralen Phosphoramidit-Liganden **301** im Zusammenhang mit Organomagnesium-Verbindungen stattgefunden haben. In der Literatur sind jedoch viele Beispiele bekannt, die zeigen, dass **301** in Kombination mit Grignard-Verbindungen und Kupfersalzen mit sehr guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten bei der asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA), sowie bei der asymmetrischen konjugierten Addition (ACA) eingesetzt werden können.^[223–225,267–270]

Trotz des mit einem Drittel recht großen Anteils an Ringkontraktionsprodukt wurde die Epoxidöffnung mit Prenylmagnesiumbromid (**376**) racemisch wie auch asymmetrisch getestet (Tab. 13). Die Kupfersalze wurden stets nur in katalytischen Mengen eingesetzt, sodass der verwendete Ligand, um ein Verhältnis von 1:1,1 von Cu/Ligand zu gewährleisten, nicht in unnötig großem Maßstab zugeführt werden musste. Somit ließ sich die Ökonomie der Reaktion in akzeptablem Maße halten.

376 hat mit CuCN ohne weiteren Liganden Allylalkohol **361** erfreulicherweise von Beginn an in 57% Ausbeute ohne das Auftreten von **378** ergeben. Das Ringkontraktionsprodukt **379** ist durch Addition des Prenylrestes unter Allylinversion an den 7-Ring-Aldehyd entstanden (Vgl. Kap. 6.2). Generell verläuft die Addition von **376** an Carbonylgruppen fast ausschließlich unter Allylinversion am Prenylrest.^[257] Das erste Ergebnis der Prenylierung hat die Hoffnung geweckt, dass der Wechsel vom Diprenylzink hin zu Prenylmagnesiumbromid erfolgversprechend sein könnte.

Dementgegen hat die allylische Alkylierung von **359** mit **376**, $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Benzol}$ und (S,S,S)-**301** erneut eine 1:1-Mischung der beiden Allylalkohole **361** und **378** ergeben (Nr. 2).

Tab. 13. Kupferkatalysierte Epoxidöffnung von **359** mit Prenylmagnesiumbromid (**376**) mit unterschiedlichen Kupfer-Ligand-Komplexen.



Nr.	c(376) [mol/L]	CuX ^a	Ligand ^a	Ausbeute [%]				Verhältnis 361/378	Verhältnis 8-Ring/7-Ring
				361	378	379	384		
1	0,29	CuCN	-	57	-	16	-	>99:1	78:22
2	0,30	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Benzol}$	(S,S,S)- 301	14	14	^b	-	50:50	-
3	0,45	CuCN	-	71	-	19	-	>99:1	79:21
4	0,45	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Benzol}$	-	-	-	-	-	-	-
5	0,45	CuTC	-	-	-	-	-	-	-
6	0,45	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	-	-	-	-	-	-	-
7 ^c	0,45	CuCN	-	-	-	-	-	-	-
8 ^d	0,45	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Benzol}$	(S,S,S)- 301	25	30	40	-	46:54	58:42
9 ^d	0,45	CuCN	(S,S,S)- 301	56	3	20	4	95:5	71:29
10	0.50	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(S,S,S)- 301	^b	^b	^b	-	45:55 ^e	69:31 ^e
11	0.50	CuCN	-	76	-	24	-	>99:1	76:24

^a Verhältnis von Kupfer zu Ligand stets 1:1,1.

^b Nicht bestimmt.

^c Reaktion wurde bei -78°C durchgeführt.

^d Reaktion wurde bei -78°C bis -10°C durchgeführt.

^e Aus Roh-NMR bestimmt.

Entweder das Gegenion des Kupfersalzes oder der nun zusätzlich eingesetzte Ligand musste den regioselektiven Angriff am Epoxid beeinflussen. Ein Screening mehrerer Kupfersalze, ohne die Zugabe eines externen Liganden, sollte Aufschluss geben, ob die Kupfersalze für die Nebenproduktbildung verantwortlich waren. Dabei hat sich herausgestellt, dass ohne externen Ligand die Reaktion gar nicht in Gang zu setzen war und sich das Epoxid langsam bei 0°C zersetzte ohne eines der oben genannten Produkte zu bilden (Nr. 4-6). Einzig der erneut durchgeführte Ansatz mit CuCN lieferte **361** in nun 71% Ausbeute und mit sich 19% des Ringkontraktionsproduktes. Wieder wurde kein regioisomeres Produkt erhalten. Scheinbar war die Anwesenheit eines geeigneten Liganden unabdingbar für die

kupferkatalysierte Epoxidöffnung. Im Vergleich zu den Anionen der verwendeten Kupfersalze ist Cyanid ein stärkerer Ligand, wodurch die Reaktion im Falle des CuCN auch ohne externen Liganden ablief. Die Epoxidöffnung wurde erneut mit **301** und mehreren Kupfer-Spezies, darunter auch CuCN, durchgeführt (Nr. 8-10). Die Temperatur wurde dabei zu Beginn bei -78°C gewählt und langsam auf -10°C erwärmt, sodass sich langsam an die Temperatur herangetastet wurde, bei der die Reaktion abzulaufen begann und somit eine maximale Enantioselektivität hätte erzielt werden können. Bei -78°C hingegen ließ die Reaktion noch nicht ab (Nr. 7). Sowohl mit Cu(I) wie auch mit Cu(II) wurde erneut ungefähr eine 1:1-Mischung der regioisomeren Allylalkohole erhalten. Der erhöhte Anteil des 7-Rings **379** war wahrscheinlich auf die längere Reaktionszeit durch den Beginn bei tiefer Temperatur zurückzuführen, da so mehr Zeit zur Verfügung stand, in der sich das Epoxid langsam zum 7-Ring umlagert. Mit CuCN als Katalysator wurde wieder ein gutes Verhältnis (95:5) der Allylalkohole erhalten. Diesmal wurde allerdings mit CuCN ein kleiner Anteil des Allylalkohols **378** isoliert. Auch das prenylierte Ringkontraktionsprodukt **384** ist in 4% Ausbeute erstmals beobachtet worden. Das Enantiomerenverhältnis von **361** betrug lediglich 47:53.¹⁰ Wegen der im Vergleich zu Pineschi's Ergebnissen sehr schlechten mit **301** erzielten Enantioselektivität und dem deutlich besseren Produktverhältnis, bezogen auf regioisomeren Allylkohol **378**, war davon auszugehen, dass die Reaktion nicht über den chiralen Kupfer-Phosphoramidit-Komplex sondern über achirales Cyanocuprat verlaufen ist. Es ist also fast kein Ligandenaustausch zwischen Cyanid und dem Phosphoramidit am Kupfer erfolgt. Dadurch konnte nur ein vernachlässigbar kleiner Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Der Cyanid-Ligand am Kupfer hingegen steuerte den Angriff des Nukleophils, sodass fast ausschließlich prenyliertes Produkt entstand. Der geringe Enantiomerenüberschuss sowie der geringe Anteil an dimethylallyliertem Produkt sind folgerichtig auf das Vorhandensein eines kleinen Prozentsatzes an Kupfer-Phosphoramidit-Spezies zurückzuführen gewesen.

Die anderen Kupfersalze bildeten vermutlich die chiralen Phosphoramidit-Komplexe, reagierten unerfreulicherweise jedoch zur Mehrheit unter Allylinversion ab. Das dimethylallylierte Produkt konnte chromatographisch vom prenylierten nicht getrennt werden, wodurch zusätzlich die Enantiomerenanalytik nicht verlässlich durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grund ist keine Enantiomerenanalytik der Produkte der Ansätze mit $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{Benzol}$ und $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ erfolgt.

Davon abgesehen wurde beobachtet, dass je konzentrierter und frischer die hergestellte Grignard-Lösung war, desto weniger Ringkontraktion fand statt. Ein Grund hierfür konnte die vermehrte Bildung von Magnesiumbromid durch das Schlenk-Gleichgewicht bei der Lagerung über einen längeren Zeitraum sein.

¹⁰ Gemessen nach erfolgtem [1,5]-H-Shift an **358**.
HPLC mit chiraler Säule, Chiralcel OB-H, nHex:IPA 99:1.

Ähnliche Ergebnisse erhielten Feringa und Mitarbeiter im Jahr 2013. Ihnen ist es gelungen als erste Arbeitsgruppe eine Cu-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung mit Allyl-Grignard-Verbindungen zu etablieren. Sie verwendeten wie Pineschi den Phosphoramidit Liganden **301** in Gegenwart unterschiedlicher Kupfer(I)salze und Allylmagnesiumbromid. Dabei wurden durchweg gute bis sehr gute Enantioselektivitäten erzielt. Einzig die Verwendung von CuCN ließ die Selektivität komplett einbrechen.^[225] Die schlechte Enantioselektivität wurde durch die Autoren nicht erklärt, war jedoch mit unseren Ergebnissen kompatibel und vermutlich mit einem schlechten Ligandenaustausch mit dem chiralen Phosphoramidit zu begründen. Allerdings wurde gezeigt, dass mit den reaktiven Alk-2-enyl-Metallorganen generell gute Enantioselektivitäten erzielt werden können. Im Vergleich zu den anderen Kupfer(I)salzen, wie CuBr₂·SMe₂, CuTC und (CuOTf)₂·Benzol, hat CuCN jedoch die besten Regioselektivitäten für die 1,4-entgegen der 1,2-Addition ergeben.

Die Arbeitsgruppen um Lipshutz und Yamamoto haben gezeigt, dass sowohl bei der AAA wie auch bei der ACA von unsymmetrisch substituierten Alk-2-enylmetallorganen mit CuCN das gebildete Cyanocuprat regioselektiv mit der α-Position angreift. Die Allylinversion am Nukleophil ist durch CuCN unterdrückt worden. Wurden andere Kupfersalze verwendet, so war der Angriff des Nukleophils von der α- bzw. der γ-Position von der Sterik des Elektrophils abhängig. Sterisch anspruchsvolle Elektrophile reagierten überwiegend ohne und weniger sterisch anspruchsvolle mit Allylinversion am Nukleophil.^[271-274]

Neben dem Phosphoramidit-Ligand sollte ein weiterer in der Literatur bekannter chiraler Phosphit-Ligand getestet werden, um zu untersuchen, ob sich der Trend der Allylinversion des Nukleophils mit Liganden auf Phosphor-Basis fortsetzt. Hierzu wurde (R,R)-TADDOL (**385**) mit PCl₃ und N-Methylephidrin (**386**) in Gegenwart von Triethylamin zum Phosphit **387** umgesetzt.^[275] Das Phosphit wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in 64% als weißes Pulver erhalten.

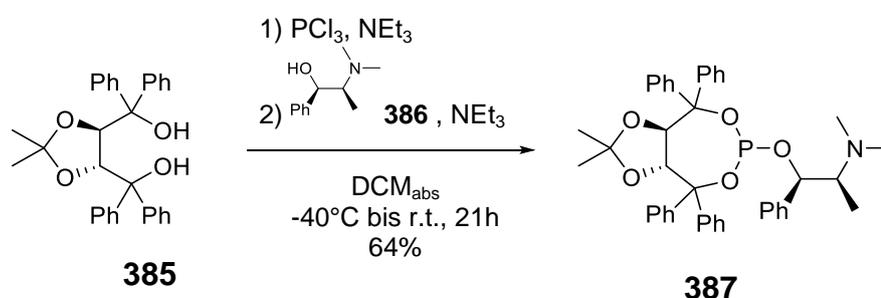


Abb. 125. Synthese des chiralen Phosphit-Liganden **387**.

Die Alkylierung des COT-Monoepoxid (**359**) ist in einer Mischung aus Diethylether (aus dem Grignard stammend) und Dichlormethan durchgeführt worden,^[225] um bessere Enantioselektivitäten zu erhalten. Nach 72 Stunden ist eine 1:1 Mischung der Allylalkohole **361** und **378** in insgesamt 22% erhalten worden.¹¹ Die Reaktion zeigte keinen weiteren Umsatz mehr. Die konzentrierte Grignard-Lösung wie auch die tiefe Temperatur von -40°C haben dafür gesorgt, dass keine Ringkontraktion stattfand.

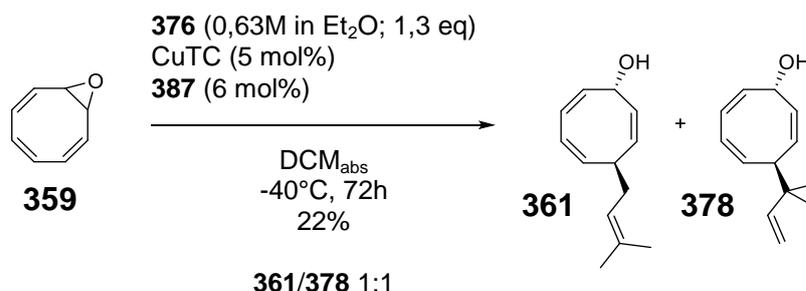


Abb. 126. Asymmetrische allylische Alkylierung von **359** mit Phosphit-Ligand **387**.

Phosphit **387** hat sich ähnlich dem Phosphoramidit **301** verhalten und eine Mischung der regioisomeren Allylalkohole ergeben. Das Verhältnis war minimal besser als zuvor, für präparative Zwecke allerdings immer noch unbrauchbar. Auch die Enantioselektivitäten konnten erneut nicht ermittelt werden, da die Produkte nicht voneinander getrennt werden konnten.

¹¹ Verhältnis aus dem NMR-Spektrum bestimmt.

6.2.3 Mechanismus der Cu-katalysierten allylischen Alkylierung mit unsymmetrisch substituierten Alk-2-enyl-Grignard-Verbindungen

Um die Reaktion besser verstehen zu können und daraus eine Lösung des Problems zu finden, war es nötig, sich mit dem Mechanismus der allylischen Alkylierung genauer zu befassen. Lange galt der Mechanismus der AAA-Reaktion von Kupfer-Organylen als unbekannt und es wurden Cu(III)-Spezies als Intermediate vermutet. In den letzten vier Jahrzehnten haben sich vermehrt Arbeitsgruppen mit der genaueren mechanistischen Untersuchung der für die organische Synthese wichtigen und einflussreichen Organokupfer-Verbindungen beschäftigt.^[276–279] Einen ausführlichen Review-Artikel dazu haben Yoshikai und Nakamura 2012 veröffentlicht.^[280]

Die Reaktionen von Organokupfer-Verbindungen weisen im Wesentlichen drei Schritte auf. Zuerst erfolgt die Transmetallierung eines Metallorganyls zum entsprechenden Kupfer-Organyl. Danach erfolgt der nukleophile Angriff der d-Orbitale des Cu(I)-Atoms an dem Elektrophil, um in einer oxidativen Addition eine Cu(III)-Spezies zu bilden. Diese zerfällt unter reduktiver Eliminierung in eine neutrale Cu(I)-Verbindung und das Kupplungsprodukt.^[280]

Organokupfer-Verbindungen liegen in Lösung als extrem komplexe Mischungen vor, bei denen bereits kleine Änderungen des Lösungsmittels die Aggregatbildung und somit die Reaktivität beeinflussen. Vielmehr wird die komplette Mischung von Metallorganylen, Kupfer(I)salzen, Additiven und Lösungsmittel zusammen als Kupfer-Reagenz betrachtet, da mittlerweile zwar die Mechanismen annähernd verstanden sind, jedoch weiterhin zu großen Teilen unbekannt ist, wie die Kupfer-Organyle in Lösung exakt vorliegen.^[280] Woodward bezeichnete die Organokupfer-Verbindungen deswegen als „black box“.^[277]

Grignard-Reagenzien sind in der Lage mit Kupfer(I)salzen abhängig von der Stöchiometrie und der Zugabegeschwindigkeit entweder Mono- oder Diorganocuprate zu bilden (Abb. 127).^[280] Diese Organocuprate können neben konjugierten Addition, Carbocuprierungen, S_N2-Alkylierungen auch allylische Substitutionsreaktionen (S_N2'-Reaktionen) eingehen.

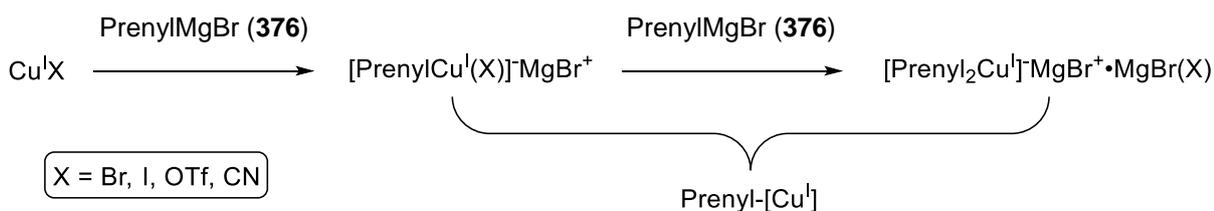


Abb. 127. Transmetallierung eines Kupfer(I)salzes mit Prenylmagnesiumbromid (376).

In Diethylether liegen die Diorganocuprate vereinfacht dargestellt als Kontaktionenpaare wie in Abb. **128** gezeigt vor. Im Grundzustand liegen Diorganokupfer-Verbindungen als lineare Verbindungen vor, deren HOMO das $3d_{z^2}$ -Orbital ist. Aus Symmetriegründen kann dies nicht die reaktive Spezies bei konjugierten Additionen sowie allylischen Substitutionen sein, da das $3d_{z^2}$ -Orbital keine π -Symmetrie aufweist. Bei S_N2 -Alkylierungen hingegen entspricht sie der Symmetrie des σ^* -Orbitals der C-X-Bindung. Somit verläuft die oxidative Addition bei der S_N2 -Substitution über das lineare Diorganocuprat. Thermische Schwingungen verursachen das Biegen der Verbindung, wodurch das zuvor energetisch tieferliegende $3d_{xz}$ -Orbital das neue HOMO des gewinkelten Diorganocuprates wird. Die Symmetrie des $3d_{xz}$ -Orbitals erlaubt es, mit π -symmetrischen Orbitalen zu wechselwirken. Dies stellt die aktive Spezies der Cu(I)-Verbindungen für die konjugierte Addition und die allylische Alkylierung dar. Die Cu(I)-Organyle bilden mit dem Allylepoxyd einen π -Komplex aus, der nach oxidativer Addition in den Cu(III)- π -Allylkomplex übergeht. Betrachtet man die MO-Theorie dahinter, überlappt das besetzte $3d_{xz}$ -Orbital des gewinkelten Cu(I)-Organyls mit dem durch MO-Mischen neu erhaltene LUMO¹² des Allylepoxyds und ist somit hauptsächlich die treibende Kraft hinter der C-O-Bindungsspaltung. Der Cu(III)- π -Allylkomplex steht im Gleichgewicht mit den Cu(III)- σ -Komplexen (in α - und γ -Position, in Abb. **128** wurde einfachheitshalber nur der γ - σ -Komplex gezeigt). Die T-förmigen Cu(III)-Komplexe weisen eine quadratisch-planare Struktur auf, wobei die durch das Diorganocuprat eingeführten Reste gegenüberstehen. Cu(III)-Komplexe sind thermisch instabil, können jedoch durch Elektronen-Donor-Liganden stabilisiert werden.

Die Cu(III)-Komplexe zerfallen unter Kupplung cis-ständiger Reste zum alkylierten Produkt und einer neutralen Cu(I)-Spezies, die bei katalytischen Reaktionen erneut dem Katalysezyklus zur Verfügung stehen.

¹² Molekülorbital-Mischen des C=C π^* - und C-O σ^* -Orbitals ergibt das LUMO.

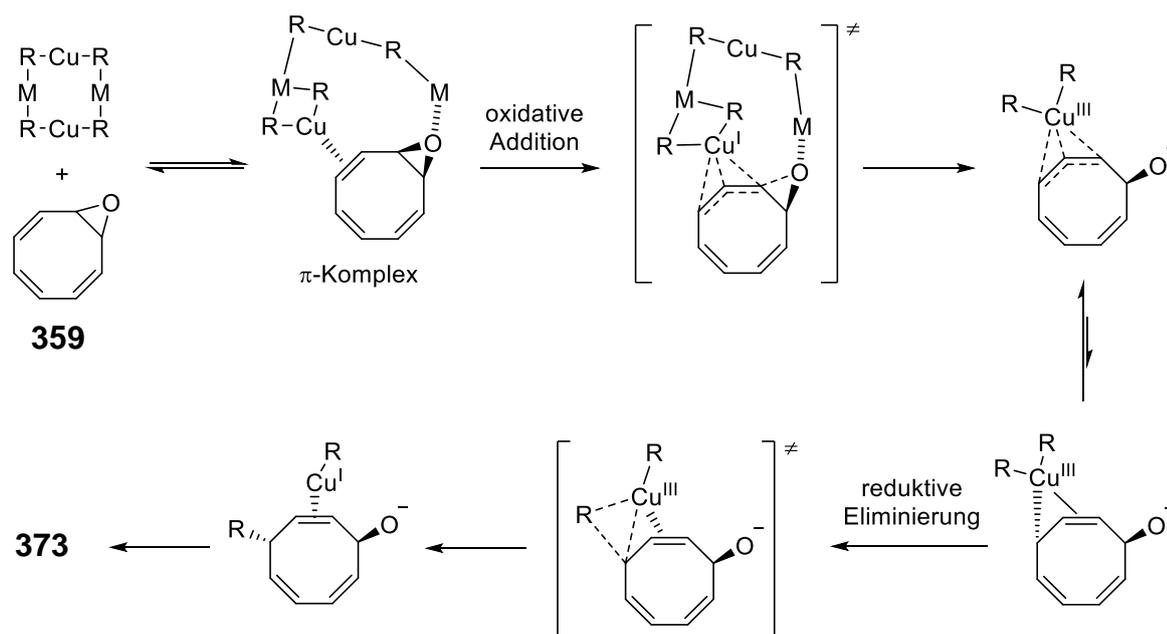


Abb. 128. Mechanismus der Cu(I)-katalysierten allylischen Alkylierung am Beispiel von COT-Monoepoxid (**359**).

Eine gute S_N2' -Selektivität (1,4-Addition) im Vergleich zur S_N2 -Alkylierung (1,2-Addition) in katalytischen allylischen Substitutionsreaktionen wird oftmals durch die Verwendung eines chiralen Kupferkatalysators mit Grignard-, Organozink- und Organoaluminium-Verbindungen erreicht.^[224,267] Die S_N2' -Selektivität kann aus theoretischen Berechnungen mit den unsymmetrischen HOMOs von Heterocupraten¹³ begründet werden (siehe Abb. 129, b). Verglichen mit den normalen Gilman-Cupraten ($R_2CuLi \cdot LiCl$) ergeben die Monoalkyl-Heterocuprate $RCu(CN)Li$ regioselektiv γ -Alkylierung (Abb. 129, a). Die anti-Stereoselektivität ist hingegen bei beiden Reagenzien gegeben.^[281–283] Die ursprüngliche Unterteilung von Cyanocuprate in „lower order“ und „higher order“ war Bestandteil einer langen Debatte und konnte mittlerweile widerlegt werden. „Higher order“ Cyanocuprate sollten eine unübliche dreifachkoordinierte dianionische Kupferspezies beinhalten, bei der sich am Cu-Atom zwei organische Substituenten sowie der Cyanid-Rest befinden sollten. Vielmehr wurde die Struktur der Gilman-Cuprate der Struktur $R_2CuLi \cdot Li(CN)$ zugeordnet.^[248] Im Allgemeinen existiert für die Regioselektivität der allylischen Alkylierung jedoch noch keine genaue, bestätigte Erklärung. Die oben angeführte Variante beruht nur auf den Versuchen mit $MeCu(CN)Li$ und theoretischen MO-Berechnungen.

¹³ Organocuprate mit unterschiedlichen organischen Resten.

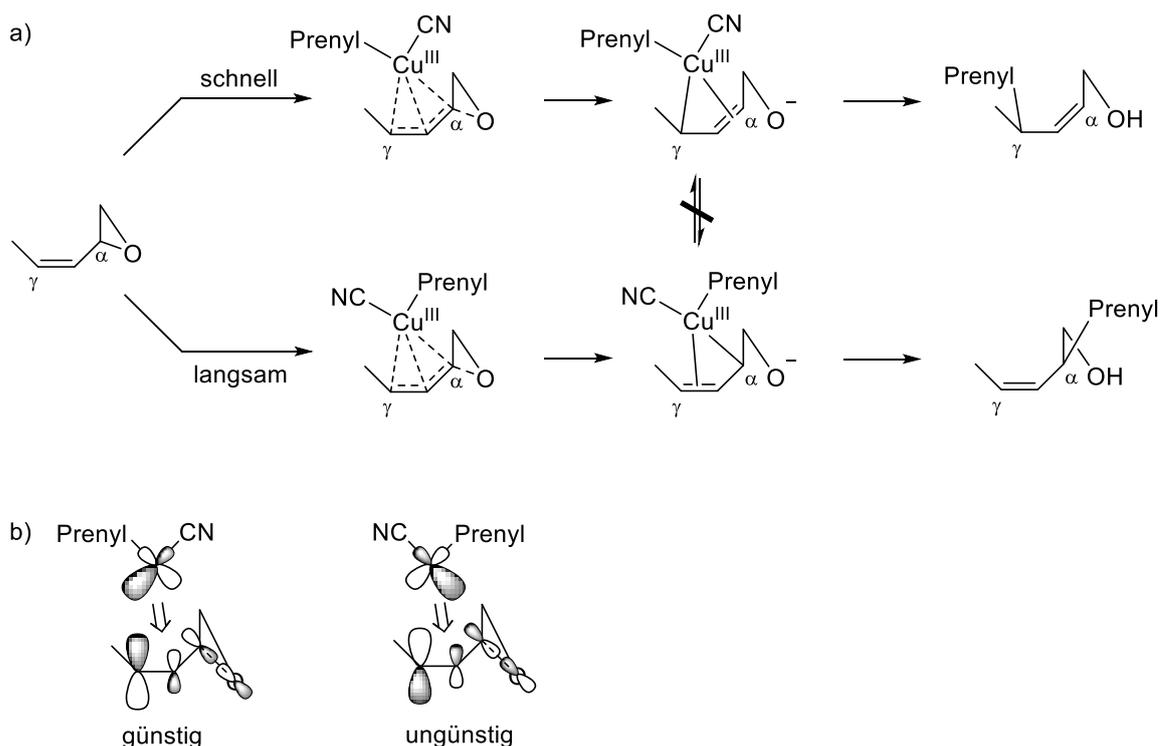


Abb. 129. Zustandekommen der guten Regioselektivität der 1,4-Addition gegenüber der 1,2-Addition von Cyanocupraten bei allylischen Alkylierung an dem reaktiven Ausschnitt von **359**.^[280]

Mit unsymmetrisch substituierten Allyl-Grignard-Verbindungen ergab sich eine noch deutlich gesteigerte Komplexität der Reaktion. Neben der schon enthaltenen Möglichkeit der syn- bzw. anti-Selektivität bezogen auf die Stellung der Abgangsgruppe sowie die Regioselektivität zwischen der α - und γ -Position am Elektrophil (hier: COT-Monoepoxid (**359**)) ist nun zusätzlich noch die Regioselektivität am eingesetzten Kupferreagenz ins Spiel gekommen. Während Feringa und Mitarbeiter wegen der Verwendung des symmetrischen Allylmagnesiumbromids keine Unterscheidung beim Einführen des Allylrestes beobachten konnten, lieferte der Prenyl-Substituent in unseren Experimenten, ähnlich wie das Elektrophil, die Möglichkeit, die Reaktion an der α' - oder der γ' -Position stattfinden zu lassen. In Kombination mit der zu erreichenden Enantioselektivität musste die Reaktion auf vier verschiedenen Ebenen selektiv verlaufen, syn oder anti zur Abgangsgruppe, in α oder γ -Position sowohl beim Elektrophil als auch beim Nukleophil und alles in allem noch stereoselektiv. Diese Komplexität impliziert ein breites Produktspektrum, das potentiell zu erwarten ist. Abbildung 130 veranschaulicht mechanistisch die mögliche Bildung des Produktspektrums. In der Abbildung wird ausschließlich von einer anti-Selektivität der Epoxidöffnung ausgegangen, da Pineschi syn-Addukte nie isoliert hat. Durch die oxidative Addition des Prenyl-[Cu^I]-Reagenzen an COT-Monoepoxid (**359**) war zuerst der α' -Cu^{III}- σ,π -Komplex **I** (η^1,η^3 -Komplex) zugänglich gewesen.^[280]

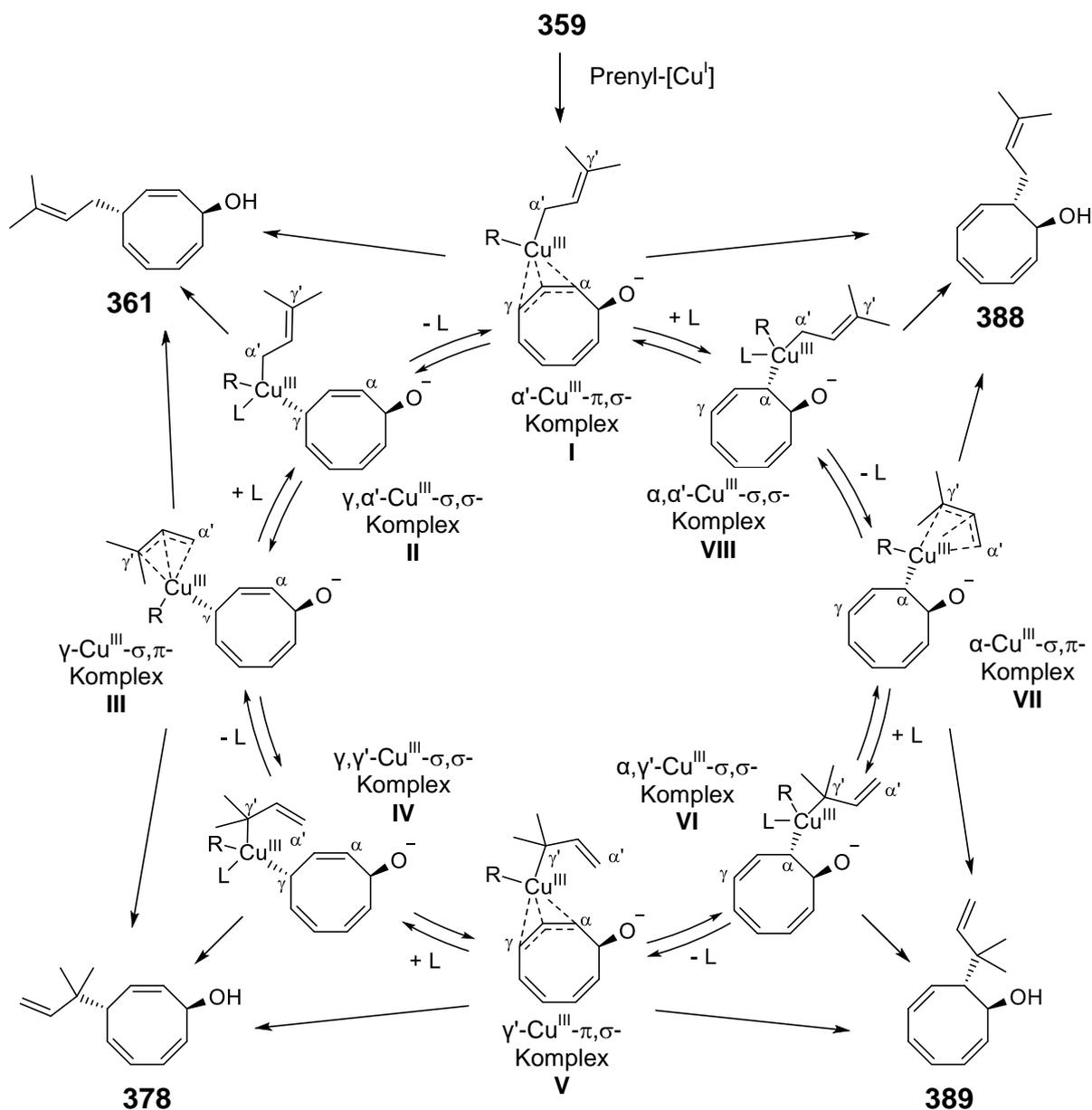


Abb. 130. Im Gleichgewicht stehende σ - und π -Komplexe bei der Cu(I)-katalysierten allylischen Alkylierung mit unsymmetrischen Alk-2-enylmagnesium-Verbindungen.

Durch Isomerisierung zwischen den σ - und den thermodynamisch stabileren π -Komplexen war es möglich, aus dem zuerst gebildeten Komplex jeden weiteren dargestellten Komplex, wenn auch aufgrund von unterschiedlichen Stabilitäten in unterschiedlichen Verhältnissen zu erhalten. Da die reduktive Eliminierung aus den σ - wie auch aus den π -Komplexen erfolgen konnte,^[280] konnten die denkbaren Produkte **361**, **378**, **388** und **389** aus je drei Komplexen entstehen. Unter diesen drei Komplexen befanden sich zwei σ,π -Komplexe und ein reiner σ,σ -Komplex. Aus den σ,σ -Komplexen konnten ausschließlich einzelne Produkte entstehen, wohingegen aus den σ,π -Komplexen wegen der η^3 -Koordination der π -Komplexe je zwei unterschiedliche Produkte denkbar waren. Bei diesen zwei Produkten handelte es

sich um eine prenylierte sowie eine dimethylallylierte Verbindung. Aus der Literatur war bekannt, dass Prenyl-Cu^{III}-Verbindungen bevorzugt entweder als π -Komplex oder als α' - σ -Komplex vorliegen, γ' - σ -Komplexe jedoch nicht beobachtet wurden.^[284] Dadurch war davon auszugehen, dass die Verhältnisse der Komplexe **IV**, **V** und **VI** im Gleichgewicht eher gering ausfielen. Die 1,2-Addukte **388** und **389**, also die α -Substitution am Epoxid ist weder bei Pineschi noch in diesen Untersuchungen beobachtet worden. Die Relevanz der Komplexe **VII** und **VIII** bei der Produktbildung schien ebenfalls von geringer Bedeutung zu sein. Somit konnte die Bildung des Produktgemisches bei der Desymmetrisierung von **359** auf das Vorhandensein der Komplexe **I**, **II** und **III** begrenzt werden. Aus **I** und **II** ist der gewünschte Allylalkohol **361** zu erhalten gewesen. Der dimethylallylierte Allylalkohol **378**, der als Nebenprodukt isoliert wurde, hat lediglich aus dem σ,π -Komplex **III** entstehen können. Die Isomerisierung des initial gebildeten Komplexes **I** zu **III** bedurfte einen ausreichend stabilen Cu^{III}-Komplex, der lange genug existierte, bevor er unter reduktiver Eliminierung zerfiel. Nur so war es möglich von **I** über **II** zu Komplex **III** zu gelangen. Es wurde beschrieben, dass solche Cu^{III}-Spezies durch Elektronendonoren stabilisiert werden können. Die Lebenszeiten solcher Komplexe wurden damit verlängert. Im Gegenzug ist es möglich gewesen, durch elektronenziehende Liganden diese Komplexe zu destabilisieren und somit die reduktive Eliminierung zu begünstigen. Wegen der schlechteren σ -Donor-Fähigkeit des CN⁻ und ähnlichen Liganden besitzen die Cu^I-Organyle eine geringe Nukleophilie und die oxidative Addition wird erschwert. Auf der anderen Seite beschleunigen diese Liganden die reduktive Eliminierung.^[280,283,285]

Da es sich bei dem Phosphoramidit-Liganden **301** um einen Elektronen-Donor handelt, wurde vermutet, dass dadurch die Cu^{III}-Komplexe (Vgl. Abb. 130) stabilisiert wurden. Es kam vermehrt zur Bildung des γ -Cu^{III}- σ,π -Komplex **III**, aus welchem ein Produktgemisch von **361** und **378** resultierte. Mit CuCN als Katalysator wurde kein Ligandenaustausch von CN⁻ und **301** erzielt und CN⁻ destabilisierte die Cu^{III}-Komplexe so stark, dass diese unmittelbar nach der Bildung entweder aus **I** oder **II** ausschließlich zu **361** eliminierten. Die Lebenszeit der Cu^{III}-Komplexe war so kurz, dass es zu keiner beobachtbaren Isomerisierung zu **III** kam. Da die σ,π -Komplexe stabiler als die σ,σ -Komplexe sind, war ein Zerfall aus **I** wahrscheinlicher. Cyanid, als achiraler Ligand, hat zwar regioselektiv das gewünschte Produkt geliefert, konnte jedoch keine Enantioselektivität mit einbringen.

Um die erlangten theoretischen Erklärungen zu untermauern und die Reaktion in enantioselektivem Maße durchführen zu können, sollte ein Ligand entwickelt werden, der sowohl die elektronenziehenden Eigenschaften des CN⁻ wie auch die chirale Information zur guten asymmetrischen Induktion beinhaltet.

6.2.4 Synthese chiraler Isocyanid-Liganden zur AAA

Isocyanide sind strukturell wie auch in ihren elektronischen Eigenschaften eng mit CN^- verwandt. Darüber hinaus sind sie in der Lage ein chirales organisches Gerüst am N-Atom zu tragen, wodurch mit geeigneter Geometrie eine asymmetrische Induktion bei der allylischen Alkylierung hätte erzielt werden können. Folglich sollten chirale Isocyanide unterschiedlicher gängiger chiraler Grundstrukturen erzeugt werden. Dies beinhaltet Isocyanide mit BINOL-, Amino-, Zucker- und Peptid-Gerüst.

BINOL-Isocyanid-Synthese

Da der Phosphoramidit-Ligand **301** bei den Ergebnissen von Pineschi an **359** bereits gute Selektivitäten geliefert hatte, war naheliegend, dass sich der BINOL-Rest als Teil des chiralen Liganden eignet. Deswegen sollte zu **301** strukturell ähnliches Isocyanid **391** synthetisiert werden.

Verkade et al. beschrieben solche an Phosphor gebundene Isocyanide.^[286] Sie haben aber auch auf die thermische Instabilität solcher Verbindungen hingewiesen, die zu den zugehörigen Cyaniden isomerisieren können. (R)-BINOL-Chlorphospin (**390**) wurde in Acetonitril mit einem Überschuss an TMS-CN versetzt. Die Reaktion ist NMR-spektroskopisch verfolgt worden. Das ^{31}P -NMR zeigte für **390** ein Signal bei 178 ppm. Bei der Reaktion ist ein weiteres Signal bei 138 ppm entstanden. Nach 49 Stunden wurde ein vollständiger Umsatz erreicht. Nachdem die flüchtigen Substanzen abdestilliert wurden, erfolgte die genaue spektroskopische Untersuchung des zurückgebliebenen gelben Feststoffs.

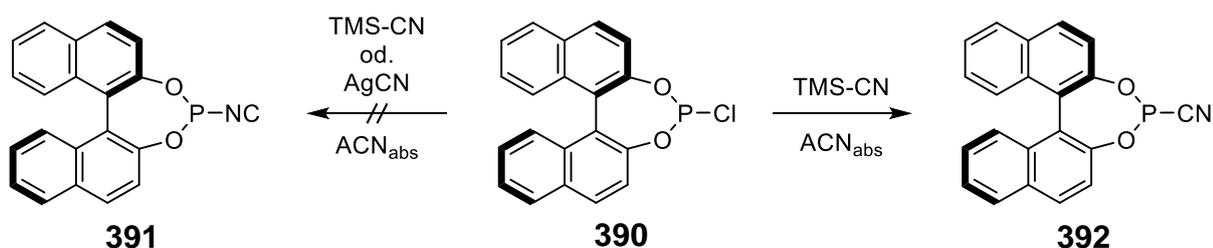


Abb. 131. Fehlgeschlagene Synthese eines BINOL-Phosphino-Isocyanids.

Für das C-Atom des Isocyanids wurde im ^{13}C -NMR ein Duplett im Bereich von 170 ppm mit einer Kopplungskonstante in der Größe von 20-30 Hz erwartet, was einer $^2\text{J}(\text{P}-\text{C})$ -Kopplung entspricht.^[286] Neben den aromatischen Signalen des BINOL-Gerüsts wurde jedoch ein Duplett bei 120,2 ppm und eine Kopplungskonstante von 129 Hz erhalten. Die chemische Verschiebung ließ vermuten, dass nicht das Isocyanid **391** sondern das entsprechende Cyanid **392** entstanden ist. Auch die Kopplungskonstante lag in dem Bereich einer $^1\text{J}(\text{P}-\text{C})$ -Kopplung, was dafür sprach, dass das ambidente CN^- mit dem C-Atom an **390** angegriffen hat. Mit Silbercyanid

als CN⁻-Quelle ist kein merklicher Umsatz erzielt worden. Nur Spuren des Additionsprodukts wurden im Rohprodukt identifiziert, wobei es sich ebenfalls um das Cyanid und nicht das Isocyanid handelte. Um dennoch ein Isocyanid mit BINOL-Gerüst zu erhalten, wurde das BINOL-Phosphit-Isocyanid **397**, wie in Abb. 132 gezeigt, in drei Stufen hergestellt.

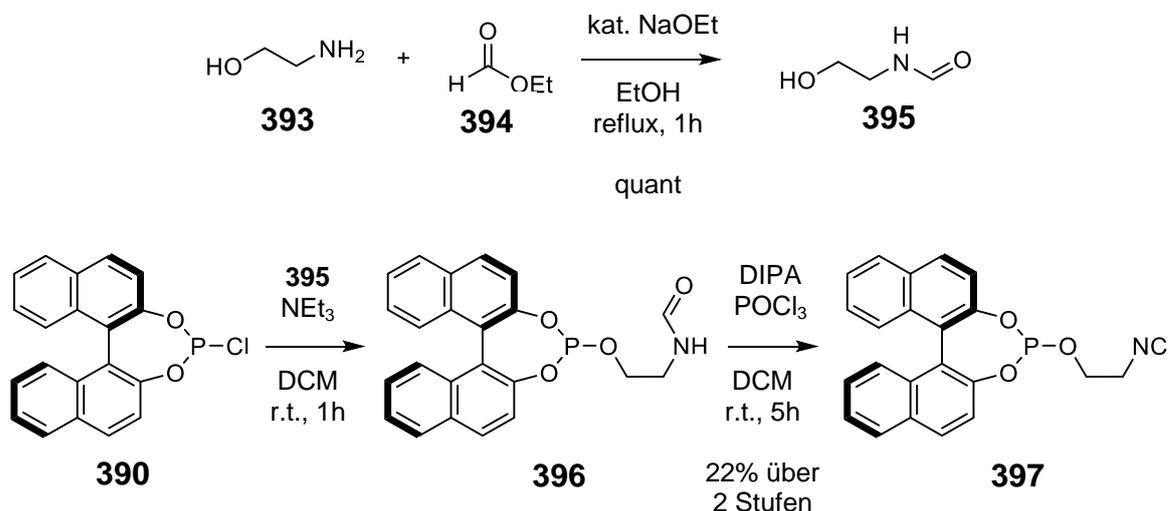


Abb. 132. Dreistufige Synthese des BINOL-Phosphit-Isocyanids **397**.

2-Aminoethanol (**393**) wurde mit Ameisensäureethylester (**394**) formyliert^[287] und anschließend an das Chlorphosphin **390** gekuppelt. Eine chromatographische Reinigung des BINOL-Formamids **396** war nicht durchführbar, sodass die Dehydratisierung des Formamids zum Isonitril **397** mit POCl₃ und DIPA als Base ausgehend vom Rohprodukt erfolgen musste.^[288] Der BINOL-Phosphit-Isocyanid-Ligand **397** ist über zwei Stufen in 22% Ausbeute nach chromatographischer Reinigung erhalten worden.

Amino-Isocyanid-Synthese

Aus der Synthese des Koga-Tetraamin-Liganden **236** stand das Diamin **251** zur Verfügung, welches in der gleichen Synthesesequenz aus N-Formylierung und Dehydratisierung in das Isocyanid überführt werden konnte (Abb. 133). Das Formamid **398** konnte dieses Mal mit einer Mischung von PE und Isopropylamin über Kieselgel chromatographisch gereinigt werden. Das Amino-Isocyanid ist quantitativ aus dem Formamid mit POCl₃ und DIPA nach der Methode von Barybin als gelbes Öl gewonnen worden.^[288]

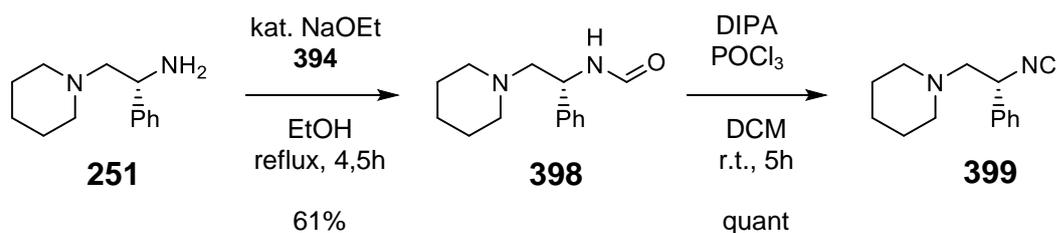
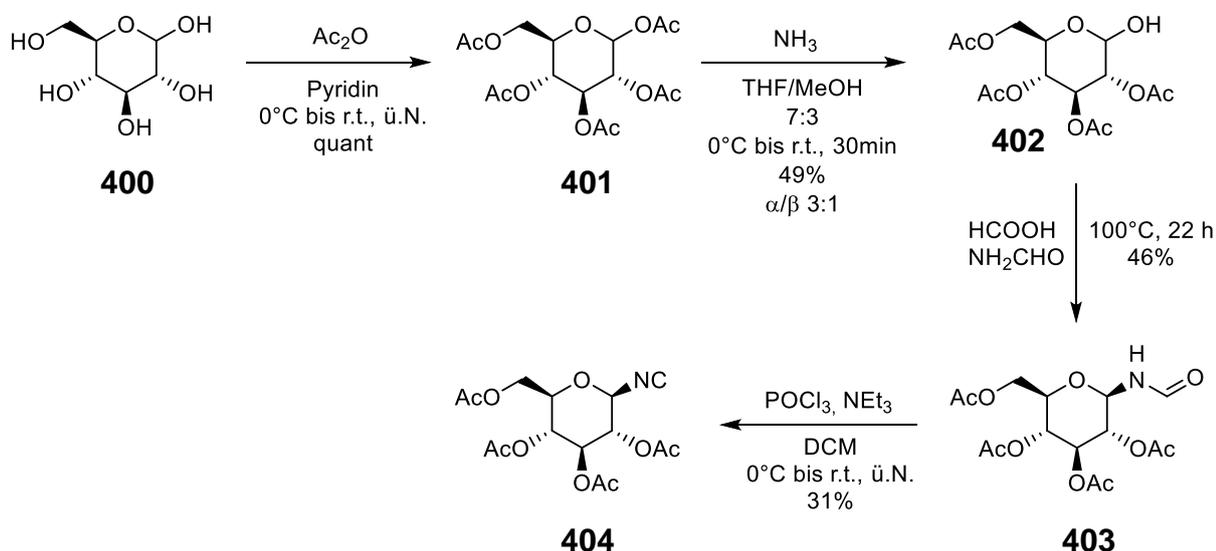


Abb. 133. Synthese eines Amino-Isocyanid-Liganden.

Zucker-Isonitril-Synthese

Im Rahmen der Bachelorarbeit von Eric Oliver Metzmacher wurde das unter anderem von Dömling et al.^[289] beschriebene Glucose-Isocyanid synthetisiert.^[290]

Abb. 134. Synthese des Glucose-Isocyanids **404**.

Hierzu wurde D-Glucose mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid in Pyridin fünffach geschützt. Das anomere Zentrum ist mit einer Ammoniak-Lösung in einer Mischung aus THF/MeOH selektiv entschützt worden, wobei sich ein 3:1 (α/β) Anomerenverhältnis ausgebildet hat.^[291] In der von Dömling und Mitarbeitern publizierten modifizierten Leuckart-Wallach-Reaktion war es gelungen die vierfach acetylierte Glucose **402** als Anomerenmischung in 46% in das β -Formamid **403** zu überführen. Anschließend wurde **403** mit **POCl₃** zum Isocyanid **404** dehydratisiert. Dabei sind 31% des reinen β -Anomers nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung erhalten worden.^[289,292]

Peptid-Isocyanid-Synthese

Ebenfalls Bestandteil der Bachelorarbeit von Eric Oliver Metzmacher war eine leicht abgewandelte Liganden-Synthese der Arbeitsgruppe um Hoveyda.^[290] Diese befasste sich mit der asymmetrischen konjugierten Addition (ACA) von Organozink-Verbindungen an Enone mit dem chiralen Peptid **405**.^[293] Wurde anstatt der N-Methylantranilsäure nur Anthranilsäure an den N-Terminus des Peptids geknüpft, so war es möglich an der freien Amino-Gruppe das Isocyanid durch eine Formylierung/Dehydratisierungs-Sequenz zu generieren. Um eine Peptid-Knüpfung der Anthranilsäure mit sich selbst zu vermeiden, sollte jedoch die Boc-geschützte Säure eingesetzt werden, die danach wieder entschützt werden konnte. Die restlichen Syntheseschritte wurden von Hoveyda et al. übernommen.

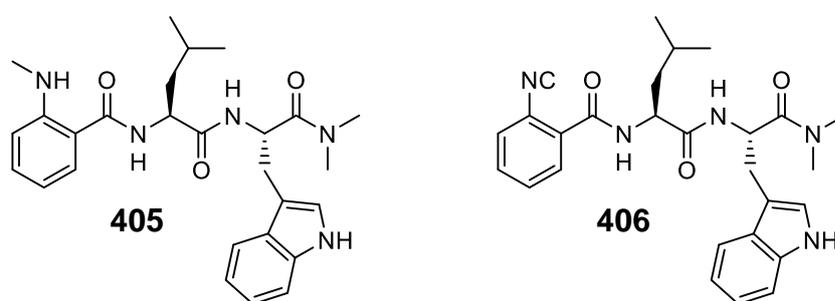


Abb. 135. Peptid-Ligand zur ACA nach Hoveyda (links) und der zu synthetisierende Peptid-Isocyanid-Ligand (rechts).

Daraus ergab sich folgende, in Abb. 136 dargestellte, Synthesestrategie. Mit EDC und HOBt wurden die Aminosäuren racemisierungsfrei miteinander verknüpft. Die Abspaltungen der Boc-Schutzgruppen erfolgten jeweils mit 4M-Lösung von HCl in Dioxan. Zur Formylierung der freien Aminogruppe von **412** fand eine weitere Peptidknüpfung mit Ameisensäure ihre Anwendung. Die Dehydratisierung wurde wie gewohnt mit POCl_3 und DIPA durchgeführt. Das Peptid-Isocyanid **406** konnte somit in einer guten Gesamtausbeute von 26% über 8 Stufen erhalten werden.

Im nächsten Schritt sollten die vier synthetisierten chiralen Isocyanide **397**, **399**, **404** und **406** an der Cu-katalysierten Desymmetrisierung des COT-Monoepoxids (**359**) mit Prenylmagnesiumbromid (**376**) getestet werden. Dabei wurde untersucht, inwiefern sich die elektronischen Effekte der Isocyanide auf die regioselektive Alkylierung auswirken und ob sich eine asymmetrische Induktion beobachten lässt.

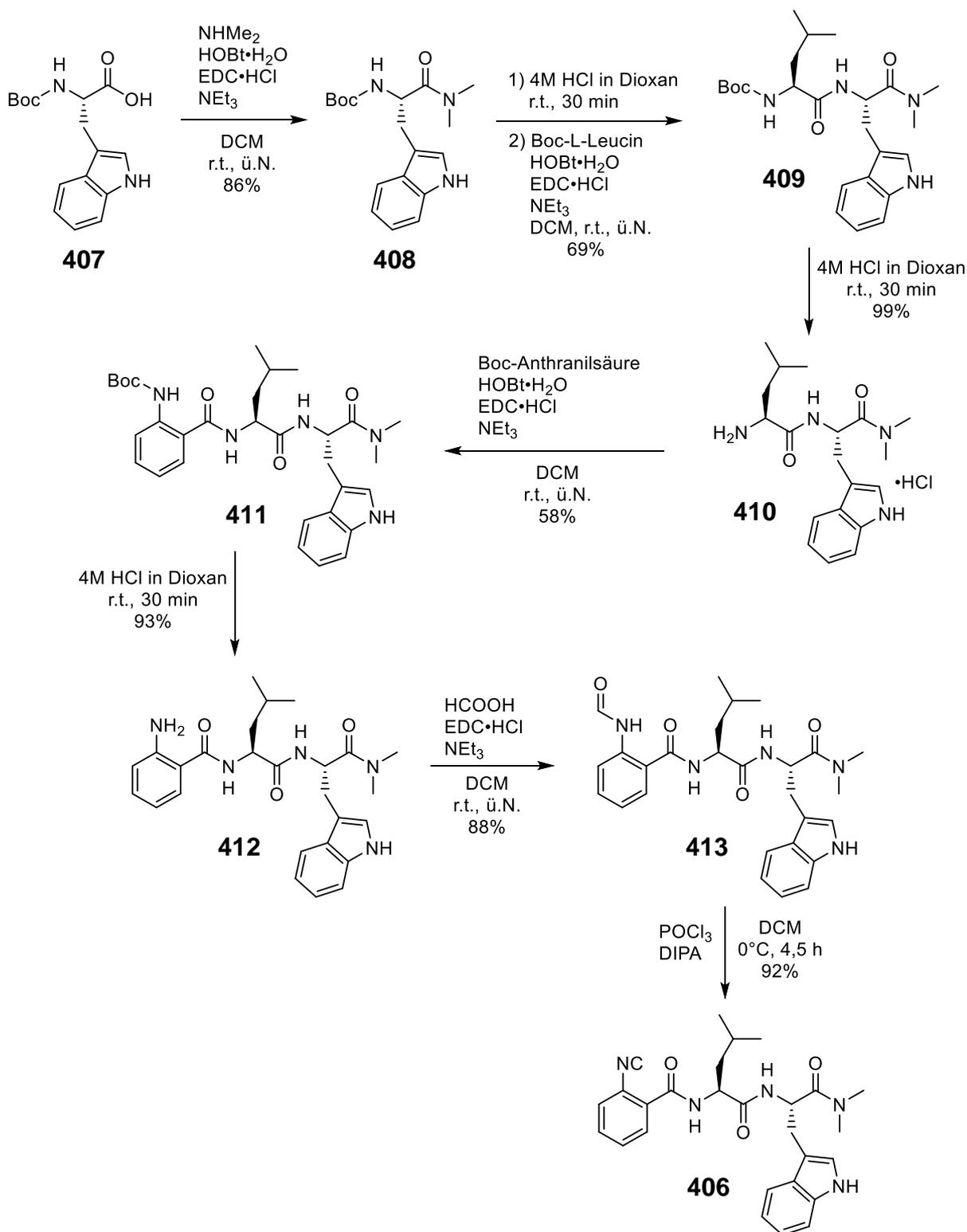


Abb. 136. Peptid-Isocyanid-Synthese in Anlehnung an Hoveyda's Peptid-Synthese.

6.2.5 Asymmetrische allylische Alkylierung von **359** mit Prenylmagnesiumbromid (**376**) und chiralen Isonitril-Liganden

Mit dem Augenmerk auf die Regio- und Enantioselektivität wurden die chiralen Isocyanide (Abb. 137) in der Desymmetrisierung eingesetzt. Dazu wurde die etherische Prenylmagnesiumbromid-Lösung 1:1 mit DCM verdünnt und die Reaktion mit $(\text{CuOTf})_2$ -Benzol-Komplex als Katalysator in DCM durchgeführt (Tab. 14). Ein 1:2-Verhältnis von Cu(I) zu Ligand ist stets verwendet worden.

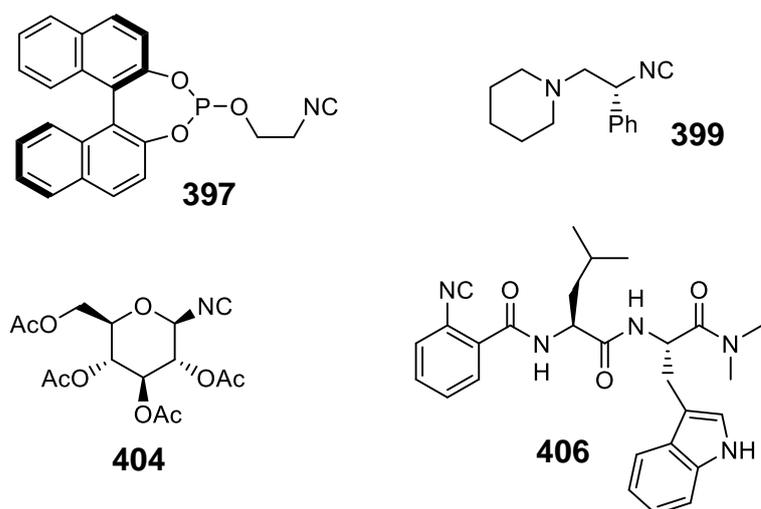
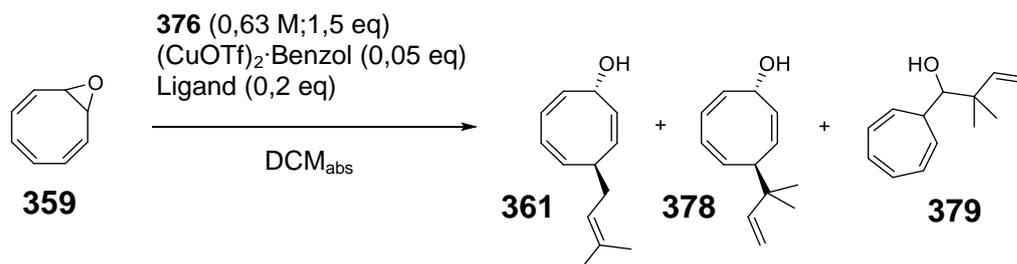


Abb. 137. Eingesetzte chirale Isocyanide.

Durchweg schlechte Ausbeuten wurden mit dem BINOL-Phosphit-Isocyanid **397** erzielt, jedoch wies die kleine Menge an alkyliertem Produkt ein Verhältnis von 3:1 zwischen prenyliertem und dimethylallyliertem Allylalkohol auf. Erstmals war es gelungen, mit einem Kupfersalz, abgesehen von CuCN , und einem extern zugefügten Liganden ein Verhältnis an Allylalkohol zu erzeugen, das auf der Seite des prenylierten **361** lag.

Bereits der zweite Isocyanid Ligand hat diesen Wert um ein Vielfaches gesteigert. Mit Amino-Isocyanid **399** ist bei -40°C ein Verhältnis von 23:1 und bei -78°C von 38:1 erzielt worden. Durch die Absenkung der Temperatur auf -78°C wurde zusätzlich die Ausbeute von 43% auf 59% und der Enantiomerenüberschuss von 6% auf 10% erhöht. Die Enantioselektivitäten waren für eine asymmetrische Synthese nicht gut genug. Allerdings hat dies gezeigt, dass durch die Isocyanide bereits die Regioselektivität der Prenylierung (α -Angriff des Nucleophils) sehr gut gesteuert und eine asymmetrische Induktion theoretisch erzielt werden kann. Es muss lediglich eine geeignete Geometrie des Liganden entwickelt werden, der für die Desymmetrisierung des COT-Monoepoxids (**359**) geeignet ist.

Mit dem Glucose-Isocyanid **404** wurde eine noch höhere Ausbeute und ein besseres Verhältnis von 50:1 erzielt. Enantioselektivität wurde jedoch durch den Liganden nicht generiert, der ein racemisches Gemisch der Enantiomere von **361** liefert hat.

Tab. 14. Cu-katalysierte Desymmetrisierung von **359** mit Prenylmagnesiumbromid (**376**) und chiralen Isocyaniden.

Nr.	Ligand	Temp [°C] u. Zeit	Ausbeute [%]			Verhältnis 361/378	ee [%] 361
			361	378	379		
1	397	-40 bis 0, 4h	6	2	- ^a	3:1	- ^a
2	399	-40, 2h auf -20, 1h	43	2	26	23:1	6
3	399	-78, 15h	58,5	1,5	26	38:1	10
4	404	-78, 6h auf -20 ü.N.	71,5	1,5	14	50:1	0
5	406	-78, 20h	-	-	-	-	-

^a Nicht bestimmt.

Ein nicht trennbares und nicht charakterisierbares Gemisch von etwa drei bis fünf verschiedenen Verbindungen wurde mit Peptid-Isocyanid **406** isoliert. Vermutlich wurden die Carbonsäureamide unter den basischen Bedingungen durch die Grignard- bzw. Kupfer-Organyle deprotoniert und koordinierten so ans Kupfer, wodurch es zur Konkurrenzkoordination mit dem Isocyanid kommen könnte. Die Elektronendichte am Cu-Atom wird dadurch erhöht, der Cu^{III}-Komplex somit stabilisiert und langlebiger, wodurch mehr Nebenprodukte entstehen können (siehe Abb. 130). Durch vollständige Methylierung der Amide sowie des Indol-Restes hätte dieser Effekt unter Umständen verhindert werden können.

Zusammengefasst wurde mit den chiralen Isocyaniden eine Methode entwickelt, die die asymmetrische allylische Prenylierung regioselektiv zugänglich gemacht hat. Darüber hinaus untermauerten die Ergebnisse die experimentell erhaltenen mechanistischen Aussagen über die Cu(I)-katalysierte allylische Alkylierung, die Nakamura in seinem Review aufführt.

Nach unserem Kenntnisstand ist bis heute keine Methode bekannt, die allylische Alkylierungen mit unsymmetrisch substituierten Alk-2-enylmagnesiumverbindungen regioselektiv durchführen. Weiterführende Arbeiten müssen sich mit einer Steigerung der Enantioselektivität befassen, deren Grundstein bereits in dieser Arbeit gelegt wurde. Auf die Synthese von weiteren chiralen Isocyaniden wurde verzichtet, da dies einen enormen Zeitaufwand beinhaltet und trotzdem nicht gewährleistet war, dass ein Ligand mit geeigneter Enantioselektivität gefunden wird. Um die geplante

Synthesestrategie auf ihre Durchführbarkeit zu überprüfen, wurde racemisch weitergearbeitet. Sollte die Syntheseroute eine erfolgreiche Synthese von Hyperforin (**4**) oder einer literaturbekannten Vorstufe davon erlauben, kann die Suche nach einem passenden Liganden fortgeführt werden.

Die entwickelte Cu-katalysierte regioselektive asymmetrische allylische Prenylierung mit Isocyaniden sollte darüberhinaus auch auf weitere Elektrophile und nicht nur auf das COT-Monoepoxid (**359**) expandiert werden. Da dies jedoch den Rahmen dieser Doktorarbeit übersteigt, können dies Teile weiterer Promotionsarbeiten werden.

6.2.6 Asymmetrische allylische Alkylierung von **359** mit Isoprenylmagnesiumbromid (**414**)

Um die angestrebte Synthese von Hyperforin (**4**) trotz eines fehlenden geeigneten Isocyanid-Liganden asymmetrisch durchführen zu können, ist analog dem Vorgehen von Maimone verfahren worden, um das Stereozentrum an C7 aufzubauen.^[93] Anstatt den Prenyl-Substituenten direkt einzuführen, sollte zunächst ein Isoprenyl-Rest addiert werden, der in einer späteren Stufe in den Prenyl-Rest isomerisiert werden konnte. Da es sich bei Isoprenylmagnesiumbromid (**414**) im Gegensatz zu Prenylmagnesiumbromid (**376**), um eine Alkyl-Grignard-Verbindung handelt, sollte die Anwendbarkeit in der AAA von **359** mit den Ergebnissen von Pineschi vergleichbar sein. Darüber hinaus kann keine Allylinversion am Nukleophil stattfinden.

Isoprenylbromid wurde, wie von Berkowitz und Wu beschrieben, in einer Appel-Reaktion mit NBS und Triphenylphosphin aus Isoprenol erhalten.^[294] Die Methode von Maulide et al. erlaubte es, mit einem kleinen Überschuss an Magnesium-Pulver, welches zuvor mit katalytischen Mengen 1,2-Dibromethan aktiviert wurde, bei Raumtemperatur **414** als Lösung in Diethylether in 96% Ausbeute zu erzeugen.^[295] Die Konzentration der Grignard-Lösung erfolgte über Säure-Base-Titration.

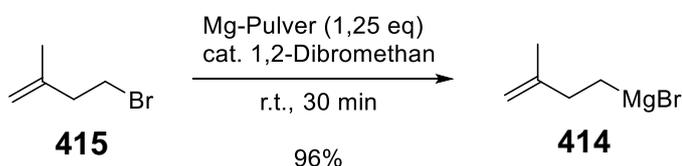
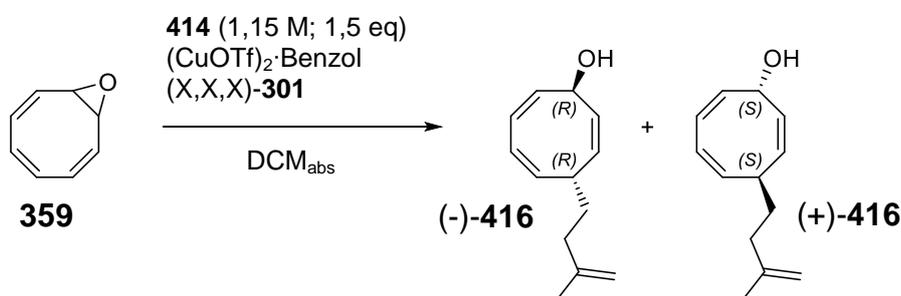


Abb. 138. Direktsynthese des Isoprenylmagnesiumbromids (**414**).

In der schon für die chiralen Isocyanide beschriebenen Methode, nur dieses Mal analog zu den Arbeiten von Pineschi mit Phosphoramidit **301**, wurde die Isoprenylgrignard-Lösung in der asymmetrischen allylischen Alkylierung eingesetzt (Tab. 15). Dazu wurde die etherische Grignard-Lösung 1:1 mit DCM verdünnt und über 1,5 h mit der Spritzenpumpe zum Gemisch aus (CuOTf)₂-Benzol-Komplex,

Ligand und Epoxid getropft. Nach 30 Minuten war kein Edukt mehr vorhanden. Um jedoch sicherzustellen, dass nicht erneut die Reaktion zum Großteil bei der Probeentnahme in der Kanüle erfolgte, wurde das Gemisch langsam auf -30°C erwärmt und erst dann die Reaktion beendet. Erstaunlicherweise ist kein Ringkontraktionsprodukt, wie es zuvor stets der Fall war, entstanden. 95% isoprenylierter Allylalkohol **416** sind nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten worden. Die optisch aktive Substanz wies einen ee von 84% und eine negative spezifische optische Rotation auf. Der Enantiomerenüberschuss ist auf 95% gesteigert worden, indem **414** mit der Spritzenpumpe konstant über 5 h bei -78°C zugetropft und über Nacht auf -60°C erwärmt wurde (Nr. 2). Die Ausbeute war mit 93% immer noch exzellent. Unter identischen Reaktionsbedingungen wurde mit (S,S,S)-**301** die selben Ergebnisse erzielt. Hier ist jedoch der Allylalkohol mit positiver spezifischer optischer Rotation, also das entgegengesetzte Enantiomer, erhalten worden. Wurde die Menge an Cu(I) sowie das Verhältnis zwischen Kupfer und Ligand von 1:2 auf 1:1,2 reduziert, brachen die Ausbeute sowie die Enantioselektivität ein (Nr. 4).

Tab. 15. Cu-katalysierte enantioselective Desymmetrisierung von **359** mit Isoprenylmagnesiumbromid (**414**) und unterschiedlichen Diastereomeren des Phosphoramidit-Ligands **301**.



Nr. ^a	Ligand	Zugabezeit von 414	Temp [$^{\circ}\text{C}$], Zeit	Ausbeute [%]	ee ^b
1	(R,S,S)- 301	1,5 h	-78 , 30 min auf -30 über 1,5 h	95	84% (-)- 416
2	(R,S,S)- 301	5 h	-78 auf -60 , ü. N. auf -35 , über 3,5 h	93	95% (-)- 416
3	(S,S,S)- 301	5 h	-78 , ü. N. auf -60 , über 2,5 h	93	95% (+)- 416
4 ^c	(S,S,S)- 301	5 h	-78 , 18 h	53	64% (+)- 416
5 ^d	(S,S,S)- 301	7 h	-78°C , 35 h auf -60 , über 2 h	81	80% (+)- 416

^a Standardbedingungen: 5 mol% $(\text{CuOTf})_2$ -Benzol; 20 mol% Ligand; Grignard (Lösung in Et_2O) 1:1 mit DCM verdünnt und mit Spritzenpumpe bei -78°C zugetropft. Ansatzgrößen: 2-6 mmol.

^b Gemessen nach [1,5]-H-Shift via HPLC mit Chiraler Säule Chiralcel OD-H, nHex/t-BME 95:5.

^c 2,5 mol% $(\text{CuOTf})_2$ -Benzol; 6 mol% Ligand.

^d Ansatzgröße: 71 mmol. Grignard mit Tropftrichter zugetropft.

Im großen Maßstab (71 mmol) ist die Epoxidöffnung ebenfalls schlechter verlaufen (Nr. 5). Die Durchmischung und somit der Wärmeübertrag bei großen Ansätzen ist bedeutend schlechter. Die Grignard-Lösung musste aufgrund des Volumens mit dem Tropftrichter zugetropft werden. Durch diesen konnte keine mit der Spritzenpumpe vergleichbare Kontinuität der Zugabe geschaffen werden, da die Zugabegeschwindigkeit permanent korrigiert werden musste. Es war jedoch nicht bestätigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei -78°C groß genug war. Es hätte auch sein können, dass beim Auftauen die Reaktion fertig ablief. Unter Umständen bedurfte ein großer Ansatz beim Auftauen von -78°C auf -60°C einer längeren Zeitspanne als nur zwei Stunden, um eine bessere Enantioselektivität zu erreichen.

Die Enantiomer-Analytik erfolgte in Analogie zu den prenylierten Verbindungen nach dem [1,5]-H-Shift (siehe Kap. 6.3). Da die Konfiguration der Substituenten bei Pineschi nur vom eingesetzten Phosphoramidit abhängig war und bei ein und demselben Diastereomer von **301** die Reste alle die gleiche Konfiguration aufwiesen, war davon auszugehen, dass dies auf den Isoprenyl-Rest übertragbar sein musste.^[211,212] Aus Tab. 15 und Pineschi's Arbeiten wurde gefolgert, dass es sich bei Verwendung diastereomeren Liganden (S,R,R)- und (S,S,S)- **301** um den Allylalkohol (S,S)-**416** und bei (R,S,S)- und (R,R,R)-**301** um den gegenläufigen (R,R)-**416** handeln sollte.

Für unsere Zwecke muss der Substituent an C7 die S-Konfiguration besitzen. Somit war das Enantiomer mit positiver optischen Rotation die Verbindung, die weiter umgesetzt werden musste. Um enantioselektiv (+)-**416** zu synthetisieren, musste entweder (S,R,R)- oder (S,S,S)-**301** eingesetzt werden. Diese konnten literaturbekannt in zwei Stufen aus den enantiomerenreinen Bausteinen BINOL, dem sekundären Amin und PCl_3 hergestellt werden.^[296]

Falls sich auf einer späteren Stufe herausgestellt hätte, dass die Übertragbarkeit der entstehenden Konfiguration des Stereozentrums nicht gegeben war, und die den spezifischen optischen Rotationen zugeordneten Enantiomere vertauscht wurden, so wurde in Tab. 15 gezeigt, dass beiden Enantiomere in guten Selektivitäten erzeugt werden können. Es muss lediglich ein anderes Diastereomer von **301** eingesetzt werden.

In den nachfolgenden Untersuchungen wurden sowohl enantiomerenangereicherte isoprenylierte Allylalkohole **416** wie auch racemische umgesetzt, die aus Vermischung mehrerer Proben entstanden. Wenn nicht extra aufgeführt, wurde racemisch gearbeitet.

Ebenso wurde ab hier in zwei „Strängen“ parallel gearbeitet. Dabei handelte es sich um den prenylierten und den isoprenylierten Allylalkohol **361** bzw. **416**. Für beide Verbindungen wurden die Folgeschritte untersucht sowie optimiert. Es wurde bei geeigneten Zwischenstufen versucht, die zwei Stränge durch Isomerisierung des

Isoprenyl- in den Prenyl-Rest miteinander zu verknüpfen. So war es möglich das Stereozentrum an C7 enantioselectiv einzuführen und anschließend in die für die prenylierten Verbindungen entwickelte Synthesestrategie zu wechseln. Würde jedoch ein geeigneter chiraler Isocyanid-Ligand entwickelt werden, mit dem das Stereozentrum an C7 vergleichbar selektiv und direkt als Prenyl-Substituent aufgebaut werden könnte, so stände bereits eine optimierte Synthesestrategie parat.

6.3 [1,5]-H-Shift zum 4-Alkylcycloocta-2,6-dien-1-on

6.3.1 Ausgehend von 4-Prenylcycloocta-2,5,7-trien-1-ol (361)

[1,5]-H-Shifts von Cycloocta-2,4-dien-1-olen sind schon lange bekannt.^[297] Bereits Crandall beschrieb eine solche Reaktion 1967 bei der Untersuchung von Epoxycyclooctenen.^[298] Streitwieser et al. berichteten 1981 über die Epoxidöffnung von **359** mit Lithiumorganylen, bei der sie die von Pineschi et al. untersuchten Allylalkohole gar nicht isolierten, sondern der [1,5]-H-Shift direkt bei der Reaktionsdurchführung erfolgte und sie die Cycloocta-2,4-dien-1-one erhielten.^[244] Auch Bubnov und Mitarbeiter beobachteten, wenn auch als Nebenreaktion, diese Umlagerung an einem alkylierten Cycloocta-2,4-dien-1-ol-Gerüst.^[299]

Pineschi hat gezeigt, dass die durch allylische Epoxidöffnung erhaltene Allylalkohole durch thermische Belastung in einem [1,5]-H-Shift mit anschließender Keto-Enol-Tautomerie in die 4-Alkylcycloocta-2,6-dien-1-one isomerisiert werden konnten.^[212] Dabei handelte es sich um eine [1,5]-sigmatrope Umlagerung des Wasserstoffs am alkoholischen sekundären C-Atom. Eine Wanderung des am Alkylrest befindlichen Wasserstoffs wäre durchaus auch denkbar gewesen, jedoch konnten solche Produkte nie isoliert werden. Pineschi erhitzte die Allylalkohole in Toluol für eine Stunde zum Rückfluss und konnte die α,β -ungesättigten Ketone im Anschluss destillativ in guten Ausbeuten isolieren.

Er konnte diesbezüglich auch bestätigen, dass sich bei der Umlagerung die Enantiomerenüberschüsse der Allylalkohole in keiner Weise geändert haben. Eine Racemisierung des zuvor gebildeten Stereozentrums konnte somit ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse von Pineschi konnten am Beispiel des 4-Ethylcycloocta-2,6-dien-1-on (**418**) direkt auf Anhieb reproduziert werden (Abb. 139).

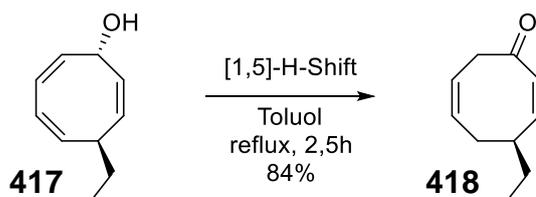
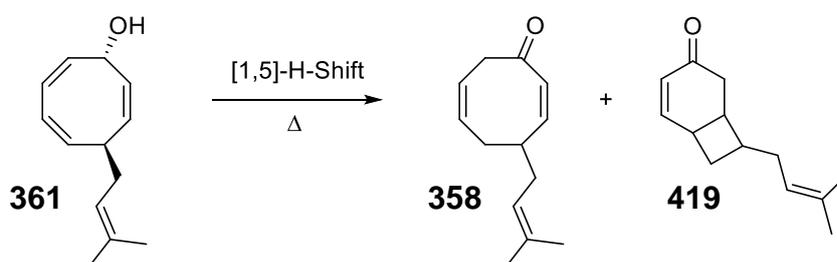


Abb. 139. Reproduzierbarkeitstest der Ergebnisse von Pineschi.

Es wurde davon ausgegangen, dass sich der prenylierte Allylalkohol **361** in ähnlicher Weise durch Erhitzen in Toluol in das α,β -ungesättigte Keton **358** umwandeln ließ. Der erste Isomerisierungsversuch in Toluol lieferte ernüchternder Weise das gewünschte Keton in nur 20% Ausbeute gefolgt von 63% einer zunächst unbekanntem Verbindung. Die Struktur des Nebenproduktes konnte NMR-spektroskopisch mit 1D- und 2D-Experimenten aufgeklärt werden. Neben dem gewünschten Keton **358** hat sich das α,β -ungesättigte Keton **419** gebildet.

Tab. 16. [1,5]-H-Shift des prenylierten Allylalkohols **361** unter verschiedenen Bedingungen.¹⁴



Nr.	LM	c(361) [M]	Temp [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]		Verhältnis 361/419
					361	419	
1	Toluol	0,50	reflux	0,5	20	63	24:76
2	Toluol	0,01	reflux	1	-	73	0:100
3	Toluol	0,67	reflux	1	20	68	23:77
4 ^{a,b}	Toluol	0,50	80	3	Schlechter als in Substanz		
5 ^a	-	-	60	1	-	-	-
6 ^a	-	-	70	2	Langsame Bildung von 361 und 419		
7 ^c	-	-	80	3,5	53	10	84:16
8 ^d	-	-	80	7	66	25	73:27
9 ^d	-	-	80	3	48	36	57:43
10 ^d	-	-	80	3	56	4	93:7
11 ^e	-	-	80	2	47	41	53:47

^a DC-Ansatz. Keine Ausbeuten bestimmt; nur die Verhältnisse der Spots auf der DC beobachtet.

^b Silylierte Glasoberfläche des Reaktionsgefäßes.

^c Eingesetzter Allylalkohol war schon zwei Wochen alt.

^d In der Kugelrohr-Destille durchgeführt.

^e Großer Ansatz. In Rundkolben am Rotationsverdampfer im Heizbad durchgeführt.

Betrachtet man das **419** so kann dieses Keton ausschließlich durch einen 6π -elektrocyclischen Ringschluss aus dem intermediär gebildeten Enol **420** entstanden sein (Abb. 140). Unter thermischer Reaktionsführung verlaufen 6π -elektrocyclische

¹⁴ Der Allylalkohol wird mit Keilschreibweise dargestellt. Dies verdeutlicht jedoch nur den Einsatz des diastereomerenreinen Alkohols. Es wird weiterhin racemisch gearbeitet.

Ringschlussreaktionen disrotatorisch. Dies ergibt das cis-verknüpfte kondensierte Ringsystem. Eine trans-Verknüpfung wäre mit dem kondensierten 6,4-Ring-System darüber hinaus auch nicht möglich gewesen. Die Bildung ähnlicher Nebenprodukte an diesem Cyclooctatrien-Gerüst sind ebenso wie der [1,5]-H-Shift schon seit den 1960er Jahren in der Literatur bekannt.^[300–303]

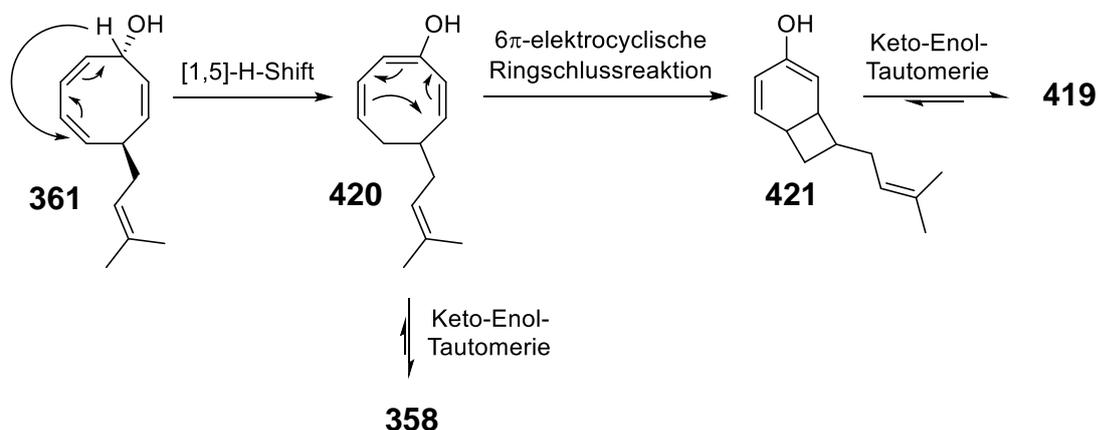


Abb. 140. [1,5]-H-Shift und Nebenproduktbildung durch electrocyclische Ringschlussreaktion.

Interessanterweise wurde bei der sigmatropen Umlagerung der alkylierten Analoga dieses Nebenprodukt nicht erhalten. Auch Streitwieser beschreibt nichts von einem Auftreten solcher kondensierter Ringsysteme. Scheinbar begünstigt das π -System der Doppelbindung des Prenylsubstituenten die electrocyclische Ringschlussreaktion in irgendeiner Form.

Um das Verhältnis der beiden Produkte zu Gunsten von **358** zu verschieben wurde die Umlagerung unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Zunächst wurde die Konzentration des Allylalkohols in Toluol variiert. Die Ausbeute konnte nicht gesteigert werden, jedoch wurde schnell ersichtlich, dass bei extrem verdünnten Lösungen nur das Nebenprodukt entstand und kein **358** isoliert werden konnte. Eine Konzentrationserhöhung von 0,50 auf 0,67 M brachte keinen Erfolg. Um die sigmatrope Umlagerung in Gang zu setzen musste mindestens eine Temperatur von 70°C erbracht werden, jedoch war die Reaktion bei dieser Temperatur noch sehr langsam. 80°C erschien optimal. Indem die Temperatur gesenkt und kein Lösungsmittel verwendet wurde, die Reaktion also in Substanz ablief, sind die besten Verhältnisse zwischen **358** und **419** sowie die höchsten Ausbeuten erzielt worden. Dennoch lief der [1,5]-H-Shift unreproduzierbar ab. Trotz einfacher und identischer Durchführung konnten die Produktverhältnisse und Ausbeuten nicht exakt reproduziert werden. Eine Schwankung dieser war stets aus unerklärlichen Gründen gegeben.

Das beste Ergebnis waren 66% des Ketons **358**, die nach 7 Stunden bei 80°C in Substanz erhalten wurden. Hierzu wurde der Allylalkohol in der Kugelrohr-Destille unter Rotation des Gefäßes erwärmt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. **419** wurde bei allen Reaktionen als Diastereomeregemisch im Verhältnis dr: 52:48 isoliert.

Wurden die Allylalkohole nach der Epoxidöffnung nicht direkt der Umlagerung unterzogen, sondern an Luft gelagert und erst zu einem späteren Zeitpunkt umgesetzt, so ergaben sich zusätzlich Nebenprodukte wie **422** und **423** (Abb. 141). Bereits nach zwei Wochen Lagerung von **361** lieferte der [1,5]-H-Shift 7% **423**. Vermutlich wurde der Allylalkohol durch Luftsauerstoff zum Keton oxidiert. Danach erfolgte die sigmatrope Umlagerung des Wasserstoffs am Prenylrest. 4-Alkylcycloocta-2,5,7-trien-1-ole sind folglich oxidationsempfindliche Substanzen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass der Allylalkohol **361** in CDCl_3 ebenfalls nicht stabil war und bereits über Nacht im NMR-Röhrchen komplett zerfiel. Ursächlich dafür waren wohl Spuren von HCl im CDCl_3 .

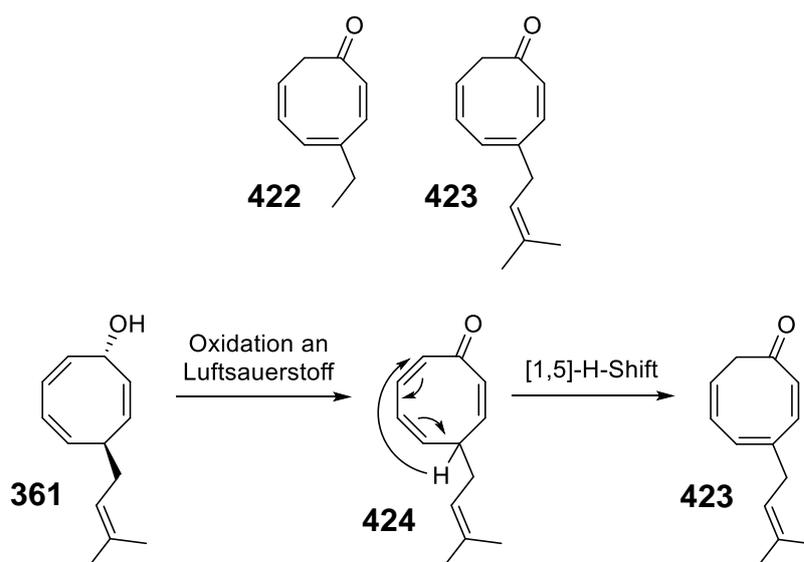


Abb. 141. Nebenprodukte beim [1,5]-H-Shift von an Luft gelagerten Allylalkoholen.

Unklar war dennoch gewesen, ob nicht auch das Keton **358** unter den Bedingungen zu **419** reagiert. Um dies zu testen, wurde **358** als saubere Substanz in Toluol zum Rückfluss erhitzt. Daraus, ebenso wie mit Zusatz von para-Toluolsulfonsäure, ist kein kondensiertes Ringsystem durch Ringschlussreaktion entstanden. Beim Erhitzen mit Säure hat sich das Keton jedoch mit der Zeit in ein unbekanntes Substanzgemisch zersetzt. Hingegen mit 1-Octanol als Additiv sind bereits nach 30 Minuten per Dünnschichtchromatographie große Mengen an **419** nachgewiesen worden. Mit Hilfe von Alkoholen als Protonenquelle verschiebt sich vermutlich das Keto-Enol-Gleichgewicht ein wenig auf die Enol-Seite. Durch elektrocyclischen Ringschluss wird das Enol aus dem System entfernt und es bildet sich immer mehr **419**.

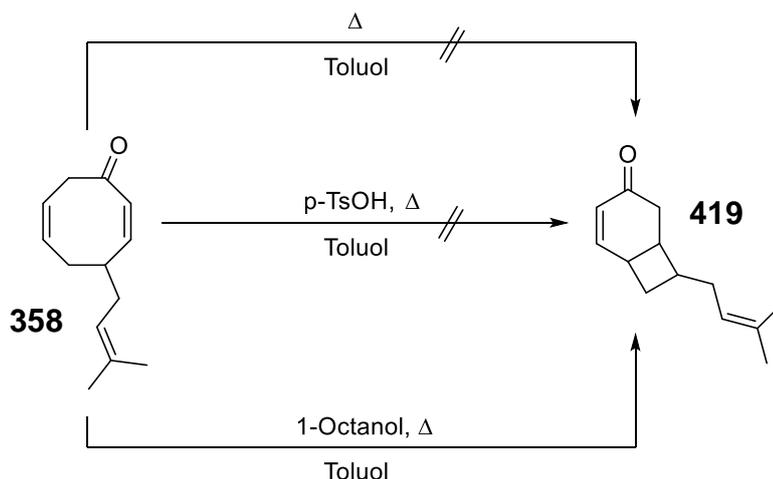


Abb. 142. Electrocyclische Ringschlussreaktion ausgehend vom Keton **358**.

Dies bedeutet für den [1,5]-H-Shift, dass unter den gegebenen Bedingungen auch der Allylalkohol den weiteren Ringschluss von schon gebildetem **358** katalysieren kann. Die Bildung von **419** schien somit nicht zu verhindern zu sein. Es wurden auch Versuche durchgeführt, den [1,5]-H-Shift in der Mikrowelle bei verschiedenen Wattzahlen (100-300 W) und unterschiedlichen Maximaltemperaturen (48-130°C) durchzuführen. Alle Mikrowellenansätze erbrachten jedoch lediglich **419** mit Spuren von **358**. Ebenso wurde versucht, die Reaktionsmischung nach der Epoxidöffnung zu erwärmen, um die Isolation des Allylalkohols zu umgehen und das Alkoholat ähnlich wie Streitwieser, nur mit zusätzlichem Erwärmen, der sigmatropen Umlagerung zu unterziehen. Zunächst bildete sich das gewünschte Produkt, ging jedoch in der komplexen Reaktionsmischung mit der Zeit kaputt.

Folglich konnte das Nebenprodukt nicht umgangen werden. Um so wenig wie möglich an Produkt zu verlieren, sollte **419** wieder zu **358** geöffnet werden. Electrocyclische Ringschlussreaktionen sind unter entsprechenden Bedingungen auch reversibel. Ähnlich wie bei der Ringschlussreaktion musste die Ringöffnung aus der Enolform von **419** erfolgen. Dazu wurde **419** in THF bei -78°C mit LDA deprotoniert und die Enolat-Lösung im Anschluss zum Rückfluss erhitzt (Abb. 143).

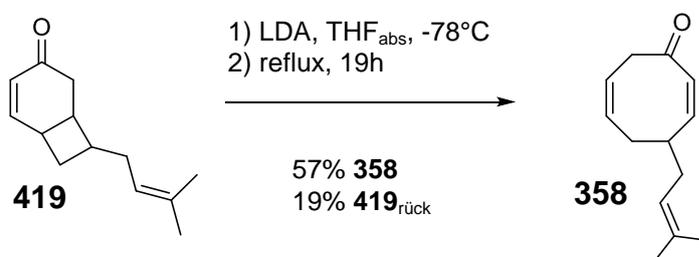


Abb. 143. 6π -electrocyclische Ringöffnungsreaktion zur Rückgewinnung von **358**.

Durch die Deprotonierung wurde das Keton quantitativ in die Enol-Form gezwungen. Beim Erhitzen hat sich das kondensierte Ringsystem wieder unter Bildung des Lithiumenolats von **358** geöffnet. Interessanterweise lag das sich einstellende Gleichgewicht nun auf der Seite des 8-Rings. In deprotonierter Form war das konjugierte Doppelbindungssystem des 8-Rings scheinbar stabiler als das des kondensierten 6,4-Ringsystems, da die Planarität des Enolats im 6-Ring durch die Ringspannung des kondensierten Cyclobutanrings deutlich energiereicher war, konnte durch Ringöffnung womöglich ein energieärmerer Zustand erreicht werden.

So wurden **358** in 57% Ausbeute durch die 6π -elektrocyclische Ringöffnung und 19% des Eduktes zurückgewonnen. Somit konnte das anfallende Nebenprodukt zum Teil wieder in das gewünschte Enon überführt werden.

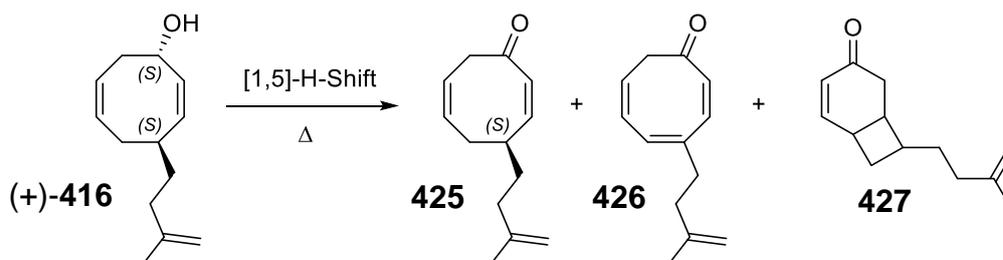
Die Enantiomerenanalytik des in Kap. 6.2 aufgebauten Stereozentrums an C7 ist an 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) mittels HPLC auf der chiralen Säule Chiralcel OB-H (nHex/IPA 99:2) durchgeführt worden.

6.3.2 Ausgehend von 4-Isoprenylcycloocta-2,5,7-trien-1-ol (**416**)

In gleicher Weise sollte mit dem isoprenylierten Allylalkohol **416** verfahren werden. **416** ist in Substanz an der Kugelrohr-Destille in permanenter Bewegung für 2,5 Stunden auf 80°C erwärmt worden. Im Gegensatz zur prenylierten Verbindung lieferte der isoprenylierte Alkohol nur 34% des umgelagerten Produktes **425**. Zusätzlich wurden 8% des Trienons **426** isoliert. Vermutlich war erneut die Oxidation an Luftsauerstoff beim Lagern der Verbindung verantwortlich dafür. Neben diesen beiden Produkten konnte keine weitere Verbindung isoliert werden. Auf dem Startpunkt der DC-Platte konnte jedoch ein intensives Signal detektiert werden. Womöglich polymerisierte **416** im Vergleich zu **361** unter thermischer Belastung leichter aufgrund der endständigen Doppelbindung. Interessant war jedoch, dass keine electrocyclische Ringschlussreaktion unter diesen Bedingungen geschah. Die Reaktion wurde anschließend in verschiedenen Lösungsmitteln sowie bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Unter den Bedingungen von Pineschi, also in Toluol und bei Rückfluss, traten neben 34% des gewünschten Produkts auch 37% des Nebenproduktes **427** auf. In DME bei 80°C konnte die Ausbeute an **416** zwar gesteigert werden, allerdings war weiterhin viel Ringschlussprodukt zu beobachten. Die besten Ausbeuten des [1,5]-H-Shifts wurden in Benzol bei 80°C erzielt. Ähnlich wie in Kap. 6.3.1 schwankte die Ausbeute auch hier extrem, obwohl versucht wurde unter identischen Bedingungen zu arbeiten. Die Werte in Tab. 17 lassen eine Abhängigkeit von der Konzentration vermuten, jedoch konnte dies nicht bewiesen werden. Im Allgemeinen konnte gesagt werden, je sauberer das eingesetzte Edukt war, desto geringer war der Anteil an gebildeten Nebenprodukten. Beim [1,5]-H-Shift eines 57 mmol Ansatzes (Nr. 9) ist, verglichen mit den Ansätzen Nr. 5-8, viel **427** entstanden. Das Edukt konnte zuvor aufgrund der Menge bei der

Säulenchromatographie nur schlecht von Verunreinigungen mit ähnlichem Retentionsfaktor abgetrennt werden. Somit befanden sich die unbekanntenen Verunreinigungen bei der Umlagerung zum Teil im Edukt. Diese hätten auch der Grund für die gesteigerte Menge an Nebenprodukt gewesen sein können.

Tab. 17. [1,5]-H-Shift des isoprenylierten Allylalkohols **416** unter verschiedenen Bedingungen.



Nr.	LM	c(416) [M]	Temp [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]		
					425	426	427
1 ^a	-	-	80	2,5	34	8	-
2 ^b	Toluol	1,50	120	1	34	-	37
3 ^b	DME	0,89	80	21	49	-	37
4	Benzol	0,70	70	20	55	-	-
5 ^b	Benzol	0,79	80	18	76	-	15
6	Benzol	0,88	80	21	68	1	11
7	Benzol	0,92	80	21	79	-	-
8	Benzol	1,00	80	22	67	-	-
9 ^c	Benzol	1,00	80	17	62	-	27

^a In der Kugelrohr-Destille durchgeführt.

^b Im verschlossenen Schraubdeckelglas im Sandbad erhitzt.

^c Großer Ansatz, 57 mmol.

Die beste Ausbeute (79%) an 4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**) ist in Benzol bei 80°C für 21 Stunden erhalten worden. Dabei wurde **416** als eine 0,92 molare Lösung eingesetzt. Um eine Oxidation des Allylalkohols vor der Umlagerung zu verhindern, wurde die Reaktion unter Argon durchgeführt.

Die electrocyclische Ringöffnung (Vgl. Abb. 143) von enantiomerenangereichertem **427** hat gezeigt, dass das Stereozentrum unter den gegebenen Bedingungen bei der Ringöffnung racemisiert. Aus diesem Grund konnte die electrocyclische Ringöffnung zur Verbesserung der Ausbeute in racemischen Synthesen, jedoch nicht in enantioselektiven Synthesen angewendet werden.

6.3.3 Anionische Variante des [1,5]-H-Shifts

Bei der anionischen Oxy-Cope-Umlagerung ist die Reaktionsgeschwindigkeit verglichen mit der normalen Oxy-Cope um den Faktor 10^{10} - 10^{17} größer. Somit kann die Temperatur, bei der die Umlagerung durchgeführt werden muss von etwa 300°C (typischerweise für Oxy-Cope-UL) auf Raumtemperatur (bei der anionischen Variante) herunter gefahren werden.^[304]

Es war zunächst unklar, ob solche Effekte auch bei dem [1,5]-H-Shift beobachtet werden könnten. Aus diesem Grund wurde die Reaktionsmischung bei der Cu-katalysierten Epoxidöffnung nicht wie zuvor aufgearbeitet und gereinigt, sondern die komplette Mischung mit dem intermediär gebildeten Allylalkoholat zum Rückfluss erhitzt (DCM/Et₂O-Mischung; ≈ 35 - 40°C). Dabei konnte zu Beginn die Bildung des α,β -ungesättigten Enons festgestellt werden, jedoch zerfiel das Produkt mit der Zeit in der komplexen Mischung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bereits bei etwa 40°C der [1,5]-H-Shift ablief, wobei in der normalen Variante eine minimale Temperatur von 70°C benötigt wurde.

Wurde der Allylalkohol mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend erwärmt konnte die Umlagerung nicht bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden.

Erfolgte die Deprotonierung allerdings mit Methyllithium bei -40°C und wurde danach auf 40°C erwärmt, so ist **358** bzw. **425** in 93% erhalten worden. Dabei entstanden, vermutlich wegen der niedrigeren Temperatur, lediglich 5% des Nebenproduktes **419** respektive **427**, durch electrocyclischen Ringschluss.

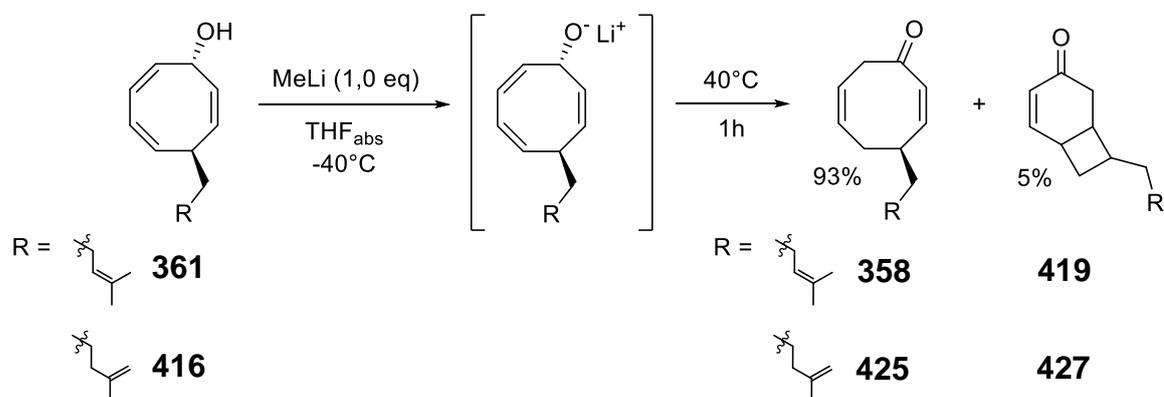


Abb. 144. Anionischer [1,5]-H-Shift mit Lithiumalkoholaten.

Der [1,5]-H-Shift konnte, wie die Oxy-Cope-Umlagerung, in anionischer Weise bei deutlich tieferen Temperaturen durchgeführt werden. Auch war die für die anionische Oxy-Cope-UL beschriebene Abhängigkeit vom vorliegenden Gegenion des Alkoholates ausschlaggebend für die Reaktionsrate. Nur mit dem Lithiumalkoholat sind sehr gute Ausbeuten von 93% erreicht worden. Somit konnte die Nebenreaktion durch Senkung der benötigten Temperatur fast vollständig unterdrückt werden. Mit Hilfe der anionische Variante des [1,5]-H-Shifts wurde die Ausbeute verglichen mit

den Ergebnissen von Pineschi und Mitarbeitern um etwa 20% gesteigert. Hinzukommend konnten mit den gewonnenen Erkenntnissen die Ergebnisse von Matsuda^[238] und Streitwieser^[244] erklärt werden. Diese beobachteten bei der Epoxidöffnung von **359** mit Organolithium-Verbindungen nach dem Auftauen der Reaktion lediglich die 4-Alkylcycloocta-2,6-dien-1-one und nicht die entsprechenden Allylalkohole, wie es in Pineschi's und unserer Arbeit der Fall war. Durch die Verwendung der reinen Lithiumorganyle entstanden in deren Fällen ausschließlich die Lithiumalkoholate, die dem [1,5]-H-Shift unter den gegebenen Reaktionsbedingungen direkt unterzogen wurden.

Die anionische Variante des [1,5]-H-Shifts ermöglichte es, die α,β -ungesättigten Ketone **358** und **425** in exzellenten Ausbeuten in kurzen Reaktionszeiten zu erhalten. Zudem ist die Nebenproduktbildung zum Großteil unterdrückt worden. Somit konnte auf die Rückgewinnung des benötigten Ketons durch elektrocyclische Ringöffnungsreaktion verzichtet werden, die bei der asymmetrischen Synthese obendrein aufgrund der Racemisierung des Stereozentrums keine Anwendung finden konnte.

6.4 Michael-Addition zur Einführung des 1. Substituenten an C8

Für die Michael-Addition an **358** gab es nun zwei Alternativen. Es konnte entweder die Methylgruppe (kleiner Substituent, R_S ; blau) oder der Homoprenyl-Rest (großer Substituent, R_L ; rot) zuerst an C8 eingefügt werden. Dementsprechend müsste nach der Regeneration der Doppelbindung der jeweils andere Substituent addiert werden. Es war davon auszugehen, dass die erforderliche anti-Diastereoselektivität der Prenyl- und Homoprenyl-Substituenten an C7 und C8 bei der späteren Addition des Homoprenyl-Restes höher ausfallen würde (Abb. 145, rechter Reaktionspfad). Durch die ausgeprägtere sterische Abschirmung der größeren Reste, sollte der Homoprenylrest selektiv von der Rückseite¹⁵ an C8 addieren. Da der sterische Anspruch einer Methylgruppe im Vergleich zum Homoprenyl-Rest deutlich geringer ist, sollte die Addition ebenfalls eine deutlich geringere Diastereoselektivität aufweisen (Abb. 145, linker Reaktionspfad). Somit wäre der Anteil an konfigurativer falschem Produkt unter Umständen höher.

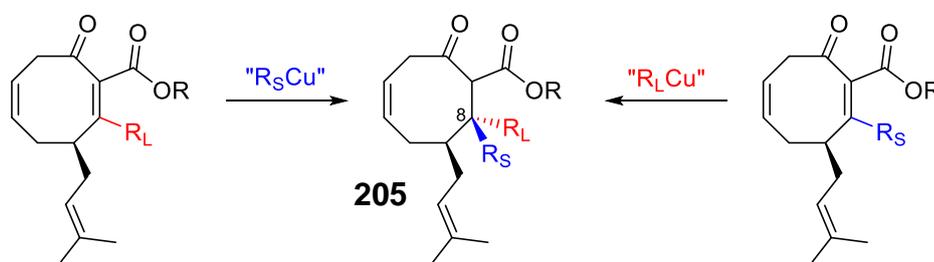


Abb. 145. Mögliche Reihenfolge der geplanten Michael-Additionen.

Diese Überlegungen wären jedoch nur zu stützen, wenn der Michael-Akzeptor eine konformativ stabile Gestalt annimmt, in der der Prenyl-Rest die Vorderseite für die weitere Michael-Addition abschirmt.

Folglich wurde in der ersten Michael-Addition zuerst die Methylgruppe an C8 eingeführt. Zusätzlich wurde das intermediär gebildete Enolat mit entsprechenden Elektrophilen abgefangen. Solche Domino-Michael-Additionen sind in der Literatur in einer Vielzahl bekannt.^[305–310]

6.4.1 Domino Michael-Addition/ α -Selenierung

Eva Feidt hat in der von ihr angefertigten Dissertation (Kap. 1.6.3) Schwierigkeiten bei der zweiten Michael Addition mit anschließendem Abfangen des Enolats an dem einfach aktivierten Michael-Akzeptor **202** beschrieben. Als mögliche Abhilfe für dieses Problem brachte sie die zur damaligen Zeit von Herzon et al. aktuell publizierte Cu-katalysierte Michael-Addition von Zinkverbindungen ins Spiel.^[189,311] Dabei wurden die erhaltenen Zink-Enolate mit Methyllithium in die Zinkate überführt,

¹⁵ In Bezug auf den bereits vorhandenen Prenyl-Substituent an C7.

wodurch die Reaktivität sowie die Selektivität der C-Alkoxy-carbonylierung erheblich gesteigert wurden.

Um diese Überlegungen auf ihre Anwendbarkeit zu überprüfen, musste der einfach aktivierte Michael-Akzeptor **202** hergestellt werden. Die Methylgruppe konnte quantitativ in der einfachen Michael-Addition im Diastereomerenverhältnis von 1,3:1 eingefügt werden (Abb.146). Dabei war egal, ob sich bevorzugt das cis-oder anti-Produkt ausgebildet hat, da das neu gebildete Stereozentrum bei der Regeneration der Doppelbindung wieder aufgelöst wurde.

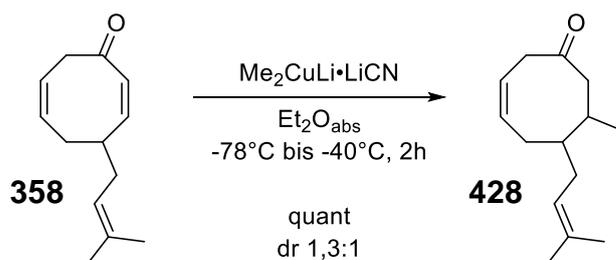
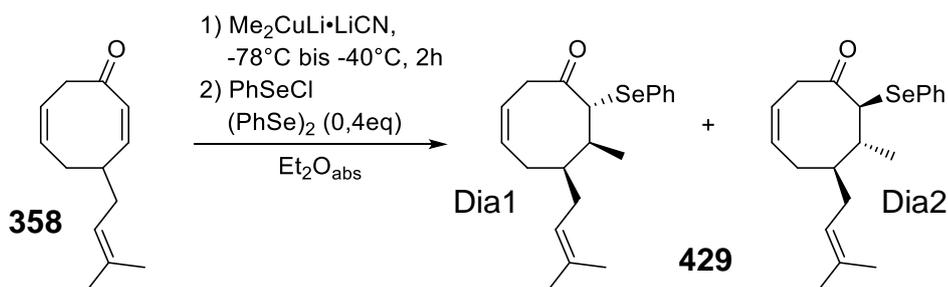


Abb. 146. Einfache Michael-Addition an **358**.

Die schlechte Diastereoselektivität war hingegen ein Indiz, dass der Prenyl-Substituent an C7 den Angriff einer Methylgruppe in der Michael-Addition nur wenig beeinflusst. Somit war die Vorgehensweise, die Methylgruppe zuerst einzubauen und erst später den Homoprenyl-Rest zu addieren, folgerichtig. Die Regeneration der Doppelbindung in einer Sequenz von α -Selenierung/Oxidation bedingte die Deprotonierung des Ketons in α -Position. An **428** könnte dies womöglich nicht regioselektiv auf der richtigen Seite des Ketons erfolgen, da aufgrund des ähnlichen Substitutionsgrades auf beiden Seiten des Ketons keine kinetisch kontrollierte Deprotonierung hätte stattfinden können. Thermodynamisch wäre sogar eher auf der falschen Seite deprotoniert worden, da sich so ein konjugiertes System ausgebildet hätte. Deprotonierungsversuche an ähnlichen Verbindungen spiegelten dies wider.^[128]

Bei der Michael-Addition hingegen hat sich intermediär und regioselektiv das richtige Enolat gebildet. Durch Abfangreaktion mit Phenylselenenylchlorid, als Elektrophil, ist das Enolat in α -Position in einer Domino-Reaktion seleniert worden.

Mit einem Überschuss an Phenylselenenylchlorid von 1,7 eq sind die Diastereomere Dia1 und Dia2 von **429** in einem Verhältnis von 1,8:1 isoliert worden. Dazu wurde das Michael-Addukt **428** in 23% in einem zum vorherigen Versuch identischen Diastereomerenverhältnis von 1,3:1 isoliert.

Tab. 18. Domino Michael-Addition/ α -Selenierung an **358**.

Nr.	eq (PhSeCl)	Temp [$^\circ\text{C}$], Zeit für die Selenierung	Ausbeute [%]			dr
			Dia1 (429)	Dia2 (429)	358 _{rück}	
1	1,7	-40, 2 h	44	24	23	1,8:1
2	2,2	-40, 1,5 h auf -20, 1 h	54	32	-	1,7:1

Die Konfigurationen der Diastereomeren von **429** sind durch NOE-Experimente aufgeklärt worden. Der Phenylselenyl-Substituent in α -Position zum Keton entstand ausschließlich anti zur eingeführten Methylgruppe. Das Diastereomerenverhältnis von 1,8:1 bezog sich folglich auf die Stellung des Prenyl- und Methyl-Substituenten zueinander. In der Michael-Addition hat sich also bevorzugt das cis-Addukt gebildet. Die bevorzugte cis-Selektivität, wenn sie auch nur gering zu beobachten war, implizierte eine Konformation des Prenyl-Restes, die nur leicht die Rückseite, jedoch nicht die Vorderseite des Moleküls wie gedacht abschirmte. Dies war der konformativ flexiblen Grundstruktur der Cyclooctan-Derivate geschuldet.

Da sich das Diastereomerenverhältnis des isolierten Michael-Addukts (dr 1,3:1) hinsichtlich der Selenierung jedoch verbessert, musste die Selenierung des cis-Adduktes verglichen mit dem anti-Addukt begünstigt sein. Der Prenylrest in γ -Position schirmt die Vorderseite beim elektrophilen Angriff des Selenylchlorids etwas ab. Ist die Reaktion mit 2,2 eq an Elektrophil durchgeführt und nach 1,5 h auf -20°C erwärmt worden, so konnte die Gesamtausbeute an Produkt von 68 auf 86% erhöht und einhergehend das Diastereomerenverhältnis auf 1,7:1 verschlechtert werden. Die relative Konfiguration der Methylgruppe sowie des Phenylselenyl-Restes zum Prenyl-Substituent spielten aus den zuvor bereits erwähnten Gründen keine Rolle. Einzig die relative Konfiguration der zwei neu eingeführten Substituenten zueinander war wichtig, da die Selenoxid-Eliminierung einer cis-Eliminierung entspricht. Somit mussten das H-Atom in β -Position und der Selenyl-Rest in α -Position cis-ständig sein, damit die Eliminierung später funktionieren konnte (siehe Kap. 6.5). Diese Bedingung war allerdings von Anfang an gegeben. Es konnte also ein minimal schlechterer dr bei einer Ausbeutesteigerung von 14% in Kauf genommen werden.

6.4.2 Domino Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung

Domino-Reaktion an 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (358)

In der in Kap. 5.2 vorgestellten Synthesestrategie wurde eine weitere Möglichkeit dargestellt, die zweite Michael-Addition zu ermöglichen. Analog zu Kap. 6.4.1 wurde die Methylgruppe mit Hilfe des Methylcyanocuprats bei tiefen Temperaturen eingeführt und intermediär das Enolat mit einem Cyanoformiat zum Ketoester abgefangen. Dies hatte zur Folge, dass nach der Wiederherstellung der Doppelbindung der Michael-Akzeptor verglichen mit **202** zusätzlich durch eine weitere elektronenziehende Gruppe aktiviert ist. Dadurch sollte die zweite Michael-Addition in besseren Ausbeuten realisierbar sein. Zusätzlich konnte hiermit die Alkoxy-carbonylierung des sterisch anspruchsvolleren, in β -Position ein quartäres Zentrum aufweisenden Silylenolethers **203** umgangen werden. Bei Feidt führte dieser Schritt zu enormen Ausbeuteverlusten.

Das für das Abfangen des Enolats benötigte Trimethylsilylethylcyanoformiat (**204**) ist literaturbekannt in zwei Stufen synthetisiert worden. Um die Verwendung des extrem toxischen und flüchtigen Phosgens zu vermeiden, wurde in der Methode von Sekine et al. Triphosgen (**430**) mit 2-Trimethylsilylethanol in Gegenwart von Pyridin zum Chloroformiat **431** umgesetzt.^[312] Weiter wurde **431** mit Trimethylcyanid und katalytischen Mengen DABCO durch Erhitzen für 3h bei 60°C in Acetonitril in das Cyanoformiat **204** überführt.^[313]

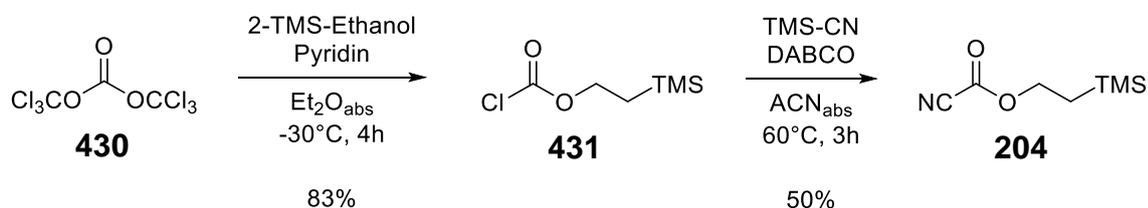
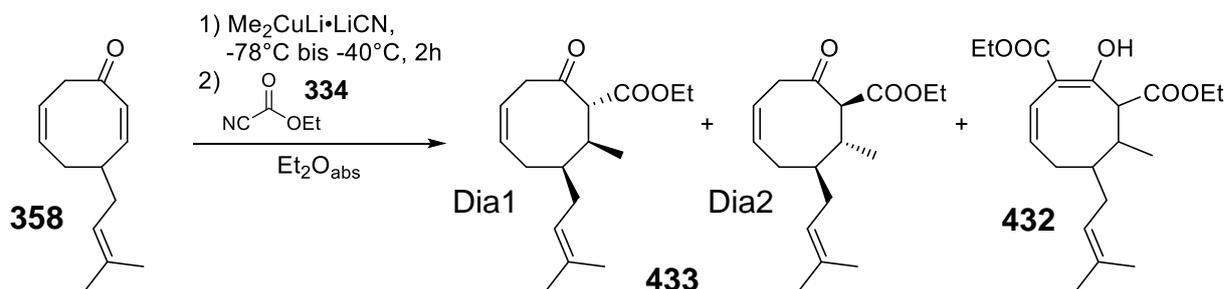


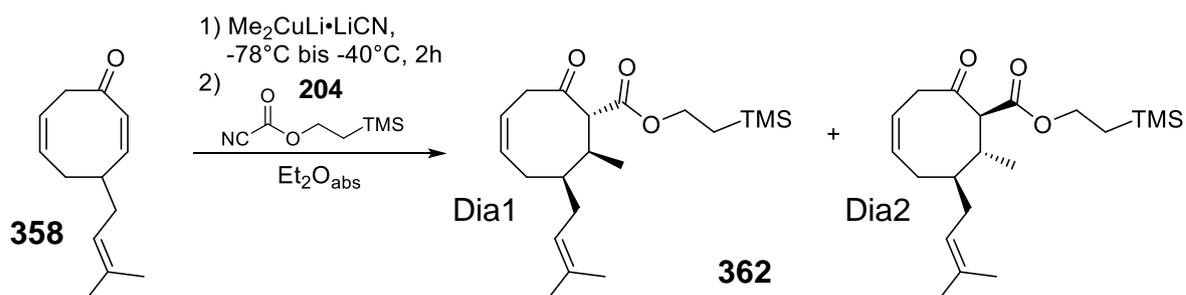
Abb. 147. Darstellung von TMS-Ethylcyanoformiat (**204**).

Zu Testzwecken wurde zuerst kommerziell erhältlichliches Ethylcyanoformiat (**334**) in der Abfangreaktion verwendet (Tab. 19). Mit der bei der Selenierung ermittelten optimalen Äquivalentenmenge sind die konfigurativen Diastereomere des Ketoesters **433** entstanden. Neben der Gesamtausbeute an **433** von 74% wurden auch 21% einer UV-aktiven Substanz isoliert. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen stellte sich die noch unbekannte Substanz als Diester **432** heraus. Wurde die Elektrophilmenge auf 1,2 eq reduziert, so stieg die Gesamtausbeute von **433** auf 90% an und kein Diester war entstanden. Die eingeführte Ester-Gruppierung stand, wie zuvor schon die Phenylselenenyl-Gruppe, ausschließlich anti zur Methylgruppe. Das Diastereomerenverhältnis von 1,5:1 hat folglich erneut das Verhältnis des Methyl- zum Prenyl-Substituenten beschrieben.

Tab. 19. Domino Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung mit Ethylcyanoformiat (**334**) als Testreaktion.

Nr.	eq (334)	Temp. [°C], Zeit Alkoxy-carbonylierung	Ausbeute [%]			dr (433)
			Dia1 (433)	Dia2 (433)	432	
1	2,2	-78, 30 min auf -40, 45 min	50	24	21	2:1
2	1,2	-78 bis -10, über 2 h	54	36	-	1,5:1

Ist die Michael-Addition unter denselben Bedingungen durchgeführt und danach das Cyanoformiat bei -78°C als Lösung in Ether langsam zugetropft worden, so wurden wieder die konfiguratив identischen Diastereomere in annähernd gleichem Verhältnis erhalten (Tab. 20). Allerdings wurden dieses Mal neben 80% Gesamtausbeute an **362** weitere 18% des Michael-Adduktes **428** isoliert. Im Gegensatz zu den Versuchen mit **334**, wurde **204** als Lösung zugegeben und nicht pur zugetropft.

Tab. 20. Domino--Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung mit TMS-Ethylcyanoformiat (**431**).

Nr.	eq (204)	Temp. [°C], Zeit Alkoxy-carbonylierung	Cyanoformiat- Zugabe	Ausbeute [%]			dr (362)
				Dia1 (362)	Dia2 (362)	428	
1	1,2	-78 bis -65, über 1,5 h	als Lösung zugetropft	46	34	18	1,4:1
2	1,3	-78, 1 h auf -35, 0,5 h	pur schnell zugegeben	62	36	1	1,7:1

Für **204** war keine Dichte bekannt, sodass aus der benötigten Stoffmenge das Volumen hätte bestimmt werden können. Somit schien das Abwiegen und

anschließende Lösen der Verbindung als sinnvolle Variante. Wurde die Elektrophil-Lösung langsam zugetropft, so bildete sich langsam **362**, dessen α -H-Atom wesentlich acider als das korrespondierende Keton des Enolats, also **428**, war. Somit wurde der entstandene Ketoester durch das noch vorliegende Enolat deprotoniert und es konnte kein vollständiger Umsatz des Enolats erreicht werden. Ist **204** hingegen pur bei -78°C schnell zur Reaktionsmischung zugegeben worden, erhielt man ein Diastereomengemisch von 1,7:1 in einer Gesamtausbeute von 98%. Das Zwischenprodukt **428** konnte mit 1% vernachlässigt werden. Die relative Konfiguration der Stereozentren ist wie zuvor in NOE-Experimenten NMR-spektroskopisch aufgeklärt worden. Da im nächsten Schritt **362** in den α,β -ungesättigten Ketoester **212** überführt werden sollte, spielte die Konfiguration der eingeführten Substituenten keine Rolle. Sie gaben jedoch informative Erkenntnisse über Michael-Additionen an Cyclooctenon-Derivate.

Domino-Reaktion an 4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**)

Die entwickelte Domino-Reaktion konnte exakt auf das isoprenylierte Enon **425** übertragen werden (Abb. 148). Dabei wurde jedoch eine Mischung von drei Diastereomeren erhalten, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten.

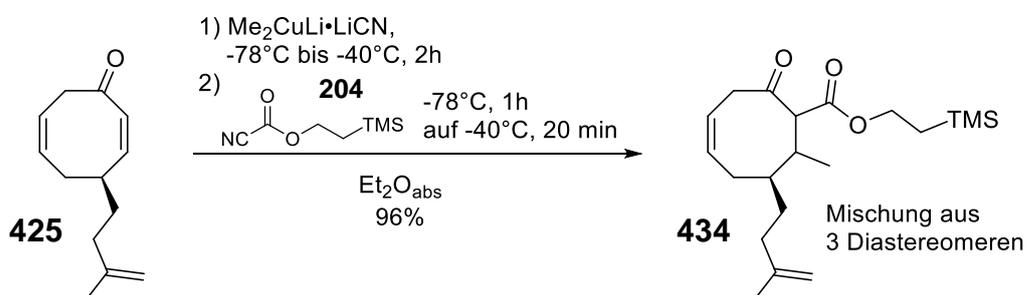


Abb. 148. Domino-Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung am isoprenylierten Enon **425**.

Als nächstes wurde die alternative Einführung des Homoprenylrestes als erstem Substituenten an C8 eingehend untersucht. Hierfür benötigtes Homoprenylbromid (**437**) wurde über zwei Stufen aus Cyclopropylmethylketon (**435**) erhalten.^[314] Zuerst erfolgte die Addition des Methyl-Grignard was im tertiären Alkohol **436** resultierte.

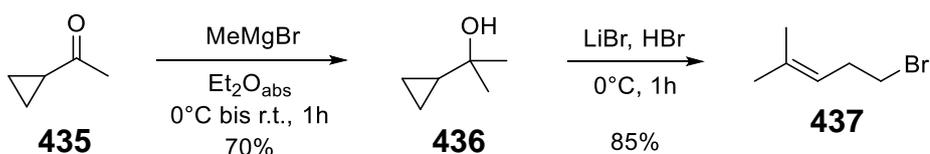


Abb. 149. Herstellung von Homoprenylbromid (**437**).

Dieser ist säurekatalysiert eliminiert worden. Das entstandene tertiäre Carbeniumion lagerte unter Ringöffnung des Cyclopropan-Rings um und wurde mit Bromid unter Bildung von **437** abgefangen. Zwar war **437** kommerziell erhältlich, jedoch für die benötigte Menge extrem teuer. Über zwei Stufen wurden kostengünstig 350 mmol des Bromids hergestellt.

Wie auch Isoprenylmagnesiumbromid konnte auch das strukturell verwandte Homoprenylmagnesiumbromid in guten Ausbeuten, in der Methode von Maulide et al., hergestellt werden.^[295]

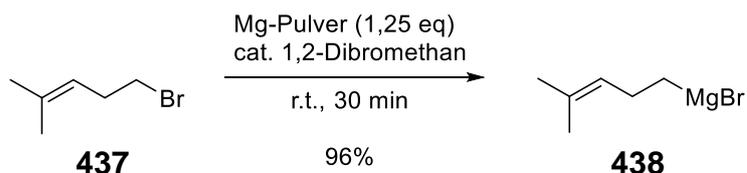
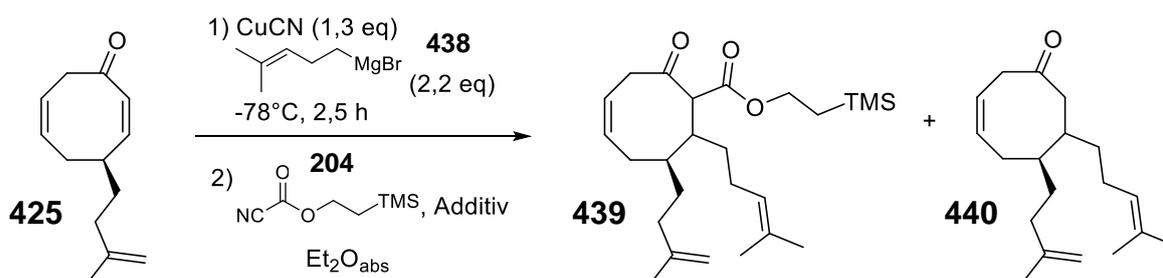


Abb. 150. Direktsynthese von Homoprenylmagnesiumbromid (**438**).

Die Grignard-Verbindung wurde mit CuCN in das Cuprat überführt, zu welchem bei -78°C **425** getropft wurde. Nach zwei Stunden war das Edukt vollständig umgesetzt. Das Homoprenylcuprat addierte bei -78°C bereits vollständig an das Enon, wohingegen das Methylcuprat einer Erwärmung auf -40°C bedarf. Die schnelle Zugabe von 1,3 eq TMS-Ethylcyanoformiat (**204**) bei -78°C lieferte weniger Produkt als zuvor. Auch durch die Zugabe von 1,6 eq bei -40°C konnte keine erhebliche Ausbeutesteigerung beobachtet werden. Stattdessen wurde stets das Michael-Addukt **440** isoliert.

Tab. 21. Michael-Addition eines Homoprenylcuprats an isoprenyliertes Enon **425** und Abfangen des Enolats mit TMS-Ethylcyanoformiat (**204**).



Nr.	eq (204)	Additiv	Temp [$^{\circ}\text{C}$], Zeit Alkoxy-carbonylierung	Ausbeute		dr (439)
				439	440	
1	1,3	-	-78 , 30 min auf -40 , 20 min	44	31	5:1
2	1,6	-	-40 , 45 min	49	11	8:1
3	2,0	HMPA (5 eq)	-78°C , 45 min auf -40 über 1,5 h	82	10	10:1
4	2,5	HMPA (5 eq)	-78 , 30 min auf -50 über 1 h	88	9	10:1

Das intermediär gebildete Enolat war vermutlich zu sterisch gehindert, um in α -Position vom Cyanoformiat elektrophil angegriffen zu werden. Um die Nukleophilie des Enolats zu erhöhen, wurde in einem weiteren Versuch vor der Cyanoformiat-Zugabe 5 eq HMPA zugegeben. Zugleich wurde die Menge an Elektrophil auf 2 eq erhöht. Durch dieses Verfahren war es gelungen 82% **439** und nur 10% **440** zu synthetisieren. Mit 2,5 eq **204** konnte die Reaktion auf 88% Produkt hin optimiert werden. NMR-spektroskopisch wurde ein Diastereomerenverhältnis des Ketoesters **439** für den zuletzt beschriebenen Fall von 10:1 ermittelt. Durchweg waren jedoch die dr besser, als mit der Einführung der Methylgruppe. Aufgrund der deutlich komplexeren NMR-Spektren war es unmöglich über NOE-Experimente Aussagen über die relative Konfiguration der Substituenten zueinander zu treffen. Es wurde davon ausgegangen, dass die Substituenten die gleiche relative Konfiguration wie mit Methyl-Gruppe an C8 aufweisen, wegen des größeren sterischen Anspruchs der Homoprenyl-Gruppe jedoch noch selektiver entstehen. Da jedoch, wie in allen anderen Fällen, die relative Konfiguration irrelevant war, da im Falle des doppelt aktivierten Michael-Akzeptors die Stereozentren an C1 und C8 entfallen, wurde **439** als Diastereomerenmischung weiterverarbeitet.

Als Nebenprodukt beim Ansatz Nr. 4 wurde eine weitere Substanz isoliert, deren Struktur der des Esters **441** zugewiesen wurde. **441** kam durch Addition des Cuprats an das Cyanoformiat zustande. Dies erklärt zum Teil auch den Überschuss an Formiat, der benötigt wurde, um gute Ausbeuten an Ketoester zu erzielen.

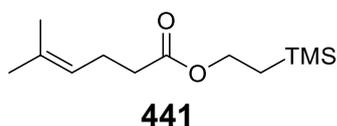


Abb. 151. Nebenprodukt bei der Domino-Michael-Reaktion/
 α -Alkoxy-carbonylierung.

6.5 Regeneration der Doppelbindung

Feidt untersuchte die Regeneration des Michael-Akzeptors ähnlich substituierter Cyclooctanone bereits in ihrer Dissertation. Sie hatte festgestellt, dass die Wiederherstellung der Doppelbindung über Saegusa-Ito-Reaktion nicht möglich war. Es traten hauptsächlich Pd-katalysierte transannulare Insertion in die im Achtring gegenüberliegende Doppelbindung mit anschließender β -Hydrideliminierung sowie Doppelbindungsisomerisierungen auf. Das gewünschte Enon konnte zu keiner Zeit gebildet werden.

Zusätzlich beschäftigte sie sich mit der α -Selenierung der Ketone, ähnlich zu Kap. 6.4.1, und der nachfolgenden Oxidation, verknüpft mit der Selenoxid-Eliminierung. Für die Oxidation der Selenide wurden H_2O_2 und mCPBA in Kombination mit verschiedenen Basen verwendet. Dabei lagen die Ausbeuten der bereits optimierten Reaktionen im Durchschnitt bei etwa 30%. Maximal wurden 35% des Enons isoliert.

6.5.1 Oxidation des Selenids (429)

Engman hat 1988 eine Methode publiziert, um an Carbonylverbindungen in α -Position eine PhSeCl_2 -Gruppe einzuführen und diese im Anschluss basisch zu hydrolysieren.^[315] Das entstandene Selenoxid eliminiert dabei in situ unter Bildung eines Enons. Engmann generiert dazu das α -Selenid mit Phenylselenenylchlorid und oxidierte dies mit Sulfurylchlorid in n-Hexan. In einem Zweiphasengemisch aus DCM und wässriger NaHCO_3 wurde das Phenylselenenylchlorid hydrolytisch eliminiert.

Hierfür wurde die Diastereomerenmischung von **429** (dr 1,7:1, Vgl. Kap. 6.4.1) bei 0°C in n-Hexan mit SO_2Cl_2 versetzt. Nachdem basisch aufgearbeitet wurde, ist ein Substanzgemisch unidentifizierbarer Verbindungen erhalten worden. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen schien wenig vielversprechend.

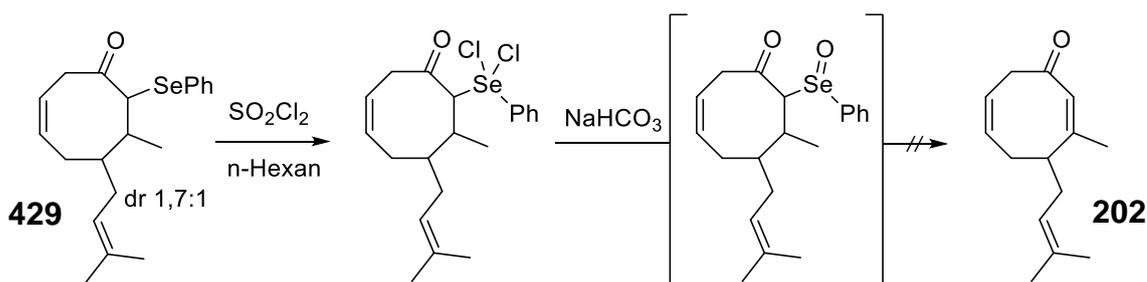
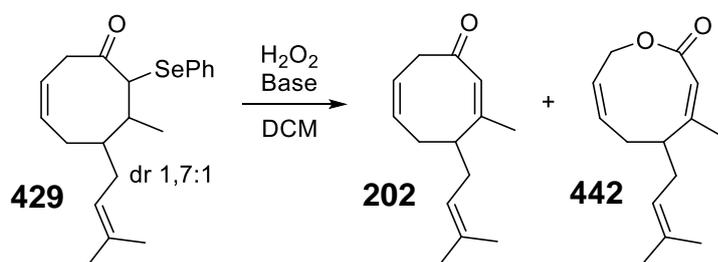


Abb. 152. Oxidation mit Sulfurylchlorid und basischer Aufarbeitung nach Engman.

Demzufolge wurde H_2O_2 als Oxidationsmittel untersucht und ebenfalls wie Feidt mit unterschiedlichen Basen und verschiedenen Äquivalentenmengen getestet (Tab. 22). Generell war zu sagen, dass die Oxidation mit H_2O_2 unterhalb von -10°C bis 0°C nicht ablief. Eine Durchführung bei 0°C oder Raumtemperatur machte ebenfalls keinen großen Unterschied aus. Der deutliche Überschuss an Oxidationsmittel (9 eq)

und 2,5 eq Pyridin hatten zur Folge, dass das entstandene Enon **202** in einer Baeyer-Villiger-Oxidation weiter oxidiert wurde. Wurde die Oxidationsmittel- und Basenmenge auf 1,5 eq verringert, so konnte die Ausbeute von 46% auf 67% erhöht werden, wobei das Lakton **442** in nur noch 6% isoliert wurde. Wenn H₂O₂ in mehreren kleinen Portionen über einen längeren Zeitraum zugegeben und somit die Konzentration an Oxidationsmittel permanent niedriger gehalten wurde, ist die Baeyer-Villiger-Reaktion komplett unterdrückt worden. Die Ausbeuten für diesen Fall waren mit 63% jedoch trotzdem geringer.

Tab. 22. Oxidationsversuche von **429** mit H₂O₂ und verschiedenen Basen.



Nr.	eq (H ₂ O ₂)	Base	eq (Base)	Temp [°C], Zeit	Ausbeute [%]	
					202	442
1	9,0	Pyridin	2,5	0, 1h auf r.t., 30 min	46	16
2	1,5	Pyridin	1,5	0, 30 min auf r.t., 30 min	67	6
3 ^a	2,6	Pyridin	1,5	r.t., 2,5 h	63	-
4	7,5	HNEt ₂	1,5	r.t., 6,5 h	46	-
5	1,6	-	-	0, 3,5 h	64	-
6 ^b	2,1	-	-	0, 30 min auf r.t., 2 h	54	-

^a H₂O₂ in vier Portionen verteilt über 3 Stunden zugegeben.

^b H₂O₂ in drei Portionen verteilt über 2 Stunden zugegeben.

Ist Diethylamin als Base verwendet worden, so musste die Menge an H₂O₂ erneut deutlich angehoben werden, um die Oxidation bei Raumtemperatur überhaupt in Gang zu setzen. Ohne Basenzusatz verlief die Reaktion in ähnlichen Ausbeuten. Die Zugabe von H₂O₂ in kleinen Portionen brachte keine Verbesserung der Reaktion. Im Gegenteil, es wurden sogar bessere Ausbeuten erzielt, wenn das Oxidationsmittel in vollem Umfang direkt zur Lösung gegeben wurde.

Trotz der kleinen Menge an Nebenprodukt lieferte das System mit H₂O₂ (1,5 eq) und Pyridin (1,5 eq) die größte Menge an erwünschtem Produkt **202**.

6.5.2 Selen-basierte Oxidation der prenylierten β -Ketoester 433 und 362

Bei den β -Ketoestern **433** und **362** war die für die doppelte Aktivierung des Michael-Akzeptors benötigte Ester-Funktion bereits im Molekül enthalten. Neben der erwähnten Aktivierung brachte dies den weiteren Vorteil, dass selektiv in α -Position des β -Ketoesters deprotoniert werden konnte. Erste Untersuchungen wurden am Ethylester gemacht, der im Laufe der Zeit durch den TMS-Ethylester ersetzt wurde.

Zuerst wurde versucht, **433** (dr 2:1) in Gegenwart von Pyridin mit PhSeCl in α -Position zu selenieren und anschließend mit H_2O_2 zu oxidieren. Einen solchen Ansatz verfolgten Liu und Mitarbeiter an einem cyclischen Sechsring-Ketoester, der auch in β - sowie in γ -Position je zweifach substituiert war.^[316] Somit entsprach dies einem ähnlichen Strukturelement wie wir es hier vorliegen hatten. Der Versuch am Achtring-Derivat blieb jedoch erfolglos. Bereits das Einführen des Selenids mit Pyridin hatte nicht funktioniert. Vermutlich war Pyridin nicht stark genug, um den Ketoester in ausreichendem Maße zu deprotonieren.

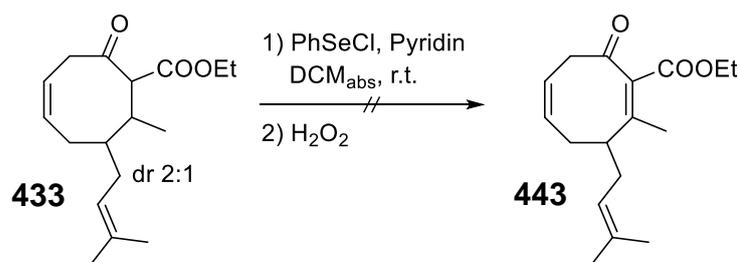
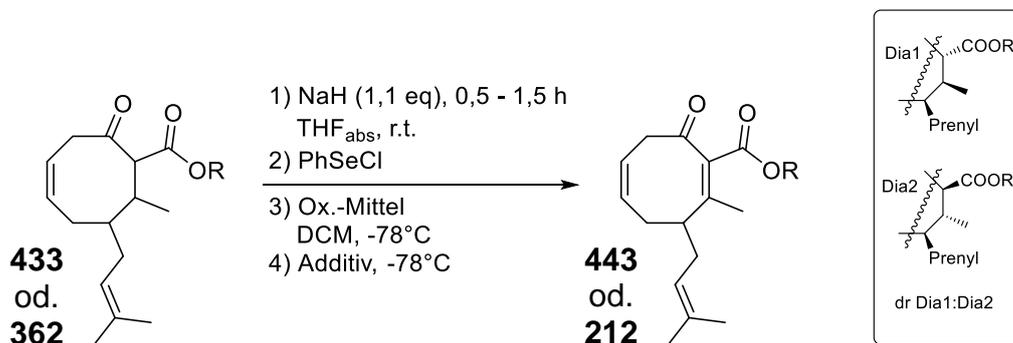


Abb. 153. α -Selenierung mit Pyridin als Base und geplante Oxidation mit H_2O_2 .

Als alternative Base hat sich Natriumhydrid durchgesetzt. Zuerst wurde das 60%ige NaH mit wasserfreiem THF paraffinfrei gewaschen und danach der Ketoester zugegeben. Nachdem die Deprotonierung beendet war,¹⁶ wurde die Selenierung mit PhSeCl temperaturabhängig untersucht (Tab. 23). Mit einer schnellen PhSeCl-Zugabe bei -78°C und Oxidation mit H_2O_2 bei 0°C konnten 35% des Michael Akzeptors isoliert werden. Dabei hat es keine Rolle gespielt, ob H_2O_2 in einer Portion oder in mehreren kleinen Portionen über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben wurde (Nr. 1-2). Aus den vorherigen Untersuchungen war bereits bekannt, dass für die Oxidation mit H_2O_2 eine Mindesttemperatur von 0°C notwendig war. Wurde der Ketoester bei 0°C seleniert und danach oxidiert, sind mit H_2O_2 nur noch weniger als 10% erhalten worden (Nr. 3). Das Produkt war extrem verunreinigt und konnte nicht in ausreichendem Maße gereinigt werden. Mit tert-Butylhydroperoxid (TBHP) erfolgte keine Oxidation. Auch nicht beim Erhitzen auf 50°C (Nr. 4). Die Reaktionen erfolgten sowohl als Diastereomeren-Mischung (dr 2:1), wie auch mit den einzelnen isolierten Diastereomeren, jedoch weiterhin in racemischer Form.

¹⁶ Bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Dies variierte zwischen 0,5-1,5 Stunden.

Tab. 23. Optimierung der Doppelbindungs-Regeneration unter den Gesichtspunkten der Temperatur und PhSeCl-Zugabe bei der Selenierung und der Wahl des Oxidationsmittels sowie weiterer Additive.



Nr.	COOR	eq (PhSeCl)	Temp. [°C] u. Zugabezeit Selenierung	Ox.-Mittel (eq)	Additiv (eq)	Ausbeute [%]
1	, dr 2:1	1,1	-78, 5 min	H ₂ O ₂ (1,5 eq) ^a	-	35
2	, Dia1	1,2	-78, 5 min	H ₂ O ₂ (3,6 eq) ^b	-	35
3	, Dia2	1,2	0, 5 min	H ₂ O ₂ (1,5 eq) ^a	-	<10
4	, Dia2	1,2	0, 5 min	TBHP (2,0 eq) ^c	-	-
5	, dr 1,7:1	1,2	-78, 15 min	mCPBA (1,2 eq)	SMe ₂ (50 eq) NEt ₃ (25 eq)	50
6	, dr 1,7:1	1,3	-100, 20 min	mCPBA (1,5 eq)	(25 eq) NEt ₃ (25 eq)	55
7	, dr 1,7:1	1,3	-100, 2 h	mCPBA (1,5 eq)	(10 eq) NEt ₃ (10 eq)	57
8 ^d	, dr 1,7:1	1,3	-100, 3 h	mCPBA (1,5 eq)	(5 eq) NEt ₃ (5 eq)	62

^a Oxidation bei 0°C.

^b Oxidation bei r.t., Zugabe des Oxidationsmittels in mehreren kleinen Portionen über 1 h.

^c Oxidation bei r.t. bis 50°C.

^d Großer Ansatz (6 g, 17 mmol).

Bei dem TMS-Ethylketoester **362** wurde die Zugabe des Selenierungs-Reagenzes auf 15 Minuten gestreckt. Die Oxidation erfolgte, in Anlehnung an Overman und Mitarbeitern,^[317] mit mCPBA bei -78°C. Als Zusatz sind Dimethylsulfid und Triethylamin zugegeben worden. Dimethylsulfid diente als Schutz vor einer Oxidation der im Molekül vorhandenen elektronenreichen Doppelbindungen mit überschüssiger mCPBA beim Erwärmen auf Raumtemperatur. Mit Triethylamin wurde die bei der Oxidation frei werdende meta-Chlorbenzoesäure abgefangen, um säurekatalysierte Nebenreaktionen zu vermeiden. Bereits diese Bedingungen

lieferten 50% des doppelt aktivierten Michael-Akzeptors **212** (Nr. 5). Ist PhSeCl bei noch tieferen Temperaturen (-100°C) und über einen längeren Zeitraum, bis hin zu drei Stunden, zugetropft worden, so wurde die Ausbeute an **212** auf 62% verbessert. Als Schutz vor Überoxidation ist anstelle von Dimethylsulfid β -Isoamylen verwendet worden. Dies entsprach strukturell sowie elektronisch besser der Prenyl-Gruppe im Molekül, wodurch eine möglich Prileschajew-Oxidation mit mCPBA aufgrund der höheren Konzentration eher am Isoamylen ablaufen sollte. Die Menge an Base und Isoamylen konnte auf 5 eq herabgesetzt werden, ohne dass sich die Ausbeute an **212** verschlechterte.

Mit Hilfe der tieferen Temperaturen und der langsamen Zugabe erfolgte die Selenierung in α -Position vermutlich selektiver anti zur β -Methyl-Gruppe. Im Umkehrschluss hat somit das Selenid syn-ständig zum β -H-Atom gestanden und nach Oxidation die Selenoxid-Eliminierung ermöglicht. Wenn dies nicht der Fall gewesen ist, müsste sich der Achtring um die C1-C8-Bindung verdrehen, um das H-Atom und das Selenid durch cis-Eliminierung abzuspalten. Dadurch hätte sich die trans-Doppelbindung ausbilden müssen, was an diesem Molekül stereochemisch gesehen nicht möglich war. Folglich wäre das Produkt, bei welchem das Selenid syn zur Methyl-Gruppe steht nicht mehr weiter umsetzbar gewesen und würde somit Ausbeute an Eliminierungsprodukt senken.

62% Ausbeute von **212** waren im Vergleich zu literaturbekannten Selenierungs/Oxidations-Reaktionen sehr gut. Im Besonderen für Achtring-Systeme werden so hohe Ausbeuten bei diesen Reaktionen selten erzielt.^[315,318] Im Vergleich zu den Arbeiten von Feidt, ist die Menge an erhaltenem Produkt verdoppelt worden.^[128]

Reich und Mitarbeiter berichteten von einer Synthese α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen aus deren gesättigten Analoga durch α -Selenierung mit Phenylselenenylchlorid (**445**) und in situ Selenoxid-Eliminierung.^[318] Hierfür wurde bei -10°C Ozon durch eine Lösung von Phenylselenenylchlorid (**444**) in DCM geleitet. Die zunächst rote Lösung färbte sich nach drei bis vier Minuten hellgelb, wodurch das Ende der Reaktion signalisiert wurde. Die Rotfärbung war charakteristisch für **444**, wohingegen **445** nur noch blass gelb war. **445** wurde als Lösung in DCM (0,5 M) verwendet.

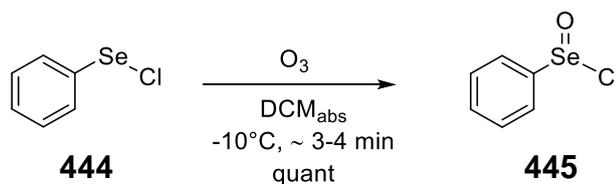


Abb. 154. Ozon-Oxidation von Phenylselenenylchlorid.

445 ist für die Umsetzung oxidationsempfindlicher Verbindungen geeignet. Laut Reich et al. sollte die Sequenz über Selenierung/Oxidation hingegen bessere Ausbeuten vorweisen.

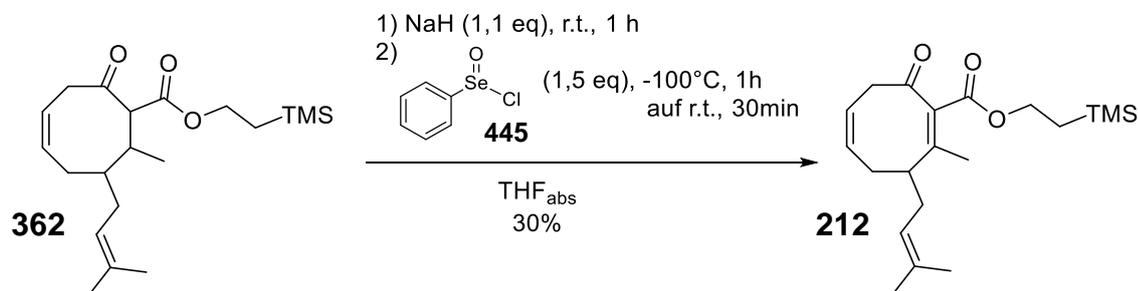


Abb. 155. Oxidation mit **445** bei -100°C.

Diese These konnte an **362** bestätigt werden. Es war gelungen, den Ketoester mit **445** zu oxidieren, jedoch waren die Ausbeuten, wie prognostiziert, schlechter als die zweistufige Sequenz. Es konnten bei -100°C lediglich 30% erzielt werden (Abb. 155).

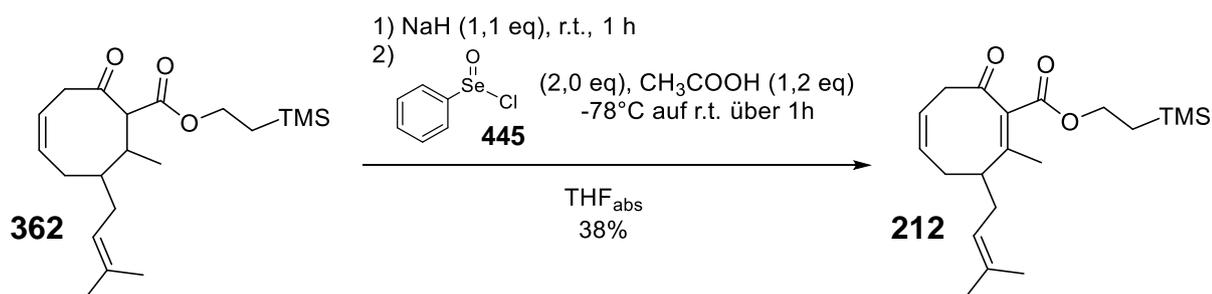


Abb. 156. Oxidation mit **445** bei -78°C mit Essigsäure als Zusatz.

Wurden zwei Äquivalente **445** bei -78°C verwendet, konnte etwas mehr Produkt isoliert werden (Abb. 156), allerdings war die Methode nicht annäherungsweise konkurrenzfähig mit der zweistufigen Sequenz (Vgl Tab. 23).

6.5.3 Schwefel-basierte Oxidation des prenylierten β -Ketoesters 362

Obwohl die Regeneration der Doppelbindung durch Optimierung der selen-basierten Reaktionen auf ein gutes, annehmbares Maß angehoben wurde, sollte die zur Selenoxid-Eliminierung verwandte Sulfoxid-Eliminierung getestet werden. Die Sulfoxid-Eliminierung bedarf im Gegensatz zur Selen-Variante etwas höherer Temperaturen. Phenylsulfoxide eliminieren bei etwa 50°C, wohingegen Methylsulfoxide dafür auf 110°C erwärmt werden müssen.^[319] Das Sulfid sollte analog zu den Selen-Verbindungen über α -Sulfenylierung mit Phenylsulfenylchlorid (**447**) hergestellt werden. Dazu wurde Diphenyldisulfid (**446**) in Benzol mit Sulfurylchlorid und katalytischen Mengen Triethylamin zu **447** reduziert (Abb. 157).^[320,321] **447** ist dabei als blut-rote Flüssigkeit unter Schutzgas in 87% destillativ gereinigt worden.

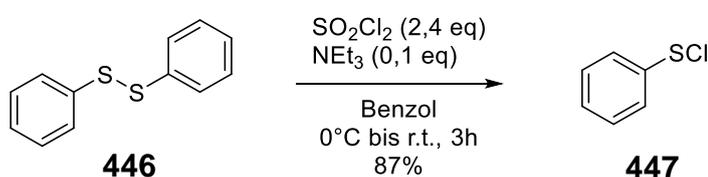


Abb. 157. Herstellung von Phenylsulfenylchlorid (**447**).

Deprotoniert wurde **362** unter den bekannten Bedingungen mit Natriumhydrid in THF. Es waren 3,2 eq Phenylsulfenylchlorid (**447**) nötig, damit die Reaktionskontrolle mit Dünnschichtchromatographie keinen Ketoester mehr zeigte. Die Oxidation zum Sulfoxid erfolgte mit mCPBA und NaHCO_3 in DCM bei -78°C.^[322] Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei **212** schon detektiert werden konnte. Beim Erhitzen des Rohprodukts in Toluol auf 85°C, wodurch ursprünglich die Sulfoxid-Eliminierung ablaufen sollte, konnte keine Produktzunahme aus dem extrem komplexen Gemisch erkannt werden. Nach 40 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen und säulenchromatographisch gereinigt. Die Sulfoxid-Eliminierung lief somit schon bei Raumtemperatur vollständig ab, lieferte jedoch nur 23% an α,β -ungesättigtem Ketoester **212**.

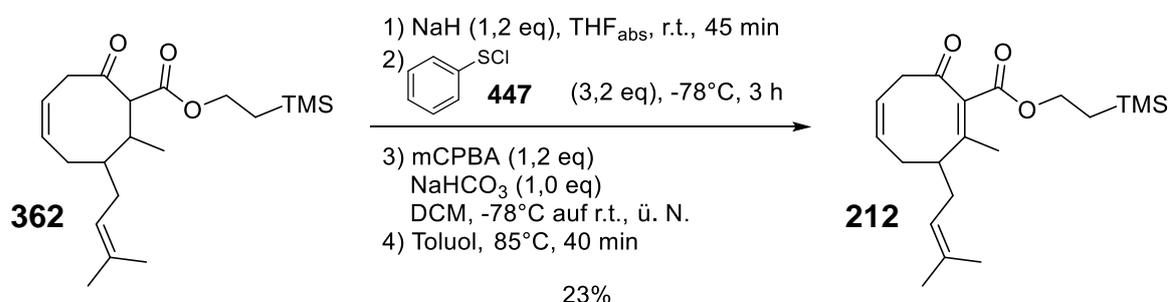


Abb. 158. Sulfenylierung/Oxidations-Sequenz zur Regeneration der Doppelbindung.

Eine bekannte Nebenreaktion bei der Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden ist die Überoxidation zu Sulfonen. Dies hätte die Ursache für die schlechte Ausbeute sein können.^[319]

Die Sulfenylierung/Oxidations-Methode schien wenig erfolgreich, um bessere Ergebnisse als die Selen-Variante zu ergeben. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Untersuchungen hierzu angestellt, da mit PhSeCl **212** bereits in guten Ausbeuten hergestellt werden konnte.

6.5.4 Selen-basierte Oxidation der isoprenylierten β -Ketoester **434** und **439**

Wie in den Kapiteln zuvor, sollten auch die isoprenylierten Verbindungen in der geplanten Synthesestrategie umgesetzt werden. Ihr Reaktionsverhalten sowie die Ausbeuten sollten sich von den prenylierten Verbindungen kaum unterscheiden. So konnten mit den isoprenylierten Verbindungen wie in Kap. 6.5.2 ähnliche Ausbeuten erzielt werden.

An den isoprenylierten Ketoestern **434** und **439** wurde darüber hinaus eine von Mikolajczyk und Drabowicz veröffentlichte Oxidations-Variante getestet.^[323] Ursprünglich oxidierten sie damit selektiv Sulfide zu Sulfoxiden ohne eine Überoxidation zu beobachten. Bohlmann und Friedrich übertrugen die Methode erfolgreich auf die Oxidation von Seleniden mit anschließender Selenoxid-Eliminierung zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.^[324] Als Oxidations-System wurde eine Mischung aus Selendioxid und H_2O_2 verwendet. Mikolajczyk ging davon aus, dass es sich um die Perseleninsäure handelte, die als eigentliches Oxidationsmittel fungiert hat.

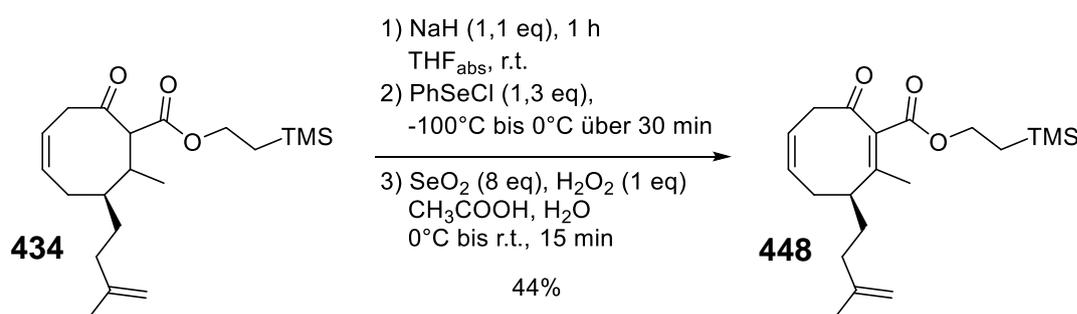


Abb. 159. Selenierung/Oxidation mit SeO_2 und H_2O_2 an **448**.

Die α -Selenierung der Diastereomeren-Mischung von **439** erfolgte unter den optimierten Bedingungen bei -100°C . Anschließend wurde die Reaktion auf 0°C erwärmt und mit der wässrig, essigsäuren $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ -Mischung versetzt. Nach 15 Minuten war das Selenid vollständig umgesetzt und das Produkt konnte gereinigt werden. Mit 44% Ausbeute an isoliertem ungesättigtem Ketoester **448** kam die

Oxidationsmethode nicht an die zuvor entwickelte Variante heran. Jedoch lieferte sie bessere Ergebnisse als mit H_2O_2 pur oder in Kombination mit Aminbasen.

Ketoester **439** wurde als Diastereomeren-Mischung auf gleiche Weise oxidiert, wobei am Homoprenyl-Analogon 12% mehr Produkt erhalten wurde (Abb. 160). Dies war vermutlich auf die selektivere α -Selenierung zurückzuführen. Durch den sterisch anspruchsvolleren Homoprenyl-Rest in β -Position war die anti-Selektivität bei der Selenierung ausgeprägter als mit der Methylgruppe. Dadurch konnte ein größerer Anteil an cis-Selenoxid-Eliminierung erreicht werden.

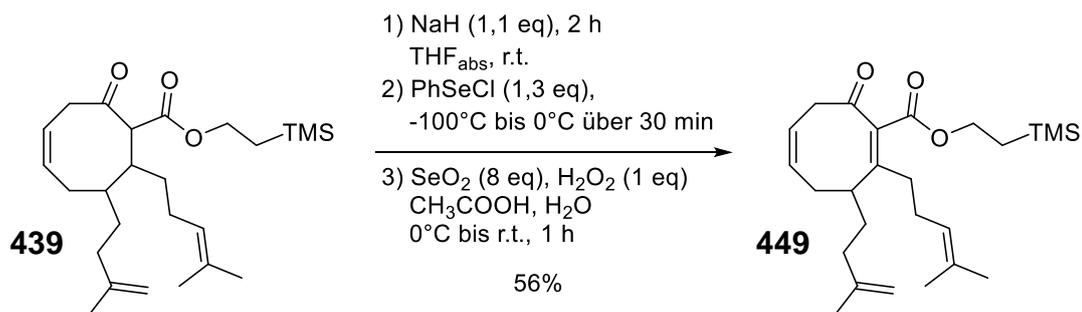


Abb. 160. Selenierung/Oxidation mit SeO₂ und H₂O₂ an **449**.

Dass **439** in α -Position schlechter zugänglich gewesen ist, hat auch die Deprotonierung mit NaH gezeigt. Die Deprotonierungsdauer hatte sich bei diesem Ketoester verglichen mit den zuvor durchgeführten Experimenten von einer auf zwei Stunden verdoppelt.

6.6 Michael Addition zur Einführung des 2. Substituenten an C8 - Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums von β -Ketoester 205

Bei der zweiten Michael-Addition handelte es sich um einen weiteren Schlüsselschritt der COT-Synthesestrategie. Die asymmetrische Synthese quartärer Kohlenstoffzentren zählt bis heute zu einer der wichtigsten und herausforderndsten Zielsetzung in der organischen Synthese.^[325,326] Ein wichtiger Bestandteil ist die 1,4-Addition an β,β -disubstituierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Hierzu sind in der Literatur bereits viele Beispiele an cyclischen sowie acyclischen Enonen bekannt.^[327–331] Unser Interesse lag an der 1,4-Addition sterisch gehinderter cyclischer Enone höher-gliedriger Ringsysteme. Sechs- und sieben-gliedrige Ringsysteme sind dazu in der Literatur vielfältig beschrieben. Achtring-Systeme stellen bis dato jedoch eine Gruppe cyclischer Verbindungen dar, die im Gegensatz zu den kleineren Ringsystemen in der Literatur eher spärlich beschrieben sind. In ihrem Reaktionsverhalten und den damit verbundenen Ausbeuten unterscheiden sich die Achtring-Verbindungen deutlich zu den 5-7 gliedrigen Ringsystemen. Hoveyda et al. berichteten 2006 von einer Cu-katalysierten enantioselektiven 1,4-Addition von Diorganozink-Verbindungen an β -substituierte cyclische Enone unter Verwendung von NHC-Liganden. Dabei haben sie durchweg gute Ausbeuten von 67-92 % bei der Addition an sechs- und sieben-gliedrige cyclische Enone erhalten. Die 1,4-Addition an β -methyltem Cyclooctanon hingegen verlief in lediglich 34%. Darüber hinaus lag die am Cyclooctanon-Derivat erzielte Enantioselektivität verglichen mit den anderen Produkten (74-93% ee) nur bei 54%.^[332] Ähnliche Beobachtungen erlangten Herzon et al. Bei der Cu-katalysierten Michael-Addition von Dimethylzink an unsubstituiertem Cyclooctanon wurde im Vergleich zu Cyclohexanon und Cycloheptanon zwischen 20-30% weniger Ausbeute erhalten.^[189,311] Herzon fing das intermediär gebildete Zinkenolat nach Aktivierung durch ein weiteres Äquivalent Methyllithium mit Säurechloriden zu den entsprechenden 1,3-Diketonen ab. Interessant war hier, dass sie bei einigen cyclischen 1,3-Diketonen deutliche Ausbeuteverluste bei der säulenchromatographischen Reinigung zu vermelden hatten. Sie beschrieben, ähnlich wie Bartlett und Beaudry,^[333] dass 1,3-Dicarbonylverbindungen bei der Reinigung über Kieselgel zum Teil kaputt gehen. Dadurch waren die isolierten Ausbeuten des Achtring-Michael-Addukts bei Herzon, mit nur 36%, um mehr als die Hälfte geringer, als die durchschnittlich erhaltene Ausbeute mit den sechs- und sieben-gliedrigen Ringverbindungen.

Da es sich bei den in Kap. 6.5 synthetisierten Michael-Akzeptoren um sterisch anspruchsvollere Verbindungen handelte, war abzuwarten, wie gut die 1,4-Addition dieser Verbindungen erfolgt. Durch die doppelte Aktivierung sollte die Reaktivität verglichen mit den von Hoveyda und Herzon eingesetzten Akzeptoren jedoch gesteigert sein.

6.6.1 1,4-Addition am einfach aktivierten cyclischen Enon **202** und Abfangen des intermediär gebildeten Enolates

Zu Beginn der Untersuchungen zur zweiten Michael Addition war geplant, die von Feidt^[128] vorgeschlagenen Domino Michael-Addition/ α -Alkoxy-carbonylierung über die Zinkat-Enolate, ähnlich zu Herzon et al.,^[189] am einfach aktivierten, β -methylierten cyclischen Enon **202** durchzuführen.

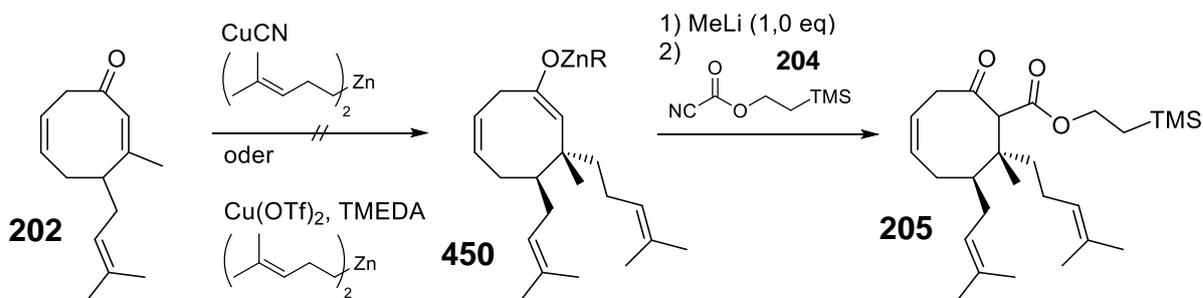


Abb. 161. Zinkat-Methode nach Herzon et al.

Bereits die Michael-Addition hat dabei Probleme bereitet. Weder mit CuCN noch mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ als Katalysator konnte Dihomoprenylzink an **202** addiert werden. Im Falle von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ wurde analog zu Herzon verfahren. Um einen mismatched-Fall auszuschließen, wurde der Reaktion an Stelle des chiralen Phosphoramidit-Liganden **301** das achirale Diamin TMEDA zugefügt. Die Zink-Verbindung ist durch Transmetallierung des Homoprenyl-Grignard mit Zinkchlorid erhalten worden.

Somit hat sich recht schnell herausgestellt, dass die Michael-Addition an den einfach aktivierten Akzeptor, analog zu den weiterführenden Untersuchungen von Feidt, keine vielversprechende Option darstellte. Aus diesem Grund wurden die Experimente an **202** niedergelegt und mit den doppelt aktivierten Michael-Akzeptoren **212**, **448** und **449** begonnen.

6.6.2 Diastereomeren-Analytik der β -Ketoester

Wurde der prenylierte, doppelt aktivierte Michael-Akzeptor **212** betrachtet, so konnten bei der zweiten 1,4-Addition acht diastereomere Verbindungen entstehen. In Abb. 162 sind vier dieser Diastereomeren aufgeführt, wobei die jeweils enantiomeren Verbindungen vernachlässigt wurden. Ist der Substituent an C7 (Prenyl oder Isoprenyl) enantioselectiv eingeführt worden,¹⁷ so reduzierte sich die Zahl der möglichen Verbindungen auf die hier abgebildeten. Um die Diastereomere besser unterscheiden zu können, wurden sie folgend mit Dia1-4 abgekürzt (Abb. 162). Ziel war es, den Prenyl- und Homoprenylrest an C7 bzw. C8 anti-diastereoselektiv einzubauen. Somit waren die Diastereomere Dia1 und Dia2 von Interesse. Die Relativkonfigurationen der einzelnen Diastereomere wurden an späteren

¹⁷ Der C7-Substituent sollte in (R)-Konfiguration eingeführt werden.

Zwischenstufen aufgeklärt. Die Strukturen von Dia1 und Dia4 sind mittels Kristallstrukturanalyse nach Spaltung der TMS-Ethylester in Form der Carbonsäuren bestimmt worden (siehe Kap. 6.10). Rückschlüsse über die Relativkonfiguration von Dia2 konnten über NOE-Experimente konformativ starrer Cyclisierungsprodukte erbracht werden (siehe Kap. 6.11). Somit konnte Dia3 über das Ausschlussverfahren seiner relativen Struktur zugeordnet werden. In allen Versuchen wurde racemisch gearbeitet. Wenn von den einzelnen Diastereomeren Dia1-4 gesprochen wird, so sind stets die Enantiomere der hier abgebildeten Verbindungen ebenfalls enthalten.

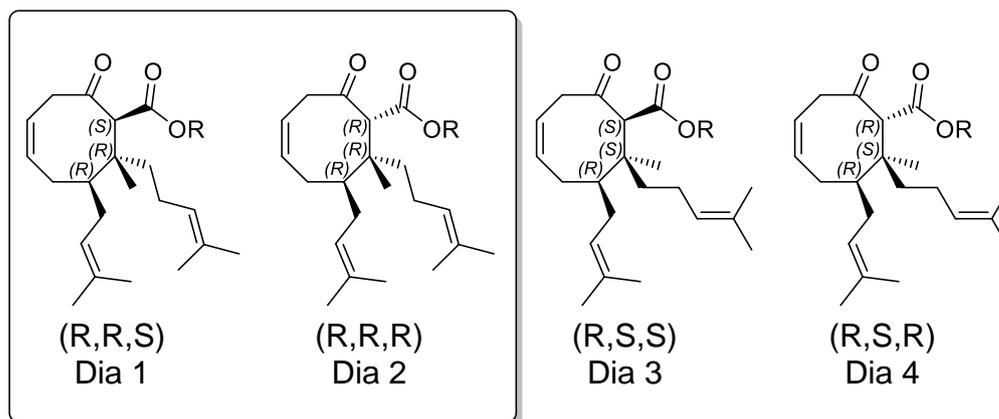
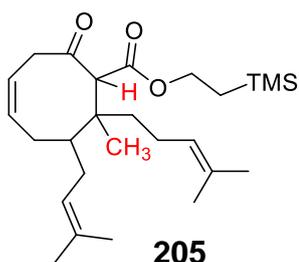


Abb. 162. Mögliche Diastereomere von β -Ketoester **205**.

Die R_f -Werte der vier Diastereomere haben sich nur unwesentlich voneinander unterschieden, weshalb bei der säulenchromatographischen Reinigung die Säulenbeladung niedrig gehalten werden sollte. Darüber hinaus haben sauber isolierte Diastereomere mehrfache Reinigung hintereinander erfordert, da stets Mischfraktionen der Verbindungen erhalten wurden. Mit einem Laufmittelgradienten von PE/DCM 1:1 \rightarrow 1:2 sind Dia1 und Dia4 getrennt voneinander erhalten worden. Dia2 und Dia3 konnten jedoch mit chromatographischen Methoden nicht separiert werden. Die NMR-spektroskopische Analyse von Dia2 wurde bei einer Synthese durchgeführt, bei der fast kein Dia3 entstanden ist. Von Dia3 sind bis dato keine vollständigen NMR-Daten ermittelt worden. Der Verbindung konnten nur die signifikanten ^1H -NMR-Signale des α -H-Atoms und der β - CH_3 -Gruppe aus Mischungen mit den anderen Diastereomeren zugeordnet werden (Tab. 24).

Die in den folgenden Kapiteln bestimmten Diastereomerenverhältnisse wurden zumeist aus den erhaltenen Roh-NMR-Spektren ermittelt. Sowohl die ^1H -Singulets der α -H-Atome sowie die der β - CH_3 -Gruppen der einzelnen Diastereomere waren in den meisten Fällen vollständig voneinander aufgelöst und mit keinen weiteren Signalen überlagert, sodass man aus der Diastereomerenmischung das Verhältnis untereinander bestimmen konnte.

Tab. 24. Signifikante ^1H -Signale der Diastereomeren von β -Ketoester **205**.

	α -H-Atom [ppm]	β -CH ₃ -Gruppe [ppm]
Dia1	4,14 ^a	1,15
Dia2	3,55	0,94 ^a
Dia3	3,85	1,12
Dia4	3,73	1,28

^a Signal überlagert und nicht zur Bestimmung der Verhältnisse verwendbar.

Ausnahmen hiervon waren die Singulets des α -H-Atoms ($\delta = 4,14$ ppm) von Dia1 und der β -CH₃-Gruppe ($\delta = 0,94$ ppm) von Dia2. Beide Signale haben sich mit denen der CH₂-Gruppen des TMS-Ethylesters überlagert (Abb. 163, a+d).

Deswegen musste zur Bestimmung des Verhältnisses von Dia1 zu den anderen Diastereomeren das Singulett der β -CH₃-Gruppe ($\delta = 1,15$ ppm) in Betracht gezogen werden (Abb. 163, c) und bei Dia2 das Singulett des α -H-Atoms ($\delta = 3,55$ ppm). Somit war es möglich ohne aufwendige Isolierung der Diastereomere das Verhältnis untereinander aus dem Roh-NMR zu erhalten.

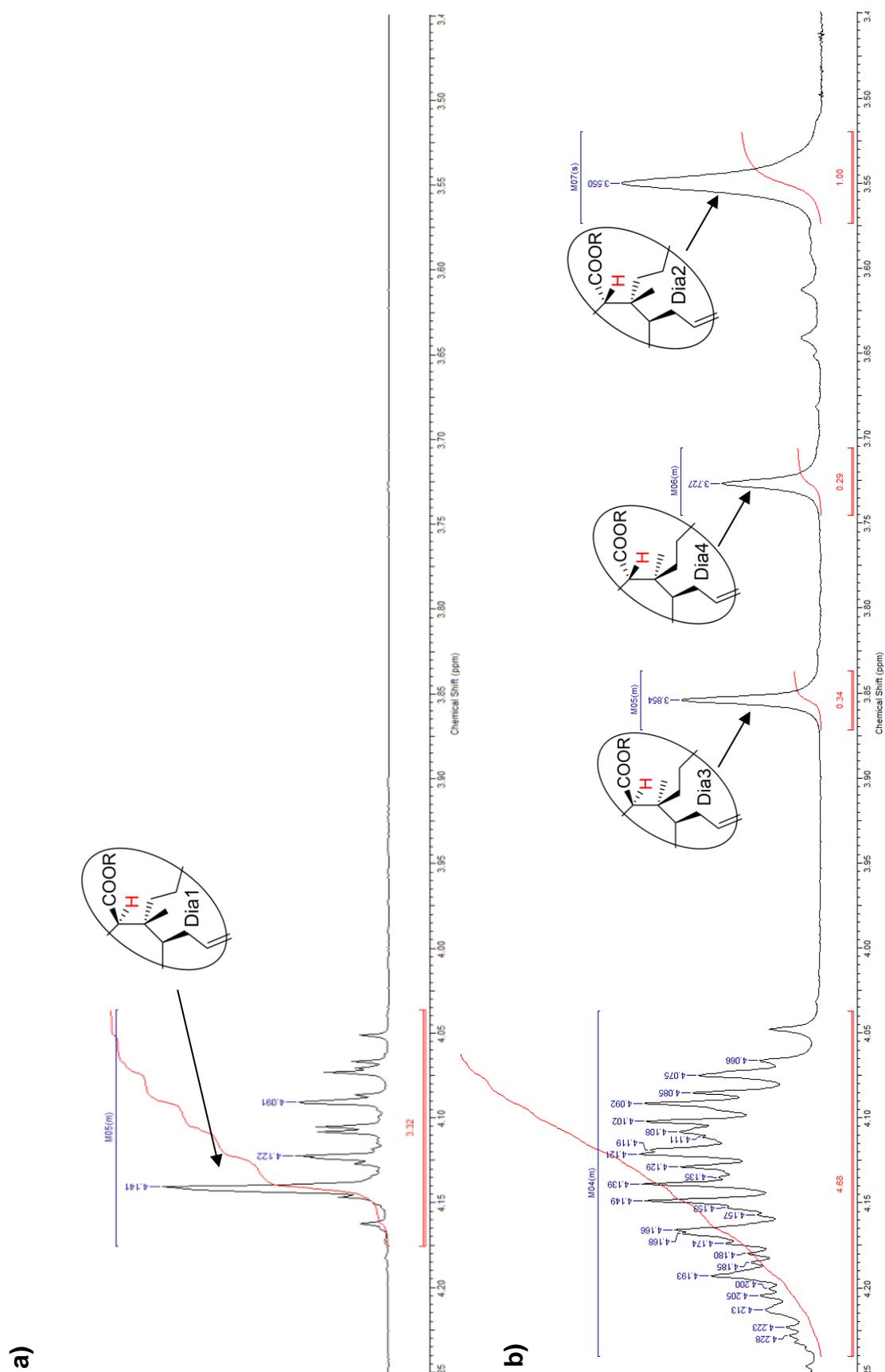


Abb. 163 - Teil 1. Ausschnitte von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Diastereomeren von β -Ketoester **205**, aufgenommen in CDCl_3 . a) & c) $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von isoliertem Dia1. b) & d) $^1\text{H-NMR}$ einer Mischung der Diastereomeren 2-4.

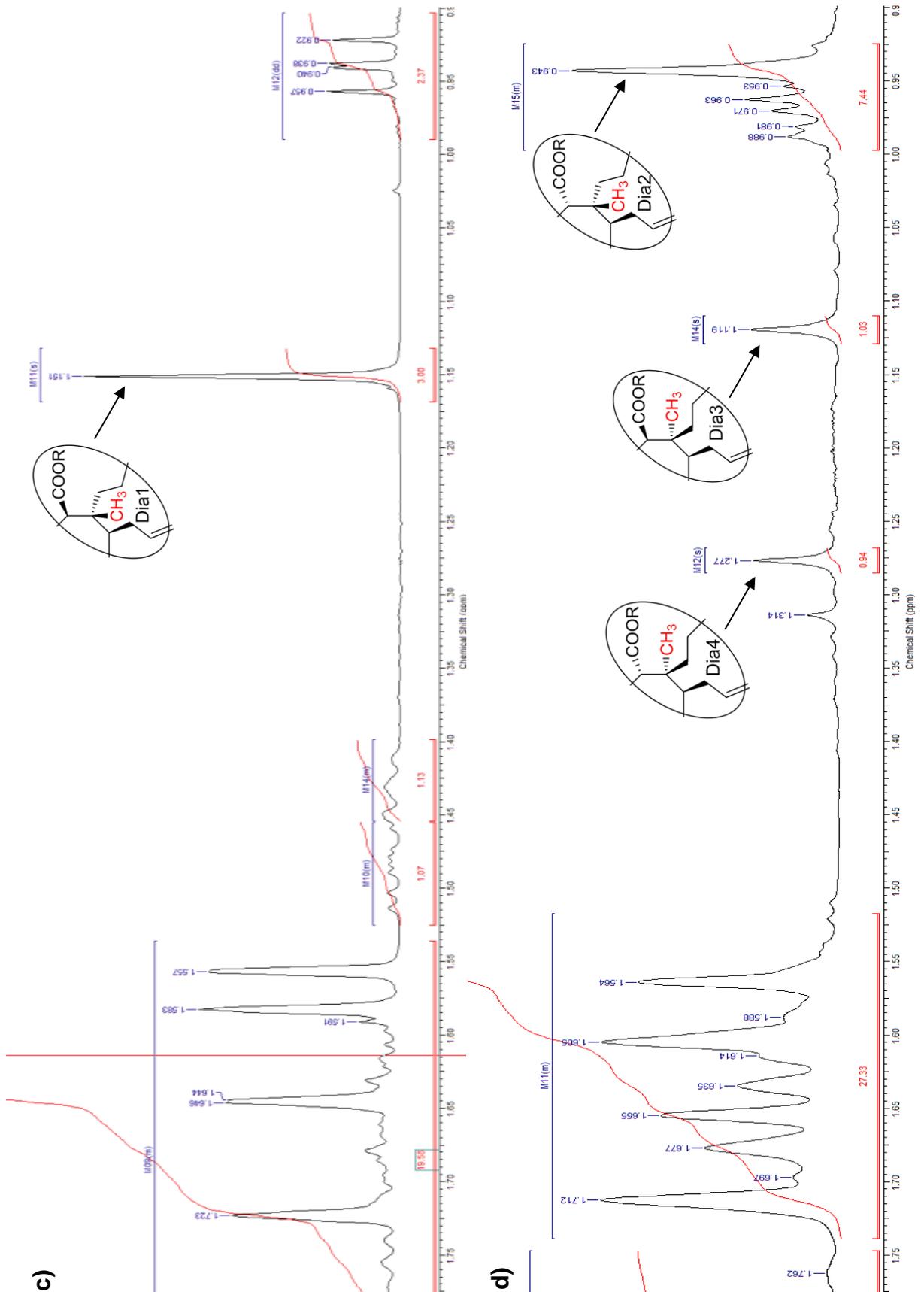


Abb. 163 - Teil 2. Ausschnitte von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Diastereomeren von β -Ketoester **205**, aufgenommen in CDCl_3 . a) & c) $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von isoliertem Dia1. b) & d) $^1\text{H-NMR}$ einer Mischung der Diastereomeren 2-4.

6.6.3 1,4-Addition an die β -methylierten, doppelt aktivierten Michael-Akzeptoren 212 und 448

Addition von Zinkorganyle an 212

Hoveyda und Mitarbeiter haben sich intensiv mit Cu-katalysierten asymmetrischen 1,4-Additionen auseinandergesetzt. Üblicherweise verwendeten sie ein Katalysatorsystem, bestehend aus $(\text{CuOTf})_2$ -Benzol und chiralen Imin-Phosphinen.^[334–339] 2005 veröffentlichten Hird und Hoveyda eine Methode zur ACA an β -substituierte, doppelt aktivierte cyclische Enone.^[293] Mit chiralen Tripeptiden, auf deren Grundlage das Peptid-Isocyanid **406** entwickelt wurde (siehe Kap. 6.2.4), und CuCN addierten sie Dialkylzink-Organyle an fünf- und sechsgliedrige cyclische Enone.

Um diese Arbeiten auf den Michael-Akzeptor **212** zu übertragen, wurde das chirale Peptid **454** benötigt. Das Tripeptid wurde über fünf Stufen nach der Vorschrift von Hoveyda synthetisiert.^[293]

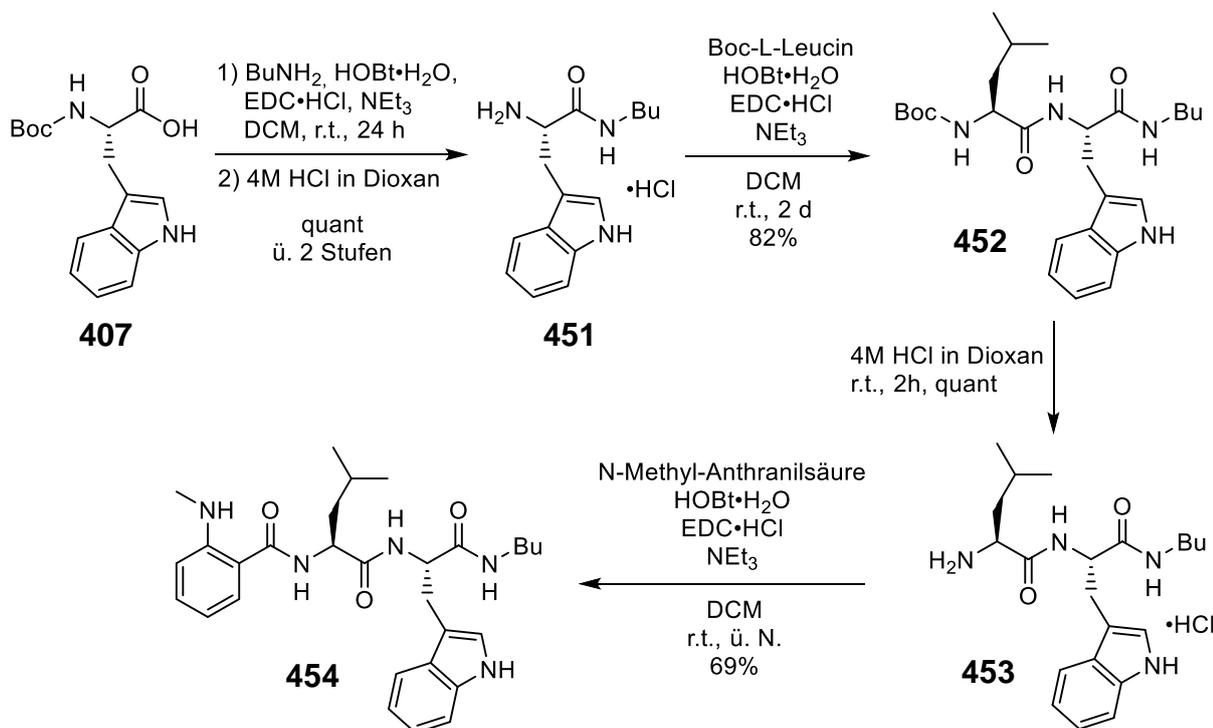


Abb. 164. Synthese des chiralen Peptid-Liganden **454** nach Hoveyda et al.^[293]

In mehreren aufeinanderfolgenden Kupplungsreaktionen mit EDC und HOBt wurden die Bausteine N-Boc-L-Tryptophan, N-Boc-L-Leucin und N-Methyl-Anthranilsäure miteinander verbunden. Dabei wurde **454** in einer Gesamtausbeute von 57% erhalten.

Dihomoprenylzink wurde durch Transmetallierung von Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) mit Zink(II)chlorid erhalten. CuCN wurde bei Raumtemperatur für drei Stunden

mit **454** in Toluol vorkoordiniert, ehe das Zink-Organyl bei 0°C zugegeben wurde. Vom β -Ketoester ist selbst nach einem Tag noch nichts zu detektieren gewesen, jedoch zersetzte sich **212** in der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur langsam in eine nicht identifizierbare Substanzmischung.

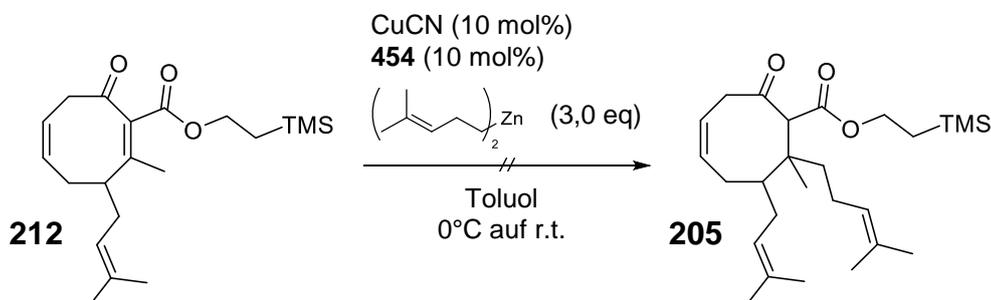


Abb. 165. 1,4-Addition an **212** mit CuCN, Dihomoprenylzink und Tripeptid **454**.

Der Versuch wurde mit kommerziell erhältlichem Diethylzink wiederholt, um zu überprüfen, ob Dihomoprenylzink möglicherweise sterisch zu anspruchsvoll ist, um an **212** zu addieren. Selbst mit Diethylzink konnte kein alkyliertes Produkt erhalten werden. Auch die 1,4-Addition bei Enon-Aktivierung mit einer Lewis-Säure, wie TMSCl, ist fehlgeschlagen. Mit Zink-Organylen konnte keine Addition an den Michael-Akzeptor beobachtet werden.

Addition von Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) an **212**

Zunächst wurde versucht, Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) ohne weitere Zusätze in Gegenwart verschiedener Kupfersalze zu addieren. $(\text{CuOTf})_2$ -Benzol-Komplex und CuCN erbrachten keinen nennenswerten Umsatz. Der Michael-Akzeptor zersetzte sich vielmehr bei Temperaturen zwischen -30°C und 0°C. Bei noch tieferen Temperaturen hat keine Reaktion stattgefunden.

Mit $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ -Komplex ist der gewünschte β -Ketoester **205** in 47% Ausbeute isoliert worden (Abb. 166). Dabei entstand eine Diastereomeren-Mischung im Verhältnis $d_r = 6:1:1$ (Dia2/Dia3/Dia4). Von Interesse war das anti/syn-Verhältnis der beiden großen Reste an C7 und C8 von 3:1. Die eigentliche 1,4-Addition differenzierte dabei ausschließlich zwischen den Diastereomerenpaaren Dia1+Dia2 und Dia3+Dia4. Die Protonierung der entstandenen Enolate hingegen lieferte die Mischungen zwischen Dia1 und Dia2 respektive Dia3 und Dia4.

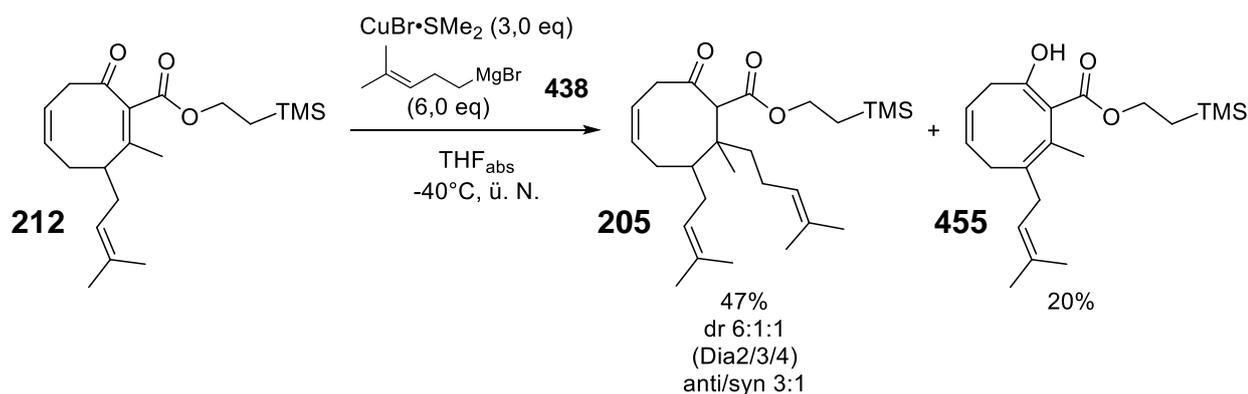


Abb. 166. Michael-Addition an **212** mit $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ und **438**.

Einhergehend mit der Bildung von β -Ketoester **205** wurden 20% des Isomerisierungsproduktes **455** erhalten. Dieses ergab sich durch vinyloge Deprotonierung in γ -Position und Isomerisation der Doppelbindung. Erwähnenswert ist, dass Enol **455** im NMR-Spektrum keine im Gleichgewicht befindliche Keto-Form aufwies. Aufgrund der Konjugation zur weiteren Doppelbindung und zum Ester ist die Enol-Form stabilisiert gewesen.

Die Diastereomere von **205** verhielten sich dem entgegengesetzt. Hier konnten NMR-spektroskopisch keine Spuren von Enol-Form nachgewiesen werden, was für β -Ketoester untypisch ist.

Im weiteren Verlauf sollte die Ausbeute der Michael-Addition gesteigert werden (Abb. 167). Dazu wurde das Enon mit TMSCl als Lewis-Säure zusätzlich aktiviert und mit HMPA die Aggregate der Cuprate versucht zu verkleinern, um so die Nukleophile zu erhöhen. Das Cuprat wurde wie zuvor bei -40°C erzeugt und im Anschluss HMPA und TMSCl zugegeben. Das Enon wurde dieses Mal bei -78°C zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

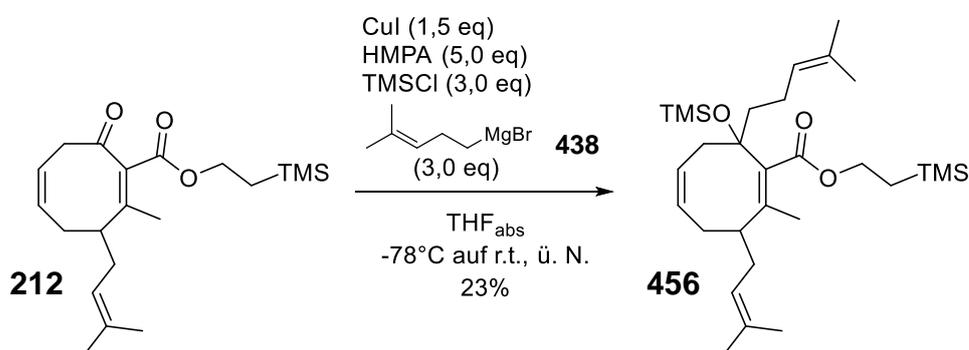


Abb. 167. Michael-Addition mit Lewis-Säure-Aktivierung und Zusatz von HMPA.

Bereits die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigte, dass die Reaktion ein vollständig anderes Produktspektrum lieferte. Es handelte sich um ein Gemisch von mehr als acht identifizierbaren Spots auf der DC-Platte, wobei das

Hauptprodukt mit 23% dem TMS-geschützten 1,2-Additionsprodukts **456** entsprach. Weitere Verbindungen konnten nicht sauber isoliert und charakterisiert werden. Unter Umständen handelte es sich dabei jedoch noch um ein weiteres Diastereomer von **456**, sowie um die Diastereomere des freien Alkohols, der bei der Reinigung über Kieselgel entschützt wurde. Eine 1,4-Addition fand unter diesen Bedingungen nicht statt.

Die nächsten Versuche wurden ohne HMPA durchgeführt, jedoch weiterhin mit Lewis-Säure-Aktivierung. Clive und Mitarbeiter addierten in exzellenten Ausbeuten Allylmagnesiumbromid Cu-katalysiert an einen doppelt aktivierten Michael-Akzeptor, bei dem ebenfalls eine TMS-Ethylester-Gruppierung enthalten war.^[340] Sie verwendeten ein System aus CuI, LiCl und TMSCl in Kombination mit der Grignard-Verbindung bei -40°C. Dementsprechend wurde dies bei der Addition an **202** getestet. Das Cuprat wurde aus CuI, LiCl, **438** und TMSCl bei -40°C hergestellt. Anschließend wurde das Enon bei -78°C zugegeben. Vorherige Testreaktionen zeigten, dass die Reaktionsverfolgung der 1,4-Addition, wie schon bei einigen zuvor beschriebenen Tieftemperatursynthesen, fehlerbehaftet war. Durch die Entnahme der Probe lief die Addition in der warmen Kanüle ab und stellte somit ein verfälschtes Ergebniss des tatsächlichen Umsatzes der verlaufenden Reaktion dar.

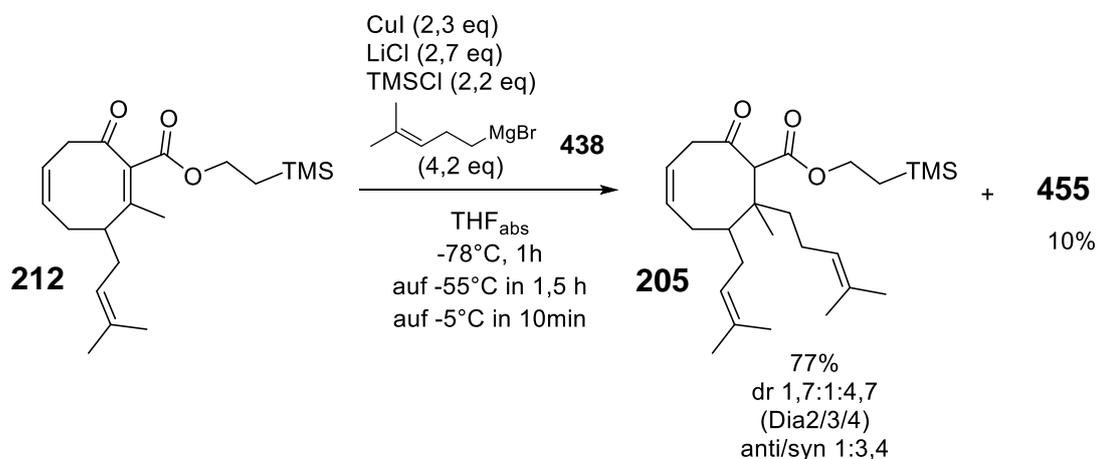


Abb. 168. 2-Michael-Addition mit LiCl und TMSCl beginnend bei -78°C.

Aus diesem Grund wurde die Reaktion langsam auf -55°C und von da an schlagartig auf -5°C erwärmt, um eine vollständige Reaktion zu gewährleisten. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden 77% des Additionsproduktes **205** in einem Diastereomerenverhältnis von 1,7:1:4,7 (Dia2/Dia3/dia4) erhalten. Auch isomerisiertes Edukt **455** wurde in 10% isoliert. Die Ausbeute ist durch die Methode von Clive deutlich gesteigert worden. Allerdings hat sich bei dieser Durchführung das Verhältnis zwischen anti- und syn-Addition ungünstigerweise umgekehrt (anti/syn 1:3,4). Die Addition hat somit nur 18% an anti-Produkt (Dia1+Dia2) ergeben. Zuvor konnten bereits wegen eines besseren anti/syn-Verhältnisses, trotz geringerer

Gesamtausbeute an **205**, 35% des anti-Produkts erhalten werden. Alles in allem bestand das anti-Produkt stets aus Dia2, da von Dia1 im Zuge der zweiten Michael Addition nie etwas isoliert werden konnte. Das bereits in Abb. 163 dargestellten NMR-Spektrum von Dia1 wurde erst nach Epimerisierung (siehe Kap. 6.8) erhalten. Zur besseren Veranschaulichung der Diastereomerenanalytik wurde vorgegriffen und das NMR-Spektrum bereits in Kap. 6.6.2 abgebildet.

Da die Reaktion zuvor bei -40°C durchgeführt wurde (Abb. 166), sollte überprüft werden, ob die Diastereoselektivität temperaturabhängig war. Um dies nachzuweisen, erfolgte sowohl die Cuprat-Herstellung sowie die Zugabe des Enons bei -20°C .

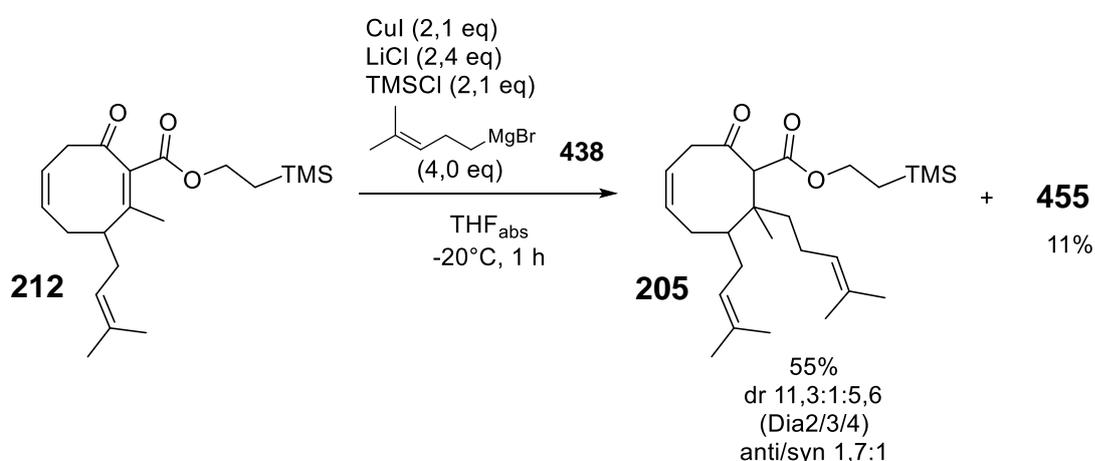


Abb. 169. 2-Michael-Addition mit LiCl und TMSCl bei -20°C .

Durch die Reaktionsführung bei -20°C wurde das anti/syn-Verhältnis erneut umgekehrt. Mit einem anti/syn-Verhältnis von 1,7:1 verlief die Michael-Addition zwar schlechter als die Reaktion mit $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ und **438** bei -40°C (Vgl. Abb. 166), ergab jedoch durch die bessere Ausbeute von 55% ebenfalls 35% an anti-Produkt.

Weiterführend wurde versucht, die Reaktion durch Änderung der Stöchiometrie zwischen Kupfer und Grignard zu optimieren. Ein 1:1 Verhältnis brachte keine Verbesserung. Die katalytische Verwendung von Kupfer führt sogar zum vollständigen Einbruch der Reaktion. Es konnte kein 1,4-Additionsprodukt mehr beobachtet werden. Wurde die Reaktion wärmer als -20°C durchgeführt waren die Ausbeuten drastisch schlechter, da das Edukt unter den Reaktionsbedingungen in eine Mischung unbekannter Substanzen zu zerfallen schien. Auch eine langsame Enonzugabe sowie die Cuprat-Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen brachten keine nennenswerten Verbesserungen der Reaktion.

Addition von Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) an **448**

Der isoprenylierte Ketoester **448** konnte nach der Methode von Clive et al. sogar in 58% Ausbeute erhalten werden. Dabei ist das Diastereomerenverhältnis deutlich zugunsten von Dia2 ausgefallen. Dia2 wurde in einem dr von 21:1:4 erhalten. Das anti/syn-Verhältnis von 4,2:1 konnte beim isoprenylierten Produkt erheblich zu Gunsten des gewünschten Diastereomers gesteigert werden.

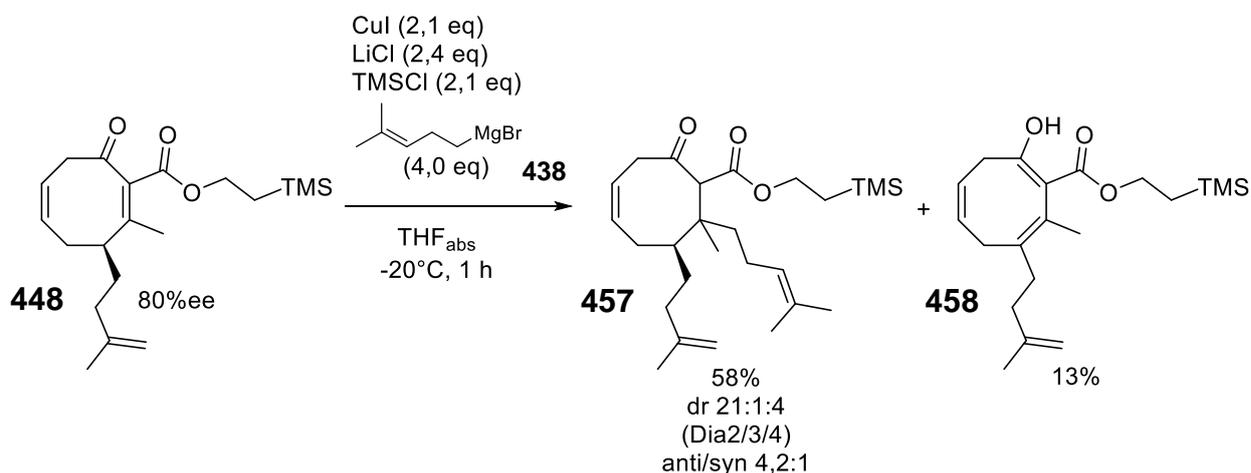


Abb. 170. 2-Michael-Addition mit LiCl und TMSCl bei -20°C.

Dadurch konnten 47% des anti-Produkts generiert werden und es sind lediglich 11% des falschen Diastereomerenpaares angefallen. Neben dem β -Ketoester **457** sind auch hier 13% des Nebenproduktes **458** durchvinyloge Deprotonierung isoliert worden. Es wurden keine Reaktionsbedingungen gefunden, bei denen die Nebenproduktbildung vollständig unterdrückt werden konnte.

6.6.4 1,4-Addition am β -homoprenylierten, doppelt aktivierten Michael-Akzeptor **449**

Ausgehend vom β -homoprenylierten, doppelt aktivierten Michael-Akzeptor **449** sollte nun überprüft werden, ob eine bessere Diastereoselektivität erzielt werden konnte, indem erst in der zweiten Michael-Addition die Methyl-Gruppe eingefügt wurde. Da bereits in Kapitel 6.4 die Methyl-Gruppe erfolgreich an den Achtring addiert werden konnte, bediente man sich zunächst derer Reaktionsbedingungen. Hierfür wurde CuCN vorgelegt und mit MeLi bei -78°C versetzt. Zur vollständigen Bildung des Cuprats ist die Mischung auf 0°C erwärmt worden, bis sich eine klare farblose Lösung bildete. Das Enon **449** wurde anschließend bei -78°C zugegeben und langsam auf -20°C erwärmt. Dabei war kein Umsatz des Eduktes zu sehen. Möglicherweise war der sterische Anspruch des Enons zu groß. Um den Akzeptor zu aktivieren, wurde bei -78°C TMSCl zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Eine komplett neue Verbindung ist anstelle des

β -Ketoesters **205** entstanden. Dabei handelte es sich um den TMS-geschützten tertiären Alkohol **459**, der durch 1,2-Addition des Methylcuprats an das Keton in 88% Ausbeute entstanden ist. Es konnte NMR-spektroskopisch eine Diastereomerenmischung im Verhältnis 3:1 festgestellt werden. Das Rohprodukt bedarf keiner weiteren Reinigung.

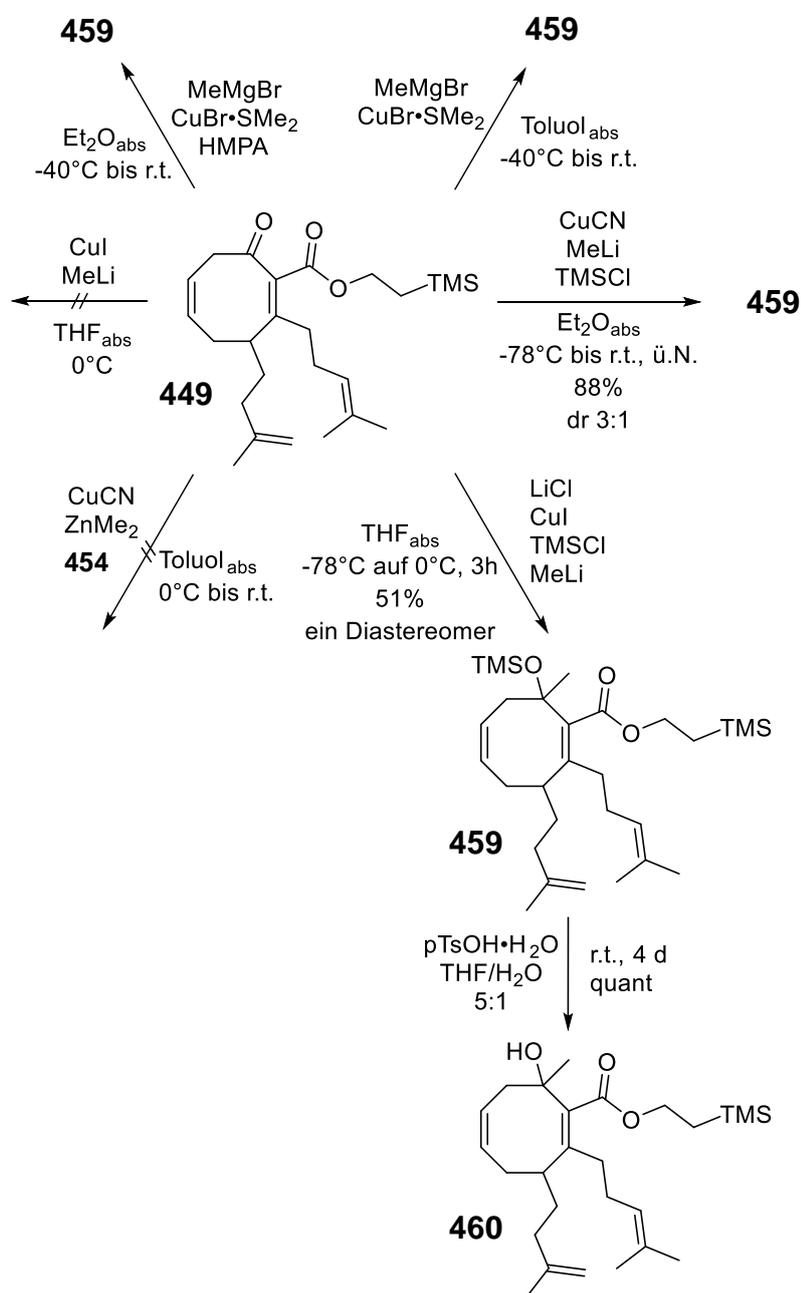


Abb. 171. 1,4-Additions-Versuche an β -homoprenyliertem Enon **449**.

Unter den Bedingungen, die für den β -methylierten Michael-Akzeptor entwickelt wurden (Abb. 170), konnte ebenfalls **459** erhalten werden. Durch säulenchromatographische Reinigung ist ein Großteil des Produktes durch Desilylierung auf Kieselgel verloren gegangen. Somit konnten nur noch 51% des geschützten Alkohols isoliert werden. Die Methode lieferte ein einzelnes

Diastereomer von **459**, welches quantitativ mit para-Toluolsulfonsäure in einem THF/H₂O-Gemisch entschützt werden konnte. Dies diente zusätzlich als Bestätigung, dass es sich bei **459** um das 1,2-Addukt gehandelt hat.

Es wurden weitere Additionsmethoden versucht, bei denen ausschließlich 1,2-Addition aufgetreten ist. Die Reaktionen wurden nur per Dünnschichtchromatographie verfolgt und abgebrochen, als sich herausstellte, dass keine 1,4-Addition ablief (Abb. 171). Dazu zählten Ansätze mit MeMgBr und CuBr·SMe₂ mit und ohne HMPA sowie in Et₂O und Toluol. Wurden weder HMPA noch TMSCl als Additiv verwendet, so setzte sich das Edukt nicht um. Gleiches galt für die Methode von Hoveyda, bei der Dimethylzink in Gegenwart des chiralen Tripeptids **454** und CuCN mit **449** umgesetzt werden sollte.

Es war zu keiner Zeit möglich die Methylgruppe in β -Position an **449** einzuführen. Wenn ein Umsatz beobachtet wurde, wurde stets die 1,2- gegenüber der 1,4-Addition bevorzugt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen zuvor, so kann nur der sterische Anspruch der Homoprenylgruppe dafür verantwortlich gewesen sein. Der Michael-Akzeptor wurde soweit durch die großen Substituenten abgeschirmt, sodass sich das Cuprat nicht in benötigter Weise der elektronenarmen Doppelbindung nähern konnte. Wurden entweder durch Zugabe von HMPA die Aggregate des Cuprats verkleinert und somit die Nukleophilie gesteigert oder die Carbonylaktivität durch Lewis-Säuren erhöht, so addierten die Cuprate ausschließlich direkt an das Keton.

6.7 α -Bromierung des β -Ketoesters **205**

In der Literatur existieren zahlreiche Methoden zur Bromierung in α -Position zum Ester. Die Bromierung mit $\text{Et}_4\text{NBr}/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ nach Ibrahim^[341] und $[\text{Me}_2\text{SBr}]^+\text{Br}^-$ nach Khan^[342] sind unempfindlich gegen sterische Hinderung im β -Ketoester und kompatibel zu C=C-Doppelbindungen und sollten hier zum Einsatz kommen.

Beide Bromierungen basierten auf der Keto-Enol-Tautomerie des Ketoesters **205**, dessen Enol-Form elektrophil mono-bromiert werden sollte.

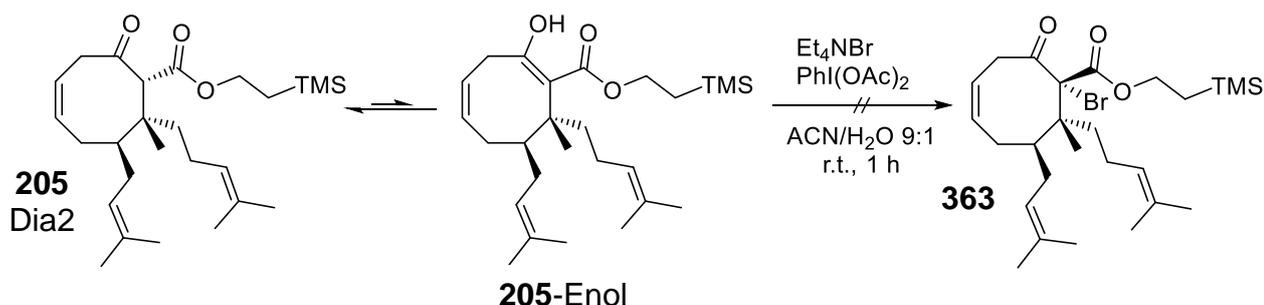


Abb. 172. α -Bromierung nach Ibrahim.

Ibrahim und Mitarbeiter verwendeten hierfür BAIB (Bisacetoxyiodbenzol) und Tetraethylammoniumbromid. Das Bromid-Anion substituiert dabei eine Acetoxy-Gruppe am BAIB. Danach greift das Reagenz elektrophil am **205**-Enol an. Reduktiv wird im Anschluss Iodbenzol eliminiert und der Ketoester in α -Position bromiert.

Ausgehend vom anti-Michael-Addukt **205**¹⁸ sollte die Bromierung erfolgen. Dazu wurden BAIB und Et_4NBr in einer Mischung von Acetonitril/Wasser 9:1 mit dem Ketoester versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur war das Edukt vollständig umgesetzt. Bromid **363** konnte aus der entstandenen komplexen Reaktionsmischung jedoch nicht isoliert werden. Via Dünnschichtchromatographie konnten ebenfalls keine zu deutenden Spots detektiert werden. Vielmehr schmierten unzählige Verbindungen ineinander, was die Isolierung einzelner Substanzen unmöglich machte. NMR-spektroskopisch konnten auch keine charakteristischen Signale ausgemacht werden. Die Bromierung nach Ibrahim schien somit keine geeignete Methode für diesen Zweck zu sein.

Khan und Mitarbeiter bromierten 1,3-Diekton-Systeme selektiv in α -Position zum Ester mit Bromodimethylsulfoniumbromid (**461**). Die Synthese von **461** konnte durch Umsetzung von Dimethylsulfid mit elementarem Brom in DCM bei 0°C erfolgen.

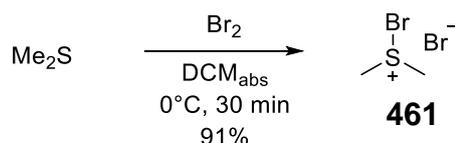


Abb. 173. Bromierung von Dimethylsulfid.

¹⁸ Ausschließlich Dia2 wurde als anti-Produkt bei der zweiten Michael-Addition isoliert.

Beim Zutropfen von Brom fiel schlagartig ein orangefarbener Feststoff aus, der nur noch abfiltriert und gewaschen werden musste. 91% des Bromierungsmittels konnten so erhalten werden.

Der β -Ketoester **205** wurde in DCM vorgelegt und bei Raumtemperatur mit **461** versetzt. Nach zwei Stunden war das Edukt vollständig umgesetzt. Das Bromid **363** konnte erneut nicht isoliert werden. Ähnlich zu den vorherigen Ergebnissen konnte das komplexe Produkt-Gemisch mittels chromatographischer Methoden nicht aufgetrennt werden. Dadurch war es nicht möglich zu sagen, ob das gewünschte Produkt entstanden ist oder nicht.

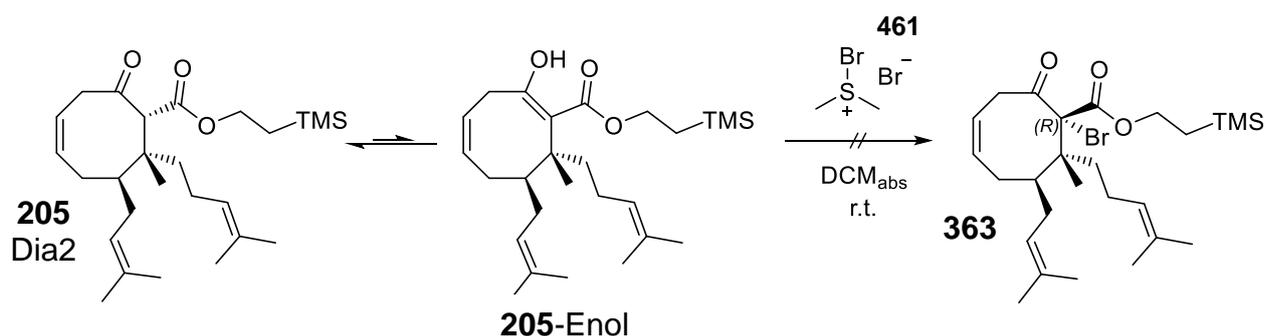


Abb. 174. α -Bromierung des β -Ketoesters **205** mit Bromodimethylsulfoniumbromid (**461**) nach Khan.

Untersuchte man das Rohprodukt mittels NMR, so konnte die Abwesenheit der α -Protonensignale im $^1\text{H-NMR}$ bestätigt werden, jedoch war dies noch lange nicht der Beweis, dass **363** entstanden ist. So lange das Bromid nicht isoliert werden konnte, konnte auch nicht bestätigt werden, dass sich das α -Bromid in der benötigten (R)-Konfiguration gebildet haben könnte. Dies wäre auf eine Bromierung von der Re-Seite¹⁹ an **205-Enol** zurückzuführen. Plausibel wäre auch eine Bromierung von der Si-Seite aus gewesen, was im falschen Diastereomer resultiert hätte.

Da kein Bromid **363** identifiziert wurde, war unklar, ob lediglich die beiden Methoden ungeeignet waren, oder sich das Bromid über die geplante Synthesestrategie nicht bilden würde. Ursprünglich war in der Synthesestrategie angedacht, den Bromid-Substituenten auf dieser Stufe einzuführen, damit sich der Enolether im Anschluss an die Bromierung nicht in Richtung des Esters ausbildet. Zusätzlich wäre dann bereits das für die Brückenkopfsubstitution benötigte Halogenid eingeführt.

Da eine zielführende Synthese des Bromids **363** wenig aussichtsreich war, sollte künftig ohne die vorzeitige Einführung des Halogenids verfahren werden. Es bestand die Möglichkeit den Enolether durch kinetische Kontrolle nicht in Konjugation zum Ester zu synthetisieren.^[343]

¹⁹ Bromierung „von hinten“, hinter der Textebene.

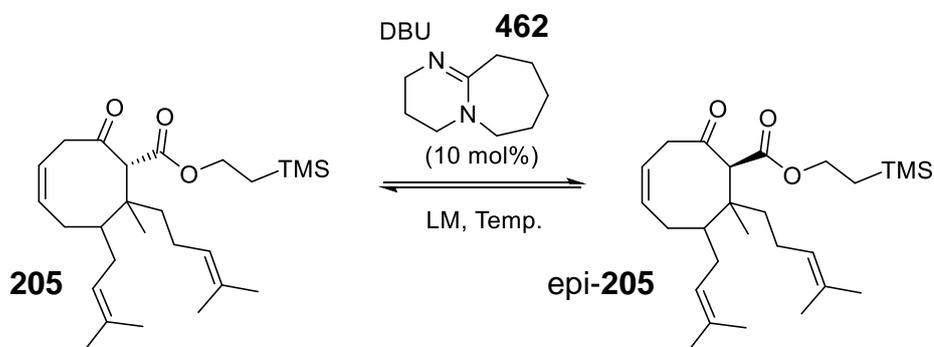
6.8 Epimerisierung des C1-Stereozentrums von β -Ketoester 205

Bevor das Keton in den Methylenolether überführt werden konnte, musste die Konfiguration des C1-Atoms, an dem der Ester sitzt, entsprechend der im Hyperforin befindlichen überbrückenden Carbonylgruppe angepasst werden. Für die geplante Synthese wurde also das Diastereomer 1 benötigt. Da bei der zweiten Michael-Addition bei den anti-Produkten²⁰ lediglich Diastereomer 2 gebildet wurde, musste das Stereozentrum an C1 umgekehrt werden. Es war sinnvoll das Stereozentrum auf der Stufe des β -Ketoesters zu epimerisieren, da das H-Atom wesentlich acider sein sollte als auf der Stufe des Enolethers.

Für Epimerisierungen von Estern findet üblicherweise DBU (**462**) Anwendung. Dabei kann DBU (**462**) in unterschiedlichen Lösungsmitteln, sowie bei unterschiedlichen Temperaturen eingesetzt werden. Die Bedingungen sind dabei abhängig vom eingesetzten Edukt.^[344–346]

Die Diastereomere 2 und 3 konnten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Die Epimerisierung musste daher an Mischungen der beiden Diastereomeren erfolgen. Somit konnte neben der Epimerisierung von Dia2 zu Dia1 auch die des Dia3 zu Dia4 verfolgt werden (Tab. 25).

Tab. 25. Epimerisierung des C1-Stereozentrums von **205** mit DBU bei verschiedenen Temperaturen und Lösungsmitteln.^a



Nr.	dr (Edukt)	LM	Temp.	Zeit	dr (Gleichgewicht) Dia1:Dia2:Dia3:Dia4	dr _{anti} Dia1/Dia2	dr _{syn} Dia3/Dia4	Aubeute an Dia1 [%] ^b
1	0:78:22:0	CDCl ₃	r.t.	19 h	Keine Epimerisierung	-	-	-
2	0:67:33:0	THF	r.t.	4 d	0:67:27:7	-	3,9:1	-
3	0:63:34:3	THF	reflux	27 h	39:28:6:27	1,4:1	1:4,5	78

^a Diastereomerenverhältnisse werden immer in Dia1:Dia2:Dia3:Dia4 angegeben.

^b Bezogen auf tatsächlich eingesetztes Dia2; abzüglich des zurückgewonnenen Dia2.

²⁰ Damit ist die Stellung des Prenyl- zu dem Homoprenyl-Substituenten gemeint.

β -Ketoester **205** wurde zunächst mit 10 mol% DBU im deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 versetzt, um die Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgen zu können. Die Reaktion sollte direkt im NMR-Röhrchen erfolgen. Nach 19 Stunden entsprach das Diastereomerenverhältnis noch dem des eingesetzten Edukts ($\text{dr} = 0:78:22:0$). Bei Raumtemperatur in Chloroform epimerisierte weder der anti- noch der syn-Ketoester. Die Reaktion wurde als nächstes in THF-d_8 mit ebenfalls 10 mol% DBU (**462**) durchgeführt. Nach vier Tagen war immer noch kein Dia1 zu detektieren. Jedoch epimerisierte die syn-Verbindung unter diesen Bedingungen langsam zu einem Diastereomerenverhältnis von $\text{dr}_{\text{syn}} = 3,9:1$ (Dia3/Dia4). Für die geplante Synthese von Hyperforin war diese Epimerisierung nebensächlich, jedoch verdeutlichte dies, dass die Aktivierungsenergie zur Bildung der planaren Enol bzw. Enolat-Zwischenstufe des syn-Ketoesters energetisch niedriger sein musste, als die der anti-Verbindung.

Wurde die Reaktion in THF zum Rückfluss durchgeführt, so epimerisierten sowohl das syn- als auch das anti-Produkt. In beiden Fällen hat sich ein Gleichgewicht eingestellt, das bevorzugt auf den Seiten der Verbindungen lag, bei denen die Ester-Gruppierung anti zum sperrigen Homoprenylrest ausgerichtet war (Dia1+Dia4). Dieses Phänomen war bei der syn-Verbindung ausgeprägter. Das nicht umgesetzte Dia2 konnte isoliert und erneut der Epimerisierung unterzogen werden. Bezogen auf das rückgewonnene Dia2 konnten pro Epimerisierungszyklus 78% des (R,R,S)- β -Ketoesters **205** (Dia1)²¹ erzeugt werden. Die Gesamtausbeute an Ketoester **205**, die nach der Epimerisierung und säulenchromatographischen Reinigung erhalten wurden, betrug 85%. 15% gehen entweder beim Erhitzen in THF oder durch die Reinigung über Kieselgel, wie von Bartlett und Beaudry^[333] beschrieben, kaputt.

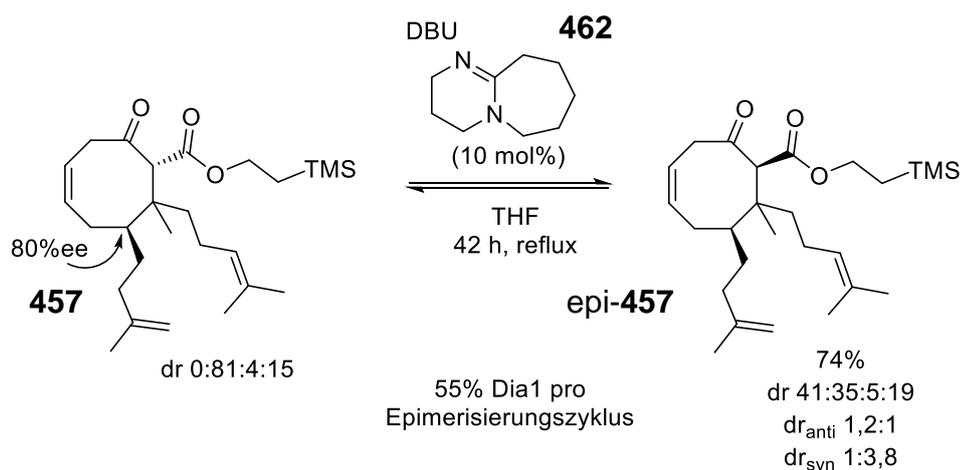


Abb 175. Epimerisierung des isoprenylierten β -Ketoesters **457** mit DBU (**462**).

²¹ Bei racemischer Synthese ist das entsprechende Enantiomer ebenfalls mitinbegriffen.

In analoger Weise wurde der isoprenylierte β -Ketoester **457** mit DBU (**462**) in THF epimerisiert (Abb. 175). Trotz längerer Reaktionszeit von 42 Stunden wurde ein schlechteres sich im Gleichgewicht einstellendes Verhältnis der anti- sowie der syn-Verbindungen beobachtet. Darüber hinaus wurde mit einer Gesamtausbeute von 74% des Ketoester **457**, verglichen mit der prenylierten Verbindung, mehr Produkt verloren. Dies könnte der längeren Reaktionszeit geschuldet sein. Es wurde länger zum Rückfluss erhitzt, da erwartet wurde, dass sich das identische Verhältnis der Diastereomeren wie bei **205** einstellen würde. Ein weiterer Grund könnte die endständige Doppelbindung des Isoprenyl-Substituenten gewesen sein, die für Nebenreaktionen, wie zum Beispiel Polymerisierung, zugänglicher als die interne Doppelbindung des Prenyl-Restes ist. Pro Epimerisierungszyklus sind 55% des Dia1, bezogen auf tatsächlich der Reaktion zugeführtem und umgesetztem Dia2, gewonnen worden.

6.9 Synthese der Methylenolether ausgehend von diastereomerenreinen β -Ketoester **205** und **457**

Da in der frühen Phase der Untersuchungen an der zweiten Michael-Addition die Relativkonfigurationen der einzelnen Diastereomeren von β -Ketoester **205** noch nicht aufgeklärt waren, wurden der Methylenolether an den drei voneinander getrennten reinen Diastereomeren Dia1, Dia2 und Dia4 (siehe Abb. 162) eingeführt. Dabei war zunächst unklar, ob sich der Enolether tatsächlich in Konjugation zur Doppelbindung (Enolether **463**) und nicht in Konjugation zum Ester (Enolether **464**) erzeugen ließ (Abb. 176).

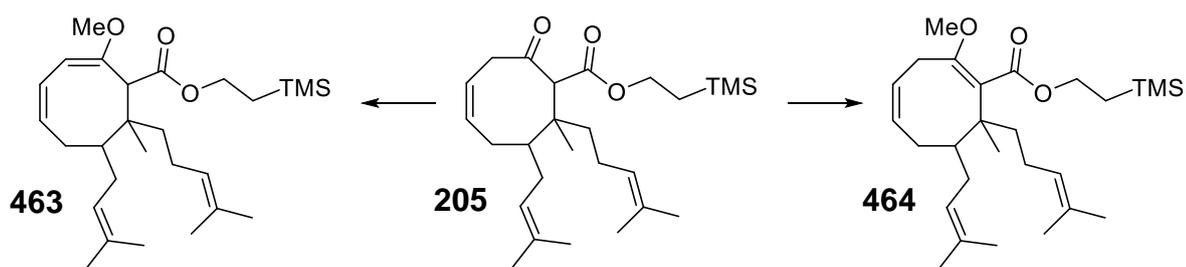


Abb. 176. Mögliche konkurrierende regioselektive Enolethersynthese von **205**.

Harwood und Mitarbeiter haben am sechsgliedrigen cyclischen β -Ketoester gezeigt, dass unter kinetischer Kontrolle aus dem Dimethylacetal des Ketoesters, der entsprechende β,γ -Methylenolether synthetisiert werden konnte.^[343] Bei -40°C deprotonierten sie mit LDA selektiv den β -Dimethylacetal ester in γ -Position und eliminierten so formal Methanol, wodurch der kinetisch-kontrollierte Enolether entstand.

Neben der kinetisch-kontrollierten Methanoleliminierung aus Dimethylacetalen gab es eine weitere Möglichkeit den Enolether zu synthetisieren. Dazu müsste der β -Ketoester direkt mit einer sterisch anspruchsvollen Base in γ -Position deprotoniert werden. Das gebildete Enolat kann im Anschluss mit einem harten Alkylierungsmittel wie Dimethylsulfat oder Meerwein-Salz O-alkyliert werden.^[347,348] Die Schwachstelle der zweiten Synthesvariante lag darin, dass sich die pK_s -Werte von Ketonen (≈ 19 -20) und β -Ketoestern (≈ 11) um etwa 8-9 Zehnerpotenzen unterscheiden.^[349] Somit wäre thermodynamisch gesehen, die Deprotonierung des H-Atoms α -ständig zum Ester an **205** begünstigt gewesen.

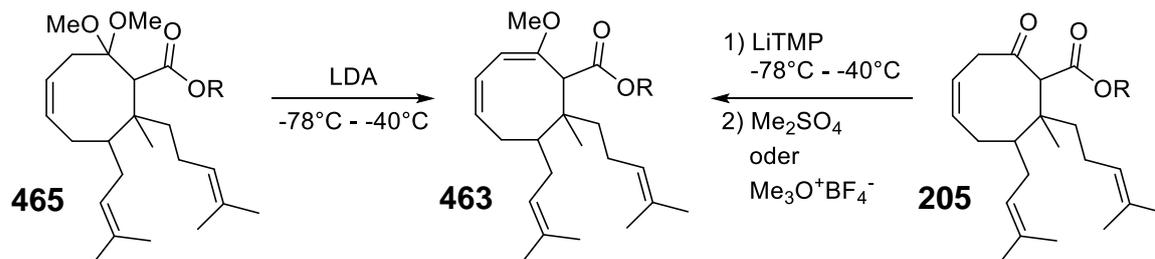


Abb. 177. Geplante Synthesemethoden für Methylenolether **463**. Methanol-Eliminierung ausgehend vom Dimethylacetal (links) und Deprotonierung mit O-Alkylierung (rechts).

Womöglich könnte das quartäre C8-Zentrum die Deprotonierung in γ -Position begünstigen. Durch den hohen sterischen Anspruch dieser Gruppe in direkter Nachbarschaft zum H-Atom war es denkbar, dass die Deprotonierung kinetisch gehemmt ist und so das Keton-Enolat mit Konjugation zur im Achtring liegenden Doppelbindung gebildet werden könnte.

Zunächst sollte die Methanol-Eliminierung getestet werden. Dazu musste zuerst das Dimethylacetal **465** synthetisiert werden. Harwood hat für das entsprechende kleinere Ringsystem eine Camphersulfonsäure-katalysierte Acetalisierung in Methanol mit Trimethylorthoformiat vorgeschlagen.^[343] Diese Methode ist ohne Veränderung am Achtring angewendet worden (Abb. 178). Eine Mischung der Diastereomere Dia2 und Dia3 (dr 3:1) wurde in trockenem Methanol mit drei Körnchen (\pm)-Camphersulfonsäure und zwei Äquivalenten Trimethylorthoformiat, zum Abfangen des entstehenden Wassers, versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 Minuten war bereits ein neuer UV-aktiver Spot per Dünnschichtchromatographie zu sehen. Nach etwa vier Stunden hat die Reaktion einen Punkt erreicht, an dem scheinbar kein Produkt mehr gebildet wurde, das Edukt jedoch langsam weniger wurde und mehrere kleine weitere Spots entstanden. Die Reaktion wurde nach 4,5 Stunden abgebrochen und der UV-aktive Spot säulenchromatographisch isoliert. Die UV-Aktivität konnte von Anfang an nicht in Bezug mit der Bildung des Dimethylacetals **465** gebracht werden. Der β -Ketoester **205** war nicht UV-aktiv und durch die Umwandlung des Ketons in das Dimethylacetal wäre auch kein

chromophores System im Molekül generiert worden. Diese initialen Überlegungen konnten durch NMR-spektroskopische Strukturaufklärung der neuen Verbindung gestützt werden. Bei der isolierten Substanz handelte es sich nicht um das Dimethylacetal **465**, sondern erfreulicherweise um den regioselektiv zur Doppelbindung konjugierten Methylenolether **463**. Dessen konjugiertes π -System war für die UV-Aktivität verantwortlich. 47% des Enolethers wurden mit einem dr von 3:1 erhalten. Weitere 26% des Eduktes (dr 3:1) konnte zurückgewonnen werden. Die Diastereomerenverhältnisse wurden aus den NMR-Spektren ermittelt.

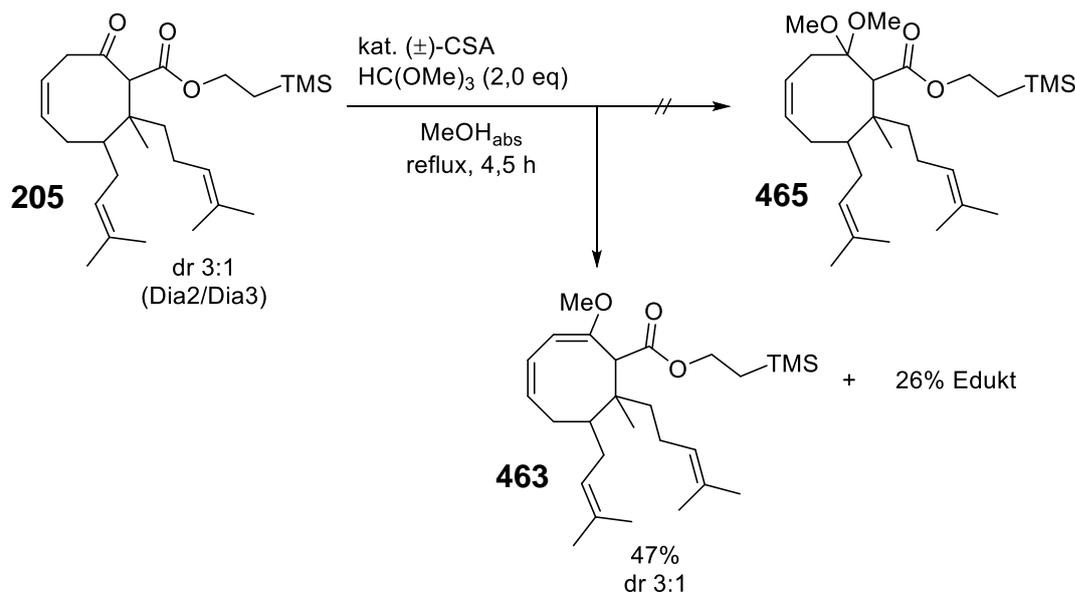


Abb. 178. Geplante Dimethylacetalisierung von **205** und tatsächlich ablaufende Methylenolether-Synthese.

Die gleichbleibenden Diastereomerenverhältnisse beim Edukt sowie beim Enolether haben gezeigt, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine Epimerisierung des C1-Stereozentrums ausgeschlossen werden konnte. Auch die beiden Diastereomere Dia2 und Dia3 setzten sich gleich schnell zum Methylenolether um. Wäre dies nicht der Fall, müsste für den Methylenolether ein zum β -Ketoester unterschiedliches Diastereomerenverhältnis beobachtet werden.

Folgerichtig war es gar nicht nötig, den Umweg über das Dimethylacetal zu gehen. β -Ketoester **205** konnte direkt in **463** überführt werden. Nun wurden die diastereomerenreinen Verbindungen Dia2, Dia4 und Dia1 in die entsprechenden Methylenolether umgewandelt (Abb. 179-181). Um die Bildung des Methylenolethers zu beschleunigen wurde die Säurekonzentration auf 30 mol% erhöht. Das hatte zur Folge, dass bei der Umsetzung des Diastereomers 2 von **205** bereits nach zwei Stunden das Edukt vollständig umgesetzt wurde. Es wurden trotzdem nur 67% des Enolethers Dia2-**463** isoliert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnten allerdings keine weiteren Substanzen gefunden werden. Wodurch 33% verloren gingen war unklar. Es wurde vermutet, dass beim Erhitzen mit Säure zum

Teil auch Polymerisation der Prenyl oder Homoprenyl-Ketten auftrat. Zusätzlich war es möglich, dass der Methylenolether auf dem Kieselgel, dessen Si-OH-Gruppen leicht sauer sind, kaputt ging und irreversibel an das Kieselgel gebunden wurde.

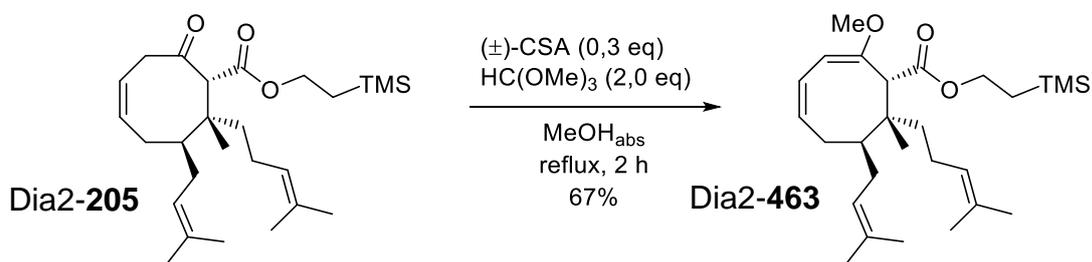


Abb.179. Methylenolether-Synthese von Dia2-205.

Ähnliche Ergebnisse wurden mit Dia4-205 erzielt. Nach einer Stunde unter diesen Bedingungen wurden 65% des Methylenolethers Dia4-463 erhalten. Die Verlängerung der Reaktionszeit um eine Stunde hat die Ausbeute um lediglich 2% auf 67% gesteigert. Die Diastereomeren 2 und 4 sind also in identischem Maße in den Enolether überführt worden.

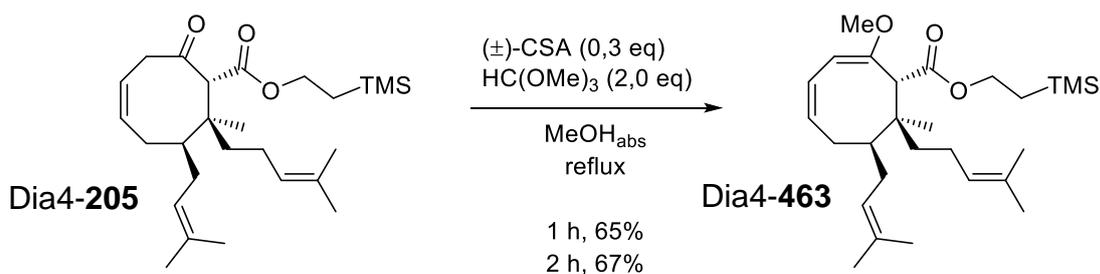


Abb. 180. Methylenolether-Synthese von Dia4-205.

Von diesem Standpunkt aus lag es nahe, dass auch das für die Hyperforin-Synthese benötigte Dia1-205 sich identisch verhalten würde. Dementsprechend wurden 30 mol% CSA, 2 eq Trimethylorthoformiat mit Dia1-205 in trockenem Methanol zum Rückfluss erhitzt. Im Gegensatz zu den anderen drei Diastereomeren ist die Methylenolether-Bildung an Dia1-205 extrem langsam gewesen. Nach 1,5 Stunden wurden lediglich 11% Dia1-463 gebildet. 57% Edukt wurden zurückgewonnen.

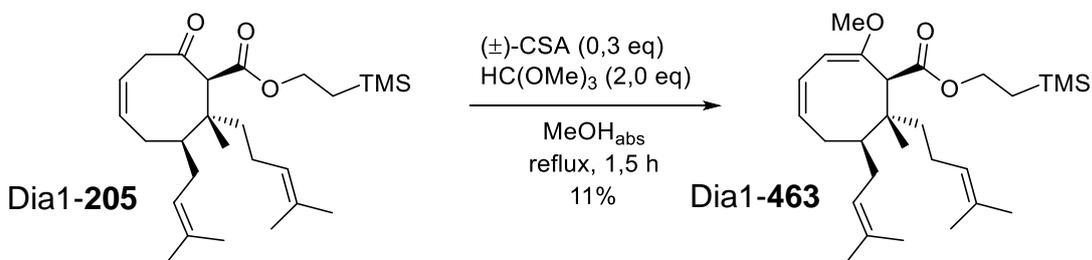
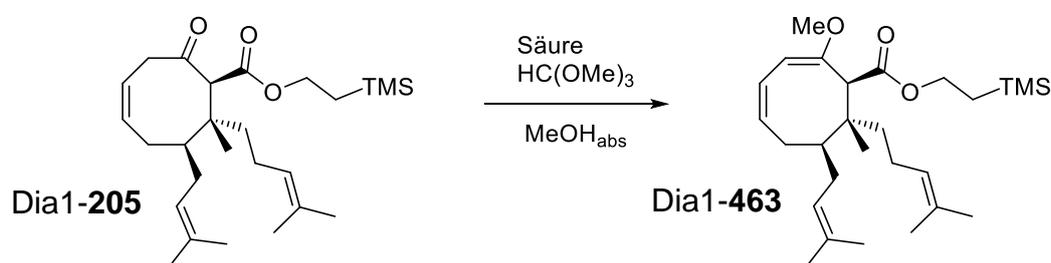


Abb. 181. Methylenolether-Synthese von Dia1-205.

Um die Reaktion zu optimieren wurde eine Reihe von Testansätzen durchgeführt, bei denen die Säurekomponente, die Orthoformiat-Menge, die Temperatur sowie die Reaktionszeit variiert wurden (Tab. 26).

Eine Erhöhung der Orthoformiat-Konzentration bei gleichbleibender CSA-Menge und Erhitzen für 18 h brachte 38% des Methylenolethers, wobei 8% Edukt rückisoliert werden konnten. Zusätzlich zu diesen zwei Verbindungen sind sehr viele Substanzen entstanden die weder aufgetrennt noch richtig charakterisiert werden konnten. Das Erhitzen über Nacht war für die Produktbildung nicht förderlich. Vielmehr gingen Produkt sowie Edukt langsam bei zu langem Erhitzen kaputt.

Tab. 26. Optimierung der Methylenolether-Synthese von Dia1-205.



Nr.	Säure (eq)	Menge an [HC(OMe) ₃]	Temp. [°C]	Zeit	Ausbeute [%]	
					463	205 _{rück}
1	(±)-CSA (0,3)	6,0 eq	reflux	ü.N.	38	8
2	(±)-CSA (0,5)	2,0 eq	reflux	ü.N.	- ^a	- ^a
3	(±)-CSA (1,0)	2,0 eq	50	ü.N.	-	b
4 ^[350]	H ₂ SO ₄ (kat)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	3 h	- ^a	- ^a
5 ^c	Essigsäure (kat)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	1 d	-	b
6 ^c	TFA (kat)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	1 d	-	b
7 ^c	Amberlyst 15 DRY (kat)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	1 d	-	b
8 ^c	HCl in Dioxan (kat)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	1 d	-	b
9 ^c	(±)-CSA (1,0)	1,5:1 MeOH/HC(OMe) ₃	reflux	4 d	-	b
10	(±)-CSA (1,0)	2,0	60	3,5 h	39% 67% (BRSM)	41%

CSA = Camphersulfonsäure; TFA = Trifluoressigsäure; BRSM = basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial (based on recovered starting material)

^a Nicht aufgearbeitet, da DC eine Mischung aus extrem vielen kleinen Spots ohne Hauptprodukte zeigte. Edukt und/oder Produkt geht unter den Bedingungen kaputt.

^b Nicht bestimmt.

^c Testansätze in Schraubdeckelgläser. Dienten nur der qualitativen Reaktionskontrolle per DC.

Nahm das Verhältnis von eingesetzter Säure zu Orthoformiat hingegen zu (Nr.2) und wurde gleichzeitig über Nacht erhitzt, so konnte gar kein Produkt geschweige denn Edukt am nächsten Tag isoliert werden. Es wurde vermutet, dass die Nebenreaktionen ebenfalls säurekatalysiert an den Doppelbindungen des Prenyl- oder Homoprenyl-Substituenten abliefen. Der Überschuss an Orthoformiat diene zum Teil als eine Art „Protonenfänger“. Dadurch konkurrierte die Protonierung des Orthoformiats mit der, der Doppelbindung. Die Protonierung der Doppelbindung und die damit einhergehenden Nebenreaktionen sind somit im zeitlichen Mittel geringer ausgefallen. Es konnten jedoch keine Nebenprodukte charakterisiert werden, sodass dies nur Vermutungen blieben. Die Temperatur der Methylenolether-Synthese musste über 50°C liegen. Bei 50°C konnte keine Produkt-, jedoch auch keine Nebenprodukt-Bildung beobachtet werden.

Säuren wie Essigsäure, TFA, saurer Ionentauscher Amberlyst 15 (dry) und HCl in Dioxan waren nicht geeignet. Nach einem Tag unter Rückfluss ist immer noch kein Produkt entstanden. Im Falle des Ionenaustauschers wurde nach einem Tag ein großer Überschuss des sauren Harzes zugegeben, wodurch sich das Edukt vollständig in ein komplexes Substanzgemisch zersetzte.

Wurden stöchiometrische Mengen CSA (1,0 eq) mit einem großen Überschuss an Orthoformiat zum Rückfluss erhitzt, so lag das Reaktionsgemisch selbst nach 4 Tagen noch unverändert vor. Dies stützt die These, dass die Protonierung des Orthoformiats überwiegt. Neben den unerwünschten Nebenreaktionen wurde somit jedoch auch die säurekatalysierte Methylenolether-Bildung verhindert.

Das beste Ergebnis ist mit 2 eq Orthoformiat und 1eq CSA bei 60°C erhalten worden. Die Temperaturerniedrigung bewirkte weniger Nebenprodukt, wohingegen die Erhöhung der Säurekonzentration die Enolether-Synthese deutlich beschleunigte. Nach 3,5 Stunden musste die Reaktion abgebrochen werden, da nun die Nebenproduktbildung in zu großem Maße startete. Es war nötig, die Reaktion frühzeitig zu beenden und das nicht umgesetzte Edukt zurückzugewinnen. Dadurch konnte zwar nur eine Ausbeute an Dia1-**463** von 39% erreicht werden, jedoch wurden weitere 41% Dia1-**205** regeneriert, die von neuem eingesetzt werden können. Bezogen auf das zurückgewonnene Edukt wurde somit eine Ausbeute von 67% (BRSM) erzielt.

Weitere unvorhergesehene Probleme hat das isoprenylierte Analogon mit sich gebracht. Unter den für den prenylierten β -Ketoester Dia1-**205** entwickelten Reaktionsbedingungen konnte das Diastereomer 1 von **457** in nur 19% in den Methylenolether überführt werden. Bezogen auf die 24% an rückgewonnenem Edukt entsprach dies lediglich der Ausbeute von 25% BRSM. Bei der isoprenylierten Verbindung sind erstmals zwei weitere Substanzen mit kleinerem R_f -Wert säulenchromatographisch sauber getrennt worden. Die Aufklärung der beiden neuen

Verbindungen erfolgte NMR-spektroskopisch. Es handelte sich in beiden Fällen um Methanol-Addukte an die Doppelbindung des Isoprenyl-Substituenten. In 26% Ausbeute entsprach dies dem Methanol-Addukt **467** des geplanten Methylenolethers **466** und in 19% dem Addukt **468** des eingesetzten β -Ketoesters. Ob sich dabei zuerst der Methylenolether gebildet hat, der im Anschluss Methanol säurekatalysiert an die Doppelbindung addierte, oder ob zuerst die Methanoladdition stattfand, konnte nicht sicher gesagt werden. Wahrscheinlich erfolgte zuerst die Synthese des Enolethers, da sich die Nebenprodukte erst nach einiger Zeit auf der DC erkennen ließen, sich der Methylenolether jedoch schon direkt zeigte.

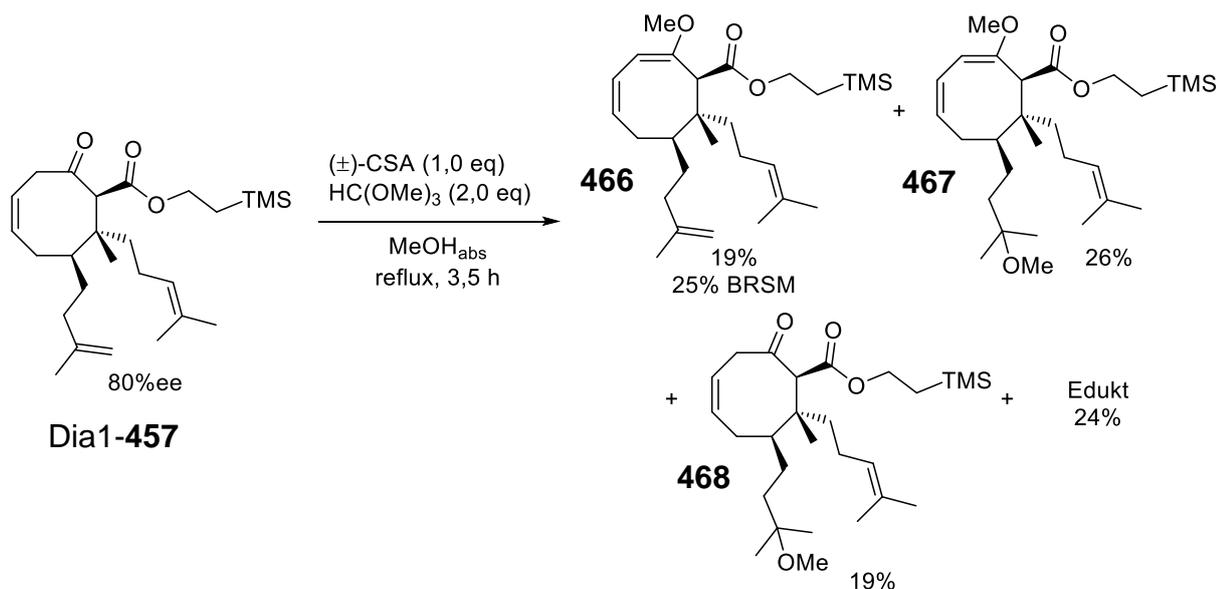


Abb. 182. Methylenolether-Synthese von isoprenyliertem β -Ketoester **Dia1-457**.

Vermutlich waren ähnliche Nebenprodukte bei den prenylierten Verbindungen ausschlaggebend für den Einbruch der Ausbeute. Der Isoprenyl-Substituent hingegen war wegen der endständigen Doppelbindung leichter zu protonieren und lieferte deswegen schlechtere Ausbeute an Produkt und im Umkehrschluss mehr Nebenprodukte. Wurden alle vier isolierten Verbindungen betrachtet, so ist eine Gesamtausbeute von 90% erreicht worden. Eine weitere Optimierung dieser Reaktion erfolgte nicht. Das weitere Vorgehen mit diesen Verbindungen wird in Kapitel 7 diskutiert.

6.10 Spaltung des TMS-Ethylester zur Carbonsäure

Ausgehend von den diastereomerenreinen Methylenolethern musste nun für die geplante transannulare Acylierung der TMS-Ethylester zur Carbonsäure gespalten werden. Mit TBAF in THF sollte es möglich sein, den TMS-Ethylester fragmentierend zur Carbonsäure unter Bildung von Ethylen spalten zu können.^[228,230]

Die Spaltung ist von Anfang an problemlos verlaufen. Nach einigem Experimentieren konnten eine ideale TBAF-Menge von vier Äquivalenten und eine Temperatur von 40°C bestimmt werden. Nach 2,5 bis 3 Stunden war der TMS-Ethylester **463** vollständig zur Carbonsäure **469** umgesetzt.

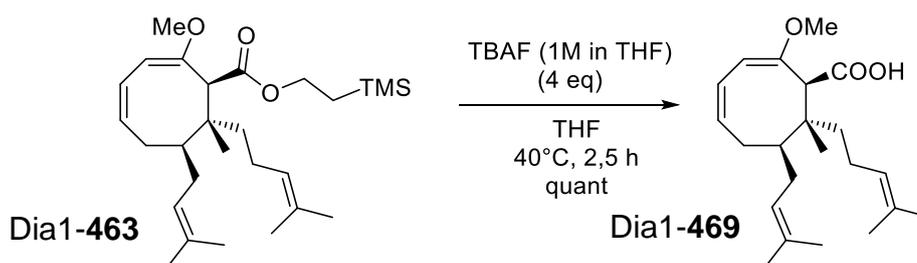


Abb. 183. Spaltung des TMS-Ethylesters mit TBAF als Fluorid-Quelle.

Die Spaltung ist analog zu Abb. 183 erfolgreich an Dia2-, Dia4-**463** und dem isoprenylierten Methylenolether Dia1-**466** in vergleichbaren Ausbeuten erzielt worden. Die Carbonsäuren sind chromatographisch mit einem Laufmittel, bestehend aus PE/Et₂O 2:1, gereinigt worden. Um Carbonsäuren üblicherweise säulenchromatographisch reinigen zu können, sind deutlich polarere Laufmittel-Gemische unter anderem mit Zusatz von Säuren, wie zum Beispiel Essigsäure, nötig. Dies veranschaulichte, dass Carbonsäure **469** eine nur schwach polare, lipophile Verbindung war.

Die Carbonsäure, gelöst in Et₂O, konnte durch Extraktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung nicht in die wässrige Phase überführt werden, wie es normalerweise für Carbonsäuren der Fall ist. Dies konnte zwei Gründe haben. Entweder deprotonierte NaHCO₃ die Carbonsäure, die Lipophilie des Moleküls verhinderte jedoch die Bildung einer Hydrat-Hülle, um das Carboxylat ins wässrige Medium zu überführen, oder die sterisch anspruchsvolle lipophile Umgebung der Carbonsäure sorgte dafür, dass NaHCO₃ nicht in die Umgebung des aciden H-Atoms kam und so keine Deprotonierung stattfand. Dieser Umstand war für die Synthese nicht von Bedeutung, zeigte aber, dass, wie von Feidt und Schmitt vermutet, ein Angriff eines polaren OH⁻-Ions zur Verseifung des Esters an der Carbonylgruppe extrem gehindert ist.

Aus diesem Grund wurde bei der Synthese der TMS-Ethylester verwendet, der leicht mit Fluorid gespalten werden konnte. Der TMS-Rest, der durch das Fluorid-Ion angegriffen wurde, ragte dabei soweit aus dem lipophilen substituierten Achtring heraus, dass ein Angriff am Si-Atom problemlos erfolgen konnte.

Die Relativkonfigurationen der Diastereomere Dia1 und Dia4 wurde an den hergestellten Carbonsäuren **469** aufgeklärt. Die Carbonsäuren lagen als weiße Feststoffe vor. Aus den NMR-Lösungen der Carbonsäuren in CDCl_3 sind durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels weiße Kristalle erhalten worden. Diese konnten kristallographisch untersucht und so die Relativkonfigurationen ermittelt werden.

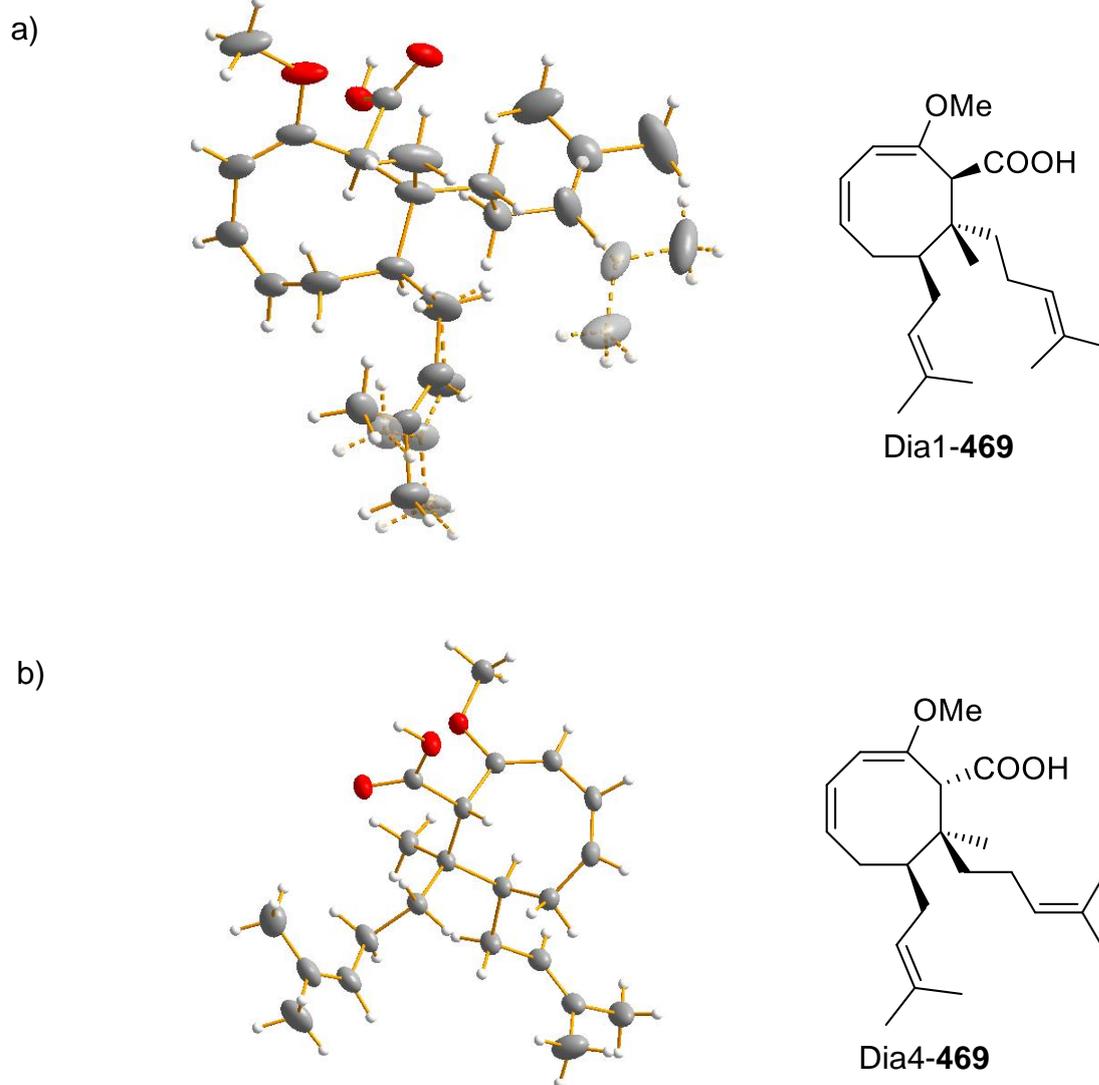


Abb. 184. Kristallstrukturen der Carbonsäuren: a) Dia1-**469**; b) Dia4-**469**.

Anhand dieser Kristalle wäre auch eine Bestimmung der Absolutkonfiguration bei der enantioselectiven Synthese möglich. Diese ist jedoch noch nicht erfolgt und sollte Teil der weiterführenden Arbeiten an diesem Projekt sein.

6.11 Transannulare Acylierung - Ausbildung des bicyclischen Systems

6.11.1 Brückenschlag ausgehend von Dia2-469

Wie von Jauch et al. entwickelt,^[124] ist die transannulare Acylierung mit frisch destilliertem Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt worden. Für den „Brückenschlag“ über den Achtring hinweg sollte laut Jauch stabilisatorfreies Chloroform verwendet werden. Üblicherweise wird Chloroform mit Ethanol oder Amylen stabilisiert. Ethanol konnte durch Filtrieren durch basisches Aluminiumoxid entfernt werden. Um Amylen aus dem Lösungsmittel zu eliminieren, musste es entweder mit konzentrierter HCl zum Rückfluss erhitzt oder mit ein paar Tropfen konzentrierter H₂SO₄ geschüttelt werden. Die Chloroform-Phase wurde anschließend dekantiert und durch basisches Al₂O₃ filtriert werden. Alternativ bot sich bei kleinen Ansätzen auch die Möglichkeit deuteriertes CDCl₃ zu benutzen, welches zur Stabilisierung über Silberfolie gelagert wurde.

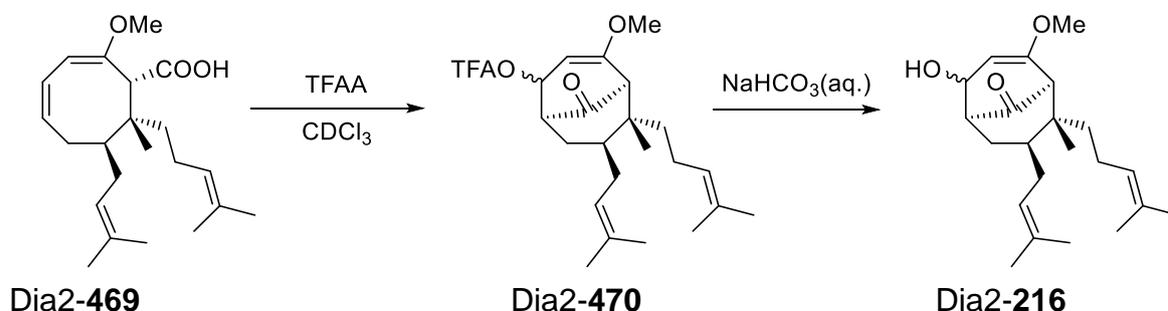


Abb. 185. Geplante transannulare Acylierung der Säure Dia2-469.

Zunächst wurde die diastereomerenreine Säure Dia2-469 umgesetzt, deren Relativkonfiguration zum Zeitpunkt dieser Reaktion noch unbekannt gewesen ist. Hierfür wurde Dia2-469 in CDCl₃ mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde erwartet, dass die Säure analog zu den Modellverbindungen von Jauch, Feidt^[128] und Schmitt^[125] über den Achtring hinweg an die interne Doppelbindung addiert, und das Trifluoroacetat mit wässriger NaHCO₃-Lösung zum sekundären Alkohol hydrolysiert werden konnte (Abb. 185). Solche hoch fluorierten Ester waren bedeutend einfacher zu hydrolysieren, als die nicht halogenierten Verbindungen. Eine Addition des intermediär gebildeten gemischten Anhydrids 471 an den Homoprenylrest an C8 konnte bereits widerlegt werden.^[128] Ungeachtet der Relativkonfiguration der Carbonsäure bot der C7-Prenyl-Substituent theoretisch eine weitere Möglichkeit der Addition an dessen Doppelbindung (Abb. 186). Dies würde einen thermodynamisch günstigen Sechsring ergeben. Wäre der Prenyl-Rest und die Carbonsäure anti zueinander ausgerichtet, so sollte diese Nebenreaktion nicht stattfinden, da es zu keinem Kontakt der Carbonylgruppe des gemischten Anhydrids mit der Doppelbindung kommen sollte. Bei der richtigen Konfiguration, um Hyperforin zu synthetisieren (Dia1), stehen die beiden Substituenten am Achtring jedoch syn zueinander.

Dementsprechend musste mit der erwähnten Nebenreaktion gerechnet werden, bzw. sie konnte nicht ausgeschlossen werden.

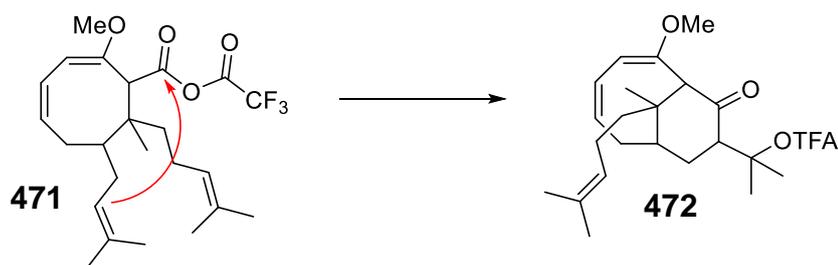


Abb. 186. Addition an den Prenyl-Substituent an C7, als mögliche Nebenreaktion.

Nachdem Dia2-**469** 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, ist keine Veränderung der Reaktion mehr zu sehen gewesen. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die Reaktionskontrolle vor und nach der NaHCO_3 Zugabe war identisch, obwohl die Hydrolyse des TFA-Esters eine Veränderung zeigen sollte. Nach 20 Minuten wurde auch die vermeintliche Hydrolyse abgebrochen. Es war ein Gemisch von vier Verbindungen entstanden, welches säulenchromatographisch getrennt werden konnte. Die vier Substanzen wurden NMR-spektroskopisch untersucht und deren Masse gemessen. Keine dieser Verbindungen entsprach dem gewünschten sekundären Alkohol **216**. In drei Verbindungen konnte darüberhinaus gar keine Alkohol-Funktionalität festgestellt werden. Die vierte wies einen TFA-Ester auf, entsprach jedoch nicht **470**. Das ^{13}C -Signal der überbrückenden Carbonylgruppe ($\delta = 208\text{-}212$ ppm) ist bei allen zu sehen gewesen. Mittels 2D-NMR konnten alle vier Verbindungen strukturell aufgeklärt werden.

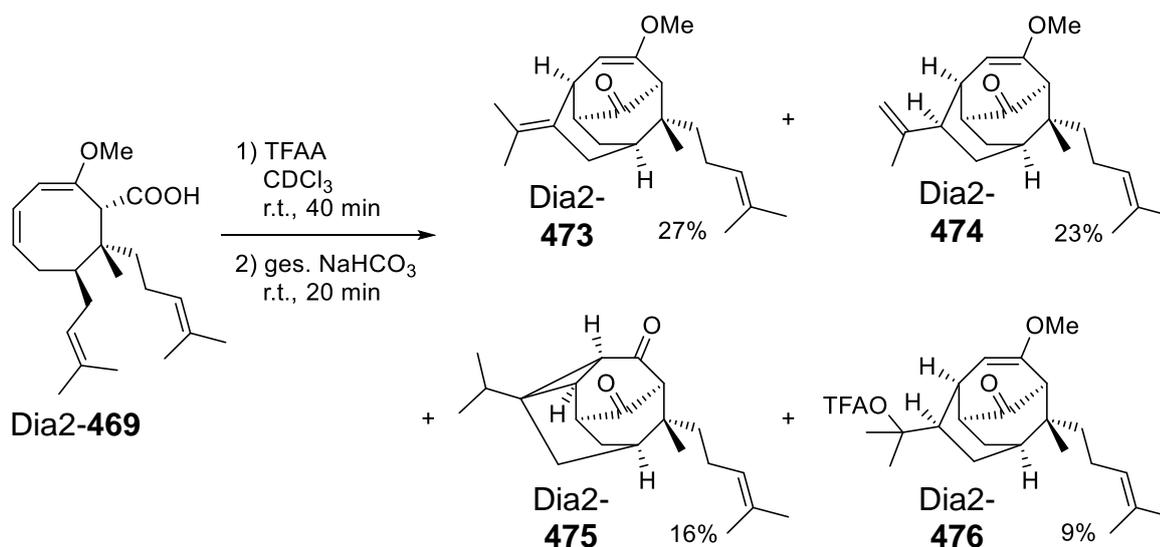


Abb. 187. Transannuläre Acylierung von Carbonsäure Dia2-**469**.

Es waren die tricyclischen Verbindungen **473**, **474** und **476**, sowie Tetracyclus **475** entstanden (Abb. 187). Die transannuläre Acylierung des gemischten Anhydrids an

die Doppelbindung im Achtring, wie sie von Jauch, Feidt und Schmitt beschrieben wurde, erfolgte auch mit der Carbonsäure Dia2-**469**. Jedoch addierte in diesem Fall nicht das freiwerdende Trifluoracetat an das entstehende Carbeniumion, sondern der Prenyl-Rest an C7 (Abb. 188). Dabei bildete sich ein tricyclisches Gerüst mit einem besser stabilisierten tertiären Carbeniumion. Ausgehend von diesem Carbeniumion kam es zu einer Reihe von Nebenreaktionen. Entweder eliminierte H^+ unter Bildung der höher substituierten oder der endständigen Doppelbindung, was in **473** respektive **474** resultierte. Auf der Stufe des Carbeniumions addierte auch in geringerem Maße Trifluoracetat, wodurch 9% des TFA-Esters **476** erhalten wurden. Neben den tricyclischen Verbindungen ist auch die tetracyclische Verbindung **475** isoliert worden.

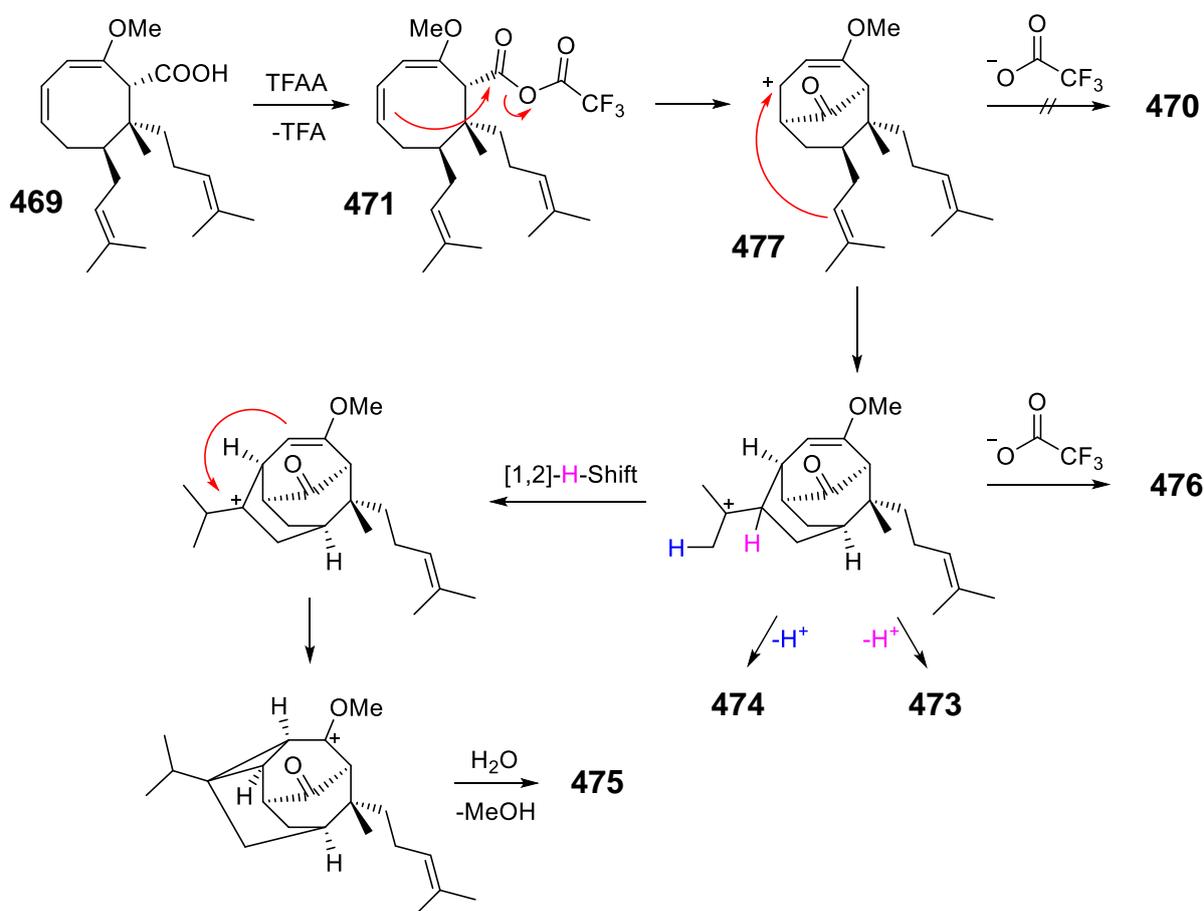


Abb. 188. Bildung der tri- und tetracyclischen Nebenprodukte bei der transannularen Acylierung von Dia2-**469**.

Die Bildung des Cyclopropanrings ist auf einen [1,2]-Hydrid Shift zurückzuführen gewesen. Dadurch hat sich ein weiteres tertiäres Carbeniumion gebildet, das vom Methylenolether nukleophil angegriffen wurde. Unter Methanol-Eliminierung ist das tetracyclische Diketon **475** entstanden. Ein [1,2]-Hydrid Shift an ähnlichem Strukturelement ist auch schon von Magauer et al. beschrieben worden.^[314]

Es wurden ausschließlich nicht erwünschte Produkte isoliert, deren Bildung bei allen auf der Addition an den Prenyl-Rest basierten. Betrachtet man die Konfiguration des Carbeniumions **477**, so war die Addition an den Prenyl-Rest lediglich möglich, wenn dieser und die Carbonsäure bzw. das gebildete gemischte Anhydrid zueinander anti ausgerichtet waren (entspricht den 7-endo-PPAP, Vgl. Abb. 4). Nur dann war der Prenyl-Substituent bereits zum Carbeniumion, auf der Gegenseite der überbrückenden Carbonylgruppe, vorkoordiniert und die Addition konnte ohne große Konformationsänderung stattfinden. Sollten die beiden Reste jedoch syn-ständig sein, also sich auf der gleichen Seite des Achtrings befinden (entspricht den 7-Exo-PPAPs), wäre es für den Prenyl-Rest unmöglich über die Carbonylgruppe hinweg an das Carbeniumion zu gelangen (Abb. 189).

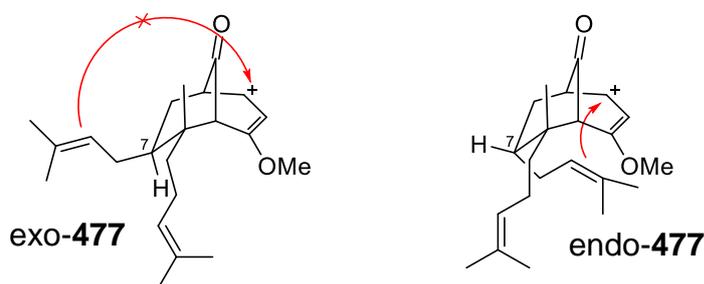


Abb. 189. Unterschied der 7-exo- (links) und 7-endo-Verbindung (rechts) bei der transannularen Acylierung.

Folgerichtig konnte für die Relativkonfiguration von Diastereomer 2 bestätigt werden, dass die Carbonsäure und der C7-Substituent anti zueinander stehen. Wegen des tricyclischen Systems hat es sich bei **473** um eine konformativ starre Verbindung gehandelt. Im NOESY-Spektrum konnte deswegen verlässlich eine Kopplung der C8-Methylgruppe und den Protonen der Methylen-Gruppe (C9) beobachtet werden (Abb. 190). Dies war nur möglich, wenn die Methylgruppe syn zum Prenyl-Rest konfiguriert war. Somit konnte Dia2-**469** und rückwirkend dem entsprechenden Methylenolether **463** sowie dem β -Ketoester **205** die Relativkonfiguration, wie in Kapitel 6.6.2 gezeigt, zugeordnet werden.

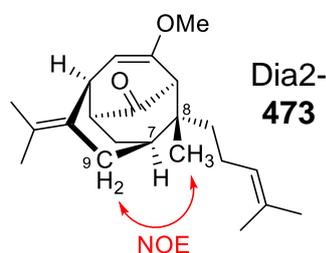


Abb. 190. Bestimmung der Relativkonfiguration des Diastereomers 2 mittels NOE.

Für die Synthese von 7-endo-PPAPs konnte diese Cyclisierungsvariante nicht angewandt werden, da es zu einer unerwünschten weiteren Cyclisierung kam. Diastereomer 2, dessen Relativkonfiguration für Hyperforin (**4**) ohnehin nicht von

Bedeutung war, konnte somit nicht in den bicyclischen Alkohol **216** umgewandelt werden. Für Diastereomer 2 wurde die Synthese auf dieser Stufe beendet.

6.11.2 Brückenschlag ausgehend von Dia4-469

Betrachtet man die Ergebnisse mit Diastereomer 2, so sollte auch Diastereomer 4 nicht in den gewünschten Bicyclus **216** überführt werden können. Die Carbonsäure sowie der Prenyl-Rest stehen auch bei Dia4-**469** auf entgegengesetzten Seiten des Achtrings. Infolgedessen wurde bereits vor der transannularen Acylierung mit den Nebenreaktionen, wie sie bei Diastereomer 2 auftraten, gerechnet.

Diese Vermutungen wurden bei der Durchführung des Brückenschlags bestätigt (Abb. 191). Mit leichten Unterschieden in den Ausbeuten wurde auch dieses Diastereomer in die vier zuvor beschriebenen Nebenprodukt überführt. Dieses Mal wurde die transannuläre Acylierung bei 0°C durchgeführt, was am Produktspektrum keine Auswirkungen zeigte.

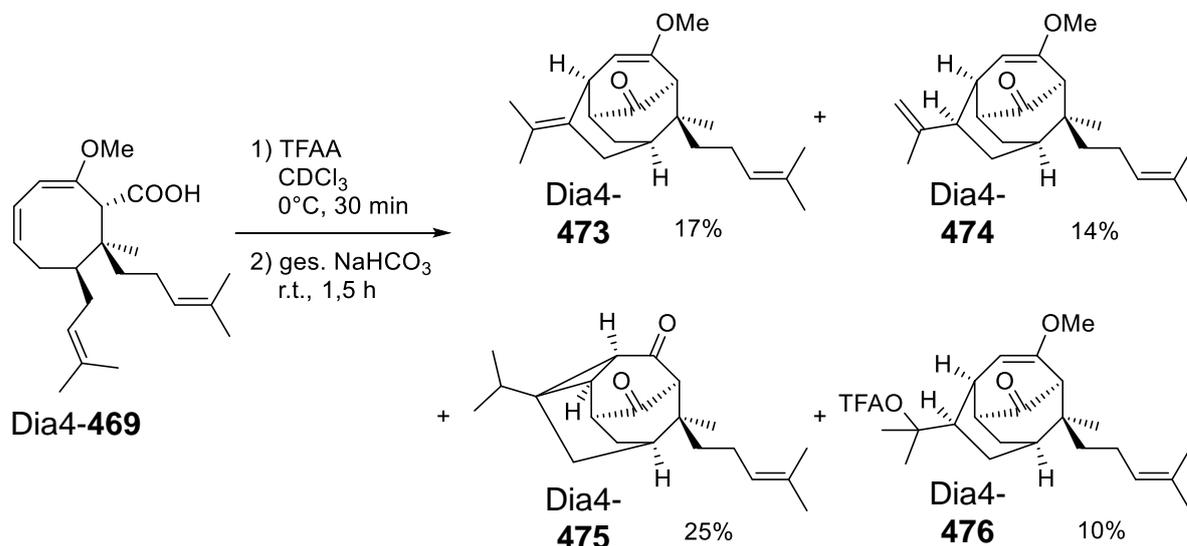


Abb. 191. Transannuläre Acylierung von Carbonsäure Dia4-469.

Wie im vorherigen Fall ist bei der Hydrolyse mit gesättigter NaHCO₃-Lösung keine Veränderung der Reaktionsmischung aufgetreten, da keines der erhaltenen Nebenprodukte hydrolysiert werden musste. Nach 1,5 Stunden wurde die Reaktion beendet und die Produkte säulenchromatographisch getrennt. Die Bildung der Nebenprodukte verlief in Analogie zum Diastereomer 2 (siehe Abb. 188).

Wie für das Diastereomer 2 ist auch für das Diastereomer 4 die Synthese auf dieser Stufe beendet worden.

6.11.3 Brückenschlag ausgehend von Dia1-469

Im Gegensatz zu den beiden zuvor verwendeten Diastereomeren, sind die Carbonsäure und der Prenyl-Substituent bei Dia1-**469** syn zueinander ausgerichtet gewesen. Demzufolge sollte eine Cyclisierung des Carbeniumions **477** mit der Prenyl-Doppelbindung aus konformativen Gründen unmöglich sein.

Zusätzlich wurde der transannularen Acylierung Triethylamin als Base zugegeben, um die bei der Bildung des gemischten Anhydrids freiwerdende Trifluoressigsäure abzufangen und so säurekatalysierte Nebenreaktionen zu unterbinden. Die Reaktion wurde in CDCl_3 durchgeführt, sodass sie NMR-spektroskopisch verfolgt werden konnte. Bereits nach einer Stunde war kein Edukt mehr vorhanden. Zwei weitere Verbindungen waren hingegen entstanden, bei denen es sich um die diastereomeren TFA-Ester (dr 2:1) handelte.

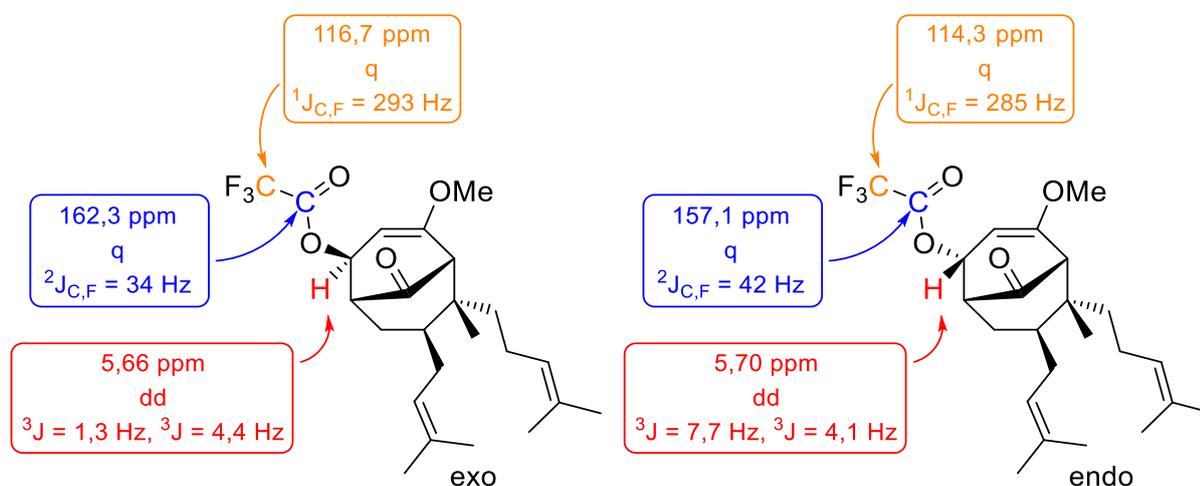


Abb. 192. Charakteristische ^1H - und ^{13}C -NMR Signale der beiden TFA-Ester **470**.

Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur hydrolysiert und das Rohprodukt erneut in CDCl_3 aufgenommen, um das Rohprodukt zu analysieren. Es fiel auf, dass das Rohprodukt im Vergleich zur Reaktionsmischung der TFA-Ester viel schlechter und nach einer Mischung vieler Substanzen aussah. Zum Teil wurden NMR-Signale beobachtet, die für α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen charakteristisch sind. Es schien, als würden beim Hydrolysieren der TFA-Ester die Verbindungen kaputt gehen. Erst nach einigen Ansätzen wurde bemerkt, dass das verwendete CDCl_3 ursächlich für den Zerfall der entstandenen bicyclischen Alkohole **216** war. In der Zwischenzeit wurde der Anbieter der deuterierten Lösungsmittel vom Zentralen Chemikalienlager (ZChL), von denen die verwendeten Chemikalien bezogen wurden, geändert. Sigma-Aldrich verwendete Silberfolie zur Stabilisierung des CDCl_3 . Das neu bezogene CDCl_3 der Firma Deutero hingegen hatte keinen Stabilisator, wodurch sich mit der Zeit Spuren von HCl und Phosgen bilden konnten. Somit war es auch bei diesem CDCl_3 nötig, es über basischem Al_2O_3 zu filtrieren, um die Spuren von Säure zu entfernen.

Die transannulare Acylierung wurde zwar im selben CDCl_3 durchgeführt, jedoch war Triethylamin als Base vorhanden. Des Weiteren sind die TFA-Ester auch nicht säurelabil gewesen, lediglich die nach der Hydrolyse erhaltenen Alkohole **216**. Nach der Aufarbeitung der Hydrolyse wurde das Rohprodukt erneut in CDCl_3 gelöst, wobei **216** durch HCl zerfallen ist. Vermutlich ist erst bei der Aufnahme der NMR-Spektren das Produkt säurekatalysiert zerstört worden. Da zum Teil auch α,β - ungesättigte Carbonylverbindungen im Rohprodukt zu sehen waren, könnte ein säurekatalysierter Zerfall, wie in Abb. 193 gezeigt, zum entsprechenden ungesättigten Diketon **478** erfolgt sein.

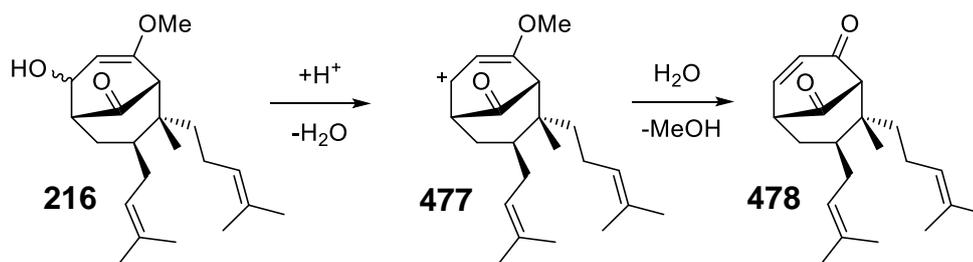


Abb. 193. Säurekatalysierter Zerfall von bicyclischem Alkohol **216**.

Wurde säurefreies CDCl_3 sowohl in der transannularen Acylierung wie auch bei der NMR-Messung der einzelnen Verbindungen verwendet, so konnte der gewünschte bicyclische Alkohol **216** in 54% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden (Abb. 194). Die beiden Diastereomere konnten chromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Das Verhältnis wurde mit den H4-Signalen aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmt.

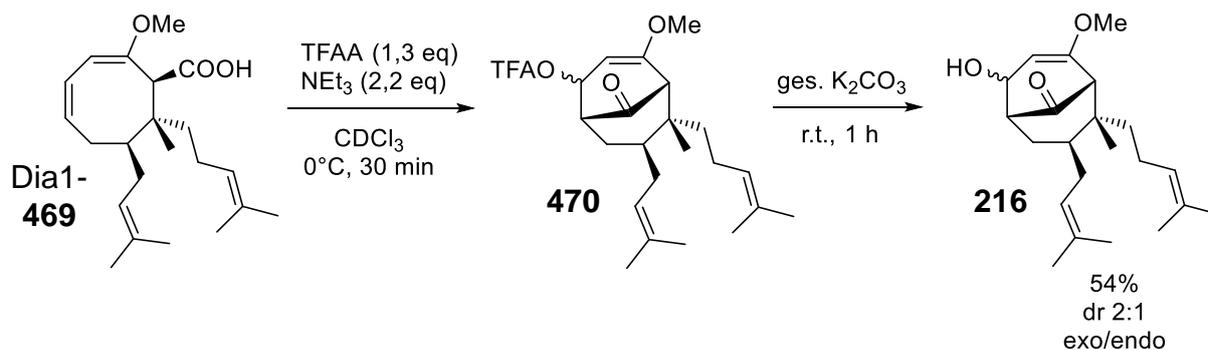


Abb. 194. Transannulare Acylierung von Carbonsäure Dia1-**469**.

Hauptdiastereomer war der exo-ständige Alkohol. Die Relativkonfiguration der beiden diastereomeren Alkohole, rückwirkend auch der beiden diastereomeren TFA-Ester **470**, sind über die Kopplungskonstanten von H4 und NOE-Korrelation zwischen den Protonen an C4 und C7 bestimmt worden (Abb. 195, c). Der Zusammenhang der Kopplungskonstante von Protonen zu deren Diederwinkel beschreibt die Karplus-Beziehung. Dabei ist die Kopplungskonstante bei einem Diederwinkel von 90° klein ($\approx 1\text{-}2\text{ Hz}$) und bei Diederwinkel von 0° und 180° groß

($\approx 7-8$ Hz). Wurden die Diederwinkel der *exo*- und *endo*-TFA-Ester **470** betrachtet (Abb. 195, a+b), so sollte der *exo*-Alkohol aufgrund der Karplus-Beziehungen eine kleinere Kopplungskonstante gegenüber dem *endo*-Alkohol aufweisen. In Abb. 192 sind die Kopplungskonstanten aufgeführt. Die Kopplungskonstante von etwa 4 Hz sollte der Kopplung zu H3 entsprechen, da sowohl beim *exo*- als auch beim *endo*-TFA-Ester H3 auf der Winkelhalbierenden zwischen H4 und dem Ester liegt. Der Diederwinkel zwischen H3 und H4 war in beiden Verbindungen in etwa gleich groß und somit auch die Kopplungskonstante. Folgerichtig sollte die $^3J_{H4,H5}$ -Kopplungskonstante des *exo*-TFA-Esters 1,3 Hz entsprechen und die der *endo*-Verbindung 7,7 Hz.

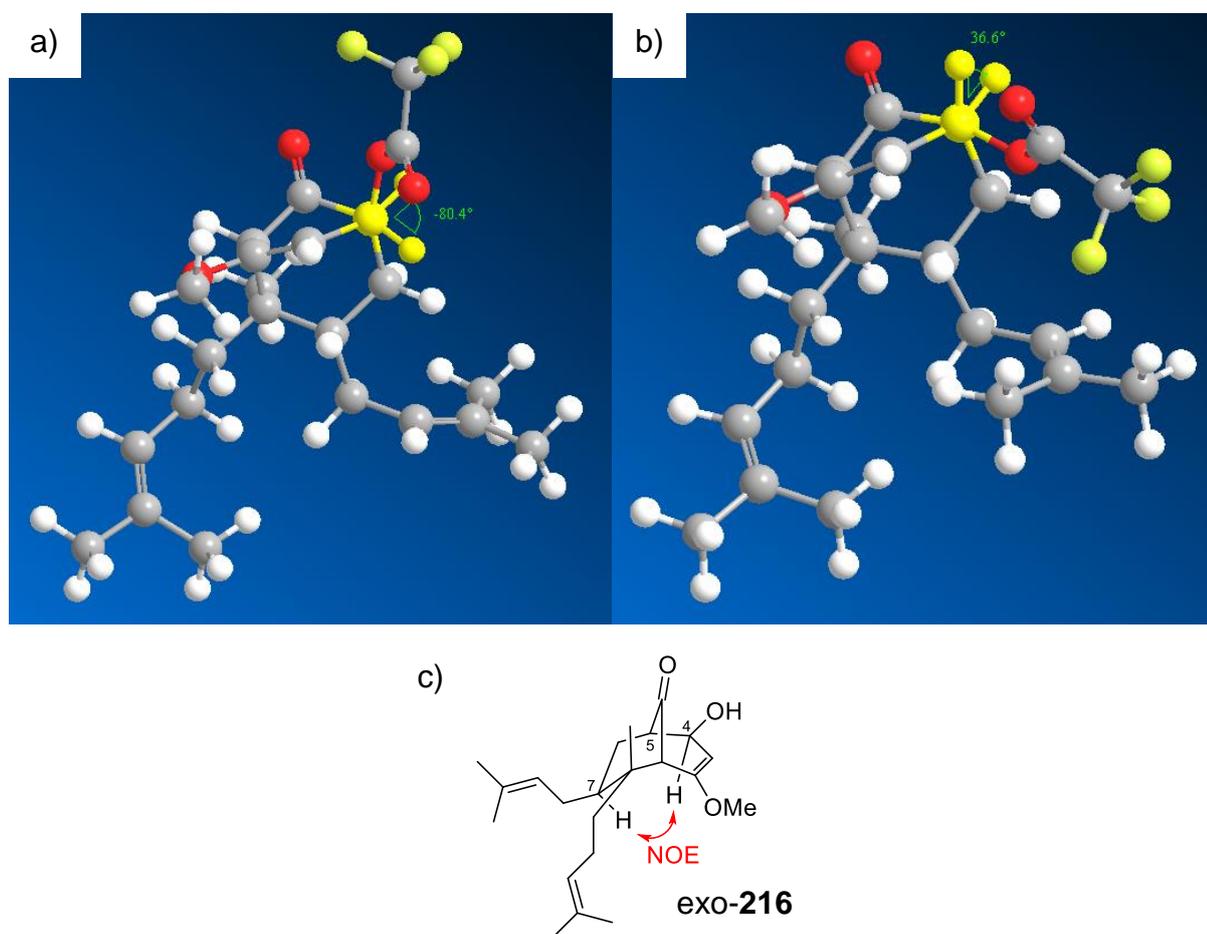


Abb. 195. Zuordnung der Relativkonfiguration der Diastereomeren des Bicyclus anhand der Diederwinkel von **470** und NOE-Korrelation von **216**. Die Diederwinkel wurden mit der Software Chem3D der Firma PerkinElmer ermittelt. a) Diederwinkel des *exo*-TFA-Esters **470**. Blick auf die C4-C5-Bindung. b) Diederwinkel des *endo*-TFA-Esters **470**. Blick auf die C4-C5-Bindung. c) Korrelation der H-Atome von C4 und C7 im NOESY-Spektrum des Hauptdiastereomers 4-*exo*-**216**.

Eine noch verlässlichere Begründung hat das NOESY-Spektrum des *exo*-Alkohols **216** geliefert. Zwischen den beiden Protonen H4 und H7 hat es eine NOE-Korrelation über den Raum hinweg gegeben, was nur bei dem *exo*-Alkohol möglich gewesen ist.

6.12 Oxidation zum 1,3-Ketoenolether **210**

Als letzte Stufe musste nur noch die Oxidation des β -Hydroxyenolethers **216** zum Ketoenolether **210** erfolgen. **210** galt als zentrale Zwischenstufe unserer Synthese, mit der es möglich war, mit Hilfe von literaturbekannten Synthesen von Simpkins und Maimone Hyperforin (**4**) und eine Reihe weiterer natürlicher und nicht natürlicher PPAPs zu synthetisieren.

6.12.1 Dess-Martin Oxidation von β -Hydroxyenolether **216**

Zuerst sollte die Diastereomerenmischung von **216** (dr 2:1, exo/endo) mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) oxidiert werden. Da der Alkohol säureempfindlich war (siehe Kap. 6.11.3), wurde die Oxidation in Gegenwart von Pyridin durchgeführt. Der Alkohol wurde in DCM aufgenommen und bei 0°C nacheinander mit Pyridin und DMP versetzt. Da kein Umsatz bei 0°C zu sehen war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion ist per DC verfolgt worden. **216** hatte einen R_f -Wert von 0,24 (PE/Et₂O 3:1). Es wurde stark vermutet, dass das Keton im Gegensatz zum eingesetzten Alkohol einen höheren R_f -Wert besitzen würde. In der Regel sind Alkohole polarer als die entsprechenden Ketone. Da auch nach 24 h kein Spot oberhalb des Eduktes zu sehen war, wurde davon ausgegangen, dass die Dess-Martin Oxidation in diesem Falle nicht geeignet war. Wegen der Säureempfindlichkeit des Eduktes wurden die Proben für die Reaktionskontrolle nicht sauer extrahiert. Somit war stets Pyridin in den Proben enthalten, welches auf der DC ab dem Startpunkt einen großen Spot bildete, der über die DC-Platte schmierte ($R_f = 0-0,14$; PE/Et₂O 3:1).

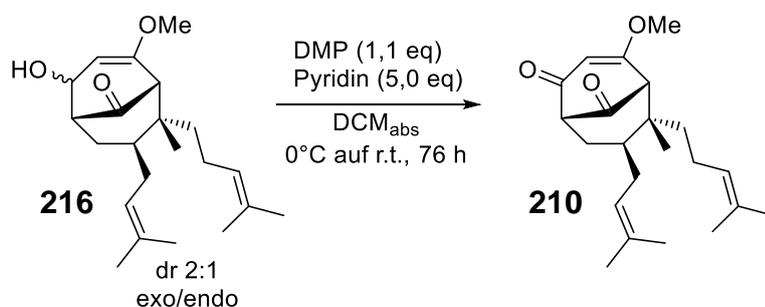


Abb. 196. Dess-Martin Oxidation zum Ketoenolether **210**.

Erst später, als **210** in einer weiteren Oxidationsmethode isoliert werden konnte, ist nachträglich aus der Probe der Reaktionskontrolle nachgewiesen worden, dass auch hier der richtige Ketoenolether entstanden ist. **210** war, entgegen den Vermutungen, mit einem R_f -Wert von 0,10 (PE/Et₂O 3:1) deutlich polarer als angenommen. Damit überlagerte es mit dem Pyridin-Spot und war auf der DC-Kontrolle nicht zu detektieren. Aus zeitlichen Gründen und mangelndem Edukt konnte die Oxidation mit DMP nicht wiederholt werden, um die Ausbeute an **210** in der Dess-Martin Oxidation zu bestimmen.

6.12.2 MnO₂-Oxidation von β -Hydroxyenoether **216**

Zur Oxidation von β -Hydroxyenoether ist die Auswahl an Oxidationsmittel, die in der Literatur beschrieben sind, verglichen mit der normalen Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd bzw. Keton, deutlich begrenzt gewesen. Neben den üblichen Oxidationen wie Dess-Martin, Swern oder Jones, war für β -Hydroxyenoether auch eine Oxidation mit MnO₂ gängig,^[351,352] die von Jauch et al. auch an Allylalkoholen erfolgreich durchgeführt wurde.^[353] Um bessere Ausbeuten zu erzielen, war die Herstellung von aktiviertem MnO₂ von Vorteil. Hierfür wurde, nach der Vorschrift von Attenburrow und Mitarbeitern,^[354] Mn(II)SO₄·H₂O mit KMnO₄ unter basischen Bedingungen zu Mn(IV)O₂ oxidiert. Mit dem frisch aktivierten MnO₂ sollte die Oxidation von **216** in Pentan erfolgen. Oxidationen mit Mangandioxid benötigen einen großen Überschuss an MnO₂, der in der Regel portionsweise über einen längeren Zeitraum zugegeben wird, wobei die Reaktion in einer heterogenen Mischung stattfindet. Da von **216** nur geringe Mengen (23 mg) vorhanden waren, beschränkte sich die Lösungsmittelmenge auf lediglich 0,6 mL. Ein großer Überschuss an festem MnO₂ hatte zur Folge, dass sich die heterogene Lösung nur noch schlecht rühren ließ. Die Durchführung der Oxidation war infolgedessen aufgrund der geringen Ansatzgröße gehindert und nur schwer durchführbar. In Pentan bei Raumtemperatur konnte der Ketoenoether **210** nur in Spuren auf der DC detektiert werden. Aus diesem Grund wurde die Reaktion in Toluol wiederholt. Durch das hochsiedende Lösungsmittel konnte die Oxidation bei 50°C erfolgen. 30 eq MnO₂ wurden zu Beginn und weitere 15 eq nach acht Stunden zugegeben. Eine erneute Oxidationsmittelzugabe wurde aus oben erwähnten Gründen nicht durchgeführt. Obwohl noch viel β -Hydroxyenoether auf der DC ersichtlich war, wurde die Reaktion nach 24 Stunden abgebrochen. Hätte die Oxidation im größeren Maße stattgefunden, wäre in 8-10 Stunden-Intervallen weiteres MnO₂ zugegeben worden.

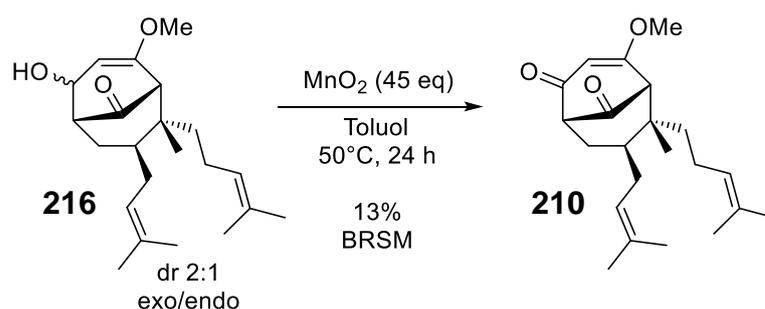


Abb. 197. Mangandioxid-Oxidation von β -Hydroxyenoether **216**.

Die MnO₂-Oxidation wies neben dem Ketoenoether **210** keine weiteren beobachtbaren Produkte auf. Lediglich der Umsatz des β -Hydroxyenoethers war verbesserungsfähig. 65% von eingesetztem **216** wurden zurückgewonnen. Auf den Umsatz bezogen, konnten 13% an **211** isoliert werden. Die restlichen Einbußen an Edukt bzw. Produkt waren auf Verluste bei der säulenchromatographischen Reinigung und der permanenten Reaktionskontrollen zurückzuführen. Bei solch

kleinen Ansatzgrößen fielen die Verluste prozentual deutlich mehr ins Gewicht als bei großen Ansätzen. Darüber hinaus sollte die MnO_2 -Oxidation im größeren Maßstab präparativ besser durchführbar sein. Da keine weiteren Nebenprodukte beobachtet wurden, bot diese Oxidations-Variante großes Potential auf bessere Ausbeuten. Der Ketoenolether **210**, die zentrale Zwischenstufe unserer Synthesestrategie, konnte somit, wenn auch nur in 13% Ausbeute, erstmals aufgebaut und isoliert werden.

6.12.3 Ley-Griffith Oxidation von β -Hydroxyenolether **216**

Eine weitere Methode zur Darstellung von **210** war die Oxidation von **216** mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und dem Co-Oxidanz NMO (Ley-Griffith Oxidation).^[352,355,356] Wegen der geringen Menge an **216** (0,4 mg) hat sich die Oxidation rein auf die qualitative Analyse mittels Dünnschichtchromatographie beschränkt (Abb. 198). Auch war die genaue Einhaltung der Stöchiometrie aufgrund der geringen Mengen nicht möglich, sodass sowohl von TPAP wie auch von $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ jeweils eine kleine Spatelspitze zugegeben wurde.

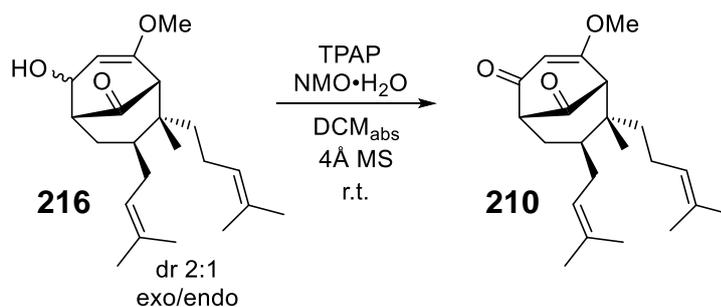


Abb. 198. Ley-Griffith Oxidation von β -Hydroxyenolether **216**.

Nach 20 Stunden konnte **210** zwar detektiert werden, jedoch war das entstandene Verhältnis von Edukt zu Produkt schlechter als bei der MnO_2 -Oxidation. Weitere Untersuchungen der Ley-Griffith Oxidation wurden anhand dessen als nicht sinnvoll erachtet und gestoppt.

6.12.4 TEMPO-Oxidation von β -Hydroxyenolether **216**

Als letzte Oxidationsmethode wurde die TEMPO-Oxidation untersucht, die bereits in der COD-Strategie an **198** Anwendung fand (Kapitel 3.1).^[357] Als Co-Oxidanz diente Bisacetoxyiodbenzol. β -Hydroxyenolether **216** wurde in wasserfreiem DCM nacheinander mit einer Spatelspitze TEMPO und 2 eq $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ bei Raumtemperatur versetzt (Abb. 199). Die Reaktion wurde nach 5 Tagen abgebrochen. Es war kein weiterer Umsatz der Reaktion zu erkennen. Säulenchromatographisch wurden 31% von **216** und, bezogen auf das zurückgewonnene Edukt, 34% an **210** isoliert. Die unvollständige Reaktion wurde erneut auf die präparativ schlecht durchführbare Reaktion im kleinen Maßstab

zurückgeführt. Allerdings konnte die umsatzbezogene Ausbeute von 13% auf 34% gesteigert werden.

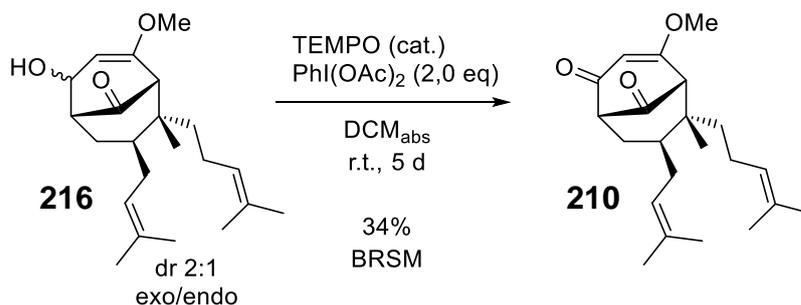


Abb. 199. TEMPO-Oxidation von β -Hydroxyenoether **216**.

Dies waren die letzten Untersuchungen zur Darstellung des Ketoenoethers **210**. Insgesamt konnte geschlussfolgert werden, dass die Oxidationen mit MnO₂ und TEMPO vielversprechend waren und im größeren Maßstab erneut durchgeführt werden müssen. Die Ausbeute an **210** sollte sich noch steigern lassen. Die Oxidation mit DMP und TPAP fielen hingegen im Vergleich zu den beiden anderen Oxidationsmöglichkeiten schlechter aus.

Obwohl die MnO₂-Oxidation eine schlechtere Ausbeute ergab, sollte sich diese Oxidations-Variante womöglich als erfolgsversprechender darstellen. Die Reaktionskontrolle zeigte keine Nebenprodukte und somit eine sauber verlaufende Reaktion. Einzig die heterogene Durchführung der Oxidation im kleinen Maßstab machte bei der Variante Probleme, sollte jedoch im größeren Maßstab nicht mehr von Bedeutung sein.

6.13 Isomerisierung der Doppelbindung des Isoprenyl-Substituenten - Verknüpfung der Isoprenyl- mit der Prenyl-COT-Strategie

Da mit Ketoenolether **210** die zentrale Zwischenstufe der Synthesestrategie erreicht wurde, stand nur noch die Substitution der Brückenkopf-atome C1 und C5 sowie die Substitution an C3 aus, um Hyperforin (**4**) erfolgreich zu synthetisieren. Diese waren literaturbekannt und sind aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt worden. Wurde in der Epoxidöffnung von **359** an C7 direkt der Prenyl-Substituent eingeführt, so konnte die Synthese aufgrund eines fehlenden geeigneten Isocyanid-Liganden bis dato nur in racemischer Weise erfolgen. Enantioselektiv ist das Stereozentrum an C7 durch Einführung eines Isoprenyl-Substituenten aufgebaut worden. Solange kein geeigneter chiraler Isocyanid-Ligand zur direkten asymmetrischen Prenylierung gefunden wurde, musste der Umweg über die enantioselektive Addition des Isoprenyl-Restes und anschließende Isomerisierung zum Prenyl-Rest erfolgen.

Für die Art der Isomerisierung lieferte die Literatur ebenfalls mehrere Möglichkeiten. Entweder säurekatalysiert mit *para*-Toluolsulfonsäure, wie es auch von Maimone praktiziert wurde,^[93,94] oder Übergangsmetall-katalysiert mit Rhodium-,^[358–361] Ruthenium-,^[362] Palladium-,^[363–366] Iridium-^[362,367] oder Platin-Komplexen.^[362] Auch eine positionelle Isomerisierung mit Iod unter Wärmeeinwirkung konnte in Betracht gezogen werden.^[368–370] Triebkraft bei allen Isomerisierungs-Varianten sollte die Ausbildung der höher substituierten und somit thermodynamisch stabileren Doppelbindung, folglich dem Prenyl-Rest, gewesen sein.

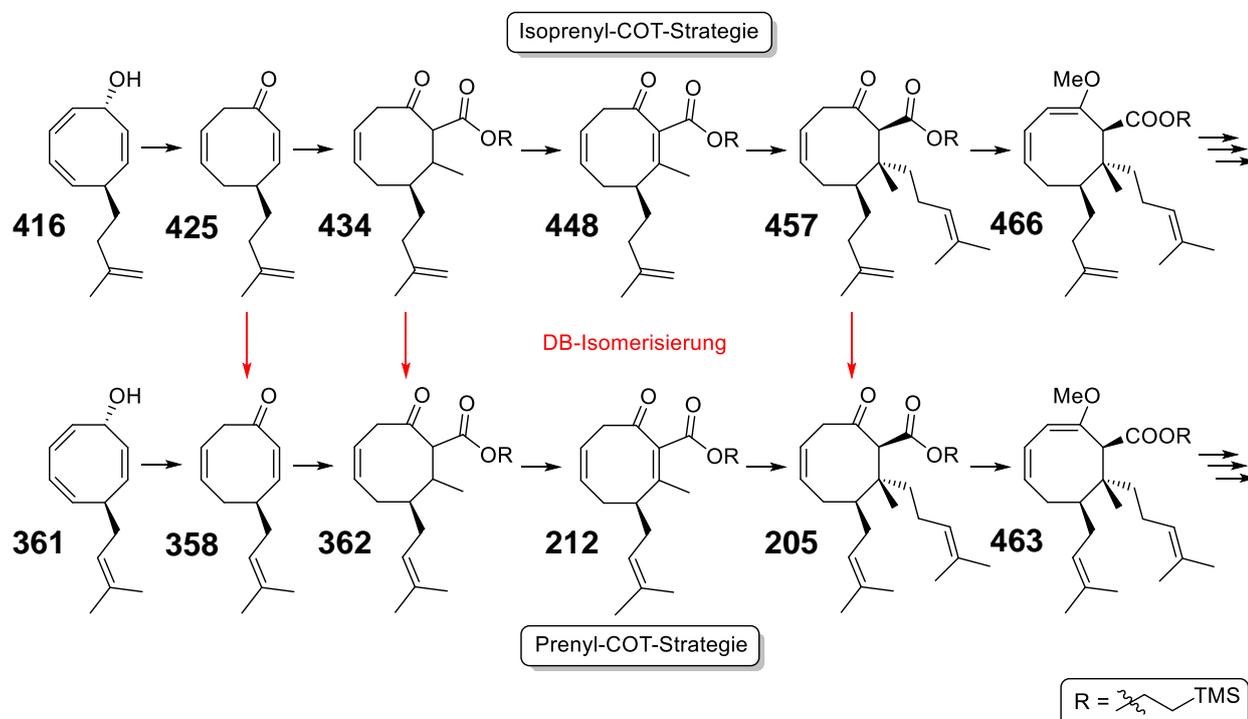


Abb. 200. Verknüpfung der Isoprenyl- mit der Prenyl-COT-Strategie auf unterschiedlichen Synthesestufen.

Die Isomerisierung war auf verschiedenen Stufen der Synthese denkbar (Abb. 200). Da Allylalkohol **416** säureempfindlich war, wurde eine DB-Isomerisierung auf dieser Stufe ausgeschlossen. Hinzu kam, dass **416** mehrere weitere Doppelbindungen im Achtring besaß, die ebenfalls zu unerwünschten Isomerisierungen führen könnten. Bei dem doppelt aktivierten Michael-Akzeptor **458** und den Verbindungen, die bereits die Methylenolether-Funktionalität enthielten, handelte es sich ebenfalls um instabilere Verbindungen. Aus diesem Grund wurde die Doppelbindungs-Isomerisierung auf der Stufe des Enons **425** oder auf derer der β -Ketoester **434** bzw. **457** favorisiert.

6.13.1 Säure- und Übergangsmetall-katalysierte positionelle DB-Isomerisierung ausgehend von Enon **425**

Zunächst wurde das Enon, analog zu Maimone, mit 10 mol% para-Toluolsulfonsäure in Benzol erhitzt. Nach 22 Stunden konnten 32% des isomerisierten Produkts **358** isoliert werden. Neben der eigentlichen Isomerisierung cyclisierte das Edukt säurekatalysiert zu bicyclischem Keton **479**.

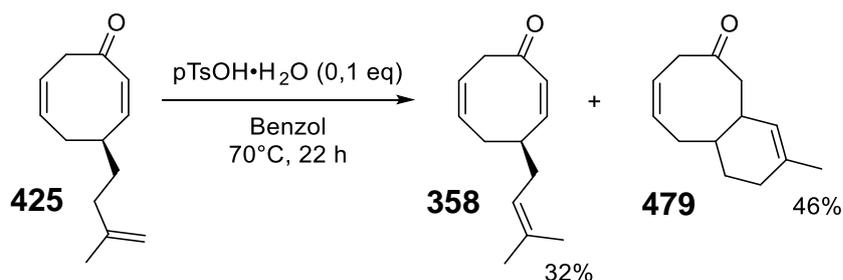


Abb. 201. DB-Isomerisierung von **425** mit pTsOH·H₂O.

Die Carbonylgruppe ist protoniert worden, wodurch sich ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion gebildet hat. Durch die Addition der Doppelbindung bildete sich ein thermodynamisch stabiler Sechsering mit einem tertiären Carbeniumion aus. Durch Eliminierung eines Protons wurde die höher substituierte Doppelbindung generiert (Abb. 202). Da die Nebenreaktion vermutlich auch mit anderen Säuren stattfindet, wurde die säurekatalysierte DB-Isomerisierung zunächst nicht weiter verfolgt.

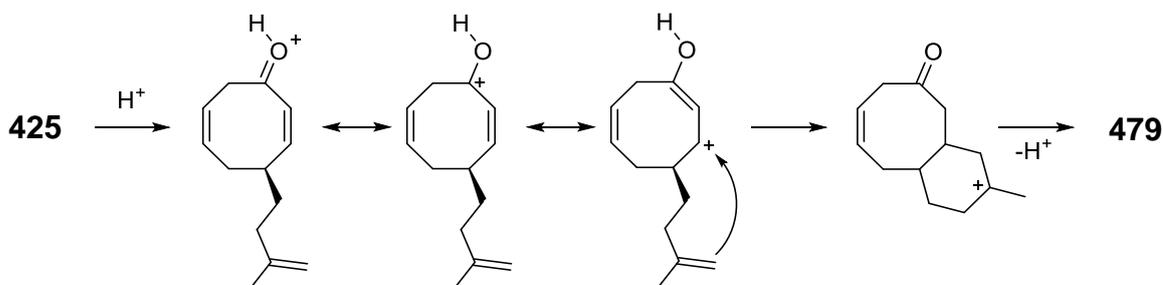
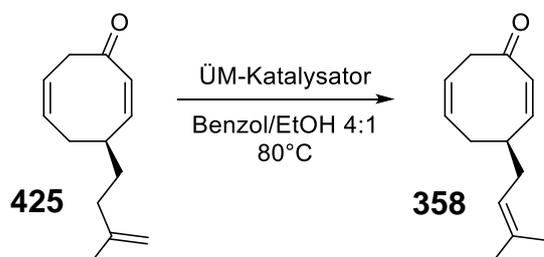


Abb. 202. Säurekatalysierte Bildung des bicyclischen Ketons **479**.

Als nächstes wurde die Übergangsmetall-katalysierte Isomerisierung untersucht. Dafür wurden mehrere ÜM-Komplexe auf Basis von Palladium, Ruthenium, Platin, Iridium und Rhodium getestet (Tab. 27).

Tab. 27. Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungs-Isomerisierung von **425**.



Nr.	Katalysator	Beobachtung
1	PdCl_2	vollständige Zersetzung
2	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	vollständige Zersetzung
3	RuCl_3	vollständige Zersetzung
4	$\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$	vollständige Zersetzung
5	$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	keine Isomerisierung
6	$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	vollständige Zersetzung
7	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	teilweise Zersetzung, keine Isomerisierung

Dabei war unabhängig vom eingesetzten Übergangsmetall keine Isomerisierung der Doppelbindung zu beobachten. In den meisten Fällen kam es sogar zur teilweisen bis hin zur vollständigen Zersetzung des Eduktes in ein komplexes Substanzgemisch, auf dessen Isolierung und Charakterisierung verzichtet wurde.

6.13.2 Säure- und Übergangsmetall-katalysierte positionelle DB-Isomerisierung ausgehend von β -Ketoester 434

Die positionelle Isomerisierung der Doppelbindung ist am β -Ketoester **434** ebenfalls getestet worden. Auch hier erfolgte zuerst die säurekatalysierte Isomerisierung. Hierfür wurde **434** in Benzol mit dem sauren Ionenaustauscher Amberlyst 15 (trockene Form) erhitzt. Die Doppelbindung isomerisierte unter den Bedingungen zum Prenyl-Rest, allerdings ist eine weitere nicht erwartete Nebenreaktion aufgetreten. Zwar konnte dieses Mal wegen der Abwesenheit des α,β -ungesättigten Ketons keine Cyclisierung stattfinden, jedoch wurden 49% des Ketons **428** isoliert, bei dem der Ester abgespalten wurde.

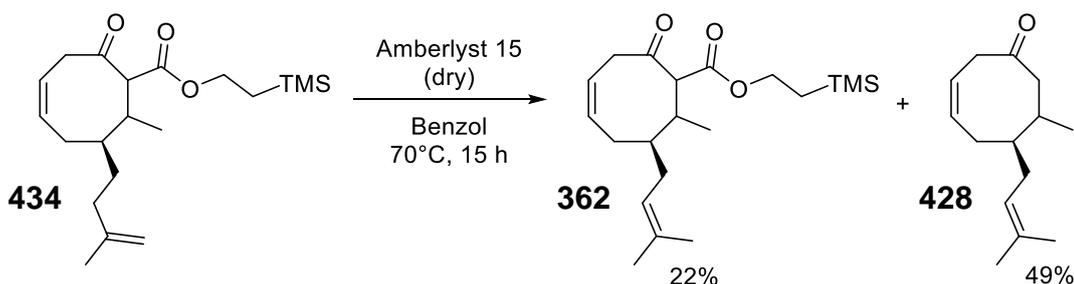


Abb. 203. DB-Isomerisierung von **434** mit saurem Ionenaustauscher Amberlyst 15.

Die Sulfonsäure-Gruppen griffen vermutlich, wie bei der Spaltung des TMS-Ethylester mit TFA,^[231,232] nukleophil unter Ausbildung einer Si-O-Bindung an der TMS Gruppe an. Nach Abspalten von Ethylen musste sich die Carbonsäure gebildet haben. β -Ketocarbonsäuren hingegen decarboxylieren leicht unter sauren Bedingungen unter Wärmeeinwirkung, sodass sich **428** bilden konnte. Betrachtet man die Ausbeuten an **358** und **428** zusammen, so ist die Isomerisierung in 71% abgelaufen. Die Spaltung des Esters konnte sowohl am isoprenylierten und prenylierten Keton ablaufen. Folglich konnte die Nebenproduktbildung nicht umgangen werden.

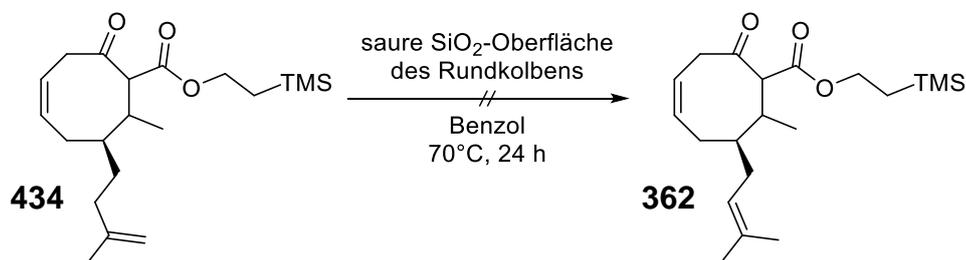


Abb. 204. Isomerisierungs-Versuch mit saurer Glasoberfläche des Rundkolbens.

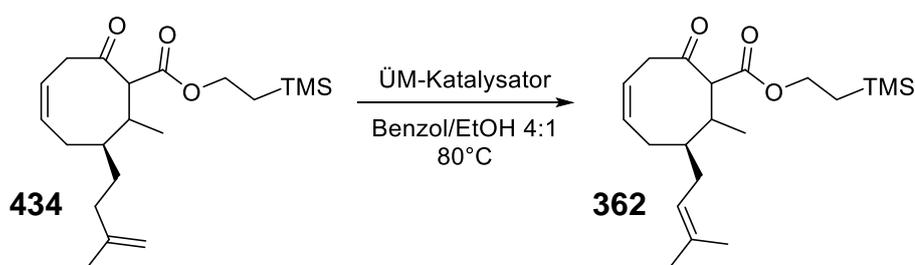
Es wurde versucht den Rundkolben, der für die Reaktion verwendet wurde, für zwei Tage in einem HCl-Bad liegen zu lassen, um die Glasoberfläche, die sich wie ein Ionenaustauscher verhält, mit Protonen anzureichern. Die Isomerisierung sollte anschließend durch die saure Glasoberfläche des Kolbens erfolgen (Abb. 204). Die SiOH-Gruppen der Glasoberfläche hatten eine geringere Nukleophilie verglichen mit

den Sulfonsäuregruppen des Amberlyst 15 und hätten somit keine Spaltung des Esters verursachen sollen. **434** ist in dem Rundkolben in Benzol erhitzt worden. Nach 24 Stunden lag das Edukt immer noch in unveränderter Form vor. Der Ester wurde nicht gespalten, jedoch trat auch keine Isomerisierung der Doppelbindung auf.

Mit para-Toluolsulfonsäure wurde die Isomerisierung von **434** ebenfalls versucht. Es wurden wie erwartet die identischen Ergebnisse wie mit Amberlyst 15 erhalten.

Im weiteren Verlauf sollte die Übergangsmetall-katalysierte Isomerisierung verfolgt werden. Analog zu den Versuchen am Enon **425**, wurden die gleichen ÜM-Komplexe verwendet (Abb. 28). Erneut lieferte keines der Übergangsmetalle auch nur eine im Ansatz ablaufende Isomerisierung. Hauptsächlich zerfiel das Edukt in eine nicht identifizierbare Substanzmischung. Mit dem Vaska-Komplex (Nr. 5) und Wilkinson-Katalysator (Nr. 7) wurde gar keine Reaktion beobachtet.

Tab. 28. Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungs-Isomerisierung von **434**.



Nr.	Katalysator	Beobachtung
1	PdCl ₂	vollständige Zersetzung
2	PdCl ₂ (PhCN) ₂	vollständige Zersetzung
3	RuCl ₃	teilweise Zersetzung, keine Isomerisierung
4	PtCl ₂ (PhCN) ₂	teilweise Zersetzung, keine Isomerisierung
5	IrCl(CO)(PPh ₃) ₃	keine Isomerisierung
6	RhCl ₃ ·3H ₂ O	vollständige Zersetzung
7	RhCl(PPh ₃) ₃	keine Isomerisierung

Übergangsmetall-katalysiert konnte in beiden Fällen keine Isomerisierung erreicht werden. Der Prenyl-Substituent wurde ausschließlich säurekatalysiert erhalten, wobei sowohl beim Enon **425** wie auch bei **434** hauptsächlich unerwünschte Nebenreaktionen abliefen. Sobald der TMS-Ethylester im Molekül eingeführt wurde, war die Isomerisierung säurekatalysiert nur noch schlecht durchführbar, da es stets zur Abspaltung desselben kam. Aus diesem Grund wurden die Isomerisierungsversuche am β -Ketoester **457** nicht durchgeführt. Weitere Versuche sind aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt worden und sind Bestandteil nachfolgender Arbeiten.

7. Zusammenfassung und Ausblick - COT-Strategie

Im Rahmen dieser Dissertation ist eine konkurrenzfähige Synthesesequenz zur Darstellung von Hyperforin (**4**) und weiteren PPAPs entwickelt worden. Ausgehend von Cyclooctatetraen (**360**) ist es gelungen, eine 11-stufige racemische Synthese der zentralen Zwischenstufe **210** der COT-Strategie zu etablieren (Abb. 205). Die Epoxidierung von **360** erfolgte, wie in der Literatur beschrieben,^[211] mit mCPBA.

Aufbauend auf den Publikationen von Pineschi und Mitarbeitern ist eine Methode zur allylischen Prenylierung des COT-Monoepoxids (**359**) erarbeitet worden.^[211,212] Im Zuge dessen konnten tiefgründigere Einblicke in die Cu-katalysierte allylische Alkylierung von unsymmetrisch substituierten Allyl-Grignard-Verbindungen gemacht werden. Mit Hilfe von selbst dargestellten chiralen Isocyanid-Liganden konnten Rückschlüsse auf die energetischen Verläufe dieser Cu-katalysierten Reaktionen getroffen, sowie bereits vorhandene Theorien gestützt werden. Die chiralen Isocyanid-Liganden lieferten zwar noch nicht die gewünschte asymmetrische Induktion bei der Epoxidöffnung von **359**, jedoch konnte bereits ein leichter Enantiomerenüberschuss festgestellt werden. Im Weiteren sollten diese Liganden an unterschiedlichen Allylhalogeniden bezüglich einer induzierenden Enantioselektivität getestet werden. Sie erwiesen sich allerdings zielführend für eine regioselektive Prenylierung und unterdrückten die Allylinversion im Allylcuprat. Diese Erkenntnis war zuvor in vereinzelt Publikationen von Lipshutz^[271,272] und Yamamoto^[371] mit CuCN als Kupferquelle beobachtet worden. Nach unserem Kenntnisstand konnte jedoch noch nie experimentell bewiesen werden, dass dies auf die elektronischen Verhältnisse des Cyanids beziehungsweise dem verwandten Isocyanid zurückgeführt werden konnte.

Durch die Durchführung des [1,5]-H-Shifts in der anionische Variante als Lithiumalkoholat von **361** ist die Ausbeute erheblich gegenüber den Ergebnissen von Pineschi gesteigert worden. Es war dadurch möglich, die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchzuführen und die Nebenproduktbildung durch 6π -elektrocyclische Ringschlussreaktion zu umgehen. Außerdem wurde eine Methode entwickelt, das entstandene Nebenprodukt **419** in einer electrocyclischen Ringöffnungsreaktion zurückzugewinnen.

Mittels ausführlicher Untersuchungen zur Oxidation des β -Ketoesters **362** konnte die Ausbeute auf 62% angehoben werden. Dies entsprach einer Verdopplung im Bezug auf die Ergebnisse von Feidt und für eine Selenierung mit Selenoxideliminierung an einem solch hoch substituierten Gerüst absolut konkurrenzfähig, verglichen mit der Literatur.^[318]

Ein Großteil der Arbeit an der zweiten Michael-Addition beschäftigte sich mit der Verbesserung der Diastereoselektivität der 1,4-Addition und der Diastereomeren-trennung. Unglücklicherweise konnte bei der Michael-Addition das benötigte

Diastereomer nicht direkt gewonnen werden, wodurch eine Epimerisierung des β -Ketoesters Dia2-**205** von Nöten war.

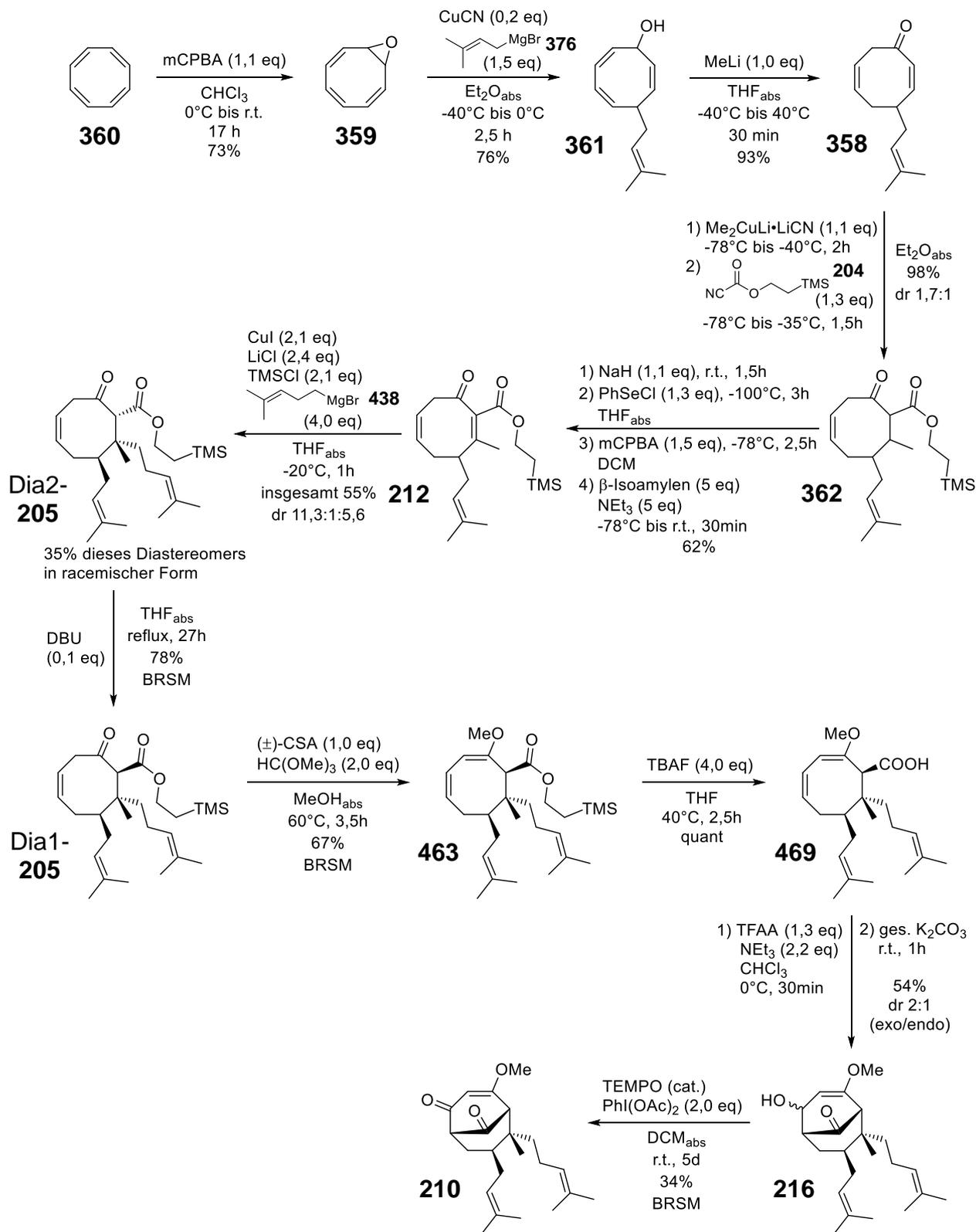


Abb. 205. 11-stufige racemische Synthese des bicyclischen Diketoenolether **210**.

Nachdem das richtige Diastereomer erhalten wurde, konnte dieses in den Methylenolether **463** überführt werden. Dabei setzten sich die falschen Diastereomere Dia2 und Dia3 leider schneller um als Dia1-**205**. Bei den zuerst genannten ist nach 3,5 Stunden 67% des Enolethers isoliert worden, wohingegen bei Dia1 noch reichlich Edukt vorhanden war. Die Reaktion musste jedoch vorzeitig abgebrochen werden, da sonst das bereits gebildete Produkt in Methanol weiter reagiert hat. Somit ergab die Enolethersynthese lediglich auf den Umsatz bezogen 67% an **463**. Zukünftig sollte versucht werden, den Enolether auf andere Weise herzustellen, um die Ausbeuten noch weiter zu verbessern. Abhilfe könnte hier die Methode von Porco und Mitarbeiter schaffen, die zur Methylenolethersynthese TMS-Diazomethan und DIPEA verwendeten.^[107] Auch sollten die Vorschriften von Coltart^[116] und Simpkins^[111] getestet werden, welche mit Dimethylsulfat und t-BuOK bzw. K_2CO_3 die entsprechenden Enolether bildeten.

Die Relativkonfigurationen von zwei erhaltenen Diastereomeren sind nach quantitativer Fragmentierung des TMS-Ethylesters mit TBAF an der Carbonsäure **469** mittels Kristallstrukturen bestimmt worden. Bei der anschließenden transannularen Acylierung musste sowohl bei der Reaktionsdurchführung sowie bei der Analytik des gebildeten sekundären bicyclischen Alkohols **216** $CHCl_3$ bzw. $CDCl_3$ verwendet werden, welches frisch über basischem Al_2O_3 filtriert wurde, um Spuren von HCl zu entfernen. **216** war stark säureempfindlich und ging bei Säureeinwirkung innerhalb kurzer Zeit vollständig kaputt. Beim Brückenschlag der Diastereomeren von **469**, bei denen der Prenyl-Rest anti zur Carbonsäure stand, wurden ausschließlich tri- oder tetracyclische Verbindungen isoliert, die durch weitere Cyclisierung mit dem Prenyl-Rest zustande kamen. Aus diesen Nebenprodukten konnten die restlichen Relativkonfigurationen durch NOE-Experimente bestimmt werden.

Für die Oxidation zum Diketoenoether **210** konnten zwei Methoden favorisiert werden, die jedoch aufgrund der geringen Substanzmenge gegen Ende der Promotionsarbeit präparativ nur schlecht durchzuführen waren. Zum einen konnte umsatzbezogen 34% **210** mittels TEMPO-Oxidation und 22% via MnO_2 -Oxidation erhalten werden. Zukünftige Arbeiten sollten sich weiter mit diesen beiden Oxidations-Varianten beschäftigen. Darüber hinaus könnte auch eine Swern- oder Jones-Oxidation Anwendung finden.

210 stellte die zentrale Zwischenstufe unserer Strategie dar. Es wurde gezeigt, dass es möglich war in 11 Stufen ausgehend von Cyclooctatetraen (**360**) den bicyclischen Diketoenoether **210** diastereoselektiv, jedoch racemisch, aufzubauen. Zur vollständigen Hyperforin-Synthese müssen noch die Seitenketten an C1, C3 und C5 eingeführt werden (Abb. 206). Für die Alkylierung von C5 wird auf die Untersuchungen von Simpkins zurückgegriffen.^[129] Mit LTMP wird bei $-78^\circ C$ innerhalb von 20 Minuten selektiv an C5 deprotoniert und mit einem Überschuss an Prenylbromid (**228**) zu **217** alkyliert. Die Sequenz **217** \rightarrow **218** \rightarrow **219** \rightarrow **220** \rightarrow **4** ist

genau in dieser Form von Maimone et al. beschrieben worden und kann für unsere Synthese übernommen werden.^[93]

In den initialen Überlegungen dieser Synthesestrategie sollte an C1 bereits vor der transannularen Acylierung ein Brom-Atom eingeführt werden. Dadurch hätte C3 direkt prenyliert werden können und der Umweg über die Chlorierung und dem späteren Metall-Halogen-Austausch umgangen werden können. C1 wäre somit durch einen Halogen-Metall-Austausch mit nachfolgender Acylierung substituiert worden. Da nun jedoch zuerst eine Deprotonierung des C1 erfolgen muss, stört der Substituent in C3-Position, da es zu unerwünschten Isomerisierungen im Prenyl-Rest kommen würde.^[129] Folglich kann der C3-Substituent erst nach Acylierung an C1 eingeführt werden. Um C1 selektiv deprotonieren zu können, muss C3 somit zuerst chloriert und dadurch geschützt werden.

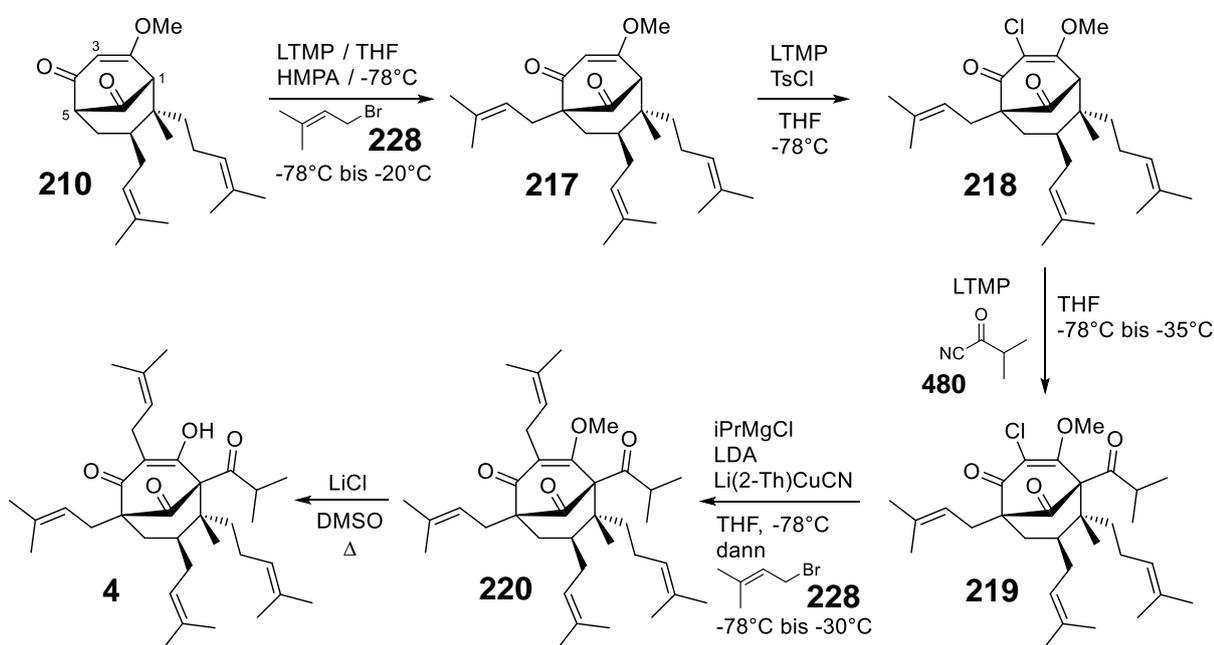


Abb. 206. Einführung der Seitenketten an C1, C3 und C5.

Da das an C1, C3 und C5 unsubstituierte Grundgerüst der PPAPs mit Bicyclo[3.3.1]nonantrion-Kern aufgebaut werden kann, ergibt sich eine extrem hohe Flexibilität der geschilderten Strategie. Durch selektive Einführung der Seitenketten an C1, C3 und C5 ist es möglich, auf diese Weise sehr viele natürliche wie auch nicht-natürliche PPAPs des Typ A und Typ B aus einer zentralen Zwischenstufe, dem Diketoenolether **210**, aufzubauen (Abb. 207). Wird die zweite Michael-Addition mit einem Methyl- statt dem Homoprenylcuprat ausgeführt, sollten sich zudem auch die PPAPs mit geminaler Dimethylgruppe an C8 aufbauen lassen. Die hohe Flexibilität der etablierten Synthesestrategie wird in Abb. 207 schematisch veranschaulicht.

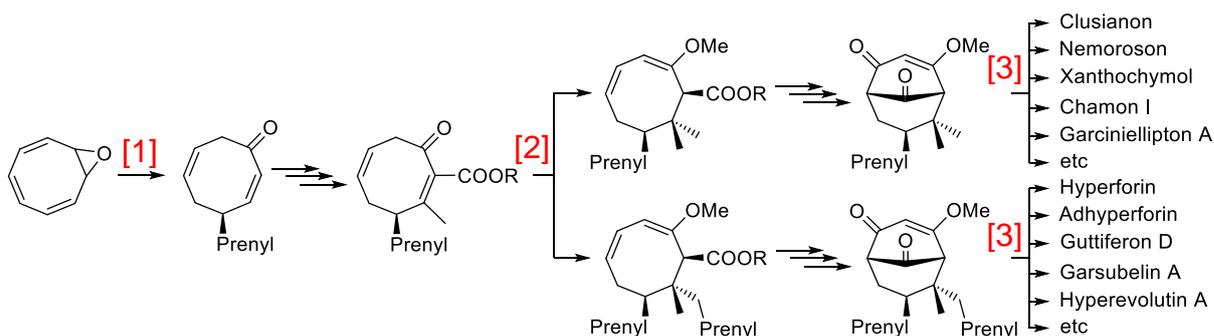


Abb. 207. Zusammenfassung der Flexibilität der geschilderten 8-Ring-Strategie für PPAPs. Bei [1] entscheidet man, welcher Substituent mit C7 verknüpft werden soll. Bei [2] entscheidet man, ob PPAPs mit geminaler Dimethylgruppe oder solche mit chiralem quartären Zentrum an C8 aufgebaut werden sollen. Erst bei [3] entscheidet sich, welches konkrete PPAP hergestellt wird.

Es konnte somit eine flexible 16-stufige Formalsynthese für eine breite Reihe von verschiedenen PPAPs entwickelt werden, die bis auf die zweite Michael-Addition durchweg gute bis sehr gute Ausbeuten liefert. Sollte ein geeigneter chiraler Isocyanid-Ligand für die Desymmetrisierung von **359** gefunden werden, so wäre die 16-stufige Synthese auch in enantioselektiver Form möglich.

Um der Suche nach einem geeigneten Liganden entgegenzukommen, konnte die Synthese über einen kleinen Umweg auch bereits enantioselektiv durchgeführt werden. Hierfür ist der C7-Substituent enantioselektiv als Isoprenyl-Rest eingeführt worden (Abb. 208). Parallel zur Prenyl-Variante der COT-Strategie (Abb. 205) wurden die Stufen bis zum Methylenolether **466** auch an den isoprenylierten Verbindungen entwickelt. Die Desymmetrisierung von **359** konnte sogar mit einer besseren Ausbeute von 93% und einem Enantiomerenüberschuss von 95% erzielt werden. Die weiteren Reaktionen verliefen mit ähnlichen Ausbeuten wie mit den prenylierten Verbindungen. Die Oxidation zum doppelt aktivierten Michael-Akzeptor, ausgehend von dem isoprenylierten β -Ketoester **434**, wurde nur mit Selendioxid und H_2O_2 durchgeführt. Dabei betrug die Ausbeute lediglich 44%. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch hier die Methode mit mCPBA erfolgreich ist. Aus Zeitgründen wurde diese jedoch an der isoprenylierten Verbindung nicht getestet.

Erfreulicherweise lieferte die zweite Michael-Addition an der isoprenylierten Verbindung mit 47% der anti-Verbindung sogar eine gesteigerte Diastereoselektivität. Die Epimerisierung in α -Position zum Ester sowie die Methylenolethersynthese verliefen jedoch etwas schlechter. Es wurde vermutet, dass dies auf die leichter zugängliche endständige Doppelbindung zurückzuführen war. Somit traten Nebenreaktionen in erhöhtem Maße auf, die an den prenylierten Verbindungen nicht oder nur wenig zu beobachten waren.

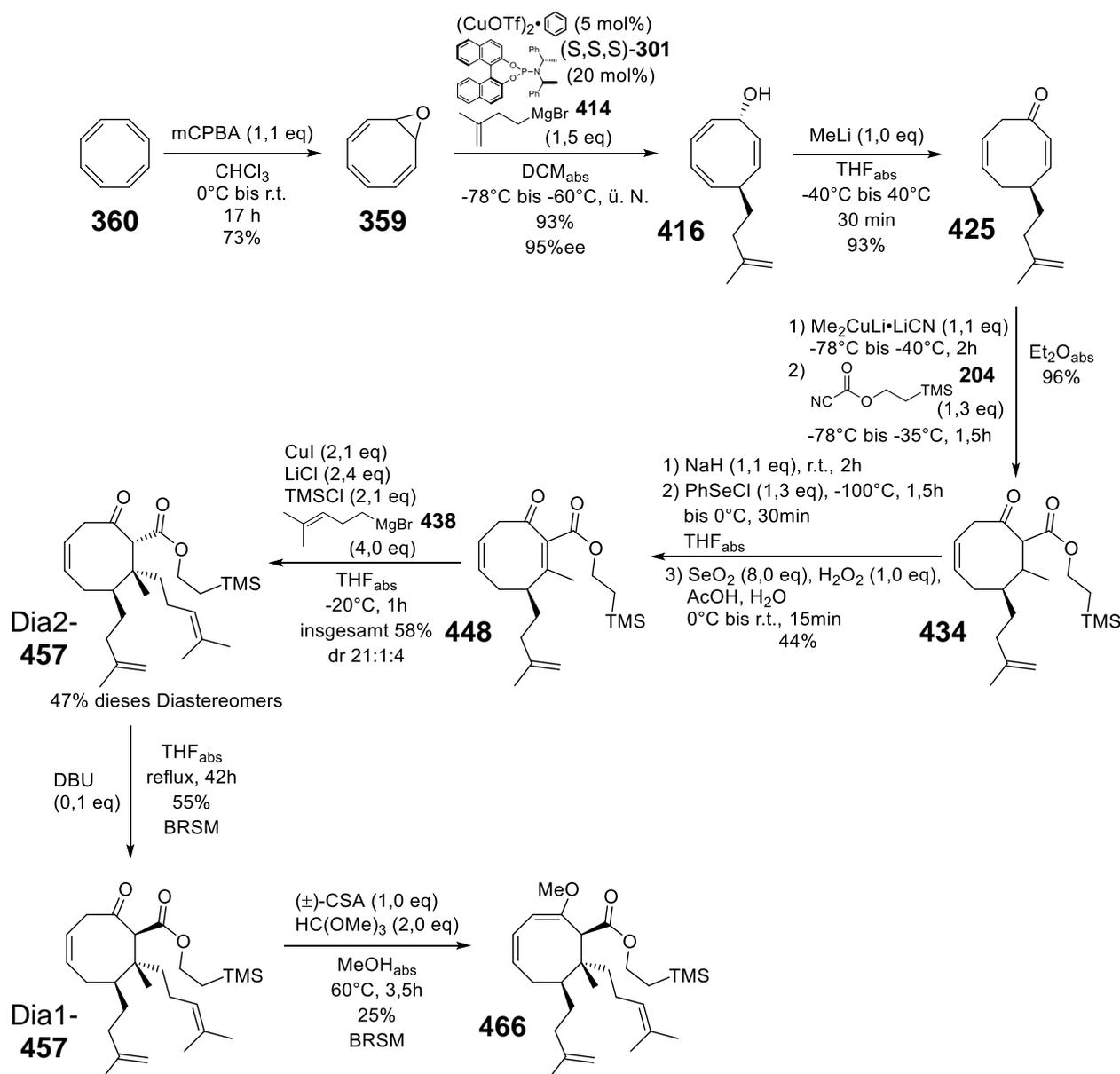


Abb. 208. 8-stufige enantioselektive Synthese des isoprenylierten Enolethers **466**.

So wurden bei der Methylenolethersynthese auch die Methanoladdukte an den Isoprenyl-Substituenten isoliert, die im Zuge der prenylierten Variante nur als Nebenprodukte vermutet wurden. Eine Lösung für dieses Problem könnte die Totalsynthese von ent-Hyperforin von Shibasaki et al. aus dem Jahr 2010 liefern.^[109] Sie haben mit CSA in Methanol die Doppelbindung des Homoprenyl-Substituenten an C8 als Methanol-Addukt geschützt. Die Methoxygruppe eliminierten sie late-stage mit dem sauren Ionentauscher Amberlyst 15 (dry) in wasserfreiem Toluol.

Somit könnte man sich die Nebenreaktion zukünftig zunutze machen, indem die Reaktion einfach solange am Laufen gehalten wird, bis sich ausschließlich das Methanol-Addukt des Methylenolethers **467** gebildet hat (Abb. 209). Die Ausbeute könnte dadurch angehoben und zugleich bei der Methanol-Eliminierung die höher

substituierte Doppelbindung erhalten werden. Dadurch wäre ein Übergang von der Isoprenyl- zur Prenyl-COT-Strategie ermöglicht. Die Eliminierung könnte, wie von Shibasaki et al. beschrieben, mit Amberlyst 15 (dry) in wasserfreiem Toluol auf jeder Stufe nach der Oxidation zum Diketoenolether erfolgen. Allerdings ist es dringend nötig, wasserfrei zu arbeiten, da sonst säurekatalysiert der Methylenolether gespalten werden könnte.

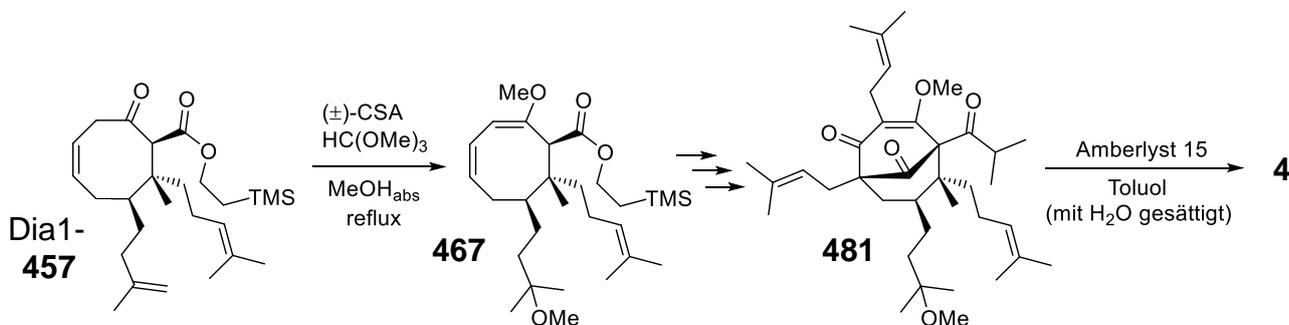


Abb. 209. Ausnutzen der Methanol-Addition an den Isoprenyl-Rest zur positionellen Isomerisierung der Doppelbindung, hin zur höher substituierten Doppelbindung.

Sollte Methanol bei **481** eliminiert werden, könnte jedoch gezielt mit Wasser gesättigtes Toluol verwendet werden, um die Eliminierung sowie die Hydrolyse des Enolethers in einem Schritt zu bewältigen.

Die entwickelte enantioselektive Isoprenyl-Variante (Abb. 208) ist im Zuge der letzten Arbeiten dieser Dissertation mit der Prenyl-Strategie verknüpft worden. Säurekatalysiert ist die Doppelbindung des Isoprenyl-Substituenten isomerisiert worden. Dadurch kann die entwickelte Formalsynthese von Hyperforin (**4**) wie auch vieler weiterer PPAPs (Vgl Abb. 207) auch enantioselektiv durchgeführt werden (Abb. 210). Wegen des „Umweges“ über den Isoprenyl-Substituenten ist eine weitere Stufe hinzugekommen. Folglich handelte es sich um eine enantioselektive 12-stufige Synthese des Diketoenolethers **210** und um eine 17-stufige enantioselektive Formalsynthese eines breiten Spektrums an PPAPs.

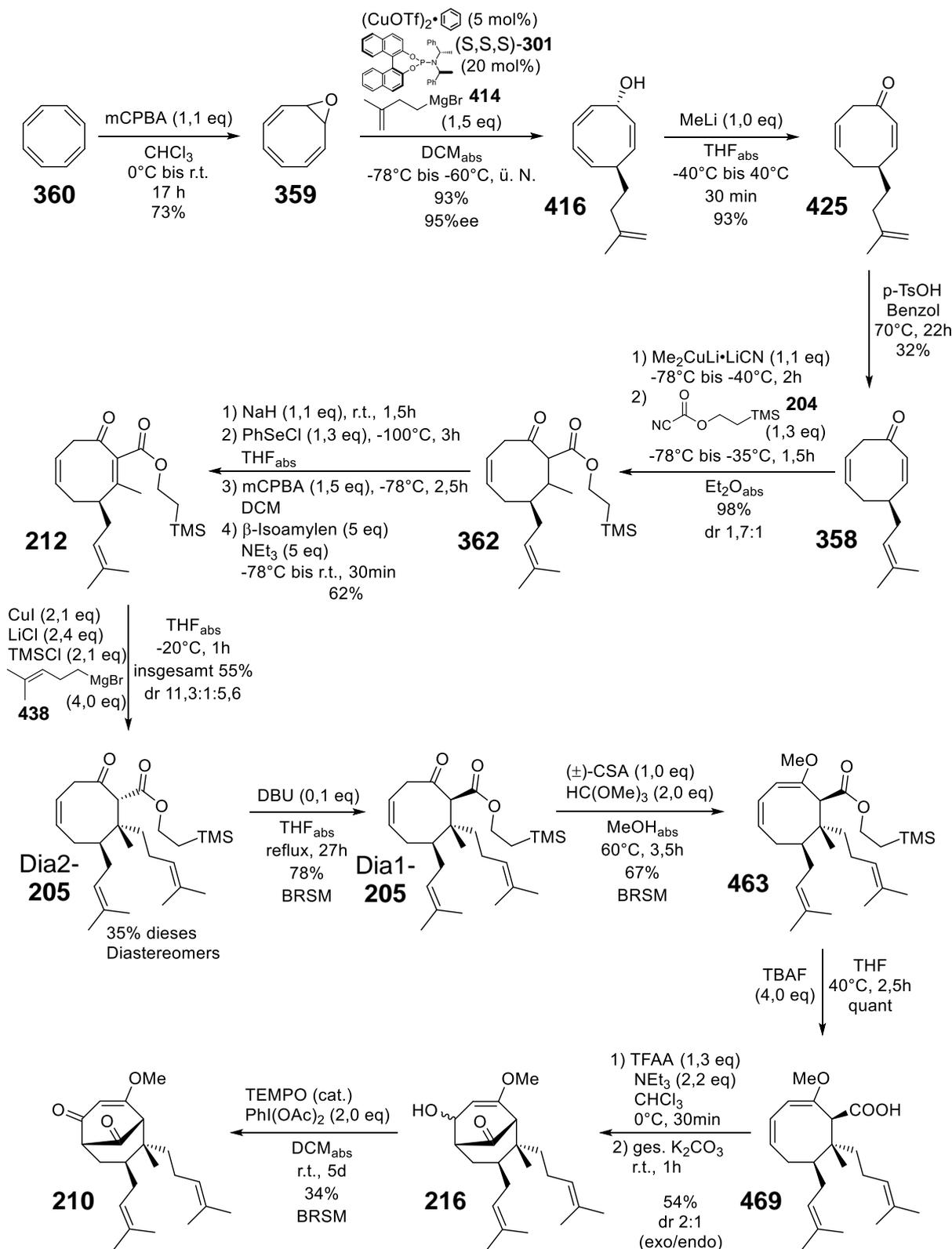


Abb. 210. 12-stufige enantioselektive Synthese des bicyclischen Diketoenol ether **210**.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Die verwendeten **Chemikalien** und Lösungsmittel wurden über das Zentrale Chemikalienlager (ZChL) der Universität des Saarlandes bezogen. Im Lager nicht vorhandene Chemikalien wurden über Sigma-Aldrich, Merck, Acros, ABCR, Fisher Scientific, TCI, Carbolution oder VWR bestellt. Sofern nicht anders vermerkt, wurden diese ohne weitere Reinigung verwendet.

Alle **Lösungsmittel** wurden vor der Verwendung destilliert. Trockene Lösungsmittel wurden nach den herkömmlichen Verfahren in Umlaufdestillen hergestellt. THF, Et₂O, Dioxan und Toluol wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator destilliert. Dichlormethan, Pyridin und DIPA wurden über Calciumhydrid, Methanol über Magnesium getrocknet. Zum Trocknen von Ethanol wurde Natrium und Diethylphthalat verwendet. Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid wurden absolutiert gekauft.

Reaktionen unter Sauerstoff- bzw. Feuchtigkeitsausschluss wurden mittels Standard-Schlenk-Technik in ausgeheizten Reaktionsgefäßen und unter Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) durchgeführt.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels DC, HPLC, GC, und NMR. Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden folgende Platten und Detektionsmethoden verwendet:

- Kieselgelplatten (Glas, Si60F₂₅₄, Firma Merck, UV-Detektion bei 254 nm)
- Aluminiumoxidplatten (ALUGRAM[®] ALOX N/UV₂₅₄, Firma MACHEREY-NAGEL, UV-Detektion bei 254 nm)
- UV-Detektion bei 254 nm
- Iod-Kammer
- Eckerts-Reagenz: Methanol / Essigsäure / konz. H₂SO₄ / Anisaldehyd 85:10:5:0,5 (v/v/v/v)
- Kaliumpermanganat-Lösung: 1% KMnO₄-Lösung / 2% Na₂CO₃-Lösung 1:1 (v/v)

Die **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde mit folgenden HPLC-Systemen durchgeführt:

- Beckmann System Gold[®], bestehend aus einem 127NM Lösungsmittel Modul, einem 166NM UV-Detektor und einem Rheodyne 7125 Injektionsventil. Die erhaltenen Daten wurden mit der Software ClarityLite 2.6.4.402 von DataApex ausgewertet.
- SYKAM Anlage, bestehend aus einem S7121 Reagenzientableau, einer S1122 HPLC-Pumpe, einem S8111 Niederdruck-Gradientenmischer, einem

S3210 UV7Vis-Detektor und einem RHeodyne 7725i Injektionsventil. Die Datenauswertung erfolgte mit der Software Chromstar 6.3 von SCPA GmbH.

- LaChrom Anlage der Firma Merck HITACHI, bestehend aus dem Interface D-7000, der L-7100 HPLC Pumpe, einem L-7250 Autosampler, einem L-3000 Säulenofen und einem DAD L-7455. Die Daten wurden mit der Software HPLC System Manager (HSM) der Firma HITACHI aufgenommen und ausgewertet.
- JASCO PU-4180 RHPLC Pump, JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector, JASCO LC-NetII/ADC Interface Box, JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System.

Für die **achirale Analyse** wurden die Säulen NUCLEODUR[®] 100-5 C₁₈ ec (250 x 4,0 mm, MACHEREY-NAGEL) zur Umkehrphasen-Chromatographie (RP) und NUCLEOSIL[®] 100-5 (250 x 4,6 mm, MACHEREY-NAGEL) zur Normalphasen-Chromatographie (NP) verwendet. Zur **chiralen Analyse** fanden die chiralen Säulen Chiralcel[®] OD-H (250 x 4,6 mm, Daicel Chemical Industries, nur NP), Reprosil 100 Chiral-NR8 (250 x 4,6 mm, Dr. Maisch GmbH, NP und RP), Chiralcel[®] OB-H (250 x 4,6 mm, Daicel Chemical Industries, nur NP) und Lux[®] Amylose-2 (250 x 4,6 mm, Phenomenex, nur NP) Anwendung.

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 2.6.4.402) der Firma DataApex aufgenommen und ausgewertet.

Als Stationärphase für die **Flashchromatographie** diente Kieselgel 60 (Porengröße 40-63 µm) der Firma Merck. In manchen Fällen erfolgte die Reinigung über neutralem Aluminiumoxid 90 (Porengröße 63-200 µm), das durch Wasserzugabe auf Aktivitätsstufe III eingestellt wurde.^[372] Angegebene Lösungsmittelgemische beziehen sich auf Volumenverhältnisse.

Die Charakterisierung der erhaltenen Verbindungen erfolgte mittels **NMR-Spektroskopie** (¹H, ¹³C, DEPT 90, DEPT 135, H,H-Cosy, C,H-Cosy, HMBC, NOESY, ¹¹B, ¹⁹F, ³¹P). Hierzu wurde ein AV II 400 (Frequenz: ¹H 400 MHz, ¹³C 100 MHz) der Firma Bruker, bzw. ein AV 500 (Frequenz: ¹H 500 MHz, ¹³C 125 MHz) der Firma Bruker verwendet. Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in ppm angegeben. Zur Kalibrierung der δ-Werte wurden folgende deuterierten Lösungsmittel verwendet:

- CDCl₃ (*deutero*-Chloroform): ¹H = 7.26 ppm; ¹³C = 77.00 ppm
- CO(CD₃)₂ (*deutero*-Aceton): ¹H = 2.05 ppm; ¹³C = 29.92 ppm
- DMSO-d₆ (*deutero*-DMSO): ¹H = 2.50 ppm; ¹³C = 39.51 ppm
- THF-d₈ (*deutero*-THF): ¹H = 3.58 ppm; ¹³C = 67.57 ppm

- MeOH-d₄ (*deutero*-Methanol): ¹H = 4.87 ppm; ¹³C = 49.15 ppm

Die Datenauswertung erfolgte mit der Software ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.01 der Firma Advanced Chemistry Development, Inc. Zur Angabe der Multiplizität der erhaltenen Aufspaltungsmuster wurden die folgenden Abkürzungen sowie Kombinationen daraus verwendet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett). Die Kopplungskonstanten wurden in Hertz (Hz) angegeben.

Die **hochaufgelösten Massenspektren (HRMS)** wurden von Tobias Dier (ehemals Bioanalytik, Arbeitskreis Prof. Dr. Dietrich Volmer, Universität des Saarlandes) sowie von Dr. Klaus Hollemeyer (Service Massenspektrometrie, Arbeitskreis Prof. Dr. Christopher Kay, Universität des Saarlandes) an einem SolariX FTMS 7,0 T Massenspektrometer der Firma Bruker gemessen. Zur Auswertung wurde die Software Analysis 4.2 von Bruker verwendet.

Kristallographische Daten wurden durch Dr. Volker Huch mittels Einkristall-Röntgen-Diffraktometrie an einem X8 Apex II CCD-Diffraktometer von BrukerAXS aufgenommen.

Die **optische Aktivität** wurde mit einem 241 MC Polarimeter der Firma Perkin-Elmer gemessen. Das Polarimeter ist mit einer Natriumdampflampe (D-Linie, $\lambda = 589,3$ nm) ausgestattet. Die Messungen wurden in 1 dm langen Messzellen durchgeführt. Die Konzentrationen werden in g/100 mL angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät Büchi 150 gemessen und als unkorrigierte Werte angegeben.

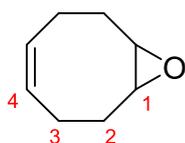
Weitere verwendete Software:

- Microsoft Office 2010
- ChemOffice 2016
- Mendeley Desktop 1.19.4

8.2 Synthesen - COD-Strategie

8.2.1 Cyclooct-5-enepoxid (**197**)

Zu einer Lösung von frisch destilliertem 1,5-Cyclooctadien (**196**) (15.4 mL 125 mmol) ($T_{B, 80 \text{ torr}} = 83^\circ\text{C}$) in THF (19 mL) wird über einen Zeitraum von 4,5 Stunden eine Lösung von 70%igem mCPBA (24.66 g, 100 mmol) in Chloroform (200 mL) mit einem Tropftrichter bei Raumtemperatur zugetropft. Die sich im Tropftrichter abscheidende wässrige Phase (durch das Wasser im mCPBA verursacht) wird nicht zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht gerührt. Die ausgefallene m-Chlorbenzoesäure wird abfiltriert und der Rückstand mit wenig Chloroform gewaschen. Nacheinander wird das Filtrat jeweils zweimal mit 20%iger NaHSO_3 -Lösung und 10%iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Es erfolgt je eine Rückextraktion der wässrigen Phasen mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaC -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird das Rohprodukt (17.39 g) säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 10:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Es werden 9.29 g (74.7 mmol, 75%) Cyclooct-5-enepoxid (**197**) als farbloses Öl isoliert.



DC (PE: Et_2O 5:1) $R_f = 0.36$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.60-5.51 (2H, m, H4); 3.02 (2H, quint, $J = 4.2$ Hz, H1); 2.50-2.36 (2H, m, 3a); 2.19-2.08 (2H, m, H2a); 2.08-1.96 (4H, m, H2b, H3b).

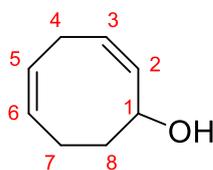
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 128.8 (C4); 56.7 (C1); 28.1 (C2); 23.6 (C3).

Referenzdaten:^[373]

8.2.2 Cycloocta-2,5-dienol (**198**)

Unter Schutzgas wird eine Lösung von TMEDA (22.5 mL, 149 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (320 mL) auf -100°C (Innentemperatur) abgekühlt und sec-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 102 mL, 143 mmol) über 25 min zugetropft. Nachdem die Lösung erneut auf -100°C abgekühlt ist (30 min), wird eine Lösung von Cyclooct-5-enepoxid (**197**) (9.25 g, 74.5 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (50 mL) so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -90°C ansteigt (≈ 35 min). Nach 5 Stunde bei -100°C (Innentemperatur) wird die Reaktion durch Zugabe von MeOH (70 mL) abgebrochen, das Kältebad entfernt und weitere 5% H_2SO_4 (350 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographische (SiO_2 , PE: Et_2O

3:1→1:1→1:2) gereinigt. Es werden 92% (8.48 g, 68.3 mmol) Cycloocta-2,5-dienol (**198**) und 4% (0.39 g, 3.1 mmol) Edukt **197** isoliert.



DC (PE:Et₂O 1:1) R_f = 0.35

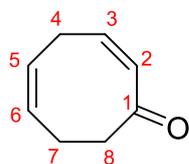
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.70-5.64 (1H, m, H3); 5.64-5.58 (1H, m, H5); 5.55-5.46 (1H, m, H6); 5.38-5.32 (1H, m, H2); 4.90 (1H, dt, J = 10.5 Hz, J = 5.6 Hz, H1); 2.90-2.74 (2H, m, H4); 2.60-2.48 (1H, m, H7a); 2.10-2.02 (1H, m, H7b); 1.85 (1H, tt, J = 12.3 Hz, J = 4.9 Hz, H8a); 1.71 (1H, s, C₁-OH); 1.41 (1H, ddt, J = 12.3 Hz, J = 10.8 Hz, J = 4.5 Hz, H8b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 133.9 (C2); 129.4 (C5); 129.0 (C6); 127.8 (C3); 69.6 (C1); 32.1 (C8); 29.4 (C4); 23.5 (C7).

Referenzdaten:^[131]

8.2.3 Cycloocta-2,5-dienon (**199**)

Unter Schutzgas werden zu einer Lösung von Cycloocta-2,5-dienol (**198**) (8.06 g, 64.9 mmol) in DCM_{abs} (60 mL) nacheinander TEMPO (1.02 g, 6.5 mmol) und Diacetoxyiodbenzol (23.47 g, 71.4 mmol) zugegeben. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 4:1→1:1) gereinigt. Cycloocta-2,5-dienon (**199**) wird in 92% Ausbeute (7.32 g, 59.9 mmol) erhalten.



DC (PE:Et₂O 4:1) R_f = 0.24

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.55 (1H, dt, J = 12.1 Hz, J = 7.3 Hz, H3); 5.99 (1H, d, J = 12.1 Hz, H2); 5.73-5.62 (2H, m, H5, H6); 3.11 (2H, pseudo t, J = 6.8 Hz, H4); 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz, H8); 2.49-2.42 (2H, m, H7).

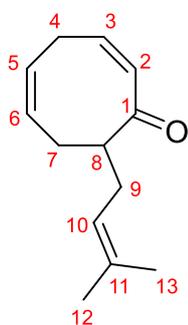
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.0 (C1); 142.8 (C3); 132.2 (C2); 131.2 (C6); 125.9 (C5); 41.5 (C8); 27.0 (C4); 24.8 (C7).

Referenzdaten:^[374]

8.2.4 Racemische α -Alkylierung von **199**^[128]

→8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**200**)

Unter Schutzgas wird frisch destilliertes Hexamethyldisilazan (4.6 mL, 22.0 mmol) in THF_{abs} (45 mL) auf -78°C gekühlt und n-BuLi (2,5 M in n-Hexan, 8.8 mL, 22.0 mmol) über 10 min zugetropft. Nach 10 min wird das Kältebad entfernt und die LiHMDS-Lösung für 15 min an Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird erneut auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 40 min wird eine Lösung von Cycloocta-2,5-dienon **199** (2.44 g, 20.0 mmol) in THF_{abs} (26 mL) zugetropft. Die Reaktion wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, ehe DMPU (2.7 mL, 22.0 mmol) und frisch destilliertes Prenylbromid (9.3 mL, 80.0 mmol) nacheinander zugegeben werden. Anschließend wird die Reaktion auf -18°C erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Mit ges. NH₄Cl-Lösung wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (10.58 g) wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 15:1→10:1→5:1) gereinigt. Die Titelverbindung 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**200**) wird in 71% Ausbeute (2.70 g, 14.18 mmol) und 2-Prenylcycloocta-3,5-dienon (**231**) in 7% (0.26 g, 1.3 mmol) isoliert.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.25 (1H, dt, J = 12.4 Hz, J = 6.1 Hz, H3); 5.85 (1H, dt, J = 12.4 Hz, J = 1.7 Hz, H2); 5.75-5.63 (2H, m, H5, H6); 5.07-5.02 (1H, m, H10); 3.16 (1H, dtd, J = 17.4 Hz, J = 6.0 Hz, J = 1.7 Hz, H4a); 3.02 (1H, ddt, 11.6 Hz, J = 7.0 Hz, J = 4.8 Hz, H8); 2.88 (1H, dt, J = 18.4 Hz, J = 5.9 Hz, H4b); 2.40-2.21 (3H, m, H7a, H9); 2.19-2.11 (1H, m, H7b); 1.68 (3H, s, H12); 1.61 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.8 (C1); 138.3 (C3); 133.6 (C11); 131.6 (C6); 130.4 (C2); 126.6 (C5); 121.3 (C10); 53.2 (C8); 30.8 (C9); 30.1 (C7); 28.4 (C4); 25.7 (C12); 17.8 (C13).

Referenzdaten:^[128]

Enantiomerenanalytik:

chirale HPLC

Chiralcel[®] OB-H, n-Hexan:2-Propanol 99:1

F = 0.60 mL/min, T = 25°C, Detektion bei 232 nm

t_{R, Enantiomer 1} = 17.1 min; t_{R, Enantiomer 2} = 19.2 min

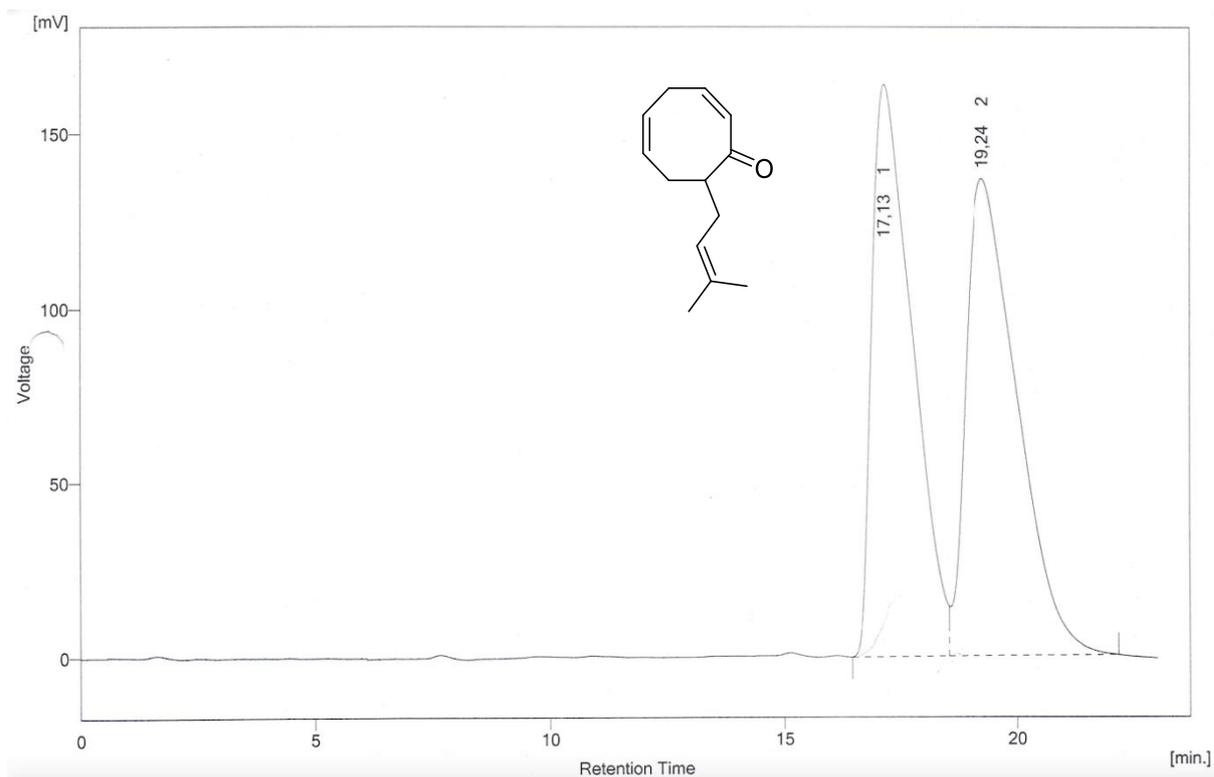


Abb. 211. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **200** als Racemat.

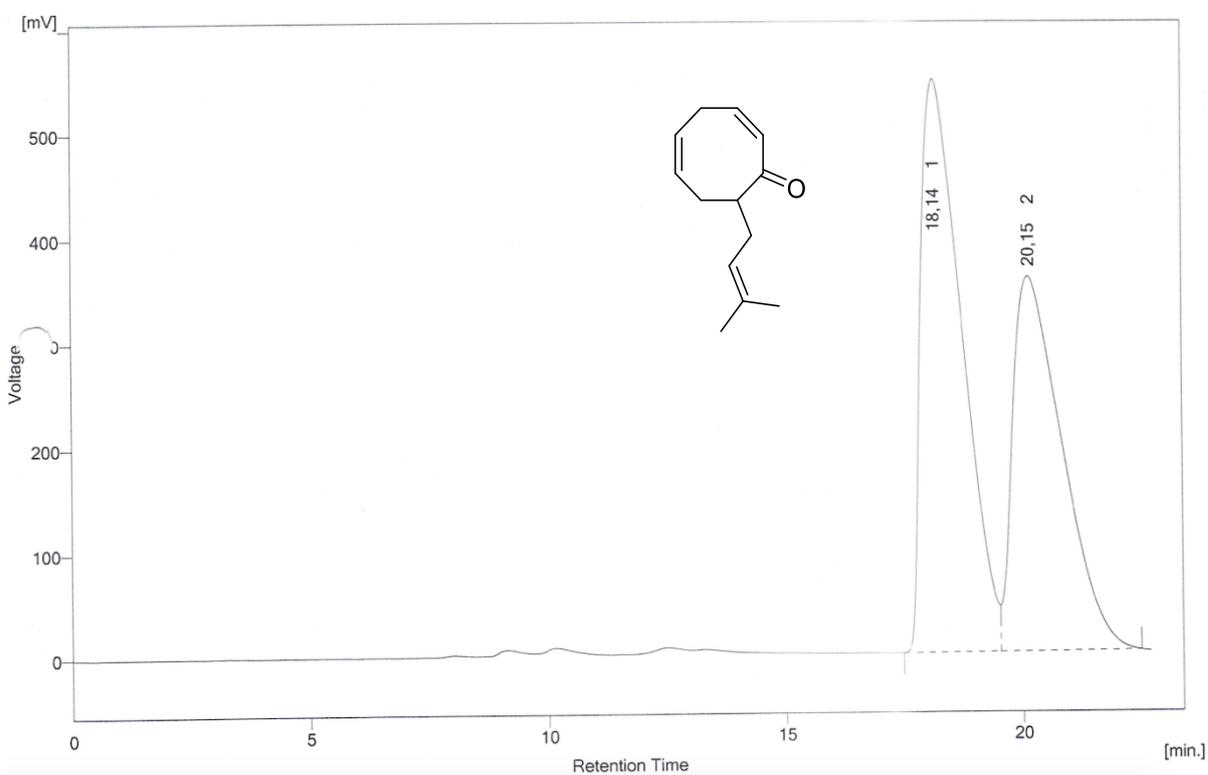
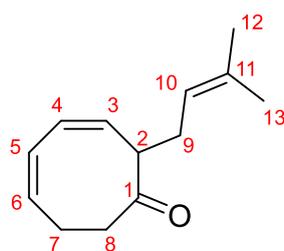


Abb. 212. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **200** (18% ee, Abb. 73).



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.00-5.93 (2H, m, H4, H5); 5.87 (1H, dt, J = 11.6 Hz, J = 5.8 Hz, H6); 5.34 (1H, dd, J = 10.4 Hz, J = 7.6 Hz, H3); 4.99 (1H, tt, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, H10); 3.63 (1H, q, J = 7.1 Hz, H2); 2.86-2.79 (1H, m, H8a); 2.49-2.46 (3H, m, H7, H9a); 2.29-2.24 (1H, m, H8b); 2.24-2.18

(1H, m, H9b); 1.66 (3H, s, H12); 1.62 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 210.5 (C1); 133.3 (C11); 131.7 (C3); 131.5 (C6); 128.2 (C4); 126.8 (C5); 121.4 (C10); 51.6 (C2); 38.6 (C8); 28.3 (C9); 26.2 (C7); 25.8 (C12); 17.9 (C13).

Referenzdaten:^[128]

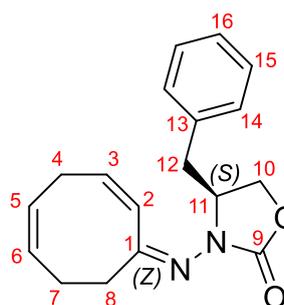
8.2.5 Hydrazon-Synthese ausgehend von 199

→**(S)**-4-Benzyl-3-(((1Z,2Z,5Z)-cycloocta-2,5-dien-1-ylidene)amino)oxazolidin-2-on (**224**) und

→**(S)**-4-Benzyl-3-(((1E,2Z,5Z)-cycloocta-2,5-dien-1-ylidene)amino)oxazolidin-2-on (**225**)

Cycloocta-2,5-dienon (**199**) (122 mg, 1.0 mmol), N-Aminocarbamat **223** (209 mg, 1.1 mmol) und para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (19 mg, 0.1 mmol) werden in DCM (3 mL) gelöst, mit einer Spatelspitze pulverförmigem 4Å-Molekularsieb versetzt und für 22 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird die Mischung über eine 1 cm hohe Kieselgel-Schicht filtriert und mit DCM nachgespült. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 3:2→1:1) gereinigt. Es werden 4% (11 mg, 0.04 mmol) des (Z)-Hydrazons **224**, 3% (8 mg, 0.03 mmol) des (E)-Hydrazons **225** und 23% (28 mg, 0.23 mmol) an Edukt **199** isoliert.

(Z)-Hydrazon



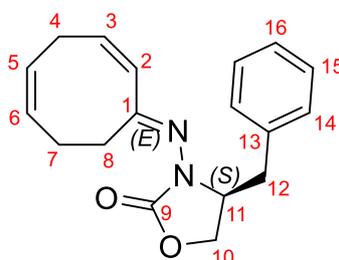
DC (PE:Et₂O 1:2) R_f = 0.29

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.33-7.28 (2H, m, H15); 7.27-7.22 (1H, m, H16); 7.19-7.11 (2H, m, H14); 6.25-6.20 (1H, m, H2); 6.17-6.09 (1H, m, H3); 5.79-5.66 (2H, m, H5, H6); 4.37-4.29 (1H, m, H11); 4.12 (1H, t, J = 8.0 Hz, H10a); 4.04 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 7.6 Hz, H10b); 3.12 (1H, dd, J = 13.7 Hz, J = 3.9 Hz, H12a); 3.04 (2H, t, J = 6.4 Hz, H4); 2.95-2.90

(2H, m, H8); 2.65 (1H, dd, J = 13.7 Hz, J = 9.5 Hz, H12b); 2.55-2.40 (2H, m, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 173.9 (C1); 154.9 (C9); 136.4 (C3); 135.6 (C13); 132.0 (C6); 129.2 (C14); 128.8 (C15); 127.1 (C16); 125.9 (C5); 124.3 (C2); 66.1 (C10); 60.4 (C11); 37.6 (C12); 35.1 (C8); 27.9 (C4); 26.2 (C7).

(E)-Hydrazon



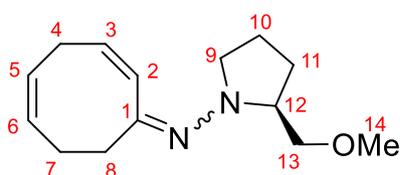
DC (PE:Et₂O 1:2) R_f = 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.37-7.12 (5H, m, H14, H15, H16); 6.28 (1H, d, J = 11.8 Hz, H2); 6.17 (1H, dt, J = 11.8 Hz, J = 7.5 Hz, H3); 5.72-5.63 (2H, m, H5, H6); 4.41-4.33 (1H, m, H11); 4.30-4.25 (1H, m, H10a); 4.10-4.04 (1H, m, H10b); 3.22-3.12 (2H, m, H4a, H12a); 2.99 (1H, ddd, J = 12.3 Hz, J = 9.0 Hz, J = 3.3 Hz, H8a); 2.94-2.84 (2H, m, H4b, H8b); 2.77-2.69 (1H, m, H12b); 2.56-2.46 (1H, m, H7a); 2.34-2.24 (1H, m, H7b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 175.7 (C1); 154.5 (C9); 136.5 (C3); 135.4 (C13); 131.6 (C6); 129.2 (C14); 128.8 (C15); 128.4 (C2); 127.1 (C16); 125.3 (C5); 66.7 (C10); 61.1 (C11); 38.4 (C12); 29.7 (C8); 26.9 (C4); 25.6 (C7).

→N-((S)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)cycloocta-2,5-dien-1-imin (226)

Eine Mischung aus Cycloocta-2,5-dienon (**199**) (0.81 g, 6.6 mmol) und SAMP (**221**) (0.95 g, 7.3 mmol) in Cyclohexan (30 mL) werden unter Schutzgas mit je einer Spatelspitze para-Toluolsulfonsäure und pulverförmigem 4Å-Molekularsieb versetzt und für 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung über eine 1 cm hohe Schicht aus RP18-Kieselgel filtriert und mit Et₂O nachgespült. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, PE:Et₂O 2:1) liefert 21% (168 mg, 1.4 mmol) nicht umgesetztes Edukt **199** und 39% (610 mg, 2.6 mmol) der E/Z-Mischung des SAMP-Hydrazons **226**.



DC (PE:Et₂O 2:1) R_f = 0.20

DC (DCM:Et₂O 15:1) R_f = 0.14

Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.32 (1H, dd, J = 11.5 Hz, J = 1.8 Hz, H2); 5.90 (1H, ddd, J = 11.5 Hz, J = 8.0 Hz, J = 5.3 Hz, H3); 5.73-5.65 (1H, m, H6), 5.65-5.56 (1H, m, H5); 3.45 (1H, dd, J = 9.3 Hz, J = 4.0 Hz, H13a); 3.39-3.31 (1H, m, H12); 3.38 (3H, s, H14); 3.31-3.21 (1H, m, H9a); 3.24 (1H, dd, J = 9.0 Hz, J = 7.3 Hz, H13b); 3.09-3.00 (1H, m, H4a); 2.86-2.72 (2H, m, H4b,

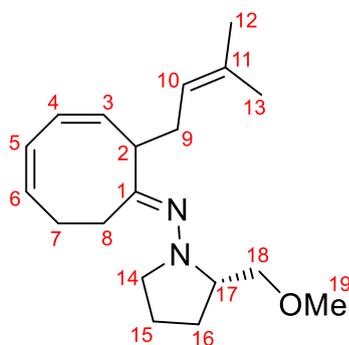
H8a); 2.65 (1H, ddd, $J = 12.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, H8b); 2.54-2.40 (2H, m, H7a, H9b); 2.28 (1H, ddt, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, H7b); 2.05-1.94 (1H, m, H11a); 1.81-1.73 (2H, m, H10); 1.69-1.59 (1H, m, H11b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 161.2 (C1); 131.5 (C6); 131.4 (C3); 126.8 (C2); 126.0 (C5); 75.7 (C13); 66.5 (C12); 59.2 (C14); 55.9 (C9); 34.7 (C8); 27.7 (C4); 27.4 (C7); 26.9 (C11); 22.8 (C10).

8.2.6 Prenylierung des SAMP-Hydrazons **226**

→(3Z,5Z)-N-((S)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-cycloocta-3,5-dien-1-imin (**230**)

Unter Schutzgas wird eine Lösung von Hexamethyldisilazan (0.18 mL, 0.85 mmol) in THF_{abs} (1.7 mL) auf -78°C gekühlt und $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in $n\text{-Hexan}$, 0.34 mL, 0.85 mmol) zugetropft. Die Reaktion wird für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nun wird eine Lösung des SAMP-Hydrazons **226** (200 mg, 0.85 mmol) zugetropft und für weitere 2 Stunden bei -78°C gerührt. Bei der Hydrazon-Zugabe färbt sich die Lösung gelb. Prenylbromid (0.40 mL, 3.41 mmol) wird pur zugegeben, woraufhin sich die Lösung schlagartig entfärbt. Es wird noch 45 min bei -78°C gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. 380 mg des entstandenen gelben, öligen Rohprodukts werden säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{Et}_2\text{O}$ 15:1) gereinigt. Dabei werden 49% (98 mg, 0.42 mmol) Edukt **226**, 3% (5 mg, 0.03 mmol) des bereits hydrolysierten prenylierten Ketons **231** und 28% (72 mg, 0.24 mmol) des prenylierten SAMP-Hydrazons als E/Z-Mischung erhalten.



DC ($\text{DCM}:\text{Et}_2\text{O}$ 15:1) $R_f = 0.19$

Hauptisomer

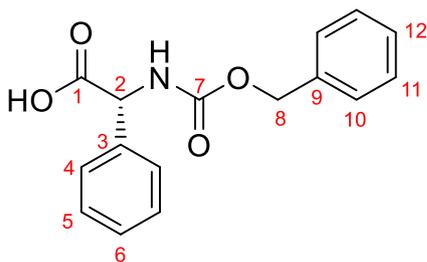
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.79 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, H4); 5.71-5.61 (2H, m, H3, H6); 5.56 (1H, ddd, $J = 6.3$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H5); 5.00-4.95 (1H, m, H10); 4.31-4.24 (1H, m, H2); 3.38-3.30 (1H, m, H18a), 3.33 (3H, s, H19); 3.28-3.12 (2H, m, H17, H18b); 3.10-3.01 (1H, m, H14a); 2.63-2.13 (7H, m, H7, H8, H9, H14b); 2.05-1.92 (1H, m, H16a); 1.80-1.70 (2H, m, H15); 1.71-1.58 (1H, m, H16b); 1.69 (3H, d, $J = 0.8$ Hz, H12); 1.64 (3H, s, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 171.8 (C1); 134.2 (C3); 133.4 (C11); 130.2 (C6); 126.6 (C4); 122.8 (C5); 121.2 (C10); 75.6 (C18); 66.0 (C17); 59.1 (C19); 55.3 (C14); 43.1 (C2); 32.8 (C8); 32.5 (C9); 26.7 (C16); 25.7 (C12); 24.7 (C7); 22.2 (C15); 18.1 (C13).

8.2.7 Synthese des Koga-Liganden 236^[137]

→ N-Cbz-(R)-Phenylglycin (255)^[143]

(R)-Phenylglycin (**253**) (12.34 g, 80 mmol) wird in 2 N NaOH (40 mL, 80 mmol) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. 2 N NaOH (44 mL, 88 mmol) und Chlorameisensäurebenzylester (13 mL, 88 mmol) werden gleichzeitig getrennt voneinander über zwei Tropftrichter über 15 min zugetropft und weitere 30 min bei 0°C gerührt. Das Eisbad wird entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1,5 h wird die Reaktionsmischung zweimal mit Et_2O extrahiert. Diese organische Phase wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit 2 N HCl angesäuert, woraufhin ein weißer Feststoff ausfällt. Mit einer Mischung aus $\text{Et}_2\text{O}:\text{EE}$ 1:1 wird der Feststoff in Lösung gebracht und die wässrige Phase dreimal mit dieser Lösungsmittelmischung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene weiße Feststoff wird unter Rückfluss in so wenig wie möglich DCM ($\approx 200\text{mL}$) gelöst und solange mit PE ($\approx 300\text{ mL}$) versetzt, bis das Produkt anfängt auszukristallisieren. Die Mischung wird über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit PE gewaschen. Die Titelverbindung **255** wird in 98% Ausbeute (22.46 g, 78.7 mmol) als weißer Feststoff erhalten.



DC (DCM:MeOH 9:1) $R_f = 0.26$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 7.53-7.26 (10H, m, H4-6, H10-12); 7.02 (1H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$, NH); 5.37 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$, H2); 5.14-5.04 (2H, m, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 172.3 (C1); 156.7 (C7); 138.4 (C 9); 138.1 (C 3); 129.6 (C4); 129.3 (C5); 129.1 (C11); 128.8 (C6, C12); 128.5 (C10); 67.0 (C8); 59.0 (C2).

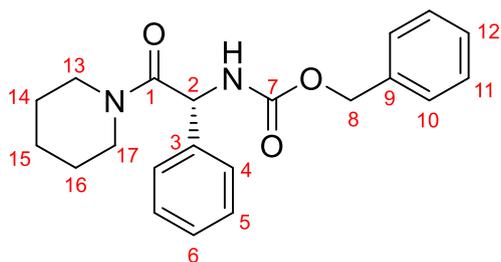
Referenzdaten:^[137,143]

Schmelzpunkt: $T_m = 132\text{-}133^\circ\text{C}$
Lit.: $T_m = 131\text{-}132^\circ\text{C}$ ^[143]

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -115$ ($c = 4.21$, EtOH)
Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -117$ ($c = 4.21$, EtOH)^[137]

→ **Benzyl (R)-(2-oxo-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamat (256)**

N-Cbz-(R)-Phenylglycin (**255**) (7.14 g, 25 mmol) und Benzotriazoloxyltris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) (11.06 g, 25 mmol) werden in DCM (150 mL) aufgenommen und nacheinander mit Piperidin (2.5 mL, 25 mmol) und DIPEA (9.5 mL, 55 mmol) versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden die flüchtigen Verbindungen am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen und nacheinander viermal mit dest. H₂O, dreimal mit 1 M HCl, dreimal mit ges NaHCO₃-Lösung und erneut einmal mit dest. H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach dem entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 9.0 g Rohprodukt, welches säulenchromatographisch (SiO₂, PE:EE 3:2) gereinigt wird. Die Produktfraktion (8.0 g), die zunächst als gelbes Öl erhalten wird und über Nacht im Kühlschrank kristallisiert, wird aus einem 7:3 n-Hexan:Et₂O- Gemisch kristallisiert. In drei Kristallisationszyklen werden 74% (6.50 g, 18.4 mmol) des Amids **256** als weiße Kristalle erhalten.



DC (PE/EE 3:2) $R_f = 0.39$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.38-7.19 (10H, m, H4-6, H10-12); 6.42 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, NH); 5.53 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H2); 5.06 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H8a); 4.94 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H8b); 3.71-3.13 (4H, m, H13, H17); 1.53-0.81 (6H, m, H14-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 167.4 (C1); 155.4 (C7); 138.1 (C9); 136.4 (C3); 128.9 (C4); 128.4 (C5); 128.1 (11); 127.9 (C6, C12); 127.7 (C10); 66.7 (C8); 55.5 (C2); 46.3 (C13/C17); 43.4 (C13/C17); 25.4 (C14/C16); 25.3 (C14/C16); 24.2 (C15).

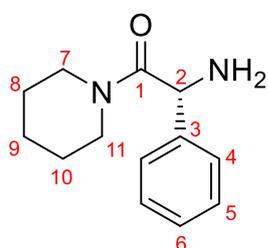
Referenzdaten:^[137]

Schmelzpunkt: $T_m = 75-77^\circ\text{C}$
Lit.: $T_m = 75-76^\circ\text{C}$ ^[137]

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -143,4$ ($c = 1.21$, CHCl₃)
Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -144$ ($c = 1.21$, CHCl₃)^[137]

→ **(R)-2-Amino-2-phenyl-1-(piperidin-1-yl)ethan-1-on (257)**

Eine Lösung des N-Cbz-geschützten Amids **256** (3.53 g, 10 mmol) in Essigsäure (2.0 mL) wird auf 0°C gekühlt und langsam HBr in Eisessig (33 Gew.-%, 7.1 mL, 41.0 mmol) zugetropft. Dabei entsteht unter CO₂-Entwicklung eine viskose, gelbe Lösung. Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1,5 Stunden gerührt. Die Mischung wird mit dest. H₂O (40 mL) verdünnt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird verworfen. Die wässrige HBr-Phase wird vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung alkalisch gemacht und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Dabei wird die Titelverbindung in 89% Ausbeute (1.95 g, 0.89 mmol) als gelbes Öl erhalten. Die Verbindung bedarf keiner weiteren Reinigung.



DC (PE:EE 3:2) $R_f = 0.01$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.36-7.23 (5H, m, H4-6); 4.71 (1H, s, H2); 3.76-3.68 (1H, m, H7a/H11a); 3.49-3.40 (1H, m, H7a/H11a); 3.29-3.17 (2H, m, H7b, H11b); 2.02 (2H, br s, NH₂); 1.58-0.90 (6H, m, H8, H9, H10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.9 (C1); 141.6 (C3), 129.0 (C5); 127.6 (C6); 127.0 (C4); 56.8 (C2); 46.0 (C7/C11); 43.4 (C7/C11); 25.5 (C8/C10); 25.4 (C8/C10); 24.3 (C9).

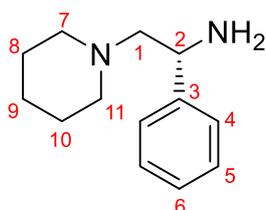
Referenzdaten:^[137]

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -95.8$ ($c = 1.21$, CHCl₃)

→ **(R)-1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethan-1-amin (251)**^[137]

Unter Schutzgas wird Lithiumaluminiumhydrid (2.00 g, 52.3 mmol) in THF_{abs} (15 mL) suspendiert. Innerhalb von 10 min wird eine Lösung des Amids **257** (5.70 g, 26.1 mmol) in THF_{abs} (57 mL) zugetropft. Die Reaktion wird für 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird unter Eiskühlung langsam nacheinander dest. H₂O (3 mL), 15%ige NaOH (3 mL) und erneut dest. H₂O (9 mL) unter heftiger Gasentwicklung zugetropft. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeeengt und das restliche Wasser mehrmals mit Chloroform azeotrop abdestilliert. Das erhaltene gelbe Öl (5.44 g) wird mit HCl in EtOH (1.25 M, 50 mL, 62.5 mmol) versetzt, wodurch sich ein leicht gelber Niederschlag bildet. Aus dieser Lösung wird die Titelverbindung als Hydrochlorid direkt aus EtOH kristallisiert. Der weiße Feststoff wird in Et₂O (50 mL) suspendiert,

mit 20%iger K_2CO_3 -Lösung (40 mL) versetzt und so lange gerührt, bis der Feststoff komplett in Lösung gegangen ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wird mittels Kugelrohr-Destillation gereinigt, wobei Diamin **251** als farbloses Öl bei 0.1 torr und $140^\circ C$ in 71% Ausbeute (3.79 g, 18.5 mmol) übergeht.



DC (PE:iPrNH₂ 20:1) $R_f = 0.50$

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 7.41-7.36 (2H, m, H4); 7.36-7.30 (2H, m, H5); 7.27-7.21 (1H, m, H6); 4.12 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, H2); 2.64-2.54 (2H, m, H7a, H11a); 2.44-2.27 (4H, m, H1, H7b, H11b); 1.88 (2H, s, NH₂); 1.68-1.51 (4H, m, H8, H10); 1.49-1.40 (H9).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 144.6 (C3); 128.3 (C5); 127.0 (C6); 126.7 (C4); 67.7 (C1); 54.9 (C2); 52.5 (C7, C11); 26.2 (C8, C10); 24.5 (C9).

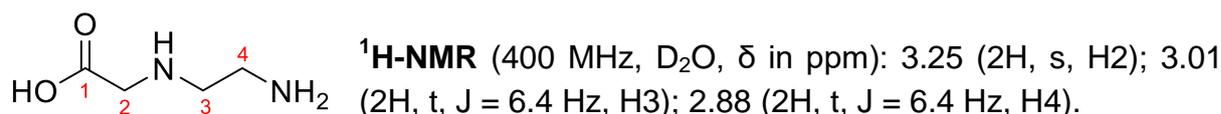
Referenzdaten:^[137]

Siedepunkt: $T_b = 140^\circ C$ (0.1 torr)
Lit.: $T_b = 210^\circ C$ (1.5 torr)^[137]

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -64.5$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$)
Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -64.2$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$)^[137]

→ **(2-Aminoethyl)glycin (260)**^[147]

Frisch destilliertes Ethylendiamin (100 mL, 1.50 mol) wird auf $0^\circ C$ gekühlt und mit Chloressigsäure (15.1 g, 159 mmol) portionsweise versetzt, sodass sich die Chloressigsäure vor der Zugabe der nächsten Portion vollständig löst. Im Anschluss wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Überschüssiges Ethylendiamin wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Durch Zugabe von DMSO (250 mL) fällt ein leicht gelblicher Feststoff aus, welcher abfiltriert und mit DMSO (50 mL) sowie Et_2O (300 mL) gewaschen wird. Der Rückstand wird aus $EtOH:H_2O$ (2:1) kristallisiert und ergibt (2-Aminoethyl)glycin (**260**) in 79% Ausbeute (14.84 g, 125.6 mmol).

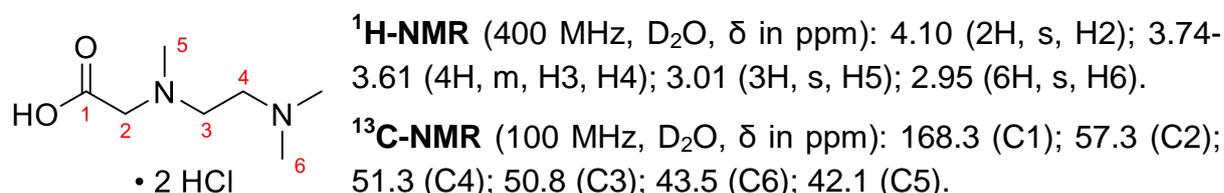


¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, δ in ppm): 177.8 (C1); 51.2 (C2); 46.1 (C4); 38.2 (C3).

Referenzdaten:^[147]

→ **N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methylglycine-2HCl (252)**^[148]

Zu (2-Aminoethyl)glycin (**260**) (14.71 g, 124.5 mmol) werden unter Eiskühlung Ameisensäure (24 mL, 622 mmol) und 37%iger Formaldehyd-Lösung (33 mL, 436 mmol) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion für 21 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure (69 mL, 822 mmol) versetzt. Die Lösungsmittel sowie die flüchtigen Verbindungen werden am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Durch Kristallisation des Rückstandes aus MeOH werden 46% (13.35 g, 57.3 mmol) der dreifach methylierten Diaminocarbonsäure als Dihydrochlorid **252** erhalten.

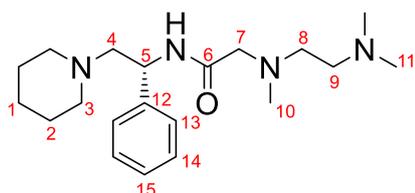


Referenzdaten:^[148]

→ **(R)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-N-(1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)acetamide (263)**

Zu einer Lösung des Carbonsäure-Dihydrochlorids **252** (3.48 g, 14.9 mmol) und BOP (6.61 g, 14.9 mmol) in DCM (80 mL) wird DIPEA (11 mL, 63.9 mmol) zugetropft. Mit der DIPEA-Zugabe färbt sich die zunächst farblose Suspension unter leichter Wärmeentwicklung zuerst gelblich und danach rot/braun. Nach 5 min wird eine Lösung des Diamin **251** (2.90 g, 14.2 mmol) in DCM (7 mL) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbt sich währenddessen erneut gelb. Nach 18 Stunden werden erneut BOP (2.15 g, 4.9 mmol), DIPEA (5 mL, 29.4 mmol) und **252** (0.93 g, 4.0 mmol) zugegeben, da immer noch Diamin **251** zu sehen ist. Nach insgesamt 45 Stunden ist kein Edukt mehr per Dünnschichtchromatographie zu beobachten. Die Lösungsmittel werden im Vakuum

entfernt. Der Rückstand wird in EE (50 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung (50 mL) versetzt. Es wird dreimal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen viermal mit dest. H₂O und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:iPr-NH₂ 20:1→10:1) gereinigt. Das Amid **263** wird in 72% Ausbeute (3.55 g, 10.2 mmol) als blass gelbes Öl isoliert.



DC (PE:iPr-NH₂ 10:1) R_f = 0.36

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.08 (1H, d, J = 6.4 Hz, NH); 7.36-7.29 (4H, m, H13, H14); 7.27-7.22 (1H, m, H15); 5.09-5.02 (1H, m, H5); 3.14 (1H, d_{Dacheffekt}, J = 16.4 Hz, H7a); 3.05 (1H, d_{Dacheffekt}, J =

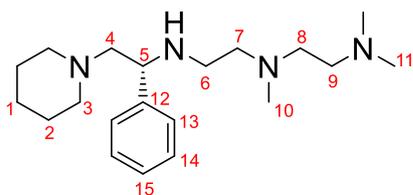
16.4 Hz, H7b); 2.67-2.30 (10H, m, H3, H4, H8, H9); 2.40 (3H, s, H10); 2.28 (6H, s, H11); 1.62-1.50 (4H, m, H2); 1.48-1.40 (2H, m, H1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.7 (C6); 141.9 (C12); 128.3 (C14); 126.9 (C15); 126.3 (C13); 64.4 (C4); 61.6 (C7); 57.6 (C9); 56.1 (C8); 54.5 (C3); 50.4 (C5); 45.8 (C11); 43.7 (C10); 26.1 (C2); 24.3 (C1).

Referenzdaten:^[137]

→ (R)-N-[2-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino]ethyl]-1-phenyl-2-piperidinoethylamin (**236**)

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung des Amids **263** (3.41 g, 9.8 mmol) in THF_{abs} (11 mL) eine 1 M BH₃-THF-Lösung (82 mL, 82 mmol) bei Raumtemperatur getropft. Anschließend wird die Reaktion für 22 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird die Reduktion unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von MeOH (30 mL) beendet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus konz. HCl:MeOH 1:1 (100 mL) für weitere 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, MeOH weitestgehend im Vakuum entfernt und die zurückgebliebene wässrige Lösung mit dest. H₂O (100 mL) verdünnt. K₂CO₃ (40 g) wird vorsichtig portionsweise zugegeben, um die wässrige Phase alkalisch zu machen. Es wird dreimal mit PE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum liefert ein farbloses Öl (3.0 g). An der Kugelrohr-Destille wird Tetraamin **236** im Hochvakuum (0.02 torr) bei 190°C destillativ in 86% Ausbeute (2.82 g, 8.5 mmol) als farbloses Öl erhalten.



DC (CHCl₃:iPr-NH₂ 20:1) R_f = 0.29

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.37-7.33 (2H, m, H13); 7.32-7.27 (2H, m, H14); 7.24-7.19 (1H, m, H15); 3.73 (1H, dd, J = 10.9 Hz, J = 3.4 Hz, H5); 2.70 (1H, br s, NH); 2.59-2.48 (5H, m, H3a, H6, H7a); 2.48-2.36 (6H, m, H4a, H7b, H8, H9); 2.31-2.23 (3H, m, H3b, H4b); 2.23 (6H, s, H11); 2.20 (3H, s, H10); 1.64-1.49 (4H, m, H2); 1.46-1.38 (2H, m, H1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 143.2 (C12); 128.2 (C14); 127.4 (C13); 126.9 (C15); 66.5 (C4); 60.4 (C5); 57.8 (C7); 57.5 (C9); 55.9 (C8); 54.6 (C3); 45.9 (C11); 45.4 (C6); 42.3 (C10); 26.1 (C2); 24.5 (C1).

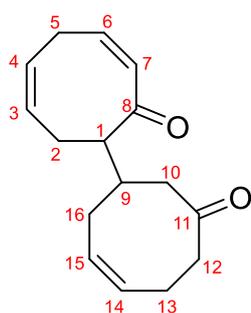
Referenzdaten:^[137]

Siedepunkt: T_b = 190°C (0.02 torr)
Lit.: T_b = 290°C (0.8 torr)^[137]

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = -57.5 (c = 2.03, Benzol)
Lit.: [α]_D²⁵ = -57.1 (c = 2.03, Benzol)^[137]

8.2.8 Asymmetrische α-Prenylierung nach Koga^[136] ausgehend von **199**

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von HMDS (0.42 mL, 2.0 mmol) in DME_{abs} (2 mL) bei -78°C eine MeLi·LiBr-Lösung (1.5 M in Et₂O, 1.33 mL, 2.0 mmol) getropft. Nach erfolgter Zugabe wird das Kältebad für 15 min entfernt, sodass die Reaktionsmischung warm wird. Es wird erneut auf -78°C gekühlt und Cycloocta-2,5-dienon (**199**) (244 mg, 2.0 mmol) in DME_{abs} (9 mL) über 30 min langsam zugetropft. Die Reaktion wird für 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nacheinander wird Tetraamin **236** (67 mg, 0.2 mmol) in DME_{abs} (1 mL) und TMEDA (0.60 mL, 4.0 mmol) zugegeben. Die Mischung wird für 25 min auf -20°C erwärmt und erneut auf -78°C gekühlt. Anschließend wird frisch destilliertes Prenylbromid (2.30 mL, 20.0 mmol) pur zugefügt. Nach 2 Stunden erwärmt man auf -45°C. Bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung für 45 h gerührt. Die Reaktion wird auf -78°C gekühlt und durch Zugabe von ges. wässriger Citronensäure-Lösung (10 mL) abgebrochen. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert. Aus der wässrigen Citronensäure-Phase kann das Tetraamin **236** zurückgewonnen werden. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das zurückgebliebene gelbe Öl (0.51 g) säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 15:1 →10:1→1:1) gereinigt. Es resultieren 8% (28 mg, 0.15 mmol) 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**200**), 36% (136 mg, 0.71 mmol) 2-Prenylcycloocta-3,5-dienon (**231**) und 7% (31 mg, 0.13 mmol) Dimer **264**.

(3Z,6Z,6'Z)-[1,1'-bi(cyclooctane)]-3,6,6'-triene-2,3'-dion (264)DC (PE:Et₂O 2:1) R_f = 0.15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.19 (1H, dt, J = 12.8 Hz, J = 5.4 Hz, H6); 5.80-5.87 (2H, m, H7, H14); 5.69-5.74 (2H, m, H3, H4); 5.61-5.67 (1H, m, H15); 2.89-3.03 (3H, m, H1, H5); 2.46-2.56 (4H, m, H10, H12); 2.29-2.46 (4H, m, H2, H13); 2.10-2.16 (1H, m, H16a); 2.03-2.08 (1H, m, H9); 1.94-2.01 (1H, m, H16b).

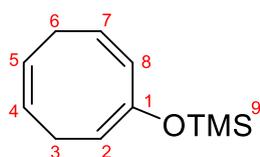
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 213.4 (C11); 209.2 (C8); 137.3 (C6); 131.4 (C3); 131.0 (C14); 129.8 (C7); 128.7 (C15); 127.3 (C4); 57.2 (C1); 47.0 (C12); 42.7 (C10); 37.5 (C9); 30.0 (C16); 28.7 (C5); 28.5 (C2); 22.1 (C13).

Referenzdaten:^[128]

Die asymmetrische α-Prenylierung wurde auch in Toluol_{abs} anstatt DME_{abs} als Lösungsmittel durchgeführt. Die Durchführung bleibt jedoch bis auf den Austausch des Lösungsmittels identisch.

8.2.9 Asymmetrische α-Prenylierung nach Koga^[136] ausgehend von TMS-Enolether 267**→ ((Cycloocta-1,4,7-trien-1-yl)oxy)trimethylsilan (267)**

HMDS (1.90 mL, 9.0 mmol) in THF_{abs} (20 mL) wird unter Schutzgasatmosphäre auf -78°C gekühlt und innerhalb von 5 min mit n-BuLi (2,5 M in n-Hexan, 3.60 mL, 9.0 mmol) tropfenweise versetzt. Die Mischung wird bei -78°C für eine Stunde gerührt. Cycloocta-2,5-dienon (**199**) wird in THF_{abs} (10 mL) zur LiHMDS-Lösung über 20 min zugetropft, wobei sich die Lösung gelb/orange verfärbt. Nach 30 min wird Trimethylsilylchlorid (1.25 mL, 9.8 mmol) pur zugegeben. Die Reaktion entfärbt sich schlagartig. Nach weiteren 30 min erwärmt man auf Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel sowie überschüssiges TMSCl am Rotationsverdampfer bei 130-110 torr und einer Wasserbadtemperatur von 30°C. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (neutrales Al₂O₃ Aktivität III, PE) gereinigt. Es werden 95% (1.51 g, 7.8 mmol) des TMS-Enolethers **267** erhalten.

DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.75

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.01 (1H, d, J = 10.3 Hz, H8); 5.70-5.60 (2H, m, H4, H7); 5.57-5.49 (1H, m, H5); 4.81 (1H, t, J = 7.8 Hz, H2); 2.84 (2H, t, J = 6.7 Hz, H6); 2.61 (2H, t, J = 6.6 Hz, H3); 0.19 (9H, s, H9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 151.6 (C1); 128.5 (C4), 127.9 (C7); 127.7 (C8); 124.0 (C5); 103.8 (C2); 27.7 (C6); 25.3 (C3); 0.5 (C9).

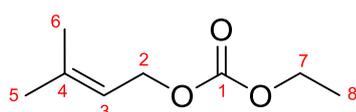
→ 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon (**200**)

Unter Schutzgas wird TMS-Enolether **267** (195 mg, 1.0 mmol) auf 0°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von MeLi·LiBr (1.5 M in Et₂O, 0.67 mL, 1.0 mmol) versehen, wodurch sich die Lösung gelb/orange färbt. Die Mischung wird 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf -20°C gekühlt und mit DME_{abs} (7 mL) verdünnt. Tetraamin **236** (335 mg, 1.0 mmol) in DME_{abs} (5 mL) wird zugetropft und für 30 min vorkoordinieren gelassen. Die Reaktion wird auf -78°C abgekühlt. Prenylbromid (1.20 mL, 10.0 mmol) wird zugetropft und die Reaktion im Anschluss bei -45°C für 20 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Mischung bei -78°C mit 10%iger Citronensäure-Lösung (10 mL) versetzt. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurden, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1→15:1→3:1) gereinigt. In 37% Ausbeute (70 mg, 0.37 mmol) und 4%ee wird 8-Prenylcycloocta-2,5-dienon isoliert. Das isomere Keton **231** wird in 5% (10 mg, 0.05 mmol) erhalten.

Die Reaktion kann mit analoger Vorgehensweise auch in Toluol_{abs} durchgeführt werden.

8.2.10 Ethylprenylcarbonat (**294**)^[175]

Unter Schutzgas werden 4-DMAP (22 mg, 0.18 mmol) und Prenylalkohol (2.0 mL, 20.0 mmol) zu einer Lösung von Pyridin (6.5 mL, 80 mmol) in THF_{abs} (120 mL) gegeben und auf 0°C gekühlt. Chlorethylformiat (5.2 mL, 54 mmol) wird über 5 min zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktion für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NaCl-Lösung (120 mL) wird zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels liefert Ethylprenylcarbonat (**294**) in 98% Ausbeute (3.05 g, 19.3 mmol) als farblose Flüssigkeit. Eine weitere Reinigung des Produkts ist nicht erforderlich.



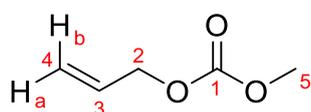
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.39-5.33 (1H, m, H3); 4.61 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H2); 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H7); 1.75 (3H, s, H6); 1.71 (3H, s, H5); 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 155.2 (C1); 139.8 (C4); 118.1 (C3); 64.4 (C2); 63.8 (C7); 25.7 (C6); 18.0 (C5); 14.2 (C8).

Referenzdaten:^[175]

8.2.11 Allylmethylcarbonat (276)^[175]

Unter Schutzgas werden 4-DMAP (122 mg, 1.0 mmol) und Allylalkohol (6.9 mL, 100 mmol) zu einer Lösung von Pyridin (35 mL, 400 mmol) in THF_{abs} (250 mL) gegeben und auf 0°C gekühlt. Chlormethylformiat (21 mL, 270 mmol) wird über 5 min zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktion für 43 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat nacheinander mit 1 N HCl, zweimal mit ges. CuSO_4 -Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei 30°C und 150 torr entfernt. 76% (8.83 g, 76 mmol) Allylmethylcarbonat (276) werden durch Mikrodestillation bei einer Temperatur von $129\text{-}131^\circ\text{C}$ an Atmosphärendruck erzielt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.91 (1H, ddt, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, H3); 5.34 (1H, dq, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H4b); 5.25 (1H, dq, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H4a); 4.61 (2H, dt, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H2); 3.77 (3H, s, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 155.5 (C1); 131.5 (C3); 118.8 (C4); 68.4 (C2); 54.7 (C5).

Referenzdaten:^[375]

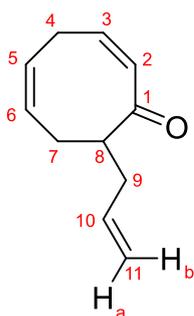
Siedepunkt:

$T_b = 129\text{-}131^\circ\text{C}$ (1 atm)

Lit.: $T_b = 127\text{-}130^\circ\text{C}$ (1 atm)^[375]

8.2.12 Allgemeine Vorschrift für die asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte α -Allylierung von Cycloocta-2,5-dienon (**199**)^[162]

Der ÜM-Katalysator (0.5-2 mol%), LiCl (2.55 g, 60 mmol) und Ligand (2-8 mol%) werden über Nacht im Hochvakuum (10^{-3} torr) getrocknet. Die Katalysator-Mischung wird in THF_{abs} (60 mL) aufgenommen und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Parallel dazu wird HMDS (5.0 mL, 24.0 mmol) unter Schutzgasatmosphäre in THF_{abs} (20 mL) aufgenommen und auf -78°C gekühlt. n-BuLi (2.5 M in n-Hexan, 8.4 mL, 21.0 mmol) wird über 10 min zum Amin getropft und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Katalysator-Lösung wird Allylmethylcarbonat (**276**) (3.48 mL, 30.0 mmol) zugegeben, für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von Cycloocta-2,5-dienon (**199**) (2.44 g, 20.0 mmol) in THF_{abs} (20 mL) wird so zur LiHMDS-Lösung zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -74°C ansteigt (≈ 50 min). Nach weiteren 25 min bei -78°C wird die Enolat-Lösung in einen mit einem Kühlmantel versehenen Tropftrichter, der zuvor auf -78°C gekühlt wurde, via Transferkanüle überführt. Nun wird die Enolat-Lösung über 20 min hinweg zur Katalysator/Ligand/Carbonat-Lösung bei -78°C getropft. Die Reaktion wird in dem in Tab. 6 (Kap. 3.2.4) angegebenen Temperaturbereich für die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktion wird bei -78°C durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (60 mL) abgebrochen. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 50:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Die resultierenden Ausbeuten an 8-Allylcycloocta-2,5-dienon (**299**), 2-Allylcycloocta-3,5-dienon (**304**) und 2,2-Diallylcycloocta-3,5-dienon (**305**) können ebenfalls aus Tab. 6 entnommen werden.



DC (PE: Et_2O 15:1) $R_f = 0.18$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.28 (1H, dt, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, H3); 5.86 (1H, dt, $J = 12.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H2); 5.80-5.64 (3H, m, H5, H6, H10); 5.08-4.99 (2H, m, H11); 3.24-3.09 (2H, m, H4a, H8); 2.88 (1H, dt, $J = 17.9$ Hz, $J = 5.7$ Hz, H4b); 2.49-2.35 (2H, m, H7a, H9a); 2.31-2.23 (1H, m, H7b); 2.22-2.14 (1H, m, H9b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.1 (C1); 138.7 (C3); 135.7 (C10); 131.2 (C6); 130.5 (C2); 126.9 (C5); 116.8 (C11); 52.3 (C8); 36.4 (C9); 30.1 (C7); 28.3 (C4).

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC
Lux[®] Amylose-2, MeOH:H₂O 65:35
F = 0.80 mL/min, T = 15°C , Detektion bei 236 nm
 $t_{R,(+)\text{-Enantiomer}} = 19.9$ min; $t_{R,(-)\text{-Enantiomer}} = 24.1$ min

Optische Aktivität: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.6$ (c = 1.00, CHCl_3) bei 28%ee (Nr. 2, Tab. 6)

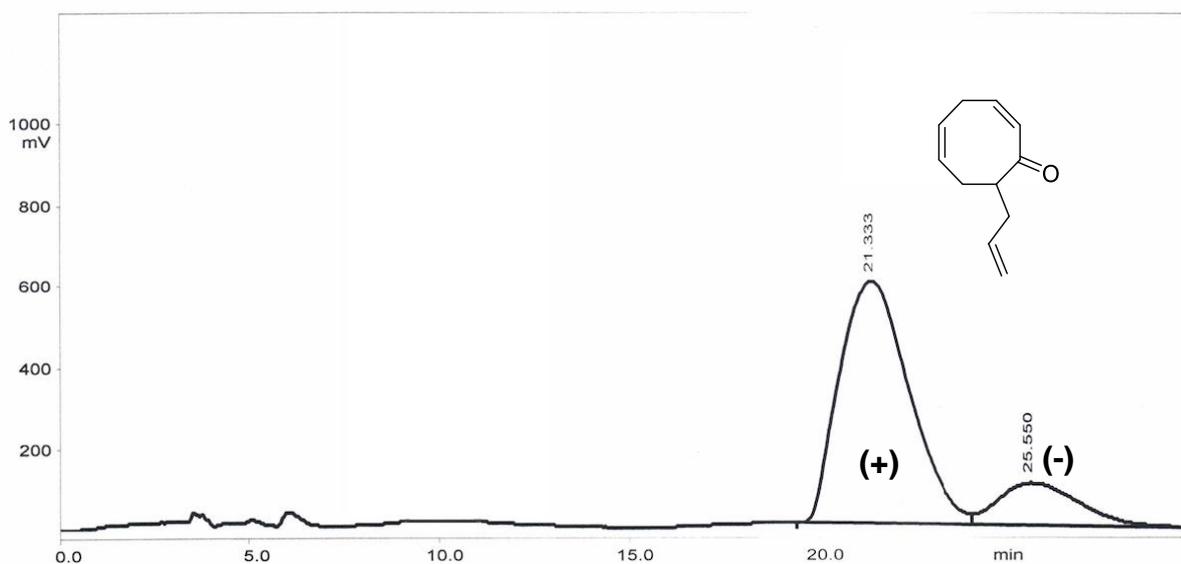


Abb. 213. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **299** (66% ee, Tab. 6, Nr. 4) mit dem (+)-Enantiomer als Hauptkomponente.

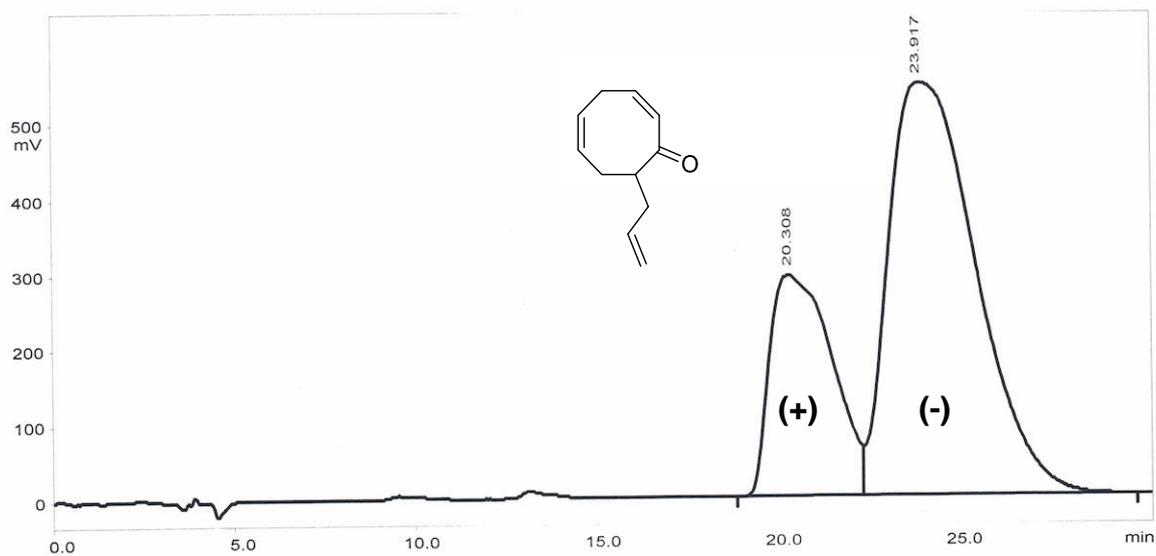
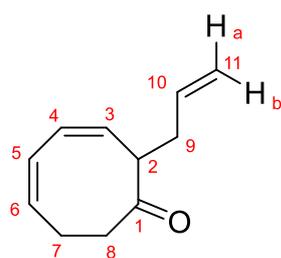


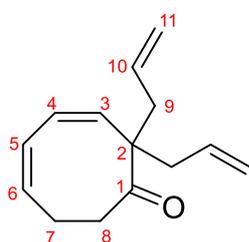
Abb. 214. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **299** (44% ee, Tab. 6, Nr. 10) mit dem (-)-Enantiomer als Hauptkomponente.



DC (PE:Et₂O 15:1) R_f = 0.25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.04-5.94 (2H, m, H4, H5); 5.92-5.85 (1H, m, H6); 5.72 (1H, ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.8 Hz, H10); 5.34 (1H, dd, J = 10.7 Hz, J = 7.7 Hz, H3); 5.06-4.97 (2H, m, H11); 3.73 (1H, q, J = 7.2 Hz, H2); 2.90-2.82 (1H, m, H8a); 2.62-2.53 (1H, m, H9a); 2.51-2.44 (2H, m, H7); 2.31-2.22 (2H, m, H8b, H9b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 209.7 (C1); 135.9 (C10); 131.6 (C6); 131.1 (C3); 128.6 (C4); 126.7 (C5); 116.3 (C11); 50.7 (C2); 38.3 (C8); 33.7 (C9); 26.3 (C7).



DC (PE:Et₂O 15:1) R_f = 0.30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.84-5.78 (1H, m, H4); 5.74-5.62 (3H, m, H5, H10); 5.60-5.53 (1H, m, H6); 5.47 (1H, d, J = 12.5 Hz, H3); 5.08-5.01 (4H, m, H11); 2.73-2.67 (2H, m, H8); 2.56-2.49 (2H, m, H7); 2.46-2.33 (4H, m, H9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 215.3 (C1); 134.7 (C3); 133.4 (C10); 130.0 (C6); 126.4 (C4); 126.0 (C5); 118.3 (C11); 56.2 (C2); 40.8 (C9); 38.2 (C8); 26.5 (C7).

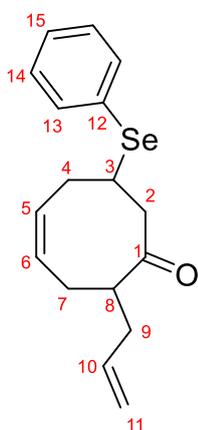
8.2.13 Baylis-Hillman-artige Alkoxy-carbonylierung

→Lithiumphenylselenid (321)

Lithium-Pulver (30 mg, 4.15 mmol) und Benzophenon (62 mg, 0.34 mmol) werden unter Argonatmosphäre in einem Spitzkolben in THF_{abs} (6 mL) suspendiert. Die Reaktion wird im Ultraschallbad beschallt, wodurch die Mischung zügig blau/lila wird. Eine Lösung von Diphenyldiselenid (550 mg, 1.76 mmol) in THF_{abs} (7 mL) wird zugegeben. Durch die Diselenid-Zugabe färbt sich die Lösung gelb, das auf der Lösung aufschwimmende Lithium-Pulver hingegen ist permanent mit einem blauen Schleier umgeben. Die Reaktion wird für etwa 30 min weiter beschallt, wobei am Kolbenrand hochwanderndes Lithium-Pulver in regelmäßigen Abständen durch Schwenken der Lösung herabgespült wird. Die auftretende komplette Blaufärbung der Lösung indiziert die vollständige Reduktion des Diselenids. Das Ultraschallbad wird abgestellt und die Lithiumphenylselenid-Lösung wird direkt in den Baylis-Hillman-artigen Alkoxy-carbonylierungen eingesetzt. Es wird ein quantitativer Umsatz angenommen. Die Ansatzgröße richtet sich stets nach der der Alkoxy-carbonylierung, die verwendeten Stöchiometrien bleiben jedoch identisch.

→ 2-Allyl-7-(phenylselenanyl)cyclooct-4-en-1-on (**333**)

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (1.2 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 8-Allylcycloocta-2,5-dienon (**299**) (162 mg, 1.0 mmol) in THF_{abs} (3 mL) wird zugetropft und für 22 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch schnelle Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) bei -78°C beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 30:1→10:1→3:1) gereinigt. Neben 7% (11 mg, 0.07 mmol) Edukt **200** werden 41% (130 mg, 0.41 mmol) des Michael-Addukts **333** erhalten.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.59-7.54 (2H, m, H14); 7.32-7.27 (3H, m, H13, H15); 5.87-5.79 (1H, m, H5); 5.78-5.67 (2H, m, H6, H10); 5.07-4.99 (2H, m, H11); 3.54 (1H, ddt, J = 11.4 Hz, J = 7.3 Hz, J = 4.2 Hz, H3); 2.91 (1H, t, J = 11.4 Hz, H2a); 2.77-2.65 (2H, m, H7a, H8); 2.55 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 3.8 Hz, H2b); 2.51-2.42 (3H; m, H4, H9a); 2.17-2.08 (1H, m, H7b); 2.06-1.95 (1H, m, H9b).

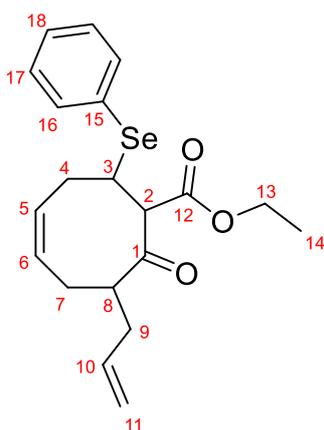
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.0 (C1); 136.3 (C10); 134.8 (C14); 130.1 (C5); 129.3 (C12); 129.2 (C13); 128.9 (C6); 127.9 (C15); 116.7 (C11); 55.0 (C8); 47.2 (C2); 37.9 (C3); 33.1 (C9); 32.6 (C4); 27.0 (C7).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₇ H ₂₀ OSe+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	338,10176	338,10161

→ 7-Allyl-8-oxo-2-(phenylselenanyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (**337**)

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (1.48 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 8-Allylcycloocta-2,5-dienon (**299**) (201 mg, 1.23 mmol) in THF_{abs} (2 mL) wird zugetropft und für 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Enolat-Lösung wird mittels Transferkanüle in einen bereits auf -78°C gekühlten Tropftrichter mit Kühlmantel überführt und diese dann über 10 min zum auf -78°C gekühlten Cyanoethylformiat (0.61 mL, 6.15 mmol) getropft. Die Reaktion wird für 17 Stunden bei -78°C gerührt und dann mit dest. H₂O (5 mL) abgebrochen. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1→5:1→3:1) gereinigt. Dabei wird das Trienol **336** als Mischung mit Diphenyldiselenid erhalten. In einem zweiten

säulenchromatographischen Reinigungsschritt (SiO₂, PE→PE:Et₂O 50:1→20:1) kann diese Mischung getrennt werden. Insgesamt resultieren 67% (324 mg, 0.83 mmol) 7-Allyl-8-oxo-2-(phenylselenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (**337**), 8% (24 mg, 0.10 mmol) 7-Allyl-8-oxocycloocta-1,4-dien-1-carbonsäureethylester (**306**) und 9% (25 mg, 0.11 mmol) 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-1-carbonsäureethylester (**336**).

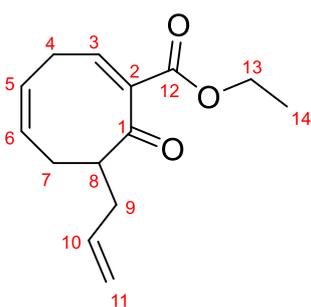


DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.33

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.68-7.62 (2H, m, H17); 7.36-7.27 (3H, m, H16, H18); 5.81-5.73 (2H, m, H5, H6); 5.73-5.63 (1H, m, H10); 5.15-5.08 (1H, m, H11b); 5.08-5.03 (1H, m, H11a); 4.20 (1H, dq, J = 7.1 Hz, J = 10.8 Hz, H13a); 4.13 (1H, dq, J = 7.1 Hz, J = 10.8 Hz, H13b); 3.99 (1H, d, J = 11.2 Hz, H2); 3.67 (1H, ddd; J = 3.3 Hz, J = 7.9 Hz, J = 11.2 Hz, H3); 2.74-2.65 (1H, m, H8); 2.58-2.48 (2H, m, H4a, H9a); 2.41-2.30 (2H, m, H4b, H9b); 2.30-2.20 (2H, m, H7); 14.05 (3H, t, J = 7.1 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 206.5 (C1); 167.4 (C12); 135.8 (C17); 134.5 (C10); 129.8 (C5); 129.7 (C6); 129.1 (C16); 128.3 (C18); 127.9 (C15); 117.5 (C11); 61.5 (C13); 58.5 (C2); 56.9 (C8); 41.9 (C3); 33.8 (C9); 32.7 (C4); 27.3 (C7); 14.1 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₀ H ₂₅ O ₃ Se [M+H] ⁺	393,09634	393,09652

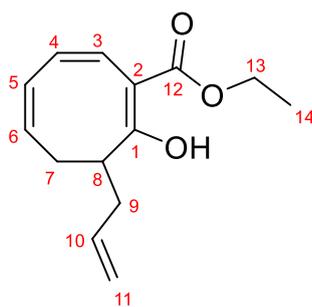


DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.26

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.11 (1H, t, J = 4.9 Hz, H3); 5.85-5.73 (2H, m, H5, H10); 5.62 (1H, dt, J = 10.9 Hz, J = 5.7 Hz, H6); 5.12-5.03 (2H, m, H11); 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz, H13); 3.07 (2H, t, J = 5.3 Hz, H4); 2.88-2.80 (1H, m, H8); 2.62-2.54 (1H, m, H9a); 2.50 (1H, ddd, J = 13.4 Hz, J = 8.5 Hz, J = 4.9 Hz, H7a); 2.22 (1H, dt, J = 13.5 Hz, J = 7.9 Hz, H7b); 2.09 (1H, dt, J = 14.4 Hz, J = 8.4 Hz, H9b); 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.8 (C1); 164.5 (C12); 142.8 (C3); 135.8 (C10); 133.1 (C2); 131.5 (C5); 125.6 (C6); 116.8 (C11); 61.3 (C13); 53.7 (C8); 33.9 (C9); 29.1 (C4); 27.9 (C7); 14.0 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₄ H ₁₉ O ₃ [M+H] ⁺	235,13287	253,13262



DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.44

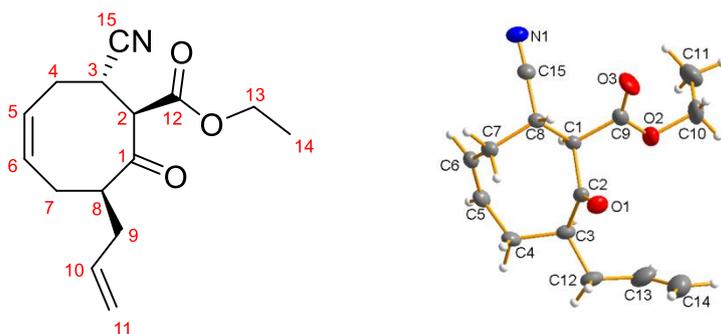
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 12.97 (1H, s, C3-OH); 6.06 (1H, d, J = 11.0 Hz, H9); 5.84-5.64 (4H, m, H6, H7, H8, H11); 5.05-4.95 (2H, m, H12); 4.27 (1H, dq, J = 10.8 Hz, J = 7.0 Hz, H13a); 4.19 (1H, dq, J = 10.8 Hz, J = 7.0 Hz, H13b); 3.30-3.21 (1H, m, H4); 2.48-2.37 (3H, m, H5, H10a); 2.11-2.02 (1H, m, H10b); 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 179.2 (C3); 171.8 (C1); 136.3 (C11); 130.2 (C6); 125.4 (C7); 124.5 (C8); 122.5 (C9); 116.3 (C12); 100.6 (C2); 60.7 (C13); 38.8 (C4); 35.5 (C10); 35.1 (C5); 14.2 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₄ H ₁₉ O ₃ [M+H] ⁺	235,13287	253,13279

→ 7-Allyl-2-cyano-8-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (340)

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (1.42 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 8-Allylcycloocta-2,5-dienon (**299**) (191 mg, 1.18 mmol) in THF_{abs} (2 mL) wird zugetropft und für 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Enolat-Lösung wird mittels Transferkanüle in einen bereits auf -78°C gekühlten Tropftrichter mit Kühlmantel überführt und diese dann über 10 min zum auf -78°C gekühlten Cyanoethylformiat (0.58 mL, 5.90 mmol) getropft. Die Reaktion wird für 22 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach insgesamt 69 Stunden wird dest. H₂O (5 mL) zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt (755 mg) säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 3:1) gereinigt. Dabei wird das Trienol **336** als Mischung mit Diphenyldiselenid erhalten. In einem zweiten säulenchromatographischen Reinigungsschritt (SiO₂, PE→PE:Et₂O 50:1→20:1) kann diese Mischung getrennt werden. Insgesamt werden 19% (52 mg, 0.22 mmol) 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-1-carbonsäureethylester (**336**) und 38% (118 mg, 0.45 mmol) 7-Allyl-2-cyano-8-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (**340**) isoliert.



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.24

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.12-6.03 (1H, m, H6); 5.90-5.81 (1H, m, H5); 5.74-5.62 (1H, m, H10); 5.10-4.99 (2H, m, H11); 4.21 (1H, dq, J = 10.8 Hz, J = 7.1 Hz, H13a); 4.15 (1H, dq, J = 10.8 Hz, J = 7.1 Hz, H13b); 3.91 (1H, d, J = 11.5 Hz, H2); 3.25 (1H, dt, J = 11.5 Hz, J = 4.2 Hz, H3); 3.00-2.92 (1H, m, H8); 2.59-2.50 (1H, m, H9a); 2.49-2.41 (1H, m, H4a); 2.41-2.32 (1H, m, H7a); 2.30-2.20 (1H, m, H4b); 2.10-1.98 (2H, m, H7b, H9b); 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.6 (C1); 166.2 (C12); 135.1 (C10); 131.5 (C6); 126.5 (C5); 120.1 (C15); 117.2 (C11); 62.1 (C13); 58.0 (C2); 56.0 (C8); 34.6 (C9); 29.6 (C7); 27.0 (C4); 26.7 (C3); 14.0 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₅ H ₂₀ NO ₃ [M+H] ⁺	262,14377	262,14360

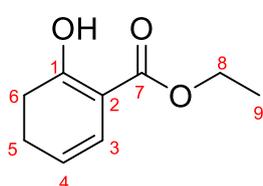
→ 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-1-carbonsäureethylester (336)

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (3.46 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 8-Allylcycloocta-2,5-dienon (**299**) (468 mg, 2.88 mmol) in THF_{abs} (5 mL) wird zugetropft und für 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Enolat-Lösung wird mittels Transferkanüle in einen bereits auf -78°C gekühlten Tropftrichter mit Kühlmantel überführt und diese dann über 10 min zum auf -78°C gekühlten Cyanoethylformiat (1.45 mL, 14.42 mmol) getropft. Die Reaktion wird für 19 Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Fe(acac)₃ (1.01 g, 2.88 mmol) in THF_{abs} (8 mL) zum Abfangen der Cyanid-Ionen bei -78°C hinzugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Nach der Zugabe von Triethylamin (0.48 mL, 3.46 mmol) wird das Kältebad entfernt, die Reaktion kurz auf Raumtemperatur und dann für 3 Stunden auf 45°C erwärmt. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zur groben Reinigung mit PE:Et₂O 10:1 (250 mL) über Kieselgel schnellfiltriert und die Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Die

säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE \rightarrow PE:Et₂O 50:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1) am bereits vorgereinigten Rohprodukt (1.61 g) liefert 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-1-carbonsäureethylester (**336**) in 63% Ausbeute (426 mg, 1.82 mmol).

\rightarrow **2-Hydroxycyclohexa-1,5-diene-1-carbonsäureethylester (346)**^[202]

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (2.44 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von Cyclohex-2-en-1-on (**344**) (0.19 mL, 2.0 mmol) in THF_{abs} (3 mL) wird zugetropft und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Enolat-Lösung wird mittels Transferkanüle in einen bereits auf -78°C gekühlten Tropftrichter mit Kühlmantel überführt und diese dann über 45 min zum auf -78°C gekühlten Cyanoethylformiat (0.99 mL, 10.0 mmol) getropft. Die Reaktion wird für 20 Stunden bei -78°C gerührt ehe durch schnelle Zugabe von 3 N HCl (10 mL) bei -78°C die Reaktion beendet wird. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt ist, wird dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das orangefarbene Öl (965 mg) wird in THF (15 mL) aufgenommen, mit NEt₃ (1.03 mL, 7.5 mmol) versetzt und auf 40°C erhitzt. Nach drei Stunden wird das Lösemittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert. Durch Kugelrohrdestillation erhält man bei 120°C und 1-3 Torr 2-Hydroxycyclohexa-1,5-diene-1-carbonsäureethylester (**346**) in <50 % Ausbeute (168 mg, 1.00 mmol). Die Produktfraktion enthält mehrere kleine Verunreinigungen, die nicht komplett abgetrennt werden können. Das gewünschte Produkt kann mittels NMR-Analytik jedoch als die dominierende Verbindung dieser Fraktion bestimmt werden. Eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ist nicht möglich, da sich das Produkt auf diesem zersetzt.

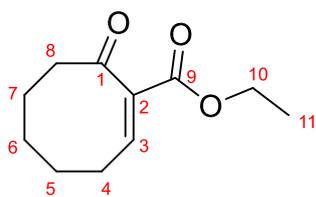


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 12.5 (1H, s, H1); 6.23 (1H, dt, J = 9.8 Hz, J=1.8 Hz, H3); 5.43 (1H, dt, J = 9.7 Hz, J = 4.3 Hz, H4); 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz, H8); 2.48-2.40 (3H, m, H5a, H6); 2.02 (1H, dq, J = 12.6 Hz, J = 6.3 Hz, H5b); 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz, H9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 174.6 (C1); 150.7 (C7); 129.9 (C2); 121.1 (C3); 117.2 (C4); 60.4 (C8); 27.8 (C6); 22.7 (C5); 14.2 (C9).

→ **2-(Ethylloxycarbonyl)cyclooct-2-en-1-on (348)**^[202]

Lithiumphenylselenid-Lösung in THF_{abs} (2.44 mmol) wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von Cyclooct-2-en-1-on (**347**) (250 mg, 2.0 mmol) in THF_{abs} (3 mL) wird zugetropft und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Enolat-Lösung wird mittels Transferkanüle in einen bereits auf -78°C gekühlten Tropftrichter mit Kühlmantel überführt und diese dann über 80 min zum auf -78°C gekühlten Cyanoethylformiat (0.99 mL, 10.0 mmol) getropft. Es wird auf -50°C erwärmt und für 17 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. 3N HCl (10 mL) wird zügig bei -50°C zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die saure wässrige Lösung wird dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in THF (10 mL) aufgenommen, mit NEt₃ (0.55 mL, 4.0 mmol) versehen und für 2 Stunden auf 40°C erwärmt. Das Lösungsmittel sowie die flüchtigen Verbindungen werden am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 5:1) gereinigt. 2-(Ethylloxycarbonyl)cyclooct-2-en-1-on (**348**) wird in 42% Ausbeute (166 mg, 0.85 mmol) als hellgelbe Flüssigkeit isoliert.



DC (PE:Et₂O 5:1) R_f = 0.18

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.18 (1H, t, J = 4.8 Hz, H3); 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz, H10); 2.57-2.52 (2H, m, H8); 2.40-2.34 (2H, m, H4); 1.92-1.84 (2H, m, H7); 1.71-1.59 (4H, m, H5, H6); 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz, H11).

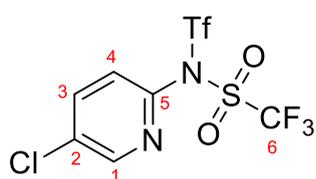
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 209.0 (C1); 164.4 (C9); 146.5 (C3); 131.6 (C2); 61.1 (C10); 44.5 (C8); 30.1 (C4); 29.1 (C4); 29.1 (C5); 22.1 (C7); 21.7 (C6); 14.1 (C11).

8.2.14 Enoltriflat-Synthese von Trienol 336

→ **Comins-Reagenz 354**^[210]

Unter Schutzgas wird eine Lösung von 2-Amino-5-chloropyridin (1.80 g, 14.0 mmol) und Pyridin_{abs} (2.40 mL, 29.7 mmol) in DCM_{abs} (55 mL) auf -78°C abgekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.0 mL, 29.7 mmol) in DCM_{abs} (5 mL) wird über 20 min langsam zugetropft, woraufhin sich die Lösung gelb färbt. Nach einer Stunde bei -78°C wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Tage gerührt. Dest. H₂O (10 mL) wird zum Beenden der Reaktion hinzugefügt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit je 10 mL 105iger NaOH, dest. H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄

getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Aus dem erhaltenen bräunlichen Öl wird durch Kugelrohrdestillation bei 90-100°C und 0.25 torr das Comins-Reagenz **354** als blass gelbliches Öl, welches über Nacht kristallisiert, in 91% Ausbeute (5.02 g, 12.8 mmol) isoliert.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz, H1); 7.90 (1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 2.6 Hz, H3); 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz, H4).

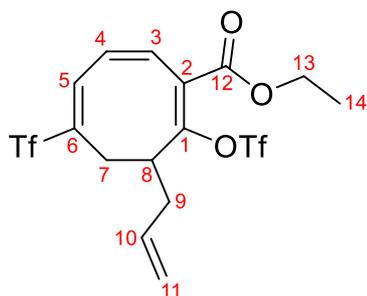
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 149.4 (C1); 143.8 (C5); 139.3 (C3); 135.8 (C2); 126.2 (C4); 119.2 (q, J = 325 Hz, C6).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃, δ in ppm): -70.6 (CF₃).

Referenzdaten:^[210]

→ **3-Allyl-5-((trifluoromethyl)sulfonyl)-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cycloocta-1,5,7-triene-1-carbonsäureethylester (352)**

Natriumhydrid (60%ig, 64 mg, 1.5 mmol) wird in Toluol_{abs} (1.5 mL) suspendiert und auf 0°C gekühlt. 3-Allyl-2-hydroxycycloocta-1,5,7-trien-1-carbonsäureethylester (**336**) (264 mg, 1.0 mmol), aufgenommen in Toluol_{abs} (1.5 mL), wird zum Deprotonieren zur NaH-Suspension getropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (≈ 15 min) wird die gelbe Reaktionsmischung mit einer Lösung des Comins-Reagenzes **354** (708 mg, 1.8 mmol) in Toluol_{abs} (1.5 mL) versetzt. Nach 1,5 h bei 0°C wird das Eisbad entfernt und für 2 h auf 40°C erwärmt. Die Reaktion wird mit ges. NaCl-Lösung abgebrochen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 100:1→50:1→20:1) gereinigt. Neben 55% (145 mg, 0.55 mmol) rückgewonnenem Edukt **336** liefert die Enoltriflat-Synthese 37% (184 mg, 0.37 mmol) 3-Allyl-5-((trifluoromethyl)sulfonyl)-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cycloocta-1,5,7-triene-1-carbonsäureethylester (**352**).



DC (PE:Et₂O 50:1) R_f = 0.29

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz, H3); 7.28 (1H, t, J = 7.6 Hz, H4); 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz, H5); 5.84 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.8 Hz, H10); 5.13-5.06 (1H, m, H11b); 5.04-4.99 (1H, m,

H11a); 4.43-4.30 (2H, m, H13); 3.81-3.74 (1H, m, H8); 3.30 (1H, dd, J = 14.2 Hz, J = 5.2 Hz, H7a); 2.98-2.90 (1H, m, H9a); 2.87 (1H, dd, J = 14.2 Hz, J = 2.4 Hz, H7b); 2.40-2.31 (1H, m, H9b), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.0 (C12); 150.6 (C1); 144.4 (C6); 136.3 (C10); 127.8 (C3); 127.5 (C4); 127.1 (C5); 125.1 (C2); 115.9 (C11); 60.6 (C13); 43.6 (C8); 36.8 (C9); 35.1 (C7); 14.4 (C14).

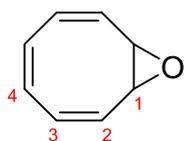
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃, δ in ppm): -76.9 (CF₃).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₆ H ₁₇ F ₆ O ₇ S ₂ [M+H] ⁺	499,03144	499,03011

8.3 Synthesen - COT-Strategie

8.3.1 Cyclooctatetraen-Monoepoxid (359)

Eine Lösung von Cyclooctatetraen (**360**) (12.0 mL, 107 mmol) in CHCl_3 (450 mL, mit EtOH stabilisiert) wird auf 0°C gekühlt und mCPBA (70%, 23.89 g, 96.9 mmol) portionsweise über 1.5 Stunden so zugegeben, dass sich jede Portion vor der erneuten Zugabe vollständig gelöst hat. Die leicht gelbe milchige Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 17 Stunden gerührt. Mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (150 mL) wird die Reaktion abgebrochen und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander dreimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck (200 torr) und einer Wasserbadtemperatur von 30°C am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE:Et₂O 30:1→10:1) des Rohprodukts liefert Cyclooctatetraen-Monoepoxid (**359**) (8.53 g, 71.0 mmol) in 73% Ausbeute als leicht gelbliches Öl.



DC (PE:Et₂O 30:1) $R_f = 0.21$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.12 (2H, $d_{\text{Dacheffekt}}$, $J = 11.5$ Hz, H3); 6.01 (2H, $d_{\text{Dacheffekt}}$, $J = 11.5$ Hz, H2); 5.93 (2H, s, H4); 3.49 (2H, s, H1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 128.0 (C3); 126.4 (C4); 125.7 (C2); 55.3 (C1).

Referenzdaten:^[128,244]

8.3.2 Synthese metallorganischer Reagenzien zur AAA von 359

→ Triallylboran (**381**)^[376]

Unter Schutzgas werden Magnesium-Späne (3.04 g, 125 mmol) und zwei Kristalle Iod in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (80 mL) suspendiert und gerührt, bis die Lösung farblos ist. Die Suspension wird mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.0 mL, 33 mmol) versetzt. Im Anschluss werden ein paar Tropfen Allylbromid pur zugegeben, sodass die Reaktion anspringt. Das restliche Allylbromid (insgesamt 8.7 mL, 100 mmol) wird in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (50 mL) über eine Stunde so zugetropft, dass die Lösung leicht siedet. Die Reaktion wird für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff lässt man absetzen und überführt die überstehende klare Lösung mittels Transferkanüle unter Schutzgas in eine große Destillationsapparatur. Der Rückstand wird erneut in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (20 mL) gerührt und erneut absetzen gelassen. Die überstehende klare Lösung wird in die Destillationsapparatur überführt. Unter Schutzgas wird Et_2O bei

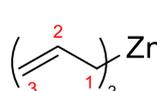
Atmosphärendruck zum Großteil abdestilliert und der Rückstand in eine Destillationsapparatur mit kurzer Vigreuxkolonne (5 cm) unter Schutzgas überführt. Triallylboran (**381**) wird bei 15 torr und 54-56°C in einer Ausbeute von 47% (2.09 g, 15.6 mmol) direkt in einen Schlenkkolben destilliert, der nach der Destillation mit Argon geflutet wird. Die Lagerung erfolgt unter Argon im Kühlschrank (4°C).

Referenzdaten:^[376,377]

Siedepunkt: $T_b = 54-56^\circ\text{C}$ (15 torr)
Lit.: $T_b = 65^\circ\text{C}$ (20 torr)^[376]

→ **Diallylzink (382)**^[250]

Unter Schutzgasatmosphäre wird Triallylboran (**381**) (0.64 mL, 3.68 mmol) in einem 25 mL-Schlenkkolben, ausgestattet mit einem 20 cm Glasrohr und Drei-Wege-Hahn, auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Dimethylzink-Lösung (1.2 M in Toluol, 3.30 mL, 4.0 mmol) versetzt. Es fällt sofort ein leicht gelblicher Feststoff aus. Nach erfolgter ZnMe_2 -Zugabe (≈ 5 min) wird weiter 5 min bei 0°C gerührt und anschließend die flüchtigen Verbindungen im Hochvakuum (10^{-3} torr) entfernt. Es ist darauf zu achten, dass beim Aufschäumen des Rückstandes keine Verunreinigung in das Glasrohr gelangt. Nachdem alle flüchtigen Substanzen entfernt sind, wird der gelbe Rückstand im Hochvakuum (10^{-3} torr) auf 50°C erwärmt. Diallylzink sublimiert unter diesen Bedingungen und scheidet sich an der kühlen Glaswand des Glasrohres ab. Wenn keine Substanz aus dem Kolben mehr sublimiert, wird die Apparatur auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Argon geflutet, der Schlenkkolben im Ar-Gegenstrom mit einem sauberen Schlenkkolben ausgetauscht und die sublimierten Kristalle aus dem Glasrohr gekratzt. Diallylzink (**382**) wird in 48% Ausbeute (281 mg, 1.90 mmol) als gelbe Kristalle erhalten. Die Lagerung erfolgt unter Argon im Kühlschrank (4°C). **382** ist luft- und feuchtigkeitsempfindlich.

 **¹H-NMR** (400 MHz, THF-d8, δ in ppm): 6.05 (2H, quint, $J = 11.1$ Hz, H2); 2.67 (6H, br s, H1, H3).

¹³C-NMR (100 MHz, THF-d8, δ in ppm): 145.8 (C2); 68.4 (C3); 26.5 (C1).

Referenzdaten:^[250]

→ Prenylmagnesiumbromid (**376**)^[258]

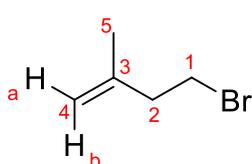
Unter Schutzgas werden Magnesium-Späne (58.3 g, 2.4 mol) in Et₂O_{abs} (100 mL) suspendiert. Eine Lösung von Prenylbromid (34.7 mL, 300 mmol) in Et₂O_{abs} (200 mL) wird über 6,5 Stunden bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird dabei grau/bräunlich und beginnt ganz leicht zu sieden. Nach beendeter Zugabe wird weitere 30 min gerührt. Die überstehende klare, bräunliche Lösung wird unter Schutzgas in einen ausgeheizten Schlenkcolben überführt und als Grignard-Stammlösung verwendet. Die Gehaltsbestimmung an Prenylmagnesiumbromid (**376**) erfolgt durch Säure-Base-Titration. Hierfür werden 1.00 mL Grignard-Lösung in 20.0 mL 0.10 N HCl getropft und mit 0.10 N NaOH-Lösung gegen Phenolphthalein titriert. Die Konzentration der Grignard-Lösung in Et₂O_{abs} berechnet sich mittels folgender Gleichung und dem benötigten Volumen (in mL) an 0.10 N NaOH-Lösung:

$$C \left(\frac{\text{mol}}{\text{L}} \right) = 0.1 \frac{\text{mol}}{\text{L}} * \frac{[20.0 \text{ mL} - V(0.10 \text{ N NaOH})]}{1 \text{ mL}}$$

Prenylmagnesiumbromid (**376**) wird mit 59% Ausbeute (177 mmol) als 0.63 M Lösung in Et₂O_{abs} erhalten.

→ Isoprenylbromid (**415**)^[294]

Triphenylphosphin (144.5 g, 550 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in DCM_{abs} (100 mL) suspendiert und mit Isoprenol (51.6 mL, 500 mmol) versetzt. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt und portionsweise N-Bromsuccinimid (98 g, 550 mmol) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben. Die NBS-Zugabe (≈ 20 min) ist mit einer heftigen Wärmeentwicklung verbunden und die Lösung färbt sich dunkel lilafarben. Die Mischung wird anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. n-Hexan (300 mL) wird zugegeben und die Suspension über eine 2 cm dicke Kieselgel-Schicht in einer große Glasfritte filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit n-Hexan (500 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird bei Atmosphärendruck abdestilliert und der Rückstand fraktionierend bei 90 torr destilliert. Isoprenylbromid (**415**) wird als saubere Fraktion mit einer Siedetemperatur von 63-67°C (90 torr) in 37% (27.4 g, 184 mmol) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 4.86 (1H, s, H4b); 4.77 (1H, s, H4a); 3.47 (2H, t, J = 7.4 Hz, H1); 2.58 (2H, t, J = 7.4 Hz, H2); 1.75 (3H, s, H5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm):

Referenzdaten:^[294]

→ Isoprenylmagnesiumbromid (414)

Unter Schutzgas wird Magnesium-Pulver (3.29 g, 135 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (85 mL) suspendiert. 30 Tropfen 1,2-Dibromethan und 30 Tropfen Isoprenylbromid (**415**) werden zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Anschließend wird das restliche Isoprenylbromid (**415**) (insgesamt 16.12 g, 108 mmol) über 2 Stunden mit der Spritzenpumpe unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Grignard-Lösung weitere 30 min gerührt. Die überstehende klare, bräunliche Lösung wird unter Schutzgas in einen ausgeheizten Schlenkkolben überführt und als Grignard-Stammlösung verwendet. Die Konzentration wird durch Säure-Base-Titration ermittelt. Hierfür werden 1.00 mL Grignard-Lösung in 20.0 mL 0.10 N HCl getropft und mit 0.10 N NaOH-Lösung gegen Phenolphthalein titriert. Die Konzentration der Grignard-Lösung in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ berechnet sich mittels folgender Gleichung und dem benötigten Volumen (in mL) an 0.10 N NaOH-Lösung:

$$c \left(\frac{\text{mol}}{\text{L}} \right) = 0.1 \frac{\text{mol}}{\text{L}} * \frac{[20.0 \text{ mL} - V(0.10 \text{ N NaOH})]}{1 \text{ mL}}$$

Isoprenylmagnesiumbromid (**414**) wird mit 96% Ausbeute (104 mmol) als 1.14 M Lösung in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ erhalten.

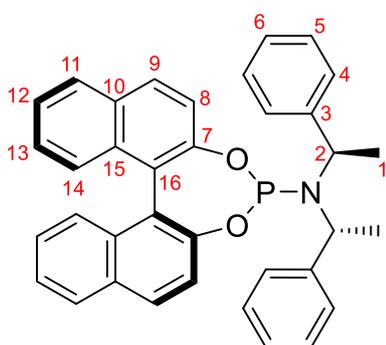
8.3.3 Synthese chiraler Liganden zur AAA von 359

→ (S)-BINOL-Chlorophosphin **482**^[296]

Unter Schutzgas wird (S)-Binol (1.48 g, 40.0 mmol) mit Phosphortrichlorid (34 mL, 384 mmol) und N-Methylpyrrolidinon (NMP) (31 μL , 0.32 mmol) versetzt und in einem auf 92°C vorgeheizten Ölbad erwärmt. Innerhalb von 5 min löst sich der Feststoff unter HCl-Entwicklung auf. Die Lösung wird für genau 10 min in leichtem Rückfluss gehalten und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Überschüssiges PCl_3 wird im Vakuum (7 torr) für 2 Stunden entfernt. Die Apparatur wird mit Stickstoff geflutet und der wachsartige Rückstand in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (30 mL) aufgenommen. Das Lösungsmittel sowie Spuren von PCl_3 werden erneut im Vakuum (7 torr) entfernt. Diesen Vorgang wiederholt man ein weiteres Mal. Im Anschluss wird der leicht gelbe Rückstand über Nacht im Hochvakuum (10^{-3} torr) getrocknet. (S)-(1,1'-Binaphthalene-2,2'-dioxy)chlorophosphin (**482**) wird quantitativ (13.9 g, 99%) als blass gelber Feststoff erhalten und ohne Reinigung, wie von Smith et al. beschrieben, weiter umgesetzt.

→ **(S)-2,2'-Binaphthoyl-(S,S)-di-(1-phenylethyl)aminoylphosphin (301)**^[296]

(-)-Bis-[(S)-1-phenylethyl]amin (8.18 mL, 35.8 mmol) wird unter Schutzgas in THF_{abs} (160 mL) aufgenommen und auf -78°C gekühlt. Über 15 min wird n-BuLi (2.5 M in n-Hexan, 14.5 mL, 35.8 mmol) zum Amin getropft, sodass die Innentemperatur nicht über -73°C ansteigt. Die leicht pinke Lösung wird im Anschluss innerhalb von 30 min auf -30°C erwärmt. Die nun hautfarbene Lösung wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von (S)-(1,1'-Binaphthalene-2,2'-dioxy)chlorophosphin (**482**) (13.82 g, 39.4 mmol) in THF_{abs} (50 mL) so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -72°C ansteigt. Die Reaktion wird für 3 Stunden bei -78°C gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:DCM 4:1→2:1) gereinigt. (S)-2,2'-Binaphthoyl-(S,S)-di-(1-phenylethyl)aminoylphosphin (**301**) wird in 82% Ausbeute (15.84 g, 29.4 mmol) als weißer Feststoff erhalten.



DC (PE:DCM 4:1) $R_f = 0.20$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); 8.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 7.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); 7.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.51-7.40 (4H, m); 7.38-7.22 (13H, m); 4.55-4.46 (2H, m, H2); 1.77 (6H, d, $J = 7.1$ Hz, H1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 150.5; 150.4; 149.7; 143.1; 132.9; 132.7; 131.3; 130.4; 130.3; 129.5;

128.3; 128.1; 128.0; 127.96; 127.7; 127.2; 127.1; 126.7; 126.0; 125.8; 124.8; 124.3; 124.2; 124.1; 122.5; 122.39; 122.37; 121.2; 122.1; 54.6; 54.4; 23.1; 23.0.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 150.5.

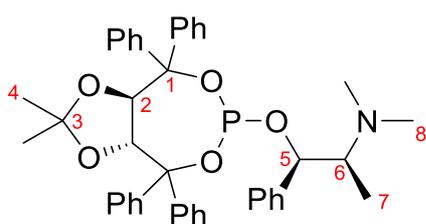
Referenzdaten:^[378]

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{20} = +14.7$ ($c = 0.797$, CHCl₃)
 Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +11$ ($c = 0.79$, CHCl₃)^[378]

 → **(1R,2S)-1-(((3aR,8aR)-2,2-dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]dioxaphosphepin-6-yl)oxy)-N,N-dimethyl-1-phenylpropan-2-amin (387)**^[275]

Unter Schutzgas wird Phosphortrichlorid (0.35 mL, 4.0 mmol) in DCM_{abs} (4 mL) auf -40°C gekühlt und NEt₃ (1.1 mL, 8.0 mmol) zugetropft. Nach 10 min wird eine Lösung von (4R,5R)-(-)-TADDOL (1.87 g, 4.0 mmol) in DCM_{abs} (16 mL) zugetropft und anschließend über eine Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden

bei dieser Temperatur wird erneut auf -40°C abgekühlt und nacheinander NEt_3 (3.3 mL, 24.0 mmol) und eine Lösung von (1R,2S)-(-)-NME (**386**) (718 mg, 4.0 mmol) in DCM_{abs} (8 mL) zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 21 Stunden gerührt. Die ausgefallenen Ammoniumsalze werden abfiltriert und mit wenig DCM gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig DCM aufgenommen und säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:EE 3:2) gereinigt. Phosphit **387** wird als weißer Feststoff in 64% Ausbeute (1.72 g, 2.6 mmol) isoliert.



DC (PE:EE 3:2) $R_f = 0.19$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.56-6.90 (25H, m, Ar); 5.47 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, H5); 5.00-4.91 (2H, m, H2); 2.74-2.65 (1H, m, H6); 2.18 (6H, s, H8); 1.03 (3H, s, H4); 1.01 (3H, d, $J =$

6.7 Hz, H7); 0.34 (3H, s, H4').

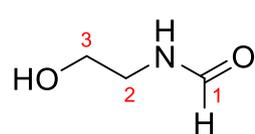
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 146.3; 145.6; 142.3; 141.7; 140.6; 129.1; 129.0; 128.7; 128.0; 127.8; 127.53; 127.47; 127.4; 127.3; 127.2; 127.1; 127.0; 126.84; 126.79; 112.6; 84.8; 84.7; 82.2; 82.1; 82.0; 80.81; 80.78; 76.0; 65.23; 65.17; 41.2; 27.2; 25.8; 9.0.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 139.1.

Referenzdaten:^[275]

→ **N-(2-Hydroxyethyl)formamid (395)**^[287]

Unter Schutzgas wird Natrium (49 mg, 2 mmol) in EtOH_{abs} (5 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2-Aminoethanol (2.4 mL, 40 mmol) wird zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 min wird erneut auf 0°C gekühlt und Ameisensäureethylester (4.85 mL, 60 mmol) mit der Spritzenpumpe über 20 min konstant zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht filtriert und mit EtOH (60 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wodurch N-(2-Hydroxyethyl)formamid (**395**) als farbloses Öl quantitativ (3.60 g, 40 mmol) zurückbleibt. Es bedarf keiner weiteren Reinigung des Formamids.



¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, δ in ppm): 8.10 (1H, s, H1); 3.63 (2H, t, J = 5.8 Hz, H3); 3.36 (2H, t, J = 5.8 Hz, H2).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, δ in ppm): 164.2 (C1); 61.5 (C3);

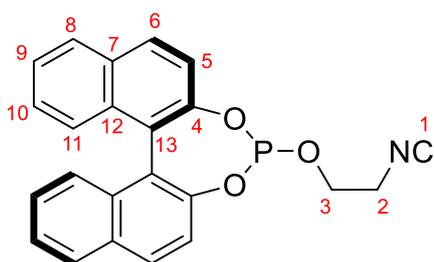
41.6 (C2).

Referenzdaten:^[287]

→ **(R)-BINOL-Isocyanid 397**^[288]

Unter Schutzgas wird NEt₃ (0.83 mL, 6.0 mmol) zu einer Lösung von N-(2-Hydroxyethyl)formamid (**395**) (90 mg, 1.0 mmol) in DCM_{abs} (5 mL) getropft. (R)-BINOL-Chlorophosphin **482** (352 mg, 1.0 mmol) wird im N₂-Gegenstrom zugegeben und die Reaktion für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand (640 mg) ohne Reinigung weiter umgesetzt. Das Formamid **396** ist mit Ammoniumsalzen verunreinigt, lässt sich jedoch nicht säulenchromatographisch reinigen.

Das verunreinigte Formamid (610 mg) wird unter Schutzgas in DCM_{abs} (20 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur nacheinander mit Diisopropylamin (0.40 mL, 2.85 mmol) und POCl₃ (90 µL, 0.95 mmol) versetzt. Nach 5 Stunden wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Es wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 2:1) gereinigt. Isocyanid **397** wird in 22% Ausbeute (84 mg, 0.22 mmol) über zwei Stufen erhalten.



DC (PE:Et₂O 1:1) R_f = 0.36

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.91-7.02 (12H, m, Ar); 4.00-3.91 (1H, H3a); 3.71-3.59 (1H, m, H3b); 3.45-3.32 (2H, m, H2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 152.7 (C1); 148.4; 147.1; 133.4; 132.7; 132.5; 131.6; 131.3;

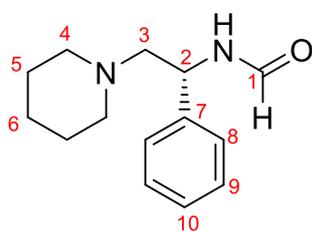
131.0; 130.6; 130.4; 129.4; 128.5; 128.4; 127.4; 126.9; 126.4; 125.2; 124.2; 123.8; 122.6; 121.6; 121.2; 117.7; 110.9; 61.8 (C3); 42.6 (C2).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 136.3.

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₃ H ₁₇ NO ₃ P [M+H] ⁺	386,09406	386,09323

→ **(R)-N-(1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)formamid (398)**

Unter Schutzgas wird Natrium (4 mg, 0.15 mmol) in EtOH_{abs} (2 mL) gelöst. Eine Lösung von Diamin **251** (614 mg, 3.0 mmol) in EtOH_{abs} (1 mL) wird zugetropft. Ameisensäureethylester (0.56 mL, 7.0 mmol) wird zugegeben und die Reaktion für 4,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung über eine 1 cm dicke Kieselgelschicht filtriert. Das Kieselgel wird mit EtOH (100 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:iPr-NH₂ 30:1→EtOH) gereinigt. 61% (422 mg, 1.82 mmol) (R)-N-(1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)formamid **398** und 17% (106 mg, 0.52 mmol) Edukt **251** werden isoliert. **398** liegt in einem 3,6:1 Verhältnis der Konformationsisomere des Amids vor.



DC (PE:iPr-NH₂ 30:1) R_f = 0.08

Hauptisomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.21 (1H, s, H1); 7.34-7.13 (5H, m, H8, H9, H10); 7.03 (1H, br s, NH); 4.92 (1H, dt, J = 10.4 Hz, J = 5.2 Hz, H2); 2.64-2.20 (6H, m, H3, H4);

1.61-1.44 (4H, m, H5); 1.42-1.33 (2H, m, H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 161.2 (C1); 140.7 (C7); 128.6 (C9); 127.4 (C10); 126.1 (C8); 63.6 (C3); 54.2 (C2); 49.7 (C4); 25.6 (C5); 24.0 (C6).

Nebenisomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.97 (1H, d, J = 12.5 Hz, H1); 7.34-7.13 (5H, m, H8, H9, H10); 6.61 (1H, d, J = 12.5 Hz, NH); 4.50 (1H, dt, J = 10.1 Hz, J = 4.2 Hz, H2); 2.64-2.20 (6H, m, H3, H4); 1.61-1.44 (4H, m, H5); 1.42-1.33 (2H, m, H6).

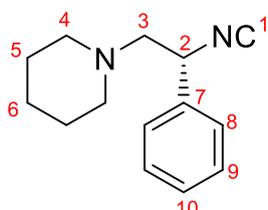
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 165.0 (C1); 140.3 (C7); 129.0 (C9); 128.1 (C10); 126.9 (C8); 65.1 (C3); 54.6 (C2); 53.2 (C4); 26.0 (C5); 24.2 (C6).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O [M+H] ⁺	233,16484	233,16518

→ **(R)-1-(2-Isocyano-2-phenylethyl)piperidin (399)**

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von Formamid **398** (334 mg, 1.44 mmol) in DCM_{abs} (30 mL) nacheinander Diisopropylamin (0.61 mL, 4.3 mmol) und POCl₃ (135 μL, 1.45 mmol) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich dabei gelb. Nach 5

Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung abgebrochen. Es wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und es bleibt (R)-1-(2-Isocyano-2-phenylethyl)piperidin **399** als gelbes Öl in quantitativer Ausbeute (309 mg, 1.44 mmol) zurück. Es bedarf keiner weiteren Reinigung.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.41-7.23 (5H, m, H8, H9, H10); 4.76 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, H2); 2.83 (1H, dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, H3a); 2.63-2.56 (1H, m, H3b); 2.49 (4H, t, $J = 5.3$ Hz, H4); 1.61-1.53 (4H, m, H5); 1.47-1.37 (2H, m, H6).

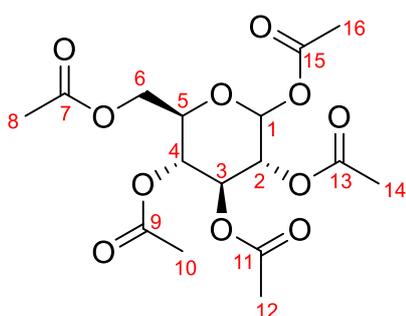
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 157.1 (C1); 136.3 (C7); 128.7 (C9); 128.2 (C10); 126.1 (C8); 66.3 (C3); 57.1 (C2); 54.7 (C4); 25.9 (C5); 24.0 (C6).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	215,15428	215,15370

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -40.2$ ($c = 0.997$, CHCl_3)

→ 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-Glucopyranose (**401**)^[290,379]

D-Glucose-monohydrat (5.95 g, 30 mmol) wird in Pyridin (108 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Essigsäureanhydrid (108 mL, 1.14 mol) werden langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit DCM (170 mL) verdünnt und viermal mit gekühlter 1 N HCl extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung, und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wodurch 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-Glucopyranose (**401**) quantitativ (11.6 g, 29.7 mmol) als weißer Feststoff erhalten wird.



DC (EE:MeOH:H₂O 40:10:7) $R_f = 0.77$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.32 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H1); 5.46 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 9.9$ Hz, H3); 5.13 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, H4); 5.08 (1H, dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 10.5$ Hz, H2); 4.25 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 12.7$ Hz, H6a); 4.13-4.08 (1H, m, H5), 4.08 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 11.7$ Hz, H6b); 2.17(3H, s, H16); 2.08 (3H, s, H8); 2.03 (3H, s, H10), 2.01 (3H, s,

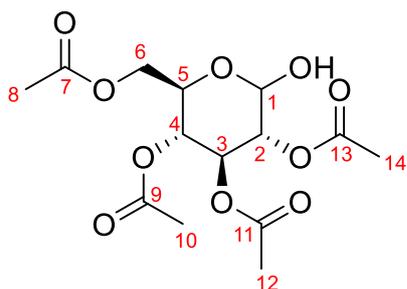
H12), 2.00 (3H, s, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 170.7 (C7); 170.3 (C11); 169.8 (C13); 169.5 (C9); 168.9 (C15); 89.2 (C1); 69.9 (C3,C5); 69.3 (C2); 68.0 (C4); 61.6 (C6); 21.0 (COCH3); 20.8 (2xCOCH3); 20.7 (COCH3); 20.6 (COCH3).

Referenzdaten:^[380]

→ **2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (402)**^[290,291]

Eine 7:3 Mischung von THF:MeOH (225 mL) wird auf 0°C gekühlt. 20 min lang wird NH_3 durch das Lösungsmittelgemisch geleitet. Anschließend wird 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-Glucopyranose (**401**) (4.50 g, 11.5 mmol) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel und NH_3 werden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:EE 1:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird in 49% (1.97 g, 5.7 mmol) als 3:1 (α/β) Anomerenmischung erhalten.



DC (PE:EE 1:1) $R_f = 0.21$

α -Anomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.52 (1H, t, $J = 9.8$ Hz, H3); 5.44 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H1); 5.06 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H4); 4.87 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, H2); 4.28-4.29 (1H, m, H5); 4.13-4.06 (2H, m, H6); 3.86 (1H, br s, $\text{C}_1\text{-OH}$); 2.07 (3H, s, H8); 2.06 (3H, s, H10); 2.01 (3H, s, H12); 2.00 (3H, s, H14).

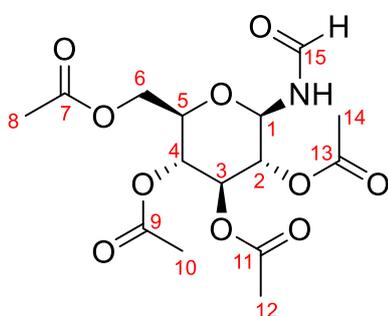
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 171.0 (C7); 170.3 (C11, C13); 169.8 (C9); 90.1 (C1); 71.2 (C2); 70.0 (C3); 68.6 (C4); 67.2 (C5); 62.1 (C6); 20.9 (3x COCH3); 20.8 (COCH3).

Referenzdaten:^[291]

→ **Glucose-Formamid 403**^[290,292]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (**402**) (1.01 g, 2.90 mmol) wird zusammen mit Formamid (5.80 mL, 146 mmol) und Ameisensäure (0.55 mL, 14.6 mmol) auf 100°C erhitzt. Nach 4 und 6 Stunden werden erneut Portionen von Ameisensäure (jeweils 0.55 mL, 14.6 mmol) zugegeben. Nach insgesamt 22 Stunden bei 100°C wird auf Raumtemperatur abgekühlt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Glucose-Formamid **403** bleibt als gelbliches, zähes Öl in 46% Ausbeute (0.50 g, 1.3 mmol) zurück, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.



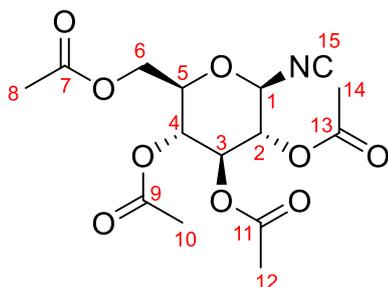
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.20 (1H, s, H15); 6.56 (1H, d, J = 9.2 Hz, NH); 5.36-5.25 (2H, m, H1, H3); 5.06 (1H, t, J = 9.7 Hz, H4); 4.94 (1H, dd, J = 9.6 Hz, J = 9.5 Hz, H2); 4.29 (1H, dd, J = 12.5 Hz, J = 4.5 Hz, H6a); 4.08 (1H, dd, J = 12.5 Hz, J = 2.0 Hz, H6b); 3.83 (1H, ddd, J = 9.7 Hz, J = 4.5 Hz, J = 2.0 Hz, H5); 2.07 (3H, s, H8); 2.05 (3H, s, H10); 2.02 (3H, s, H12); 2.01 (3H, s, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.1 (C7); 170.8 (C11); 170.0 (C13); 169.7 (C9); 161.3 (C15); 77.7 (C1); 73.8 (C5); 72.73 (C3); 70.6 (C2); 68.2 (C4); 61.8 (C6); 20.8 (2x COCH₃); 20.7 (2x COCH₃).

Referenzdaten:^[292]

→ **Glucose-Isocyanid 404**^[290,292]

Unter Schutzgas wird NEt₃ (1.48 mL, 10.7 mmol) zu einer Lösung von Glucose-Formamid **403** (0.80 g, 2.13 mmol) in DCM_{abs} (10 mL) getropft. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und POCl₃ (0.22 mL, 2.35 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit dest. H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Aceton 1:1) gereinigt. 20% des Ausgangsmaterials **403** werden zurückgewonnen und 40% (304 mg, 0.85 mmol) einer 1:5 (α:β) Anomerenmischung von **404** isoliert. Die beiden Anomere werden in einer zweiten Säulenchromatographie (SiO₂, PE:EE 3:1→1:1) voneinander getrennt. Dabei wird das saubere β-Anomer in 31% (188 mg, 0.53 mmol) erhalten.



DC (PE:EE 1:2) R_f = 0.53

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.21-5.07 (3H, m, H2, H3, H4); 4.84-4.80 (1H, m, H1); 4.24 (1H, dd, J = 12.4 Hz, J = 4.8 Hz, H6a); 4.14 (1H, dd, J = 12.5 Hz, J = 2.1 Hz, H6b); 3.74 (1H, ddd, J = 9.6 Hz, J = 4.8 Hz, J

= 2.1 Hz, H5); 2.10 (3H, s, H8); 2.10 (3H, s, H10); 2.01 (3H, s, H12); 2.00 (3H, s, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.6 (C7); 170.1 (C11); 169.3 (C13); 169.0 (C9); 164.9 (C15); 79.5 (C1); 74.8 (C5); 72.2 (C3); 71.2 (C2); 67.4 (C4); 61.4 (C6); 20.8 (COCH₃); 20.6 (2x COCH₃); 20.5 (COCH₃).

HRMS:

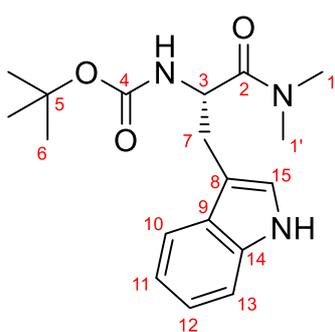
	berechnet	gemessen
C ₁₅ H ₁₉ NO ₉ +NH ₄ [M+ NH ₄] ⁺	375,13981	375,14036

Referenzdaten:^[292]

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = +8.9 (c = 1.00, CHCl₃)

→ **Boc-L-Trp-NMe₂ (408)**^[290,293]

Eine Lösung von Dimethylamin-Hydrochlorid (0.82 g, 10.0 mmol), Boc-L-Trp-OH (**407**) (1.52 g, 5.0 mmol), HOBt·H₂O (0.77 g, 5.0 mmol) und EDC·HCl (0.96 g, 5.0 mmol) in DCM (150 mL) wird mit NEt₃ (2.10 mL, 15.2 mmol) versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. mit 10%iger Citronensäure wird die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Boc-L-Trp-NMe₂ (**408**) wird in 86% Ausbeute (1.42 g, 4.29 mmol) als weißer Feststoff erhalten.

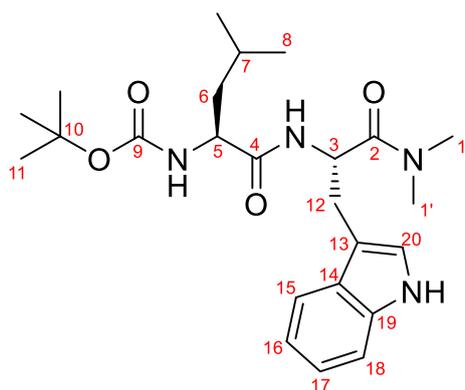


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.20 (1H, br s, NH); 7.62 (1H, d, J = 7.7 Hz, H13); 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz, H10); 7.17 (1H, dd, J = 7.2 Hz, J = 8.1 Hz, H12); 7.11 (1H, dd, J = 7.8 Hz, J = 8.1 Hz, H11); 7.03 (1H, br.s, H15); 5.52 (1H, d, J = 8.2 Hz, NH); 4.93 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 14.2 Hz, H3); 3.22-3.08 (2H, m, H7); 2.78 (3H, s, H1); 2.54 (3H, s, H1'); 1.43 (9H, s, H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 172.4 (C2); 155.4 (C4); 134.6 (C14); 129.9 (C9); 122.9 (C15); 122.20 (C12); 119.7 (C11); 118.2 (C10); 111.2 (C13); 110.9 (C8); 79.7 (C5); 51.0 (C3); 37.0 (C1); 35.7 (C1'); 30.0 (C7); 28.50 (C6).

→ **Boc-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (409)** ^[290,293]

Boc-L-Trp-NMe₂ (**408**) (1.41 g, 4.26 mmol) wird auf 0°C gekühlt und langsam mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan (13.0 mL, 52 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min lang gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei stets kleine Portionen Et₂O hinzugefügt werden, um Dioxan besser vollständig entfernen zu können. Der zurückgebliebene beige Feststoff (1.13 g) wird in DCM (50 mL) suspendiert und mit NEt₃ (1.20 mL, 8.66 mmol) versetzt. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hat werden nacheinander Lösungen von Boc-L-Leu-OH (0.98 g, 4.24 mmol) in DCM (50 mL) und von HOBt·H₂O (0.65 g, 4.22 mmol) sowie EDC·HCl (0.96 g, 5.0 mmol) in DCM (30 mL) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird 10%ige Citronensäure zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:EE 1:1→EE) gereinigt. Boc-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (**409**) wird als beiger Feststoff in 70% (1.32 g, 2.97 mmol) isoliert.

DC (PE:EE 1:1) R_f = 0.12

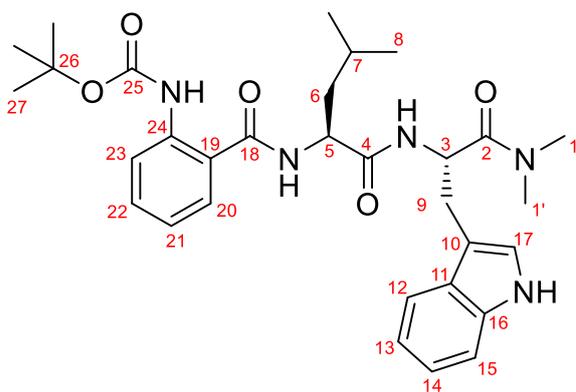
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.43 (1H, br s, NH); 7.61 (1H, d, J = 7.7 Hz, H18); 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz, H15); 7.15 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J = 7.9 Hz, H17); 7.09 (1H, dd, J = 7.9 Hz, J = 7.5 Hz, H16); 7.05 (1H, br s, NH); 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz, H20); 5.18 (1H, dd, J = 7.9 Hz, J = 10.0 Hz, H3); 4.94 (1H, d, J = 7.2 Hz, NH); 4.15 (1H, br s, H5); 3.24-3.11 (2H, m, H12); 2.76 (3H, s, H1); 2.52

(3H, s, H1'); 1.70-1.53 (2H, m, H6a, H7); 1.46-1.36 (1H, m, H6b); 1.44 (9H, s, H11); 0.92 (3H, d, J = 7.8 Hz, H8); 0.90 (3H, d, J = 7.7 Hz, H8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 172.2 (C2); 171.5 (C4); 155.7 (C9); 136.2 (C19); 127.8 (C14); 123.3 (C20); 122.1 (C17); 119.6 (C16); 118.8 (C18); 111.3 (C15); 110.5 (C13); 80.0 (C10); 53.4 (C5); 49.9 (C3); 41.8 (C6); 37.0 (C1); 35.7 (C1'); 29.8 (C12); 28.4 (C11); 24.9 (C7); 23.2 (C8).

→ Boc-Anthranilsäure-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (**411**)

Boc-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (**409**) (1.28 g, 2.88 mmol) wird auf 0°C gekühlt und langsam mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan (8.85 mL, 35.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min lang gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei stets kleine Portionen Et₂O hinzugefügt werden, um Dioxan besser vollständig entfernen zu können. Der zurückgebliebene rosafarbene Feststoff (1.09 g) wird zusammen mit Boc-Anthranilsäure (0.62 g, 2.60 mmol), EDC·HCl (0.60 g, 3.12 mmol), HOBt·H₂O (0.48 g, 3.12 mmol) und NEt₃ (0.9 mL, 6.49 mmol) in DCM (100 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 28 Stunden werden weitere 0.2 Äquivalente EDC·HCl (0.11 g, 0.58 mmol), HOBt·H₂O (89 mg, 0.58 mmol) und NEt₃ (0.07 mL, 0.58 mmol) zugegeben. Zum Beenden der Reaktion wird nach 4 Tagen 10%ige Citronensäure zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:EE 1:2) gereinigt. Boc-Anthranilsäure-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (**411**) wird als weißer Feststoff in 58% (0.83 g, 1.51 mmol) isoliert.



DC (PE:EE 1:2) R_f = 0.16

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.23 (1H, s, NH); 8.33 (1H, br s, NH); 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz, H20); 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz, H15); 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz, H23); 7.41-7.33 (1H, m, H21); 7.27 (1H, s, NH); 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz, H12); 7.12 (1H, dd, J = 7.0 Hz, J = 8.4 Hz, H13); 7.06 (1H, dd, J = 7.0 Hz, J =

8.4 Hz, H14); 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz, H17); 6.93-6.88 (2H, m, H22, NH); 5.21 (1H, dd, J = 14.1 Hz, J = 7.5 Hz, H3); 4.76-4.68 (1H, m, H5); 3.23-3.10 (2H, m, H9); 2.82 (3H, s, H1); 2.69 (3H, s, H1'); 1.75-1.60 (3H, m, H6, H7); 1.50 (9H, s, H27); 0.92 (3H, d, J = 7.8 Hz, H8); 0.90 (3H, d, J = 7.7 Hz, H8).

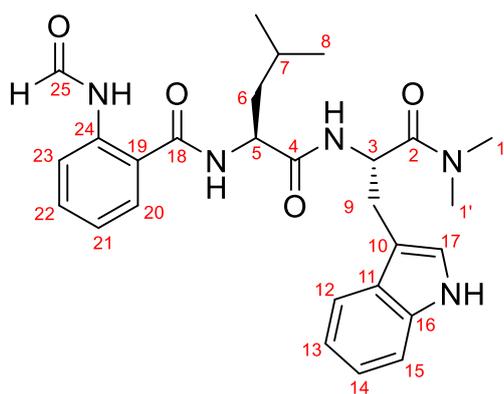
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.6 (C2); 171.4 (C4); 168.7 (C18); 153.2 (C25); 140.4 (C24); 136.1 (C16); 132.7 (C21); 127.7 (C19); 127.1 (C23); 123.5 (C17); 122.1 (C13); 121.5 (C22); 119.9 (C11); 119.6 (C20); 119.4 (C14); 118.5 (C15); 111.3 (C12); 111.1 (C10); 80.6 (C26); 52.11 (C5); 50.1 (C3); 41.8 (C6); 37.1 (C1); 35.9 (C1'); 29.1 (C9); 28.5 (C27); 25.0 (C7); 23.1 (C8); 22.1 (C8').

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₃₁ H ₄₂ N ₅ O ₅ [M+H] ⁺	564,31805	564,31870

→ **Anthranilsäureformamid-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (413)**

Boc-Anthranilsäure-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (**411**) (0.83 g, 1.51 mmol) wird auf 0°C gekühlt und langsam mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan (8.85 mL, 35.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min lang gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der grüne Feststoff in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Es wird viermal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das freie Amin **412** wird in 93% (0.65 g, 1.40 mmol) als gelblicher Feststoff erhalten.

Das frisch hergestellte Amin **412** (94 mg, 0.20 mmol) wird zusammen mit EDC·HCl (47 mg, 0.24 mmol) und NEt₃ (56 µL, 0.40 mmol) in DCM (0.67 mL) gelöst. Ameisensäure (39 µL, 1.03 mmol) wird zugetropft und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit dest. H₂O gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert Formamid **413** in 88% Ausbeute (88 mg, 0.18 mol) als beiger Feststoff.



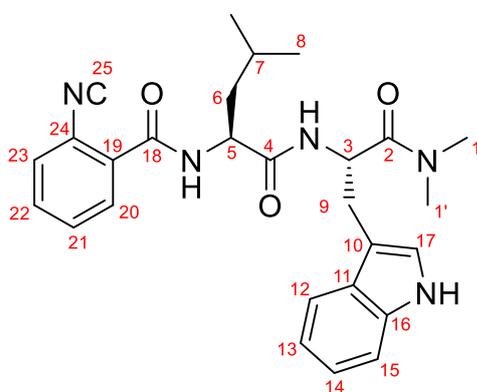
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.91 (1H, br s, NH); 8.57 (1H, br s, NH); 8.53 (1H, d, J = 7.5 Hz, H20); 8.32 (1H, s, H25); 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz, H15); 7.52-7.43 (2H, m, H23, NH); 7.43-7.35 (1H, m, H21); 7.23-7.17 (2H, m, H12, NH); 7.15-6.99 (2H, m, H13, H14); 6.98-6.91 (2H, m, H17, H22); 5.28-5.18 (1H, m, H3); 4.76-4.68 (1H, m, H5); 3.29-3.13 (2H, m, H9); 2.80 (3H, s, H1); 2.63 (3H, s, H1'); 1.75-1.64 (3H, m, H6, H7); 0.93- 0.83 (6H, m, H8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.7 (C2); 171.3 (C4); 168.7 (C18); 159.9 (C25); 138.5 (C24); 136.1 (C16); 132.7 (C21); 127.8 (C19); 127.2 (C23); 123,3 (C17, C22); 122.1(C13); 122.0 (C20); 120.2 (C11); 119.4 (C14); 118.5 (C15); 111.4 (C12); 109.9 (C10); 52.3 (C5); 50.2 (C3); 41.3 (C6); 37.1 (C1); 35.8 (C1'); 29.4 (C9); 25.0 (C7); 23.1 (C8); 21.9 (C8').

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₃₄ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺	492,26053	492,26091

→ **Anthranilsäureisocyanid-L-Leu-L-Trp-NMe₂ (406)**

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von Formamid **413** (135 mg, 0.28 mmol) in DCM_{abs} (0.72 mL) frisch getrocknetes Diisopropylamin (108 µL, 0.77 mmol) gegeben. Es wird auf 0°C gekühlt und POCl₃ (29 µL, 0.31 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden wird eine weitere Portion POCl₃ (10 µL, 0.11 mmol) zugegeben. Nach insgesamt 4,5 Stunden wird Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen und mit DCM verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Zurück bleibt des Isocyanid **406** in 92% Ausbeute (120 mg, 0.25 mmol) als schwach gelber Feststoff. Das Produkt bedarf keiner weiteren Reinigung.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.29 (1H, dd, J = 0.5 Hz, J = 8.0 Hz, H20); 8.15 (1H, br s, NH); 7.97-7.71 (2H, m, H22, H23); 7.53-7.45 (2H, m, H15, H21); 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz, H12); 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz, NH); 7.05 (1H, dt, J = 1.0 Hz, J = 7.5 Hz, H13); 7.02 (1H, d, J = 2.1 Hz, H17); 6.99 (1H, dt, J = 1.0 Hz, J = 7.5 Hz, H14); 5.63 (1H, t, J = 8.1 Hz, H5); 5.19 (1H, q, J = 7.5 Hz, H3); 3.10 (2H, dd, J = 1.8 Hz, J =

6.8 Hz, H9); 2.83 (3H, s, H1); 2.66 (3H, s, H1'); 1.94 (2H, t, J = 7.5 Hz, H6); 1.52-1.41 (1H, m, H7); 0.90 (6H, d, J = 6.4 Hz, H8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.3 (C2, C4); 168.8 (C18); 161.0 (C25), 136.0 (C16); 134.6 (C23); 127.5 (C19, C21); 127.4 (C22); 127.3 (C20); 123.1 (C17); 122.2 (C13); 121.6 (C11); 119.5 (C14); 118.4 (C15); 111.3 (C12); 110.0 (C10); 54.0 (C5); 50.1 (C3); 40.1 (C6); 37.1 (C1); 35.9 (C1'); 29.1 (C9); 24.8 (C7); 23.0 (C8); 21.8 (C8').

HRMS:

	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₃₂ N ₅ O ₃ [M+H] ⁺	474,24997	474,25044

Optische Aktivität: [α]²⁰_D = +48.5 (c = 1.70, CHCl₃)

8.3.4 6-Prenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (361)

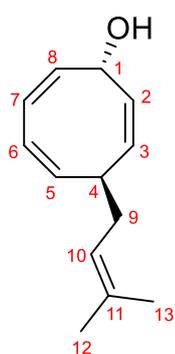
→ **Racemische allylische Alkylierung von 359 mit CuCN und Prenylmagnesiumbromid (376)**

Unter Schutzgas wird CuCN (253 mg, 2.83 mmol) in Et₂O_{abs} (14 mL) suspendiert und auf -40°C abgekühlt. Innerhalb von 10 min wird eine Lösung von

Prenylmagnesiumbromid (**376**) (0.50 M in Et₂O, 42.5 mL, 21.24 mmol) zugetropft. Es resultiert eine braune Suspension, die für 15 min bei -40°C gerührt wird. Eine Lösung von Cyclooctatetraen-Monoepoxid (**359**) (1.70 g, 14.16 mmol) in Et₂O_{abs} (30 mL) wird über 10 min zugegeben und nach einer Stunde auf 0°C erwärmt. Es wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend nacheinander MeOH (10 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugegeben. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene orangefarbene Öl (3.77 g) säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 3:1) gereinigt. 76% (2.05 g, 10.8 mmol) 6-Prenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (**361**) und 24% (0.65 g, 3.40 mmol) des Ringkontraktionsprodukts 1-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)-2,2-dimethylbut-3-en-1-ol (**379**) werden isoliert.

→ **Allgemeine Vorschrift: Asymmetrische allylische Alkylierung von 359 mit chiralen Isocyanid-Liganden und Prenylmagnesiumbromid (376)**

Unter Schutzgas werden (CuOTf)₂-Benzol (56 mg, 0.10 mmol) und Isocyanid-Ligand (0.40 mmol) in DCM_{abs} (4 mL) bei Raumtemperatur für 30 min vorkoordiniert. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von Cyclooctatetraen-Monoepoxid (**359**) (241 mg, 2.00 mmol) in DCM_{abs} (4 mL) zugetropft. Parallel dazu wird die Prenylmagnesiumbromid-Lösung (0.63 M in Et₂O, 6.4 mL, 4.00 mmol) mit DCM_{abs} (6.4 mL) verdünnt. Die verdünnte Grignard-Lösung (Et₂O:DCM 1:1) wird mit der Spritzenpumpe konstant über 2 Stunden zur Reaktionsmischung bei -78°C getropft. Danach wird die Reaktion bei -78°C gerührt, bis die Reaktionskontrolle kein Edukt mehr aufweist. Die Reaktion wird bei -78°C durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 3:1) gereinigt, wobei die Allylalkohole **361** und **378** sowie die Ringkontraktionsprodukte **379** und **384** in den in Tab. 14 (Kap. 6.2.5) angegebenen Ausbeuten erhalten werden.

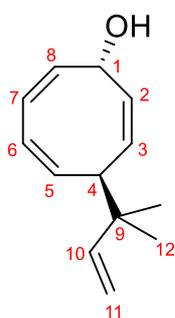


DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.14-6.07 (2H, m, H6, H7); 5.58 (1H, dm, J = 11.4 Hz, H3); 5.40 (1H, dt, J = 11.1 Hz, J = 3.0 Hz, H2); 5.36 (1H, ddt, J = 10.1 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.0 Hz, H8); 5.19 (1H, dd, J = 9.8 Hz, J = 6.6 Hz, H5); 5.09 (1H, tsept, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, H10); 4.89-4.86 (1H, m, H1); 2.88-2.81 (1H, m, H4); 2.24 (2H, t, J = 7.1 Hz, H9); 2.09 (1H, br s, C₁-OH); 1.70 (3H, d, J = 1.3 Hz, H12); 1.63 (3H, d, J = 0.9 Hz, H13).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 133.4 (C11); 133.0 (C3); 132.0 (C5); 131.5 (C2); 130.8 (C8); 127.5 (C6); 126.2 (C7); 122.1 (C10); 69.8 (C1); 37.7 (C4); 34.1 (C9); 25.8 (C12); 18.0 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₇ O [M-H] ⁻	189,12849	189,12785

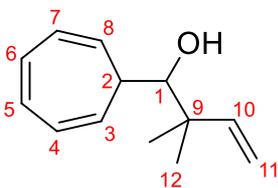


DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.20-6.06 (2H, m, H6, H7); 5.80 (1H, dd, J = 17.2 Hz, J = 11 Hz, H10); 5.64-5.52 (2H, m, H3, H2); 5.44-5.32 (2H, m, H5, H8); 5.06-4.99 (2H, m, H11); 4.80 (1H, br s, H1); 2.81-2.75 (1H, m, H4); 1.89 (1H, br s, C₁-OH); 1.03 (6H, s, H12).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 146.3 (C10); 133.2 (C3); 130.4 (C5); 129.4 (C2); 128.5 (C8); 127.6 (C6); 126.2 (C7); 112.3 (C11), 69.9 (C1); 46.0 (C9); 38.7 (4); 25.5 (C12); 23.6 (C12').

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₇ O [M-H] ⁻	189,12849	189,12785

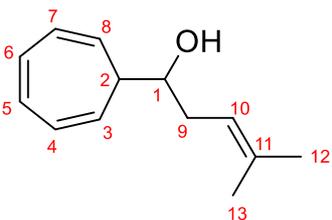


DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.37

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.72-6.62 (2H, m, H5, H6); 6.20 (2H, dt, J = 9.4 Hz, J = 5.2, H4, H7); 5.87 (1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 10.9 Hz, H10); 5.50 (1H, dd, J = 9.3 Hz, J = 6.0 Hz, H3/8); 5.29 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 6.0 Hz, H3/8); 5.13-5.04 (2H, m, H11); 3.68 (1H, t, J = 3.7 Hz, H1); 1.83 (1H, d, J = 4.0 Hz, C₁-OH); 1.76-1.70 (1H, m, H2); 1.07 (3H, s, H12); 1.06 (3H, s, H12').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 145.5 (C10); 130.9 (C5/6); 130.3 (C5/6); 123.9 (C4/7); 123.7 (C4/7); 123.5 (C3/8); 120.6 (C3/8); 113.7 (C11); 78.4 (C1); 42.2 (C9); 40.7 (C2); 24.1 (C12); 22.9 (C12').

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₇ O [M-H] ⁻	189,12849	189,12775



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.27

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.70-6.61 (2H, m, H5, H6); 6.28 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 5.0 Hz, H4/7); 6.23 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 5.1 Hz, H4/7); 5.50 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 5.7 Hz, H3/8); 5.29 (1H, dd, J = 9.4 Hz, J = 5.9 Hz,

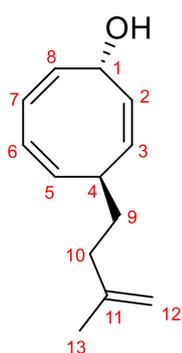
H3/8); 5.18 (1H, ddsept, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H10); 3.88 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.2$ Hz, H1); 2.40-2.24 (2H, m, H9); 1.79-1.69 (2H, m, H2, C₁-OH); 1.74 (3H, s, H12); 1.65 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 136.0 (C11), 131.0 (C5/6); 130.7 (C5/6); 125.5 (C4/7); 125.3 (C4/7); 122.8 (C3/8); 122.7 (C3/8); 119.6 (C10); 71.9 (C1); 44.9 (C2); 34.0 (C9); 26.0 (C12); 18.0 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₇ O [M-H] ⁻	189,12849	189,12802

8.3.5 (1S,6S)-6-Isoprenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (416)

Unter Argon werden (CuOTf)₂-Benzol (58 mg, 0.11 mmol) und (S,S,S)-Phosphoramidit **301** (228 mg, 0.42 mmol) in DCM_{abs} (4.2 mL) bei Raumtemperatur für 30 min vorkoordiniert. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von Cyclooctatetraen-Monoepoxid (**359**) (252 mg, 2.10 mmol) in DCM_{abs} (4.2 mL) zugetropft. Parallel dazu wird die Isoprenylmagnesiumbromid-Lösung (1.09 M in Et₂O, 2.9 mL, 3.15 mmol) mit DCM_{abs} (2.9 mL) verdünnt. Die verdünnte Grignard-Lösung (Et₂O:DCM 1:1) wird mit der Spritzenpumpe konstant über 5 Stunden zur Reaktionsmischung bei -78°C getropft. Die Lösung verfärbt sich während der Zugabe zuerst von grün nach gelb und dann zu braun. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei -78°C gerührt und danach langsam innerhalb von 2,5 Stunden auf -60°C erwärmt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wird die Reaktion bei dieser Temperatur abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 5:1→3:1) gereinigt. (1S,6S)-6-Isoprenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (**416**) wird in 93% Ausbeute (371 mg, 1.95 mmol) und 95%ee erhalten. Die Enantiomerenanalytik erfolgt erst nach [1,5]-H-Shift an Keton **425**. Ein Großteil des eingesetzten (S,S,S)-Phosphoramidit **301** kann säulenchromatographisch (SiO₂, PE:DCM 4:1→2:1) zurückgewonnen werden.



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.21

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆, δ in ppm): 6.18-6.14 (1H, m, H6); 6.04-6.00 (1H, m, H7); 5.62-5.58 (1H, m, H2); 5.38-5.30 (2H, m, H3, H8); 5.20 (1H, ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H5); 4.79-4.73 (1H, m, H1); 4.70-4.65 (2H, m, H12); 4.26 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, C1-OH); 2.84-

2.75 (1H, m, H4); 2.12-1.98 (2H, m, H10); 1.73-1.65 (2H, m, H9); 1.71 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆, δ in ppm): 146.3 (C11); 135.8 (C2); 133.2 (C8); 132.6 (C5); 131.3 (C3); 128.7 (C6); 125.8 (C7); 110.6 (C12); 69.6 (C1); 37.7 (C4); 36.1 (C10); 35.2 (C9); 22.7 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₇ O [M+H] ⁺	189,12849	189,12796
Optische Aktivität:	[α] ²⁰ _D = +391.2 (c = 1.00, CHCl ₃)	

8.3.6 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) und (S)-4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**)

→ Neutraler [1,5]-H-Shift von **361** - Allgemeine Vorschrift

Unter Schutzgas wird 6-Prenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (**361**) (2.04 g, 10.7 mmol) in Substanz für die angegebene Zeit und Temperatur erwärmt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1→5:1→3:1) gereinigt. 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) sowie die Nebenprodukte 8-Prenylbicyclo[4.2.0]oct-4-en-3-on (**419**) und 4-Prenylcycloocta-2,4,6-trien-1-on (**423**) werden in den in Tab. 16 angegebenen Ausbeuten isoliert. **419** tritt als Diastereomerenmischungen auf, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden kann.

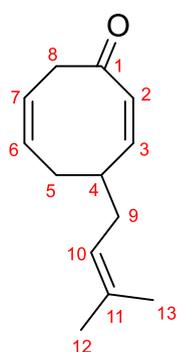
→ Neutraler [1,5]-H-Shift von **416** - Allgemeine Vorschrift

Unter Schutzgas wird (6S)-6-Isoprenylcycloocta-2,4,7-trien-1-ol (**416**) (878 mg, 4.61 mmol) in Benzol (5 mL) für die angegebene Zeit und Temperatur erwärmt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1) gereinigt. (S)-4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**) sowie die Nebenprodukte 8-Isoprenylbicyclo[4.2.0]oct-4-en-3-on (**427**) und 4-Isoprenylcycloocta-2,4,6-trien-1-on (**426**) werden in den in Tab. 17 angegebenen Ausbeuten isoliert. **427** tritt als Diastereomerenmischungen auf, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden kann.

→ Anionischer [1,5]-H-Shift - Allgemeine Vorschrift

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von Allylalkohol **361/416** (190 mg, 1.00 mmol) in THF_{abs} (10 mL) bei -40°C innerhalb von 5 min eine Methyllithium-Lösung (1.6 M in Et₂O, 0.63 mL, 1.00 mmol) zugetropft. Nach 30 min bei -40°C wird auf Raumtemperatur erwärmt und direkt für eine Stunde auf 40°C erhitzt. Bei

Raumtemperatur wird dest. H₂O (8 mL) zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, PE:Et₂O 10:1→5:1) liefert 93% (177 mg, 0.93 mmol) Enon **358/425** und 5% (10 mg, 0.05 mmol) **419/427**.



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.44

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.10 (1H, dd, J = 12.3 Hz, J = 7.6 Hz, H3); 5.95 (1H, d, J = 12.3 Hz, H2); 5.65-5.58 (1, m, H6); 5.57-5.49 (1H, m, H7); 5.11 (1H, tsept, J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz, H10); 3.79-3.71 (1H, m, H8a); 3.32-3.21 (1H, m, H4); 2.98 (1H, dd, J = 14.6 Hz, J = 8.3 Hz, H8b); 2.44 (1H, dq, J = 18.3 Hz, J = 3.2 Hz, H5a); 2.14 (2H, t, J = 6.9 Hz, H9); 1.98 (1H, ddd, J = 18.3 Hz, J = 12.9 Hz, J = 5.8 Hz, H5b); 1.71 (3H, s, H12); 1.64 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 201.6 (C1); 147.9 (C3); 134.1 (C11); 131.3 (C6); 130.2 (C2); 121.2 (C10); 121.0 (C7); 44.3 (C8); 38.3 (C4); 35.5 (C9); 34.0 (C5); 25.8 (C12); 18.0 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₈ O+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	208,16959	208,16947

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC
 Chiralcel[®] OB-H, n-Hexan:iPrOH 99:1
 F = 1.00 mL/min, T = 25°C, Detektion bei 232 nm
 t_{R, Enantiomer 1} = 7.6 min; t_{R, Enantiomer 2} = 8.9 min

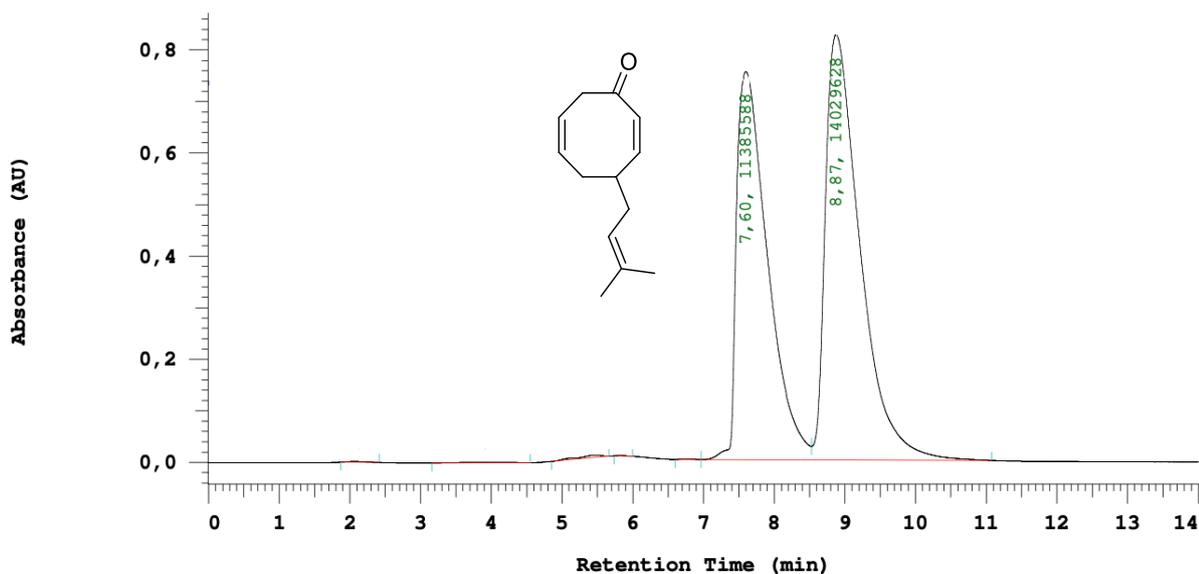
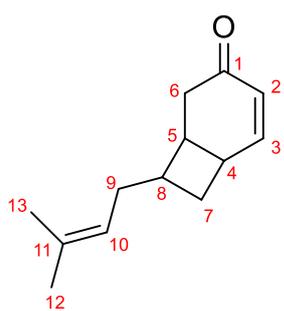


Abb. 215. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **358** (10%ee, Tab. 14, Nr. 3).

DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.26**Diastereomer 1**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.82 (1H, dd, J = 10.2 Hz, J = 4.5 Hz, H3); 5.99 (1H, dd, J = 10.2 Hz, J = 1.4 Hz, H2); 4.93 (1H, tsept, J = 7.0 Hz, J = 1.2 Hz, H10); 3.06-2.97 (1H, m, H5); 2.96-2.86 (1H, m, H4); 2.62 (1H, dd, J = 16.8 Hz, J = 7.6 Hz, H6a); 2.52-2.35 (3H, m, H6b, H7a, H8); 2.14-2.00 (2H, m, H9); 1.75-1.62 (1H, m, H7b); 1.65 (3H, s, H12); 1.56 (3H, s, H13).

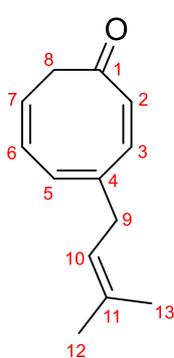
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 200.0 (C1), 151.2 (C3); 132.5 (C11); 128.4 (C2); 121.6 (C10); 35.3 (C6); 35.0 (C8); 33.8 (C5); 32.3 (C7); 30.7 (C4); 29.5 (C9); 25.7 (C12); 17.9 (C13).

Diastereomer 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.86 (1H, ddd, J = 10.2 Hz, J = 3.9 Hz, J = 1.2 Hz, H3); 6.06 (1H, dd, J = 10.2 Hz, J = 1.4 Hz, H2); 5.01 (1H, tsept, J = 7.0 Hz, J = 1.2 Hz, H10); 2.96-2.86 (1H, m, H4); 2.63-2.57 (1H, m, H5); 2.52-2.35 (1H, m, H6a); 2.32 (1H, dd, J = 17.7 Hz, J = 1.6 Hz, H6b); 2.26-2.14 (1H, m, H8); 2.14-2.00 (2H, m, H9); 1.96 (1H, dt, J = 11.0 Hz, J = 9.6 Hz, H7a); 1.81 (1H, ddd, J = 11.0 Hz, J = 8.3 Hz, J = 2.5 Hz, H7b); 1.66 (3H, s, H12); 1.58 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 198.8 (C1); 151.6 (C3); 132.7 (C11); 128.6 (C2); 121.3 (C10); 38.3 (C6); 37.8 (C8); 37.3 (C5); 33.5 (C9); 31.3 (C7); 30.4 (C4); 25.7 (C12); 17.8 (C13).

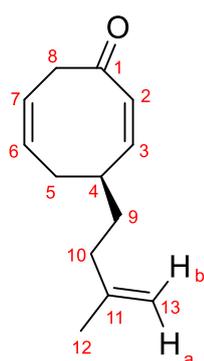
HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₈ O+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	208,16959	208,16949

DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.35

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.59 (1H, d, J = 13.3 Hz, H3); 6.47 (1H, d, J = 13.3 Hz, H2); 6.39 (1H, d, J = 4.7 Hz, H5); 6.28 (1H, dd, J = 10.0 Hz, J = 4.7 Hz, H6); 5.69 (1H, dt, J = 10.0 Hz, J = 8.2 Hz, H7); 5.17 (1H, tsept, J = 7.3 Hz, J = 1.5 Hz, H10); 3.05-2.95 (2H, m, H8); 3.03 (2H, d, J = 7.3, H9); 1.75 (3H, s, H12); 1.67 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 193.8 (C1); 140.5 (C3); 139.1 (C4); 136.5 (C2); 134.6 (C11); 130.6 (C6); 129.3 (C5); 127.5 (C7); 121.2 (C10); 43.6 (C8); 38.5 (C9); 25.8 (C12); 17.9 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₆ O+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	206,15394	206,15399



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.08 (1H, dd, J = 12.2 Hz, J = 7.7 Hz, H3); 5.96 (1H, dt, J = 12.2 Hz, J = 1.2 Hz, H2); 5.64-5.58 (1H, m, H6); 5.57-5.49 (1H, m, H7); 4.72 (1H, br s, H13a); 4.66 (1H, br s, H13b); 3.78-3.71 (1H, m, H8a); 3.31-3.19 (1H, m, H4); 2.97 (1H, ddd, J = 14.5 Hz, J = 8.2 Hz, J = 1.2 Hz, H8b); 2.52 (1H, m, H5a); 2.14-1.94 (3H, m, H5b, H9a, H10a); 1.72 (3H, s, H12); 1.67-1.48 (2H, m, H9b, H10b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 201.6 (C1); 148.1 (C3); 144.9 (C11); 131.1 (C6); 130.5 (C2); 121.0 (C7); 110.4 (C13); 44.5 (C8); 37.1 (C4); 35.4 (C10); 35.3 (C9); 34.5 (C5); 22.4 (C12).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₉ O [M+H] ⁺	191,14304	191,14309

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC
 Chiralcel[®] OD-H, n-Hexan:t-BME 95:5
 F = 1.00 mL/min, T = 25°C, Detektion bei 232 nm
 t_R, (-)-Enantiomer = 12.1 min; t_R, (+)-Enantiomer = 15.4 min

Optische Aktivität: [α]_D²⁰ = -243.6 (c = 1.03, CHCl₃)

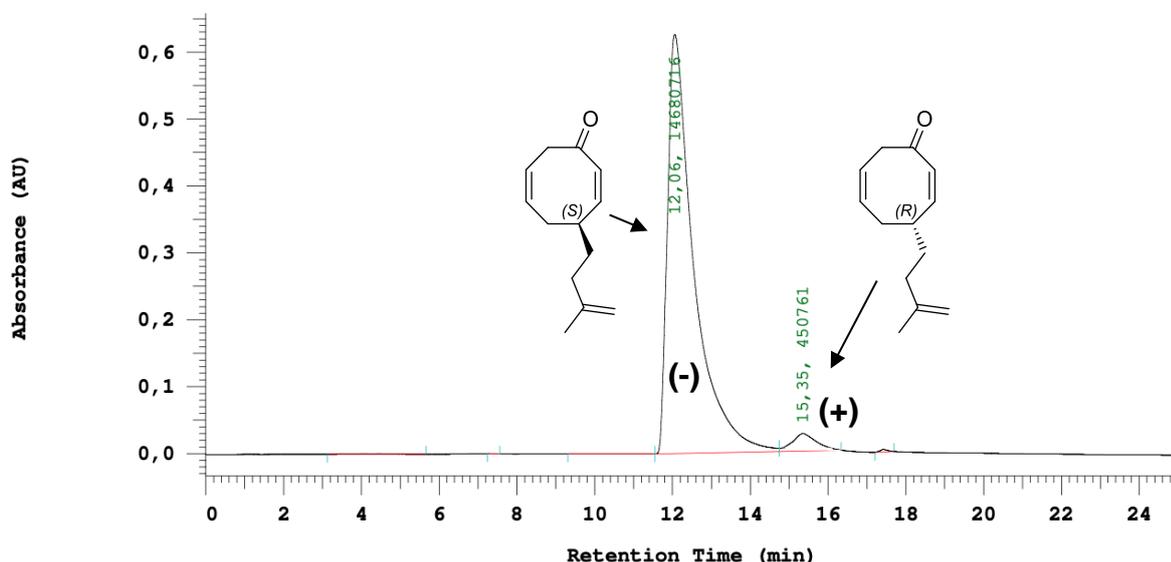


Abb. 216. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **425** mit (S)-Enantiomer als Hauptkomponente.

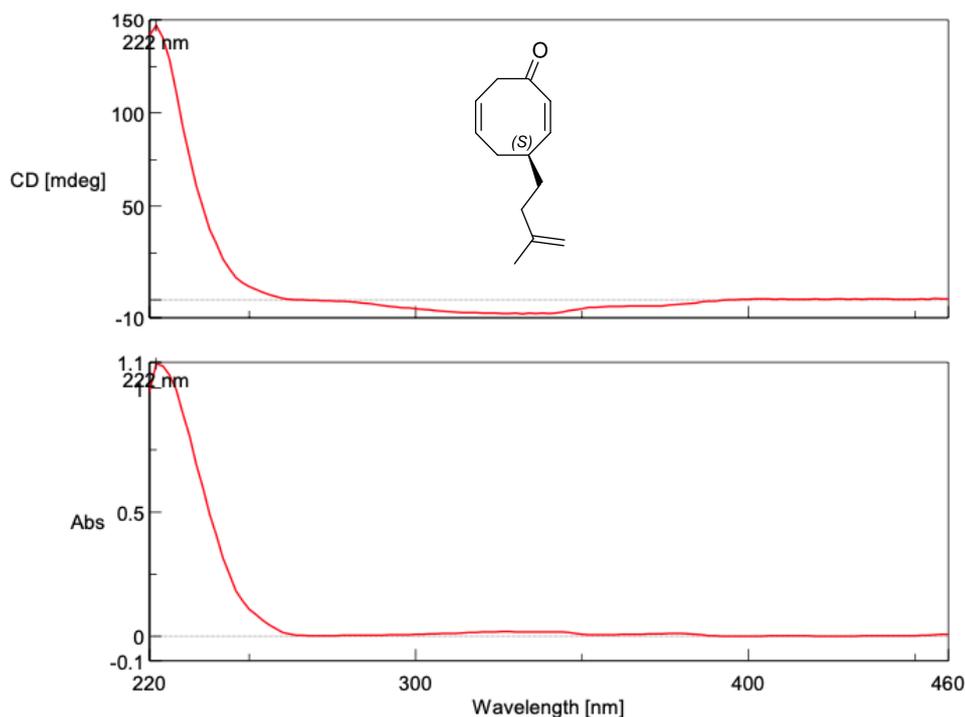


Abb. 217. CD- und Absorptionsspektrum von (S)-425. Die Spektren wurden durch einen parallel geschalteten CD-Detektor während der HPLC-Messung (Tab 15, Nr. 5 nach [1,5]-H-Shift, 80% ee, Peak 1, $t_r = 12.1$ min) aufgenommen.

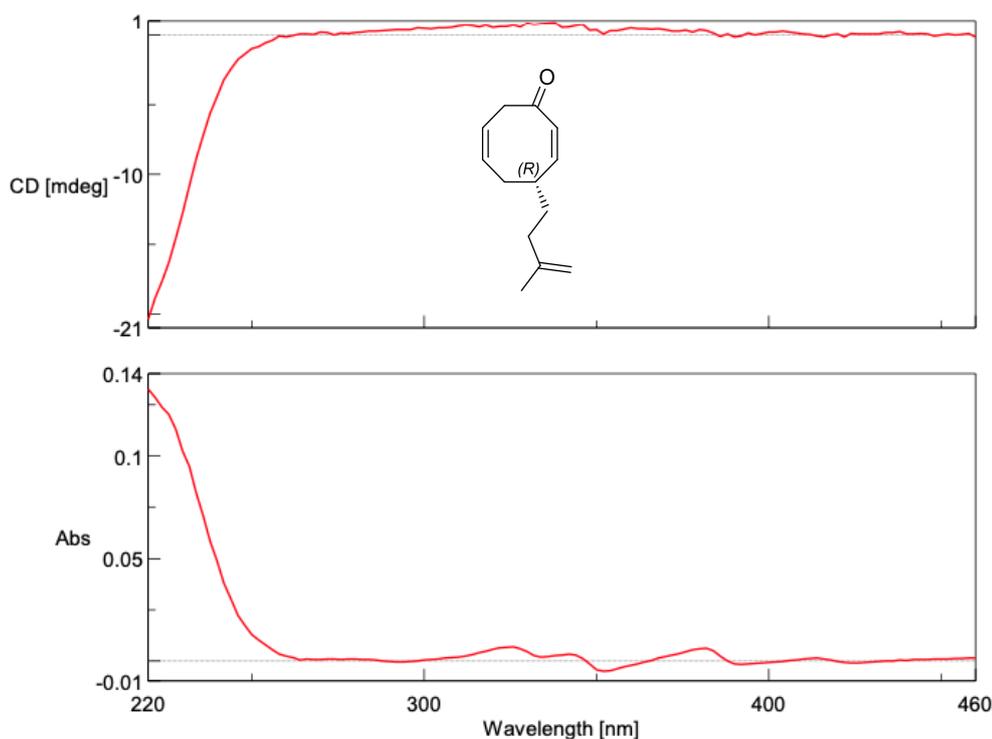


Abb. 218. CD- und Absorptionsspektrum von (R)-425. Die Spektren wurden durch einen parallel geschalteten CD-Detektor während der HPLC-Messung (Tab 15, Nr. 5 nach [1,5]-H-Shift, 80% ee, Peak 2, $t_r = 15.4$ min) aufgenommen.

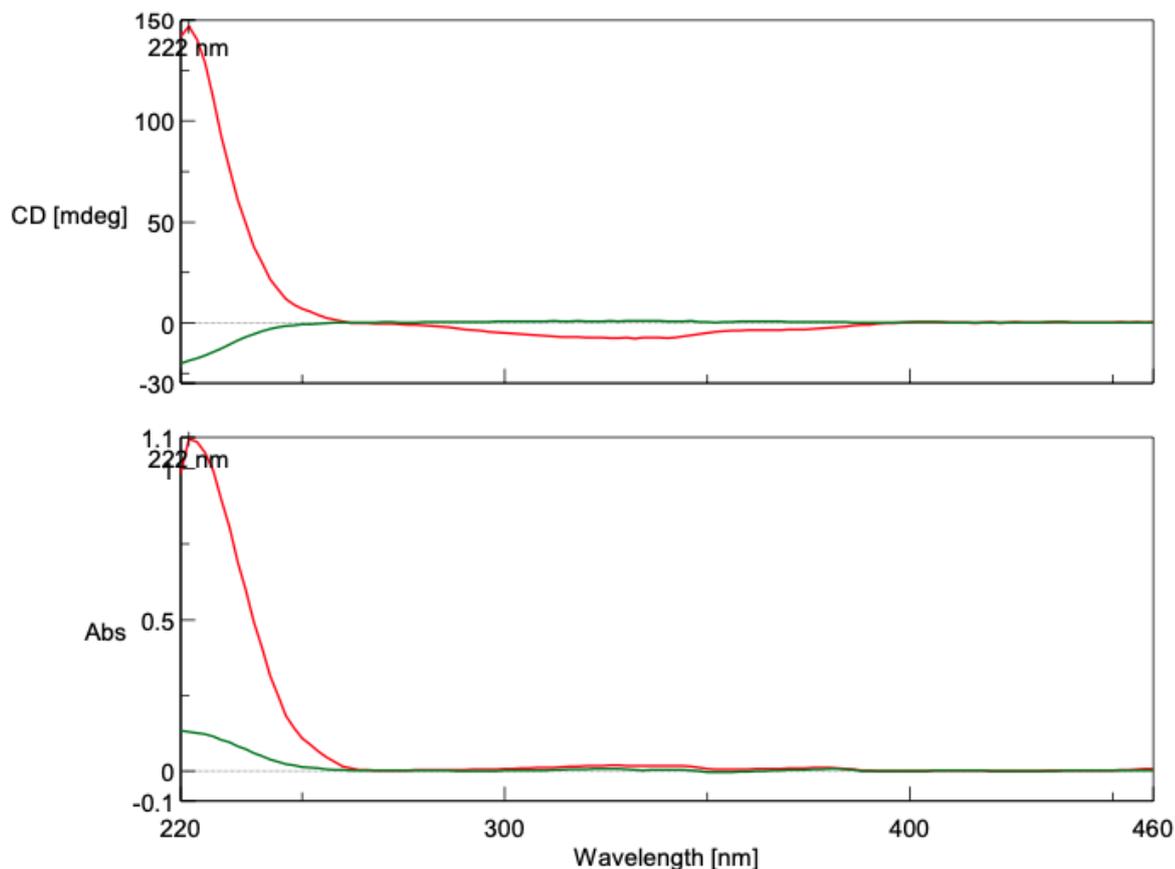


Abb. 219. Overlay der CD- und Absorptionsspektren von (S)-**425** (rot) und (R)- **425** (grün). Die geringere Signalstärke des (R)-Enantiomers ist auf die geringere Konzentration in der enantiomerenangereicherten Mischung (80% ee) zurückzuführen.

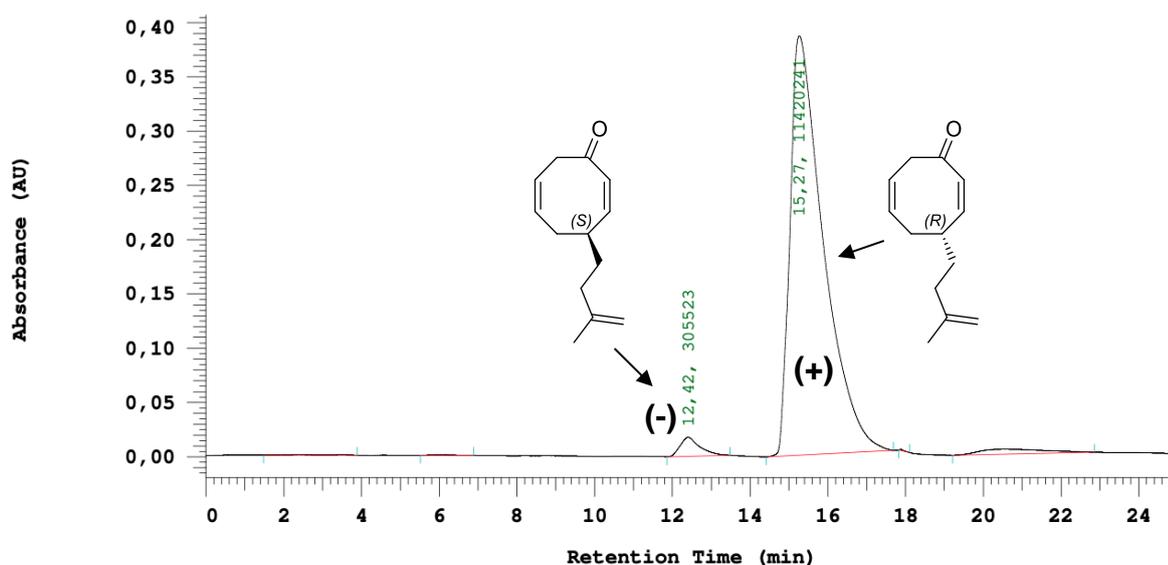
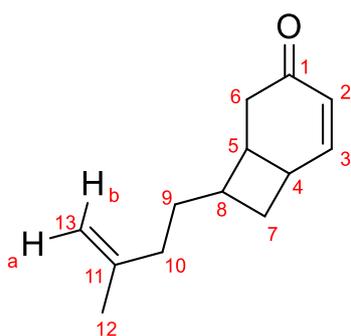


Abb. 220. Chromatogramm der Enantiomerenanalytik von **425** mit (R)-Enantiomer als Hauptkomponente.

DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.26**Diastereomer 1**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.80 (1H, dd, J = 10.1 Hz, J = 4.5 Hz, H3); 5.98 (1H, dd, J = 10.1 Hz, J = 1.3 Hz, H2); 4.67 (1H, s, H13a); 4.62 (1H, s, H13b); 3.06-2.97 (1H, m, H5); 2.96-2.86 (1H, m, H4); 2.62 (1H, dd, J = 16.8 Hz, J = 7.6 Hz, H6a); 2.52-2.35 (3H, m, H6b, H7a, H8); 1.99-1.39 (5H, m, H7b, H9, H10); 1.67 (3H, s, H12).

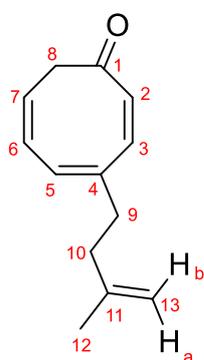
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 200.0 (C1), 151.0 (C3); 145.3 (C11); 128.4 (C2); 110.1 (C13); 35.4 (C6); 35.2 (C10); 34.3 (C8); 33.9 (C5); 32.5 (C7); 30.7 (C4); 28.6 (C9); 22.3 (C12).

Diastereomer 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.87 (1H, ddd, J = 10.2 Hz, J = 3.9 Hz, J = 1.2 Hz, H3); 6.08 (1H, dd, J = 10.2 Hz, J = 1.4 Hz, H2); 4.67 (1H, s, H13a); 4.62 (1H, s, H13b); 2.96-2.86 (1H, m, H4); 2.63-2.57 (1H, m, H5); 2.52-2.35 (1H, m, H6a); 2.35 (1H, dd, J = 17.7 Hz, J = 1.6 Hz, H6b); 2.26-2.14 (1H, m, H8); 1.99-1.39 (6H, m, H7, H9, H10); 1.67 (3H, s, H12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 198.6 (C1); 151.6 (C3); 145.4 (C11); 128.7 (C2); 109.8 (C13); 38.4 (C6); 37.8 (C8); 37.4 (C5); 35.2 (C10); 33.7 (C9); 31.7 (C7); 30.4 (C4); 22.4 (C12).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₈ O+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	208,16959	208,16971

DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.27

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.58 (1H, d, J = 13.3 Hz, H3); 6.49 (1H, d, J = 13.3 Hz, H2); 6.38 (1H, d, J = 4.7 Hz, H5); 6.26 (1H, dd, J = 10.0 Hz, J = 4.7 Hz, H6); 5.69 (1H, dt, J = 10.0 Hz, J = 8.2 Hz, H7); 4.72 (1H, s, H13a); 4.64 (1H, s, H13b); 3.00 (2H, br s, H8); 2.51 (2H, t, J = 7.6 Hz, H9); 2.17 (2H, t, J = 7.6 Hz, H10); 1.71 (3H, s, H12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 193.9 (C1), 144.2 (C11); 140.4 (C3); 139.4 (C4); 136.9 (C2); 130.4 (C6); 129.8 (C5); 127.8 (C7); 111.1 (C13); 43.6 (C8); 38.7 (C9); 38.2 (C10); 22.2 (C12).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₆ O+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	206,15394	206,15370

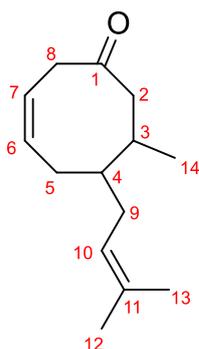
8.3.7 6 π -elektrocyclische Ringöffnung von **419**

Unter Schutzgas wird DIPA (2.70 mL, 19.1 mmol) in THF_{abs} (20 mL) auf -78°C gekühlt und mit einer Lösung von n-BuLi (2.5 M in n-Hexan, 7.3 mL, 18.3 mmol) tropfenweise versetzt. Nach 15 min wird mittels Spritzenpumpe eine Lösung von 8-Prenylbicyclo[4.2.0]oct-4-en-3-on (**419**) (2.42 g, 12.7 mmol) in THF_{abs} (20 mL) über 1,5 Stunden bei -78°C zugegeben. Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend zuerst auf Raumtemperatur und danach zum Rückfluss erhitzt. Über Nacht verfärbt sich die Lösung tiefrot. Nach 19 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1→3:1) gereinigt. Neben 19% (0.46 g, 2.43 mmol) zurückgewonnenem Edukt **419** werden 57% (1.39 g, 7.28 mmol) 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) isoliert.

8.3.8 Michael-Additionen zur Einführung des 1. Substituenten an C8

→ 3-Methyl-4-prenylcyclooct-6-en-1-on (**428**)

Unter Schutzgas wird CuCN (115 mg, 1.28 mmol) in Et₂O_{abs} (4 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 1.4 mL, 2.21 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) (191 mg, 1.00 mmol) in Et₂O_{abs} (1 mL) zugetropft. Die Lösung verfärbt sich zunächst schlagartig gelb und gegen Ende der Zugabe orangefarben. Die Reaktion wird auf -40°C erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird während dieser Zeit hellgelb. Anschließend wird die Reaktion bei -40°C mit 1 N HCl gesättigt mit NH₄Cl (4 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Der entstandene weiße Feststoff wird mit 6 N HCl in Lösung gebracht. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wodurch 3-Methyl-4-prenylcyclooct-6-en-1-on (**428**) als gelbes Öl in quantitativer Ausbeute (207 mg, 1.00 mmol) erhalten wird. Die Titelverbindung bedarf keiner weiteren Reinigung und liegt als Diastereomerenmischung (dr 1,3:1) vor, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden kann.



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.40

Diastereomer 1 (Hauptdiastereomer)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.72-5.53 (2H, m, H6, H7); 5.11-5.03 (1H, m, H10); 3.22-2.92 (2H, m, H8); 2.59-2.43 (2H, m, H2a, H3); 2.25-2.18 (1H, m, H2b); 2.18-1.73 (4H, m, H5, H9); 1.69 (3H, s, H12); 1.62-1.50 (1H, m, H4); 1.59 (3H, s, H13); 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.8 (C1); 132.6 (C11); 130.0 (C6); 125.1 (C7); 123.1 (C10); 47.2 (C2); 44.9 (C8); 42.2 (C4); 32.9 (C3); 32.1 (C9); 30.2 (C5); 25.8 (C12); 19.0 (C14); 17.8 (C13).

Diastereomer 2 (Nebendiastereomer)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.72-5.53 (2H, m, H6, H7); 5.11-5.03 (1H, m, H10); 3.22-2.92 (2H, m, H8); 2.67 (1H, t, J = 12.2 Hz, H2a); 2.25-2.18 (1H, m, H2b); 2.18-1.73 (5H, m, H3, H5, H9); 1.69 (3H, s, H12); 1.59 (3H, s, H13); 1.22-1.13 (1H, m, H4); 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz, H14).

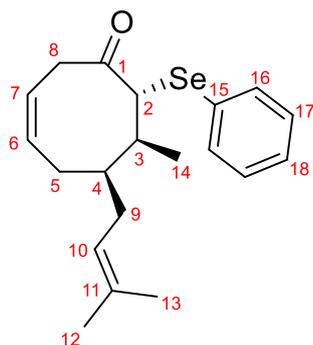
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 213.5 (C1); 132.9 (C11); 131.4 (C6); 123.6 (C7); 122.7 (C10); 49.1 (C2); 45.0 (C8); 44.9 (C4); 36.7 (C3); 29.8 (C5); 27.2 (C9); 25.8 (C12); 21.2 (C14), 17.8 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₄ H ₂₃ O [M+H] ⁺	207,17434	207,17392

→ 7-Methyl-8-(phenylselenenyl)-6-prenylcyclooct-3-en-1-on (429)

Unter Schutzgas wird CuCN (275 mg, 3.06 mmol) in Et₂O_{abs} (10 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 3.3 mL, 5.28 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) (455 mg, 2.39 mmol) in Et₂O_{abs} (2.5 mL) zugetropft. Die Lösung verfärbt sich zunächst schlagartig gelb und gegen Ende der Zugabe orangefarben. Die Reaktion wird auf -40°C erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird während dieser Zeit hellgelb. Eine Lösung von Phenylselenenylchlorid (1.01 g, 5.26 mmol) und Diphenyldiselenid (377 mg, 1.20 mmol) in Et₂O_{abs} (5.5 mL) wird bei -40°C zugetropft, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht und sich die Suspension gelb/grünlich verfärbt. Nach 1,5 Stunden bei -40°C wird für eine weitere Stunde bei -20°C gerührt und anschließend ges. NH₄Cl (10 mL) zugegeben.

Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1→10:1) gereinigt. Das Diastereomer 1 (syn, bezogen auf Prenyl/Methyl) von 7-Methyl-8-(phenylselenenyl)-6-prenylcyclooct-3-en-1-on (**429**) wird in 54% (468 mg, 1.29 mmol) und Diastereomer 2 (anti, bezogen auf Prenyl/Methyl) in 32% (289 mg, 0.77 mmol) erhalten.



Diastereomer 1

DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.21

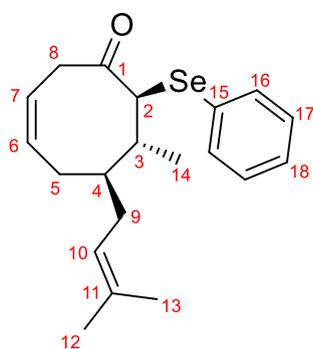
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.53-7.48 (2H, m, H17); 7.33-7.25 (3H, m, H16, H18); 5.67-5.54 (2H, m, H6, H7); 5.05 (1H, tsept, J = 7.1 Hz, J = 1.5 Hz, H10); 3.95 (1H, dd, J = 17.1 Hz, J = 5.0 Hz, H8a); 3.80 (1H, dd, J = 11.7 Hz, J = 1.0 Hz, H2); 2.90-2.82 (1H, m, H8b); 2.63-2.53 (1H, m, H3); 2.21-2.14 (1H, m, H9a); 2.10 (1H, ddd, J = 14.9 Hz, J =

12.1 Hz, J = 7.3 Hz, H5a); 1.92 (1H, ddd, J = 14.3 Hz, J = 12.3 Hz, J = 7.5 Hz, H5b); 1.86-1.76 (1H, m, H9b); 1.73-1.63 (1H, m, H4); 1.69 (3H, s, H12); 1.57 (3H, s, H13); 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 207.5 (C1); 134.8 (C17); 133.0 (C11); 129.2 (C16); 128.9 (C15); 128.8 (C6); 128.3 (C18); 126.3 (C7); 122.9 (C10); 60.5 (C2); 43.6 (C4); 40.8 (C8); 35.2 (C3); 29.9 (C5); 27.7 (C9); 25.8 (C12); 18.6 (C14); 17.9 (C13).

HRMS:

	berechnet	gemessen
C ₂₀ H ₂₆ OSe+NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	380,14871	380,14772



Diastereomer 2

DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.56-7.51 (2H, m, H17); 7.35-7.25 (3H, m, H16, H18); 5.63-5.50 (2H, m, H6, H7); 5.06 (1H, tsept, J = 7.1 Hz, J = 1.5 Hz, H10); 3.90 (1H, d, J = 11.9 Hz, H2); 3.61 (1H, d, J = 17.3 Hz, H8a); 2.74 (1H, dd, J = 17.3 Hz, J = 5.0, H8b); 2.24-2.15 (2H, m, H5a, H9a); 2.07-1.98 (1H, m, H3); 1.98-1.86 (2H, m, H5b, H9b); 1.70

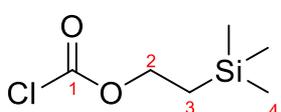
(3H, s, H12); 1.59 (3H, s, H13); 1.41-1.30 (1H, m, H4); 1.33 (3H, d, J = 6.5 Hz, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.1 (C1); 135.4 (C17); 133.0 (C11); 129.2 (C6, C16); 128.9 (C15); 128.5 (C18); 125.5 (C7); 122.7 (C10); 62.3 (C2); 46.3 (C4); 42.0 (C8); 38.2 (C3); 32.1 (C9); 27.9 (C5); 25.8 (C12); 19.6 (C14); 17.8 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{20}H_{26}OSe+NH_4 [M+NH_4]^+$	380,14871	380,14782

→ **2-(Trimethylsilyl)ethylchloroformiat (431)**^[312]

Unter Argon wird zu einer Lösung von Triphosgen (**430**) (8.02 g, 27.0 mmol) in Et_2O_{abs} (60 mL) bei $-30^\circ C$ eine Lösung von 2-(Trimethylsilyl)ethanol (11.5 mL, 80.0 mmol) und Pyridin (5.2 mL, 64 mmol) in Et_2O_{abs} (100 mL) innerhalb von einer Stunde zugetropft. Weißes Pyridinium-Hydrochlorid fällt dabei aus. Es werden weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und danach auf Raumtemperatur erwärmt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfritte (Por. 3) abfiltriert und zweimal mit Et_2O_{abs} (je 30 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit den Waschlösungen vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer langsam im leichten Vakuum (zuerst 600 mbar und danach langsam bis 150 mbar) und einer Wasserbadtemperatur von $35^\circ C$ entfernt. Eine fraktionierende Destillation des erhaltenen Rückstands in einer Mikrodestille bei 6 mbar liefert die Titelverbindung in 83% Ausbeute (11.97 g, 66.3 mmol) bei einer Siedetemperatur von $42-43^\circ C$.



¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 4.39-4.43 (H3, m, 2H); 1.11-1.15 (H2, m, 2H); 0.06 (H1, s, 9H).

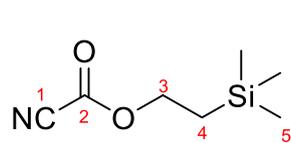
¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 150.5 (C1); 71.3 (C2); 17.5 (C2), -1.6 (C1).

Referenzdaten:^[381]

Siedepunkt: $T_b = 42-43^\circ C$ (6 mbar)
Lit.: $T_b = 45^\circ C$ (1.5 torr)^[312]

→ **2-(Trimethylsilyl)ethylcyanoformiat (204)**^[313]

Unter Schutzgas wird 2-TMS-ethylchloroformiat (**431**) (11.84 g, 65.5 mmol) und DABCO (72 mg, 0.64 mmol) in Acetonitril_{abs} (26 mL) langsam mit Trimethylsilylcyanid (11.5 mL, 91.7 mmol) versetzt. Die zunächst weiße Suspension wird unter leichter Wärmeentwicklung komplett klar und leicht gelblich. Es wird für 3 Stunden bei $60^\circ C$ erwärmt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. An einer Destillationsapparatur mit kurzer Vigreux-Kolonnen (≈ 5 cm) wird das Lösungsmittel bei 7 torr entfernt und danach der Rückstand ebenfalls bei 7 torr fraktionierend destilliert. 2-TMS-ethylcyanoformiat (**204**) wird in 50% Ausbeute (5.66g, 33.0 mmol) als farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von $68-70^\circ C$ erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 4.40-4.45 (H3, m, 2H); 1.09- 1.14 (H4, m, 2H); 0.07 (H5, s, 9H).

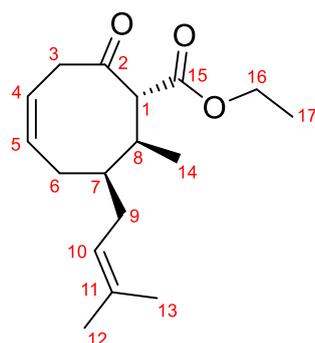
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 144.4 (C2); 109.4 (C1); 68.1 (C3); 17.2 (C4); - 1.7 (C5).

Referenzdaten:^[229]

Siedepunkt: $T_b = 68\text{-}70^\circ\text{C}$ (7 torr)

→ 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (433)

Unter Schutzgas wird CuCN (230 mg, 2.36 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (8 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methylolithium (1.6 M in Et_2O , 2.75 mL, 4.42 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) (381 mg, 2.00 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (2 mL) zugetropft. Die Lösung verfärbt sich zunächst schlagartig gelb und gegen Ende der Zugabe orangefarben. Die Reaktion wird auf -40°C erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird während dieser Zeit hellgelb. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C abgekühlt und Ethylcyanoformiat (0.24 mL, 2.40 mmol) zugetropft. Nach der Zugabe wird die Lösung über 2 Stunden auf -10°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird die reaktion durch Zugabe von 2 N HCl (8 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Der entstandene weiße Feststoff wird mit 6 N HCl in Lösung gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit 2 N HCl gewaschen. Die vereinigten HCl-Phasen werden zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NH_4Cl -Lösung, dest. H_2O und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 15:1→10:1) gereinigt. Zwei Diastereomere des 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäureethylesters (**433**) werden erhalten. Diastereomer 1 (syn, bezogen auf Prenyl/Methyl) wird in 54% (303 mg, 1.09 mmol) und Diastereomer 2 (anti, bezogen auf Prenyl/Methyl) in 36% (202 mg, 0.73 mmol) isoliert.



Diastereomer 1

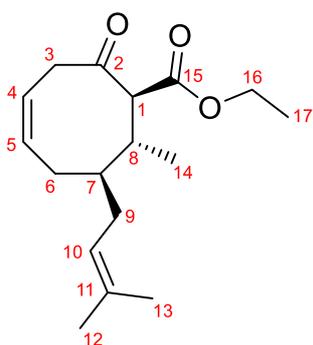
DC (PE: Et_2O 10:1) $R_f = 0.30$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.70-5.57 (2H, m, H4, H5); 5.04 (1H, tsept, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H10); 4.21-4.08 (2H, m, H16); 3.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H1); 3.56 (1H, dd, $J = 17.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, H3a); 3.04 (1H, dd, $J = 17.9$ Hz, $J = 4.6$

Hz, H3b); 2.85-2.75 (1H, m, H8); 2.18-2.02 (2H, m, H6a, H9a); 1.91-1.76 (2H, m, H6b, H9b); 1.73-1.65 (1H, m, H7); 1.68 (3H, s, H12); 1.57 (3H, s, H13); 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H17); 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.2 (C2); 170.0 (C15); 133.0 (C11); 130.0 (C5); 124.8 (C4); 122.8 (C10); 63.6 (C1); 61.2 (C16); 43.7 (C3); 41.6 (C7); 35.3 (C8); 30.3 (C6); 29.3 (C9); 25.8 (C12); 17.8 (C13); 15.6 (C14); 14.1 (C17).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	279,19547	279,19517



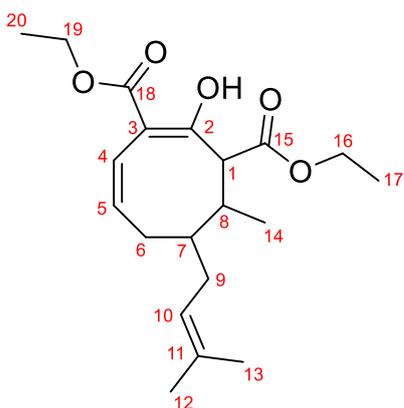
Diastereomer 2

DC (PE:Et₂O 10:1) $R_f = 0.24$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.68-5.54 (2H, m, H4, H5); 5.05 (1H, tsept, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H10); 4.19-4.08 (2H, m, H16); 3.66 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H1); 3.51 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H3a); 3.04 (1H, dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, H3b); 2.33-2.21 (1H, m, H8); 2.19-2.11 (1H, m, H9a); 2.04-1.80 (3H, m, H9b, H6); 1.69 (3H, s, H12); 1.58 (3H, s, H13); 1.28-1.21 (1H, m, H7); 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H17); 1.00 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.2 (C2); 169.5 (C15); 133.2 (C11); 130.0 (C5); 124.1 (C4); 122.5 (C10); 65.4 (C1); 61.2 (C16); 45.4 (C7); 44.6 (C3); 38.2 (C8); 31.7 (C9); 28.6 (C6); 25.8 (C12); 17.9 (C14); 17.8 (C13); 14.1 (C17).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	279,19547	279,19498



DC (PE:Et₂O 10:1) $R_f = 0.33$

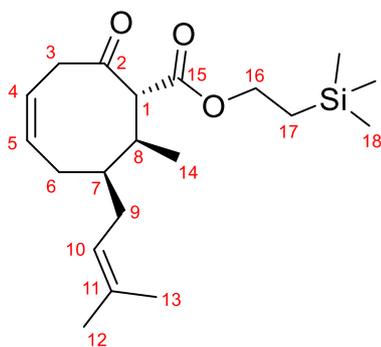
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 12.91 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, C₂-OH); 5.94 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H4); 5.58-5.51 (1H, m, H5); 5.04 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H10); 4.37-4.26 (1H, m, H16a); 4.25-4.14 (3H, m, H16b, H19); 3.69 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H1); 2.37-2.27 (1H, m, H8); 2.21-2.06 (3H, m, H7, H5); 1.90-1.81 (2H, m, H9); 1.68 (3H, s, H12); 1.57 (3H, s, H13); 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H17); 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H20); 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 172.1 (C15); 170.4 (C18); 169.5 (C2); 132.7 (C11); 130.8 (C5); 122.9 (C10); 119.9 (C4); 102.2 (C3); 61.0 (C16); 60.9 (C19); 54.5 (C1); 35.8 (C7); 33.5 (C9); 33.4 (C8); 31.8 (C5); 25.8 (C12); 17.9 (C13); 14.2 (C17); 14.1 (C20); 13.0 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{20}H_{31}O_5$ [M+H] ⁺	351,21660	351,21672

→ **8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethyl-ester (362)**

Unter Schutzgas wird CuCN (1.40 g, 15.6 mmol) in Et₂O_{abs} (50 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 16.9 mL, 27.0 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) (2.32 g, 12.2 mmol) in Et₂O_{abs} (12 mL) zugetropft. Die Lösung verfärbt sich zunächst schlagartig gelb und gegen Ende der Zugabe orangefarben. Die Reaktion wird auf -40°C erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird während dieser Zeit hellgelb. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C abgekühlt und 2-(Trimethylsilyl)ethylcyanoformiat (**204**) (2.73 g, 15.9 mmol) anschließend schnell zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei -78°C gerührt und dann auf -35°C erwärmt. Nach 0,5 Stunden wird die Reaktion bei dieser Temperatur mit 2N HCl (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Der entstandene weiße Feststoff wird mit 6 N HCl in Lösung gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt und die HCl-Phase zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NH₄Cl-Lösung, dest. H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1→5:1) gereinigt. 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylesters (**362**) wird in 98% (4.19 g, 11.94 mmol) und Michael-Addukt **428** in 1% (258 mg, 1.25 mmol) erhalten. Die Diastereomere von **362** können dabei in Diastereomer 1 (syn, bezogen auf Prenyl/Methyl) (62%, 2.64 g, 7.53 mmol) und Diastereomer 2 (anti, bezogen auf Prenyl/Methyl) (36%, 1.55 g, 4.42 mmol) getrennt werden.



Diastereomer 1

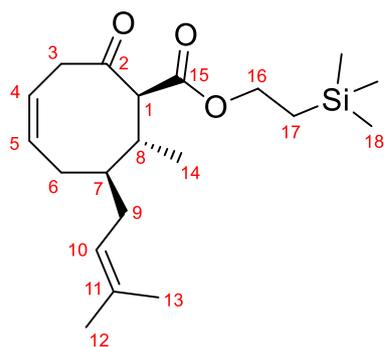
DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.35

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.70-5.57 (2H, m, H4, H5); 5.04 (1H, tsept, J = 7.1 Hz, J = 1.5 Hz, H10); 4.23-4.11 (2H, m, H16); 3.62 (1H, d, J = 11.2 Hz, H1); 3.56 (1H, dd, J = 17.8 Hz, J = 4.7 Hz, H3a); 3.04 (1H, dd, J = 17.8 Hz, J = 4.5 Hz, H3b); 2.85-2.75 (1H, m, H8); 2.18-2.02 (2H, m, H6a, H9a); 1.92-1.75 (2H, m,

H6b, H9b); 1.73-1.64 (1H, m, H7); 1.68 (3H, s, H12); 1.58 (3H, s, H13); 1.01-0.93 (2H, m, H17); 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H14); 0.03 (9H, s, H19).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.2 (C2); 170.2 (C15); 133.0 (C11); 130.0 (C5); 124.8 (C4); 122.8 (C10); 63.8 (C1); 63.6 (C16); 43.8 (C3); 41.6 (C7); 35.4 (C8); 30.4 (C6); 29.3 (C9); 25.8 (C12); 17.9 (C13); 17.3 (C17); 15.7 (C14); -1.6 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}+\text{NH}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	368,26155	368,26131



Diastereomer 2

DC (PE:Et₂O 10:1) $R_f = 0.29$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.68-5.54 (2H, m, H4, H5); 5.05 (1H, tsept, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H10); 4.20-4.12 (2H, m, H16); 3.65 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H1); 3.56-3.49 (1H, m, H3a); 3.04 (1H, dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 5.9$ Hz, H3b); 2.34-2.22 (1H, m, H8); 2.19-2.10 (1H, m, H9a); 2.06-1.89 (2H, m, H6); 1.89-1.78 (1H, m, H9b);

1.69 (3H, s, H12); 1.58 (3H, s, H13); 1.29-1.20 (1H, m, H7); 1.02-0.93 (2H, m, H17); 1.00 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H14); 0.03 (9H, s, H18).

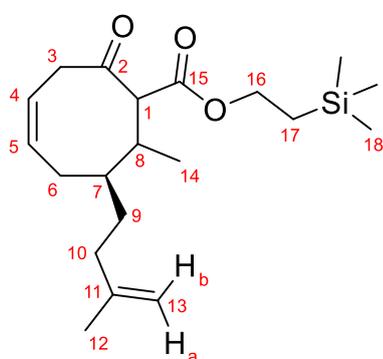
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.2 (C2); 169.6 (C15); 133.1 (C11); 129.9 (C5); 124.1 (C4); 122.6 (C10); 65.6 (C1); 63.6 (C16); 45.4 (C7); 44.6 (C3); 38.2 (C8); 31.7 (C9); 28.6 (C6); 25.8 (C12); 18.0 (C14); 17.8 (C13); 17.3 (C17); -1.6 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}+\text{NH}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	368,26155	368,26177

→ (7S)-8-Methyl-2-oxo-7-(isoprenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (434)

Unter Schutzgas wird CuCN (1.88 g, 21.0 mmol) in Et₂O_{abs} (70 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 22.5 mL, 36.2 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von (S)-4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**) (3.12 g, 16.4 mmol, 95%ee) in Et₂O_{abs} (15 mL) zugetropft. Die Lösung verfärbt sich zunächst schlagartig gelb und gegen Ende der Zugabe orangefarben. Die Reaktion wird auf -40°C erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird während dieser Zeit hellgelb. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C abgekühlt und 2-(Trimethylsilyl)ethylcyanoformiat (**204**) (3.65 g, 21.3 mmol) anschließend

schnell zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei -78°C gerührt und dann auf -40°C erwärmt. Nach 20 Minuten wird die Reaktion bei dieser Temperatur mit 2N HCl (20 mL) beendet und eine Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl -Lösung/konz. NH_3 (80 mL) zugegeben. Bei raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit einer Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl -Lösung/konz. NH_3 , dest. H_2O und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$ 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. (7S)-8-Methyl-2-oxo-7-(isoprenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethyl-silyl)ethylesters (**434**) wird in 96% Ausbeute (5.52 g, 15.75 mmol) als Mischung von drei Diastereomeren erhalten.



DC ($\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$ 20:1) $R_{f, \text{Diastereomer 1}} = 0.18$

$R_{f, \text{Diastereomer 2}} = 0.14$

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.72-5.56 (2H, m, H4, H5); 4.70 (1H, br s, H13a); 4.66 (1H, br s, H13b); 4.21-4.12 (2H, m, H16); 3.59 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H1); 3.53 (1H, dd, $J = 18.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, H3a); 3.03 (1H, dd, $J = 18.2$ Hz, $J = 4.5$ Hz, H3b); 2.84-2.74 (1H, m, H8); 2.22-2.13 (1H, m, H6a); 2.11-2.00 (1H, m, H10a); 1.97-1.84 (2H, m, H6b, H10b); 1.69 (3H, s, H12); 1.69-1.52 (2H, m, H7, H9a); 1.27-1.14 (1H, m, H9b); 1.01-0.94 (2H, m, H17); 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H14); 0.02 (9H, s, H18).

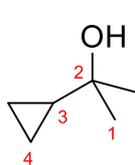
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.1 (C2); 170.1 (C15); 145.4 (C11); 129.8 (C4); 124.9 (C5); 110.3 (C13); 63.9 (C1); 63.6 (C16); 43.7 (C3); 40.1 (C7); 35.8 (C10); 35.5 (C8); 30.4 (C6); 28.6 (C9); 22.3 (C12); 17.3 (C17); 15.6 (C14); -1.6 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}+\text{NH}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	368,26155	368,26162

\rightarrow Cyclopropyldimethylalkohol (**436**)^[314]

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von Cyclopropylmethylketon (**435**) (56 mL, 594 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (200 mL) bei 0°C eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (3.0 M in Et_2O , 258 mL, 773 mmol) über 1,5 Stunden zugetropft. Anschließend wird das Kältebad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Vorsichtig wird ges. NH_4Cl -Lösung (350 mL) zugegeben. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über K_2CO_3

getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vorsichtig bei 700 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 35°C entfernt. Fraktionierende Destillation des Rückstandes bei Atmosphärendruck liefert Cyclopropyldimethylalkohol (**436**) in 70% Ausbeute (41.69 g, 416.2 mmol) als farblose Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 1.21 (1H, s, C₂-OH); 1.18 (6H, s, H1); 0.98-0.90 (1H, m, H3); 0.40-0.28 (4H, m, H4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 69.7 (C2); 28.4 (C1); 22.4 (C3); 0.9 (C4).

Referenzdaten:^[314]

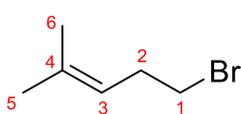
Siedepunkt:

T_b = 120-122°C (1 atm)

Lit.: T_b = 121-122°C (1 atm)^[314]

→ **Homoprenylbromid (437)**^[314]

In einem 250 mL-Rundkolben werden Cyclopropyldimethylalkohol (**436**) (41.54 g, 415 mmol) und LiBr (41.9 g, 481 mmol) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 20 min wird 47%ige HBr (50 mL, 435 mmol) zugetropft und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Et₂O (600 mL) verdünnt und vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung (250 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Bei vermindertem Druck (600 mbar) und einer Wasserbadtemperatur von 40°C wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vorsichtig entfernt. Der Rückstand wird an einer Destillationsapparatur mit Vigreux-Kolonnen bei 35 mbar fraktionierend destilliert. Homoprenylbromid wird dabei in 85% Ausbeute (57.5 g, 353 mmol) als farblose Flüssigkeit mit einer Siedetemperatur von 59-62°C erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.13 (1H, tsept, J = 7.2 Hz, J = 1.3 Hz, H3); 3.33 (2H, t, J = 7.3 Hz, H1); 2.56 (2H, q, J = 7.2 Hz, H2), 1.71 (3H, d, J = 0.6 Hz, H5); 1.63 (3H, s, H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 135.0 (C4); 121.0 (C3); 32.9 (C1); 31.8 (C2); 25.7 (C5); 17.9 (C6).

Referenzdaten:^[314]

Siedepunkt:

T_b = 59-62°C (35 mbar)

Lit.: T_b = 59-61°C (1 atm)^[314]

→ **Homoprenylmagnesiumbromid (438)**^[295]

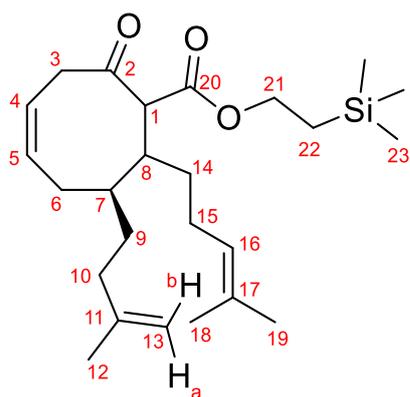
Unter Schutzgas wird Magnesium-Pulver (2.56 g, 105 mmol) in Et₂O_{abs} (60 mL) suspendiert. 20 Tropfen 1,2-Dibromethan und 20 Tropfen Homoprenylbromid (**437**) werden zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Anschließend wird das restliche Isoprenylbromid (**437**) (insgesamt 11.47 g, 70.0 mmol) über 2 Stunden mit der Spritzenpumpe unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Grignard-Lösung weitere 30 min gerührt. Die überstehende klare, bräunliche Lösung wird unter Schutzgas in einen ausgeheizten Schlenkkolben überführt und als Grignard-Stammlösung verwendet. Die Konzentration wird durch Säure-Base-Titration ermittelt. Hierfür werden 1.00 mL Grignard-Lösung in 20.0 mL 0.10 N HCl getropft und mit 0.10 N NaOH-Lösung gegen Phenolphthalein titriert. Die Konzentration der Grignard-Lösung in Et₂O_{abs} berechnet sich mittels folgender Gleichung und dem benötigten Volumen (in mL) an 0.10 N NaOH-Lösung:

$$c \left(\frac{\text{mol}}{\text{L}} \right) = 0.1 \frac{\text{mol}}{\text{L}} * \frac{[20.0 \text{ mL} - V(0.10 \text{ N NaOH})]}{1 \text{ mL}}$$

Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) wird mit 96% Ausbeute (101 mmol) als 1.18 M Lösung in Et₂O_{abs} erhalten.

→ **(7S)-8-Homoprenyl-2-oxo-7-(isoprenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (439)**

Unter Schutzgas wird CuCN (1.84 g, 20.5 mmol) in Et₂O_{abs} (60 mL) suspendiert und auf -40°C gekühlt. Eine Lösung von Homoprenylmagnesiumbromid in Et₂O (1.18 M, 30 mL, 35.2 mmol) wird zugetropft und 1,5 Stunden bei -40°C gerührt. Die Reaktion wird auf -78°C gekühlt. (S)-4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**) (3.05 g, 16.0 mmol, 95% ee) in Et₂O_{abs} (20 mL) wird über 20 Minuten zugetropft und für 2.5 Stunden gerührt. HMPA (14 mL, 80.0 mmol) wird zugegeben und anschließend die Lösung schnell mit 2-(Trimethylsilyl)ethylcyanoformiat (**204**) (6.85 g, 40.0 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wird die Reaktion langsam aufgetaut und nach einer Stunde bei -50°C mit ges. NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Bei Raumtemperatur wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander zweimal mit dest. H₂O und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 30:1→20:1→5:1) gereinigt. 88% (5.91 g, 14.1 mmol) der Titelverbindung als Diastereomerenmischung (dr 10:1) und 9% (395 mg, 1.44 mmol) des Michael-Addukts **440** werden isoliert.

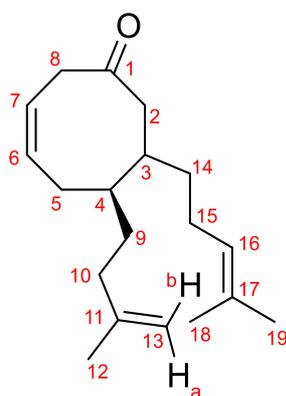
DC (PE:Et₂O 20:1) R_f , Diastereomer 1 = 0.24 R_f , Diastereomer 2 = 0.18**Diastereomer 1 (Hauptdiastereomer)**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.70-5.57 (2H, m, H4, H5); 5.04 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H16); 4.71 (1H, s, H13a); 4.68 (1H, s, H13b); 4.20-4.13 (2H, m, H21); 3.60 (1H, dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, H3a); 3.50 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H1); 3.06 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H3b); 2.78-2.67 (1H; m, H8); 2.25-2.16 (1H, m, H6a); 2.10

(1H, ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.5$, H10a); 2.02-1.78 (4H, m, H6b, H10b, H15); 1.77-1.65 (1H, m, H7); 1.70 (3H, s, H12); 1.67 (3H, s, H19); 1.64-1.53 (1H, m, H9a); 1.58 (3H, s, H18); 1.41-1.14 (3H, m, H9b, H14); 1.01-0.95 (2H, m, H22); 0.03 (9H, s, H23).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.1 (C2); 170.3 (C20); 145.5 (C11); 131.9 (C17); 128.9 (C4); 125.7 (C5); 123.7 (C16); 110.3 (C10); 64.5 (C1); 63.7 (C21); 43.6 (C3); 39.8 (C8); 37.2 (C7); 36.0 (C10); 30.0 (C6); 29.9 (C9, C14); 25.74 (C15); 25.66 (C19); 22.4 (C12); 17.7 (C18); 17.3 (C22); -1.6 (C23).

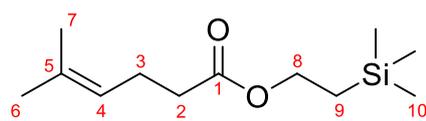
HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₅ H ₄₃ O ₃ Si [M+H] ⁺	419,29760	419,29785

DC (PE:Et₂O 20:1) $R_f = 0.38$ **Hauptdiastereomer**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.69-5.56 (2H, m, H6, H7); 5.11-5.04 (1H, m, H16); 4.70 (1H, s, H13a); 4.67 (1H, s, H13b); 3.21-2.99 (2H, m, H8); 2.58-2.49 (1H, H2a); 2.31-2.20 (1H, m, H3); 2.20-1.85 (7H, m, H2b, H5, H10, H15); 1.71 (3H, s, H12); 1.67 (3H, s, H19); 1.59 (3H, s, H18); 1.59-1.45 (2H, m, H4, H9a); 1.37-1.26 (2H, m, H14); 1.26-1.16 (1H, m, H9b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.9 (C1); 145.7 (C11); 131.8 (C17); 129.0 (C6); 125.8 (C7); 124.0 (C16); 110.1 (C13); 45.3 (C2); 44.8 (C8); 39.3 (C4); 38.2 (C3); 35.9 (C10); 34.0 (C14); 30.2 (C5); 26.1 (C15); 25.7 (C19); 25.6 (C9); 22.3 (C12); 17.7 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₉ H ₃₁ O [M+H] ⁺	275,23694	275,23699


 DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.12-5.05 (1H, m, H4); 4.18-4.12 (2H, m, H8); 2.31-2.27 (4H, m, H2, H3); 1.68 (3H, s, H6); 1.61 (3H, s, H7); 1.01-0.94 (C9); 0.03 (9H, s, H10).

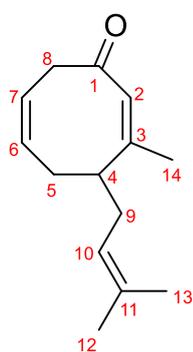
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 173.6 (C1), 132.9 (C5); 122.5 (C4); 62.4 (C8); 34.7 (C2); 25.6 (C6); 23.6 (C3); 17.6 (C7); 17.3 (C9); -1.5 (C10).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₂ H ₂₅ O ₂ Si [M+H] ⁺	229,16183	229,16206

8.3.9 Selen-basierte Regeneration der Doppelbindung

→ 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (202)

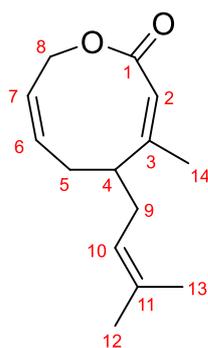
Zu einer Lösung von 7-Methyl-8-(phenylselenenyl)-6-prenylcyclooct-3-en-1-on (**429**) (166 mg, 0.46 mmol, dr 1.7:1) in DCM (2.3 mL) werden bei 0°C nacheinander Pyridin (56 µL, 0.69 mmol) und 17.5%ige H₂O₂ (120 µL, 0.69 mmol) zugetropft. Nach 30 min wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung färbt sich dabei orangefarben. Nach weiteren 30 min bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung beendet. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung alkalisch gemacht und danach dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N HCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1) gereinigt. 67% (63 mg, 0.31 mmol) 3-Methyl-4-prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**202**) und 6% (6 mg, 0.03 mmol) Laktone **442** werden isoliert.


 DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.39

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.82 (1H, s, H2); 5.65-5.52 (2H, m, H6, H7); 5.05 (1H, t, J = 6.9 Hz, H10); 3.67-3.59 (1H, m, H8a); 3.28-3.19 (1H, m, H4); 3.02 (1H, dd, J = 16.2 Hz, J = 6.8 Hz, H8b); 2.45-2.36 (1H, m, H5a); 2.20 (1H, dt, J = 14.6 Hz, J = 6.5 Hz, H9a); 2.11-2.04 (1H, m, H9b); 2.04-1.95 (1H, m, 5b); 1.82 (3H, d, J = 1.1 Hz, H14); 1.70 (3H, s, H12); 1.62 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 204.1 (C1); 153.3 (C3); 133.7 (C11); 131.1 (C7); 127.6 (C2); 122.4 (C6); 121.9 (C10); 45.3 (C8); 42.0 (C4); 32.8 (C5); 32.3 (C9); 25.8 (C12); 21.2 (C14); 18.0 (C13).

Referenzdaten:^[128]



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.31

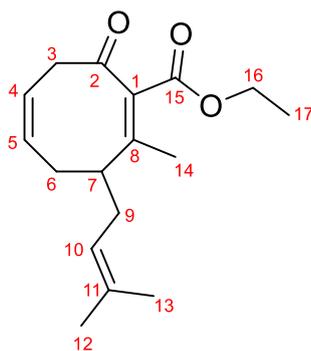
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.83-5.74 (1H, m, H6); 5.70 (1H, quart, J = 1.5 Hz, H2); 5.53-5.47 (1H, m, H7); 5.08-5.02 (1H, m, H10); 4.90-4.84 (1H, m, H8a); 4.79-4.72 (1H, m, H8b); 2.52-2.38 (2H, m, H4, H5a); 2.27-2.19 (1H, m, H9a); 2.18-2.09 (1H, m, H9b); 2.07-1.99 (1H, m, H5b); 1.84 (3H, d, J = 1.5 Hz, H14); 1.69 (3H, d, J = 1.2 Hz, H12); 1.61 (3H, s, H13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.5 (C1); 154.3 (C3); 133.3 (C11); 132.0 (C6); 125.6 (C7); 122.6 (C10); 115.9 (C2); 66.2 (C8); 46.0 (C4); 32.9 (C9); 32.1 (C5); 25.8 (C12); 24.0 (C14); 17.9 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₄ H ₂₀ O ₂ +NH ₄ [M+NH ₄] ⁺	238,18016	238,17981

→ 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäureethylester (443)

Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 36 mg, 0.90 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 1 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (1.8 mL) suspendiert. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (**433**) (228 mg, 0.82 mmol) in THF_{abs} (1 mL) zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (1,5 Stunden), wird die gelbe Lösung auf -78°C gekühlt. Phenylselenenylchlorid (173 mg, 0.90 mmol) in THF_{abs} (1 mL) wird innerhalb von 5 min zugetropft und die Reaktion anschließend langsam im Kältebad erwärmt. Nach 3 Stunden wird bei einer Temperatur von -15°C ges. NaHCO₃-Lösung (4 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dreimal mit einer Mischung von 1:1 Et₂O:PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand (397 mg) in DCM (4 mL) aufgenommen. Die lilafarbene Lösung wird auf 0°C gekühlt und danach 35%ige H₂O₂ (0.11 mL, 1.23 mmol) zugetropft. Die Reaktion verfärbt sich gelblich. Nach 30 min wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Es wird dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1) gereinigt. 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäureethylester (**443**) wird in 35% Ausbeute (79 mg, 0.29 mmol) erhalten.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.68-5.64 (2H, m, H4, H5); 5.04 (1H, tsept, J = 7.2 Hz, J = 1.5 Hz, H10); 4.20-4.10 (2H, m, H16); 3.36-3.14 (2H, m, H3); 2.39-2.23 (2H, m, H7, H9a); 2.20-1.92 (3H, m, H6, H9b); 2.12 (3H, s, H14); 1.68 (3H, s, H12); 1.58 (3H, s, H13); 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz, H17).

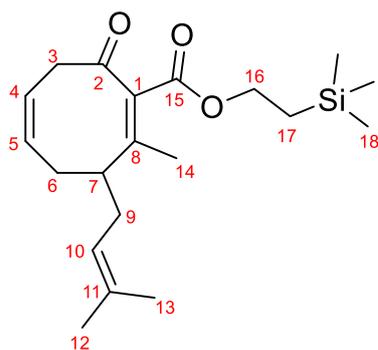
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 207.1 (C2); 164.5 (C15); 155.9 (C8); 134.1 (C11); 131.2 (C5); 128.8 (C1);

124.5 (C4); 121.3 (C10); 60.5 (C16); 49.1 (C7); 44.9 (C3); 32.9 (C9); 30.0 (C6); 25.7 (C12); 21.0 (C14); 17.8 (C13); 14.0 (C17).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₇ H ₂₅ O ₃ [M+H] ⁺	277,17982	277,17967

→ 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (212)

Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 759 mg, 18.8 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 10 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (35 mL) suspendiert. Eine Lösung von 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**362**) (6.00 g, 17.1 mmol) in THF_{abs} (20 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (1,5 Stunden), wird die gelbe Lösung auf -100 bis -105°C gekühlt. Phenylselenenylchlorid (4.29 g, 22.2 mmol) in THF_{abs} (120 mL) wird über 3 Stunden langsam zugetropft, sodass die Innentemperatur nicht über -100°C ansteigt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion auf -78°C erwärmt und nach 50 min mit ges. NaHCO₃-Lösung (75 mL) abgebrochen. Bei Raumtemperatur wird dreimal mit Et₂O extrahiert und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in DCM (120 mL) aufgenommen und auf -78°C gekühlt. mCPBA (70-75%, 6.48 g, ≈ 25.7 mmol), gelöst in DCM (60 mL), wird innerhalb von 30 min zugetropft. Es wird für 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von β-Isoamylen (10 mL, 84 mmol) und NEt₃ (11 mL, 79 mmol) wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Mit ges. NaHCO₃-Lösung wird die Reaktion abgebrochen. Es wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1→15:1→10:1) gereinigt. Eine kleine Mischfraktion mit einem unbekanntem Nebenprodukt wird erneut säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1) gesäubert. Die Titelverbindung, 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**212**), wird in 62% Ausbeute (3.68 g, 10.6 mmol) als gelbes Öl isoliert.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.37

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.69-5.64 (2H, m, H4, H5); 5.08-5.02 (1H, m, H10); 4.25-4.12 (2H, m, H16); 3.38-3.30 (1H, m, H3a); 3.26-3.19 (1H, m, H3b); 2.41-2.32 (1H, m, H7); 2.32-2.24 (1H, m, H9a); 2.22-2.06 (2H, m, H6); 2.12 (3H, s, H14); 2.06-1.95 (1H, m, H9b); 1.69 (3H, s, H12); 1.59 (3H, s, H13); 0.99 (2H; ddd, J = 9.2 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H17); 0.02 (9H, s, H18).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 207.1 (C2); 164.8 (C15); 155.6 (C8); 134.1 (C11); 131.2 (C5); 129.1 (C1); 124.5 (C4); 121.4 (C10); 62.9 (C16); 49.1 (C7); 45.0 (C3); 32.9 (C9); 30.1 (C6); 25.8 (C12); 20.9 (C14); 17.9 (C13); 17.3 (C17); -1.6 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₀ H ₃₂ O ₃ SiNa [M+Na] ⁺	371,20129	371,20050

→ Phenylseleninylchlorid (445)^[318]

Unter Argon wird Ozon für 3-4 min bei -10°C durch eine Lösung von Phenylseleninylchlorid (1.00 g, 5.22 mmol) in DCM_{abs} (10 mL) geleitet, bis die Rotfärbung der Lösung verschwunden ist. Die Lösung ist nach erfolgter Oxidation hellgelb. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und als Stammlösung (≈ 0.5 M in DCM) verwendet.

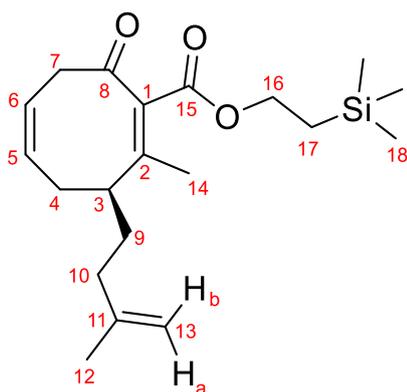
→ Oxidation mit Phenylseleninylchlorid (445)

Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 49 mg, 1.2 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 1 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (2.5 mL) suspendiert. Eine Lösung von 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**362**) (351 mg, 1.0 mmol) in THF_{abs} (2.5 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (1,5 Stunden), wird die gelbe Lösung auf -78°C gekühlt. Phenylseleninylchlorid (**445**) (0.5 M in DCM, 3.6 mL, 1.8 mmol) wird zugetropft. Anschließend wird eine Lösung von Essigsäure (70 µL, 1.2 mmol) in THF (0.5 mL) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt. Ges. NaHCO₃-Lösung wird zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

(SiO₂, PE:Et₂O 20:1) liefert 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (**212**) in 38% Ausbeute (132 mg, 0.38 mmol).

→ **(3S)-2-Methyl-8-oxo-3-(isoprenyl)cycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (448)**

Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 662 mg, 16.34 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 10 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (30 mL) suspendiert. Eine Lösung von 8-Methyl-2-oxo-7-(isoprenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**434**) (5.21 g, 14.86 mmol, 95%ee) in THF_{abs} (15 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (≈ 1 Stunde), wird die orangefarbene Lösung auf -100 bis -105°C gekühlt. Phenylselenenylchlorid (3.70 g, 19.31 mmol), gelöst in THF_{abs} (85 mL), wird mit der Spritzenpumpe konstant über 1,5 Stunden zugetropft, sodass die Innentemperatur nicht über -100°C ansteigt. Die tiefrote Lösung wird innerhalb von 30 min auf 0°C erwärmt. Eine Mischung von Selendioxid (1.57 g, 14.0 mmol), H₂O₂ (35%ig, 10.3 mL, 120.3 mmol), Essigsäure (2.3 mL, 40.1 mmol) und dest. H₂O (45 mL) wird bei 0°C zugegeben, wodurch die Rotfärbung der Lösung sofort verschwindet. Die gelbe Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 min wird ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) vorsichtig zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 20:1→10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird in 44% Ausbeute (2.26 g, 6.48 mmol) als gelbes Öl erhalten.



DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.26

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.72-5.63 (2H, m, H5, H6); 4.71 (1H, s, H13a); 4.66 (1H, s, H13b); 4.25-4.10 (2H, m, H16); 3.38-3.30 (1H, m, H7a); 3.25-3.17 (1H, m, H7b); 2.47-2.37 (1H, m, H3); 2.27-1.89 (4H, m, H4, H10); 2.09 (3H, s, H14); 1.79-1.66 (1H, m, H9a); 1.69 (3H, s, H12); 1.55-1.43 (1H, m, H9b); 0.99 (2H, t, J = 8.6 Hz, H17); 0.02 (9H, s, H18).

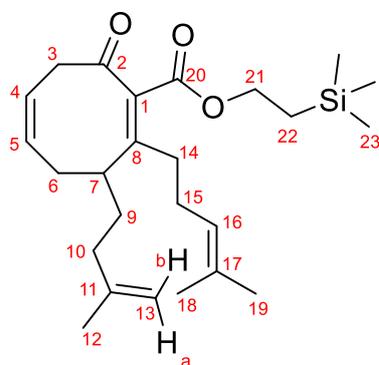
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 206.9 (C8); 164.8 (C15); 155.4 (C2); 144.8 (C11); 131.0 (C6); 129.4 (C1); 124.6 (C5); 110.6 (C13); 62.9 (C16); 47.1 (C3); 44.9 (C7); 35.1 (C10); 31.9 (C9); 30.2 (C4); 22.3 (C12); 20.1 (C14); 17.3 (C17); -1.6 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₀ H ₃₃ O ₃ Si [M+H] ⁺	349,21935	349,21949

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = -90.2(c = 1.01, CHCl₃) bei 95%ee

→ **2-Homoprenyl-8-oxo-3-(isoprenyl)cycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (449)**

Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 30 mg, 0.74 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 1 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (1.5 mL) suspendiert. Eine Lösung von 8-Homoprenyl-2-oxo-7-(isoprenyl)cyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**439**) (281 mg, 0.67 mmol) in THF_{abs} (0.7 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (\approx 1 Stunde), wird die orangefarbene Lösung auf -100 bis -105°C gekühlt. Phenylselenenylchlorid (168 mg, 0.87 mmol), gelöst in THF_{abs} (4 mL), wird mit der Spritzenpumpe konstant über 1,5 Stunden zugetropft, sodass die Innentemperatur nicht über -100°C ansteigt. Die tiefrote Lösung wird innerhalb von 30 min auf 0°C erwärmt. Eine Mischung von Selendioxid (70 mg, 0.63 mmol), H₂O₂ (35%ig, 0.47 mL, 5.43 mmol), Essigsäure (0.10 mL, 1.81 mmol) und dest. H₂O (3 mL) wird bei 0°C zugegeben, wodurch die Rotfärbung der Lösung sofort verschwindet. Die gelbe Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde wird ges. NaHCO₃-Lösung vorsichtig zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird in 56% Ausbeute (156 mg, 0.37 mmol) als gelbes Öl erhalten.



DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.29

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.74-5.61 (2H, m, H₄, H₅); 5.13 (1H, t, J = 7.1 Hz, H₁₆); 4.72 (1H, s, H_{13a}); 4.67 (1H, s, H_{13b}); 4.25-4.10 (2H, m, H₂₁); 3.33-3.13 (3H, m, H₃, H_{14a}); 2.36-2.26 (1H, m, H₇); 2.25-2.16 (1H; m, 6a); 2.15-2.01 (4H, m, H_{6b}, H_{10a}, H₁₅); 2.00-1.92 (1H, m, H_{10b}); 1.92-1.82 (1H, m, 14b); 1.81-1.71 (1H, m, H_{9a}); 1.70 (3H, s, H₁₂); 1.67 (3H, s, H₁₉); 1.60 (3H, s, H₁₈); 1.51-1.40 (1H, m, H_{9b}); 1.01-0.95

(2H, m, H₂₂); 0.02 (9H, s, H₂₃).

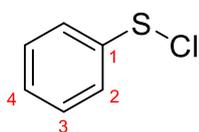
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 207.7 (C₂); 164.1 (C₂₀); 159.9 (C₈); 144.8 (C₁₁); 132.1 (C₁₇); 131.2 (C₄); 128.5 (C₁); 125.0 (C₅); 123.7 (C₁₆); 110.6 (C₁₃); 62.9 (C₂₁); 46.7 (C₇); 44.8 (C₃); 35.3 (C₁₀); 34.4 (C₁₄); 32.6 (C₉); 29.4 (C₆); 27.6 (C₁₅); 25.7 (C₁₉); 22.3 (C₁₂); 17.6 (C₁₈); 17.3 (C₂₂); -1.62 (C₂₃).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₅ H ₄₁ O ₃ Si [M+H] ⁺	417,28195	417,28226

8.3.10 Schwefel-basierte Regeneration der Doppelbindung

→ Phenylsulfenylchlorid (**447**)^[321]

Unter Schutzgas wird Diphenyldisulfid (5.02 g, 22.9 mmol) in Benzol (35 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. NEt₃ (0.32 mL, 2.29 mmol) wird zugegeben und 15 min gerührt. Nun wird eine Lösung von SO₂Cl₂ (4.45 mL, 55.0 mmol) in DCM_{abs} (50 mL) langsam über eine Stunde zugetropft. Die Lösung verfärbt sich von hellgelb zu rot. Nach einer Stunde bei 0°C werden weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei vermindertem Druck (25 torr) wird das Lösungsmittel weitestgehend in eine Kühlfalle (fl. N₂) abdestilliert und der Rückstand unter Schutzgas in eine Mikrodestillationsapparatur überführt. Eine Destillation bei 8 torr liefert Phenylsulfenylchlorid (**447**) bei 74°C in 87% Ausbeute (5.78 g, 40.0 mmol) als blutrote Flüssigkeit. **447** wird unter Argon im Gefrierschrank bei -30°C gelagert.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.70-7.65 (2H, m, H3); 7.45-7.37 (3H, m, H2, H4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 135.5 (C1); 131.7 (C3); 130.1 (C4); 129.3 (C2).

Referenzdaten:^[382]

Siedepunkt: T_b = 74°C (8 torr)
Lit.: T_b = 40°C (0.75 torr)^[321]

→ 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**212**)^[322]

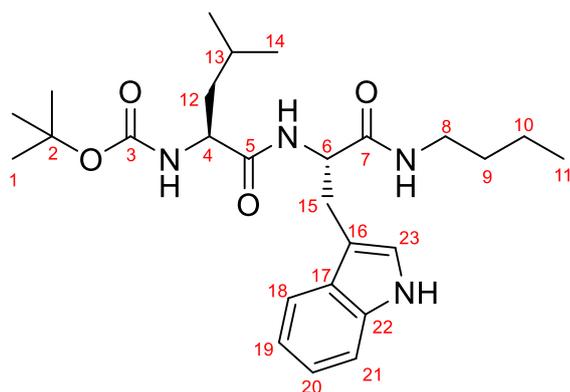
Unter Schutzgas wird NaH (60%ig, 40 mg, 0.99 mmol) zweimal mit THF_{abs} (je 1 mL) paraffinfrei gewaschen und danach in THF_{abs} (2 mL) suspendiert. Eine Lösung von 8-Methyl-2-oxo-7-prenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**362**) (289 mg, 0.83 mmol) in THF_{abs} (1 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist (1,5 Stunden), wird die gelbe Lösung auf -78°C gekühlt. Phenylsulfenylchlorid (**447**) (143 mg, 0.11 mL, 0.99 mmol) wird zugetropft. Nach einer Stunde werden weitere zwei Äquivalente PhSCI (0.2 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Nach insgesamt drei Stunden wird ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) bei -78°C zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der Rückstand wird in DCM (8 mL) aufgenommen, mit NaHCO₃ (70 mg, 0.83 mmol) versetzt und auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von mCPBA (70-75%, 257 mg, ≈ 1.03 mmol) in DCM (5 mL) wird zugetropft und die Reaktion über Nacht auf

Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird für 40 min in Toluol (10 mL) bei 85°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird erneut im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (**212**) wird in 23% (66 mg, 0.19 mmol) erhalten.

8.3.11 Synthese des chiralen Peptid-Liganden 454 nach Hoveyda^[293]

\rightarrow Boc-L-Leu-L-Trp-NHBu (**452**)

Eine Lösung von Boc-L-Trp-OH (**407**) (511 mg, 1.64 mmol), HOBt \cdot H $_2$ O (252 mg, 1.64 mmol) und EDC \cdot HCl (319 mg, 1.64 mmol) in DCM (50 mL) wird mit NEt_3 (0.46 mL, 3.29 mmol) versetzt. n-Butylamin (0.33 mL, 3.29 mmol) wird zugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit 10%iger Citronensäure wird die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Unter Eiskühlung wird 4 N HCl in Dioxan (4.9 mL, 19.6 mmol) zum Rückstand gegeben und der Feststoff am Kolbenrand mit der Lösung runter gespült. Das Eisbad wird entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel und überschüssige HCl im Vakuum entfernt. In quantitativer Ausbeute (483 mg, 1.64 mmol) wird L-Trp-NHBu \cdot HCl (**451**) erhalten. Das Hydrochlorid wird in DCM (50 mL) suspendiert und mit NEt_3 (0.34 mL, 2.47 mmol) versetzt. Dabei löst sich der Feststoff vollständig auf. Nacheinander werden HOBt \cdot H $_2$ O (252 mg, 1.64 mmol), EDC \cdot HCl (319 mg, 1.64 mmol) und Boc-L-Leu-OH (396 mg, 1.64 mmol) zugegeben. Es wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mit 10%iger Citronensäure (50 mL) wird die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit je 50 mL 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:EE 1:1 \rightarrow EE) gereinigt. Boc-L-Leu-L-Trp-NHBu (**452**) wird in 82% Ausbeute (634 mg, 1.34 mmol) über drei Stufen erhalten.



DC (EE) $R_f = 0.56$

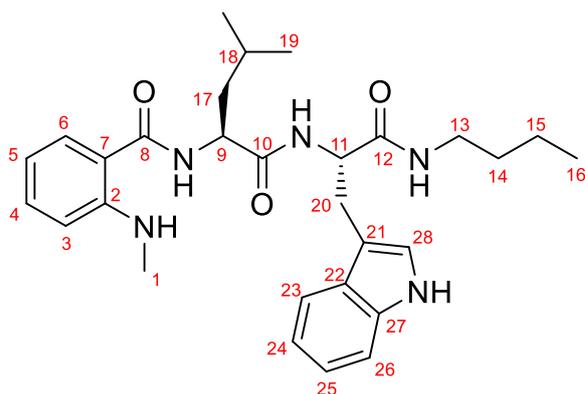
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ in ppm): 10.80 (1H, s, C₂₂-NH); 7.79 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, C₇-NH); 7.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, C₅-NH); 7.53 (1H, d, $J = 7.7$ Hz; H₂₁); 7.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H₁₈); 7.08 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H₂₃); 7.06-7.01 (1H, m, H₂₀); 7.01-6.92 (2H, m, C₃-NH, H₁₉); 4.53-4.42 (1H, m, H₃); 3.95-3.85 (1H, m, H₅); 3.11-

2.90 (4H, m, H₈, H₁₅); 1.59-1.44 (1H, m, H₁₃); 1.39-1.09 (6H, m, H₉, H₁₀, H₁₂); 1.36 (9H, s, H₁); 0.86-0.77 (9H; m, H₁₄, H₁₁).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , δ in ppm): 172.1(C₇); 170.8 (C₅); 155.4 (C₃); 136.0 (C₂₂); 127.4 (C₁₇); 123.4 (C₂₃); 120.8 (C₂₀); 118.4 (C₂₁); 118.1 (C₁₉); 111.2 (C₁₈); 109.8 (C₁₆); 78.2 (C₂); 53.2 (C₄, C₆); 40.6 (C₁₂); 38.2 (C₈); 30.9 (C₉); 28.1 (C₁); 28.0 (C₁₅); 24.2 (C₁₃); 22.9 (C₁₄); 21.5 (C_{14'}); 19.4 (C₁₀); 13.6 (C₁₁).

→ N-Methyl-Anthranilsäure-L-Leu-L-Trp-NHBu (454)

Boc-L-Leu-L-Trp-NHBu (**452**) (614 mg, 1.30 mmol) wird unter Eiskühlung mit 4 N HCl in Dioxan (4 mL, 15.6 mmol) versetzt. Die Reaktion wird anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssige HCl werden im Vakuum entfernt. Zurück bleibt L-Leu-L-Trp-NHBu·HCl (**453**) in quantitativer Ausbeute (532 mg, 1.30 mmol). Das Hydrochlorid wird in DCM (50 mL) suspendiert und mit NEt_3 (0.27 mL, 1.95 mmol) versetzt. Dabei löst sich der Feststoff vollständig auf. Nacheinander werden HOBt· H_2O (199 mg, 1.30 mmol), EDC·HCl (249 mg, 1.30 mmol) und N-Methyl-Anthranilsäure (198 mg, 1.30 mmol) zugegeben. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit 10%iger Citronensäure (50 mL) wird die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit je 50 mL 10%iger Citronensäure, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:EE 1:1→1:2→1:3→EE) gereinigt. N-Methyl-Anthranilsäure-L-Leu-L-Trp-NHBu (**454**) wird in 69% Ausbeute (453 mg, 0.90 mmol) über zwei Stufen als weißer Feststoff erhalten.



DC (PE:EE 1:1) $R_f = 0.23$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ in ppm): 10.80 (1H, s, C₂₇-NH); 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, C₈-NH); 7.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, C₁₀-NH); 7.76 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, C₁₂-NH); 7.60 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H₃); 7.58-7.50 (2H, m, H₂₆, C₂-NH); 7.34-7.28 (2H, m, H₄, H₂₃); 7.11 (1H; d, $J = 2.1$ Hz, H₂₈); 7.07-7.02 (1H, m, H₂₅); 6.98-6.93

(1H, m, H₂₄); 6.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H₆); 6.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H₅); 4.55-4.47 (1H, m, H₁₁); 4.45-4.38 (1H, m, H₉); 3.10 (1H, dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 6.1$ Hz, H_{20a}); 3.05-2.92 (3H, m, H₁₃, H_{20b}); 2.77 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, H₁); 1.67-1.55 (2H, m, H_{17a}, H₁₈); 1.49-1.39 (1H, m, H_{17b}); 1.31-1.22 (2H, m, H₁₄); 1.21-1.11 (2H, m, H₁₅); 0.88 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H₁₉); 0.84 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H_{19'}); 0.80 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H₁₆).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , δ in ppm): 172.0 (C₁₂); 170.9 (C₁₀); 169.2 (C₈); 150.1 (C₂); 136.0 (C₂₇); 132.6 (C₄); 128.7 (C₃); 127.4 (C₂₂); 123.4 (C₂₈); 120.8 (C₂₅); 118.4 (C₂₆); 118.1 (C₂₄); 114.6 (C₇); 113.8 (C₅); 111.1 (C₂₃); 110.4 (C₆); 109.9 (C₂₁); 53.3 (C₁₁); 51.9 (C₉); 40.1 (C₁₇); 38.2 (C₁₃); 30.9 (C₁₄); 29.3 (C₁); 27.8 (C₂₀); 24.4 (C₁₈); 23.0 (C₁₉); 21.4 (C_{19'}); 19.4 (C₁₅); 13.6 (C₁₆).

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{22} = -127.9$ ($c = 1.26$, CHCl_3)

8.3.12 Michael-Additionen zur Einführung des 2. Substituenten an C8

→ **8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (205)**

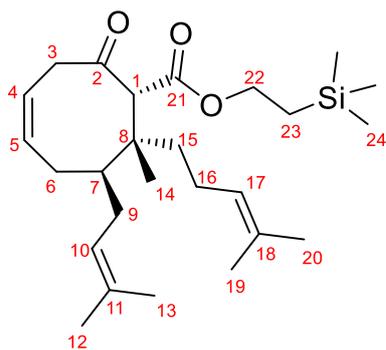
CuBr·SMe₂/Grignard-Variante

Unter Schutzgas wird CuBr·SMe₂ (177 mg, 0.86 mmol) in THF_{abs} (1 mL) suspendiert und auf -40°C gekühlt. Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) (0.80 M in Et₂O, 2.1 mL, 1.72 mmol) wird zügig zugegeben und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dabei ist die Lösung nach einer Stunde lila und nach zwei Stunden braun/gelblich. Eine Lösung von 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**212**) (100 mg, 0.29 mmol) in THF_{abs} (2.5 mL) über 8 Stunden mit der Spritzenpumpe bei -40°C zugegeben. Während der Zugabe wird die Lösung immer dunkler. Nachdem das Enon vollständig zugegeben ist, wird 14 Stunden bei -40°C gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. Die Reaktion wird mit EE (2 mL) verdünnt und durch Zugabe von 2 N HCl (5 mL) abgebrochen. Bei Raumtemperatur wird dreimal mit EE extrahiert, wobei das ausgefallene Kupfer durch langes Extrahieren mit 2 N HCl komplett in Lösung geht. Die vereinigten

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:DCM 1:1→1:2) gereinigt. 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**205**) wird als Diastereomerenmischung mit dr 6:1:1 (Dia2/Dia3/Dia4) in 47% Ausbeute erhalten. 35% (44 mg, 0.10 mmol) Dia2-**205** und 6% (8 mg, 0.02 mmol) Dia3-**205** werden als Mischfraktion isoliert. Dia4-**205** wird als saubere Fraktion in 6% (8 mg, 0.02 mmol) erzielt. Zusätzlich zu den Diastereomeren der Titelverbindung wird das Isomerisierungsnebenprodukt **455** in 20% Ausbeute (20mg, 0.06 mmol) beobachtet.

CuI/LiCl/TMSCl/Grignard-Variante

LiCl (400 mg, 9.17 mmol) wird für 3 min mit dem Heißluftföhn im Hochvakuum (10^{-3} torr) getrocknet. Anschließend wird der Kolben mit Argon geflutet und auf Raumtemperatur abgekühlt. Im Argon-Gegenstrom wird CuI (1.53 g, 8.04 mmol) zugegeben und die Feststoffe in THF_{abs} (25 mL) bei Raumtemperatur gerührt, bis alles in Lösung geht. Die gelbe Lösung wird auf -20°C abgekühlt und Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) (1.18 M in Et_2O , 12.8 mL, 15.1 mmol) über 15 min zugetropft. Die Lösung färbt sich daraufhin lilafarben. Nach 10 min wird TMSCl (1.0 mL, 7.85 mmol) zugegeben. Im Anschluss wird eine Lösung von 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**212**) (1.32 g, 3.78 mmol) in THF_{abs} (20 mL) über 45 min mit der Spritzenpumpe bei -20°C zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe einer Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl /konz. NH_3 (40 mL) beendet. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit einer Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl /konz. NH_3 , dest. H_2O und ges. NaCl gewaschen. Nachdem über MgSO_4 getrocknet wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:DCM 1:1→1:2→DCM) gereinigt. Neben 11% (148 mg, 0.42 mmol) Isomerisierungsnebenprodukt **455** wird die Titelverbindung in 55% als Diastereomerenmischung mit dr 11,3:1:5,6 (Dia2/Dia3/Dia4) gewonnen. Dies entspricht einer Fraktion mit 35% (571 mg, 1.32 mmol) Dia2-**205** und 3% (54 mg, 0.13 mmol) Dia3-**205** und einer weiteren Fraktion mit 17% (281 mg, 0.65 mmol) Dia4-**205**.

**Diastereomer 2**

DC (PE:DCM 1:2) $R_f = 0.45$ (Glas-DC-Platten)
 $R_f = 0.30$ (Plastik-DC-Platten)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.77-5.68 (1H, m, H5); 5.53-5.46 (1H, m, H4); 5.14-5.09 (1H, m, H10); 5.09-5.03 (1H, m, H17); 4.20-4.04 (2H, m, H22); 3.56 (1H, s, H1); 3.21 (1H, dd, $J = 19.1$ Hz, $J = 6.6$ Hz, H3a); 3.09 (1H, dd $J = 19.1$ Hz, $J = 5.1$ Hz, H3b); 2.13-1.50

(9H, m, H6, H7, H9, H15, H16); 1.71 (3H, s, H12); 1.65 (3H, s, H20); 1.60 (3H, s, H13), 1.56 (3H, s, H19); 0.99-0.91 (2H, m, H23); 0.94 (3H, s, H14); 0.03 (9H, s, H24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 206.2 (C2); 168.7 (C21); 134.7 (C5); 132.8 (C11); 131.5 (C18); 124.4 (C17); 123.9 (C10); 121.8 (C4); 62.9 (C22); 62.7 (C1); 43.3 (C7); 42.9 (C3); 42.3 (C8); 38.1 (C15); 28.5 (C9); 27.9 (C6); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 22.8 (C16); 20.0 (C14); 18.0 (C13); 17.5 (C19); 17.3 (C23), -1.6 (C24).

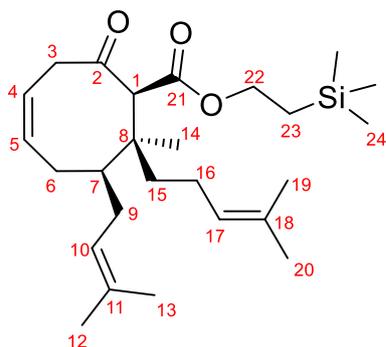
HRMS:

$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet gemessen

433,31325

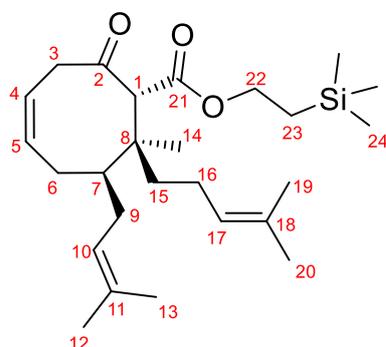
433,31364

**Diastereomer 3**

DC (PE:DCM 1:2) $R_f = 0.45$ (Glas-DC-Platten)
 $R_f = 0.30$ (Plastik-DC-Platten)

Nur die signifikanten $^1\text{H-NMR}$ -Signale bekannt:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 3.85 (1H, s, H1); 1.13 (3H, s, H14).

**Diastereomer 4**

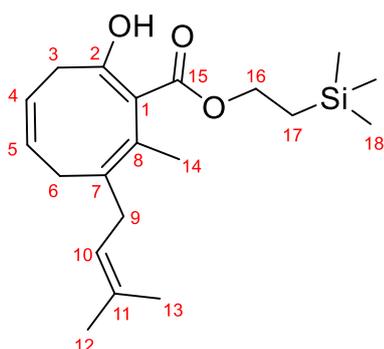
DC (PE:DCM 1:2) $R_f = 0.41$ (Glas-DC-Platten)
 $R_f = 0.22$ (Plastik-DC-Platten)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.74-5.65 (1H, m, H5); 5.52-5.44 (1H, m, H4); 5.13-5.08 (1H, m, H10); 5.08-5.03 (1H, m, H17); 4.19-4.06 (2H, m, H22); 3.72 (1H, s, H1); 3.21-3.08 (2H, m, H3); 2.27-2.18 (1H, m, H16a); 2.08-1.95 (3H, m, H6a, H7, H9a); 1.94-1.81 (3H,

m, H6b, H9b, H16b); 1.71 (3H, s, H12); 1.67 (3H, s, H20); 1.63 (3H, s, H13); 1.61 (3H, s, H19); 1.40-1.22 (2H, m, H15); 1.27 (3H, s, H14); 0.99-0.93 (2H, m, H23); 0.02 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.6 (C2); 168.8 (C21); 133.9 (C5); 132.7 (C11); 131.4 (C18); 124.5 (C17); 123.8 (C10); 121.5 (C4); 63.0 (C22); 62.9 (C1); 44.5 (C7); 43.8 (C3); 42.7 (C8); 34.6 (C15); 28.4 (C9); 27.2 (C6); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 24.4 (C14); 22.4 (C16); 18.0 (C13); 17.7 (C19); 17.2 (C23); -1.6 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₆ H ₄₅ O ₃ Si [M+H] ⁺	433,31325	433,31343



DC (PE:DCM 1:2) R_f = 0.61 (Glas-DC-Platten)
R_f = 0.48 (Plastik-DC-Platten)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 12.44 (1H, d, J = 1.3 Hz, C₂-OH); 5.72-5.63 (1H; m, H5); 5.58-5.50 (1H, m, H4); 5.09-5.02 (1H, m, H10); 4.34-4.19 (2H, m, H16); 3.18-3.09 (1H, m, H3a); 2.96-2.87 (1H, m, H6a); 2.84-2.70 (3H, m, H3b, H9); 2.51 (1H, dd, J = 15.2 Hz, J = 8.8 Hz, H6b); 1.82 (3H, s, H14); 1.69 (3H, s, H12); 1.65

(3H, s, H13); 1.06-0.99 (2H, m, H17); 0.04 (9H, s, H18).

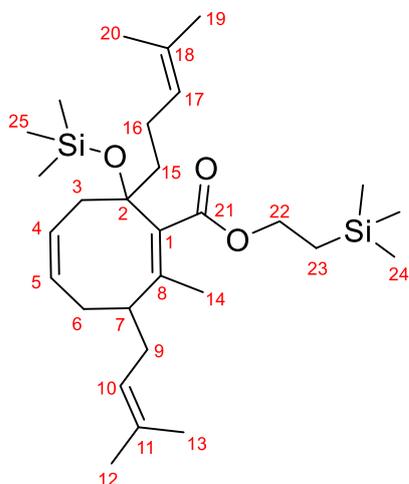
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 172.7 (C15); 167.4 (C2); 132.1 (C11); 131.6 (C7); 128.7 (C5); 125.9 (C8); 122.2 (C4); 122.1 (C10); 106.1 (C1); 62.6 (C16); 33.2 (C3); 33.1 (C6); 32.2 (9); 25.7 (C12); 17.7 (C13); 17.3 (C14); 17.2 (C17); -1.5 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₀ H ₃₂ O ₃ SiNa [M+Na] ⁺	371,20129	371,20190

→ **8-Homoprenyl-2-methyl-8-((trimethylsilyl)oxy)-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (456)**

Unter Schutzgas wird CuI (145 mg, 0.75 mmol) in THF_{abs} (1.5 mL) suspendiert und auf -40°C gekühlt. Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) (0.73 M in Et₂O, 2.05 mL, 1.50 mmol) wird innerhalb von 5 min zugetropft und für 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung färbt sich lila. Es wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 2-Methyl-8-oxo-3-prenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**212**) (176 mg, 0.50 mmol) in THF_{abs} (0.5 mL) gefolgt von HMPA (0.43 mL, 2.5 mmol) und TMSCl (0.19 mL, 1.5 mmol) zugetropft. Es wird langsam im Dewar über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand

säulenchromatographisch (SiO₂, PE:DCM 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird in 23% Ausbeute (59 mg, 0.12 mmol) isoliert.



DC (PE:DCM 2:1) $R_f = 0.33$ (Glas-DC-Platten)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.69-5.55 (2H, m, H4, H5); 5.11 (1H, m, H17); 5.04 (1H, m, H10); 4.25-4.07 (2H, m, H22); 3.15-3.05 (1H, m, H7); 3.01 (1H, dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.9$ Hz, H3a); 2.41-2.33 (1H, m, H6a); 2.21-2.07 (3H, m, H3b, H16); 2.00 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H9); 1.93-1.82 (2H, m, H6b, H15a); 1.75 (1H, ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, H15b); 1.68 (3H, s, H19); 1.66 (3H, s, H12); 1.62 (3H, s, H20); 1.59 (3H, s, H13); 1.57 (3H, s, H14); 1.02 (2H, ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H23); 0.11 (9H, s,

H25); 0.03 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.5 (C21); 138.4 (C8); 133.0 (C1); 132.7 (C11); 131.3 (C18); 130.0 (C5); 126.0 (C4); 124.4 (C17); 122.5 (C10); 83.8 (C2); 62.0 (C22); 43.9 (C15); 41.5 (C3); 40.0 (C7); 33.8 (C6); 32.0 (C9); 25.67 (C19); 25.66 (C12); 23.7 (C16); 17.9 (C13); 17.7 (C20); 17.3 (C23); 15.0 (C14); 2.4 (C25); -1.5 (C24).

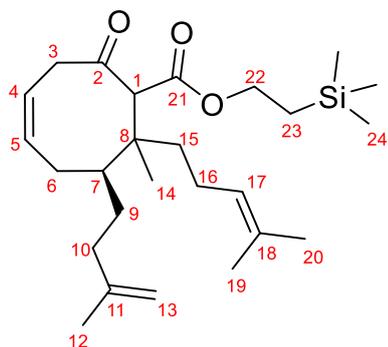
HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₉ H ₅₃ O ₃ Si ₂ [M+H] ⁺	505,35278	505,35210

→ 8-Homoprenyl-8-methyl-7-isoprenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (457)

LiCl (622 mg, 14.53 mmol) wird für 3 min mit dem Heißluftföhn im Hochvakuum (10⁻³ torr) getrocknet. Anschließend wird der Kolben mit Argon geflutet und auf Raumtemperatur abgekühlt. Im Argon-Gegenstrom wird CuI (2.43 g, 12.74 mmol) zugegeben und die Feststoffe in THF_{abs} (40 mL) bei Raumtemperatur gerührt, bis alles in Lösung geht. Die gelbe Lösung wird auf -20°C abgekühlt und Homoprenylmagnesiumbromid (**438**) (1.13 M in Et₂O, 21.2 mL, 23.92 mmol) über 5 min zugetropft. Die Lösung färbt sich daraufhin lilafarben. Nach 10 min wird TMSCl (1.0 mL, 7.85 mmol) zugegeben. Im Anschluss wird eine Lösung von 2-Methyl-8-oxo-3-(isoprenyl)cycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**448**) (1.32 g, 3.78 mmol) in THF_{abs} (20 mL) über 2 min relativ schnell zugegeben. Nach 45 min bei dieser Temperatur wird auf -5°C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe einer Mischung von 9:1 ges.NH₄Cl/konz. NH₃ (100 mL) beendet. Es wird dreimal mit Et₂O

extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit einer Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl /konz. NH_3 , dest. H_2O und ges. NaCl gewaschen. Nachdem über MgSO_4 getrocknet wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 30:1→20:1→10:1) gereinigt. Neben 13% (281 mg, 0.81 mmol) Isomerisierungsnebenprodukt **458** wird die Titelverbindung **457** in 58% (1.50 g, 3.47 mmol) als Diastereomerenmischung mit dr 21:1:4 (Dia2/Dia3/Dia4) gewonnen. Dies entspricht 47% (1.22 g, 2.81 mmol) Dia2-**457** und 2% (52 mg, 0.12 mmol) Dia3-**457** und einer weiteren Fraktion mit 9% (234 mg, 0.54 mmol) Dia4-**457**.

Die drei Diastereomere Dia2-4 sind NMR-spektroskopisch aus der Diastereomerenmischung nicht aufgeklärt worden, da die einzelnen Substanzen nicht getrennt wurden. Die Diastereomerenverhältnisse wurden aus den übernommenen Werten der ^1H -NMR-Signale der α -H-Atome der prenylierten Verbindungen berechnet. Diese Signale ändern sich bei der Verwendung der isoprenylierten Substanz nur unwesentlich. Die charakteristischen Signale sind im Folgenden angegeben:



DC (PE: Et_2O 20:1) $R_f = 0.21$ (Dia-Mix)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm):

3.53 (1H, s, H1) Dia2-**457**

3.85 (1H, s, H1) Dia3-**457**

3.70 (1H, s, H1) Dia4-**457**

HRMS:

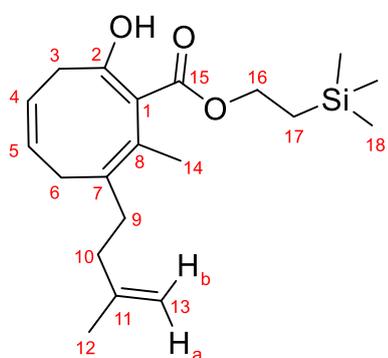
$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet

433,31325

gemessen

433,31287



DC (PE: Et_2O 20:1) $R_f = 0.48$

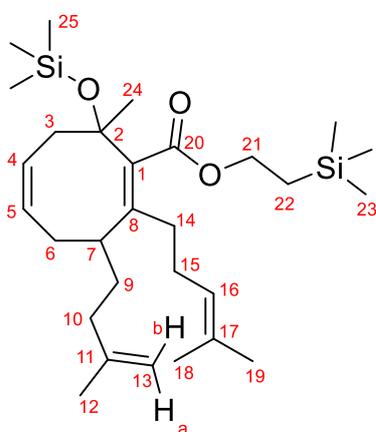
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 12.44 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, $\text{C}_2\text{-OH}$); 5.78-5.60 (1H; m, H5); 5.60-5.52 (1H, m, H4); 4.71 (1H, s, H13a); 4.70 (1H, s, H13b); 4.34-4.20 (2H, m, H16); 3.20-3.12 (1H, m, H6a); 3.04-2.96 (1H, m, H3a); 2.75 (1H; dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, H6b); 2.53 (1H, dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, H3b); 2.34-2.24 (1H, m, H9a); 2.21-2.00 (3H, m, H9b, H10); 1.82 (3H, s, H14); 1.75 (3H, s, H12); 1.09-0.97 (2H, m, H17); 0.04 (9H, s, H18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 172.7 (C15); 167.4 (C2); 146.0 (11); 132.0 (C7); 128.7 (C5); 126.5 (C8); 122.6 (C4); 109.6 (C13); 106.0 (C1); 62.6 (C16); 36.4 (C10); 33.7 (C3); 33.2 (C6); 32.5 (C9); 22.6 (C12); 17.3 (C14); 17.2 (C17); -1.5 (C18).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	349,21935	349,21941

→ **2-Homoprenyl-8-methyl-8-((trimethylsilyl)oxy)-3-isoprenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (459)**

Unter Argon wird CuCN (33 mg, 0.37 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (1.2 mL) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Et_2O , 0.40 mL, 0.64 mmol) wird zügig zugetropft und anschließend für 30 min auf 0°C erwärmt. Das CuCN geht dabei vollständig in Lösung und bildet eine farblose Lösung. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 2-Homoprenyl-8-oxo-3-(isoprenyl)cycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**449**) (120 mg, 0.29 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ (1 mL) über 5 min zugetropft. Bereits mit den ersten Tropfen färbt sich die Lösung intensiv gelb. Nach 40 min bei -78°C wird die Reaktion über 4 Stunden langsam auf -20°C erwärmt. Da noch kein Umsatz zu beobachten ist, wird die Lösung auf -78°C gekühlt und TMSCl (80 μL , 0.58 mmol) zugegeben. Über Nacht wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit einer Mischung von 9:1 ges. NH_4Cl /konz. NH_3 versetzt und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit dest. H_2O und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das 1,2-Addukt **459** in 88% Ausbeute (128 mg, 0.25 mmol) als farbloses Öl.



DC (PE: Et_2O 10:1) $R_f = 0.60$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.75-5.66 (1H, m, H4); 5.66-5.58 (1H, m, H5); 5.09-5.02 (1H, m, H16); 4.73 (1H, s, H13a); 4.69 (1H, s, H13b); 4.24-4.07 (2H, m, H21); 2.95-2.84 (1H, m, H7); 2.80 (1H, dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 9.2$ Hz, H3a); 2.54-2.44 (1H, m, H6a); 2.20 (1H, dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H3b); 2.14-1.74 (7H, m, H6b, H10, H14, H15); 1.71 (3H, s, H12); 1.68-1.40 (2H, m, H9); 1.66 (3H, s, H19); 1.60 (3H, s, H18); 1.59 (3H, s, H24); 1.05-0.99 (2H, m, H22); 0.11 (9H, s, H25); 0.04 (9H, s, H23).

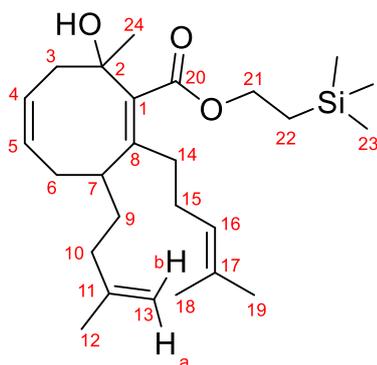
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 170.3 (C20); 145.4 (C11); 142.0 (C1); 134.8 (C8); 131.4 (C17); 129.7 (C5); 127.2 (C4); 124.5 (C16); 110.1 (C13); 80.7 (C2); 61.9

(C21); 44.2 (C3); 39.4 (C7); 36.1 (C10); 35.1 (C6); 31.2 (C9, C14); 30.1 (C24); 28.8 (C15); 25.6 (C19); 22.4 (C12); 17.8 (C18); 17.5 (C22); 2.4 (C25); -1.5 (C23).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{29}H_{52}O_3Si_2+NH_4 [M+ NH_4]^+$	522,37932	522,38052

→ **2-Homoprenyl-8-hydroxy-8-methyl-3-isoprenylcycloocta-1,5-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (460)**

Der TMS-geschützter Alkohol **459** (38 mg, 75 μ mol) wird zusammen mit p-TsOH·H₂O (1 mg, 4 μ mol) in 5:1 THF:H₂O (0.6 mL) bei Raumtemperatur für 4 Tage gerührt. Ges. NaHCO₃-Lösung wird zugegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und es bleibt in der tertiäre Alkohol **460** quantitativer Ausbeute (32 mg, 75 μ mol) als weißer Feststoff zurück. Das Produkt bedarf keiner Reinigung.



DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.06

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.74-5.62 (2H, m, H4, H5); 5.09-5.03 (1H, m, H16); 4.74 (1H, s, H13a); 4.70 (1H, s, H13b); 4.29-4.16 (2H, m, H21); 3.01-2.87 (2H, m, H3a, H7); 2.56-2.47 (1H, m, H6a); 2.27-2.17 (2H; m, C₂-OH, H3b); 2.11-1.81 (7H, m, H6b, H10, H14, H15); 1.74-1.45 (2H, m, H9); 1.72 (3H, s, H12); 1.67 (3H, s, H19); 1.60 (3H; s, H18); 1.51 (3H, s, H24); 1.07-1.00 (2H, m, H22); 0.04 (9H, s, H23). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.6 (C20); 145.2 (C11); 139.7

(C1); 137.4 (C8); 131.6 (C17); 131.2 (C5); 125.8 (C4); 124.2 (C16); 110.3 (C13); 76.9 (C2); 62.6 (C21); 44.0 (C3); 39.7 (C7); 36.1 (C10); 35.3 (C6); 31.22 (C9); 31.19 (C14); 28.94 (C24); 28.90 (C15); 25.6 (C19); 22.4 (C12); 17.7 (C18); 17.4 (C22); -1.5 (C23).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{26}H_{43}O_3Si [M-H]^-$	431,29870	431,29911

8.3.13 Bromodimethylsulfoniumbromid (461)^[342]

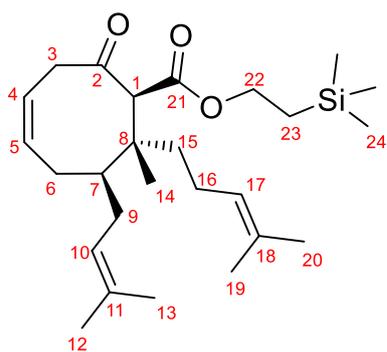
Unter Schutzgas wird Dimethylsulfid (1.85 mL, 25.0 mmol) in DCM_{abs} (5 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von Brom (1.3 mL, 25.0 mmol) in DCM_{abs} (5 mL) wird innerhalb von 5 min zugetropft. Es fällt sofort ein orangefarbener

Feststoff aus. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Die Pentan-Reste werden am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Bromodimethylsulfoniumbromid (**461**) wird in 91% (5.07 g, 22.8 mmol) als orangefarbener Feststoff erhalten.

8.3.14 Epimerisierung des C1-Stereozentrums der β -Ketoester

→ 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester - Diastereomer 1 (**205**)

Unter Schutzgas wird eine Diastereomerenmischung von 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**205**) (dr 63:34:3 (Dia2/Dia3/Dia4), 212 mg, 0.49 mmol) zusammen mit DBU (8 μ L, 0.05 mmol) in THF_{abs} (5 mL) für 27 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:DCM 1:1→1:2) gereinigt. 32% (67 mg, 0.15 mmol) Dia1-**205** werden als isolierte Fraktion erhalten. Die weiteren drei verbliebenen Diastereomere, 22% (47 mg, 0.11 mmol) Dia2-**205**, 5% (11 mg, 0.03 mmol) Dia3-**205** und 22% (46 mg, 0.11 mmol) Dia4-**205** werden als Mischfraktion erhalten. Diese Diastereomerenmischung kann erneut einem Epimerisierungszyklus unterzogen werden. Bezogen auf das tatsächlich in der Reaktion eingesetzte und zurückgewonnene Diastereomer 2 wird das gewünschte Dia1-**205** in 78% Ausbeute (BRSM) erhalten.



Diastereomer 1

DC (PE:DCM 1:2) $R_f = 0.37$ (Glas-DC-Platten)

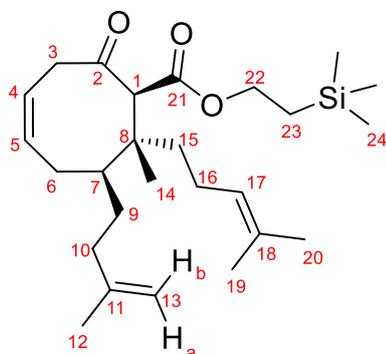
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.84-5.77 (1H, m, H5), 5.51 (1H, ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H4); 5.08-5.03 (1H, m, H10); 4.98 (1H, tsept, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H17); 4.17-4.05 (2H, m, H22); 4.14 (1H, s, H1); 3.21-3.06 (2H, m, H3); 2.03-1.97 (1H, m, H9a); 1.96-1.84 (1H, m, H16a); 1.83-1.57 (5H, m, H6, H9b, H15a, H16b); 1.72 (3H, s, H12); 1.65 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H20); 1.58 (3H, s, H13); 1.56 (3H, s, H19); 1.52-1.46 (1H, m, H15b); 1.46-1.40 (1H, m, H7); 1.15 (3H, s, H14); 0.02 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.3 (C2); 168.3 (C21); 134.7 (C5); 133.4 (C11); 131.3 (C18); 124.2 (C17); 123.2 (C10); 120.9 (C4); 63.2 (C22); 59.6 (C1); 46.1 (C3); 44.4 (C7); 44.1 (C8); 37.6 (C15); 29.2 (C9); 27.9 (C6); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 22.0 (C16); 18.0 (C13); 17.5 (C19); 17.3 (C23); 17.2 (C14); -1.6 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{26}H_{45}O_3Si$ [M+H] ⁺	433,31325	433,31393

→ **8-Homoprenyl-8-methyl-7-isoprenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester - Diastereomer 1 (457)**

Unter Schutzgas wird eine Diastereomerenmischung von 8-Homoprenyl-8-methyl-7-isoprenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**457**) (dr 81:4:15 (Dia2/Dia3/Dia4), 1.45 g, 3.36 mmol) zusammen mit DBU (50 μ L, 0.34 mmol) in THF_{abs} (30 mL) für 42 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 30:1→20:1) gereinigt. 30% (440 mg, 1.02 mmol) Dia1-**457** werden als isolierte Fraktion erhalten. Die weiteren drei verbliebenen Diastereomere, 25% (369 mg, 0.85 mmol) Dia2-**457**, 4% (56 mg, 0.13 mmol) Dia3-**457** und 14% (200 mg, 0.46 mmol) Dia4-**457** werden als Mischfraktion erhalten. Diese Diastereomerenmischung kann erneut einem Epimerisierungszyklus unterzogen werden. Bezogen auf das tatsächlich in der Reaktion eingesetzte und zurückgewonnene Diastereomer 2 wird das gewünschte Dia1-**457** in 55% Ausbeute (BRSM) erhalten.



Diastereomer 1

DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.17 (Glas-DC-Platten)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.89-5.82 (1H, m, H5); 5.53 (1H, ddd, J = 10.4 Hz, J = 7.3 Hz, J = 2.8 Hz, H4); 4.96 (1H, tsept, J = 6.9 Hz, J = 1.3 Hz, H17); 4.74 (1H, s, H13a); 4.68 (1H, d, J = 0.9 Hz, H13b); 4.18-4.04 (2H, m, H22); 4.12 (1H, s, H1); 3.21-3.07 (2H, m, H3); 2.18-2.11 (1H, m, H10a); 2.01-1.93 (1H, m, H10b);

1.92-1.82 (1H, m, H16a); 1.81-1.52 (5H, m, H6, H9a, H15a, H16b); 1.71 (3H, s, H12); 1.64 (3H, d, J = 1.0 Hz, H20); 1.55 (3H, d, J = 0.6 Hz, H19); 1.49-1.34 (2H, m, H7, H15b); 1.13 (3H, s, H14); 1.04-0.90 (3H, H9b, H23); 0.02 (9H, s, H24).

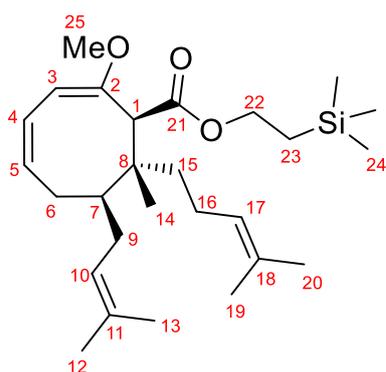
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.3 (C2); 168.3 (C21); 145.5 (C11); 134.3 (C5); 131.3 (C18); 124.1 (C17); 121.2 (C4); 110.8 (C13); 63.2 (C22); 59.7 (C1); 46.1 (C3); 44.3 (C8); 43.1 (C7); 37.5 (C15); 36.3 (C10); 28.83 (C9); 28.79 (C6); 25.7 (C20); 22.4 (C12); 22.0 (C16); 17.5 (C19); 17.3 (C23); 16.9 (C14); -1.6 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
$C_{26}H_{45}O_3Si$ [M+H] ⁺	433,31325	433,31306

8.3.15 Synthesen der Methylenolether

→ Diastereomer 1 von 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia1-463)

Unter Schutzgas wird 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia1-205) (82 mg, 0.19 mmol) zusammen mit (±)-CSA (44 mg, 0.19 mmol) und Trimethylorthoformiat (0.04 mL, 0.38 mmol) in MeOH_{abs} (1.9 mL) für 3,5 Stunden bei 60°C erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und festes NaHCO₃ (≈ 100 mg) zugegeben. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist, wird die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Et₂O gelöst, erneut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückgebliebene farblose Öl wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 30:1→20:1) gereinigt. Bezogen auf das in 41% (34 mg, 0.08 mmol) zurückgewonnene Edukt werden 67% (33 mg, 0.07 mmol, BRSM) des Methylenolethers Dia1-463 isoliert.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.52

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.02-5.95 (1H, m, H4); 5.71-5.63 (1H, m, H5); 5.11 (1H, d, J = 3.4 Hz, H3); 5.11-5.07 (1H, m, H10); 5.01-4.97 (1H; m, H17); 4.13-4.09 (2H, m, H22); 3.57 (3H, s, H25); 3.40 (1H; s, H1); 2.14-2.06 (1H; m, H9a); 2.04-1.92 (3H, m, H6, H15a); 1.92-1.82 (1H, m, H16a); 1.73 (3H, s, H12); 1.71-1.43 (3H; m, H9b, H15b, H16b); 1.64 (3H, s, H20); 1.59 (3H, s, H13), 1.54 (3H, s, H19); 1.29-1.20 (1H, m, H7); 1.00

(3H, s, H14); 0.99-0.84 (2H; m, H23); 0.01 (9H, s, H24).

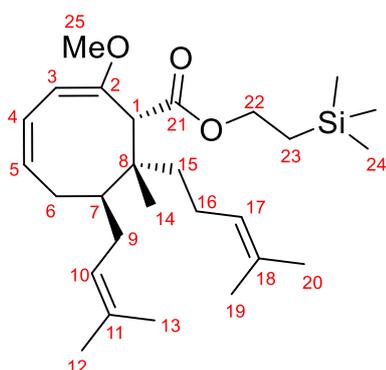
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.8 (C21); 155.6 (C2); 132.8 (C11); 132.0 (C5); 130.8 (C18); 125.4 (C4); 124.8 (C17); 124.3 (C10); 98.3 (C3); 62.2 (C22); 55.0 (C25); 53.4 (C1); 41.6 (C7); 37.0 (C15); 35.7 (C8); 29.9 (C9); 28.2 (C6); 26.0 (C12); 25.7 (C20); 22.1 (C16); 18.0 (C13); 17.9 (C14); 17.5 (C19); 17.1 (C23); -1.5 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₄₇ O ₃ Si [M+H] ⁺	447,32890	447,32909

→ Diastereomer 2 von 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia2-463)

Unter Schutzgas wird 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia2-205) (112 mg, 0.26 mmol) zusammen mit

(±)-CSA (19 mg, 0.08 mmol) und Trimethylorthoformiat (0.06 mL, 0.52 mmol) in MeOH_{abs} (2.8 mL) für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:Et₂O 20:1) gereinigt. 67% (78 mg, 0.17 mmol) des Methylenolethers Dia2-**463** werden als farbloses Öl isoliert.



DC (PE:Et₂O 20:1) R_f = 0.43

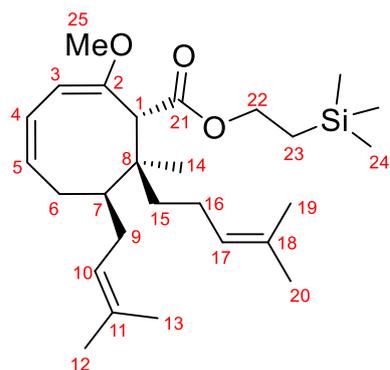
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.78-5.62 (1H, m, H4); 5.54-5.39 (1H, m, H5); 5.17-5.03 (3H, m, H3, H10, H17); 4.17-4.10 (2H, m, H22); 3.57 (1H; s, H1); 3.52 (3H, s, H25); 2.34-1.54 (9H; m, H6, H7, H9, H15, H16); 1.71 (3H, s, H12); 1.66 (3H, s, H20); 1.60 (3H, s, H13), 1.58 (3H, s, H19); 1.01 (3H, br s, H14); 1.01-0.77 (2H; m, H23); 0.01 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.9 (C21); 154.6 (C2); 132.4 (C11); 132.0 (C5); 130.3 (C18); 125.7 (C4); 124.9 (C17); 124.1 (C10); 98.6 (C3); 62.1 (C22); 54.8 (C1); 54.5 (C25); 40.1 (C7); 38.2 (C15); 35.7 (C8); 29.9 (C9); 28.5 (C6); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 22.8 (C16); 18.0 (C13, C14); 17.6 (C19); 17.1 (C23); -1.5 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₄₇ O ₃ Si [M+H] ⁺	447,32890	447,32918

→ **Diastereomer 4 von 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia4-463)**

Unter Schutzgas wird 8-Homoprenyl-8-methyl-7-prenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia4-**205**) (560 mg, 1.29 mmol) zusammen mit (±)-CSA (93 mg, 0.40 mmol) und Trimethylorthoformiat (0.29 mL, 2.63 mmol) in MeOH_{abs} (12 mL) für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und über K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:Et₂O 40:1) gereinigt. 67% (386 mg, 0.86 mmol) des Methylenolethers Dia4-**463** werden als farbloses Öl isoliert.



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.42

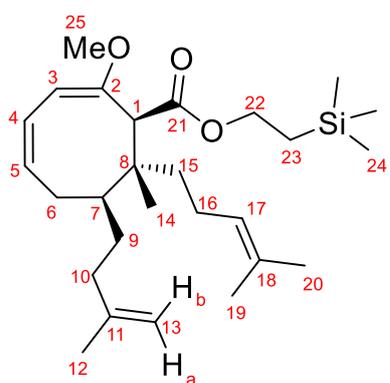
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.78-5.62 (1H, m, H4); 5.48-5.32 (1H, m, H5); 5.17-4.97 (3H, m, H3, H10, H17); 4.18-4.08 (2H, m, H22); 3.93 (1H, br s, H1); 3.54 (3H, s, H25); 2.44-1.37 (9H; m, H6, H7, H9, H15, H16); 1.70 (3H, s, H12); 1.66 (3H, s, H20); 1.60 (3H, s, H13), 1.58 (3H, s, H19); 1.21 (3H, br s, H14); 1.01-0.87 (2H; m, H23); 0.01 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.8 (C21); 154.5 (C2); 132.4 (C11); 130.9 (C18); 128.6 (C5); 125.2 (C17); 124.5 (C10); 123.3 (C4); 98.6 (C3); 62.1 (C22); 54.6 (C25); 52.7 (C1); 44.4 (C7); 41.1 (C8); 35.6 (C15); 32.6 (C6); 29.6 (C9); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 24.8 (C14); 22.0 (C16); 18.0 (C13); 17.6 (C19); 17.1 (C23); -1.6 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₄₇ O ₃ Si [M+H] ⁺	447,32890	447,32861

→ **Diastereomer 1 von 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-isoprenylcyclo-octa-2,4-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (466)**

Unter Schutzgas wird 8-Homoprenyl-8-methyl-7-isoprenyl-2-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (Dia1-**457**) (170 mg, 0.39 mmol) zusammen mit (±)-CSA (91 mg, 0.39 mmol) und Trimethylorthoformiat (0.09 mL, 0.79 mmol) in MeOH_{abs} (2 mL) für 3.5 Stunden bei 60°C erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Es wird dreimal mit Et₂O extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:Et₂O 30:1→10:1→3:1) gereinigt. Es werden 19% (33 mg, 0.07 mmol) Methylenolether **466**, 26% (49 mg, 0.10 mmol) **467**, 19% 34 mg, 0.07 mmol) **468** und 24% (41 mg, 0.09 mmol) Edukt Dia1-**457** isoliert.

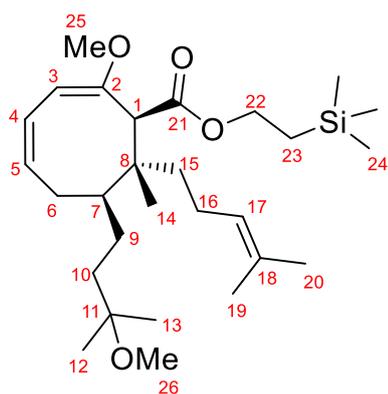


DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.48 (Glas-DC-Platten)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.04-5.96 (1H, m, H4); 5.76-5.64 (1H, m, H5); 5.11 (1H, d, J = 3.5 Hz, H3); 5.01-4.95 (1H; m, H17); 4.72 (1H, s, H13a); 4.69 (1H, s, H13b); 4.11 (2H, t, J = 8.4 Hz, H22); 3.57 (3H, s, H25); 3.38 (1H; s, H1); 2.21-1.41 (10H; m, H6, H9, H10, H15, H16); 1.73 (3H, s, H12); 1.64 (3H, s, H20); 1.54 (3H, s, H19); 1.23-1.10 (1H, m, H7); 0.98 (3H, s, H14); 0.90-0.84 (2H; m, H23); 0.01 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.8 (C21); 155.7 (C2); 146.0 (C11); 131.8 (C5); 130.8 (C18); 125.5 (C4); 124.7 (C17); 110.3 (C13); 98.2 (C3); 62.2 (C22); 55.0 (C25); 53.5 (C1); 40.3 (C7); 36.7 (C10, C15); 35.7 (C8); 29.5 (C9); 28.9 (C6); 25.7 (C20); 22.5 (C12); 22.2 (C16); 17.6 (C14); 17.5 (C19); 17.1 (C23); -1.6 (C24).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₇ H ₄₇ O ₃ Si [M+H] ⁺	447,32890	447,32917

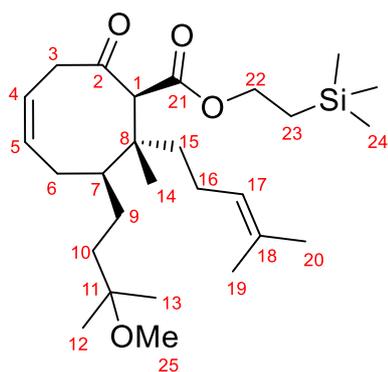


DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.18 (Glas-DC-Platten)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.04-5.94 (1H, m, H4); 5.75-5.64 (1H, m, H5); 5.10 (1H, d, J = 3.5 Hz, H3); 4.99-4.95 (1H, m, H17); 4.12-4.08 (2H, m, H22); 3.55 (3H, s, H25); 3.36 (1H, br s, H1); 3.17 (3H, s, H26); 2.17-1.77 (4H, m, H9, H15a, H16a); 1.76-1.43 (5H, m, H6, H10, H15b, H16b); 1.63 (3H, s, H20); 1.53 (3H, s, H19); 1.41-1.28 (1H, m, H10b); 1.14 (6H, s, H12, H13); 1.09-1.06 (1H, m, H7); 0.97 (3H, br s, H14);

0.95-0.85 (H, m, H); 0.01 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.8 (C21); 155.6 (C2); 131.8 (C5); 130.7 (C18); 125.6 (C4); 124.7 (C17); 98.2 (C3); 74.7 (C11); 62.2 (C22); 55.0 (C25); 53.5 (C1); 49.0 (C26); 41.6 (C7); 38.8 (C10); 36.9 (C15); 35.8 (C8); 29.2 (C9); 25.6 (C20); 25.5 (C6); 25.1 (C12/13); 25.0 (C12/13); 22.2 (C16); 17.6 (C14); 17.5 (C19); 17.1 (C23); -1.6 (C24).



DC (PE:Et₂O 10:1) R_f = 0.10 (Glas-DC-Platten)

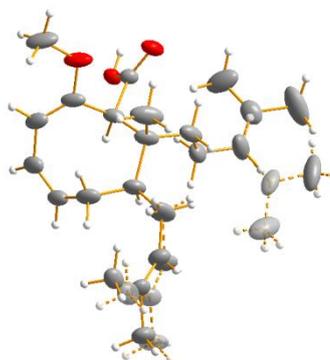
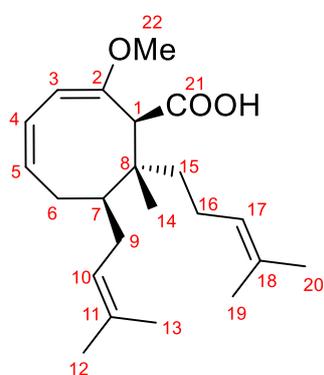
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.87-5.80 (1H, m, H4); 5.54-5.48 (1H, m, H5); 4.99-4.94 (1H, m, H17); 4.16-4.04 (2H, m, H22), 4.10 (1H, s, H1); 3.18-3.07 (2H, m, H3); 3.16 (3H, s, H25); 1.91-1.22 (10H, m, H6, H7, H9a, H10, H15, H16); 1.63 (3H, s, H20); 1.54 (3H, d, J = 0.6 Hz, H19); 1.14-1.13 (3H, s, H12/13); 1.127 (3H, s, H12/13); 1.121 (3H, s, H14); 0.96-0.82 (3H, H9b, H23); 0.01 (9H, s, H24).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 205.1 (C2); 168.3 (C21); 134.3 (C5); 131.3 (C18); 124.1 (C17); 121.1 (C4); 74.5 (C11); 63.2 (C22); 59.8 (C1); 49.1 (C25); 46.2 (C3); 44.7 (C7); 44.5 (C8); 38.8 (C10); 37.6 (C15); 29.0 (C6); 25.6 (C20); 24.99 (C12/13); 24.97 (C9); 24.8 (C12/13); 22.1 (C16); 17.5 (C19), 17.3 (C23); 16.9 (C14); -1.6 (C24).

8.3.16 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure (469)

→ Allgemeine Vorschrift

Eine Lösung von 8-Homoprenyl-2-methoxy-8-methyl-7-prenylcycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**463**) (56 mg, 0.13 mmol) in THF (0.75 mL) wird mit einer TBAF-Lösung (1 M in THF, 0.5 mL, 0.50 mmol) versetzt und für 2,5 Stunden bei 40°C gerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird die Lösung mit dest. H₂O verdünnt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 2:1→Et₂O) gereinigt. Carbonsäure **469** wird in quantitativer Ausbeute (46 mg, 0.13 mmol) erhalten.



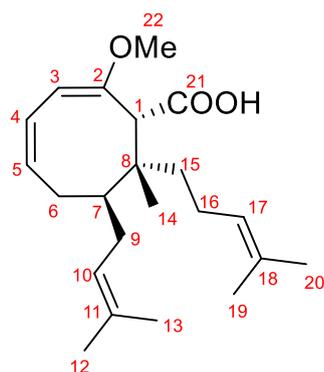
Diastereomer 1

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.21$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.70 (1H, br s, COOH); 6.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H4); 5.74-5.64 (1H, m, H5); 5.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H3); 5.12-5.07 (1H, m, H10); 5.02-4.97 (1H, m, H17); 3.60 (3H, s, H22); 3.51 (1H, s, H1); 2.14-1.83 (5H, m, H6, H9a, H15a, H16a); 1.76-1.49 (3H, m, H9b, H15b, H16b); 1.73 (3H, s, H12); 1.64 (3H, s, H20); 1.59 (3H, s, H13); 1.54 (3H, s, H19); 1.31-1.23 (1H, m, H7); 0.98 (3H, s, H14).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.7 (C21); 154.7 (C2); 132.9 (C11); 132.1 (C5); 131.1 (C18); 125.2 (C4); 124.5 (C17); 124.1 (C10); 98.8 (C3); 55.1 (C22); 53.4 (C1); 41.5 (C7); 37.3 (C15); 35.8 (C8); 29.8 (C9); 28.2 (C6); 26.0 (C12); 25.7 (C20); 22.2 (C16); 18.0 (C13); 17.9 (C14); 17.5 (C19).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₃ [M-H] ⁻	345,24242	345,24283



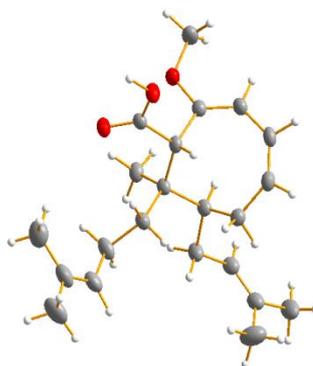
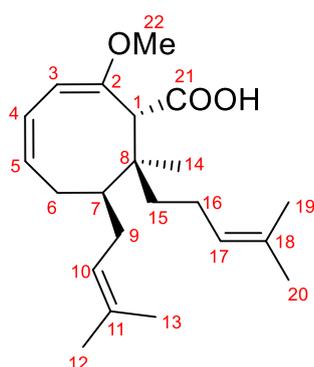
Diastereomer 2

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.19$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.60 (1H, br s, COOH); 5.85-5.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H4); 5.54-5.40 (1H, m, H5); 5.18-5.02 (3H, m, H3, H10, H17); 3.58 (3H, s, H22); 3.44 (1H, br s, H1); 2.30-1.49 (9H, m, H6, H7, H9, H15, H16); 1.71 (3H, s, H12); 1.66 (3H, s, H20); 1.61 (3H, s, H13); 1.58 (3H, s, H19); 1.06 (3H, s, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.3 (C21); 155.7 (C2); 132.5 (C11); 130.6 (C18); 129.1 (C5); 125.5 (C4); 124.8 (C17); 124.7 (C10); 99.3 (C3); 54.9 (C22); 54.7 (C1); 40.1 (C7); 39.1 (C15); 35.8 (C8); 29.9 (C9); 28.4 (C6); 25.9 (C12); 25.7 (C20); 22.7 (C16); 18.0 (C13); 17.6 (C19); 17.5 (C14).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₃ [M-H] ⁻	345,24242	345,24189



Diastereomer 4

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.22$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm): 11.91 (1H, br s, COOH); 5.74-5.54 (1H, m, H4); 5.41-5.30 (1H, m, H5); 5.13 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H3); 5.07-4.97 (2H, m, H10, H17); 3.77 (1H, s, H1); 3.48 (3H, s, H22); 2.43-1.30 (9H, m, H6, H7, H9, H15, H16); 1.66 (3H, s, H12); 1.63 (3H, s, H20); 1.57 (3H, s, H13); 1.55 (3H, s, H19); 1.12 (3H, s, H14).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm): 171.3 (C21); 154.5 (C2); 131.8 (C11); 130.3 (C18); 127.8 (C5); 125.0 (C4); 124.4 (C11, C17); 98.3 (C3); 54.5 (C22); 52.0 (C1); 44.2 (C7); 37.5 (C8); 35.2 (C15); 32.2 (C9); 29.2 (C6); 25.7 (C12); 25.4 (C20); 24.4 (C16); 22.0 (C14); 17.7 (C13); 17.4 (C19).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₃ [M-H] ⁻	345,24242	345,24203

8.3.17 Transannulare Acylierung

→ Ausgehend von Carbonsäure Dia1-469

Das für die Reaktion verwendete CDCl_3 wird zuvor über basisches Al_2O_3 (Aktivität III) filtriert.

Unter Schutzgas wird die Carbonsäure Dia1-**469** (50 mg, 0.14 mmol) in CDCl_3 (1.6 mL) aufgenommen, mit NEt_3 (44 μL , 0.32 mmol) versetzt und auf 0°C gekühlt. Trifluoressigsäureanhydrid (27 μL , 0.19 mmol) wird zugegeben und nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit ges. K_2CO_3 -Lösung (3 mL) eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit ges. NaCl -Lösung verdünnt und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird erneut im Vakuum entfernt und der Rückstand (46 mg) säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 3:1) gereinigt. 54% (27 mg, 0.08 mmol) des bicyclischen

Alkohols **216** werden als Diastereomerenmischung dr 2:1 (exo/endo) erhalten.

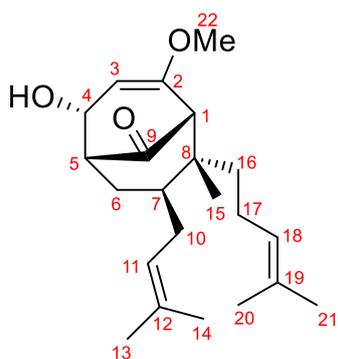
DC (PE: Et_2O 3:1) $R_f = 0.19$ (Dia-Mix)

Exo-Diastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 5.15-5.03 (3H, H3, H11, H18); 4.26 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H4); 3.58 (3H, s, H22); 2.59-2.54 (1H, m, H1); 2.53-2.49 (1H, m, H5); 2.28-2.12 (2H, m, H10a, H17a); 2.04-1.98 (1H, m, H6a); 1.87-1.77 (1H, m, H17b); 1.76-1.68 (1H, m, H7); 1.68

(3H, s, H13); 1.66 (3H, s, H21); 1.66-1.46 (3H, m, H6b, H10b, H16a); 1.62 (3H; s, H20); 1.59 (3H, s, H14); 1.26-1.18 (1H, m, H16b); 0.79 (3H, s, H15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 210.4 (C9); 156.4 (C2); 132.8 (C12); 131.3 (C19); 125.9 (C18); 124.6 (C11); 100.1 (C3); 79.4 (C4); 59.8 (C1); 55.3 (C22); 52.2 (C5); 44.8 (C8); 40.2 (C7); 39.3 (C16); 34.9 (C6); 29.2 (C10); 26.1 (C13); 26.0 (C21); 22.6 (C17); 18.1 (C20); 18.0 (C15); 17.7 (C14).



Endo-Diastereomer

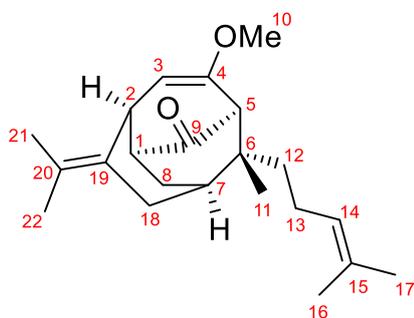
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 5.15-5.03 (3H, H3, H11, H18); 4.32 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H4); 3.58 (3H, s, H22); 2.59-2.54 (1H, m, H1); 2.49-2.45 (1H, m, H5); 2.28-2.12 (2H, m, H10a, H17a); 2.04-1.98 (1H, m, H6a); 1.87-1.77 (1H, m, H17b); 1.76-1.68 (1H, m, H7); 1.68 (3H, s, H13); 1.66 (3H, s, H21); 1.66-1.46 (3H, m, H6b, H10b, H16a); 1.62 (3H; s, H20); 1.59 (3H, s, H14); 1.26-

1.18 (1H, m, H16b); 0.79 (3H, s, H15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6 , δ in ppm): 210.4 (C9); 156.5 (C2); 132.9 (C12); 131.3 (C19); 125.9 (C18); 124.5 (C11); 99.7 (C3); 78.8 (C4); 59.9 (C1); 55.3 (C22); 52.6 (C5); 44.9 (C8); 40.2 (C7); 39.3 (C16); 34.8 (C6); 29.2 (C10); 26.1 (C13); 26.0 (C21); 22.6 (C17); 18.1 (C20); 18.0 (C15); 17.7 (C14).

→ **Ausgehend von Carbonsäure Dia2-469**

Unter Schutzgas wird Carbonsäure Dia2-**469** (28 mg, 0.08 mmol), gelöst in CDCl_3 (0.6 mL), mit Trifluoressigsäureanhydrid (15 μL , 0.11 mmol) versetzt. Nach 40 min wird ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben und dreimal mit Et_2O extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand bei Raumtemperatur in ges. NaHCO_3 -Lösung (3 mL) für 20 min gerührt. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden ist, wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 10:1→5:1→2:1) gereinigt. Dabei werden die vier Verbindungen Dia2-**473** in 27% (7 mg, 0.021 mmol), Dia2-**474** in 23% (6 mg, 0.018 mmol), Dia2-**475** in 16% (4 mg, 0.013 mmol) und Dia2-**476** in 9% (3 mg, 0.007 mmol) isoliert.



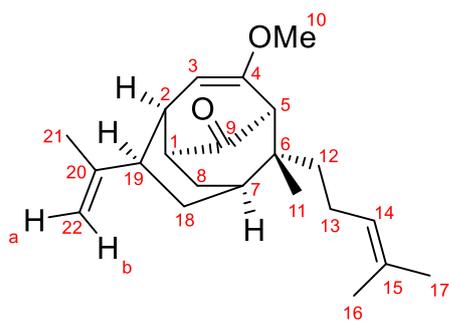
DC (PE: Et_2O 2:1) $R_f = 0.62$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.05 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H14); 4.48 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H3); 3.79 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, H2); 3.50 (3H, s, H10); 2.62-2.58 (1H, m, H1); 2.52 (1H, s, H5); 2.52-2.41 (2H, m, H18); 1.99-1.68 (5H, m, H7, H8, H13); 1.74 (3H, d, $J = 1.9$ Hz, H21); 1.67-1.65 (6H, m, H17, H22); 1.58 (3H, d, $J = 0.6$ Hz, H16); 1.42 -1.32

(2H, m, H12); 1.03 (3H, s, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 212.9 (C9); 154.5 (C4); 131.6 (C15); 130.6 (C20); 124.1 (C14); 123.4 (C19); 97.8 (C3); 61.5 (C5); 54.7 (C10); 46.9 (C6); 43.6 (C1); 40.8 (C12); 36.4 (C2); 35.4 (C7); 30.1 (C8); 26.6 (C18); 25.6 (C17); 22.7 (C13); 21.1 (C11); 20.5 (C22); 20.2 (C21); 17.5 (C16).

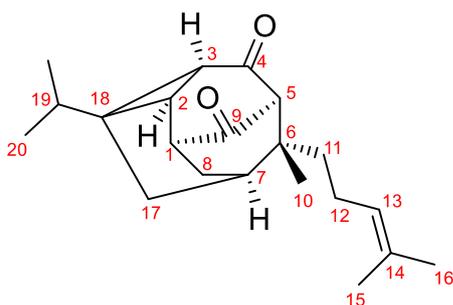
HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	329,24751	329,24762

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.57$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.05 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H14); 4.88 (1H, q, $J = 1.3$ Hz, H22b); 4.66 (1H, s, H22a); 4.42 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H3); 3.48 (3H, s, H10); 3.02-2.96 (1H, m, H2); 2.71-2.66 (1H, m, H1); 2.48 (1H, s, H5); 2.48-2.41 (1H, m, H19); 2.09 (1H, ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H8a); 2.00-1.72 (5H, m, H7, H8b, H13, H18a); 1.80 (3H, s, H21); 1.65 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H17); 1.61-1.50 (1H, m, H18b); 1.58 (3H, s, H16); 1.45-1.29 (2H, m, H12); 1.05 (3H, s, H11).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.1 (C9), 155.2 (C4); 145.2 (C20); 131.7 (C15); 124.1 (C14); 110.5 (C22); 94.7 (C3); 61.6 (C5); 54.8 (C10); 47.7 (C6); 43.1 (C1); 41.7 (C19); 40.7 (C12); 34.0 (C7); 33.8 (C2); 27.5 (C8); 25.6 (C17); 23.2 (C18); 23.1 (C21); 22.6 (C13); 20.9 (C11); 17.6 (C16).

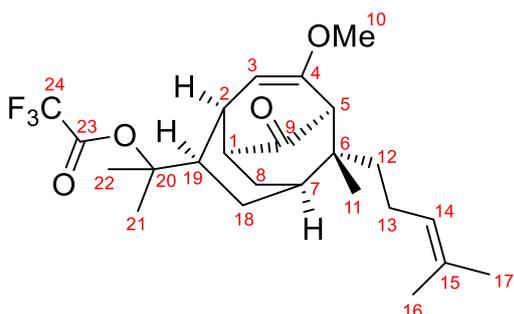
HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₂ [M+H] ⁺	329,24751	329,24752

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.32$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.01 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H13); 2.96-2.92 (2H, m, H1, H5); 2.16-2.10 (1H, m, H8a); 2.07 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H17a); 1.96-1.77 (5H, m, H3, H7, H12, H17b); 1.74-1.66 (2H, m, H2, H8b); 1.66 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H16); 1.59 (3H, s, H15); 1.31-1.23 (2H, m, H11); 1.15-1.06 (1H, m, H19); 1.03-0.99 (6H, m, H20); 0.95 (3H, s, H10).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.3 (C9); 203.9 (C4); 132.2 (C14); 123.4 (C13); 75.1 (C5); 42.2 (C6); 39.5 (C11); 39.1 (C3); 38.42 (C19); 38.39 (C1); 33.4 (C7); 31.8 (C18); 29.9 (C8); 26.0 (C2); 25.6 (C16); 22.6 (C17); 22.09 (C12); 22.07 (C10); 18.9 (C20); 18.4 (C20'); 17.6 (C15).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₁ H ₃₁ O ₂ [M+H] ⁺	315,23186	315,23177

DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.25$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.05 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H14); 4.59 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H3); 3.52 (3H, s, H10); 3.15-3.10 (1H, m, H2); 2.67-2.62 (1H, m, H1); 2.51 (1H, s, H5); 2.10-1.70 (8H, m, H7, H8, H13, H18, H19); 1.72 (3H, s, H21/22); 1.68 (3H, s,

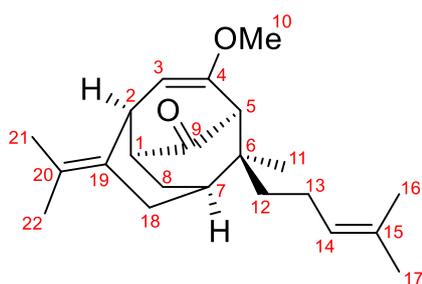
H21/22); 1.66 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H17); 1.58 (3H, s, H16); 1.46-1.31 (2H, m, H12); 1.05 (3H, s, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 210.8 (C9); 155.1 (C4); 131.8 (C15); 123.9 (C14); 95.3 (C3); 90.5 (C20); 61.8 (C5); 54.4 (C10); 47.4 (C6); 46.9 (C19); 43.2 (C1); 40.9 (C12); 34.0 (C7); 32.7 (C2); 27.4 (C8); 25.6 (C17); 25.00 (C21/22); 24.98 (C21/22); 22.8 (C13); 20.6 (C11); 20.4 (C18); 17.6 (C16).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{O}_4$ [M+H] ⁺	443,24037	443,24099

→ Ausgehend von Carbonsäure Dia4-469

Unter Schutzgas wird Carbonsäure Dia4-469 (69 mg, 0.20 mmol), gelöst in CDCl_3 (0.7 mL), auf 0°C gekühlt und mit Trifluoressigsäureanhydrid (37 μL , 0.27 mmol) versetzt. Nach 30 min bei 0°C wird ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben und dreimal mit Et_2O extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand bei Raumtemperatur in ges. NaHCO_3 -Lösung (3 mL) für 1,5 Stunden gerührt. Es wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden ist, wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE: Et_2O 10:1→5:1→2:1) gereinigt. Dabei werden die vier Verbindungen Dia4-473 in 17% (11 mg, 0.033 mmol), Dia4-474 in 14% (9 mg, 0.027 mmol), Dia4-475 in 25% (16 mg, 0.051 mmol) und Dia4-476 in 10% (9 mg, 0.020 mmol) isoliert.



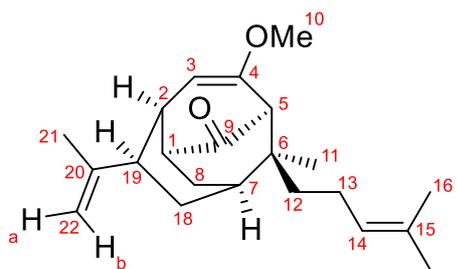
DC (PE: Et_2O 2:1) $R_f = 0.52$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.10 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H14); 4.47 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H3); 3.79 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, H2); 3.49 (3H, s, H10); 2.63-2.58 (1H, m, H1); 2.51 (1H, s, H5); 2.49-2.46 (2H, m, H18); 2.08-1.99 (1H, m, H13a); 1.92-1.84 (2H, m, H8a, H13b); 1.77-1.71 (2H, m, H7,

H8b); 1.73 (3H, s, H21); 1.69 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H17); 1.65 (3H, s, H22); 1.63-1.53 (1H, m, H12a); 1.61 (3H, s, H16); 1.37-1.29 (1H, m, H12b); 1.05 (3H, s, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 212.9 (C9); 154.4 (C4); 131.2 (C15); 130.2 (C20); 124.8 (C14); 123.5 (C19); 97.7 (C3); 62.1 (C5); 54.7 (C10); 47.0 (C6); 43.8 (C1); 37.5 (C12); 36.3 (C2, C7); 30.5 (C8); 26.2 (C18); 25.9 (C11); 25.7 (C17); 21.9 (C13); 20.5 (C22); 20.2 (C21); 17.6 (C16).

HRMS:	berechnet	gemessen
$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2$ [M+H] ⁺	329,24751	329,24754

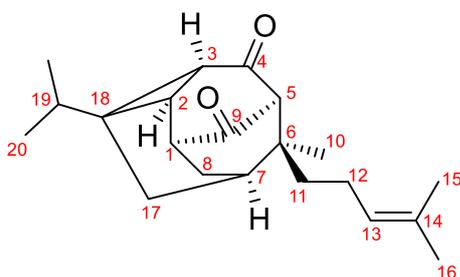
DC (PE:Et₂O 2:1) R_f = 0.44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.13 (1H, tsept, J = 7.3 Hz, J = 1.3 Hz, H14); 4.88 (1H, q, J = 1.3 Hz, H22b); 4.66 (1H, s, H22a); 4.42 (1H, d, J = 5.7 Hz, H3); 3.47 (3H, s, H10); 3.02-2.96 (1H, m, H2); 2.72 (1H, m, H1); 2.46 (1H, s, H5); 2.45-2.40 (1H, m, H19); 2.14 (1H, ddd, J = 14.2 Hz, J = 5.4

Hz, J = 2.8 Hz, H8a); 2.08-1.90 (3H, m, H13, H18a); 1.87 (1H, dd, J = 14.7 Hz, J = 3.0 Hz, H8b); 1.78 (3H, s, H21); 1.77-1.72 (1H, m, H7); 1.70 (3H, d, J = 0.9 Hz, H17); 1.65-1.58 (1H, m, H12a); 1.62 (3H, s, H16); 1.58-1.51 (1H, m, H18b); 1.30 (1H, ddd, J = 13.8 Hz, J = 12.4 Hz, J = 4.4 Hz, H12b); 1.05 (3H, s, H11).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.1 (C9), 155.1 (C4); 145.2 (C20); 131.3 (C15); 124.7 (C14); 110.6 (C22); 94.7 (C3); 62.1 (C5); 54.8 (C10); 47.8 (C6); 43.3 (C1); 41.4 (C19); 37.2 (C12); 35.0 (C7); 33.8 (C2); 28.0 (C8); 25.8 (C11); 25.7 (C17); 23.1 (C21); 22.9 (C18); 21.9 (C13); 17.5 (C16).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₂ [M+H] ⁺	329,24751	329,24751

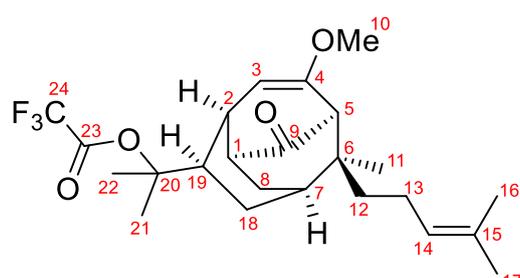
DC (PE:Et₂O 2:1) R_f = 0.27

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.05 (1H, tsept, J = 7.3 Hz, J = 1.3 Hz, H13); 2.97-2.92 (1H, m, H1); 2.93 (1H, s, H5); 2.18-2.13 (1H, m, H8a); 2.12-2.06 (1H, m, H17a); 2.04-1.94 (1H, m, H12a); 1.89-1.78 (4H, m, H3, H7; H12b, H17b); 1.74-1.68 (2H, m, H2, H8b); 1.66 (3H, d, J = 0.9 Hz, H16);

1.59 (3H, s, H15); 1.33 (1H, ddd, J = 13.9 Hz, J = 12.0 Hz, J = 4.7 Hz, H11a); 1.23 (1H, ddd, J = 13.9 Hz, J = 12.3 Hz, J = 5.0 Hz, H11b); 1.13-1.04 (1H, m, H19); 1.01 (3H, d, J = 3.2 Hz, H20); 0.995 (3H, d, J = 3.2 Hz, H20'); 0.986 (3H, s, H10).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.4 (C9); 203.5 (C4); 132.0 (C14); 123.7 (C13); 75.8 (C5); 42.4 (C6); 39.3 (C3); 38.8 (C1); 38.5 (C19); 38.4 (C11); 33.9 (C7); 32.1 (C18); 30.4 (C8); 25.9 (C2); 25.6 (C16); 24.2 (C10); 22.1 (C17); 21.2 (C12); 18.9 (C20); 18.4 (C20'); 17.5 (C15).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₁ H ₃₁ O ₂ [M+H] ⁺	315,23186	315,23193



DC (PE:Et₂O 2:1) $R_f = 0.18$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.10 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H14); 4.58 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H3); 3.50 (3H, s, H10); 3.15-3.10 (1H, m, H2); 2.68-2.63 (1H, m, H1); 2.48 (1H, s, H5); 2.12-1.97 (4H, m, H8a, H13a, H18a, H19); 1.91-1.79 (3H, m, H7, H8b, H13b); 1.74-1.66 (1H, m, H18b); 1.72 (3H, s, H21/22);

1.69 (3H, d, $J = 0.6$ Hz, H17); 1.67 (3H, s, H21/22); 1.66-1.58 (1H, m, H12a); 1.60 (3H, s, H16); 1.31 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, H12b); 1.07 (3H, s, H11).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 210.8 (C9); 156.0 (C23, q, $J = 41$ Hz); 155.0 (C4); 131.4 (C15); 124.4 (C14); 114.4 (C24, q, $J = 287$ Hz); 95.2 (C3); 90.4 (C20); 62.4 (C5); 54.5 (C10); 47.4 (C6); 46.5 (C19); 43.4 (C1); 37.0 (C12); 34.9 (C7); 32.6 (C2); 27.8 (C8); 26.1 (C11); 25.7 (C17); 25.0 (C22); 24.9 (C21); 21.9 (C13); 20.1 (C18); 17.4 (C16).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₄ H ₃₄ F ₃ O ₄ [M+H] ⁺	443,24037	443,24021

8.3.18 6-Homoprenyl-4-methoxy-6-methyl-7-prenylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (**210**)

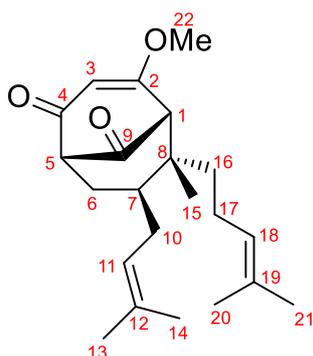
→ MnO₂-Variante

Eine Lösung des bicyclischen Alkohols **216** (dr 2:1, 23 mg, 66 μ mol) in Toluol (0.6 mL) wird mit frisch aktiviertem MnO₂^[354] (175 mg, 2.0 mmol) versetzt und bei 50°C gerührt. Nach 8 Stunden wird erneut MnO₂ (100 mg, 1.15 mmol) zugegeben. Nach insgesamt 24 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celite[®] filtriert und mit Et₂O nachgespült. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 5:1→3:1→2:1→1:1) gereinigt. 65% (15 mg, 43 μ mol) des eingesetzten Edukts **216** und 4% (1 mg, 2.9 μ mol) des gewünschten Diketons **210** werden isoliert. Bezogen auf zurückgewonnenes Edukt liefert die MnO₂-Oxidation die Titelverbindung in 13% Ausbeute (BRSM).

→ TEMPO-Variante

Unter Schutzgas wird zu einer Lösung von Alkohol **216** (dr 2:1, 13 mg, 38 μ mol) und TEMPO (Spattelspitze, ≈ 1 mg, ≈ 8 μ mol) in DCM_{abs} (0.4 mL) im Schutzgas-Gegenstrom Bisacetoxyiodbenzol (13 mg, 42 μ mol) bei Raumtemperatur zugegeben.

Nach 20 Stunden wird die Lösung mit weiterem TEMPO (Spatelspitze) und Bisacetoxyiodbenzol (13 mg, 42 μmol) versetzt. Nach insgesamt 5 Tagen wird die komplette Reaktionsmischung zur säulenchromatographischen Reinigung (SiO_2 , PE:Et₂O 3:1→2:1→1:1) direkt auf das Kieselgel gegeben. Neben 31% (4 mg, 12 μmol) Edukt wird die Titelverbindung in **210** in 23% Ausbeute (3 mg, 9 μmol) gewonnen. Bezogen auf das zurückgewonnene Edukt wurden das Diketon in 34% Ausbeute (BRSM) erhalten.



DC (PE:Et₂O 1:1) $R_f = 0.29$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.05 (1H, tsept, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H13); 2.97-2.92 (1H, m, H1); 2.93 (1H, s, H5); 2.18-2.13 (1H, m, H8a); 2.12-2.06 (1H, m, H17a); 2.04-1.94 (1H, m, H12a); 1.89-1.78 (4H, m, H3, H7; H12b, H17b); 1.74-1.68 (2H, m, H2, H8b); 1.66 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H16); 1.59 (3H, s, H15); 1.33 (1H, ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, H11a); 1.23 (1H, ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 12.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, H11b); 1.13-1.04 (1H, m, H19); 1.01 (3H, d, $J = 3.2$ Hz, H21); 0.995 (3H, d, $J = 3.2$ Hz, H20); 0.986 (3H, s, H10).

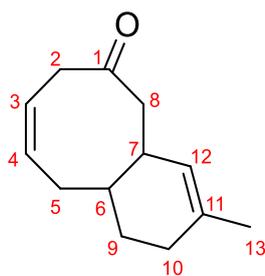
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.4 (C9); 203.5 (C4); 132.0 (C14); 123.7 (C13); 75.8 (C5); 42.4 (C6); 39.3 (C3); 38.8 (C1); 38.5 (C19); 38.4 (C11); 33.9 (C7); 32.1 (C18); 30.4 (C8); 25.9 (C2); 25.6 (C16); 24.2 (C10); 22.1 (C17); 21.2 (C12); 18.9 (C21); 18.4 (C20); 17.5 (C15).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₂₂ H ₃₃ O ₃ [M+H] ⁺	345,24242	345,24236

8.3.19 DB-Isomerisierung des Isoprenyl-Substituenten

→ Säurekatalysierte Isomerisierung von 4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (425)

Unter Schutzgas wird 4-Isoprenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**425**) (112 mg, 0.59 mmol) zusammen mit p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (11 mg, 0.06 mmol) in Benzol (15 mL) für 22 Stunden bei 70°C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über eine 1.5 cm Kieselgelschicht filtriert. Es wird mit Et₂O nachgespült. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE:Et₂O 15:1) gereinigt. 4-Prenylcycloocta-2,6-dien-1-on (**358**) wird in 32% (36 mg, 0.19 mmol) erhalten. Neben der Titelverbindung wird in 46% (52 mg, 0.27 mmol) bicyclisches Keton **479** isoliert.



DC (PE:Et₂O 3:1) R_f = 0.45

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 5.77-5.68 (1H, m, H4); 5.57 (1H, ddd, J = 10.8 Hz, J = 7.0 Hz, J = 3.9 Hz, H3); 5.31 (1H, d, J = 3.2 Hz, H12); 3.19-3.11 (1H, m, H2a); 3.00 (1H, dd, J = 17.7 Hz, J = 7.1 Hz, H2b); 2.73-2.65 (1H, m, H8a); 2.19 (1H, dd, J = 12.8 Hz, J = 1.8 Hz, H8b); 2.10-1.68 (7H, m, H5, H7, H9, H10); 1.60 (3H, s, H13); 1.45-1.34 (1H, m, H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 213.0 (C1); 133.5 (C11); 130.6 (C4); 123.6 (C3); 120.9 (C12); 48.1 (C8); 44.8 (C2); 39.31 (C10); 39.26 (C6); 38.7 (C7); 33.7 (C9); 31.8 (C5); 23.0 (C13).

HRMS:	berechnet	gemessen
C ₁₃ H ₁₉ O [M+H] ⁺	191,14304	191,14309

→ **Säurekatalysierte Isomerisierung von 8-Methyl-2-oxo-7-isoprenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (434)**

Unter Schutzgas wird 8-Methyl-2-oxo-7-isoprenylcyclooct-4-en-1-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (**434**) (63 mg, 0.18 mmol) zusammen mit Amberlyst 15 (dry) (10 mg) in Benzol (2 mL) für 15 Stunden bei 70°C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Ionenaustauscher abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE:Et₂O 10:1) gereinigt. 22% (14 mg, 0.04 mmol) des isomerisierten Produkts **362** und 49% (18 mg, 0.09 mmol) des decarboxylierten Nebenprodukts **428** werden isoliert.

9. Literaturverzeichnis

- [1] X. W. Yang, R. B. Grossman, G. Xu, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3508–3558.
- [2] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986.
- [3] O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Uribe, J. Cárdenas, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- [4] J. R. Weng, L. T. Tsao, J.-P. Wang, R. R. Wu, C. N. Lin, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1796–1799.
- [5] J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7631–7666.
- [6] K. P. Mitsopoulou, V. P. Vidali, A. Maranti, E. A. Couladouros, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 287–290.
- [7] H. C. J. Orth, C. Rentel, P. C. Schmidt, *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 193–200.
- [8] L. Verotta, G. Appendino, E. Belloro, F. Bianchi, O. Sterner, M. Lovati, E. Bombardelli, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 433–438.
- [9] S. S. Chatterjee, C. Erdelmeier, K. Klessing, D. Marme, C. Schaechtele, *Stable Hyperforin Salts, Method for Their Production, and Their Use in Treatment of Alzheimer's Disease WO 99/41220*, **1999**.
- [10] F. Horeischi, N. Biber, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4026–4030.
- [11] R. B. Grossman, H. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5165–5169.
- [12] 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.
- [13] L. T. T. Nguyen, N. T. D. D. T. Lai, L. T. T. Nguyen, H. T. Nguyen, D. M. Nguyen, L. H. D. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2737–2741.
- [14] L. H. Hu, K. Y. Sim, *Tetrahedron* **2001**, *56*, 1379–1386.
- [15] Z. Y. Xiao, Q. Mu, W. K. P. Shiu, Y. H. Zeng, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1779–1782.
- [16] F. G. Cruz, J. S. R. Teixeira, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 504–508.
- [17] W. Hashida, N. Tanaka, Y. Kashiwada, M. Sekiya, Y. Ikeshiro, Y. Takaishi, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2225–2230.
- [18] O. Thoison, D. C. Dao, A. Gramain, A. Chiaroni, V. H. Nguyen, T. Sévenet, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8529–8535.
- [19] D. Y.-K. Chen, J.-A. Richard, R. H. Pouwer, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561; *Angw. Chemie* **2012**, *124*, 4612–4638.
- [20] F. D. Monache, G. D. Monache, R. M. Pinheiro, L. Radics, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2305–2308.
- [21] B. Liu, H. Falkenstein-Paul, W. Schmidt, L. Beerhues, *Plant J.* **2003**, *34*, 847–855.
- [22] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–93.
- [23] N. S. Bystrov, B. K. Chernov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.*

1975, 16, 2791–2794.

- [24] L. Beerhues, *Phytochemistry* **2006**, 67, 2201–2207.
- [25] W. E. Müller, *Pharmacol. Res.* **2003**, 47, 101–109.
- [26] T. Griffith, L. Varela-Nallar, M. Dinamarca, N. Inestrosa, *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 391–406.
- [27] S. S. Chatterjee, S. K. Bhattacharya, M. Wonnemann, A. Singer, W. E. Müller, *Life Sci.* **1998**, 63, 499–510.
- [28] W. E. Müller, A. Singer, M. Wonnemann, U. Hafner, M. Rolli, C. Schäfer, *Pharmacopsychiatry* **1998**, 31, 16–21.
- [29] J.-A. Richard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 273–299.
- [30] C. Kiewert, M. L. Buchholzer, J. Hartmann, S. S. Chatterjee, J. Klein, *Neurosci. Lett.* **2004**, 364, 195–198.
- [31] L. Verotta, *Phytochem. Rev.* **2002**, 1, 389–407.
- [32] S. Sosa, R. Pace, A. Bornanciny, P. Morazzoni, A. Riva, A. Tubaro, R. Della Loggia, *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, 59, 703–709.
- [33] M. A. Medina, B. Martínez-Poveda, M. I. Amores-Sánchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, 79, 105–111.
- [34] B. I. P. Schiavone, A. Rosato, M. Marilena, S. Gibbons, E. Bombardelli, L. Verotta, C. Franchini, F. Corbo, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1819–1823.
- [35] J. Hernández-López, S. Crockett, O. Kunert, E. Hammer, W. Schuehly, R. Bauer, K. Crailsheim, U. Riessberger-Gallé, *Chem. Biodivers.* **2014**, 11, 695–708.
- [36] M. C. Meinke, S. Schanzer, S. F. Haag, F. Casetti, M. L. Müller, U. Wölfle, A. Kleemann, J. Lademann, C. M. Schempp, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, 81, 346–350.
- [37] L. Verotta, G. Appendino, E. Bombardelli, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1544–1548.
- [38] B. Schiavone, L. Verotta, A. Rosato, M. Marilena, S. Gibbons, E. Bombardelli, C. Franchini, F. Corbo, *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2014**, 14, 1397–1401.
- [39] M. Rothley, A. Schmid, W. Thiele, V. Schacht, D. Plaumann, M. Gartner, A. Yektaoglu, F. Bruyère, A. Noël, A. Giannis, et al., *Int. J. Cancer* **2009**, 125, 34–42.
- [40] C. Billard, F. Merhi, B. Bauvois, *Curr. Cancer Drug Targets* **2013**, 13, 1–10.
- [41] A. L. Piccinelli, O. Cuesta-Rubio, M. B. Chica, N. Mahmood, B. Pagano, M. Pavone, V. Barone, L. Rastrelli, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8206–8211.
- [42] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14200–14201.
- [43] J.-R. Weng, C.-N. Lin, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1958–1963.
- [44] C. Ito, M. Itoigawa, Y. Miyamoto, S. Onoda, K. Sundar Rao, T. Mukainaka, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 206–209.

- [45] F. H. Z. Reis, G. L. Pardo-Andreu, Y. Nuñez-Figueroa, O. Cuesta-Rubio, J. Marín-Prida, S. A. Uyemura, C. Curti, L. C. Alberici, *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *212*, 20–29.
- [46] P. T. Nedialkov, D. Zheleva-Dimitrova, G. Momekov, K. Karlov, U. Girreser, G. M. Kitanov, *Nat. Prod. Res.* **2011**, *25*, 1743–1750.
- [47] F. V. Santa-Cecília, L. A. S. Freitas, F. C. Vilela, C. de C. Veloso, C. Q. da Rocha, M. E. C. Moreira, D. F. Dias, A. Giusti-Paiva, M. H. dos Santos, *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *670*, 280–285.
- [48] V. F. de Castro Ishida, G. Negri, A. Salatino, M. F. C. L. Bandeira, *Food Chem.* **2011**, *125*, 966–972.
- [49] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, H. X. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4724–4725.
- [50] Y. Fukuyama, H. Minami, A. Kuwayama, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 853–857.
- [51] K. C. Nicolaou, G. E. A. Carenzi, V. Jeso, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 3895–3899; *Angew. Chemie* **2005**, *117*, 3963–3967.
- [52] L. Wang, L. Sun, X. Wang, R. Wu, H. Zhou, C. Zheng, H. Xu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8075–8079.
- [53] D. G. J. Young, D. Zeng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3134–3137.
- [54] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1113–1116.
- [55] A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1784–1785.
- [56] H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859–862.
- [57] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [58] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 689–692.
- [59] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3519–3522.
- [60] R. M. A. Lavigne, M. Riou, L. Morency, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5921–5923.
- [61] F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238.
- [62] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704; *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 6819–6822.
- [63] G. Bellavance, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7215–7230.
- [64] N. Biber, K. Möws, B. Plietker, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 938–942.
- [65] K. Lindermayr, B. Plietker, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 12183–12186; *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 12405–12408.
- [66] F. Horeischi, C. Guttroff, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2259–2261.
- [67] C. Socolsky, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3053–3061.
- [68] C. Guttroff, A. Baykal, H. Wang, P. Popella, F. Kraus, N. Biber, S. Krauss, F. Götz, B. Plietker, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 15852–15856; *Angew.*

- Chemie **2017**, 129, 16065-16070.
- [69] B. McCarthy Cole, L. Han, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7832–7847.
- [70] G. A. Kraus, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 659–661.
- [71] G. A. Kraus, E. Dneprovskaja, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8975–8978.
- [72] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4619–4621.
- [73] G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2111–2116.
- [74] G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 286–288.
- [75] R. K. Boeckman Jr., A. Arvanitis, M. E. Voss, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2737–2739.
- [76] M. Abe, A. Saito, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1298–1302.
- [77] Y. Uetake, M. Uwamori, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1735–1745.
- [78] M. Uwamori, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2022–2025.
- [79] M. Uwamori, A. Saito, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5098–5107.
- [80] M. Uwamori, M. Nakada, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2013**, 66, 141–145.
- [81] M. Uwamori, M. Nakada, *Nat. Prod. Commun.* **2013**, 8, 955–959.
- [82] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G. Q. Cao, S. Kim, J. Kessabi, *Org. Lett.* **1999**, 1, 807–810.
- [83] C. Tsukano, D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, 46, 8840–8844; *Angew. Chemie* **2007**, 119, 8996-9000.
- [84] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1048–1049.
- [85] J. H. George, M. D. Hesse, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3532–3535.
- [86] R. Takagi, T. Nerio, Y. Miwa, S. Matsumura, K. Ohkata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7401–7405.
- [87] R. Takagi, Y. Miwa, T. Nerio, Y. Inoue, S. Matsumura, K. Ohkata, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 286–300.
- [88] R. Takagi, Y. Inoue, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9320–9325.
- [89] E. A. Couladouros, M. Dakanali, K. D. Demadis, V. P. Vidali, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4430–4433.
- [90] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, C. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1924–1934.
- [91] J. H. Boyce, J. A. Porco, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53, 7832–7837; *Angew. Chemie* **2014**, 126, 7966-7971.
- [92] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 644–647.
- [93] C. P. Ting, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10516–10519.
- [94] C. P. Ting, T. J. Maimone, *Synlett* **2016**, 27.

- [95] S. Wen, J. H. Boyce, S. K. Kandappa, J. Sivaguru, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11315–11321.
- [96] Y. Kuninobu, A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11368–11369.
- [97] Y. Kuninobu, J. Morita, M. Nishi, A. Kawata, K. Takai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2535–2537.
- [98] N. A. McGrath, J. R. Binner, G. Markopoulos, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 209–211.
- [99] K. - H Schönwälder, P. Kollat, J. J. Stezowski, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3280–3296.
- [100] S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943–1946.
- [101] V. Rodeschini, N. M. Ahmad, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5283–5285.
- [102] P. Nuhant, M. David, T. Pouplin, B. Delpech, C. Marazano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287–289.
- [103] M. R. Garnsey, D. Lim, J. M. Yost, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5234–5237.
- [104] M. R. Garnsey, J. A. Matous, J. J. Kwiek, D. M. Coltart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2406–2409.
- [105] G. Mehta, T. Dhanbal, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5302–5305.
- [106] D. Wang, W. E. Crowe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1232–1235.
- [107] J. Qi, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682–12683.
- [108] Y. Shimizu, S. L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6569–6584.
- [109] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106; *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 1121–1124.
- [110] B. A. Sparling, J. K. Tucker, D. C. Moebius, M. D. Shair, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3398–3401.
- [111] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4803–4815.
- [112] N. S. Simpkins, J. D. Taylor, M. D. Weller, C. J. Hayes, *Synlett* **2010**, 639–643.
- [113] Q. Zhang, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1796–1799.
- [114] N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4823–4826.
- [115] V. Rodeschini, N. S. Simpkins, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4265–4267.
- [116] M. R. Garnsey, D. Lim, J. M. Yost, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5234–5237.
- [117] J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13642–13644.
- [118] Q. Zhang, B. Mitasev, J. Qi, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212–14215.
- [119] J. H. Boyce, V. Eschenbrenner-Lux, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*,

14789–14797.

- [120] H. P. Pepper, H. C. Lam, W. M. Bloch, J. H. George, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5162–5164.
- [121] W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1545–1550.
- [122] H. C. Kretschmar, *Intramolecular Cyclization of Cis-4-Cyclooctene-1-Carboxylic Acid Chloride to Form Bicyclo[3.3.1]Nonyl Compounds*, **1970**, US3524884A.
- [123] A. Heumann, W. Kraus, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 405–411.
- [124] S. Schmitt, E. Feidt, D. Hartmann, V. Huch, J. Jauch, *Synlett* **2014**, *25*, 2025–2029.
- [125] S. Schmitt, Untersuchungen Zur Totalsynthese von PPAPs: Arbeiten Zur Totalsynthese von Nemoroson, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [126] S. Frey, Arbeiten Zur Enantioselektiven Synthese von PPAPs, Masterarbeit, Universität des Saarlandes, AK Jauch, **2016**.
- [127] D. Lim, D. M. Coltart, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 5207–5210; *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 5285-5288.
- [128] E. Feidt, Arbeiten Zur Totalsynthese von Polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinen am Beispiel von Hyperforin, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [129] N. S. Simpkins, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1042–1051.
- [130] H. R. Allcock, D. T. Welna, D. A. Stone, *Macromol.* **2005**, *38*, 10406–10412.
- [131] E. Vrancken, A. Alexakis, P. Mangeney, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1354–1366.
- [132] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chemie* **1976**, *88*, 579–581; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1976**, *15*, 549-551.
- [133] a Peters, D. Enders, A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329.
- [134] G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329–8330.
- [135] G. K. Friestad, C. Draghici, M. Soukri, J. Qin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6330–6338.
- [136] M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829–8830.
- [137] R. Shirai, K. Aoki, D. Sato, H. D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690–693.
- [138] M. Murakata, T. Yasukata, T. Aoki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2449–2458.
- [139] Y. Yamashita, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2803–2806.
- [140] J. I. Matsuo, S. Kobayashi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9723–9726.
- [141] K. Yasuda, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6343–6346.
- [142] P. Riviere, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7589–7592.
- [143] J. Zemlička, A. Bhuta, P. Bhuta, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 167–174.

- [144] A. J. Brouwer, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3662–3668.
- [145] S. Yamada, Y. Kasai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1595–1598.
- [146] Z. Wang, in *Compr. Org. Name React. Reagents*, **2010**, pp. 3105–3108, Wiley, 1. Aufl.
- [147] E. P. Heimer, H. E. Gallo-Torres, A. M. Felix, M. Ahmad, T. J. LamBros, F. Scheidl, J. Meienhofer, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1984**, *23*, 203–211.
- [148] T. A. Plöger, G. Von Kiedrowski, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1952–1980.
- [149] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [150] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chemie* **1962**, *74*, 93–102.
- [151] K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3821–3824.
- [152] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [153] B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200–8201.
- [154] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, **2005**, Academic Press Inc., 1. Aufl.
- [155] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [156] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [157] M. Braun, F. Laicher, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 3637–3640; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494–3497.
- [158] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968–2972.
- [159] M. Braun, T. Meier, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952–6955; *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 7106–7109.
- [160] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2006**, 661–676.
- [161] M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303–314.
- [162] M. Braun, P. Meletis, M. Fidan, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 47–58.
- [163] M. Braun, P. Meletis, R. Visse, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3380–3384.
- [164] P. Meletis, M. Patil, W. Thiel, W. Frank, M. Braun, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11243–11249.
- [165] D. Seebach, *Angew. Chemie* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624–1654.
- [166] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, I. J. S. Fairlamb, A. Martorell, B. Dominguez, P. M. Tomlin, M. Murray, J. M. Fernandez, J. C. Jeffery, T. Riis-Johannessen, et al., *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 589–601.
- [167] A. Y. Hong, N. B. Bennett, M. R. Krout, T. Jensen, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10234–10248.
- [168] D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, et al., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*,

14199–14223.

- [169] N. B. Bennett, A. Y. Hong, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 56–59.
- [170] N. B. Bennett, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17745–17750.
- [171] A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745–2759.
- [172] C. M. Reeves, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2314–2317.
- [173] Y. Numajiri, B. P. Pritchett, K. Chiyoda, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1040–1043.
- [174] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907–1911.
- [175] J. W. Faller, J. C. Wilt, *Organometallics* **2005**, *24*, 5076–5083.
- [176] S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268–8275.
- [177] A. Cappelli, S. Galeazzi, G. Giuliani, M. Anzini, A. Donati, L. Zetta, R. Mendichi, M. Aggravi, G. Giorgi, E. Paccagnini, et al., *Macromol.* **2007**, *40*, 3005–3014.
- [178] A. Cappelli, G. Grisci, M. Paolino, F. Castriconi, G. Giuliani, A. Donati, S. Lamponi, R. Mendichi, A. C. Boccia, F. Samperi, S. Battiato, E. Paccagnini, M. Gentile, M. Licciardi, G. Giammona, S. Vomero, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9710–9721.
- [179] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- [180] J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609–611.
- [181] J. Jauch, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 2874–2875, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764–2765.
- [182] J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325–1327.
- [183] J. Jauch, *Synlett* **2001**, 87–89.
- [184] J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473–476.
- [185] N. Sonoda, A. Ogawa, *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2005**, Wiley.
- [186] S. V. Ley, Ian A. O’Neil, C. M. R. Low, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5363–5368.
- [187] H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Organometallics* **1994**, *13*, 4578–4585.
- [188] R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, *1985*, 364–392.
- [189] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4880–4883.
- [190] C. Xu, H. Zheng, B. Hu, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9741–9744.
- [191] K. Usui, M. Kanbe, M. Nakada, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4734–4737.
- [192] S. Pichlmair, M. de Lera Ruiz, K. Basu, L. A. Paquette, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5178–5194.
- [193] F. E. S. Souza, H. S. Sutherland, R. Carlini, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6568–6570.
- [194] H. J. Liu, D. D. P. Tran, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3827–3830.
- [195] H.-J. Liu, E. N. C. Browne, S. Y. Chew, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2345–2347.

- [196] L. J. Deny, H. Traboulsi, A. M. Cantin, É. Marsault, M. V. Richter, G. Bélanger, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9431–9442.
- [197] J. Beauhaire, P. H. Ducrot, I. Simon, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3015–3025.
- [198] J. Yu, B. Yu, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1331–1335.
- [199] M. Sasaki, T. Murae, H. Matsuo, T. Konosu, N. Tanaka, K. Yagi, Y. Usuki, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3587–3605.
- [200] H. J. Liu, D. Sun, K. S. Shia, *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 453–462.
- [201] T. A. Engler, U. Sampath, D. Vander Velde, F. Takusagawa, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9399–9416.
- [202] A.-L. Thömmes, Entwicklung Einer Baylis-Hillman-Artigen Alkoxy-carbonylierung von α,β -Ungesättigten Ketonen, Bachelorarbeit, Universität des Saarlandes, AK Jauch, **2018**.
- [203] J. Tsuji, H. Nagashima, K. Hori, *Chem. Lett.* **1980**, 257–260.
- [204] T. Mitsudome, S. Yoshida, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 5961–5964; *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 6077–6080.
- [205] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85–126.
- [206] W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47–54.
- [207] J. B. Hendrickson, R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4607–4610.
- [208] A. Wad, M. Tsutsumi, Y. Inatomi, M. Ito, H. Imai, Y. Shichida, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1419–1421.
- [209] A. Wada, M. Tsutsumi, Y. Inatomi, H. Imai, Y. Shichida, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2001**, *1*, 2430–2439.
- [210] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.
- [211] F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1971–1974.
- [212] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, F. Macchia, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4614–4620.
- [213] M. Pineschi, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 657.
- [214] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2099–2105.
- [215] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *Synthesis* **2005**, 334–337.
- [216] M. Pineschi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979–4988.
- [217] J. J. Eisch, J. E. Galle, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4835–4840.
- [218] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2001**, 735–736.
- [219] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5834–5838.
- [220] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572–

15573.

- [221] F. López, A. W. Van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 409–411.
- [222] A. W. Van Zijl, F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2558–2563.
- [223] F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179–188.
- [224] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852.
- [225] V. Hornillos, M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2140–2143.
- [226] M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 667–672.
- [227] V. Hornillos, M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2140–2143.
- [228] C. Gioeli, N. Balgobin, S. Josephson, J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 969–972.
- [229] K. Yamamoto, M. F. Hentemann, J. G. Allen, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3242–3252.
- [230] K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, A. Elmarrouni, L. G. Nilewski, K. Beabout, T. T. Wang, Y. Shamoo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12137–12160.
- [231] L. L. Cheung, S. Marumoto, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3101–3104.
- [232] N. Obermajer, S. Sattin, C. Colombo, M. Bruno, U. Švajger, M. Anderluh, A. Bernardi, *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 347–360.
- [233] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1–92.
- [234] M. Finkelstein, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2097–2100.
- [235] C. R. Ganellin, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1767–1768.
- [236] C. R. Ganellin, R. Pettit, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2951.
- [237] G. Büchi, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3104–3109.
- [238] M. Ogawa, M. Sugishita, M. Takagi, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 299–304.
- [239] N. G. Gaylord, E. I. Becker, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 413–533.
- [240] B. Rickborn, R. M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1693–1700.
- [241] A. C. Cope, B. D. Tiffany, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4158–4161.
- [242] T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303–3325.
- [243] T. Matsuda, M. Sugishita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 174–177.
- [244] M. J. Miller, M. H. Lyttle, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1977–1984.

- [245] M. L. Steigerwald, W. A. Goddard, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1994–1997.
- [246] M. Brookhart, M. Ogliaruso, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1965–1966.
- [247] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chemie* **1997**, *109*, 194–213; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1997**, *36*, 186–204.
- [248] N. Krause, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1999**, *38*, 79–81; *Angew. Chemie* **1999**, *110*, 295–297.
- [249] P. Knochel, *Sci. Synth.* **2004**, *3*, 5–90.
- [250] K.-H. Thiele, P. Zdunneck, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10–17.
- [251] R. Benn, E. G. Hoffmann, H. Lehmkuhl, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 103–112.
- [252] H. Lehmkuhl, I. Döring, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *221*, 7–11.
- [253] E. G. Hoffmann, H. Nehl, H. Lehmkuhl, K. Seevogel, W. Stempfle, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1364–1377.
- [254] R. Benn, H. Grondey, H. Lehmkuhl, H. Nehl, K. Angermund, C. Krüger, *Angew. Chemie* **1987**, *99*, 1303–1305; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1987**, *26*, 1279–1280.
- [255] H. Lehmkuhl, I. Döring, R. McLane, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *221*, 1–6.
- [256] H. Lehmkuhl, I. Döring, H. Nehl, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *221*, 123–130.
- [257] N. D. Bartolo, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10197–10206.
- [258] K. Nützel, in *Houben Weyl - Methoden Der Org. Chemie*, **1973**, pp. 75–97, Thieme Verlag, 1. Aufl.
- [259] R. A. Benkeser, *Synthesis* **1971**, *1971*, 347–358.
- [260] H. Gilman, P. D. Wilkinson, W. P. Fishel, C. H. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150–158.
- [261] K. Nützel, in *Houben Weyl - Methoden Der Org. Chemie*, **1973**, pp. 518–526, Thieme Verlag, 1. Aufl.
- [262] M. Whitesides, J. E. Nordlander, J. D. Roberts, *Discuss. Faraday Soc.* **1962**, *34*, 185–190.
- [263] E. A. Hill, W. A. Boyd, H. Desai, A. Darki, L. Bivens, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *514*, 1–11.
- [264] D. A. Hutchison, K. R. Beck, R. A. Benkeser, J. B. Grutzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7075–7082.
- [265] W. H. Glaze, C. R. McDaniel, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *51*, 23–29.
- [266] A. Le Flohic, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9017–9037.
- [267] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
- [268] V. Hornillos, J.-B. Gualtierotti, B. L. Feringa, in *Top. Organomet. Chem.*, **2016**, pp. 1–39.

- [269] A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fournioux, *Synlett* **2001**, 2001, 927–930.
- [270] S. Goncalves-Contal, L. Gremaud, L. Palais, L. Babel, A. Alexakis, *Synthesis* **2016**, 48, 3301–3308.
- [271] B. H. Lipshutz, R. Crow, S. H. Dimock, E. L. Ellsworth, R. A. J. Smith, J. R. Behling, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4063–4064.
- [272] B. H. Lipshutz, E. Edmund L, S. H. Dimock, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4404–4410.
- [273] A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 1991, 251–253.
- [274] B. H. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7437–7444.
- [275] S. Yao, J.-C. Meng, G. Siuzdak, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2540–2546.
- [276] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, 41, 135–631.
- [277] S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393–401.
- [278] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, 39, 3750–3771; *Angew. Chemie* **2000**, 112, 3902–3924.
- [279] A. Sofia, E. Karlström, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1981–1989.
- [280] N. Yoshikai, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2339–2372.
- [281] H. L. Goering, V. D. Singleton, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1531–1533.
- [282] H. L. Goering, S. S. Kantner, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 422–426.
- [283] N. Yoshikai, S. L. Zhang, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12862–12863.
- [284] E. R. Bartholomew, S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11244–11245.
- [285] M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4697–4706.
- [286] J. V. Kingston, A. Ellern, J. G. Verkade, *Angew. Chemie* **2005**, 117, 5040–5043; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44, 4960–4963.
- [287] M. Levine, C. S. Kenesky, S. Zheng, J. Quinn, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5746–5750.
- [288] D. M. McGinnis, S. F. Deplazes, M. V. Barybin, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3939–3944.
- [289] C. G. Neochoritis, J. Zhang, A. Dömling, *Synthesis* **2015**, 47, 2407–2413.
- [290] E. O. Metzmacher, Synthese Chiraler Isocyanid-Liganden Zur Asymmetrischen Allylischen Prenylierung, Bachelorarbeit, Universität des Saarlandes, AK Jauch, **2019**.
- [291] J. Fiandor, M. T. García-López, F. G. De Las Heras, P. P. Méndez-Castrillón, *Synthesis* **1985**, 1985, 1121–1123.
- [292] C. G. Neochoritis, E. Ghonchepour, M. K. Miraki, T. Zarganes-Tzitzikas, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuścik, A. Dömling, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**,

- 2019, 50–55.
- [293] A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14988–14989.
- [294] W. F. Berkowitz, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1536–1539.
- [295] J. Li, A. Preinfalk, N. Maulide, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 5887–5890; *Angew. Chemie* **2019**, *131*, 5947–5950.
- [296] C. R. Smith, D. J. Mans, T. V. RajanBabu, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 238.
- [297] C. W. Spangler, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187–217.
- [298] J. K. Crandall, L. H. Chang, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 532–536.
- [299] I. D. Gridnev, M. E. Gurskii, A. V. Buevich, T. V. Potapova, Y. N. Bubnov, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3514–3519.
- [300] W. J. J. Farrissey, R. H. J. Perry, F. C. Stehling, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *48*, 3635–3640.
- [301] S. Moon, C. R. Ganz, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1241–1250.
- [302] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557.
- [303] T. Hamura, S. Tsuji, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2002**, 750–751.
- [304] C. Schneider, C. F. Weise, *Cope, Oxy-Cope, and Anionic Oxy-Cope Rearrangements*, in *Comprehensive Organic Synthesis* **2014**, 867–911, Elsevier, 2.Aufl.
- [305] Z. Galeštoková, R. Šebesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6688–6695.
- [306] R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, *1985*, 364–392.
- [307] X. Song, W. Wang, in *Comprehensive Organic Synthesis* **2014**, 86–118, Elsevier, 2.Aufl.
- [308] S. G. Stewart, in *Domino React. Concepts Effic. Org. Synth.*, **2013**, pp. 219–266, Wiley, 1.Aufl.
- [309] S. Takizawa, H. Sasai, in *Domino React. Concepts Effic. Org. Synth.*, **2013**, pp. 419–462, Wiley, 1.Aufl.
- [310] L. F. Tietze, A. Dufert, in *Catal. Asymmetric Conjug. React.*, **2010**, pp. 321–350, Wiley, 1.Aufl.
- [311] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4980–4983.
- [312] M. Sekine, M. Tobe, T. Nagayama, T. Wada, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *1*, 179–182.
- [313] F. Lv, Z. F. Li, W. Hu, X. Wu, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7661–7670.
- [314] K. Speck, K. Karaghiosoff, T. Magauer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1982–1985.
- [315] L. Engman, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4031–4037.
- [316] M. T. Hsieh, H. J. Liu, T. W. Ly, K. S. Shia, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3285–3290.
- [317] T. B. Dunn, J. Michael Ellis, C. C. Kofink, J. R. Manning, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5658–5661.

- [318] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434–5447.
- [319] B. M. Trost, T. N. Salzman, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887–4902.
- [320] D. N. Harpp, B. T. Friedlander, R. A. Smith, *Synthesis* **1979**, 181–182.
- [321] C. D. McCune, M. L. Beio, J. M. Sturdivant, R. De La Salud-Bea, B. M. Darnell, D. B. Berkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14077–14089.
- [322] B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024.
- [323] J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *Synthesis* **1978**, *1978*, 758–759.
- [324] D. Friedrich, F. Bohlmann, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1369–1392.
- [325] B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.
- [326] P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969–5994.
- [327] K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 5898–5902; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 5762–5766.
- [328] Y. Tanaka, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862–8863.
- [329] K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902–6905.
- [330] P. Kwiatkowski, K. Dudziński, D. Łyzzwa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3624–3627.
- [331] K. Akagawa, K. Kudo, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 12958–12961; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 12786–12789.
- [332] K. S. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182–7184.
- [333] S. L. Bartlett, C. M. Beaudry, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9852–9855.
- [334] J. Wu, D. M. Mampreian, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584–4585.
- [335] M. K. Brown, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306–5310; *Angew. Chemie* **2005**, *117*, 5440–5444.
- [336] A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276–1279; *Angew. Chemie* **2003**, *115*, 1314–1317.
- [337] H. Mizutani, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779–781.
- [338] S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362–13363.
- [339] C. A. Luchaco-Cullis, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192–8193.
- [340] E. J. L. Stoffman, D. L. J. Clive, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4452–4461.
- [341] M. J. Galligan, R. Akula, H. Ibrahim, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 600–603.
- [342] A. T. Khan, M. A. Ali, P. Goswami, L. H. Choudhury, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8961–8963.

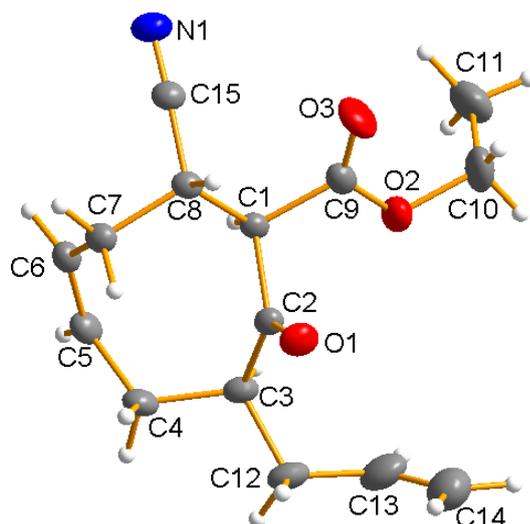
- [343] M. G. B. Drew, L. M. Harwood, A. J. Macías-Sánchez, R. Scott, R. M. Thomas, D. Uguen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2311–2313; *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 2373–2375.
- [344] S. Xiao, X. X. Shi, F. Ni, J. Xing, J. J. Yan, S. L. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1711–1716.
- [345] M. Inoue, T. Nishi, T. Kitahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1122–1124.
- [346] A. Sakimae, Y. Kobayashi, N. Ohsuga, R. Numazawa, H. Ohnishi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 17–19.
- [347] M. C. Pirrung, N. J. G. Webste, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3603–3613.
- [348] G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 1153–1169.
- [349] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie, Chemie-Basiswissen II*, **2008**, p. 29, Springer, 6.Aufl.
- [350] A. G. Schultz, F. P. Lavieri, M. Macielag, M. Plummer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3991–4000.
- [351] A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8008–8022.
- [352] H. C. Ooi, S. M. Marcuccio, W. R. Jackson, D. F. O'Keefe, *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1127–1130.
- [353] J. Jauch, H. Czesla, V. Schurig, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9787–9792.
- [354] Attenburrow J., *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094–1111.
- [355] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
- [356] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [357] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [358] D. L. J. Clive, A. C. Joussef, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1096–1098.
- [359] A. J. Birch, G. S. R. Subba Rao, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3797–3798.
- [360] O. Isornerization, L. Augustine, S. Orange, *Chem. Commun.* **1970**, 495–496.
- [361] J. Andrieux, D. H. R. Barton, H. Patin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 359–363.
- [362] J. E. Lyons, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2497–2505.
- [363] K. Whang, R. J. Cooke, G. Okay, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8985–8987.
- [364] A. L. Kocen, K. Klimovica, M. Brookhart, O. Daugulis, *Organometallics* **2017**, *36*, 787–790.
- [365] A. Sen, T. W. Lai, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3257–3258.
- [366] M. B. Sparke, L. Turner, A. J. M. Wenham, *J. Catal.* **1965**, *4*, 332–340.
- [367] J. Jauch, C. Wallner, E. Herdtweck, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3060–3064.

- [368] H. W. Kircher, F. U. Rosenstein, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2586–2588.
- [369] J. J. Molloy, T. Morack, R. Gilmour, *Angew. Chemie* **2019**, *131*, 13789–13800; *Angew. Chemie -Int. Ed.* **2019**, *58*, 13654–13664.
- [370] S. W. Benson, A. N. Bose, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1385–1387.
- [371] A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, *1991*, 251–253.
- [372] G. Hesse, I. Daniel, G. Wohlleben, *Angew. Chemie* **1952**, *64*, 103–107.
- [373] P. G. Clark, E. N. Guidry, W. Y. Chan, W. E. Steinmetz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3405–3412.
- [374] D. A. Siesel, S. W. Staley, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7870–7875.
- [375] I. Minami, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903–3915.
- [376] W. Chen, Y. Liu, Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1665–1668.
- [377] B. Thiedemann, P. J. Gliese, J. Hoffmann, P. G. Lawrence, F. D. Sönnichsen, A. Staubitz, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7258–7261.
- [378] M. Vuagnoux-D'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647–9662.
- [379] B. Graham, A. E. R. Fayter, J. E. Houston, R. C. Evans, M. I. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5682–5685.
- [380] B. Graham, A. E. R. Fayter, J. E. Houston, R. C. Evans, M. I. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5682–5685.
- [381] F. Gille, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 564–570.
- [382] A. G. M. Barrett, D. Dhanak, G. G. Graboski, S. J. Taylor, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 8.

10. Anhang

10.1 Röntgenstrukturanalysen

10.1.1 7-Allyl-2-cyano-8-oxocyclooct-4-en-1-carbonsäureethylester (340)



Röntgenstrukturdaten für Nitril **340**

Identification code	sh3818	
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₉ N O ₃	
Formula weight	261.31	
Temperature	172(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 5.3506(2) Å	a = 84.2061(16)°.
	b = 7.7358(2) Å	b = 82.9457(16)°.
	c = 17.2284(5) Å	g = 88.1525(16)°.
Volume	703.95(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.233 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹	
F(000)	280	
Crystal size	0.390 x 0.374 x 0.100 mm ³	
Theta range for data collection	1.197 to 29.230°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 10, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	19060	
Independent reflections	3808 [R(int) = 0.0196]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7458 and 0.7053
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3808 / 0 / 248
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1071
R indices (all data)	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1142
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.157 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für Nitril **340**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	X	Y	Z	U(eq)
N(1)	10895(2)	4449(1)	4044(1)	36(1)
O(1)	3371(1)	7990(1)	2638(1)	30(1)
O(2)	8832(2)	7276(1)	1568(1)	35(1)
O(3)	8176(2)	4708(1)	2288(1)	43(1)
C(1)	7565(2)	7383(1)	2907(1)	19(1)
C(2)	5345(2)	8605(1)	2731(1)	21(1)
C(3)	5698(2)	10550(1)	2717(1)	25(1)
C(4)	5429(2)	11043(1)	3576(1)	30(1)
C(5)	7536(2)	10408(1)	4042(1)	28(1)
C(6)	7750(2)	8826(1)	4410(1)	25(1)
C(7)	5988(2)	7382(1)	4374(1)	24(1)
C(8)	6906(2)	6264(1)	3692(1)	21(1)
C(9)	8204(2)	6266(1)	2233(1)	26(1)
C(10)	9803(3)	6391(3)	883(1)	48(1)
C(11)	12574(3)	6122(2)	856(1)	50(1)
C(12)	3813(2)	11600(2)	2248(1)	35(1)
C(13)	4337(3)	11461(2)	1382(1)	48(1)
C(14)	2797(4)	10930(2)	933(1)	58(1)
C(15)	9143(2)	5219(1)	3882(1)	25(1)

Bindungslängen [Å] für Nitril **340**

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
N(1)-C(15)	1.1429(14)	C(6)-H(6)	1.007(15)
O(1)-C(2)	1.2067(12)	C(7)-C(8)	1.5512(14)
O(2)-C(9)	1.3340(14)	C(7)-H(7)	0.976(14)
O(2)-C(10)	1.4559(15)	C(7)-H(8)	0.948(15)
O(3)-C(9)	1.1992(14)	C(8)-C(15)	1.4748(13)
C(1)-C(9)	1.5156(14)	C(8)-H(9)	0.968(13)
C(1)-C(2)	1.5346(13)	C(10)-C(11)	1.486(2)
C(1)-C(8)	1.5387(13)	C(10)-H(10)	0.95(2)
C(1)-H(1)	0.957(12)	C(10)-H(11)	0.98(2)
C(2)-C(3)	1.5203(14)	C(11)-H(12)	1.08(2)
C(3)-C(12)	1.5306(14)	C(11)-H(13)	0.97(2)
C(3)-C(4)	1.5527(16)	C(11)-H(14)	0.99(2)
C(3)-H(2)	0.997(14)	C(12)-C(13)	1.499(2)
C(4)-C(5)	1.5051(15)	C(12)-H(15)	0.995(18)
C(4)-H(3)	0.987(15)	C(12)-H(16)	0.969(17)
C(4)-H(4)	0.974(16)	C(13)-C(14)	1.299(2)
C(5)-C(6)	1.3281(15)	C(13)-H(17)	0.95(2)
C(5)-H(5)	0.962(15)	C(14)-H(18)	1.05(3)
C(6)-C(7)	1.4956(14)	C(14)-H(19)	1.03(2)

Bindungswinkel [°] für Nitril **340**

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(9)-O(2)-C(10)	116.32(11)	C(15)-C(8)-C(1)	109.10(8)
C(9)-C(1)-C(2)	108.94(8)	C(15)-C(8)-C(7)	109.67(8)
C(9)-C(1)-C(8)	111.39(8)	C(1)-C(8)-C(7)	112.18(8)
C(2)-C(1)-C(8)	110.20(7)	C(15)-C(8)-H(9)	108.0(8)
C(9)-C(1)-H(1)	106.2(7)	C(1)-C(8)-H(9)	108.5(8)
C(2)-C(1)-H(1)	109.5(7)	C(7)-C(8)-H(9)	109.3(8)
C(8)-C(1)-H(1)	110.5(7)	O(3)-C(9)-O(2)	124.92(10)
O(1)-C(2)-C(3)	122.63(9)	O(3)-C(9)-C(1)	125.38(10)
O(1)-C(2)-C(1)	119.13(9)	O(2)-C(9)-C(1)	109.69(9)
C(3)-C(2)-C(1)	118.17(8)	O(2)-C(10)-C(11)	110.07(12)
C(2)-C(3)-C(12)	111.83(9)	O(2)-C(10)-H(10)	105.4(13)
C(2)-C(3)-C(4)	108.93(8)	C(11)-C(10)-H(10)	113.0(13)
C(12)-C(3)-C(4)	110.58(9)	O(2)-C(10)-H(11)	107.2(13)

C(2)-C(3)-H(2)	108.1(8)	C(11)-C(10)-H(11)	116.2(13)
C(12)-C(3)-H(2)	108.9(8)	H(10)-C(10)-H(11)	104.3(18)
C(4)-C(3)-H(2)	108.4(8)	C(10)-C(11)-H(12)	110.3(12)
C(5)-C(4)-C(3)	115.42(9)	C(10)-C(11)-H(13)	108.5(12)
C(5)-C(4)-H(3)	111.1(9)	H(12)-C(11)-H(13)	112.0(17)
C(3)-C(4)-H(3)	108.0(9)	C(10)-C(11)-H(14)	111.5(12)
C(5)-C(4)-H(4)	109.6(9)	H(12)-C(11)-H(14)	107.1(17)
C(3)-C(4)-H(4)	106.3(9)	H(13)-C(11)-H(14)	107.5(17)
H(3)-C(4)-H(4)	105.9(12)	C(13)-C(12)-C(3)	112.83(11)
C(6)-C(5)-C(4)	125.51(10)	C(13)-C(12)-H(15)	110.3(10)
C(6)-C(5)-H(5)	119.2(9)	C(3)-C(12)-H(15)	105.6(10)
C(4)-C(5)-H(5)	115.3(9)	C(13)-C(12)-H(16)	109.8(9)
C(5)-C(6)-C(7)	124.15(10)	C(3)-C(12)-H(16)	109.2(9)
C(5)-C(6)-H(6)	119.2(8)	H(15)-C(12)-H(16)	108.9(14)
C(7)-C(6)-H(6)	116.6(8)	C(14)-C(13)-C(12)	126.59(16)
C(6)-C(7)-C(8)	111.58(8)	C(14)-C(13)-H(17)	111.7(14)
C(6)-C(7)-H(7)	111.9(8)	C(12)-C(13)-H(17)	121.8(14)
C(8)-C(7)-H(7)	106.0(8)	C(13)-C(14)-H(18)	117.6(15)
C(6)-C(7)-H(8)	111.2(9)	C(13)-C(14)-H(19)	124.6(12)
C(8)-C(7)-H(8)	108.2(9)	H(18)-C(14)-H(19)	117.7(19)
H(7)-C(7)-H(8)	107.7(12)	N(1)-C(15)-C(8)	177.77(11)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Nitril **340**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2[h^2a^*U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

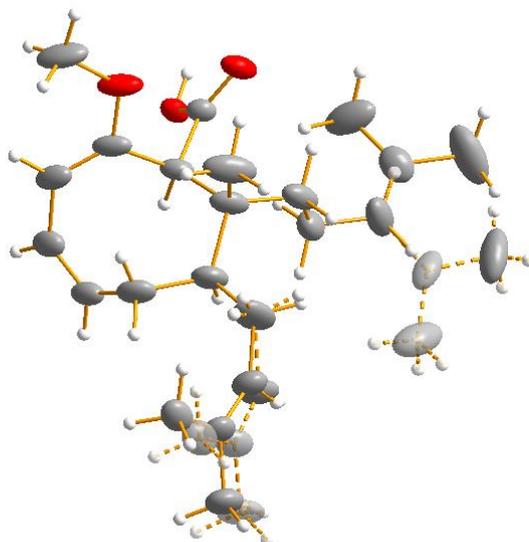
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	34(1)	30(1)	42(1)	1(1)	-7(1)	7(1)
O(1)	17(1)	32(1)	40(1)	-2(1)	-7(1)	-3(1)
O(2)	36(1)	44(1)	24(1)	-6(1)	-1(1)	8(1)
O(3)	56(1)	29(1)	45(1)	-16(1)	0(1)	-2(1)
C(1)	15(1)	19(1)	24(1)	-4(1)	-3(1)	0(1)
C(2)	16(1)	24(1)	22(1)	-2(1)	-2(1)	1(1)
C(3)	21(1)	21(1)	32(1)	0(1)	-5(1)	2(1)
C(4)	32(1)	21(1)	37(1)	-7(1)	-6(1)	6(1)
C(5)	28(1)	25(1)	32(1)	-10(1)	-5(1)	-2(1)
C(6)	24(1)	28(1)	25(1)	-9(1)	-5(1)	2(1)
C(7)	23(1)	25(1)	24(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(8)	19(1)	18(1)	26(1)	-2(1)	-3(1)	-1(1)
C(9)	21(1)	30(1)	28(1)	-9(1)	-4(1)	2(1)

C(10)	48(1)	72(1)	25(1)	-16(1)	-3(1)	10(1)
C(11)	48(1)	52(1)	47(1)	-16(1)	10(1)	9(1)
C(12)	34(1)	28(1)	45(1)	4(1)	-13(1)	7(1)
C(13)	47(1)	48(1)	45(1)	14(1)	-10(1)	7(1)
C(14)	72(1)	56(1)	48(1)	1(1)	-15(1)	9(1)
C(15)	27(1)	19(1)	29(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Nitril **340**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	9030(20)	8053(16)	2924(7)	19(3)
H(2)	7440(30)	10823(18)	2467(8)	31(3)
H(3)	3790(30)	10628(19)	3841(9)	36(4)
H(4)	5310(30)	12310(20)	3542(9)	39(4)
H(5)	8800(30)	11250(20)	4071(9)	37(4)
H(6)	9240(30)	8533(19)	4707(9)	35(4)
H(7)	4310(30)	7818(18)	4279(8)	30(3)
H(8)	5820(30)	6640(20)	4850(9)	37(4)
H(9)	5590(20)	5474(17)	3629(8)	25(3)
H(10)	9330(40)	7110(30)	445(13)	76(6)
H(11)	8810(40)	5340(30)	898(13)	79(7)
H(12)	13020(40)	5260(30)	1357(13)	84(7)
H(13)	13200(40)	5670(30)	363(12)	69(6)
H(14)	13430(40)	7230(30)	875(12)	72(6)
H(15)	3960(30)	12830(20)	2363(10)	52(5)
H(16)	2120(30)	11210(20)	2439(9)	42(4)
H(17)	5910(40)	11770(30)	1093(13)	85(7)
H(18)	1000(60)	10530(40)	1200(16)	112(9)
H(19)	3240(40)	10810(30)	341(13)	74(6)

10.1.2 (1S,2E,4Z,7R,8R)-2-Methoxy-8-methyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-8-(4-methylpent-3-en-1-yl)cycloocta-2,4-dien-1-carbonsäure (Dia1-469)



Röntgenstrukturdaten für Säure Dia1-469

Identification code	sh4262	
Empirical formula	C ₂₂ H ₃₄ O ₃	
Formula weight	346.49	
Temperature	113(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	I2/a	
Unit cell dimensions	a = 21.5792(10) Å	α = 90°.
	b = 8.6246(3) Å	β = 92.905(3)°.
	c = 22.5724(9) Å	γ = 90°.
Volume	4195.6(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.097 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.071 mm ⁻¹	
F(000)	1520	
Crystal size	0.214 x 0.121 x 0.048 mm ³	
Theta range for data collection	1.807 to 27.170°.	
Index ranges	-27 ≤ h ≤ 27, -11 ≤ k ≤ 11, -28 ≤ l ≤ 29	
Reflections collected	56967	
Independent reflections	4647 [R(int) = 0.0385]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7455 and 0.7092
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4647 / 114 / 303
Goodness-of-fit on F ²	1.018
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0457, wR2 = 0.1087
R indices (all data)	R1 = 0.0710, wR2 = 0.1269
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.205 and -0.261 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für Säure Dia1-**469**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	1735(1)	3462(1)	2636(1)	49(1)
O(2)	1712(1)	7453(1)	2702(1)	31(1)
O(3)	2224(1)	6138(1)	2028(1)	38(1)
C(1)	1180(1)	4229(2)	2654(1)	37(1)
C(2)	1138(1)	5514(2)	2195(1)	32(1)
C(3)	941(1)	5047(2)	1539(1)	41(1)
C(4)	213(1)	5010(2)	1488(1)	43(1)
C(5)	-101(1)	4052(2)	1968(1)	44(1)
C(6)	-213(1)	4846(2)	2539(1)	38(1)
C(7)	153(1)	4758(2)	3031(1)	38(1)
C(8)	755(1)	3976(2)	3053(1)	41(1)
C(9)	1848(1)	2242(2)	3058(1)	66(1)
C(10)	1750(1)	6388(2)	2285(1)	29(1)
C(11)	1216(1)	3473(2)	1378(1)	64(1)
C(12)	1180(1)	6261(2)	1098(1)	46(1)
C(13)	976(1)	7925(2)	1186(1)	46(1)
C(14)	1234(1)	9042(3)	757(1)	63(1)
C(15A)	1765(2)	9702(4)	859(2)	45(1)
C(16A)	2038(3)	10638(5)	377(2)	89(2)
C(17A)	2097(2)	9892(4)	1452(2)	74(1)
C(15B)	868(2)	9960(4)	306(1)	49(1)
C(16B)	203(2)	9620(7)	144(2)	83(2)
C(17B)	1172(3)	11124(5)	-75(2)	82(2)
C(18)	-44(1)	4426(3)	877(1)	68(1)

Anhang

C(19A)	-671(2)	4603(7)	735(3)	48(1)
C(20A)	-1179(2)	3754(8)	744(2)	42(1)
C(21A)	-1813(2)	4405(8)	593(2)	59(1)
C(22A)	-1184(2)	2066(7)	906(2)	44(1)
C(19B)	-717(2)	5313(6)	753(2)	47(1)
C(20B)	-1257(2)	4555(7)	700(2)	46(1)
C(21B)	-1852(2)	5407(8)	569(2)	67(1)
C(22B)	-1322(2)	2857(8)	756(2)	53(1)

Bindungslängen [Å] für Säure Dia1-469

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
O(1)-C(1)	1.3713(17)	C(16A)-H(16A)	0.9800
O(1)-C(9)	1.431(2)	C(16A)-H(16B)	0.9800
O(2)-C(10)	1.3222(16)	C(16A)-H(16C)	0.9800
O(2)-H(2A)	0.921(19)	C(17A)-H(17A)	0.9800
O(3)-C(10)	1.2204(16)	C(17A)-H(17B)	0.9800
C(1)-C(8)	1.335(2)	C(17A)-H(17C)	0.9800
C(1)-C(2)	1.516(2)	C(15B)-C(16B)	1.492(6)
C(2)-C(10)	1.5238(18)	C(15B)-C(17B)	1.496(6)
C(2)-C(3)	1.573(2)	C(16B)-H(16D)	0.9800
C(2)-H(2)	1.0000	C(16B)-H(16E)	0.9800
C(3)-C(11)	1.533(2)	C(16B)-H(16F)	0.9800
C(3)-C(12)	1.550(3)	C(16B)-H(16F)#1	0.838(8)
C(3)-C(4)	1.571(2)	C(17B)-H(17D)	0.9800
C(4)-C(18)	1.544(2)	C(17B)-H(17E)	0.9800
C(4)-C(5)	1.545(2)	C(17B)-H(17F)	0.9800
C(4)-H(4)	1.0000	C(18)-C(19A)	1.382(5)
C(5)-C(6)	1.491(2)	C(18)-C(19B)	1.651(5)
C(5)-H(5A)	0.9900	C(18)-H(18A)	0.9900
C(5)-H(5AB)	0.9900	C(18)-H(18B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.332(2)	C(18)-H(18C)	0.9900
C(6)-H(6)	0.9500	C(18)-H(18D)	0.9900
C(7)-C(8)	1.463(2)	C(19A)-C(20A)	1.318(7)
C(7)-H(7)	0.9500	C(19A)-H(19A)	0.9500
C(8)-H(8)	0.9500	C(20A)-C(22A)	1.501(7)
C(9)-H(9A)	0.9800	C(20A)-C(21A)	1.503(6)
C(9)-H(9B)	0.9800	C(21A)-H(21A)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800	C(21A)-H(21B)	0.9800

C(11)-H(11A)	0.9800	C(21A)-H(21C)	0.9800
C(11)-H(11B)	0.9800	C(22A)-H(22A)	0.9800
C(11)-H(11C)	0.9800	C(22A)-H(22B)	0.9800
C(12)-C(13)	1.517(3)	C(22A)-H(22C)	0.9800
C(12)-H(12A)	0.9900	C(19B)-C(20B)	1.336(6)
C(12)-H(12B)	0.9900	C(19B)-H(19B)	0.9500
C(13)-C(14)	1.495(2)	C(20B)-C(22B)	1.477(6)
C(13)-H(13A)	0.9900	C(20B)-C(21B)	1.497(6)
C(13)-H(13B)	0.9900	C(21B)-H(21D)	0.9800
C(14)-C(15A)	1.289(4)	C(21B)-H(21E)	0.9800
C(14)-C(15B)	1.484(4)	C(21B)-H(21F)	0.9800
C(14)-H(14A)	0.9500	C(22B)-H(22D)	0.9800
C(14)-H(14B)	0.9500	C(22B)-H(22E)	0.9800
C(15A)-C(17A)	1.494(5)	C(22B)-H(22F)	0.9800
C(15A)-C(16A)	1.499(5)		

Bindungswinkel [°] für Säure Dia1-**469**.

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(1)-O(1)-C(9)	117.09(14)	C(15A)-C(16A)-H(16C)	109.5
C(10)-O(2)-H(2A)	109.5	H(16A)-C(16A)-H(16C)	109.5
C(8)-C(1)-O(1)	124.79(15)	H(16B)-C(16A)-H(16C)	109.5
C(8)-C(1)-C(2)	124.18(13)	C(15A)-C(17A)-H(17A)	109.5
O(1)-C(1)-C(2)	110.77(13)	C(15A)-C(17A)-H(17B)	109.5
C(1)-C(2)-C(10)	104.51(11)	H(17A)-C(17A)-H(17B)	109.5
C(1)-C(2)-C(3)	117.36(12)	C(15A)-C(17A)-H(17C)	109.5
C(10)-C(2)-C(3)	116.26(12)	H(17A)-C(17A)-H(17C)	109.5
C(1)-C(2)-H(2)	105.9	H(17B)-C(17A)-H(17C)	109.5
C(10)-C(2)-H(2)	105.9	C(14)-C(15B)-C(16B)	122.4(4)
C(3)-C(2)-H(2)	105.9	C(14)-C(15B)-C(17B)	121.2(4)
C(11)-C(3)-C(12)	107.53(15)	C(16B)-C(15B)-C(17B)	115.8(4)
C(11)-C(3)-C(4)	111.27(13)	C(15B)-C(16B)-H(16D)	109.5
C(12)-C(3)-C(4)	109.25(13)	C(15B)-C(16B)-H(16E)	109.5
C(11)-C(3)-C(2)	111.18(14)	H(16D)-C(16B)-H(16E)	109.5
C(12)-C(3)-C(2)	110.41(12)	C(15B)-C(16B)-H(16F)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	107.22(12)	H(16D)-C(16B)-H(16F)	109.5
C(18)-C(4)-C(5)	107.51(14)	H(16E)-C(16B)-H(16F)	109.5
C(18)-C(4)-C(3)	112.67(14)	C(15B)-C(16B)-H(16F)#1	127.2(9)
C(5)-C(4)-C(3)	115.56(13)	H(16D)-C(16B)-H(16F)#1	106.1

C(18)-C(4)-H(4)	106.9	H(16E)-C(16B)-H(16F)#1	19.6
C(5)-C(4)-H(4)	106.9	H(16F)-C(16B)-H(16F)#1	93.4
C(3)-C(4)-H(4)	106.9	C(15B)-C(17B)-H(17D)	109.5
C(6)-C(5)-C(4)	117.20(13)	C(15B)-C(17B)-H(17E)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	108.0	H(17D)-C(17B)-H(17E)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	108.0	C(15B)-C(17B)-H(17F)	109.5
C(6)-C(5)-H(5AB)	108.0	H(17D)-C(17B)-H(17F)	109.5
C(4)-C(5)-H(5AB)	108.0	H(17E)-C(17B)-H(17F)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5AB)	107.2	C(19A)-C(18)-C(4)	118.3(3)
C(7)-C(6)-C(5)	125.47(14)	C(4)-C(18)-C(19B)	105.9(2)
C(7)-C(6)-H(6)	117.3	C(19A)-C(18)-H(18A)	107.7
C(5)-C(6)-H(6)	117.3	C(4)-C(18)-H(18A)	107.7
C(6)-C(7)-C(8)	122.85(16)	C(19A)-C(18)-H(18B)	107.7
C(6)-C(7)-H(7)	118.6	C(4)-C(18)-H(18B)	107.7
C(8)-C(7)-H(7)	118.6	H(18A)-C(18)-H(18B)	107.1
C(1)-C(8)-C(7)	122.70(14)	C(4)-C(18)-H(18C)	110.6
C(1)-C(8)-H(8)	118.6	C(19B)-C(18)-H(18C)	110.6
C(7)-C(8)-H(8)	118.6	C(4)-C(18)-H(18D)	110.6
O(1)-C(9)-H(9A)	109.5	C(19B)-C(18)-H(18D)	110.6
O(1)-C(9)-H(9B)	109.5	H(18C)-C(18)-H(18D)	108.7
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(20A)-C(19A)-C(18)	137.6(5)
O(1)-C(9)-H(9C)	109.5	C(20A)-C(19A)-H(19A)	111.2
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(18)-C(19A)-H(19A)	111.2
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	C(19A)-C(20A)-C(22A)	124.0(4)
O(3)-C(10)-O(2)	122.99(12)	C(19A)-C(20A)-C(21A)	122.5(5)
O(3)-C(10)-C(2)	126.21(12)	C(22A)-C(20A)-C(21A)	113.5(4)
O(2)-C(10)-C(2)	110.76(11)	C(20A)-C(21A)-H(21A)	109.5
C(3)-C(11)-H(11A)	109.5	C(20A)-C(21A)-H(21B)	109.5
C(3)-C(11)-H(11B)	109.5	H(21A)-C(21A)-H(21B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5	C(20A)-C(21A)-H(21C)	109.5
C(3)-C(11)-H(11C)	109.5	H(21A)-C(21A)-H(21C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	H(21B)-C(21A)-H(21C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5	C(20A)-C(22A)-H(22A)	109.5
C(13)-C(12)-C(3)	116.60(12)	C(20A)-C(22A)-H(22B)	109.5
C(13)-C(12)-H(12A)	108.1	H(22A)-C(22A)-H(22B)	109.5
C(3)-C(12)-H(12A)	108.1	C(20A)-C(22A)-H(22C)	109.5
C(13)-C(12)-H(12B)	108.1	H(22A)-C(22A)-H(22C)	109.5
C(3)-C(12)-H(12B)	108.1	H(22B)-C(22A)-H(22C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.3	C(20B)-C(19B)-C(18)	122.9(4)
C(14)-C(13)-C(12)	113.88(15)	C(20B)-C(19B)-H(19B)	118.5
C(14)-C(13)-H(13A)	108.8	C(18)-C(19B)-H(19B)	118.5

C(12)-C(13)-H(13A)	108.8	C(19B)-C(20B)-C(22B)	124.4(4)
C(14)-C(13)-H(13B)	108.8	C(19B)-C(20B)-C(21B)	120.9(4)
C(12)-C(13)-H(13B)	108.8	C(22B)-C(20B)-C(21B)	114.8(4)
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.7	C(20B)-C(21B)-H(21D)	109.5
C(15A)-C(14)-C(13)	121.7(2)	C(20B)-C(21B)-H(21E)	109.5
C(15B)-C(14)-C(13)	125.8(2)	H(21D)-C(21B)-H(21E)	109.5
C(15A)-C(14)-H(14A)	119.1	C(20B)-C(21B)-H(21F)	109.5
C(13)-C(14)-H(14A)	119.1	H(21D)-C(21B)-H(21F)	109.5
C(15B)-C(14)-H(14B)	117.1	H(21E)-C(21B)-H(21F)	109.5
C(13)-C(14)-H(14B)	117.1	C(20B)-C(22B)-H(22D)	109.5
C(14)-C(15A)-C(17A)	126.1(3)	C(20B)-C(22B)-H(22E)	109.5
C(14)-C(15A)-C(16A)	119.1(4)	H(22D)-C(22B)-H(22E)	109.5
C(17A)-C(15A)-C(16A)	113.8(3)	C(20B)-C(22B)-H(22F)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16A)	109.5	H(22D)-C(22B)-H(22F)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16B)	109.5	H(22E)-C(22B)-H(22F)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16B)	109.5		

Symmetriemwandlung zur Erzeugung äquivalenter Atome:

#1 -x,-y+2,-z

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Säure Dia1-**469**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2[h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	26(1)	33(1)	86(1)	-7(1)	-16(1)	6(1)
O(2)	22(1)	36(1)	34(1)	-8(1)	2(1)	-6(1)
O(3)	20(1)	47(1)	47(1)	-19(1)	0(1)	-2(1)
C(1)	22(1)	24(1)	63(1)	-6(1)	-13(1)	-2(1)
C(2)	19(1)	29(1)	46(1)	-9(1)	-3(1)	-1(1)
C(3)	21(1)	50(1)	50(1)	-21(1)	-5(1)	-1(1)
C(4)	23(1)	54(1)	51(1)	-8(1)	-8(1)	-5(1)
C(5)	26(1)	39(1)	64(1)	-3(1)	-13(1)	-7(1)
C(6)	23(1)	32(1)	58(1)	11(1)	-2(1)	-3(1)
C(7)	29(1)	30(1)	55(1)	9(1)	0(1)	-8(1)
C(8)	31(1)	28(1)	61(1)	9(1)	-16(1)	-7(1)
C(9)	44(1)	41(1)	110(2)	2(1)	-33(1)	11(1)
C(10)	22(1)	31(1)	34(1)	-5(1)	-3(1)	-1(1)
C(11)	34(1)	67(1)	89(1)	-49(1)	-11(1)	4(1)

Anhang

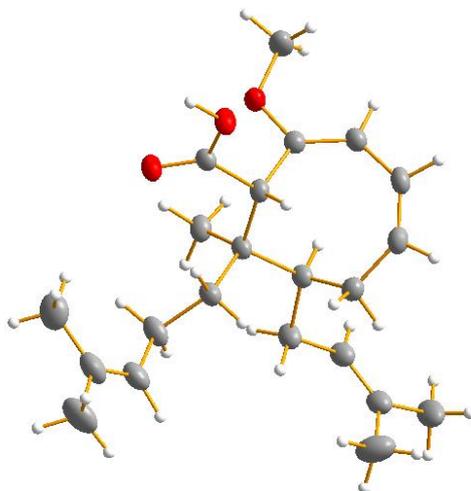
C(12)	24(1)	77(1)	38(1)	-22(1)	2(1)	-5(1)
C(13)	38(1)	67(1)	33(1)	1(1)	7(1)	-3(1)
C(14)	56(1)	104(2)	29(1)	0(1)	6(1)	-33(1)
C(15A)	49(2)	31(2)	58(2)	-9(1)	14(2)	-7(1)
C(16A)	116(4)	67(3)	89(3)	-23(2)	56(3)	-50(3)
C(17A)	70(3)	39(2)	106(3)	12(2)	-47(2)	-10(2)
C(15B)	72(2)	44(2)	32(2)	1(1)	5(2)	26(2)
C(16B)	71(3)	113(4)	62(3)	-26(3)	-19(2)	43(3)
C(17B)	143(4)	59(3)	48(2)	23(2)	32(3)	34(3)
C(18)	33(1)	116(2)	56(1)	-20(1)	-10(1)	-22(1)
C(19A)	35(2)	55(3)	51(2)	0(2)	-14(1)	-2(2)
C(20A)	31(2)	56(3)	37(2)	-3(2)	-13(1)	-6(2)
C(21A)	34(2)	86(3)	53(2)	2(3)	-15(2)	-2(2)
C(22A)	40(2)	59(3)	33(2)	-12(2)	-2(2)	-16(2)
C(19B)	31(2)	57(2)	51(2)	-18(2)	-16(1)	0(2)
C(20B)	33(2)	61(2)	43(2)	-20(2)	-8(1)	-3(2)
C(21B)	31(2)	98(4)	68(3)	-25(3)	-22(2)	1(2)
C(22B)	46(2)	74(3)	38(2)	-20(2)	1(2)	-14(2)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Säure Dia1-**469**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	2093(8)	7919(17)	2769(5)	46
H(2)	810	6237	2325	38
H(4)	68	6105	1529	51
H(5A)	-505	3679	1796	52
H(5AB)	159	3128	2057	52
H(6)	-576	5466	2554	46
H(7)	17	5224	3383	46
H(8)	848	3258	3364	49
H(9A)	1508	1490	3024	99
H(9B)	1874	2676	3459	99
H(9C)	2239	1723	2978	99
H(11A)	1107	3238	961	96
H(11B)	1049	2665	1630	96
H(11C)	1669	3509	1439	96
H(12A)	1639	6234	1123	55
H(12B)	1042	5939	692	55

H(13A)	517	7971	1148	55
H(13B)	1105	8253	1594	55
H(14A)	1002	9271	399	75
H(14B)	1672	9176	774	75
H(16A)	2437	10189	279	133
H(16B)	2100	11709	512	133
H(16C)	1754	10627	24	133
H(17A)	2529	9558	1428	110
H(17B)	1893	9258	1745	110
H(17C)	2086	10984	1571	110
H(16D)	56	8796	400	124
H(16E)	162	9284	-271	124
H(16F)	-45	10558	196	124
H(17D)	1205	10700	-475	123
H(17E)	1588	11361	95	123
H(17F)	923	12075	-96	123
H(18A)	185	4963	569	82
H(18B)	55	3308	849	82
H(18C)	-102	3288	883	82
H(18D)	244	4689	564	82
H(19A)	-761	5617	590	57
H(21A)	-1776	5498	481	88
H(21B)	-2068	4321	938	88
H(21C)	-2008	3822	260	88
H(22A)	-1421	1486	597	66
H(22B)	-1378	1935	1286	66
H(22C)	-757	1675	939	66
H(19B)	-720	6410	717	56
H(21D)	-2042	5045	191	100
H(21E)	-1768	6521	544	100
H(21F)	-2135	5214	886	100
H(22D)	-1506	2433	385	79
H(22E)	-1591	2621	1081	79
H(22F)	-913	2392	839	79

10.1.3 (1R,2E,4Z,7R,8S)-2-Methoxy-8-methyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-8-(4-methylpent-3-en-1-yl)cycloocta-2,4-diene-1-carbonsäure (Dia4-469)



Röntgenstrukturdaten für Säure Dia4-469

Identification code	sh4221	
Empirical formula	C ₂₂ H ₃₄ O ₃	
Formula weight	346.49	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 12.2707(4) Å	a = 91.8596(12)°.
	b = 13.0945(4) Å	b = 105.3400(11)°.
	c = 13.6261(4) Å	g = 99.7154(12)°.
Volume	2074.28(11) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.110 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.072 mm ⁻¹	
F(000)	760	
Crystal size	0.262 x 0.261 x 0.044 mm ³	
Theta range for data collection	2.307 to 29.598°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 17, -18 ≤ k ≤ 18, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	47162	
Independent reflections	11623 [R(int) = 0.0543]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

Max. and min. transmission	0.7459 and 0.7050
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	11623 / 15 / 762
Goodness-of-fit on F ²	1.017
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1040
R indices (all data)	R1 = 0.0837, wR2 = 0.1220
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.228 and -0.231 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für Säure Dia4-**469**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-144(1)	4119(1)	2680(1)	29(1)
O(2)	1020(1)	5170(1)	1058(1)	41(1)
O(3)	-721(1)	5545(1)	892(1)	42(1)
C(1A)	1850(3)	6279(3)	3109(2)	29(1)
C(1B)	1893(6)	6104(7)	3167(5)	31(2)
C(2)	1948(1)	6758(1)	4201(1)	28(1)
C(3)	1216(1)	7602(1)	4191(1)	31(1)
C(4)	-9(1)	7313(1)	4223(1)	34(1)
C(5)	-725(1)	6397(1)	4094(1)	34(1)
C(6)	-627(1)	5356(1)	3758(1)	30(1)
C(7)	-108(1)	5110(1)	3056(1)	27(1)
C(8)	565(1)	5892(1)	2548(1)	29(1)
C(9A)	2427(5)	5322(3)	3212(3)	30(1)
C(10A)	2289(2)	7120(2)	2454(1)	25(1)
C(11A)	3432(2)	7041(2)	2236(1)	31(1)
C(12A)	3805(2)	7945(2)	1676(2)	32(1)
C(15A)	4095(5)	8953(5)	235(5)	47(1)
C(9B)	2449(11)	5136(8)	3502(8)	33(2)
C(10B)	2781(5)	6715(4)	2621(3)	28(1)
C(11B)	2358(5)	7586(4)	1987(4)	36(1)
C(12B)	3306(6)	8197(5)	1599(4)	32(1)
C(15B)	4436(14)	8715(12)	401(12)	58(4)
C(13)	3643(1)	7975(1)	694(1)	35(1)
C(14)	3088(2)	7060(1)	-64(1)	47(1)
C(16)	3213(1)	7228(1)	4782(1)	34(1)

C(17)	3374(1)	7494(1)	5899(1)	33(1)
C(18)	3633(1)	8435(1)	6392(1)	36(1)
C(19)	3729(2)	8561(2)	7515(1)	54(1)
C(20)	3828(2)	9433(2)	5905(2)	50(1)
C(21)	-930(1)	3312(1)	2939(1)	35(1)
C(22)	333(1)	5489(1)	1430(1)	32(1)
O(4)	-39(1)	-881(1)	2284(1)	29(1)
O(5)	-743(1)	475(1)	3761(1)	31(1)
O(6)	1063(1)	316(1)	4512(1)	31(1)
C(23)	1880(1)	1282(1)	2859(1)	24(1)
C(24)	1954(1)	1707(1)	1812(1)	26(1)
C(25)	1210(1)	2530(1)	1446(1)	29(1)
C(26)	-22(1)	2212(1)	836(1)	31(1)
C(27)	-734(1)	1293(1)	618(1)	32(1)
C(28)	-598(1)	277(1)	994(1)	29(1)
C(29)	-57(1)	91(1)	1942(1)	25(1)
C(30)	586(1)	912(1)	2794(1)	23(1)
C(31)	2510(1)	358(1)	3029(1)	30(1)
C(32)	2359(1)	2179(1)	3732(1)	28(1)
C(33)	3581(1)	2252(1)	4420(1)	37(1)
C(34)	3890(1)	3219(1)	5141(1)	39(1)
C(35)	3778(1)	3288(1)	6081(1)	41(1)
C(36)	3340(2)	2370(2)	6595(1)	54(1)
C(37)	4074(2)	4311(2)	6709(2)	58(1)
C(38)	3208(1)	2170(1)	1830(1)	33(1)
C(39)	3353(1)	2293(1)	777(1)	32(1)
C(40)	3604(1)	3166(1)	348(1)	36(1)
C(41)	3705(2)	3149(2)	-728(1)	51(1)
C(42)	3783(2)	4236(2)	852(2)	63(1)
C(43)	-833(2)	-1721(1)	1652(1)	41(1)
C(44)	350(1)	534(1)	3779(1)	24(1)

Bindungslängen [Å] für Säure Dia4-469

Atome	Länge [Å]	Atome	Länge [Å]
O(1)-C(7)	1.3689(16)	C(19)-H(22)	1.04(2)
O(1)-C(21)	1.4259(16)	C(19)-H(23)	1.02(2)
O(2)-C(22)	1.2136(18)	C(19)-H(24)	0.99(2)
O(3)-C(22)	1.3225(19)	C(20)-H(25)	0.98(2)

O(3)-H(31)	0.88(2)	C(20)-H(26)	1.01(3)
C(1A)-C(9A)	1.533(4)	C(20)-H(27)	0.99(3)
C(1A)-C(8)	1.548(3)	C(21)-H(28)	1.030(16)
C(1A)-C(10A)	1.555(4)	C(21)-H(29)	0.991(18)
C(1A)-C(2)	1.562(3)	C(21)-H(30)	0.953(17)
C(1B)-C(9B)	1.564(8)	O(4)-C(29)	1.3710(16)
C(1B)-C(8)	1.597(7)	O(4)-C(43)	1.4260(17)
C(1B)-C(10B)	1.600(7)	O(5)-C(44)	1.3235(15)
C(1B)-C(2)	1.605(7)	O(5)-H(65)	0.93(2)
C(2)-C(3)	1.536(2)	O(6)-C(44)	1.2192(15)
C(2)-C(16)	1.553(2)	C(23)-C(31)	1.5345(19)
C(2)-H(1)	1.020(15)	C(23)-C(30)	1.5582(17)
C(3)-C(4)	1.499(2)	C(23)-C(32)	1.5637(18)
C(3)-H(2)	0.981(17)	C(23)-C(24)	1.5668(17)
C(3)-H(3)	1.003(16)	C(24)-C(25)	1.5389(19)
C(4)-C(5)	1.338(2)	C(24)-C(38)	1.5488(18)
C(4)-H(4)	0.997(17)	C(24)-H(32)	1.008(14)
C(5)-C(6)	1.459(2)	C(25)-C(26)	1.5003(19)
C(5)-H(5)	0.988(18)	C(25)-H(33)	1.030(16)
C(6)-C(7)	1.3400(18)	C(25)-H(34)	0.965(16)
C(6)-H(6)	0.963(16)	C(26)-C(27)	1.336(2)
C(7)-C(8)	1.5073(18)	C(26)-H(35)	0.991(17)
C(8)-C(22)	1.5318(17)	C(27)-C(28)	1.460(2)
C(8)-H(7)	0.975(15)	C(27)-H(36)	0.994(16)
C(9A)-H(9A)	0.9800	C(28)-C(29)	1.3383(18)
C(9A)-H(9B)	0.9800	C(28)-H(37)	0.987(16)
C(9A)-H(9C)	0.9800	C(29)-C(30)	1.5076(17)
C(10A)-C(11A)	1.528(3)	C(30)-C(44)	1.5279(17)
C(10A)-H(10A)	0.9900	C(30)-H(38)	0.977(14)
C(10A)-H(10B)	0.9900	C(31)-H(39)	1.041(16)
C(11A)-C(12A)	1.501(3)	C(31)-H(40)	0.990(17)
C(11A)-H(11A)	0.9900	C(31)-H(41)	0.989(16)
C(11A)-H(11B)	0.9900	C(32)-C(33)	1.5296(19)
C(12A)-C(13)	1.303(3)	C(32)-H(42)	1.006(16)
C(12A)-H(12)	1.039(19)	C(32)-H(43)	1.003(16)
C(15A)-C(13)	1.529(6)	C(33)-C(34)	1.507(2)
C(15A)-H(15A)	0.9800	C(33)-H(44)	1.008(17)
C(15A)-H(15B)	0.9800	C(33)-H(45)	0.980(18)
C(15A)-H(15C)	0.9800	C(34)-C(35)	1.326(2)
C(9B)-H(9D)	0.9800	C(34)-H(46)	1.027(18)
C(9B)-H(9E)	0.9800	C(35)-C(37)	1.502(2)

C(9B)-H(9F)	0.9800	C(35)-C(36)	1.503(3)
C(10B)-C(11B)	1.530(7)	C(36)-H(47)	0.94(2)
C(10B)-H(10C)	0.9900	C(36)-H(48)	1.02(2)
C(10B)-H(10D)	0.9900	C(36)-H(49)	1.01(2)
C(11B)-C(12B)	1.521(7)	C(37)-H(50)	0.98(2)
C(11B)-H(11C)	0.9900	C(37)-H(51)	0.97(2)
C(11B)-H(11D)	0.9900	C(37)-H(52)	1.03(2)
C(12B)-C(13)	1.436(6)	C(38)-C(39)	1.5028(18)
C(12B)-H(12)	1.064(19)	C(38)-H(53)	1.008(16)
C(15B)-C(13)	1.400(15)	C(38)-H(54)	1.010(17)
C(15B)-H(15D)	0.9800	C(39)-C(40)	1.327(2)
C(15B)-H(15E)	0.9800	C(39)-H(55)	0.995(16)
C(15B)-H(15F)	0.9800	C(40)-C(42)	1.495(3)
C(13)-C(14)	1.497(2)	C(40)-C(41)	1.504(2)
C(14)-H(13)	0.99(2)	C(41)-H(56)	1.02(2)
C(14)-H(14)	1.00(3)	C(41)-H(57)	0.993(19)
C(14)-H(15)	0.96(2)	C(41)-H(58)	1.00(2)
C(16)-C(17)	1.5026(19)	C(42)-H(59)	0.98(2)
C(16)-H(19)	0.986(16)	C(42)-H(60)	0.97(2)
C(16)-H(20)	0.989(18)	C(42)-H(61)	1.00(4)
C(17)-C(18)	1.331(2)	C(43)-H(62)	0.98(2)
C(17)-H(21)	1.008(16)	C(43)-H(63)	1.003(17)
C(18)-C(20)	1.497(3)	C(43)-H(64)	1.016(18)
C(18)-C(19)	1.504(2)		

Bindungswinkel [°] für Säure Dia4-469.

Atome	Winkel [°]	Atome	Winkel [°]
C(7)-O(1)-C(21)	116.92(11)	C(18)-C(19)-H(22)	110.0(12)
C(22)-O(3)-H(31)	110.3(15)	C(18)-C(19)-H(23)	108.7(12)
C(9A)-C(1A)-C(8)	106.8(3)	H(22)-C(19)-H(23)	113.3(17)
C(9A)-C(1A)-C(10A)	115.7(3)	C(18)-C(19)-H(24)	110.9(12)
C(8)-C(1A)-C(10A)	105.4(2)	H(22)-C(19)-H(24)	108.8(16)
C(9A)-C(1A)-C(2)	108.7(3)	H(23)-C(19)-H(24)	105.1(17)
C(8)-C(1A)-C(2)	108.9(2)	C(18)-C(20)-H(25)	111.8(11)
C(10A)-C(1A)-C(2)	111.0(2)	C(18)-C(20)-H(26)	112.5(13)
C(9B)-C(1B)-C(8)	117.3(7)	H(25)-C(20)-H(26)	105.4(17)
C(9B)-C(1B)-C(10B)	101.7(5)	C(18)-C(20)-H(27)	108.9(14)
C(8)-C(1B)-C(10B)	117.1(5)	H(25)-C(20)-H(27)	106.4(18)

C(9B)-C(1B)-C(2)	106.2(6)	H(26)-C(20)-H(27)	111.6(19)
C(8)-C(1B)-C(2)	104.5(4)	O(1)-C(21)-H(28)	105.6(8)
C(10B)-C(1B)-C(2)	109.7(5)	O(1)-C(21)-H(29)	109.9(10)
C(3)-C(2)-C(16)	108.46(11)	H(28)-C(21)-H(29)	109.9(13)
C(3)-C(2)-C(1A)	113.00(17)	O(1)-C(21)-H(30)	110.3(10)
C(16)-C(2)-C(1A)	111.56(15)	H(28)-C(21)-H(30)	109.6(13)
C(3)-C(2)-C(1B)	121.0(4)	H(29)-C(21)-H(30)	111.3(14)
C(16)-C(2)-C(1B)	110.5(3)	O(2)-C(22)-O(3)	122.82(12)
C(3)-C(2)-H(1)	107.0(8)	O(2)-C(22)-C(8)	125.51(14)
C(16)-C(2)-H(1)	107.4(8)	O(3)-C(22)-C(8)	111.66(12)
C(1A)-C(2)-H(1)	109.2(9)	C(29)-O(4)-C(43)	116.68(11)
C(1B)-C(2)-H(1)	101.6(9)	C(44)-O(5)-H(65)	107.9(12)
C(4)-C(3)-C(2)	120.12(12)	C(31)-C(23)-C(30)	109.70(11)
C(4)-C(3)-H(2)	108.5(10)	C(31)-C(23)-C(32)	113.77(11)
C(2)-C(3)-H(2)	111.0(10)	C(30)-C(23)-C(32)	106.93(10)
C(4)-C(3)-H(3)	105.7(9)	C(31)-C(23)-C(24)	108.49(10)
C(2)-C(3)-H(3)	106.9(9)	C(30)-C(23)-C(24)	107.83(10)
H(2)-C(3)-H(3)	103.1(13)	C(32)-C(23)-C(24)	109.96(10)
C(5)-C(4)-C(3)	132.18(14)	C(25)-C(24)-C(38)	107.84(11)
C(5)-C(4)-H(4)	114.8(10)	C(25)-C(24)-C(23)	115.11(10)
C(3)-C(4)-H(4)	112.9(10)	C(38)-C(24)-C(23)	111.66(10)
C(4)-C(5)-C(6)	131.98(14)	C(25)-C(24)-H(32)	108.9(8)
C(4)-C(5)-H(5)	115.0(10)	C(38)-C(24)-H(32)	108.1(8)
C(6)-C(5)-H(5)	113.0(10)	C(23)-C(24)-H(32)	105.0(8)
C(7)-C(6)-C(5)	126.69(13)	C(26)-C(25)-C(24)	120.72(12)
C(7)-C(6)-H(6)	117.9(10)	C(26)-C(25)-H(33)	106.3(8)
C(5)-C(6)-H(6)	115.2(10)	C(24)-C(25)-H(33)	106.0(9)
C(6)-C(7)-O(1)	124.81(12)	C(26)-C(25)-H(34)	108.0(9)
C(6)-C(7)-C(8)	124.46(12)	C(24)-C(25)-H(34)	109.0(9)
O(1)-C(7)-C(8)	110.70(10)	H(33)-C(25)-H(34)	106.0(12)
C(7)-C(8)-C(22)	108.25(11)	C(27)-C(26)-C(25)	132.40(13)
C(7)-C(8)-C(1A)	116.89(17)	C(27)-C(26)-H(35)	115.8(10)
C(22)-C(8)-C(1A)	114.56(16)	C(25)-C(26)-H(35)	111.7(10)
C(7)-C(8)-C(1B)	109.8(3)	C(26)-C(27)-C(28)	131.03(13)
C(22)-C(8)-C(1B)	113.8(3)	C(26)-C(27)-H(36)	115.2(9)
C(7)-C(8)-H(7)	107.1(8)	C(28)-C(27)-H(36)	113.8(9)
C(22)-C(8)-H(7)	103.6(8)	C(29)-C(28)-C(27)	126.63(13)
C(1A)-C(8)-H(7)	105.3(8)	C(29)-C(28)-H(37)	117.9(9)
C(1B)-C(8)-H(7)	113.8(9)	C(27)-C(28)-H(37)	115.2(9)
C(1A)-C(9A)-H(9A)	109.5	C(28)-C(29)-O(4)	124.45(12)
C(1A)-C(9A)-H(9B)	109.5	C(28)-C(29)-C(30)	125.18(12)

H(9A)-C(9A)-H(9B)	109.5	O(4)-C(29)-C(30)	110.34(10)
C(1A)-C(9A)-H(9C)	109.5	C(29)-C(30)-C(44)	107.59(10)
H(9A)-C(9A)-H(9C)	109.5	C(29)-C(30)-C(23)	115.11(10)
H(9B)-C(9A)-H(9C)	109.5	C(44)-C(30)-C(23)	114.88(10)
C(11A)-C(10A)-C(1A)	115.9(2)	C(29)-C(30)-H(38)	106.8(8)
C(11A)-C(10A)-H(10A)	108.3	C(44)-C(30)-H(38)	104.3(8)
C(1A)-C(10A)-H(10A)	108.3	C(23)-C(30)-H(38)	107.3(8)
C(11A)-C(10A)-H(10B)	108.3	C(23)-C(31)-H(39)	110.1(9)
C(1A)-C(10A)-H(10B)	108.3	C(23)-C(31)-H(40)	111.9(10)
H(10A)-C(10A)-H(10B)	107.4	H(39)-C(31)-H(40)	108.7(13)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	110.46(19)	C(23)-C(31)-H(41)	111.0(9)
C(12A)-C(11A)-H(11A)	109.6	H(39)-C(31)-H(41)	108.2(13)
C(10A)-C(11A)-H(11A)	109.6	H(40)-C(31)-H(41)	106.9(13)
C(12A)-C(11A)-H(11B)	109.6	C(33)-C(32)-C(23)	118.61(12)
C(10A)-C(11A)-H(11B)	109.6	C(33)-C(32)-H(42)	106.8(9)
H(11A)-C(11A)-H(11B)	108.1	C(23)-C(32)-H(42)	110.2(9)
C(13)-C(12A)-C(11A)	127.4(2)	C(33)-C(32)-H(43)	108.4(9)
C(13)-C(12A)-H(12)	114.2(11)	C(23)-C(32)-H(43)	108.8(9)
C(11A)-C(12A)-H(12)	117.0(10)	H(42)-C(32)-H(43)	102.9(13)
C(13)-C(15A)-H(15A)	109.5	C(34)-C(33)-C(32)	109.23(13)
C(13)-C(15A)-H(15B)	109.5	C(34)-C(33)-H(44)	112.0(9)
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5	C(32)-C(33)-H(44)	108.8(9)
C(13)-C(15A)-H(15C)	109.5	C(34)-C(33)-H(45)	111.8(10)
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5	C(32)-C(33)-H(45)	110.2(10)
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5	H(44)-C(33)-H(45)	104.8(14)
C(1B)-C(9B)-H(9D)	109.5	C(35)-C(34)-C(33)	126.73(16)
C(1B)-C(9B)-H(9E)	109.5	C(35)-C(34)-H(46)	117.0(10)
H(9D)-C(9B)-H(9E)	109.5	C(33)-C(34)-H(46)	116.3(10)
C(1B)-C(9B)-H(9F)	109.5	C(34)-C(35)-C(37)	121.55(18)
H(9D)-C(9B)-H(9F)	109.5	C(34)-C(35)-C(36)	123.45(16)
H(9E)-C(9B)-H(9F)	109.5	C(37)-C(35)-C(36)	114.99(16)
C(11B)-C(10B)-C(1B)	115.3(5)	C(35)-C(36)-H(47)	107.2(13)
C(11B)-C(10B)-H(10C)	108.4	C(35)-C(36)-H(48)	109.8(13)
C(1B)-C(10B)-H(10C)	108.4	H(47)-C(36)-H(48)	110.7(19)
C(11B)-C(10B)-H(10D)	108.5	C(35)-C(36)-H(49)	116.0(13)
C(1B)-C(10B)-H(10D)	108.4	H(47)-C(36)-H(49)	104.7(18)
H(10C)-C(10B)-H(10D)	107.5	H(48)-C(36)-H(49)	108.2(18)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	111.3(5)	C(35)-C(37)-H(50)	110.5(12)
C(12B)-C(11B)-H(11C)	109.4	C(35)-C(37)-H(51)	106.8(14)
C(10B)-C(11B)-H(11C)	109.4	H(50)-C(37)-H(51)	110.1(18)
C(12B)-C(11B)-H(11D)	109.4	C(35)-C(37)-H(52)	110.7(12)

C(10B)-C(11B)-H(11D)	109.4	H(50)-C(37)-H(52)	108.2(17)
H(11C)-C(11B)-H(11D)	108.0	H(51)-C(37)-H(52)	110.5(18)
C(13)-C(12B)-C(11B)	128.7(5)	C(39)-C(38)-C(24)	112.44(11)
C(13)-C(12B)-H(12)	103.0(12)	C(39)-C(38)-H(53)	108.0(9)
C(11B)-C(12B)-H(12)	123.8(11)	C(24)-C(38)-H(53)	108.1(9)
C(13)-C(15B)-H(15D)	109.5	C(39)-C(38)-H(54)	110.1(9)
C(13)-C(15B)-H(15E)	109.5	C(24)-C(38)-H(54)	109.5(9)
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5	H(53)-C(38)-H(54)	108.7(13)
C(13)-C(15B)-H(15F)	109.5	C(40)-C(39)-C(38)	128.26(14)
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5	C(40)-C(39)-H(55)	117.6(9)
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5	C(38)-C(39)-H(55)	114.1(9)
C(15B)-C(13)-C(12B)	119.5(7)	C(39)-C(40)-C(42)	124.77(15)
C(12A)-C(13)-C(14)	123.98(17)	C(39)-C(40)-C(41)	121.34(15)
C(15B)-C(13)-C(14)	115.2(7)	C(42)-C(40)-C(41)	113.88(16)
C(12B)-C(13)-C(14)	124.8(3)	C(40)-C(41)-H(56)	113.1(12)
C(12A)-C(13)-C(15A)	121.4(3)	C(40)-C(41)-H(57)	110.7(11)
C(14)-C(13)-C(15A)	114.5(3)	H(56)-C(41)-H(57)	111.4(16)
C(13)-C(14)-H(13)	110.1(12)	C(40)-C(41)-H(58)	106.4(12)
C(13)-C(14)-H(14)	112.5(14)	H(56)-C(41)-H(58)	108.8(16)
H(13)-C(14)-H(14)	106.4(18)	H(57)-C(41)-H(58)	106.1(16)
C(13)-C(14)-H(15)	114.6(13)	C(40)-C(42)-H(59)	113.8(12)
H(13)-C(14)-H(15)	109.9(17)	C(40)-C(42)-H(60)	107.3(14)
H(14)-C(14)-H(15)	102.9(19)	H(59)-C(42)-H(60)	104.0(18)
C(17)-C(16)-C(2)	112.94(12)	C(40)-C(42)-H(61)	110(2)
C(17)-C(16)-H(19)	110.0(9)	H(59)-C(42)-H(61)	113(2)
C(2)-C(16)-H(19)	108.7(9)	H(60)-C(42)-H(61)	108(2)
C(17)-C(16)-H(20)	108.4(10)	O(4)-C(43)-H(62)	110.3(11)
C(2)-C(16)-H(20)	109.9(10)	O(4)-C(43)-H(63)	106.1(10)
H(19)-C(16)-H(20)	106.7(13)	H(62)-C(43)-H(63)	111.9(15)
C(18)-C(17)-C(16)	127.74(14)	O(4)-C(43)-H(64)	109.7(10)
C(18)-C(17)-H(21)	117.2(9)	H(62)-C(43)-H(64)	109.4(15)
C(16)-C(17)-H(21)	115.0(9)	H(63)-C(43)-H(64)	109.3(14)
C(17)-C(18)-C(20)	124.58(14)	O(6)-C(44)-O(5)	122.55(11)
C(17)-C(18)-C(19)	120.70(16)	O(6)-C(44)-C(30)	125.54(11)
C(20)-C(18)-C(19)	114.70(16)	O(5)-C(44)-C(30)	111.91(10)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Säure Dia4-**469**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2[h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	35(1)	27(1)	28(1)	0(1)	15(1)	0(1)
O(2)	46(1)	52(1)	23(1)	-8(1)	15(1)	-4(1)
O(3)	54(1)	50(1)	18(1)	-4(1)	8(1)	10(1)
C(1A)	37(1)	25(1)	24(1)	-3(1)	13(1)	-3(1)
C(1B)	48(3)	27(3)	19(3)	-3(2)	25(2)	-14(3)
C(2)	35(1)	31(1)	18(1)	0(1)	10(1)	3(1)
C(3)	41(1)	30(1)	20(1)	-3(1)	5(1)	4(1)
C(4)	40(1)	39(1)	22(1)	-4(1)	5(1)	13(1)
C(5)	34(1)	46(1)	23(1)	-4(1)	8(1)	11(1)
C(6)	32(1)	37(1)	22(1)	1(1)	9(1)	3(1)
C(7)	31(1)	28(1)	19(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(8)	44(1)	26(1)	17(1)	0(1)	11(1)	2(1)
C(9A)	33(1)	36(2)	22(2)	1(1)	13(2)	4(1)
C(10A)	28(1)	27(1)	20(1)	3(1)	7(1)	6(1)
C(11A)	30(1)	41(1)	25(1)	8(1)	12(1)	6(1)
C(12A)	30(1)	36(1)	29(1)	5(1)	13(1)	1(1)
C(15A)	53(3)	49(3)	37(2)	8(2)	19(2)	-7(2)
C(9B)	36(4)	38(5)	27(5)	-13(3)	19(5)	-3(4)
C(10B)	28(3)	35(3)	20(2)	-3(2)	8(2)	2(2)
C(11B)	50(3)	34(3)	29(3)	12(2)	17(2)	11(2)
C(12B)	42(4)	27(3)	31(3)	5(2)	17(3)	5(2)
C(15B)	77(10)	53(8)	49(7)	0(5)	42(7)	-12(5)
C(13)	35(1)	38(1)	31(1)	7(1)	10(1)	2(1)
C(14)	56(1)	44(1)	34(1)	2(1)	5(1)	5(1)
C(16)	34(1)	42(1)	26(1)	-4(1)	12(1)	1(1)
C(17)	29(1)	44(1)	24(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(18)	27(1)	51(1)	25(1)	-6(1)	4(1)	5(1)
C(19)	43(1)	82(2)	29(1)	-18(1)	7(1)	1(1)
C(20)	51(1)	43(1)	47(1)	-6(1)	0(1)	4(1)
C(21)	38(1)	33(1)	35(1)	6(1)	16(1)	1(1)
C(22)	48(1)	25(1)	21(1)	1(1)	14(1)	-3(1)
O(4)	34(1)	28(1)	22(1)	1(1)	4(1)	3(1)
O(5)	26(1)	50(1)	21(1)	6(1)	10(1)	8(1)
O(6)	27(1)	47(1)	19(1)	5(1)	7(1)	7(1)
C(23)	24(1)	32(1)	17(1)	0(1)	6(1)	4(1)
C(24)	26(1)	34(1)	18(1)	1(1)	8(1)	3(1)
C(25)	33(1)	31(1)	23(1)	3(1)	8(1)	4(1)

C(26)	34(1)	37(1)	24(1)	7(1)	6(1)	11(1)
C(27)	29(1)	43(1)	20(1)	5(1)	2(1)	8(1)
C(28)	30(1)	34(1)	20(1)	0(1)	5(1)	2(1)
C(29)	26(1)	30(1)	20(1)	1(1)	8(1)	4(1)
C(30)	26(1)	29(1)	16(1)	2(1)	7(1)	6(1)
C(31)	29(1)	40(1)	22(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(32)	26(1)	36(1)	20(1)	-1(1)	6(1)	3(1)
C(33)	30(1)	56(1)	22(1)	-7(1)	4(1)	8(1)
C(34)	28(1)	54(1)	29(1)	-7(1)	2(1)	2(1)
C(35)	33(1)	58(1)	28(1)	-10(1)	0(1)	9(1)
C(36)	64(1)	69(1)	32(1)	0(1)	15(1)	18(1)
C(37)	49(1)	70(1)	44(1)	-25(1)	2(1)	6(1)
C(38)	29(1)	48(1)	22(1)	4(1)	9(1)	3(1)
C(39)	30(1)	42(1)	23(1)	-1(1)	11(1)	0(1)
C(40)	32(1)	47(1)	27(1)	1(1)	9(1)	-5(1)
C(41)	46(1)	72(1)	29(1)	9(1)	13(1)	-11(1)
C(42)	81(2)	47(1)	60(1)	-4(1)	35(1)	-13(1)
C(43)	50(1)	32(1)	32(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(44)	25(1)	29(1)	18(1)	-2(1)	6(1)	3(1)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Säure Dia4-**469**.

	x	y	z	U(eq)
H(7)	215(12)	6510(11)	2504(11)	25(4)
H(9A)	2282	4961	2537	30(5)
H(9B)	2111	4853	3656	28(9)
H(9C)	3258	5542	3511	32(6)
H(10A)	1696	7083	1794	30(6)
H(10B)	2368	7813	2808	36(6)
H(11A)	4025	7031	2887	31(5)
H(11B)	3346	6384	1819	41(6)
H(15A)	4698	8817	-74	56(8)
H(15B)	4413	9523	773	55(9)
H(15C)	3464	9148	-290	54(8)
H(9D)	2354	4665	2900	36(15)
H(9E)	2072	4773	3976	60(20)
H(9F)	3270	5364	3842	29(15)
H(10C)	3498	7018	3151	50(17)

H(10D)	2976	6208	2169	41(15)
H(11C)	1700	7282	1399	36(14)
H(11D)	2087	8061	2411	41(15)
H(15D)	4042	9021	-210	100(40)
H(15E)	5036	8380	250	70(20)
H(15F)	4786	9263	956	35(15)
H(1)	1664(12)	6188(12)	4615(11)	31(4)
H(2)	1240(14)	8038(13)	3622(13)	40(4)
H(3)	1613(13)	8098(12)	4807(12)	37(4)
H(4)	-322(14)	7917(13)	4425(13)	44(5)
H(5)	-1470(15)	6422(13)	4235(13)	48(5)
H(6)	-1035(14)	4796(13)	4036(12)	39(4)
H(12)	4062(16)	8670(15)	2082(14)	56(5)
H(13)	2495(17)	7257(15)	-630(16)	63(6)
H(14)	3650(20)	6795(19)	-378(19)	90(8)
H(15)	2766(19)	6455(18)	218(17)	76(7)
H(19)	3464(13)	7854(12)	4459(12)	36(4)
H(20)	3718(15)	6731(14)	4715(13)	45(5)
H(21)	3259(13)	6879(12)	6310(12)	33(4)
H(22)	3680(17)	7840(17)	7812(16)	66(6)
H(23)	3114(19)	8952(17)	7614(16)	74(7)
H(24)	4467(17)	9007(15)	7887(15)	57(5)
H(25)	4556(17)	9884(15)	6276(15)	60(6)
H(26)	3883(19)	9320(18)	5180(20)	84(7)
H(27)	3210(20)	9820(19)	5933(19)	93(8)
H(28)	-949(13)	2660(12)	2486(12)	32(4)
H(29)	-647(14)	3188(13)	3669(14)	47(5)
H(30)	-1677(15)	3484(12)	2791(12)	38(4)
H(31)	-832(19)	5325(17)	247(19)	80(7)
H(32)	1681(11)	1079(10)	1304(10)	20(3)
H(33)	1617(13)	2982(12)	997(12)	35(4)
H(34)	1235(13)	2984(12)	2027(12)	36(4)
H(35)	-327(14)	2803(13)	495(13)	43(4)
H(36)	-1492(14)	1295(12)	125(12)	38(4)
H(37)	-1018(13)	-325(12)	508(12)	35(4)
H(38)	212(12)	1516(11)	2671(11)	25(4)
H(39)	2208(13)	-177(12)	2393(13)	37(4)
H(40)	2403(14)	1(13)	3636(13)	43(5)
H(41)	3347(14)	587(12)	3142(12)	38(4)
H(42)	1838(13)	2154(12)	4193(12)	34(4)
H(43)	2298(13)	2861(13)	3426(12)	36(4)

H(44)	3621(14)	1603(13)	4797(13)	41(5)
H(45)	4122(15)	2245(13)	4006(13)	44(5)
H(46)	4194(15)	3897(14)	4863(13)	49(5)
H(47)	3965(19)	2245(16)	7122(18)	72(7)
H(48)	2700(20)	2531(18)	6883(18)	85(7)
H(49)	3053(18)	1693(18)	6158(17)	75(7)
H(50)	3403(18)	4464(15)	6905(15)	62(6)
H(51)	4680(20)	4249(17)	7312(18)	80(7)
H(52)	4343(17)	4903(16)	6304(16)	65(6)
H(53)	3717(14)	1681(13)	2168(12)	38(4)
H(54)	3455(14)	2863(13)	2246(13)	38(4)
H(55)	3234(13)	1625(13)	360(12)	37(4)
H(56)	3560(18)	2417(17)	-1069(16)	68(6)
H(57)	4460(16)	3550(14)	-751(14)	55(5)
H(58)	3111(18)	3530(16)	-1118(16)	65(6)
H(59)	3703(18)	4247(16)	1551(18)	71(6)
H(60)	4580(20)	4556(18)	937(18)	83(7)
H(61)	3290(30)	4660(30)	400(30)	150(14)
H(62)	-585(17)	-1879(15)	1044(16)	61(6)
H(63)	-857(14)	-2323(13)	2086(13)	44(5)
H(64)	-1626(16)	-1529(13)	1432(13)	48(5)
H(65)	-842(17)	204(16)	4363(17)	68(6)